

改正薬事法下における効率的なQMS監査手法のあり方等に関する研究

分担研究者 浅井 英規 ㈱日立ハイテクノロジーズ 主任技師

研究要旨 製造技術の進歩、薬事法の改正に伴い、承認審査制度、製造管理及び品質管理に係る制度を取り巻く環境の変化が著しく、特に、医療機器については、医療機器の製造所の製造管理及び品質管理に関する基準として制定された QMS 省令は ISO13485:2003 に準拠したものになった。また、クラスⅡ機器の GMP 基準適合調査及び製品認証に第三者認証制度が導入されることにより監査主体が国、新独立行政法人、都道府県及び第三者認証機関となり多くの機関が関与し、その監査内容のレベルの統一、及び、監査結果の相互利用の観点から監査手法の共通的なシステム監査のガイドライン作成が不可欠である。

しかしながら、QMS の監査手法については国際的な基準はまだなく、国際調和や技術的妥当性に配慮し、我が国の制度及び体制に見合った実現可能な監査手法のあり方の確立が求められており、本研究ではそうしたニーズに直接応える監査手法のあり方を研究するものである。

さらに、近年、高機能を有する医療機器の登場、製造技術の近代化、製品の多様化は、限られた人的資源による監査活動を一層難しいものとしている。そのような状況の中で監査活動を適切で有効なものとするためには、効率的で合理的な手法を構築する必要がある。本研究では、製造技術等の進歩に即応した、製造所に対する承認前そして承認後の監査のあり方についてリスクマネジメント等の考え方を踏まえつつ効率的なでかつ有効性の高い監査手法に関するガイドラインを策定し、その有効性を検証するものである。

本年度は、改正薬事法における QMS 適合性調査の法的要求事項について、薬事法、薬事法施行令、厚生労働省告示、薬事法施行規則及び関連通知を調査し国内での QMS 調査の現状をまとめた。また、諸外国における QMS 調査の方法に関して、米国 FDA、オーストラリア TGA、欧州認証機関の監査手法に関して調査を実施し、米国 FDA の監査マニュアル等の翻訳を行い、各国の QMS 調査の現状をまとめた。さらに、GHTF の動向に関して、第 4 研究班にて作成された法的監査指針文書に関する調査を行った。次年度は本調査結果を元に、市販前承認時の調査方法、及び、滅菌等の特定のプロセスに関する QMS 調査の方法に関する具体的な内容の検討を行う予定であり、最終年度にその結果の検証を実施する予定である。

協力研究者(敬称略)

山本 順二	(独)医薬品医療機器総合機構
外尾 英隆	東京都
枝川 哲也	大阪府
西村 欣也	順天堂大学医学部
廣瀬 稔	北里大学医療衛生学部
上甲 修三	シスメックス㈱
中崎 知道	バクスター㈱
中村 宗弘	㈱カネカ
田中 志穂	日本メドトロニック㈱
黒岩 隆広	川澄化学工業㈱
鳥井 賢治	(財)医療機器センター
前原 泰則	ビーエスアイジャパン㈱
村山 靖	テュフズードジャパン㈱
長谷川明郎	日本医療機器産業連合会

A. 研究目的：

医療機器では、昨年度の改正薬事法の下に、新たな QMS（品質管理監督システム）省令が施行され、プロセスマネジメントにより医療機器の品質を確保する手法となってきた。この中で妥当な監査手法の構築は、我が国の医薬品医療機器等の安全性、有効性の確保のために不可欠なものであり、承認前監査、外国製造所監査、新たな承認事項等変更手続に対応した監査、登録認証機関による監査等の新たな制度に対応するため、早急に QMS の監査手法の確立が待たれている。

本研究では、リスクマネジメントに基づき、製造技術等の進歩に対応可能な、製造所に対する承認

前監査、承認後監査のあり方について検討するとともに、構築した監査手法の有用性を検証することとし、諸外国との相互認証を踏まえた、システム監査等製造所全体の監査、特定の品目に特化した監査、書面監査を組み合わせた総合的監査手法体系の構築、薬事法改正に伴って導入された承認前監査のあり方と合理的な監査手法の開発及び検証、システム監査手法の具体的な例示及び検証、製造方法等の変更に対する効率的監査手法の開発及び検証に取り組むものである。

B. 研究方法：

本年度は、改正薬事法における QMS 適合性調査の法的要求事項について、薬事法、薬事法施行令、厚生労働省告示、薬事法施行規則及び関連通知を調査し国内での QMS 調査の現状をまとめた。また、諸外国における QMS 調査の方法に関して、米国 FDA、オーストラリア TGA、欧州認証機関の QMS 監査手法に関して調査を実施し、米国 FDA の監査マニュアル等の翻訳を行い、各国の QMS 調査の現状調査を実施した。

さらに、GHTF（医療機器法規制整合化会議）における QMS 監査の動向に関して、GHTF 第 4 研究班にて作成された法的監査指針文書に関する調査を行った。

C. 研究結果

1. 国内薬事法

1) QMS 適合性調査適用機器の範囲

QMS 適合性調査適用機器の範囲については、平成 17 年厚生労働省告示第 440 号及び平成 17 年厚生労働省告示第 85 号にて公示されている。

a) QMS 適用機器は、GMDN 一般的名称 4,044 品目中 3,343 品目が適用される。

b) 承認（認証）申請の対象となる QMS 適用機器数は、2,849 品目となる。

なお、体外診断用医薬品に関しても規制上では医薬品扱いではあるが、同じ QMS 省令が適用されている。

2) QMS 適合性調査に係る薬事法規定条項

承認（認証）申請時、承認（認証）一部変更申請時、5 年ごとの更新時に調査が行われることになる。また、輸出用医療機器については、製造しようとする際及び製造開始後 5 年ごと適合性調査を受けなければならないとされている。

3) 立入調査の法的要求事項

根拠条文の明確化を図った。

4) QMS 適合性調査のあり方

平成 17 年 11 月 30 日付、薬食監麻発第 1130002 号にて、調査分類ごとに調査対象のあり方が示されている。

5) 適合調査権者

平成 17 年 3 月 30 日付、薬食監麻発第 0330001 号にて、総合機構、都道府県及び登録認証機関ごとに調査対象が明確にされている。

2. 米国

1) 品質保証規制及び規制対象範囲

米国では、医療機器の品質保証に関する規制として 1997 年に発効した QSR（Quality system regulation：品質システム規則）が適用されている。QSR は 1994 年版の ISO9001 及び EN46001 をベースとして策定されており、現行の ISO13485:2003 とは若干の相違が認められる。

米国において体外診断用医薬品も医療機器に分類され本 QSR が適用されている。

2) 査察の対象と方法

査察(Inspection)は海外を含め FDA の地方局の査察官が実施している。

査察の対象は、品質システム QSR だけでなく、不具合・回収報告、トラッキング等の医療機器規制も対象となっている。

査察の実施に関するプログラムは FDA コンプライアンスプログラム 7382.845（Inspection of Medical Device Manufacturers）により実行される。また、具体的な査察方法は、QSIT（Quality System Inspection Technique：品質システム査察テクニック）と呼ばれる手法により行われる。サブシステムについて主要な部分をトップダウン手法で査察するプロセス監査方法である。この

考え方は GHTF ガイダンスにも取り入れられている。

3) 査察のタイミング

①市販前査察

PMA 申請を行った場合、原則的にはその承認前に PMA 査察と呼ばれる実地の査察が行われる。510k による市販前届出を行った場合では基本的に市販前の査察が行われることはなく、定期査察で確認される。日本での一変にあたる PMA サブルメントでは、査察前歴、MDR、回収の状況を勘案して査察の実施を決定するが、一般的には前歴等で要注意とされない限り承認前の査察を行うことはない。

②定期査察

2年に一度を目途として実施する。査察は医療機器のリスクの高さ、査察経験の有無、前回査察の結果、公的な是正要求の有無、MDR や回収の傾向等を考慮してその優先度を決定する。

4) 査察官の教育訓練

査察官は採用後基礎的な訓練後の2-3年経過後、専門的な教育を行う。医療機器担当の場合、その後更に専門性の深化のためのトレーニングを実施する。

3. 欧州

1) QMS 要求事項

“ISO 13485:2003”を欧州規格として登録した際の、欧州規格“EN ISO 13485:2003”が適用される。国際規格と欧州整合規格の内容は全く同一である。ただし、EN ISO 13485 の使用は、強い推奨であり、法的に強制されているわけではない。

他に、MDD/IVDD の付属書に基づき技術文書の作成と管理、欧州代理人、ビジランスシステム&市販後の欧州市場監視システムも監査される。

2) QMS 調査方法

欧州における医療機器製造業者に対する法的な QMS 調査は、欧州医療機器指令 (MDD) の第 11 条に定められた「適合性評価方法」の中に組み込まれて市販前に実施される。なお、欧州では

体外診断用医薬品は医療機器に分類されているが、検体検査機器とともに、体外診断用医療機器指令 (IVDD) の第 9 条に定められた「適合性評価方法」により適合性が評価される。

ノーティファイドボディによる QMS の監査 (QMS 適合性調査) が基本的に必要な機器は、クラスⅢ、クラスⅡ、滅菌等の一部クラスⅠ機器、及び、附属書 2 に記載の IVD 機器である。

また、QMS 適合性の継続的な評価として定期監査が年一回実施される。また、EC 指令の認証書の期限は 5 年間で、5 年ごとに更新する。

3) 監査主体

EU の加盟国の行政当局から指定された認証機関である、ノーティファイドボディが監査を行う。なお、欧州各国の行政当局も、必要であると判断した場合は、自ら QMS 監査を実施することができ権利を留保しており、実際に実施される場合もある。通常は、ノーティファイドボディに監査をさせ、行政当局はノーティファイドボディを監査する。

4) 監査の方法

ISO 13485:2003 の監査と全く同様に実施される。ISO と同様に、監査の結果、不適合が出ないか、あるいは不適合が出ても内容が致命的なものでなく、また期限以内には是正報告がされれば、認証書が発行される。監査工数は、ISO のガイドラインに基づいて決められる。監査員に関しては ISO 13485:2003 の審査員の資格を基本とするが、追加資格認定基準を医療機器、EC 指令等の知識、経験等を考慮しての審査機関毎に定めている。

4. オーストラリア

1) QMS 要求事項

オーストラリアでは、医療機器の QMS 規制として ISO 13485:2003 に完全に合致した、オーストラリア規格 AS/NZS ISO 13485:2003 を採用している。

2) QMS 調査機関

TGA の一部門である、Manufacturer Assessment Branch (MAB) が医療機器の

QMS 監査を実施している。オーストラリア自体では、第三者認証機関の認証を実施していないが、欧州との MRA、カナダとの MOU により、欧州のカナダが認証している第三者認証機関による監査を受け入れている。

3) 査察の対象と方法

① 市販前審査

基本的に、市販前の承認条件として QMS の適合性の評価が行われる。実際に MBA が直接評価する製造業者は、基本的に能動埋め込み医療機器等の一部高リスク機器、MRA/MOU にもとづく QMS 調査が実施されていない業者に限定される。なお、低リスク機器その他の製造業者に関しては、ランダムに 20%を上限としてサンプリング実施される。

認証期限とサーベイランス、定期監査

認証期限は、5 年間であり、基本的に 5 年に一回のフル QMS 監査が実施される。また、製造業者は、その間に 16-20 ヶ月に一度のサーベイランス監査を受ける。この期間は、前回の監査の状況及び機器のリスクによって検討され、前回の監査で指摘等ある場合には、次回サーベイランス監査までの期間が短くなる。

4) 監査員

監査員は、技術的な内容（化学、マイクロバイオリジー、薬学、物理等）に関する認定に加えて、監査員としての初期教育、6 か月ごとの定期的な教育を受け能力の維持を図っている。

5. GHTF（医療機器規制国際整合化会議）

GHTF の第 4 研究班（SG4）では、QMS の規制目的の監査の方法を調査し、監査プロセスの調和した原則に関して法的監査指針として 3 部からなるガイダンス文書を開発している。第一部の一般的要求事項は、監査の確立、計画及び文書化に責任を持つ監査機関のための指針であり、ISO 等の文書を元に作成され、現在改訂中である。国内においても本内容が今後の監査主体のレベルの共通化の課題に対して有効であると考えられ今後引き続き調査を実施する必要がある。第二部の

法的監査戦略は、監査の具体的な計画、進め方に関する指針でありサブシステム監査の手法を取り入れている。第三部の法的監査報告は、監査の結果報告の整合化を意図しており製造業者及び非監査者の情報、監査結果の記述の内容となっている。第三部は現在提案文書である。

D. 考察

国内における QMS 適合性調査に係る法的要求事項の根拠条文の整理を行い、いわゆる QMS 施行通知及び QMS 調査要領の関連通知により、基本的な適合性調査要領が示されたことになる。これらの通知は承認申請が必要となる医療機器が対象となるもので、指定管理医療機器の QMS 適合性調査に関しては、登録認証機関の登録要件である ISO/IEC ガイド 62 に従うことになり、承認品目と認証品目との QMS 調査において、若干相違がある。今後の研究において諸外国の調査結果を踏まえて整合した指針を提案する必要がある。

諸外国の調査において、米国 FDA、欧州、オーストラリア TGA における具体的な市販前監査の考え方及び監査内容の詳細に関しての情報を得た。基本的に、高リスク機器では、市販前の QMS 調査により、対象品目の医療機器が QMS 要求事項に適合して設計開発、製造される事の確認を行っていることが明確になった。しかしながら、定期監査等との兼ね合いもあり、GHTF の QMS 調査に関する調査結果、及び今後の GHTF の動向を踏まえて市販前の QMS 調査のあり方のさらなる検討が必要である。

QMS 調査の手法に関しても、FDA のコンプライアンスプログラム、QSIT、及び、GHTF の法的監査手法文書の調査により、基本的な考え方が明確になった。さらに、今後、滅菌等、より特化した内容の検討の実施が必要である。

製品の変更時における QMS のかわりに関して、今年度は一部変更承認申請、軽微変更届出に係る要求事項等を整理した。今後これを踏まえて効率的かつ効果的な監査手法のあり方について

検討を行って監査手法案を作成し、3年目に承認申請との関連についても検証等を行う。

E. 結論

医療機器の QMS 調査に関しては、改正薬事法における QMS 適合性調査の法的要求事項について、薬事法、薬事法施行令、厚生労働省告示、薬事法施行規則及び関連通知を調査し国内での QMS 調査の現状をまとめた。また、QMS 調査の方法に関する各国規制の基準、マニュアル等の情報を収集して翻訳を行い、各国の QMS 調査の現状をまとめた。さらに、GHTF の動向に関して、第 4 研究班にて作成された法的監査指針文書に関する調査を行った。本研究により、次年度に予定している、市販前承認時、一部変更申請時の調査方法、及び、滅菌等の特定のプロセスに関する QMS 調査の方法に関する具体的な QMS 調査ガイダンス案の作成のための基礎となる内容をまとめる事ができた。今後、国、新独立行政法人、都道府県及び第三者認証機関の多くの監査主体に共通に利用でき、監査機関間での QMS 調査のレベルの統一、QMS 調査の効率、有用性の向上に役立つガイダンスの作成に活用する。

F. 健康危害情報

特になし

G. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

医療機器 QMS 適合性調査の法的要求事項

1. QMS 適合性調査適用機器の範囲

QMS 適合性調査の適用となる医療機器及び体外診断用医薬品は、薬事法第 14 条の規定では、政令で定め
ることとなっており、薬事法施行令 20 条第 1 項において体外診断用医薬品が、同第 3 項の規定により発出さ
れた平成 17 年厚生労働省告示第 440 号にて、医療機器の範囲が示された。

○薬事法

(医薬品等の製造販売の承認)～抄～

第14条 医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。)、…略…又は医療機器(一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。)の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

2 次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。

ー ～三 ～略～

四 申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が政令で定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。

○薬事法施行令

(製造管理又は品質管理の方法の基準を適用する医薬品等の範囲)～抄～

第 20 条 法第14条第2項第四号及び第6項(これらの規定を同条第9項(法第19条の2第5項において準用する場合を含む。))及び法第19条の2第5項において準用する場合を含む。次項及び第3項において同じ。)の政令で定める医薬品は、次に掲げる医薬品以外の医薬品とする。

ー～九(記載略) ーこの号中に体外診断用医薬品が示されていない。

第2項 ～略～

3 法第14条第2項第四号及び第6項の政令で定める医療機器は、製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定する医療機器とする。

○平成17年厚生労働省告示第440号(平成17年厚生労働省告示第85号にて一部改正)

薬事法施行令第二十条第三項(同令第七十二条において準用する場合を含む。)の規定に基づき製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定する医療機器は、薬事法第二条第四項で定める医療機器であって、同条第七項に規定する一般医療機器(別表に掲げるもの及び製造工程において滅菌されるものを除く。)以外のものとする。

別表 ～略～

2. 適合性調査に係る薬事法規定条項

2.1 承認(認証)に係るQMS調査

医療機器等の製造販売承認(認証)申請時及び5年ごとの更新申請に係る QMS 適合性調査 (以下 QMS 調査という。)についての、薬事法の規定条項及び手続きについては、表 1 のようになっている。

表1 承認(認証)に係る QMS 調査規定条項及び申請手続き

適合性調査	規定条項	様 式	申請先
承認申請時	法第 14 条第 6 項／規第 50 条	医療機器	厚生労働大臣 (総合機構) 都道府県
一変承認申請時	法第 14 条第 9 項	様式第二十五(二)	
5 年ごとの更新時	法第 14 条第 6 項	体外診断用医薬品 様式第二十五(一)	
外国製造医療機器の承	法第 19 条の 2 第 5 項／規第 111 条	医療機器	厚生労働大臣

認申請時		様式第五十七(二)	
一変承認申請時	法第 19 条の 2 第 5 項	体外診断用医薬品	(総合機構)
5 年ごとの更新時	(法第 14 条第 6 項を準用)	様式第五十七(一)	
認証申請時 (指定管理医療機器)	法第 23 条の 2 第 3 項／規第 118 条	医療機器	
一変認証申請時	法第 23 条の 2 第 4 項	様式第六十七(一)	登録認証機関
5 年ごとの更新時	(法第 14 条第 6 項を準用)	体外診断用医薬品 様式第六十七(二)	
外国製造医療機器の認 証申請時	法第 23 条の 2 第 3 項／規第 118 条	医療機器	
一変認証申請時	法第 23 条の 2 第 4 項	様式第六十七(三)	登録認証機関
5 年ごとの更新時	(法第 14 条第 6 項を準用)	体外診断用医薬品 様式第六十七(四)	

【薬事法関連規定事項】

法第 14 条（医薬品等の製造販売の承認）

6 第 1 項の承認を受けようとする者又は同項の承認を受けた者は、その承認に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が政令で定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が第 2 項第四号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しているかどうかについて、当該承認を受けようとするとき、及び当該承認の取得後 3 年を下らない政令で定める期間を経過するごとに、厚生労働大臣の書面による調査又は実地の調査を受けなければならない。【規則 50】（令 25）【施行通知】

7 項～8 項 ～略～

9 第 1 項の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部をしようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。この場合においては、第 2 項から前項までを準用する。

規則第 50 条（適合性調査の申請）

第 50 条 法第 14 条第 6 項（同条第 9 項において準用する場合を含む。）の規定による調査（以下この章において「適合性調査」という。）の申請は、様式第 25 による申請書を厚生労働大臣（令第 80 条の規定により当該調査の権限に属する事務を都道府県知事が行うこととされている場合にあっては、都道府県知事）に提出することによつて行うものとする。 ←注：現在、都道府県に提出される承認申請はない。

2 前項の申請書には、次に掲げる書類を添えなければならない。

- 一 適合性調査に係る品目の製造管理及び品質管理に関する資料
- 二 適合性調査に係る製造所の製造管理及び品質管理に関する資料

3 厚生労働大臣が法第 14 条の 2 第 1 項の規定により機構に適合性調査を行わせることとした場合における第 1 項の規定の適用については、同項中「厚生労働大臣（令第 80 条の規定により当該調査の権限に属する事務を都道府県知事が行うこととされている場合にあっては、都道府県知事）」とあるのは、「機構」とする。

令第 21 条（製造管理又は品質管理の方法の基準に係る調査の期間）

第 21 条 法第 14 条第 6 項（法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。）の政令で定める期間は、5 年とする。

法第 19 条の 2（外国製造医薬品等の製造販売の承認）

5 第 1 項の承認については、第 14 条第 2 項（第一号を除く。）及び第 3 項から第 11 項まで並びに第 14 条の 2 の規定を準用する。

規則第 111 条（準用）

第 111 条 法第 19 条の 2 の規定による承認については、第 39 条、第 41 条から第 48 条までの規定、第 50 条及び第 54 条から第 69 条までの規定を準用する。この場合において、第 46 条中「様式第 23」とあるのは「様式第 55」と、第

48条第1項中「様式第24」とあるのは「様式第56」と、第50条第1項中「様式第25」とあるのは「様式第57」と、第54条第3項中「様式第27」とあるのは「様式第58」と、第56条中「様式第30」とあるのは「様式第59」と、第64条第2項中「様式第33」とあるのは「様式第60」と、第66条第1項中「様式第35」とあるのは「様式第61」と、第67条第2項中「様式第36」とあるのは「様式第62」と、第69条第2項中「様式第38」とあるのは「様式第63」と読み替えるものとする。

法第23条の2（指定管理医療機器等の製造販売の認証）

3 第1項の認証を受けようとする者又は同項の認証を受けた者は、その認証に係る指定管理医療機器等が政令で定めるものであるときは、当該品目の製造所における製造管理又は品質管理の方法が第14条第2項第四号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しているかどうかについて、当該認証を受けようとするとき、及び当該認証の取得後3年を下らない政令で定める期間を経過することにより、登録認証機関の書面による調査又は実地の調査を受けなければならない。

規則第118条（基準適合性認証に係る準用）

第118条 法第23条の2第1項に規定する認証については、第46条第1項、第47条、第48条（第3項を除く。）、第50条（第3項を除く。）、第51条から第53条までの規定及び第101条（第二号及び第三号を除く。）の規定を準用する。

2 前項の場合において、次の表の上欄に掲げる規定中同表の中欄に掲げる字句は、それぞれ同表の下欄に掲げる字句に読み替えるものとする。

第50条第1項	第14条第6項（同条第9項	第23条の2第1項（同条第4項
	様式第25	様式第67
	厚生労働大臣（令第80条の規定により当該調査の権限に属する事務を都道府県知事が行うこととされている場合にあっては、都道府県知事）に提出	提出

2.2 輸出用医療機器等のQMS調査

（1）法的要求事項

法第80条（適用除外等）

第80条 輸出用の医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の製造業者は、その製造する医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が政令で定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が第14条第2項第四号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合しているかどうかについて、製造をしようとするとき、及びその開始後3年を下らない政令で定める期間を経過することにより、厚生労働大臣の書面による調査又は実地の調査を受けなければならない。〔令72〕〔令73〕〔施行通知〕〔施行通知〕〔施行通知〕〔施行通知〕

2 前項の調査については、第13条の2の規定を準用する。この場合において、同条第1項中「同条第5項」とあるのは「第80条第1項」と、同条第2項中「行わないものとする。この場合において、厚生労働大臣は、前条第1項の規定による許可をするときは、機構が第4項の規定により通知する調査の結果を考慮しなければならない。」とあるのは「行わないものとする。」と、同条第3項中「前条第1項の許可又は同条第3項の許可の更新の申請者」とあるのは「第80条第1項の調査の申請者」と読み替えるものとする。

3 第1項に規定するほか、輸出用の医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器については、政令で、この法律の一部の適用を除外し、その他必要な特例を定めることができる。〔令74〕

令第71条（輸出用医薬品等の製造管理又は品質管理の方法の基準に係る調査の期間）

第71条 法第80条第1項の政令で定める期間は、5年とする。

（2）薬食監麻発第0330001号

○薬食監麻発第0330001号

第6 輸出用医薬品等の特例

1. 輸出用のGMP省令適用医薬品、GMP省令適用医薬部外品、QMS省令適用医療機器又は体外診断用医薬品の製造業者は、その医薬品等を製造しようとする際及び製造開始後5年ごとに適合性調査を受けなければならないこと。ただし、MRA締結国への輸出又はMRA締結国以外の国への輸出であってもGMP証明書の発給を申請する品目以外の品目にあつては、この限りでないこと。
2. MRAの相手国等への輸出又はそれ以外の国等への輸出であっても適合性証明書の発給を申請する品目を製造しようとする者は、令第74条第1項の届出を行うとき又はそれ以後に、適合性調査の申請を行うこと。なお、適合性調査により適合とされなければ、製造所からの出荷を行うことはできないものであること。
3. 製造しようとする際及び製造開始後5年ごとに適合性調査を受けなければならない対象施設は、輸出用医薬品等の製造届に係るすべての製造所（外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。）であること。

2.3 QMS 調査の分類

（1）薬食監麻発第1130002号による分類

○薬食監麻発第1130002号「GMP/QMS調査要領について」

第2. GMP/QMS調査の分類

1. GMP/QMS調査は、製造販売承認（製造販売承認事項の一部変更承認を含む。）又は輸出品の製造に関連して製造販売業者又は製造業者が申請して受けることと定められている調査（以下「適合性調査」という。）と、法第69条第1項若しくは第3項又は第69条の2第1項の規定に基づく立入検査等（以下「69条調査」という。）並びに第75条の2第1項第2号及び第3号、第75条の2第3項、第75条の4第1項第1号若しくは第2号又は第75条の4第3項において準用する第75条の2第3項の規定に基づく検査等（以下これらを総称して「立入検査等」という。）に分類されること。さらに立入検査等については、その目的等により「通常調査」と「特別調査」に大別される1。69条調査については薬事監視員又は法第69条の2第3項の政令で定める資格を有する独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の職員が行うものであること。
2. 適合性調査については、さらに承認前適合性調査と承認後等適合性調査に分類され、それぞれ根拠となる法の条項ごとに次のような調査から構成される。
 - （1）承認前適合性調査
 - ア. 承認申請に係る適合性調査（法第14条第6項根拠）
 - イ. 承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査（法第14条第9項において準用する第14条第6項根拠）
 - ウ. 外国特例承認申請に係る適合性調査（法第19条の2第5項において準用する第14条第6項根拠）
 - エ. 外国特例承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査（法第19条の2第5項において準用する第14条第9項において準用する第14条第6項根拠）
 - （2）承認後等適合性調査
 - ア. 既存承認に係る定期適合性調査（法第14条第6項根拠）
 - イ. 既存外国特例承認に係る定期適合性調査（法第19条の2第5項において準用する第14条第6項根拠）
 - ウ. 輸出品製造に係る適合性調査（法第80条第1項根拠）
3. 立入検査等は、次のように分類される。このうち、「通常調査」とは、定期的に医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断QMS省令の規定を遵守していることを確認するものであり、「特別調査」とはその他予見できない事情により遵守状況を確認する必要がある場合において行われ（いわゆる“for cause inspection”）、監視指導としての側面も併せ持つもの

であること。

(1) 「通常調査」

(2) 「特別調査」

ア. 改善内容確認（適合性調査として行うものを除く。）

イ. 回収着手報告、検定不合格、苦情等のあった品目（製品）に係る製造所における医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用医薬品省令の遵守状況の確認

ウ. その他

2.4 立入調査の法的要求事項

(1) 69条調査

法第69条(立入検査等)

第69条 厚生労働大臣又は都道府県知事は、医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器の製造販売業者、製造業者、第14条の11第1項の登録を受けた者、医療機器の修理業者又は第18条第3項、第68条の9第6項若しくは第77条の5第4項の委託を受けた者（以下この項において「製造販売業者等」という。）が、第12条の2、第13条第4項（同条第7項において準用する場合を含む。）、第14条第2項、第9項若しくは第10項、第14条の3第2項、第14条の9、第14条の13、第15条第1項、第17条（第40条の3において準用する場合を含む。）、第18条第1項若しくは第2項（第40条の3において準用する場合を含む。）、第19条（第40条の3において準用する場合を含む。）、第22条、第23条（第40条の3において準用する場合を含む。）、第40条の2第4項（同条第6項において準用する場合を含む。）、第46条第1項若しくは第4項、第58条、第68条の2、第68条の8第1項、第68条の9第1項若しくは第6項から第8項まで、第77条の3第1項、第2項若しくは第4項、第77条の4、第77条の4の2第1項、第77条の4の3、第77条の5第1項若しくは第4項から第6項まで若しくは第80条第1項の規定又は第71条、第72条第1項から第3項まで、第72条の3、第73条若しくは第75条第1項に基づく命令を遵守しているかどうかを確かめるために必要があると認めるときは、当該製造販売業者等に対して、厚生労働省令で定めるところにより必要な報告をさせ、又は当該職員に、工場、事務所その他当該製造販売業者等が医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器を業務上取り扱う場所に立ち入り、その構造設備若しくは帳簿書類その他の物件を検査させ、若しくは従業員その他の関係者に質問させることができる。

3 厚生労働大臣、都道府県知事、保健所を設置する市の市長又は特別区の区長は、前2項に定めるもののほか必要があると認めるときは、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器の製造販売業者、製造業者若しくは販売業者、第14条の11第1項の登録を受けた者、医療機器の賃貸業者若しくは修理業者その他医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器を業務上取り扱う者又は第18条第3項、第68条の9第6項若しくは第77条の5第4項の委託を受けた者に対して、厚生労働省令で定めるところにより必要な報告をさせ、又は当該職員に、薬局、病院、診療所、飼育動物診療施設、工場、店舗、事務所その他医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器を業務上取り扱う場所に立ち入り、その構造設備若しくは帳簿書類その他の物件を検査させ、従業員その他の関係者に質問させ、若しくは第70条第1項に規定する物に該当する疑いのある物を、試験のため必要な最少分量に限り、収去させることができる。【規則245】

法第69条の2(機構による立入検査等の実施)

第69条の2 厚生労働大臣は、機構に、前条第1項の規定による立入検査若しくは質問又は同条第3項の規定による立入検査、質問若しくは収去のうち政令で定めるものを行わせることができる。

(2) 立入検査等

法第75条の2(外国製造医薬品等の製造販売の承認の取消し等)

第75条の2 厚生労働大臣は、外国特例承認取得者が次の各号のいずれかに該当する場合には、その者が受けた当該承認の全部又は一部を取り消すことができる。

二 厚生労働大臣が、必要があると認めて、外国特例承認取得者に対し、厚生労働省令で定めるところにより必要な報告を求めた場合において、その報告がされず、又は虚偽の報告がされたとき。

三 厚生労働大臣が、必要があると認めて、その職員に、外国特例承認取得者の工場、事務所その他医薬品、医薬部外品、化粧品又

は医療機器を業務上取り扱う場所においてその構造設備又は帳簿書類その他の物件についての検査をさせ、従業員その他の関係者に質問をさせようとした場合において、その検査が拒まれ、妨げられ、若しくは忌避され、又はその質問に対して、正当な理由なしに答弁がされず、若しくは虚偽の答弁がされたとき。

- 3 厚生労働大臣は、機構に、第1項第三号の規定による検査又は質問のうち政令で定めるものを行わせることができる。この場合において、機構は、当該検査又は質問をしたときは、厚生労働省令で定めるところにより、当該検査又は質問の結果を厚生労働大臣に通知しなければならない。

法第75条の4(外国製造業者の認定の取消し等)

第75条の4 厚生労働大臣は、第13条の3の認定を受けた者が次の各号のいずれかに該当する場合には、その者が受けた当該認定の全部又は一部を取り消すことができる。〔施行通知〕

- 一 厚生労働大臣が、必要があると認めて、第13条の3の認定を受けた者に対し、厚生労働省令で定めるところにより必要な報告を求めた場合において、その報告がされず、又は虚偽の報告がされたとき。
- 二 厚生労働大臣が、必要があると認めて、その職員に、第13条の3の認定を受けた者の工場、事務所その他医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器を業務上取り扱う場所においてその構造設備又は帳簿書類その他の物件についての検査をさせ、従業員その他の関係者に質問させようとした場合において、その検査が拒まれ、妨げられ、若しくは忌避され、又はその質問に対して、正当な理由なしに答弁がされず、若しくは虚偽の答弁がされたとき。
- 三 次項において準用する第72条第3項の規定による請求に応じなかつたとき。
- 四 この法律その他薬事に関する法令又はこれに基づく処分に違反する行為があつたとき。

- 3 第1項第二号の規定による検査又は質問については、第75条の2第3項の規定を準用する。〔施行通知〕

2.5 QMS 調査の対象のあり方

○薬食監麻発第1130002号「GMP/QMS調査要領について」

第4 GMP/QMS調査のあり方

6. 調査の対象：特定の品目（製品）についての調査とするか、製造所全体の調査とするかについては、その調査の目的を十分に踏まえ、原則として表2の分類によること。

表2 GMP/QMS調査の対象のあり方

調査の分類				調査対象のあり方
適合性調査	承認前適合性調査			承認（承認事項一部変更承認）申請に係る品目（製品） ただし、当該製造所として初回の調査である場合においては製造所全体
	承認後等適合性調査	輸出品製造	初回	適合性調査申請に係る品目（製品） ただし当該製造所として初回の調査である場合においては製造所全体
			2回目以降	適合性調査申請に係る品目（製品）、又は適合性調査を受けなければならない品目（製品）をまとめた製造所全体、特に前回調査以降変更等のあった部分に重点
		既存定期	初回	適合性調査申請に係る品目（製品）、又は適合性調査を受けなければならない品目（製品）をまとめた製造所全体
			2回目以降	適合性調査申請に係る品目（製品）、又は適合性調査を受けなければならない品目（製品）をまとめた製造所全体、特に前回調査以降変更等のあった部分に重点
立入	通常調査	初回		製造所全体

等	特別調査	調査目的による
(1)	製造所全体について調査を行うときは、各工程等について代表的な品目（製品）を選定し、文書又は記録の適切なサンプリングを行う等により、少なくとも数品目（製品）をカバーするように調査を計画し、実施すること。	
(2)	前回調査以降変更等のあった部分に重点を置いて調査を行うときは、医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用電気機器省令の規定に基づき変更、逸脱等が適切に管理されているかについて確認することとなる。例えば、逸脱の記録、品質部門による変更の承認（特に試験検査方法等について）の記録、不合格品に係る記録、参考品の試験検査記録、回収処理記録等を重点的に調査すること。変更がないとされた場合においても、製造方法、規格及び試験方法、品目（製品）仕様等が製造販売承認（届出）事項に適合していることを確認することとなる。例えば、成分及び分量について変更がないとされているときにおいても、製造記録のほか、製品等の試験検査記録、設備器具の保守点検記録等を調査すること。また、変更がなされていた場合における重大な不備として想定し得るものとしては、バリデーションの未実施、製造販売業者に連絡せずに行った重大な変更等が挙げられること。	

2.6 QMS 基準への適合

製造販売承認（認証）の要件である QMS 基準への適合とは別に、製造業者に対して QMS 遵守条項が薬事法施行規則第 96 条に規定されている。本条項は、製造業者への監視指導の根拠条項であり、一般医療機器のうち QMS 基準を適用する医療機器の製造業者への監視指導の根拠条項でもある。

規則第 96 条（製造管理又は品質管理の方法の基準への適合）

第九十六条 医薬品(次に掲げるものを除く。～略～)、医薬部外品(令第二十条第二項の規定により製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定するものに限る。)又は医療機器(令第二十条第三項の規定により製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定するものに限る。)の製造業者又は法第十三条の三第一項の認定を受けた外国製造業者(以下「認定外国製造業者」という。)は、その製造所における製造管理又は品質管理の方法を、法第十四条第二項第四号に規定する厚生労働省令で定める基準に適合させなければならない。

3. 適合性調査権者

医療機器等の QMS 調査の各調査権者の調査対象は、薬事法上は次のとおりとなっている（平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 0330001 号）。

1) 総合機構が行う調査

- ア. 外国製造所（外部試験検査機関等及び外部設計開発管理等（国内に所在するものを含む。）を含む。）に係る調査（下記 3）に係る調査を除く。）
- イ. 国内に所在する、次の医療機器に係る製品の製造所（外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。）に関する調査
 - （ア）国家検定医療機器、遺伝子組換え技術を応用して製造される医療機器、特定生物由来医療機器及び細胞組織医療機器
 - （イ）医療機器のうち、特別の注意を要するものとして厚生労働大臣が指定した医療機器（いわゆるクラスⅣ医療機器）
 - （ウ）新医療機器（法第 14 条の 4 第 1 項第 1 号に規定するもの。同項の規定による再審査を受けたものを除く。）
 - エ. ～略～

2) 都道府県知事が行う調査

- ア. 国内に所在する医療機器製造所（外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。）に係る調査のうち、1) イ及び下記 3) イ、以外のもの。
- イ. ～略～

3) 登録認証機関が行う調査

- ア. 指定体外診断用医薬品に係る製品の製造所（外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。）に関する調査
- イ. 指定管理医療機器に係る製品の製造所（外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。）に関する調査

4. QMS 適合性調査に係る関連通知等規定

(1) QMS 関連クラス分類告示及び施行通知

- ① 薬事法第2条第5項から第7項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般機器（厚生労働省告示第298号 H16.7.20→同告示第71号 H17.3.10にて一部改正）
- ② 薬事法第2条第8項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器（厚生労働省告示第297号 H16.7.20→同告示第78号 H17.3.11にて一部改正）
- ③ 薬事法第2条第5項から第7項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般機器を改正する件（告示）及び薬事法第2条第8項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器の一部を改正する件（告示）の施行について（薬食機発 0311005 号、H17.3.11）
- ④ 薬事法施行令第20条第3項の規定に基づき製造管理及び品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定する医療機器（厚生労働省告示第440号 H16.12.24→同告示第85号 H17.3.18にて一部改正）
- ⑤ 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第4条第1項の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医療機器（厚生労働省告示第439号 H16.12.24→同告示第84号 H17.3.18にて一部改正）
- ⑥ 薬事法施行令第80条第2項第7号ハの規定に基づき特別の注意を要するものとして厚生労働大臣の指定する高度管理医療機器（厚生労働省告示第430号 H16.12.24→同告示第83号 H17.3.18にて一部改正）
- ⑦ 薬事法施行規則第93条第1項の規定により厚生労働大臣が指定する設置管理医療機器（厚生労働省告示第335号 H16.9.14→同告示第77号 H17.3.11にて一部改正）
- ⑧ 薬事法施行規則第93条第1項の規定により厚生労働大臣が指定する設置管理医療機器（告示）の施行について（薬食機発 0707002 号、H17.7.7）
- ⑨ 薬事法第23条の2第1項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器（厚生労働省告示第112号 H17.3.25→同告示第373号 H17.8.12・第471号 H17.10.25・第462号 H18.8.1 一部改正）

(2) QMS 省令及び QMS 適合性調査に係る通知

- ① 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について（薬食発第 0709004 号 H16.7.9）
- ② 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行に関する適合性認証機関の登録申請について（薬食機発第 0831001 号 H16.8.31）
- ③ 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について（薬食発第0330008号 H17.3.30）
- ④ 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について（薬食監麻発第0330001号 H17.3.30）
- ⑤ GMP 適合性調査申請の取扱いについて（薬食審査発第 0330006 号／薬食監麻発第 0330005 号 H17.3.30）
- ⑥ GQP 省令、医薬品・医薬部外品 GMP 省令、機器・体外診 QMS 省令及び構造設備規則の仮英訳について（事務連絡（監視指導・麻薬対策課長）H17.9.9）
- ⑦ GMP/QMS 調査要領について（薬食監麻発 1130002 号 H17.11.30）
- ⑧ GMP/QMS 事例集（2006 年版）について（事務連絡（監視指導・麻薬対策課長）H18.10.13）

(3) QMS 適合性調査関連通知

- ① 医療機器の製造販売承認申請について (薬食発第 0216002 号 H17.2.16)
- ② 医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について (薬食機発第 0216001 号 H17.2.16)
- ③ 医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて (薬食機発第 0216003 号 H17.2.16)
- ④ 医療機器の製造販売認証申請について (薬食発第 0331032 号 H17.3.31)
- ⑤ 医療機器の製造販売認証申請に際し留意すべき事項について (薬食機発第 0331008 号 H17.3.31)
- ⑥ 整備政令の附則第 2 条第 2 項の規定が適用される医療機器に係る薬事法第 1 4 条第 1 項の規定による承認の基準等について (薬食発第 0425006 号 H18.4.25)
- ⑦ 整備政令附則第 2 条第 2 項の規定が適用される医療機器に係る薬事法第 1 4 条第 1 項の規定による承認の基準等の取扱いについて (薬食機発第 00608001 号 H18.6.8)
- ⑧ 旧薬事法の規定に基づき製造又は輸入していた医療用具のうち新薬事法第 2 3 条の 2 第 1 項の規定に基づき厚生労働大臣が基準を定めて指定する管理医療機器に係る取扱いについて (薬食機発第 0608003 号 H18.6.8)
- ⑨ 旧薬事法の規定に基づき製造又は輸入していた医療用具の新法に係る取扱い等に関する Q&A について (その 1) (事務連絡(医療機器審査管理室長)H18.6.30)
- ⑩ 旧薬事法の規定に基づき製造又は輸入していた医療用具の新法に係る取扱い等に関する Q&A について (事務連絡(医療機器審査管理室長)H18.12.2)

欧州におけるQMS調査の整理

欧州における医療機器製造業者に対する法的なQMS調査は、欧州医療機器指令（以下、MDDと記載する）の第11条に定められた「適合性評価方法」の中に組み込まれて実施されるため、まず適合性評価方法についてのべる。

なお、欧州では体外診断用医薬品は医療機器に分類されているが、MDDの対象ではなく分析装置とともに、欧州体外診断用医療機器指令（以下、指令をIVDDと記載する）の対象となる。IVDDの第9条に定められた「適合性評価方法」により適合性が評価される。

なお本文中ではIVDDの対象品目、即ち、体外診断用医薬品＋分析装置＋アクセサリを総称してIVDと記載した。

1. 適合性評価方法

1.1 医療機器

MDDでは、リスクの高い医療機器には難度の高い適合性評価が、リスクの低い医療機器には難度の比較的低い適合性評価が課せられている。その原則のもとに医療機器のリスクに応じた適切な「適合性評価方法」を、製造業者が選択する。

「適合性評価方法」はMDDの付属書Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ（Annex II－VII）に規定されている。

(1) クラスⅠ（滅菌品でなく、計測機能を持たない場合）について

リスクの低いクラスⅠの医療機器の場合、適合性評価としてのQMSの監査（QMS適合性調査）は不要である。

ただし、クラスⅠの医療機器製造業者にも、行政当局が、監査を実施する権利を留保している。またQMSを構築すること自体は、クラスⅠの製造業者にも要求されていると解釈されている。

ただしノーティファイドボディによるQMSの監査を受ける必要はないため、製造業者の自己責任で、技術文書ファイルを作成し、MDDへの適合宣言をして、製品にCEマーキングを貼付する。

(2) クラスⅠの医療機器で滅菌品、計測機能付きの機器について

クラスⅠの医療機器でも、滅菌品、計測機能付きの機器は、特別な取扱いが必要である。クラスⅠ*（クラスワン・スター）というクラス分類として記載することもある。

ノーティファイドボディによるQMSの監査（QMS適合性調査）は、基本的には必要だが、ノーティファイドボディによる製品の検証に置き換えることもできる。また設計開発を除外したQMS監査でも良い。それ以外に、最終検査業務のQMSの監査も許容されているがほとんど実施はされていないと思われる。

一般のクラスⅠ製品と同様、付属書Ⅶの記載に基づいて、要求事項への適合を証明

する技術文書ファイルを作成する。それに加えて、付属書Ⅳ～Ⅵのいずれかを組み合わせる。

- 付属書Ⅳ(製品検証)
ノーティファイドボディによる製品の試験を受ける。
- 付属書Ⅴ(製造の品質マネジメントシステム)
設計開発を除外した品質マネジメントシステムの審査を受ける。基本的に、7.3 設計開発を除外した形でISO 13485 の品質マネジメントシステム審査を受ける。
- 付属書Ⅵ(最終検査業務の品質マネジメントシステム)
最終検査業務の品質マネジメントシステム審査を受ける。EN 46003 により品質マネジメントシステム審査を受ける。

(3)クラスⅡa

クラスⅡaの場合、ノーティファイドボディによるQMSの監査(QMS適合性調査)は基本的には必要である。しかし、ノーティファイドボディによる製品の検証に置き換えることもできる。またQMS監査は、設計開発を除外したQMS監査でも良い。最終検査業務のQMSの監査も許容しているがほとんど実施はされていないと思われる。

クラスⅡaの医療機器については、クラスⅠ*と同様に、付属書Ⅶの記載に基づいて、要求事項への適合を証明する技術文書ファイルを作成する他に、(2)に記載されているのと全く同様に、付属書Ⅳ～Ⅵのいずれかを選択する。

または付属書Ⅱの第3項(Ⅱ. 3と記載する)を使用しても良い。

- 付属書Ⅱ. 3 (総合品質マネジメントシステム)
技術文書ファイルを作成した後に設計開発を含めた品質マネジメントシステムの審査を受ける。

(4)クラスⅡb

ノーティファイドボディによるQMSの監査(QMS適合性調査)が必要である。製品の認証(型式試験)を受けている場合は、設計開発を除外したQMS監査でも良い。

クラスⅡbの医療機器については付属書Ⅱの第4項を除外し、第三項までの要求事項による適合性評価、即ち付属書Ⅱの第3項(Ⅱ. 3と記載する)による適合性評価方法が基本となる。

- 付属書Ⅱ. 3 (総合品質マネジメントシステム)
設計開発を含めた品質マネジメントシステムの審査を受ける。(ISO 13485 の7.3 設計開発を除外しない) 品質マネジメントシステム審査の中で審査員が技術文書ファイルも確認する。
- 付属書Ⅲ(型式試験)+付属書Ⅴ(製造の品質マネジメントシステム)
製品のサンプルをノーティファイドボディに提出して型式試験を受ける。それに付属書Ⅴの、設計開発の管理を除外した品質マネジメントシステム審査を組み合わせる。

(5) クラスⅢ (リスクが高い)

ノーティファイドボディによるQMSの監査(QMS適合性調査)が必要である。製品の認証(型式試験または設計審査)を受けている場合は、設計開発を除外したQMS監査でも良い。

クラスⅢの医療機器については、付属書Ⅱの全ての要求事項を使用して適合性評価をするが、または、クラスⅡbと同様に、付属書Ⅲ+Ⅴを選択する。

- 付属書Ⅱ (総合品質マネジメントシステム+設計審査)
設計開発を含めた品質マネジメントシステムの審査を受ける。(ISO 13485の7.3 設計開発を除外しない) それとともに、技術文書ファイルをノーティファイドボディに提出して、専門的な審査を受ける。
- 付属書Ⅲ(型式試験)+付属書Ⅴ (製造の品質マネジメントシステム)
製品のサンプルをノーティファイドボディに提出して型式試験を受ける。それに付属書Ⅴの、設計開発の管理を除外した品質マネジメントシステム審査を組み合わせる。

1. 2 IVD (体外診断用医薬品と分析装置)

基本的な考え方はMDDと同様である。IVDDでは「リストA」「リストB」「自己診断用」「その他」の4つのクラスがある。リスクに応じた適切な「適合性評価方法」を、製造業者が選択する。

「適合性評価方法」は IVDD の付属書Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ(Annex III－Ⅶ)に規定されている。

(1) 「その他」に分類される製品

リスクの低い「その他」に分類されるIVDの場合、適合性評価としてのQMSの監査(QMS適合性調査)は不要である。

ただし、行政当局が、監査を実施する権利を留保している。またQMSを構築すること自体は「その他」のIVDの製造業者にも要求されていると解釈されている。

付属書Ⅲ(第6項を除く)に従い、技術文書を作成し、QMSを構築するが、ノーティファイドボディによるQMSの監査を受ける必要はない。

(2) 「自己検査用」

自己検査用のIVDの場合は「その他」の分類のIVDに必要な手続きに加えて、付属書Ⅲの第6項に基づきノーティファイドボディによる設計審査が必要である。QMS監査は、要求されていない。

(3) 「リストB」

ノーティファイドボディによるQMSの監査(QMS適合性調査)が必要である。製品の認証(型式試験)を受けている場合は、設計開発を除外したQMS監査でも良い。

「リストB」のIVDについては付属書Ⅳの第4項と第6項を除外した要求事項による適合性評価が基本となる。

- 付属書Ⅳ 第4項と第6項を除外（総合品質マネジメントシステム）
設計開発を含めた品質マネジメントシステムの審査を受ける。(ISO 13485の7.3 設計開発を除外しない) 品質マネジメントシステム審査の中で審査員が技術文書ファイルも確認する。
- 付属書Ⅴ(型式試験)+付属書Ⅶ 第5項を除外（製造の品質マネジメントシステム）
製品の型式試験を受ける。それに設計開発の管理を除外した品質マネジメントシステム審査を組み合わせる。

(4) 「リストA」(リスクが高い)

ノーティファイドボディによるQMSの監査(QMS適合性調査)、及びノーティファイドボディによる製造製品の検証が必要である。製品の認証(型式試験)を受けている場合は、設計開発を除外したQMS監査でも良いが、ノーティファイドボディによる製造製品の検証は必要である。。

クラスⅢの医療機器については、付属書Ⅳの第4項と第6項を含めた要求事項を使用して適合性評価をするか、または、「リストB」と同様に、付属書Ⅴ+Ⅶを選択する。

- 付属書Ⅳ（総合品質マネジメントシステム+設計審査+製造製品の検証）
設計開発を含めた品質マネジメントシステムの審査を受ける。(ISO 13485の7.3 設計開発を除外しない) それとともに、技術文書ファイルをノーティファイドボディに提出して、専門的な審査を受ける。また製造製品の検証をノーティファイドボディが行う。
- 付属書Ⅴ(型式試験)+付属書Ⅶ（製造の品質マネジメントシステムと製造製品の検証）
製品のサンプルをノーティファイドボディに提出して型式試験を受ける。それに付属書Ⅴの、設計開発の管理を除外した品質マネジメントシステム審査を組み合わせる。また製造製品の検証をノーティファイドボディが行う。

2. 品質マネジメントシステム要求事項

品質マネジメントシステム要求事項は基本的には、“ISO 13485:2003”を欧州規格として登録した際の、欧州規格としての番号である“EN ISO 13485:2003”が適用される。国際規格版と欧州整合規格版の規格内容は全く同一である。ただし、EN ISO 13485の使用は、強い推奨であり、法的に強制されているわけではない。

適合性評価方法により設計開発が要求されないときは、7.3 設計開発の要求事項を除外することができる。

その一方で、EN ISO 13485: 2003 の要求事項の他に、MDD/IVDDの付属書に基づき以下の内容も審査の対象となる。

- (1) 技術文書の作成と管理
 - 基本要件への適合

- 欧州整合規格の使用(例:滅菌)
- 臨床評価
- リスク分析
- 最新版の管理、アップデート

(2) 欧州代理人の指名

(3) ビジランスシステム&市販後の欧州市場監視システム

ビジランスシステムは、日本の薬事法の副作用等の報告に相当する要求事項である。

3. 品質マネジメントシステム審査方法

- (1) 通常、ISO13485の品質システム認証、更新または定期監査と同じ監査でMDD/IVDDの品質システム監査も実施される。ただし、ISOの認証取得が義務づけられているわけではなく、ISOと切り離して監査をすることも可能。
- (2) 監査主体はEUの加盟国の行政当局から指定された認証機関である、ノーティファイドボディである。
- (4) 監査人・日はISOのガイドラインに基づいて決められる。ただし、ISOのガイドラインはISO9001を基準にして人・日を定めているため、プラスアルファの人・日の計算方法について、審査機関毎にルールを定めている。
- (5) 監査員はISO9001の審査員の資格を基本とするが、プラスアルファの資格認定を審査機関毎に定めている。その際、考慮されるのは、通常、以下の諸点である。
 - 医療機器の知識
 - MDD/IVDDの知識
 - バックグラウンド(教育)
 - 業務経験
 - 医療機器審査の経験
- (6) 監査はISOの監査と全く同様に実施される。ISOと同様に、監査の結果、不適合が出ないか、あるいは不適合が出て内容が致命的なものでなく、また期限以内には是正報告がされれば、認証書が発行される。
- (7) 監査は年1回実施される。EC指令の認証書の期限は5年間で、5年ごとに更新する。
- (8) 欧州各国の行政当局も、必要であると判断した場合は、自らQMS監査を実施することができる権利を留保しており、実際に実施される場合もある。ただし通常は、ノーティファイドボディに監査をさせ、行政当局はノーティファイドボディを監査する。

4. 品質システム認証書記載の製品スコープについて

MDD(IVDD)において、製品カテゴリー (MDD annex II, 3.1)、製品範囲 (MDD annex II,

3.4) という用語が用いられているので、法的な用語としては、それが相当すると思われる。ただしその解釈についての公式なルールまたは指針文書は存在しない。

もし適切な場合はGMDNを使用することも可能であるが、GMDNを品質マネジメントシステム認証書の記載に使うことを特別に意図して作成されたものではない。

認証書に記載する製品範囲は、実際に Manufacturer の品質マネジメントシステムでカバーされる製品レンジを、可能な限り適切に記載することを基本としてケースバイケースで判断する。

その際、どの広さで、または微細さで認証書記載の製品範囲を記述するかは、具体的には該当の Manufacturer が実際に製造している製品範囲により変わってくる。

ただし、ある製品が認証範囲に含まれるかどうかを適切に判断できる具体化された記載でなければことは前提となる。

例示:

もしある Manufacturer が考えられる全ての既存のバリエーションの Endoscope を実際にカバーする品質マネジメントシステムを構築し、その能力を審査員に示すことができるのであれば "Endoscope" という広い認証範囲は適切である(かもしれない)。

ただし、もしある Manufacturer が、ある特定の種類のための Endoscope の品質マネジメントシステムしか提示できない場合は上記の広い認証範囲は不可となる。その際は、例えば "Flexible Gastro-Endoscopes" のように適切に限定した記述とする。

そのような運用であるため、現状、記載の広さ、または微細さについて統一的な指針を作成するという動きはない。