

GMP 基準と ISO13485 条項比較

平成 16 年 12 月 17 日に公示された「医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準（厚生労働省令第 169 号）」の条項と ISO13485 の条項対比表を示す。

医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準(厚生労働省令第 169 号)	医療機器—品質マネジメントシステム(ISO 13485:2003)	医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準(厚生労働省令第 169 号)	医療機器—品質マネジメントシステム(ISO 13485:2003)
総則		第五節 製品実現	7 製品実現
第一条(趣旨)		第二十六条(製品実現計画)	7.1 製品実現の計画
第二条(定義)	3 定義	第二十七条(製品要求事項の明確化)	7.2 顧客関連のプロセス 7.2.1 製品に関連する要求事項の明確化
第三条(適用の範囲)	1 適用範囲	第二十八条(製品要求事項の照査)	7.2.2 製品に関連する要求事項のレビュー
第二章 医療機器製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理	1 適用範囲	第二十九条(製品受領者との情報の伝達)	7.2.3 顧客とのコミュニケーション
第一節 通則	1.1 一般	第三十条(設計開発計画)	7.3 設計・開発 7.3.1 設計・開発の計画
第四条(適用)	1.2 適用	第三十一条(設計開発に係る工程入力情報)	7.3.2 設計・開発へのインプット
	2 引用規格	第三十二条(設計開発に係る工程出力情報)	7.3.3 設計・開発からのアウトプット
第二節 品質管理監督システム	4 品質マネジメントシステム	第三十三条(設計開発照査)	7.3.4 設計・開発のレビュー
第五条(品質管理監督システムに係る要求事項)	4.1 一般要求事項	第三十四条(設計開発の検証)	7.3.5 設計・開発の検証
第六条(品質管理監督システムの文書化)	4.2 文書化に関する要求事項 4.2.1 一般	第三十五条(設計開発バリデーション)	7.3.6 設計・開発の妥当性確認
第七条(品質管理監督システム基準書)	4.2.2 品質マニュアル	第三十六条(設計開発の変更の管理)	7.3.7 設計・開発の変更管理
第八条(文書の管理)	4.2.3 文書管理	第三十七条(購買工程)	7.4 購買 7.4.1 購買プロセス
第九条(記録の管理)	4.2.4 記録の管理	第三十八条(購買情報)	7.4.2 購買情報
第三節 管理監督者の責任	5 経営者の責任	第三十九条(購買物品の検証)	7.4.3 購買製品の検証
第十条(管理監督者の関与)	5.1 経営者のコミットメント	第四十条(製造及びサービス提供の管理)	7.5 製造及びサービス提供の管理 7.5.1 製造及びサービス提供の管理 7.5.1.1 一般要求事項
第十一条(製品受領者の重視)	5.2 顧客重視	第四十一条(製品の清浄管理)	7.5.1.2 製品及びサービス提供の管理—固有要求事項 7.5.1.2.1 製品の清浄性及び汚染管理
第十二条(品質方針)	5.3 品質方針	第四十二条(設置業務)	7.5.1.2.2 据付け活動
第十三条(品質目標)	5.4 計画 5.4.1 品質目標	第四十三条(附带サービス業務)	7.5.1.2.3 付帯サービス活動
第十四条(品質管理監督システムの計画の策定)	5.4.2 品質マネジメントシステムの計画	第四十四条(滅菌製品の製造管理)	7.5.1.3 滅菌医療機器に対する特別要求事項
第十五条(責任及び権限)	5.5 責任、権限及びコミュニケーション 5.5.1 責任及び権限	第四十五条(製造工程等のバリデーション)	7.5.2 製造及びサービスの提供に関するプロセスの妥当性確認 7.5.2.1 一般要求事項
第十六条(責任技術者)	2. 管理責任者	第四十六条(滅菌工程のバリデーション)	7.5.2.2 滅菌医療機器に対する固有の要求事項
第十七条(内部情報伝達)	3. 内部コミュニケーション		
第十八条(管理監督者照査)	5.6 マネジメントレビュー 5.6.1 一般		
第十九条(管理監督者照査に係る工程入力情報)	5.6.2 マネジメントレビューへのインプット		
第二十条(管理監督者照査に係る工程出力情報)	3. マネジメントレビューからのアウトプット		
第四節 資源の管理監督	6 資源の運用管理		
第二十一条(資源の確保)	6.1 資源の提供		
第二十二条(職員)	6.2 人的資源 6.2.1 一般		
第二十三条(教育訓練等)	6.2.2 力量、認識及び教育・訓練		
第二十四条(業務運営基盤)	6.3 インフラストラクチャー		
第二十五条(作業環境)	6.4 作業環境		

医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準(厚生労働省令第169号)	医療機器-品質マネジメントシステム(ISO 13485:2003)
第四十七条(識別)	7.5.3 識別及びトレーサビリティ 7.5.3.1 識別
第四十八条(追跡可能性の確保)	7.5.3.2 トレーサビリティ 7.5.3.2.1 一般
第四十九条(特定医療機器に係る製品の追跡可能性の確保)	7.5.3.2.2 能動植込み医療機器及び植込み医療機器固有の要求事項
第五十条(製品の状態の識別)	7.5.3.3 状態の識別
第五十一条(製品受領者の物品)	7.5.4 顧客の所有物
第五十二条(製品の保持)	7.5.5 製品の保存
第五十三条(設備及び器具の管理)	7.6 監視機器及び測定機器の管理
第六節 測定、分析及び改善 第五十四条(監視測定、分析及び改善)	8 測定、分析及び改善 8.1 一般
第五十五条(製品受領者の意見)	8.2 監視及び測定 8.2.1 フィードバック
第五十六条(内部監査)	8.2.2 内部監査
第五十七条(工程の監視測定)	8.2.3 プロセスの監視及び測定
第五十八条(製品の監視測定)	8.2.4 製品の監視及び測定 8.2.4.1 一般
第五十九条(特定医療機器に係る製品の監視測定)	8.2.4.2 能動植込み機器及び植込み医療機器の固有の要求事項
第六十条(不適合製品の管理)	8.3 不適合製品の管理
第六十一条(データの分析)	8.4 データの分析
第六十二条(改善)	8.5 改善 8.5.1 一般
第六十三条(是正措置)	8.5.2 是正処置
第六十四条(予防措置)	8.5.3 予防処置

設計開発に関する ISO 13485:2003 の要求事項及び ISO 14969:2004 の指針内容

7.3 設計・開発

7.3.1 設計・開発の計画

ISO 13485:2003, 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

7.3 設計・開発

7.3.1 設計・開発の計画

組織は、設計・開発に対して“文書化された手順”を確立すること。

組織は、製品の設計・開発の計画を策定し、管理すること。

設計・開発の計画において、組織は次の事項を明確にすること。

- a) 設計・開発の段階
- b) 設計・開発の各段階に適したレビュー、検証及び妥当性確認並びに設計移管活動（参考を参照）
- c) 設計・開発に関する責任及び権限

組織は、効果的なコミュニケーションと責任の明確な割当てとを確実にするために、設計・開発に関与するグループ間のインターフェースを運営管理すること。

策定した計画を文書化し、設計・開発の進行に応じて、適宜更新すること（4.2.3 参照）。

参考 設計・開発プロセスにおける設計移管活動では、設計・開発のアウトプットが最終的な製造用文書になる前に、それが製造に適していることを検証することを確実にする。

本技術報告書の 5.4.2 及び 7.1 に示した指針もあてはまる。

設計・開発計画は、設計プロセスを適切に管理し、医療機器の品質目標を確実に達成するために必要である。本計画は、組織の品質マネジメントシステムの品質計画及び製品実現ための要求事項（設計・開発管理を含む）に関する規定と一致すべきである。

通常、設計・開発計画においては以下の要素に言及する：

- a) 設計・開発プログラムの目標・目的を述べること；すなわち、開発されるものはなにか；
- b) 製品の参入を予定する市場（少なくとも大まかな事前の査定）；

- c) 設計・開発の管理が該当する品質マネジメントシステムの文書、手順、結果記録の指定；
- d) 設計・開発段階（供給者との連絡担当者を含む）における品質保証に関する組織の責任の所在の指定；
- e) 実施される主要なタスク（もしくは設計・開発管理の段階／フェーズ）、各タスクから生じることが予測されるアウトプット（提出書類及び記録）、各タスクまたは段階／フェーズの完了のための個人または組織の責任（職員及び資源）の指定；
- f) プログラム全体の時間的制約を満たすための主要なタスクまたは段階／フェーズのスケジュール；
- g) 製品規格の開発、検証、妥当性確認、および製造関連活動に適切な既存及び予想される測定機器・監視機器の指定（本技術報告書の 7.6 に示した指針も参照）；
- h) 各タスクまたは段階／フェーズに適したレビュー担当者の選定、レビューチームの構成、レビュー担当者が従うべき手順；
- i) リスクマネジメント活動；
- j) 供給者の選定。

計画を立てることによって、予測可能な時間枠及び記録を規定する一方で、設計・開発プロセス全体にわたる管理を行なうためのマネジメントが可能となる。計画を立てることで、設計・開発チームメンバーに方針、手順、目標が明確に伝えられ、このすべてを達成することが可能になる。また、計画が品質マネジメントシステムの目標とどの程度一致しているかを量る根拠にもなる。

設計プロセスの実施に必要な詳細レベルまで明確に、設計・開発活動を特定すべきである。設計・開発をどこまで計画するかは、開発組織の規模と開発する製品の複雑さに応じて異なる。ある組織は、すべての設計・開発活動に該当する方針及び手順を文書化している。組織によっては、特定の開発プログラムのそれぞれについて、プロジェクトによって異なる要素を詳細に規定し、一般的方針及び手順を参照として組み込んだ計画を作成することもできる。または、包括的な設計・開発計画を作成し、これを個々のプロジェクトに固有のものに調整している組織もある。

設計管理とプロセス開発の相互関係が非常に密接になり得る技術もあれば、相互関係がほとんどない技術もある。製品は製造プロセスの変動に耐えられるほど頑健に設計されるべきであり、製造プロセスは、適切に機能する安全な製品を継続的に確実に製造することができ、またそうあり続けるべきである。このため、製品開発とプロセス開発活動は非常に大きな相互関係があることが多い。

設計から製造への移行は、規格及び手順のレビューと承認後に行なうべきである。製品実現の計画には、製造（製造適応性、部品／材料の入手可能性、製造施設に必要なもの、オペレータの訓練等）及び考えられる一貫性評価要求事項（手順、方法、設備）についての考慮を含めるべきである。この計画には、製品実現に関連した特定のプロセスまたは手順に各規格が正しく組み込まれていることを確実にするため、すべての規格を含めるべきである。これを怠った場合、不適切なグレードまたは量の原料の購買、不適切な製造方法、妥当ではないプロセス、不明な作業指示書、不正確な表示等の理由のために製造の遅延及び不適合製品をもたらす可能性がある。規格、方法、手順の適切性は、プロセスの妥当性確認を通して実証することができる（7.5.2 参照）。

7.3.2 設計・開発へのインプット

ISO 13485:2003, 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

7.3.2 設計・開発へのインプット

製品要求事項に関連するインプットを明確にし、記録を維持すること（4.2.4 参照）。インプットには次の事項を含めること。

- a) 意図した仕様に応じた、機能、性能及び安全性要求事項に関する要求事項
- b) 適用される法令・規制要求事項
- c) 適用可能な場合は、以前の類似した設計から得られた情報
- d) 設計・開発に不可欠なその他の要求事項
- e) リスクマネジメントからのアウトプット

これらのインプットについては、その適切性をレビューし、承認すること。

要求事項は、漏れがなく、あいまい(曖昧)ではなく、かつ相反することがないこと。

7.3.2.1 一般

本技術報告書の 7.2.1 に示した指針も適用する。

通常、設計・開発へのインプットは、製品要求事項の規格の形式をとるか、及び／又は用途、形状、構成、組み込まれた要素、その他の設計特性に関連する規格を示した製品関連文書の形式をとる。設計・開発へのインプットは、設計活動が効果的に実施されるよう、また設計に関する決定、設計の検証、設計の妥当性確認に対する一貫性のある根拠となるよう、必要なレベルまで指定すべきである。

設計・開発へのインプットは、すべての要求事項を可能な限り詳細に記述すべきである。

満たすべき顧客、法令、規制の要求事項に関して顧客と組織との間で合意した詳細を含めるべきである。設計へのインプットの記録には、他の設計・開発活動時のフィードバックを通して特定された不完全、不明瞭、または矛盾する要求事項の解決策も含めるべきである。設計・開発へのインプットでは、設計基準、材料、開発と分析に必要なプロセス（その実行可能性と適切性を検証するための検査のプロトタイプを含む）を特定すべきである。設計へのインプットは、定期的更新を促進するような方法で作成すべきである。設計へのインプットを変更する必要がある場合、インプットの変更に至った理由、変更の責任者、通知する必要がある者を記録に示すべきである。この方法で作成された設計・開発へのインプットは、設計が完成に向けて進行するに際し、最終的な最新の参照文書となる。

通常、組織が定義、レビュー、承認、記録する設計・開発へのインプットの例には以下が挙げられる

- －医療機器の意図した用途、
- －医療機器使用の為の指示、
- －性能に関する要求、
- －性能に関する要求事項（通常の使用、保存、取扱い、保守を含む）、
- －ユーザー及び患者に対する要求事項、
- －物理学的特性、
- －人的要因／有用性に関する要求事項、
- －安全性及び信頼性に関する要求事項、
- －毒性及び生体適合性に関する要求事項、
- －電磁適合性に関する要求事項、
- －限度／許容範囲、
- －使用する測定及び監視機器、
- －ハザード／リスク分析から示唆されたリスクマネジメントまたはリスク低減方法、
- －旧製品について報告義務のある有害事象（参照 8.5.1）／苦情／不具合、
- －他の既存データ、
- －旧設計に関する文書、
- －付属品及び補助装置に関する適合性の要求事項、
- －用途の環境に関する適合性の要求事項、
- －包装及び表示（予測しうる誤用に関する考慮を含む）、
- －顧客／ユーザーの訓練に関する要求事項、
- －参入予定市場の規制及び法令の要求事項、
- －関連する自主基準（業界基準、国、地域または国際的基準、「調和させた」基準及び他のコンセンサス基準）、
- －製造プロセス、

- －滅菌に関する要求事項、
- －経済及び費用面、
- －医療機器の耐用期間に関する要求事項、
- －付帯サービスの必要性。

設計・開発へのインプットに関する文書は、設計・開発レビューの完了時に必要に応じて更新及び再発行されるべきである。設計・開発プロセス中に設計・開発インプットが発展するに従い、そのインプットにおける「承認された」すべての変更の記録を保管すべきである。

設計・開発インプット段階で、後の製造（製造適合性、部品／材料の入手可能性、製造設備の必要性、オペレータの訓練等）及び考えられる一貫性評価要求事項（手順、方法、設備）に考慮するならば、設計移管プロセス（参照 7.3.1）はより円滑に進むと思われる。従って、設計・開発の計画中にプロセスの妥当性確認の必要性を考慮すべきであり、これは設計・開発へのインプットに重要である。

7.3.2.2 包装

設計・開発へのインプット活動では、包装に関する要求事項も検討すべきである。通常、包装材料、包装プロセス条件、製造中に予想される保管・取扱い条件、倉庫保管と流通を考慮する。

該当する場合、以下の事項について考慮すべきである：

- －医療機器と包装プロセスとの適合性；
- －滅菌プロセスとの適合性；
- －輸送ハザード試験／出荷試験；
- －滅菌医療機器の場合、包装材料の微生物障壁特性；
- －必要に応じて、破損を防ぎ、滅菌性または清浄度を維持するための一次容器／包装の完全性。

参考 最終的に滅菌される医療機器の包装に関する追加情報は ISO 11607 に記載されている。

7.3.2.3 表示

表示の内容は、規制要求事項、一般基準、医療機器に関する基準に指定されていることがある。異なる言語を使用する国に医療機器を供給する場合、また表示に使用する言語が指定されている場合、指定された言語に精通し、医療機器に関する専門知識を有する者が

表示の翻訳を確認することが望ましい。

該当する場合、国際シンボルマークの使用によって翻訳の問題が軽減できるが、医療機器を市販する国の規制当局の適切な承認が得られている場合にのみ、このようなシンボルマークを使用すべきである。シンボルマークの使用を決定する前に、製造物責任の観点からも考慮が必要な場合もある。

参考 医療機器におけるシンボルマークの使用に関する追加情報は、ISO 15223 及び EN 980 に記載されている。

7.3.3 設計・開発からのアウトプット

ISO 13485:2003, 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

7.3.3 設計・開発からのアウトプット

設計・開発からのアウトプットは、設計・開発へのインプットと対比した検証ができるような様式で提示されること。また、次の段階に進める前に承認を受けなければならない。

設計・開発からのアウトプットは、次の状態であること。

- a) 設計・開発へのインプットで与えられた要求事項を満たす。
- b) 購買、製造及びサービス提供に対して適切な情報を提供する。
- c) 製品の合否判定基準を含むか又はそれを参照している。
- d) 安全な使用及び適正な使用に不可欠な製品の特性を明確にする。

設計・開発のアウトプットの記録は、維持すること (4.2.4 参照)。

参考 設計・開発からのアウトプットの記録には、仕様書、製造手順書、図面、技術日誌又は研究日誌がある。

設計・開発からのアウトプットは、購買、製造、検査と試験、据付、付帯サービス、付帯サービス提供に用いる製品要求事項である。

設計・開発プロセスを通して、組織は設計説明書に含まれる要求事項をアウトプットに変換する。設計・開発からのアウトプットは設計・開発へのインプットの要求事項と対比して検証及び妥当性確認ができるような形式で記録すべきであり、合否判定基準を含めるか、もしくは参照する必要がある。

設計・開発からのアウトプットには以下が挙げられる

- －原料、構成部品部品、部分組立て品の規格、
- －設計図及び部品表、
- －顧客訓練用資料／材料、
- －プロセス及び材料仕様書、
- －完成医療機器、
- －製品及びプロセスソフトウェア、
- －品質保証手順（合否判定基準を含む）、
- －製造及び検査手順、
- －当該医療機器に必要とされる作業環境要求事項、
- －包装及び表示に関する規格、
- －特定及びトレーサビリティに関する要求事項（必要に応じて手順を含む）、
- －据付及びサービスの手順及び資材、
- －適切な場合、医療機器の販売を予定する国等の規制当局提出用の文書作成、
- －設計・開発計画に従って各設計が開発され、検証されたことを実証する記録／ファイル。

7.3.4 設計・開発のレビュー

ISO 13485:2003, 医療機器－品質マネジメントシステム－規制目的のための要求事項

7.3.4 設計・開発のレビュー

設計・開発の適切な段階において、次の事項を目的として、計画されたとおりに(7.3.1 参照)体系的なレビューを行うこと。

- a) 設計・開発の結果が要求事項を満たせるかどうかを評価する。
- b) 問題を明確にし、必要な処置を提案する。

レビューへの参加者としては、レビューの対象となっている設計・開発段階に関連する部門の代表及び他の専門家が含まれていること (5.5.1, 6.2.1 参照)。

このレビューの結果の記録及び必要な処置があればその記録を維持すること (4.2.4 参照)。

7.3.4.1 一般

設計・開発レビューの時期は、設計・開発対象の製品の完成度と複雑さによって決まる。

定められた設計・開発段階 (参照 7.3.1) でのレビューでは、該当する場合、以下のような問題について検討することができる

- a) 設計は、製品について指定された要求事項を満たしているか？
- b) インプットは設計・開発タスクの遂行に適切であるか？
- c) 製品の設計と処理能力は適合しているか？
- d) 安全性の問題が検討されたか？
- e) 製品が環境に及ぼす可能性がある影響はどのようなものか？
- f) 設計は機能及び使用面での要求事項を満たしているか（例、性能、信頼性の目標）？
- g) 適切な材料が選択されているか？
- h) 適切な施設が選択されているか？
- i) 材料、構成部品及び／又は付帯サービスの要素の十分な適合性があるか？
- j) 設計が予測されるすべての環境及び負荷条件を満たしているか？
- k) 構成部品または付帯サービス要素が標準化され、これらが信頼性、利用可能性、保守性を提供しているか？
- l) 互換性及び交換についての許容範囲及び／又は構成の規定があるか？
- m) 設計を実行するための計画が技術的に実行可能であるか（例、購買、製造、据付、検査と試験）？
- n) コンピュータソフトウェアが設計の計算、モデリングまたは分析に用いられている場合、ソフトウェアは適切に妥当性確認、承認、検証され、コンフィグレーション管理下に置かれているか？
- o) このようなソフトウェアへのインプット及びアウトプットが適切に検証及び文書化されているか？
- p) 設計・開発プロセスで立てられた仮定が妥当であるか？
- q) モデルまたはプロトタイプ試験の結果が考慮されているか？
- r) リスクマネジメント活動が実施されているか、また実施されている場合、適切なものであるか？
- s) 表示が適切であるか？
- t) 設計によって合理的に医療上の使用意図が達成されるか？
- u) 包装が適切であるか（特に滅菌医療機器の場合）？
- v) 滅菌プロセスが適切であるか？
- w) 医療機器が滅菌方法に適合しているか？
- x) 設計・開発プロセスにおいて変更とその影響がどのように管理されているか？
- y) 問題が特定され、是正されているか？
- z) 製品が検証及び妥当性確認の目標を満たしているか？
- aa) 計画された設計・開発プロセスの進展はどうか？
- bb) 設計・開発プロセス改善の機会はあるか？

7.3.4.2 他の専門家

レビュー対象の設計・開発に直接関係する、組織の職務を代表する者に加えて、ISO 13485では「他の専門家」に関する要求事項では、組織がレビュー対象の設計・開発情報を理解できる者を加えることを義務付けている。

一部の国及び地域の規制当局では、「他の専門家」に加えてレビュー対象の設計・開発段階に直接的責任を持たない者を必要とすることがある。

7.3.5 設計・開発の検証

ISO 13485:2003, 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

7.3.5 設計・開発の検証

設計・開発からのアウトプットが、設計・開発へのインプットで与えられている要求事項を満たしていることを確実にするために、計画されたとおりに（7.3.1 参照）検証を実施すること。この検証の結果の記録及び必要な処置があればその記録を維持すること（4.2.4 参照）。

設計・開発の検証は、設計・開発からのアウトプットが、指定された要求事項（設計・開発へのインプット）に適合することを確実にするために必要である。

該当する場合、検証活動として以下が含まれることもある

- 試験（例、ベンチテスト、実験室での分析）、
- 別の方法による計算、
- 実績のある設計との比較、
- 検査、
- 文書のレビュー（例、規格、設計図、計画、報告書）。

設計・開発の検証のある段階で試験と実証を行う場合、実際の使用状況の全範囲を代表する条件下で製品の安全性と性能を検証すべきである。

設計・開発の検証の形式として別法による計算または実績のある設計との比較を行う場合、別の計算法及び／又は実績のある設計の適切性をレビューすべきである。このレビューでは、別の計算法または実績のある設計との比較が、実際に検討中の設計にとって科学的に妥当な検証方法であることを確認すべきである。

7.3.6 設計・開発の妥当性確認

ISO 13485:2003, 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

7.3.6 設計・開発の妥当性確認

結果として得られる製品が、指定された用途又は意図された用途に応じた要求事項を満たし得ることを確実にするために、計画した方法（7.3.1参照）に従って、設計・開発の妥当性確認を実施すること。製品の引渡し又は提供の前に、妥当性確認を完了すること（参考1参照）。

妥当性確認の結果の記録及び必要な処置があればその記録を維持すること（4.2.4参照）。

設計・開発の妥当性確認の一部として、組織は、国又は地域の法令の要求に基づいて（参考2参照）、医療機器の臨床評価及び／又は性能評価を実施すること。

参考1 医療機器の妥当性確認が、使用場所における組立て及び据付けの後のみ実施できる場合、製品が正式に顧客に移管されるまで、製品の引渡しが完全であるとはみなさない。

参考2 臨床評価及び／又は性能評価の目的のための医療機器の提供は、引渡しとはみなさない。

設計・開発の検証が成功した後は、完成した医療機器について、実際の使用条件または模擬使用条件下で設計・開発の妥当性確認を実施すべきである。しかし、最終段階で妥当性を確認することが不可能または実際的でない特性がある場合、製品開発の比較的早い段階で妥当性確認を実施する必要がある。

設計・開発の妥当性確認は、設計・開発からのアウトプットが設計・開発へのインプットを満たすことを検証する技術的問題の範囲を超え、医療機器がユーザーの要求事項及び予定ユーザーの手にある用途を満たすことを確実にすることを目的としている。これには、予定ユーザーの知識と能力、操作説明、他のシステムとの互換性、使用予定環境、製品の使用に関する制限についての検討が含まれる。

一部の国または地域の規制では、設計・開発の妥当性確認の一環として臨床評価を要求している。医療機器が意図した通りに確実に機能させるための臨床評価には、以下（1つまたは複数）が挙げられる：

- －設計・開発中の医療機器に関連した適切な科学文献の重要かつ慎重な分析；
- －同様の設計及び／又は材料が臨床的に安全であることを示す既存の証拠；
- －臨床調査（または試験）。

臨床評価に関する追加の指針については、ISO 14155-1 を参照のこと。

妥当性確認に用いる医療機器は、当該製品について「最終」と指定された条件下で製造されるべきである（例、製造設備またはプロセスが妥当性確認用の製造と市販用製造の間で変更される可能性があることを認識した初期製造ユニット）。妥当性確認は実際の使用条件または模擬使用条件下で実施すべきであり、これには国または地域の規制に従った臨床調査が含まれる。最終製品およびそのプロセス条件を代表する製品を用いて実施されなかった場合、もしくは実際の使用条件または模擬使用条件下で実施されなかった場合、多くの妥当性確認が不適切であったり、誤った結果になる可能性があるため、これらの点は重要である。

体外診断に用いる医療機器の場合、性能の評価は、医療機器を医学的分析用実験室または組織の敷地外の他の適切な環境において意図した通りに確実に機能させるため実施されるインビトロ試験からなる。

7.3.7 設計・開発の変更管理

ISO 13485:2003, 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項

7.3.7 設計・開発の変更管理

設計・開発の変更を明確にし、記録を維持すること。変更に対して、レビュー、検証及び妥当性確認を適宜行い、その変更を実施する前に承認すること。設計・開発の変更のレビューには、その変更が、製品を構成する要素及び既に引き渡されている製品に及ぼす影響の評価を含めること。

変更のレビューの結果の記録及び必要な処置があればその記録を維持すること(4.2.4 参照)。

7.3.7.1 製品の設計は、様々な理由のため変更または修正される可能性がある。変更は設計・開発フェーズ中または終了後に生じる可能性がある。以下に例を示す、

- 設計・開発レビュー（7.3.4 参照）、設計・開発の検証（7.3.5 参照）または設計・開発の妥当性確認（7.3.6 参照）の後必要とされた変更、
- 後に発見された設計フェーズ中の脱落または過誤（例、計算、材料の選択など）、
- 設計・開発フェーズ後に発見された製造、据付及び／又はアフターサービスの問題、
- エンジニアリングからの変更要請、
- リスクマネジメント活動に応じて必要とされる変更、

- －顧客または供給者からの要請による変更、
- －是正または予防処置のために必要な変更（8.5 参照）、
- －安全性、規制、その他の要求事項を満たすために必要とされる変更、
- －製品の機能または性能の改善。

7.3.7.2 ひとつの特性の改善が別の特性に予期しない悪影響を及ぼすことがある。この状況を避けるため、例えば、以下について考慮すべきである。

- a) 製品は引き続き製品要求事項に適合しているか？
- b) 製品は引き続き製品規格に適合しているか？
- c) 用途に影響があるか？
- d) 既存のリスクアセスメントに悪影響があるか？
- e) 製品またはシステムの様々な構成部品に影響があるか？
- f) さらなるインターフェース設計の必要性があるか（例、製品またはシステムの他の構成部品との物理的接触）？
- g) 変更が製造、据付または使用における問題をもたらすか？
- h) 設計は引き続き検証可能であるか？
- i) 変更は製品の規制状態に影響を及ぼすか？

Ⅱ. 分担研究報告書

2. 体外診断薬に関する品質システム要件

前川 雅男

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

分担研究報告書

医療機器分野における品質システムガイダンスの作成に関する研究

体外診断薬に関する品質システム要件

分担研究者 前川 雅男 日本臨床検査薬協会 常務理事

研究要旨 医療機器の開発は目覚ましい一方、安全性及び信頼性の高い医療機器が臨床の場へ導入されることが期待されている。医療機器の品質管理システムとして、国際基準である ISO13485 が規制されているところである、しかし、ISO13485 は、総論的な品質管理システムであることから、これをもとに、個別の医療機器における品質管理システムのうち、薬事法上の承認申請において満たしておくべき品質管理システムを、医療機器（材料系、機器系）について行うとともに、体外診断用医薬品にあっても、かかる研究を行い、必要とされる要件の提案を行うものである。

協力研究者

近見永一	第一化学薬品(株)	法規室
内堀勝典	極東製薬工業(株)	品質管理部
野澤近太郎	関東化学(株)	生産本部
上甲修三	シスメックス(株)	試薬生産本部
岡本剛	和光純薬工業(株)	薬務部
杉山幸司	扶桑薬品工業(株)	研究開発センター
森屋忠重	(株)シノテスト	薬事部
太田憲之	テュフ ジャパン(株)	
中野泰子	昭和大学薬学部	医薬情報科学教室

イクルコストの明確化、設計・開発の標準化とともに開発の安定化・効率化が進むことが期待される。本研究では、このような事象を勘案しながら、医療機器及び体外診断用医薬品において承認申請前に必要とされる品質管理システムにつき、科学的根拠を明確にしたガイダンス的な評価手法を3年計画で確立し、承認申請前に求められるべき品質管理システムのガイダンスを提供することを目的とする。

本年度は、ガイダンス作成のための検討として次のような調査及び資料の作成を行った。

- 1) 体外診断用薬品のライフサイクルの調査
- 2) 改正薬事法による厚生労働省令第169号 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP）の体外診断用医薬品への適用の調査
- 3) 体外診断用医薬品に適用される厚生労働省令第169号 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準と体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理基準（自主基準）との対比
- 4) EUにおいて体外診断薬に求められる要求事項の調査

A. 研究目的：

承認申請後の品質管理システムは、薬事法上、許可要件となっていることから、法に適合することが不可欠であるが、承認取得前にあっては、そうした概念が必ずしも明確でない。そのため、品質管理システムとして満たすべきものを定めておくことで、製品の安全性及び品質を確保する必要がある。

事業者において、科学的根拠に基づいた事前の品質管理システムの設定が可能となることにより、安全性及び品質の確保、ライフサ

- 5) E Uにおいて求められる技術文書への要求事項の調査
- 6) 改正薬事法において承認申請時に添付すべき資料とE Uとの比較
- 7) 改正薬事法において承認申請時に求められる資料の事例の検討

B. 研究方法：

- 1) 体外診断用医薬品のライフサイクルの調査については、市場調査から製品上市までのプロセスと厚生労働省令第169号医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP）の要求事項との関係を調査した。
- 2) 改正薬事法による厚生労働省令第169号医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP）の体外診断用医薬品への適用については、GMPを第八十条の準用規定に従い体外診断用医薬品への適用を確認した。
- 3) 体外診断用医薬品に適用される厚生労働省令第169号医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準／体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理基準（自主基準）との対比については、厚生労働省令第169号医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP）のうち、第八十条の準用規定により体外診断用医薬品に適用される条項について、昭和62年1月20日薬監第4号体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理基準（自主基準）について、のうち、全く該当しない（新たな要求事項）を調査した。
- 4) E Uにおいて体外診断薬に求められる要求事項の調査については、IVDD Consolidated TEXT produced by the CONSLEG system of the Official

Publications of the European Communities CONSLEG:1998L0079 から、E C指令で体外診断用医療機器の要求事項を調査した。

- 5) E Uにおいて求められる技術文書への要求事項の調査については、NB-MED Technical Documentation から、テクニカルドキュメントにかかる要件について調査を行った。
- 6) 改正薬事法において承認申請時に添付すべき資料とE Uとの比較については、パブリックコメントで示された「添付資料と承認申請書に添付する資料の範囲」の各資料について、IVDD の技術文書との比較を行った。
- 7) 改正薬事法において承認申請時に求められる添付資料として、従来と大きく異なるのは、国際的整合性の観点から「リスク分析に関する資料」、GMPが承認要件になったことによる「製造方法に関する資料」、及び現在GH T Fで検討されている体外診断用医薬品の「基本要件への適合性に関する資料」が追加されてことである。事例の検討として、パブリックコメントで示された「添付資料と承認申請書に添付する資料の範囲」を基に、検出試薬の事例として「血清又は血漿中の抗C型肝炎ウイルス（HCV）抗体の検出（HCV 感染症の診断の補助）」、形状が特殊な事例として「血清中の HBs 抗原の検出（B型肝炎ウイルス（HBV）感染症の診断の補助）」、測定試薬の事例として「血清中の癌胎児性抗原（CEA）の測定（悪性腫瘍の診断等の補助）」を代表として添付資料の事例を作成した。

C. 研究結果：

- 1) 体外診断用医薬品のライフサイクルの承認申請前（一部変更承認申請前を含む）

のプロセスでは、設計開発、製品要求事項の明確化が重要な手順であることが明確になった。(添付資料 1)

2) 改正薬事法による厚生労働省令第 169 号 医療機器および体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GMP) の体外診断用医薬品への適用の調査から体外診断用医薬品について適用される条項が明確になった。体外診断用医薬品に適用される GMP として、以下の規制が適用除外となっている。

① (文書の管理) 第八条第四項第一号及び二号

(文書の管理)
第八条
4
一 法第二条第八項に規定する特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、十五年間(ただし、当該医療機器に関して有効期間又は使用期限(以下単に「有効期間」という。)の記載が義務付けられている場合であつて、その有効期間に一年を加算した期間が十五年より長い場合においては、当該有効期間に一年を加算した期間)
二 特定保守管理医療機器以外の医療機器に係る製品にあつては、五年間(ただし、当該医療機器に関して有効期間の記載が義務付けられている場合であつて、その有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、当該有効期間に一年を加算した期間)

第一号が特定保守管理医療機器、第二号が特定保守管理医療機器以外の医療機器に係る文書の管理に限定された規制であるため体外診断用医薬品に適用される GMP から除外されている。

② (記録の管理) 第九条第三項第一号及び二号

(記録の管理)
第九条
3
一 法第二条第八項に規定する特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、十五年間(ただし、当該医療機器に関して有効期間又は使用期限(以下単に「有効期間」という。)の記載が義務付けられている場合であ

つて、その有効期間に一年を加算した期間が十五年より長い場合においては、当該有効期間に一年を加算した期間)
二 特定保守管理医療機器以外の医療機器に係る製品にあつては、五年間(ただし、当該医療機器に関して有効期間の記載が義務付けられている場合であつて、その有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、当該有効期間に一年を加算した期間)

第一号が特定保守管理医療機器、第二号が特定保守管理医療機器以外の医療機器に係る記録に限定された規制であるため体外診断用医薬品に適用される GMP から除外されている。

③ (業務運営基盤) 第二十四条第二項

(業務運営基盤)
第二十四条
2 製造業者等は、次の各号に掲げる製品を製造する場合には、それぞれ当該各号に掲げる業務運営基盤を保有し、維持しなければならない。
一 防じん、防湿、防虫及び防その必要な製品、防じん、防湿、防虫及び防そのための設備又は構造
二 製造工程において有毒ガスを取り扱う製品、当該有毒ガスの処理に要する設備
三 液体状、ゾル状、ゲル状又は粉末状の製品(滅菌医療機器に係る製品を除く。)次に定めるところに適合する作業室
イ 当該作業室内の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の職員以外の者による製品等への汚染のおそれがない場合においては、この限りでない。
ロ 屋外に直接面する出入口(非常口を除く。)がないこと。ただし、屋外からの汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有している場合においては、この限りでない。
ハ 出入口の窓は、閉鎖することができるものであること。
ニ 製造する製品の種類及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造又は設備を有していること。ただし、構造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。
ホ 室内に排水設備がある場合においては、作業室の汚染を防止するために必要な構造であること。
ヘ 製品の種類及び製造工程に応じ、必要な質及び量の製造用水を供給する設備を有すること。

④（設置業務）第四十二条

（設置業務）

第四十二条 製造業者等は、施行規則第九十三条第一項に規定する設置管理医療機器に係る製品の製造を行う場合においては、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、医療機器の設置及び当該設置の検証に係る可否の決定基準を含む要求事項書を作成しなければならない。

2 製造業者等は、前項の要求事項書を製造販売業者に提供しなければならない。

体外診断用医薬品には、設置管理を必要とする製品がないことから、体外診断用医薬品に適用されるGMPから除外されている。

⑤（滅菌製品の製造管理）第四十四条

（滅菌製品の製造管理）

第四十四条 施行規則第二十六条第五項第二号の区分の製造業者及び施行規則第三十六条第四項第二号の区分の外国製造業者（以下「滅菌医療機器製造業者等」と総称する。）は、各滅菌ロットについて、その滅菌工程の工程指標値の記録を作成し、これを保管しなければならない。

2 滅菌医療機器製造業者等は、前項の記録を、製品の各製造ロットまで追跡することが可能なものとしなければならない。

3 滅菌医療機器製造業者等は、第二十四条第一項及び第二項に規定するもののほか、次に掲げる業務運営基盤を保有し、維持しなければならない。

一 製品の製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備（製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。）

二 製品の組立作業及び包装作業を行う作業室又は作業管理区域（作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理されている区域をいう。以下同じ。）に、製品の製造工程に応じ、清浄の程度を維持管理できる構造及び設備

三 製品の組立作業及び包装作業を行う作業室又は作業管理区域に、製品の種類及び製造工程に応じ、必要な質及び量の製造用水を供給する設備

四 製品の種類の応じ、その製造に必要な滅菌装置

五 製品の種類の応じ、その滅菌工程の管理に必要な設備及び器具

体外診断用医薬品には意図した目的で滅菌を要する製品がないことから、体外診断用医薬品に適用されるGM

Pから除外されている。

⑥（滅菌工程のバリデーション）第四十六条

（滅菌工程のバリデーション）

第四十六条 滅菌医療機器製造業者等は、滅菌工程のバリデーションに係る手順書を作成しなければならない。

2 滅菌医療機器製造業者等は、滅菌工程について、その初回実施に当たり、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。

3 滅菌医療機器製造業者等は、滅菌工程のバリデーションの結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。

体外診断用医薬品には意図した目的で滅菌を要する工程がないことから、体外診断用医薬品に適用されるGMPから除外されている。

⑦（特定医療機器に係る製品の追跡可能性の確保）第四十九条

（特定医療機器に係る製品の追跡可能性の確保）

第四十九条 製造業者等は、構成部品等又は作業環境の条件によって特定医療機器に係る製品が製品要求事項に適合しなくなるおそれがある場合においては、当該構成部品及び作業環境の条件のすべてに係る記録の追跡可能性を確保しなければならない。

2 製造業者等は、特定医療機器に係る製品の荷受人の氏名及び住所が記録されるようにしなければならない。

特定医療機器固有の要求事項であることから、体外診断用医薬品に適用されるGMPから除外されている。

⑧（特定医療機器に係る製品の監視測定）第五十九条

（特定医療機器に係る製品の監視測定）

第五十九条 製造業者等は、特定医療機器に係る製品について前条の監視測定を行った場合においては、試験検査業務を行った職員を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。

特定医療機器固有の要求事項であることから、体外診断用医薬品に適用されるGMPから除外されている。

適用除外されている条項は以上であるが、体外診断用医薬品にも設計開発は適用されている。

体外診断用医薬品にも適用され、体外診

断用医薬品、医療機器それぞれに固有の要求事項を設定する必要はあろうが、基本的には、体外診断用医薬品、医療機器ともに「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（厚生労働省令第169号）及びISO 13485：2003に規定される設計開発を基本とした品質管理システムのガイダンスを提供することが有用であることが示唆された。

3) 体外診断用医薬品に適用される厚生労働省令第169号 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準と体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理基準（自主基準）との対比から、体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理基準（自主基準）（教育訓練等、医薬品GMPの規定に準じ実施していた条項を含む）に該当する条項のない、事項として次の各条が確認された。（添付資料 2）その多くは、方針管理及び設計開発に係る条項である。
このことから、一部変更承認を含む承認前の品質管理システムのガイダンスが有用であることが示唆された。

厚生労働省令第169号 (GMP)		体外診断用医薬品GMP 自主基準	
第5条	品質管理監督システムに係る要求事項	該当条項なし	
第6条	文書の管理	第4条	製品標準書
第7条	品質管理監督システム基準書	第5条	・製造管理基準書
第8条	文書の管理	第7条	・品質管理基準書
第9条	記録の管理	解説4.	製品標準書
第10条	管理監督者の関与	第6条	・製造管理責任者の業務
第11条	製品受領者の重視	第8条	・品質管理責任者の業務
第12条	品質方針	第9条	・苦情処理
第13条	品質目標	該当条項なし	
第14条	品質管理監督システムの計画の策定	該当条項なし	
第15条	責任及び権限	第3条	製造管理責任者及び品質管理責任者
第16条	管理監督者	第2条	医薬品製造管理

厚生労働省令第169号 (GMP)		体外診断用医薬品GMP 自主基準	
第17条	内部情報伝達	該当条項なし	
第18条	管理監督者照査	該当条項なし	
第19条	管理監督者照査に係る工程入力情報	該当条項なし	
第20条	管理監督者照査に係る工程出力情報	該当条項なし	
第21条	資源の確保	該当条項なし	
第22条	職員	該当条項なし	
第23条	教育訓練等	医GMP第14条	教育訓練
第24条	業務運営基盤	第5条 第6条	・製造管理基準書 ・製造管理責任者
第25条	作業環境	第5条 第6条	・製造管理基準書 ・製造管理責任者
第26条	製品実現計画	該当条項なし	
第27条	製品要求事項の明確化	該当条項なし	
第28条	製品要求事項の照査	該当条項なし	
第29条	製品受領者との情報の伝達	該当条項なし	
第30条	設計開発計画	該当条項なし	
第31条	設計開発に係る工程入力情報	該当条項なし	
第32条	設計開発に係る工程出力情報	該当条項なし	
第33条	設計開発照査	該当条項なし	
第34条	設計開発の検証	該当条項なし	
第35条	設計開発バリデーション	該当条項なし	
第36条	設計開発の変更管理	該当条項なし	
第37条	購買工程	該当条項なし	
第38条	購買情報	該当条項なし	
第39条	購買物品の検証	第8条	品質管理責任者の業務
第40条	製造及びサービス提供の管理	第6条	製造管理責任者
第41条	製品の清浄管理	該当条項なし	
第42条			適用除外
第43条	附帯サービス業務	該当条項なし	
第44条			適用除外
第45条	製造工程等のバリデーション	該当条項なし	
第46条			適用除外
第47条	識別	第5条	製造管理基準書
第48条	追跡可能性の確保	第6条	製造管理責任者
第49条			適用除外
第50条	製品の状態の識別	該当条項なし	
第51条	製品受領者の物品	第5条	製造管理基準書
第52条	製品の保持	第6条	製造管理責任者
第53条	設備及び器具の管理	第8条	品質管理責任者の業務
第54条	監視測定、分析及び改善	該当条項なし	
第55条	製品受領者の意見	第9条	苦情処理
第56条	内部監査	医GMP第13条	自己点検
第57条	工程の監視測定	第6条 第8条	製造管理責任者 品質管理責任者の業務
第58条	製品の監視測定	第6条 第8条	製造管理責任者 品質管理責任者の業務
第59条			適用除外