

d) 以下を含む不適合事項の確認:

- i) 不適合についての詳細、
  - ii) 適用する監査基準または特定の法的要求事項、
  - iii) 法的要求事項に関連した相対的な重大さの程度、及び
  - iv) 必要なすべての是正処置計画書を提出する期日
- e) 品質目標に適合するための製造業者の品質システムの有効性
- f) 監査中に実施されたすべての是正処置の詳細
- g) 日程表を含むフォローアップ活動に関する、監査機関に対する勧告

監査機関は、監査終了後、速やかに、しかし6週間を超えることなく、監査チームよって上記の d)、e)及び g)項に関連してなされた不適合および勧告を当該製造業者に対して確認が提供されるべきである。例外的に、監査終了後、ある品質監査の観察結果について、それが不適合であるか否かを検証し、法的要求事項に照らしてその重大性を決定するため、その結果について調査を実施する必要がある場合には、その期間が延長されることがある。その場合、当該製造業者に対して速やかに遅滞の理由および変更後の確認の発行日を連絡すべきである。

### 11.3.3 報告書の配布(Report distribution)

監査報告書は、監査機関によって当該製造業者に送達または製造業者が入手できるようにすべきである。

監査報告書は、定められた期間内に速やかに発行されるべきである。もし定められた期間内に発行できない場合には、当該製造業者に遅延の理由を説明し、監査機関の法規則によって認められる場合には、発行日を再設定すべきである。

## 3.5 登録に関する決定

3.5.1 供給者の品質システムを登録するか否かの決定は、審査登録プロセスで収集した情報及び他の関連情報に基づいて、当該審査登録機関が行わなければならない。登録の決定を下す者は、当該審査に参加した者であってはならない。

3.5.2 審査登録機関は、登録の授与、維持、拡大、縮小、一時停止又は取消しを行う権限を外部の個人又は機関に委譲してはならない。

3.5.3 審査登録機関は、品質システムを登録する各供給者に対し、権限を与えられた者が署名した、例えば、書簡又は証明書のような登録文書を交付しなければならない。これらの文書では、以下の事項を記載することによって、供給者及び登録の対象となる各事業所を特定しなければならない。

- a) 名称及び所在地。
- b) 以下の事項を含む、授与された登録範囲。
  - i) 品質システムを審査登録するに当たって、基準とした品質システム規格及び該当する場合は、その他の規準文書。
  - ii) 製品、プロセス又はサービスの分類。
  - iii) 該当する場合は、供給する製品に対する規制要求事項、製品規格又はその他の規準文書。
- c) 登録の発効日付及び有効期間。

3.5.4 既に授与した登録に対する登録範囲の変更申請は、当該審査登録機関が処理しなければならない。審査登録機関は、範囲を変更して登録を授与すべきか否かを定めるために、どのような審査手順が適切あるかを決定し、その手順に従って実行しなければならない。

#### 11.4 監査報告書の保持(Retention of audit records)

監査機関は、適用すべき法的要求事項に定められている期間の間、監査文書を保持しなければならない。

#### 11.5 監査の完了(Audit completion)

監査は、製造業者への監査報告書提出をもって完了する。

### 3.6 サーベイランス及び再審査の手順

3.6.1 審査登録機関は、品質システムを登録した供給者が審査登録の要求事項に引き続き適合していることを検証するのに妥当な間隔で、定期的なサーベイランス及び再審査を実施しなければならない。

備考 定期的なサーベイランスの間隔が1年を超えると、多くの場合、この条項の要求事項を満たすとは考えられない。

3.6.2 サーベイランス及び再審査の手順は、この規格に規定された供給者の品質システムの審査に関する手順と整合するものでなければならない。

### 3.7 登録証及びロゴの使用

3.7.1 審査登録機関は、品質システム登録のマークやロゴの独占使用権及び表示を適切に管理しなければならない。

3.7.2 審査登録機関が品質システムが登録されていることを示すためにシンボル又はロゴを使用する権利を与えたときには、供給者は、指定されたシンボル又はロゴを、審査登録機関が書面で承諾した方式でだけ使用することができる。このシンボル又はロゴは、製品それ自体に付けたり、製品の適合性を示すと解釈されるような方法で使用させてはならない。

3.7.3 審査登録機関は、宣伝、カタログなどにおける、審査登録システムについての不正確な言及、又は登録証及びロゴの誤解を招くような使用に対して、相応の処置をとらなければならない。

備考 このような処置には、是正処置、登録証の取消し、違反の公表、及び必要に応じて他の法的手段をとることが含まれる。

### 3.8 供給者に対する苦情の記録の閲覧

審査登録機関は、品質システムを登録している、各供給者に対して、品質システム規格又は他の規準文書に従ってすべての苦情及び是正処置を記録し、当該審査登録機関が必要に応じて利用できるようにすることを要求しなければならない。

## **X I 【是正処置のフォローアップ】**

### 12. 是正処置のフォローアップ (Corrective action follow-up)

是正処置及びこれに関連して実施される次回監査は、製造業者と監査機関との間で合意された期間内に完了されるべきである。監査機関は、製造業者に対して是正処置の実施及び結果に関するフォローアップ報告書の提出を要求してもよい。監査機関は当該報告書を検討し、検討結果を製造業者にフィードバックすべきである。

## X II 【監査の方法】

### 5.2 品質マネジメントシステムおよびサブシステムの監査

監査に当たっては、規格の個々の要求事項に目を向けるよりも品質マネジメントシステムの総合的な有効性に焦点を当てるべきである。監査をより管理し易い部分に分けるため、主要な監査活動またはサブシステムが識別されている。これらのサブシステムは、医療機器製造業者の意見に基づき、米国の食品・医薬品局(FDA)が作成した「品質システム査察技法(QSIT)」に記載されている。

これらのサブシステムに対応するISO13485:2003及び21CFRパート820の各条文は以下の通りである。

サブシステム	対応又はリンクする ISO13485:2003の条文	対応する21CFR パート820の条文
1. マネジメント	4, 5, 6, 8	5, 20, 22, 25
2. 設計および開発	7	30
3. テクニカルファイル	4, 7	30, 181, 50*
4. 製造工程	6, 7, 8	50, 70, 72, 75, 80, 90, 20, 25, 30, 40, 100, 180
5. 是正処置および予防処置	4, 5, 6, 7, 8	90, 100, 198, 250, 803
6. 購買管理	7	50, 80
7. 文書および記録	2, 4 198, 200	40, 180, 100, 181, 184, 186
8. 顧客要求事項	7, 8	30, 100, 198
付属書3 滅菌工程	7, 8	50, 70, 72, 75, 90, 100, 140 150, 184

ISO13485:2003並びに21CFRパート820の条文及び小条文の詳細説明については、6.0章:監査のサブシステムを参照のこと。

\*FDAはテクニカルファイルを要求していないが、監査員がテクニカルファイルをチェックする際には、製造業者が品質システム規則(21CFRパート820)の一定の要求事項を満たしていることも併せて検証するであろう。

品質に関する主要なサブシステムは上記、1から5である。監査に当たっては、これらを最重視すべきである。他のサブシステムも状況によっては主要なサブシステムとして取り扱うことも必要となろう。このようなケースが必要となる購買管理には以下のようなものがある。

- 設計および製造など、主要な業務を委託するバーチャルな製造業者
- 滅菌工程を委託する製造業者
- ハイリスク医療機器の製造業者で重要な部品や組立て部品を外部から購買する場合

### 5.3 監査方法

法的監査の実施に当たっては、各種の方法がある。

- トップダウンアプローチは、法的監査を実施するに当たって、先ず、品質マネジメントシステムおよびそのサブシステム、即ちマネジメント、設計管理、テクニカルファイル、製造工程、是正および予防処置の仕組みを評価することから始める。監査対象のサブシステムを審査するに当たっては、製造業者が適切な手順を規定し、文書化することによって、基本的な要求事項に対処しているか否かを見極めなければならない。その際、その品質システムおよび各サブシステムに対して、PDCAサイクル(5.4章参照)を用いてプロセスアプローチが適用されているか否かをチェックすることが肝要である。

トップダウンアプローチを用いることにより、監査員は、先ず、製造業者が適切な手順および方針を確立していることを確認する。次に監査員は、記録を含む証憑類を審査し、製造業者が手順や方針を効果的に実施しているか否か、並びにその品質システムが法的要求事項を満たしているか否かを検証する。このアプローチの利点は、体系的かつ透明な監査プロセスを保証する均一な監査方法が適用されることであり、行政および製造業者双方にとって利点となる。

- ボトムアップアプローチとは、法的監査を実施するに当たって、先ず、発生した品質問題、即ち、医療機器事故報告書または不適合品の発生に目を向けることである。監査員は、このように先ず、ボトム（結果）から始め、問題発生の原因となった「製造業者の品質システムへ」と遡り、最後はトップに位置する「経営者の責任」へと至る監査方法である。

このアプローチの利点は、特定の品質問題およびその問題の原因によって影響を受けている監査対象のサブシステムやプロセスの有効性に関して、速やかに判断を下すことが可能となることである。他方、このアプローチの欠点は、監査員にとって完全な品質システムが如何に効果的に確立されているかを大局的見地から見極めることが極めて困難であることである。

- 3番目の方法として、上記2つのアプローチの組み合わせがある。監査員は先ず、最上段の「品質システム」から始める（トップダウン）。次に品質システムの実施面（例えば製造工程）に移り、最後に適正な手順に従っていることを検証する（ボトムアップ）。この組み合わせ方式の利点は、トップダウン方式またはボトムアップ方式に比べ一般に時間を節約できることである。更に、品質マネジメントシステムの有効性の評価と並行して特定な品質問題の原因究明もできるという利便さも兼ね備えている。

監査の目的および原因を考慮し、最も適切なアプローチを選択すべきである。特定の理由や査察事項がなければ、トップダウン方式が適切であろう。一般に初回監査は、トップダウン方式を用いるべきであろう。安全問題に関連して監査を実施する場合は、通常、ボトムアップ方式が採用される。

#### 5.4 プロセスに基づく監査

如何なる品質マネジメントシステム（サブシステムを含む）も、管理能力のあるプロセスとしての機能を有し、不適合品や正常からの乖離などの問題点を識別する能力をもち、併せて是正処置、予防処置が有効に働くことを保証している。法的監査員は、品質マネジメントシステムのすべてのサブシステムやプロセスが自己管理機能を有するプロセスとして組立てられていることをチェックすべきである。1例として、デミングのPDCAサイクルではこのようなプロセスは以下の要素で成り立っている。

- 計画する(Plan)  
製造業者は、その品質システムが法的要求事項に従って結果を生み出すことを可能にするための目標およびプロセスを確立しているか？  
その品質システムには、各種のサブシステム（例えば品質方針、マネジメントレビュー、品質監査手順を含むマネジメント）並びにプロセス（例えば医療機器の実現計画、設計管理、是正処置、予防処置、製造工程管理）が含まれる。
- 実施する(Do)  
製造業者は、品質システムおよびプロセスを確立しているか？
- チェック(Check)  
製造業者は、目標および法的要求事項に照らして、プロセスの監視及び測定結果をチェックしているか？ 製造業者は、内部監査およびマネジメントレビューを通して、その品質システムを定期的に評価しているか？

- 改善する(Act)

製造業者は、効果的な是正処置、予防処置を講じているか？ 監査員は、その企業が高品質で安全かつ有用な医療機器を提供し、適用すべき法令および規制に適合している旨、公言していることを確認する。

これらは、すべて監査を通して製造業者に質問すべき一般的事項である。

## 5.5 サンプルング

通常、法的監査に有用な審査のためのサンプルング記録には、リスクベース及び統計的手法の二通りの方法がある。監査員は、可能な場合、患者の安全に最も影響を及ぼす可能性のある要因に基づいてサンプルングの方法を選定すべきである。この場合、サンプルングテーブルは必要ではない。しかしながら、監査員は、常に統計的に有効なサンプルング手法を用いることが求められよう。この場合、付属書1の表1又は2を参照すればよい。更に、リスクベース及び統計的手法の組み合わせを用いてサンプルングを行うこともできる。

## 5.6 監査計画

GHTF指針「医療機器製造業者の品質システムに対する法的監査指針—パート1: 一般的要求事項(SG4N28R2)」に追加して、以下の事項にも考慮を払うべきである。

- 製造業者からの情報
  - 監査日数、監査頻度、現地監査実施時間の査定
- 更に考慮を払うべき事項については、6章に記述されている。

### A) 製造業者に要求すべき情報

計画段階では、GHTF指針「医療機器製造業者の品質システムに対する法的監査指針—パート1: 一般的要求事項」の11章1. 2. (SG4N28R2)に記載されているように、監査日数の査定、監査計画書の作成のために製造業者より、以下の情報を入力すべきである。

- a) 製造業者の名称、所在地
- b) 担当者名、電話、Fax番号及びeメールアドレス
- c) 監査の対象となる総従業員数(全シフトを含む)
- d) 製造する医療機器の範囲、クラス分類
- e) それらの医療機器(適用される場合)に対して発行されている承認書(即ちライセンス)の完全なリストを含み、法的要求事項の査定の対象となる国及び/又は地域のなかで販売されている、又は販売が予定されている機器の種類
- f) 監査対象のそれぞれの現場の所在地及び業務の内容
- g) それぞれの現場ごとの作業内容のリスト
- h) 特殊な製造工程即ち、ソフトウェア、滅菌等採用の有無
- i) 下請負契約者が行う作業項目のリスト、その所在地、これらのアウトソーシングに対して実施している管理の内容
- j) 他の監査機関、即ち、米国、豪州、欧州、カナダ、日本の監査機関が実施した監査結果存在の有無
- k) 製造した医療機器の据付、アフターサービス提供の有無
- l) 該当する場合、前回監査実施時期以降に加えられた変更の有無及びその内容

### B) 監査日数、監査頻度、現地監査実施時間の査定

#### 監査頻度

監査の頻度は、GHTF指針「医療機器製造業者の品質システムに対する法的監査指針—パート1: 一般的要求事項」の8章、「監査の種類」に記述されている各要因、並びに製造業者の操業歴に基づいて査

定する。

### 監査日数

監査日数の多寡は、監査を実施する行政機関並びに業界の双方に著しい影響を及ぼす。監査日数は、監査の種類、所定の法的要求事項、並びに機器の種類、クラス分類、機器の複雑性、製造業者の操業規模や操業内容の複雑性等を勘案して定める。

特にことわりがない限りこの章の規定は、初回監査及び定期監査のみに適用される。

### 監査頻度と監査日数の関係

監査を実施する頻度は、監査日数に影響を及ぼす。以下に示す年間の監査の頻度がISO/IECガイド62を適用するためのIAF指針のなかで参照すべき基本線となる。監査頻度の多少を考慮して監査日数を決めるべきである。

### 監査日数を査定する方法

監査機関が法的監査を計画する際には、医療機器製造業者の品質システムが、順守すべき法的要求事項に適合していることを適正に判定するため、監査チームに対して十分な時間が与えられよう留意すること。更に、国又は地域の法的要求事項への適合状況が評価が必要な場合には、監査時間の追加も認められなければならない。

ISO/IECガイド62を適用するためのIAF指針に記載されている表は、ISO9000シリーズに基づいて実施する初回監査に対する1監査員の作業必要日数の基本線を示すものであるが、この表が監査日数を決めるに当たって参考となろう。但し、この表は、医療機器の監査に伴う特別なニーズを反映したものではないため、ISO13485:2003及びその他の法的要求事項に対処するに当たっては、監査時間の追加が求められる。この指針文書は、定期監査のような他の種類の監査にも適用できる。

この監査時間に関する基本線は、監査前の準備、品質システム文書の事前審査、及び報告書作成に関連する活動も包含している。一方、この文書には、設計関連文書の審査、機器のタイプテスト、発売前承認申請など、同種の活動に要する時間は含まれていない。初回監査の基本線は、他の種類の監査、並びに監査日数の多少を査定するに当たって、付属書2に列記されている要因(但しこの要因は、規制要求に基づくもののみであるが)を考慮し、調整されるべきである。

### 現場監査時間の目標

サブシステムに対する初回現場監査を完了する目標時間は、以下の表2に示す時間配分に基づいていること。

表2: 現場監査時間の目標

サブシステム	目標時間	備考
マネジメント	5-10%	
設計開発管理	0-20%	法的要求事項に基づく
テクニカルファイル	5-20%	
製造工程	20-30%	
是正処置及び予防処置	10-30%	
購買管理	5-20%	要追加、対第三者製造業者
文書及び記録	5%	
顧客要求事項	5%	

現場監査における目標時間は、以下の要因により変動しよう。

— 監査の範囲

- 予定変更
- 遠隔地よりの情報の収集

### 5.7 監査活動のためのロジスティックスに関する指針

最も適切な方法で監査を実施するため、監査員が留意すべきポイントは以下の通りである。

- 初回会議において、製造業者内部及び環境の変更(例:組織、品質システム、施設、プロセス、製品)を積極的に聴取し、確認しておく。
- 製造業者の最高幹部や執行責任者の介入を必要最低限の留め、監査管理責任における弾力性を確保する。
- 可能な限り早期に、最新の監査で指摘された是正処置の効果的な実施状況を把握するため、フォローアップの結果をチェックする。
- 監査の開始と同時に倉庫をチェックし、後ほどフォローアップができるよう不適合品をチェックし、抜き取っておく(例:不適合資材、バッチレコード等)。
- 早期にトレーサビリティの状況を監査し、製品やサービスの追跡のための記録が前向き(例:模擬的なリコール)又は後ろ向きに確保され、維持されていることを確認する。又、早期に実施することにより、製造業者は適切な情報を入手し、必要なアクションを執るための時間が十分与えられることになる。
- 定期監査の場合、設計及び管理上のプロセス、又は製造及びその関連業務に焦点を絞る。
- 内部監査、苦情処理、CAPA、マネジメントレビューの監査は必ず実施する。
- 文書管理、教育・訓練の監査は最後に実施し、監査の際に採取した不適合品のフォローアップを効果的に実施する。
- 国や地域の法令や規制等によって上記の順序に従えない場合もあろうが、如何なる監査であっても、時間を浪費しないよう留意すべきである。

監査に当たって監査チームは、上記のポイントを十分考慮すべきであるが、各サブシステムに対する監査の順序は、状況に応じ、弾力的に対応すること。

### 5.8 連携業務

通常の監査では、多くの時間をサブシステム内のプロセスの審査に割いているが、ここで銘記すべきことは、各サブシステム間、並びに異なったプロセス間に跨る連携業務が存在することである。これらの連携業務には、明確に特定できない場合もあるが、監査に当たっては、チェックすべきである。

#### 連携業務の例

- 是正処置及び予防処置とマネジメントの間に存在する連携業務: CAPAの情報をマネジメントに報告し、適切なマネジメントレビューが実施できるようにする。
  - 設計・開発管理と購買管理との間に存在する連携業務: 部品や組立て品の供給者の選定に用いる設計からのアウトプット情報を所定の購買要求事項として選定された供給者に連絡する。
- 一つのプロセスの中で、ある段階のアウトプットが次の段階のインプットになるため、通常、これらの段階は相互に結びついており連携業務が発生する。プロセスベースの監査では、これらの結びつきは監査員によって把握されよう。

中には、例えば、設計からのアウトプットが製造へのインプットになるなど、プロセス間の結びつきが極めて明確なものもある。この二つに跨る連携業務については、それぞれのパート(即ち設計及び製造)を監査する際にチェックし、連携業務が機能しており、品質システムが首尾一貫して確保されていることを検証すべきである。

連携業務が不明確なものもあるが、それらを特定し、監査の対象とすべきである。例えば、完成品の中に不適合品を発見した場合、この瑕疵は貯蔵中、又は製造中に発生したのか、或いは最終検査漏れ、又は設計によるものかを明確にする必要がある。

サブシステム間にも連携業務が存在する。例えば、欠陥部品が製造工程に混入した場合、問題の発生原因は、その供給者にあるのか、受入れ検査か、不適切なデータを供給者に与えたためか、或いは設計に問題があったのか、などを特定する必要がある。

このような問題が発生した場合、製造業者は、必ずCAPA報告書を作成するというシステムが確立されていなければならない。

## 6.0 サブシステムの監査

### 6.1 マネジメント

### 6.2 設計・開発

### 6.3 テクニカルファイル

### 6.4 製造工程

### 6.5 是正処置及び予防処置(CAPA)

### 6.6 購買管理

### 6.7 文書及び記録

### 6.8 顧客要求事項

付属書1:二項段階サンプリング計画

付属書2:監査日数の査定当たって考慮すべき要素

付属書3:滅菌工程

[以上本文を省略]