

米国における QMS 査察に関する調査報告

1. FDA 訪問

訪問日：07/02/16

訪問先：CDRH Division of Small Manufacturers, International, & Consumer Assistance / Office of Communication, Education and Radiation Programs

訪問者：浅井英規、中村宗弘

面談者：Joseph V. Puleo (Chief, Technical Assistance Branch)

Carole C. Carey (Director, International Relations and External Affairs Staff)

Robert Stevenson, MT(ASCP) (CBER)

2. 調査方法

調査はFDAのwebサイトで公開されているガイダンス、及びFDAのCDRH（医療機器放射線保健センター）を訪問することにより実施した。

3. 調査結果

1) 品質保証規制

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）がある。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。

2) 市販前審査

医療機器を市販することに対する審査形態は、市販前届（510k）と市販前承認申請（PMA）の2種に分けられる。510kは医療機器改正法が成立した1976年5月28日以前から流通していた医療機器と本質的に同等である（Substantial equivalence）と製造業者が判断した医療機器について、市販前にその同等性について論証し届を出すものであり、FDAは90日以内に同一性を判断し、それが認められれば市販可能となる。PMAはいわば新医療機器に該当するものであって、上記日付以前に流通していなかった医療機器について、承認申請を行いFDAによるその機器の安全性、有効性を受け市販の承認を受ける。

3) 査察の対象と方法

米国においては査察(Inspection)は海外を含めFDAの地方局の査察官が実施している。査察の対象となるのは、品質システムQSRだけでなく、その他の医療機器に関する規制への適合性も含めて行われる。査察対象となる規制は以下のとおりである。

- (1) 品質システム規則（QSR）
- (2) 重大事故報告規則（MDR）
- (3) トラッキング規則
- (4) 修理及び回収規則（CAR）
- (5) 登録及びリスティング規則

査察の方法は、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。これは QSR の条項に従って網羅的に監査するのではなく、上記 5 つの規制の要求事項を 7 つのサブシステムと 4 つの衛星システムに分けた上で、これらの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方法である。この考え方は GHTF においても SG4 監査戦略ガイダンスとして取り入れられている。

ルーチン査察はハイリスク医療機器を優先して 2 年を目途として実施する。低リスクのクラス I については査察を実施することはほとんどない。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している。

査察の実施に関するプログラムはコンプライアンスプログラム 7382.845（タイトル：Inspection of Medical Device Manufacturers）により実行される。この文書は FDA の web サイトで公開されている。

4) 市販前査察

510k による市販前届を行った場合、一部を除き市販前の査察が行われることはなく、通常のルーティン査察による。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。PMA 査察は QSIT により実施されるが、査察官は事前に PMA の審査官と連絡を取り、審査官が審査において十分には分からなかった点についてその細部についての詳細な調査が行われる。また、設計管理、ソフトウェアバリデーションやプロセスバリデーションについては重点をおいた調査が行われる。

PMA 査察は上にも記載した 7382.845 と QSIT をメインとし、コンプライアンスプログラム 7383.001（タイトル：Medical Device Premarket Approval and Postmarket Inspections 1994 年版、現在改訂作業中）ならびにドラフト段階ではあるが、2006 年 6 月 19 日発行のドラフトガイダンス（タイトル：The Review and Inspection of Premarket Approval Application Manufacturing Information and Operations - Draft Guidance for Industry and FDA Staff）に従って実施される。

日本での一変にあたる PMA 追加(PMA Supplement)に当たっては、その製造所の査察前歴、MDR、回収の状況を勘案して査察を行うかを決定するが、一般的にはその製造所の査察前歴がないかあるいは MDR／回収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。

6) 査察官の教育訓練

FDA は食品、医薬品、化粧品、医療機器の規制を担当しており、査察の対象となる分野が広い。査察官は採用後基礎的な訓練後の 2-3 年経過後、専門的な教育を行い、医薬品／医療機器／食品と担当分野を分ける。医療機器担当の場合、その後更に滅菌／化学／生物由来／ソフトウェア等の専門性の深化のためのトレーニングを実施する。トレーニングは FDA の発行しているコンプライアンスプログラムやガイダンスを用いて行い、これらの文書は FDA の web サイトで公開している。

査察の実施においては、査察対象に必要なとする技量を考慮して査察官を派遣する。

FDA コンプライアンスプログラム 7382.845 “医療機器製造業者の査察” (翻訳)
[P.1]

主題：医療機器製造業者の査察		施行年月日
		2006.6.15*
		完了年月日
		2010.6.15
データ報告		
製造コード	製品/指定コード	
73-91	82845A; 42845A	-- すべてのレベル 1 (短縮型) の査察
	82845B; 42845B	-- すべてのレベル 2 (包括型) の査察
	82845C; 42845C	-- すべてのレベル 3 (遵守状況のフォローアップ) の査察
	82845G	-- すべての目的を持った査察
	82845P	-- FDA/公認担当者による合同査察
	82845S	-- 企業の滅菌工程の評価に要した時間の報告
	81010	-- MDR フォローアップに要した時間の報告
	81011	-- 企業の MDR の実行の評価に要した時間の報告
	81845T	-- 企業のトラッキングの実行の評価に要した時間の報告
	81845R	-- 企業の修理および回収 (CAR) の実行の評価に関する報告
	82A800	-- 独立公認担当者による査察

*旧版は廃止。

[P.2]

遵守プログラム 7382.845 索引

カバーシート 現場の報告要件

Part I 背景

1. 品質システム (QS) 規則
2. MDR 規則
3. 医療機器のトラッキング規則
4. 修理および回収 (CAR) 規則
5. 登録およびリスティング規則

Part II 施行

1. 目的
2. プログラム管理の指示書

Part III 査察**A. 作業**

1. 査察の戦略
 - a. QS の査察
 - b. レベル 1 の査察
 - c. レベル 2 の査察
 - d. レベル 3 の査察
 - e. 目的を持った査察
 - f. 国外での査察
2. 査察に関する指示
3. 設計管理に関する特別の指示
4. 滅菌工程に関する特別の指示
5. 放射線照射医療機器の査察
6. サンプルの収集

B. 追加的約因

1. 登録およびリスティング
2. 輸入
3. 輸出
4. 電子記録と電子署名

C. 医療機器の再取引**D. 報告****Part IV 分析**

- A. 分析を行う研究所
- B. 実施すべき分析
- C. 方法論

[P.3]

Part V 規制上／行政上のフォローアップ**A. 品質システム／GMP の規制上／行政上のフォローアップ**

1. 遵守の判断
2. 契約滅菌業者、契約医療機器製造業者、完成医療機器製造業者—規制上の措置を講ずる際の決定責任

3. 政府当局に販売された違反医療機器

4. 行政および司法措置
5. 規制上の勧告に関する検査の容易化

B. MDR の規制上／行政上のフォローアップ**C. トラッキングに関する規制上／行政上のフォローアップ****D. 修理および回収 (CAR) に関する規制上／行政上のフォローアップ****E. 登録およびリスティングに関する規制上／行政上のフォローアップ****F. 放射線照射医療機器に関する規制上／行政上のフォローアップ****G. 輸出に関する規制上／行政上のフォローアップ**

Part VI 参考文献およびプログラムの連絡者

付属書

付属書 ACDRH (医療機器・放射線保健センター) 遵守局 (Office of Compliance) 組織図

付属書 BCDRH Office of In Vitro Diagnostic Devices (体外診断機器局) 組織図

付属書 CMDR 報告要件の要約

付属書 D トラッキングに関する要件の要約

付属書 E 修理および回収 (CAR) に関する要件の要約

[P.4]

現場の報告に関する要件

施設査察報告書 (EIR) : 行政上/規制上の措置に関する勧告のすべてに、EIR、FDA-483 および証拠書類を含める。勧告は医療機器・放射線保健センター (CDRH) HFZ-306 に送るが、ヒト細胞、組織およびその由来製品 (HCT/P) については、必要に応じて生物製剤評価研究センター (CBER) および/または医薬品評価研究センター (CDER) にも送ること。

警告通知 (Warning Letters) : この遵守プログラムに包含されるすべての要件に関連する警告通知のコピーを HFZ-306、HFC-210 に送付すること。

所感: 管区が EIR に関する CDRH からの所感を入手する場合、管区は遵守局 (OC) または Office of In Vitro Diagnostic Devices (OIVD) が検討すべき問題の概要を述べた EIR の表紙に覚書を添付すること。

本ガイダンス文書は、品質システム (QS)、重大事故報告 (MDR)、医療機器のトラッキング、修理および回収 (CAR)、登録およびリスティング規則の施行に関する当局の現在の考え方を示している。この文書は、いかなる人物に対するいかなる権利も、生じさせたり付与するものではなく、FDA 又は公衆を束縛するように機能するものではない。適用される法律、規則またはその双方の要件を満たすような代替手段があれば、その代替手段を行使しても良い。

PAC ガイダンス

プログラム	PAC
品質システム	レベル1 (82845A)
	レベル2 (82845B)
	レベル3 (82845C)
目的を持った査察	82845G
FDA/公認担当者の共同	82845P
独立公認担当者による査察	82A800
MDR	81010 & 81011
トラッキング	81845T
CAR	81845R
滅菌の査察	82845S

[P.5]

注：製造および工程管理サブシステムの一部として、滅菌を検査する際、それが PAC 82845S に包含される場合は、品質システムの査察中に滅菌工程の検査に要した時間のみ報告する。また必要に応じて PAC、81011、81845T、81845R でも報告すること。

上述の PAC ガイダンスは、査察官が参照するためにのみ提供されている。また、複数の法律体系にわたる製品（つまり組織）や複合製品では、さらに CBER および／または CDER の PAC コードが必要になる場合もある。査察割り当てのガイダンスを参照のこと。

[Part I, Page 1]

Part I**背景**

この遵守プログラムは、品質システム (QS) 規則 (21 CFR Part 820)、重大事故報告 (MDR) 規則 (21 CFR Part 803)、医療機器のトラッキング規則 (21 CFR Part 821)、修理および回収 (CAR) 規則 (21 CFR Part 806)、登録およびリスティング規則 (21 CFR Part 807) に関連する査察および行政措置／強制措置を行う FDA の現場およびセンターのスタッフに、ガイダンスを提供する。本プログラムは 2000 年 10 月 1 日発行の同プログラムに優先する。

本プログラムには、医療機器企業を査察するための 5 つの規則が含まれている。製造業者は、QS 規則下で自社製品を設計段階から販売後調査まで管理する必要がある。滅菌などの製造工程は、適切な管理下で進めることを期待される。 MDR、トラッキング、修理および回収 (CAR) の規則には、医療機器が流通した後に製造業者および輸入業者が従うべき業務内容が含まれる。本プログラムでは、各規則について明確なガイダンスを与えている。また、登録およびリスティング規則にも適用される必要がある。

A. 品質システム (QS) 規則

製造業者は、自社製品が常に当該の要件や規格を満たすように品質システムを構築し、それに従う。FDA が規制する製品（食品、医薬品、生物製剤、医療機器）の品質システムは、現行適正製造基準 (CGMP) として知られる。第 820 部 (21 CFR part 820) の CGMP の医療機器に関する要件は、まず連邦食品医薬品化粧品法（以下、本法）(21 U.S.C.360j (f)) の第 520 項を踏まえて定められ、1976 年の医療機器修正事項 (Medical Device Amendments) により当局間で本法に追加された。本法第 520 (f) 項の下、FDA は 1978 年 7 月 21 日付官報 (Federal Register) の中で、使用方法、および医療機器の製造、包装、保管、設置に用いられる設備や制御機器に関する CGMP 要件を規定した最終規則 (43 FR 31 508) を公布した。本規則は 1978 年 12 月 18 日に発効された。

1990 年 11 月 28 日に制定された 1990 年安全医療機器法 (Safe Medical Devices Act : SMDA) は、本法第 520 (f) 項が修正された内容になっており、CGMP 規則に製造前設計管理を加える権限が FDA に付与された。この法律上の変更は、かなり高い医療機器リコール率が製品設計不良に起因するという見解に基づいていた。また、SMDA は本法 (21 U.S.C. 383) に新たな第 803 項、とりわけ FDA に CGMP 要請条項の相互承認に向けた諸外国との連携を奨励する内容を加えた。FDA は、CGMP 規則が関連する国際標準に盛り込まれた品質システムの要件と可能な限り一致することは、一般市民と医療機器産業にとって有益である、と確信しているため、CGMP 規則を改正し、SMDA に基づく設計管理を CGMP 規則に追加した。FDA は、1996 年 10 月 7 日付官報の「品質システム規則」と題した最終規則の中で改訂版 CGMP 要件を公布した (61 FR 52602)。本規則は 1997 年 6 月 1 日に発効され、引き続き有効である。

[Part I, P.2]

B. MDR 規則

最初の重大事故報告 (MDR) 規則は、1984 年 12 月 13 日に最終版となった。1990 年の安全医療機器法 (SMDA) および 1992 年の医療機器修正事項 (Medical Device Amendments) に従って変更された結果、1984 年の MDR 規則 (21 CFR 803 および 807) は改正され、1995 年 12 月 11 日に公布された。1997 年の FDA 近代化法により MDR が再び変更され、改訂版 MDR 規則が 1998 年 5 月に提出された。最終改訂版 MDR 規則は、2000 年 1 月 26 日付官報で公布された。最新版 MDR 規則には、製造業者、利用者施設、輸入業者の報告要件が含まれてい

る。医療機器販売業者（輸入業者を除く）に関して報告する MDR は、1997 年の FDA 近代化法により廃止された。しかし依然として、販売業者は 21 CFR 803.18 (d) (1-3) に従って苦情記録を保持する必要がある。

21 CFR Part 803 では、体外診断機器を含む医療機器の製造業者に、自社の市販医療機器の 1 つが以下のどちらかの状況にあることを十分に示唆するような情報を受け取ったか、またはその情報を知り得た場合は必ず FDA に報告するよう要請している。

1. 医療機器が、死亡又は重大な傷害の原因になるか、又は寄与している可能性がある。
2. 医療機器に機能不全が発生し、それが再発した場合には、その医療機器や、製造業者または輸入業者によって販売されたその他すべての医療機器が、死亡または重大な傷害の原因になるかまたは寄与する可能性がある。

注記：医療機器の輸入業者（一次販売業者）は、2000 年 1 月 26 日に官報で公布され、2000 年 3 月 27 日に発効された 21 CFR Part 803 の対象である。

C. 医療機器のトラッキング（追跡）規則

本法の第 519 項 (e) の権限により当局は、製造業者に 21 CFR Part 821 の要件を満たすトラッキングプログラムを実行するよう、書面でトラッキングを「命令」することもできる。トラッキングの対象になる医療機器には、医療機器の利用者施設の外部で使用される永久埋め込み型医療機器または生命維持／生命支持の医療機器が含まれる。これらの医療機器が故障した場合、重大な健康障害を引き起こす可能性が十分考えられる。この規則は、リコールや安全性警告が行われる場合に、製造業者がトラッキング対象の医療機器を製造施設から最終使用者や患者までトラッキングできるように意図されている。

D. 修理および回収（CAR）規則

修理および回収（CAR）規則では、製造業者および輸入業者に、健康に対するリスクを低減するために行う調整や自主回収について FDA に速やかに報告するよう求めている。

E. 登録およびリスティング規則

登録およびリスティング規則は、製造業者および外国の輸出業者には、彼らが扱う医療機器の登録とリストアップを、また輸入業者には登録を要請している。（Part III 参照）

[Part II, P.1]

Part II

実行

A. 目的

品質システム規則

1. 品質システム規則を遵守していない国内外の製造業者を明らかにすること。適宜、自発的な方法、行政上の方法および／または規制上の方法によって、当該製造業者に遵守させること。

重大事故報告規則

2. 重大事故報告 (MDR) 規則を遵守して FDA に情報を報告していない製造業者および輸入業者を明らかにすること。適宜、自発的な方法、行政上の方法および／または規制上の方法によって、当該企業に遵守させること。

医療機器のトラッキング規則

3. 医療機器のトラッキング規則を遵守していない製造業者および輸入業者を明らかにすること。適宜、自発的な方法、行政上の方法および／または規制上の方法によって当該企業に遵守させること。

修理および回収 (CAR) 規則

4. 修理および回収 (CAR) (CAR) を遵守しない製造業者、販売業者を特定する。適宜、自発的な行政上および／または規制上の手段を講じて当該企業に遵守させる。

登録およびリスティング規則

5. 登録およびリスティング規則を遵守していない企業を明らかにすること。適宜、自発的な方法、行政上の方法および／または規制上の方法によって、当該企業に遵守させること。

B. プログラム管理の指示書

1. この遵守プログラムを実行するために、以下のガイドラインが推奨される。
 - a. この遵守プログラムは医療機器の品質システム査察に使用されることになる。QS 査察のために、FDA 現場成果および遵守トラッキングシステム (FDA Field Accomplishments and Compliance Tracking System : FACTS) でプロフィール情報を更新すること。FACTS への企業プロフィールの更新に関する指示書は、IOM 添付書類 5-13 および米国強制措置局のイントラネット上で参照できる。

[Part II, P.2]

- b. 大企業の多くは、2つ以上の管区に立地するいくつかの製造施設を有している。このような企業は、研究開発 (R&D) センターや会社組織の設計施設を有し、複数の製造施設に情報提供を行っていることが多い。
 - R&D センターまたは統合設計施設の査察が完了次第、管区はその企業の製造施設のある管区に査察報告のコピーを送るべきである。
 - 製造施設から新たに情報を得なければならない場合を除き、R&D センターまたは統合設計施設の査察が過去2年の間に行われていれば、製造施設のある管区は、次回の査察時に設計管理業務の調整状態を確認するだけで十分である。設計管理業務の調整の例を以下に示す。
 - > 設計変更に関する情報の共有・確認手段、および必要に応じ、一貫製造としての妥当性の評価手段。
 - > 製造施設での設計移管業務の方法。
 - > 製造管理に関するリスク分析の方法。
 - > 製造変更が生じた際に、リスク分析を継続的に更新する方法。
 - 同様に、R&D センターまたは統合設計施設の査察が最近の2年以内に行われていない場合には、製造施設のある管区は、R&D センターまたは統合設計施設の管区に、設計管理の査察を実施するよう指摘する。上述のガイダンスは、承認前の査察には適用されない。

c. この遵守プログラムでは、医療機器の滅菌が、品質システムの査察技術による (QSIT) 査察の一部に含まれている。以下のタイプの施設について滅菌工程を査察する時は、QSIT ガイドに定められているガイダンスに従うべきである。

- 彼ら自身の製品を滅菌する医療機器製造業者
- 契約滅菌業者を使用する医療機器製造業者
- 契約滅菌業者

AIDS の診断およびスクリーニング、血液預託、人血のスクリーニングおよび／または人血の加工に関連する医療機器は、この遵守プログラムおよび生物製剤の評価および研究センター (CBER) の遵守プログラム 7342.008 「認可済ウィルスマーカー検査キット (Inspection of Licensed Viral Marker Test Kits)」に基づいて査察するべきである。ガイダンスとしては、CBER と医療機器および放射線健康センター (CDRH) の間の 1991 年 10 月 31 日付のセンター間覚書を参照のこと。両センターの覚書は、以下のウェブサイトで見ることができる。

<http://www.fda.gov/oc/ombudsman/bio-dev.htm>

[Part II, P.3]

2. 医療機器製造業者の査察のスケジュール化

a. QS 査察の優先順位

管区はクラス II およびクラス III の医療機器製造業者を対象とし、リスクベースの方法論を用いる。資源を性能目標の達成に活用しなければならない。

以下のリスクベースモデルを用いて、性能目標を達成する企業の選別、および業務計画義務の維持に焦点を当てる。

- 1) 医療機器ユーザー料金・近代化法 (Medical Device User Fee and Modernization Act : MDUFMA) に基づく市販前および事前承認の査察 (市販前承認 [PMA] が保留されている医療機器製造業者の査察は PMA 遵守プログラム 7383.001 により割り当てられる)。
- 2) 査察経験のないクラス III 医療機器の製造業者。
- 3) 遵守状況のフォローアップ／目的を持った査察 (Part III B で詳述)。
- 4) 以下のようなハイリスク医療機器の製造業者。
 - A. CDRH からの特別割り当て
 - B. リコールや MDR の頻度が高い医療機器
 - C. ソフトウェアで稼動し、急速に進化する技術的変化を伴う医療機器。この両タイプの医療機器は、その持続的な安全性および有効性に影響を及ぼしかねない、急激で、潜在的に管理が困難な改良が加えられる傾向がある。
 - D. 長い間、製造販売されていなかった新しい医療機器。
- 5) 単回使用医療機器の再処理業者：院内の再処理業者と第三者再処理業者。再処理業者に関する詳細な指示については、本プログラムの Part III を参照のこと。

MDUFMA による割り当てと、査察経験のないクラス III の医療機器製造業者を最優先にする。上記 4) のハイリスク医療機器のカテゴリーでは、リスクモデルを踏まえて概観査察で企業を識別する方法に関し、現場に対する提言を列挙している。

[Part II, P.4]

b. クラス I 医療機器の製造業者

品質システム規則の要件の大半を免除されたものを含むすべてのクラス I 医療機器の製造業者は、MDR 規則に基づく報告と同様、記録管理の要件および苦情ファイルの要件に従わなければならない。クラス I 医療機器の製造業者は、特別かつ「正当な理由による」割り当てを受けるか、または健康被害が明らかでない限り、通常通りの査察スケジュールではなく後回しにすべきである。以下のリンクを利用して、機器が QS の要件を免除されているクラス I 医療機器か判断すること。

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm>

当初はクラス I QS 非免除、クラス II、クラス III のいずれかの医療機器を製造していた製造業者が、査察の結果、クラス I QS 非免除、クラス II、クラス III の医療機器を製造していないことが判明した場合、査察官は、企業の苦情処理システムと MDR の実施を点検して、査察を終える。管区は、PAC 82845A に照らして所要時間を報告すること。

3. 査察の事前通知

1999 年 8 月発行の品質システムの査察ガイド (Guide to Inspections of Quality Systems) および IOM5.2.1 の査察前の業務内容を参考にする。

4. FDA 483 の注釈

FDA 483 の注釈は、製造業者が衰退しない限り、あらゆる医療機器の査察で発生するはずである。IOM 5.2.3.4.を参考にする。

5. 資源に関する指示

上記のような査察は、QSIT の訓練を受けた者が行う。担当管区では入手できない専門知識が必要であれば、DEI (HFC-130) に連絡をとって明らかにする (FMD No.142 を参照)。可能な場合、レーザーを用いる医療機器の査察には、電気光学の専門家 (EOS) が当てられるべきでありし、その査察に要した時間は PAC86001 に従って報告されるべきである。EOS が QSIT の訓練を受けている場合、本プログラムの QS 部分も実施すべきである。

[Part III, P.1]

Part III**査察****背景**

本プログラムには、QS 規則、重大事故報告（MDR）規則、医療機器のトラッキング規則、修理および回収（CAR）規則、登録およびリスティング規則に対する遵守状況を確認するためのガイダンスが含まれている。

A. 作業**1. 査察の戦略**

QS 査察の目的は、企業の品質管理システムが当該規則を遵守しているかどうか評価することにある。一般に、QS 査察は施設の実地検証から開始し、企業の運営や全体的な管理状態を把握する。IOM 5.1.2.2.を参照のこと。

査察では、企業のシステム、方法、手順を評価して、企業の品質管理システムが効率よく構築され（明確化、文書化、実践）、効果的に維持されているかを確認する。QS 査察では、以下を含む市販医療機器に関する販売後情報の評価も行う。

- リコールに関する検査
- MDR に関する検査（MDR には、21 CFR Part 806 の下で管区から報告されなかったリコールに関する情報が含まれる場合があることに留意する）
- 修理および回収（CAR）に関する検査
- 医療機器の規格または製造仕様書の大幅な変更に関する検査
- 所見および関連システムに関する修正、是正措置、予防措置のいずれかを含む、前回の FDA 483 所見のフォローアップ

査察準備の一環として、施設で効率良く時間を使えるように入手可能な販売後情報を見直す。査察で検査した販売後情報を EIR で確認し、所見を適切に記録する。IOM 5.10.4.3.9.を参照する。販売後情報の検査の結果明らかになった問題は、必ず査察中に明確化する。

重要：販売後情報の検査は、必ずしも査察官が苦情や苦情に関する情報の見直しを最初に行うというわけではない。苦情は、ここで以下に示す手順に沿って、是正および予防措置（Corrective and Preventive Action）サブシステムの中で再検討する。

[Part III, P.2]

a. QS 査察

一般に QS 査察には、品質システムの査察技術（QSIT）を用いる。査察の施行に関するガイダンスは、「QSIT ガイド」とも呼ばれる「品質システムの査察ガイド」（1999 年 8 月）に定められている（www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/qsit/qsitguide.htm）。この QSIT のツールは、特定の各査察の必要性に応じて調節可能である。下記の表で、査察のレベルとそれに対応する査察の実施方法に関するガイダンスを示す。

表

査察レベル	査察のタイプ	査察ガイド
1	短縮型	QSIT — 2つのサブシステム： 是正および予防措置（CAPA） 製造および工程管理（Production and Process Controls： P&PC）または設計管理 （PAC 82845A）
2	包括型	QSIT — 4つの主要サブシステム： 経営管理（Management Controls）、設計管理、CAPA、P&PC （PAC 82845B、82845P、82A800のいずれか）
3	遵守状況のフォローアップ*	QSITの査察ガイダンスおよび基礎で指示された通り （PAC 82845C）
特殊	目的を持った査察*	QSITの査察ガイダンスおよび基礎で指示された通り （PAC 82845G）

* 遵守状況のフォローアップと目的を持った査察は、前回の FDA 483 所見や他の規制情報によって変わるため、典型的な QSIT の手法とは異なる場合もある。割り当て、管区の遵守部門および／または CDRH により提供された査察のガイダンスは、このような査察の方向性を導く内容になっている。しかし、QSIT ガイドの基礎も活用されるだろう。詳細は以下を参照のこと。このようなタイプの査察の指向的性質から、査察官は、査察対象とした事項が EIR で明確に記載されたか確認しなければならない。

[Part III, P.3]

注記：品質システム規則は 7 つのサブシステムに分かれるが、そのうち経営管理、設計管理、是正および予防処置（CAPA）、製造および工程管理の 4 つが主要なサブシステムで、企業の品質管理システムの基盤と考えられている。CAPA のサブシステムを対象とする際には、MDR、修理および回収（CAR）、トラッキングに関する要件（適宜）で補完する。残り 3 つのサブシステム（施設および設備管理 [Facilities and Equipment Controls]、資材管理 [Materials Controls]、文書／記録／変更管理 [Document/Records/Changes Controls]）は、企業の品質管理システム全体に広く及ぶものであり、4 つの主要なサブシステムを対象とする際に検討する。

業務計画では、管区ごとにレベル 1 短縮型（82845A）、レベル 2 包括型（82845B）、レベル 3 遵守状況のフォローアップ（82845C）、正当な理由（82845G）、公認担当者（82845P または 82A800）による査察を計画する。この 5 つの PAC に投じる資源を計画することにより、各管区は、実施する査察のタイプの管理を強化し、性能目標（Performance Goals）の達成を保証するのに必要な資源の最大活用と柔軟性を確保することができる。このような柔軟性を活かして、管区は、性能目標や業務計画を達成できるよう自身の成果をモニタリングし続けなければならない。

b. レベル 1 の査察 — PAC 82845A

レベル 1 の査察は短縮型の査察である。このレベルの査察（CAPA+P&PC または設計管理）は、通常の調査や、クラス III 医療機器を製造する企業を除く全企業の初回査察で採用される。しかし、クラス II の製造業者の初回査察では、管区の許可が得られた場合は、常にレベル 2 の包括型査察の利用が推奨される。レベル 1 の査察は、QSIT ガイドを用いて、CAPA サブシステム、次に P&PC または設計管理を対象とする。CAPA+P&PC または設計管理のサブシステムを選択すれば、企業の遵守状況を適切に検査できる。

P&PC、設計管理のどちらを選ぶか判断する際に、以下を考慮すること。

- 査察での CAPA 所見
- 前回の施設査察 (EI) で補完したサブシステム。前回補完したサブシステムを把握するため、前回の EIR を見直す。P&PC と設計管理のサブシステムは、企業の全般的品質管理システムの中でより多くのサブシステムが評価されるように、長期間で交互に選択する。
- 前回の EI 以降の大幅な変更。新たな書類提出や申請が必要なデザイン変更の有無、または工程上の大きな変更の有無を確認する。
- 設計上の潜在的な問題を示唆する販売後情報。

EIR では、選択したサブシステムは P&PC、設計管理のどちらか、およびその根拠を明確に記載しなければならない。

[Part III, P.4]

注記：現行のレベル 1 の査察において、すべてのサブシステムが点検されない場合でも、前回査察時の FDA 483 項目に関連した修正、是正措置、予防措置の妥当性は査察の対象となる。

c. レベル 2 の査察—PAC 82845B または 82845P

レベル 2 の査察は包括型の査察である。

QSIT ガイドで説明されているように、レベル 2 の査察は、4 つの主要サブシステム（経営管理、設計管理、CAPA、P&PC）すべてを対象とする。レベル 2 の査察は、企業の遵守状況を包括的に評価する。

レベル 2 の査察は、以下の場合に実施される。

- クラス III 機器の製造業者の初回査察すべて、および可能な場合はクラス II 機器の製造業者
- 割り当て
- 国外での査察
- トレーニング
- 公認担当者による監査 (PAC 82845P)
- レベル 1 の査察で、レベル 1 の査察としての評価に相応しくない販売後情報および／または望ましくない状況が明らかになった場合 (査察レベル変更の前に管区管理者に通知すること)。
- 管区の業務計画による資源が許す場合 (クラス II および III 医療機器の製造業者の査察では、常にレベル 2 を検討する。レベル 2 の査察は、リスクを踏まえた上で採用する決断を下す)。

注記：公認担当者による監査に関する詳細情報は、人材開発課 (Division of Human Resource Development : DHRD) のイントラネット・ウェブサイト上の「認証／関連プログラム／公認担当者プログラム」のセクションにある「Accredited Person Inspection Program (Medical Devices) Performance Audit Procedures」(公認担当者による査察プログラム [医療機器] 実施時の監査手順) を参照。

レベル 2 の QSIT 手法は、経営管理、設計管理、CAPA、P&PC の査察順序を用いることで、その妥当性が証明されている。この順序では、査察官が、CAPA サブシステムを検査する前に、設計管理の問題点や医療機器の規格が作られた方法を検査することができる。但し、然るべき関連性がある場合、査察官は、経営管理から着手し、CAPA、設計管理、P&PC の順に実施してもよい。設計管理と CAPA から得られた情報は、然るべき関連性があれば、製造お

よび工程管理の査察対象とする製品や工程の選択に活用してもよい。時宜を得た効率の良い査察を実施するためには、適切かつ正当であれば、いかなる順序でサブシステムを査察してもよい。

[Part III, P.5]

査察対象とする製造工程を選択する際は、以下を考慮する。

- 工程上の問題に関する CAPA の指標
- ハイリスク製品の製造工程
- 不良品が発生する可能性の高い工程
- プロセスバリデーションを要する工程
- 製造業者にとって未経験の工程
- 種々の工程技術やプロファイルクラスを含む工程
- 複数の製品に使用される共通の工程
- 前回の査察で対象外だった工程

P&PC が対象とされた場合は常に、P&PC 下の QSIT 繋がりとして外部委託工程を含めるため、購買管理 (Purchasing Control) を完全に対象とすることが重要である。特に製造業者が滅菌工程、または重要な部品、部分組立品、工程を委託していれば、購買管理の範囲を EIR に記載しなければならない。

d. レベル 3 の査察—PAC 82845C

レベル 3 の査察は遵守状況のフォローアップである。

レベル 3 の査察は、前回の QS 査察中に、企業が状況 I に該当することが判明し、要行政措置 (Official Action Indicated : OAI) に分類された場合に必要となる (状況 I と OAI に関しては本書 Part V を参照)。またレベル 3 の査察は、割り当てられた場合にも実施される。

QSIT ガイドはガイダンスに用いられるが、割り当て、管区の遵守部門および/または CDRH から提供された査察のガイダンスは、査察の流れの指針となる。以下を確実にするため、レベル 3 の査察中に、管区遵守担当官 (district compliance officer) と連絡を取る。

- 対象となる適切な査察区域には、いかなる所見にも対応できる項目数が備わっている。
- 非遵守所見 (状況) を、十分明らかにして記録する。
- 然るべき規制措置の勧告を支持するのに足りる証拠を収集する。

注記：以下で考察する国外での査察は、レベル 2 の査察に該当するため、次の 2 つの図の「査察を中止する」という選択肢は適用されない。

前回の査察がレベル 2 の査察であった場合

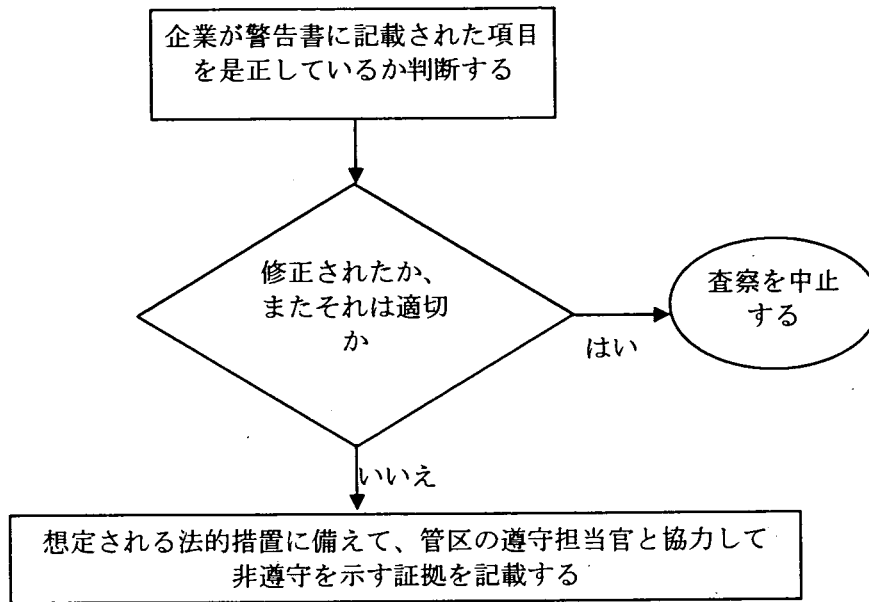
国内におけるレベル 3 の査察では、

[Part III, P.6]

- (A) 前回指摘された品質システム上の問題に対し、適切に修正、是正措置が行われたか検証する。
- (B) 修正、是正措置が行われていなかった、または効果的に実施されていなかった場合、不備が存続していることを実証し、想定される規制措置を支持する十分な証拠を提示する。

- (C) 査察中に認められた、新たな品質システム上の問題をすべて記録し、想定される規制措置を支持する十分な証拠を提示する。

以下の図に、国内におけるレベル2 査察後のレベル3 査察のステップを示す。



前回の査察がレベル1の査察であった場合

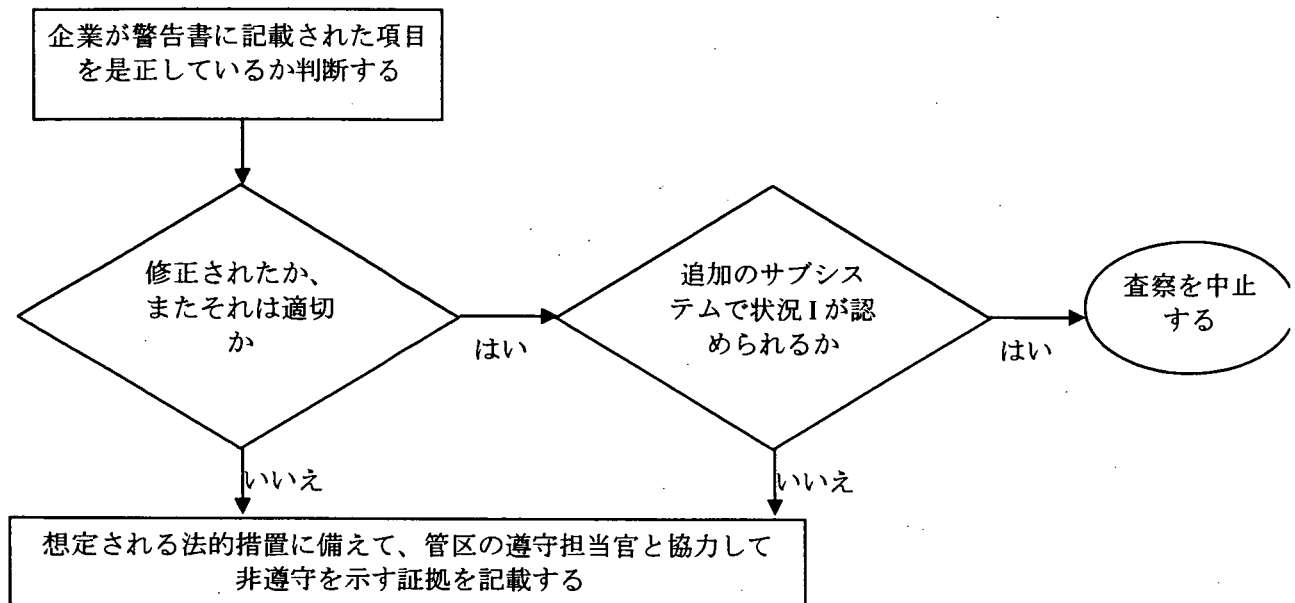
前回の査察がレベル1の査察だった場合、前回は対象外だったその他2つの主要サブシステムを、査察ガイダンスに加えなければならない。確実に企業の品質管理システムを包括的に検査できるように、レベル1およびレベル3査察を組み合わせ、4つの主要サブシステムすべてを対象とすることが重要である。

国内におけるレベル3の査察では、

[Part III, P.7]

- (A) 前回指摘された品質システム上の問題に対し、適切に修正、是正措置が行われたか検証する。
- (B) 修正、是正措置が行われていなかった、または効果的に実施されていなかった場合、不備が存続していることを実証し、想定される規制措置を支持する十分な証拠を提示する。
- (C) 査察中に認められた、新たな品質システム上の問題をすべて記録し、想定される規制措置を支持する十分な証拠を提示する。

以下の図に、国内におけるレベル1査察後のレベル3査察のステップを示す。



e. 目的を持った査察—PAC 82845G

目的を持った査察は、FDA が規制する企業や製品に関わる疑問、懸念または問題が生じるような、特定の情報を受けて実施される。

[Part III, P.8]

この情報は、あらゆる情報源（以下を含むがこれらに限定されない）を通じて FDA に通達される。

- サンプル分析の結果
- 過去の査察における観察結果
- リコールまたは市場からの撤退
- 消費者や従業員からの苦情・不満
- 有害反応報告
- 不正の疑い

通常、目的を持った査察は、CDRH の規制事業部（Office of Regulatory Affairs : ORA）本部の地域または管区の指令による要請を受けて開始される。目的を持った査察は、情報源に影響されるため、典型的な QSIT 手法とは異なる場合がある。一般に、このタイプの査察は、特定の分野では典型的な QSIT による査察より徹底的に行われる。割り当て、管区遵守部門および／または CDRH から提供された査察のガイダンスは、このタイプの査察の流れの指針となるが、QSIT ガイドの基礎が活用される場合もある。

目的を持った査察は、品質上の問題に対して実施されるが、該当する場合、根本原因を探り、確実に適切な修正および是正措置が行われるようにする。

QSIT による査察中に、公衆衛生上重大なリスクを発見した場合、目的を持った査察の実施を考慮する。この決断を下す前に、管区遵守部門に相談すること。

また、医療機器製造業者に対する査察で、契約滅菌業者による処理や品質保証の適切性に関する疑問が生じた場合、契約滅菌業者に対して目的を持った査察を開始することもある。同様に、契約滅菌業者に対する査察で、重大な不備が認められれば、医療機器製造業者に対し

て目的を持った査察を行う結果になる場合もある。その不備から、製造業者が自社医療機器の滅菌の有効性と処理に十分な責任を負っていないことが示唆される可能性がある。査察範囲を拡大する必要性を認識した管区は、目的を持った査察を要する事業所を管轄する管区に通知する。

f. 国外での査察

国外での査察はすべて、レベル2戦略と、査察割り当てに盛り込まれた特別な指示に従い、QSIT ガイドを用いて実施する。国外での査察では、登録およびリスティングの要件に関する国外製造業者の遵守状況を対象とする。国外の医療機器製造業者が、米国に輸出する製品をリストアップしていない場合、医療機器は通関阻止の対象となる。

国外での査察は、時間的な制約を受けやすいが、上述のレベル2の査察における指示に従う必要がある。書面で翻訳または通訳し、米国官庁にある書類を取得する時間を企業に与えるため、可能な限り早く書類を要請する。通訳された情報を観察結果の裏付けに使用する場合、EIR でその翻訳内容を文書化する必要がある。

[Part III, P.9]

2. 査察に関する指示

a. 記載要領

以下の要領を各 FDA483 に盛り込む。

本文書では、FDA の代表者が貴殿の施設を査察した際の所見を列挙します。これは査察所見であり、貴殿の遵守に関する当局の最終的な判断に相当するものではありません。所見に対する異議がある、または所見を受けて是正措置を講じたか、講じる予定がある場合、査察中に FDA の代表者と異議や措置について議論する、または上記の住所の FDA 宛にその情報を提出することも可能です。ご不明な点があれば、上記の電話および住所の FDA までお問い合わせ下さい。

あらゆる医療機器の査察に、FDA 483 に以下の要領が追加される。

この FDA-483 に記載された所見は、望ましくない状況を徹底的にリストアップしたものではありません。法律の下で、品質システムの要件におけるあらゆる違反を確認、修正するため、御社は社内自己監査を実施する義務を負っています。

b. 衛星プログラムの分野

4つの主要な品質管理システムのサブシステム（経営管理、設計管理、CAPA、P&PC）に対する衛星プログラムとみなされているプログラム領域もある。

CAPA の衛星プログラム

- MDR
- 修理および回収（CAR）
- トラッキング

製造および工程管理の衛星プログラム

- 滅菌

上記の領域の査察方法に関する詳細は、QSIT ガイドを参照のこと。以上のプログラムに対する規制上／行政上のフォローアップに関するガイダンスについては、本書 Part V を参照のこと。該当する PAC に従って、衛星プログラムに要した時間を適宜報告する。以上のプログラムの範囲に要した時間は、レベル 1 およびレベル 2 の査察業務計画の各要素で平均する。

[Part III, P10]

以下のガイダンスを用いて、種々のプログラムを査察対象とする時期を決定する。

QS は、査察ごとに対象となる。査察範囲は、望ましい査察の「レベル」によって決まる。採用するレベルと査察対象となるサブシステムに関するガイダンスについては、上記の Part III を参照のこと。

MDR の遵守は、査察ごとに対象となる。査察を開始する前に、高度中央情報検索システム (Enhanced Center Information Retrieval System : eCIRS) を利用するか、または CDRH を介して MDR に関するデータを検査し、企業の現在の報告に関する情報を取得する。MDR には、21 CFR Part 806 に従い、管区から報告されなかったリコールに関する情報が含まれる場合があることに留意する。

修理および回収 (CAR)。QSIT ガイドに記載されている通り、QS 査察ごとに、前回の査察以来、企業が調整または自主回収に着手しているか判断し、修理および回収 (CAR) 規則の遵守に関して査察する。また製造業者が、MDR 報告書または Part 806 報告書の中で、修理および回収 (CAR) について報告している場合も、修理および回収 (CAR) に関する査察を開始する。MDR には、21 CFR Part 806 に従い、管区から報告されなかったリコールに関する情報が含まれる場合があることに留意する。

トラッキング。トラッキングが命じられた医療機器には、トラッキングに関する査察が推奨され、毎回 CAPA が対象となる。トラッキングに関する情報を取得するには、「Medical Device Tracking : Guidance for Industry and FDA Staff」(医療機器トラッキング：産業および FDA スタッフのためのガイダンス) (<http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/169.html>) を参照のこと。

滅菌。P&PC サブシステムを査察する際、前回の査察で滅菌が対象とされず、以下のような状況がなければ、滅菌を選択する。

- 現存または潜在する問題の CAPA が、他の特定の工程で認められる。
- 他のよりハイリスクな工程が存在する。

c. サンプリングの記録

QSIT ガイドには、検査に用いられるサンプリング記録に関する指示が含まれている。サンプリングは、記録の検査に費やす時間を短縮する重要な手段であると同時に、所見の有意性について統計的根拠に基づいて推断を下すことができるものである。QSIT のサンプリング表は、データ検証や分析をするためではなく、要件やその手順に対する企業の忠実性を検討するために行うサンプリング記録に使用する。

[Part III, P.11]

レベル 1 と 2 の査察では、すべてのサンプルを審査する前に好ましくない状況が発見された場合には、検査を打ち切ってもよい。好ましくない状況が発見されたことを FDA 483 に記録し、査察の次の部分に移行することができる。しかし、QSIT ガイドの指示では、すべてサンプルが検査されなければ、好ましくない状況の潜在的比率の把握に有用かもしれない新たな情報が得られない、または他の好ましくない状況を見逃すこともある、と警告している。