

- ・プロセス問題の CAPA 指標
- ・高リスク製品のための製造プロセスの使用
- ・新しい製造プロセス又は新技術
- ・多種の製品を製造するプロセスの使用
- ・前回の監査に含まれていなかったプロセス

注：滅菌工程の監査に関しては付属書 4 参照。

- 4.プロセスの結果が検証できない場合、そのプロセスの妥当性確認が行なわれたことを検証する。
妥当性確認によって、計画された結果を達成するためのプロセスの能力を実証する。
ISO 13485:2003: 7.5.2
- 5.製造及びプロセスの管理に使用された装置が、調整され、校正され及び維持されていることを検証する。
ISO 13485:2003: 7.5,7.6
- 6.プロセスが、管理され、監視され、また、規定された限界内で操業されていることを検証する。
さらに、製造プロセスについて製造業者が明確にしたリスクコントロールの対策が、管理され、監視され、評価されていることを検証する。
ISO 13485:2003: 7.1,7.5
- 7.リスクコントロールの対策が、配送、据付け及び該当する場合、サービスに適用されていることを検証する。
ISO 13485:2003 : 7.5.1.1、7.5.1.2.2、7.5.1.2.3
- 8.他のプロセスとの間の関係を判定する。
ISO 13485:2003: 4.1, 4.2
- 9.そのプロセスを実施/保守するために、要員が適切な資格を有し及び/又は教育・訓練されていることを検証する。
ISO 13485:2003: 6.2.2
- 10.インフラストラクチャー及び作業環境が適切であることを検証する。
ISO 13485:2003: 6.3、6.4
- 11.プロセス及び製品に対する識別及びトレーサビリティが、実施され、適切であることを検証する。
ISO 13485:2003:7.5.3
- 12.プロセスがソフトウェアによって制御されている場合、そのソフトウェアについて、用途に対する妥当性確認が行なわれていることを検証する。
ISO 13485:2003: 7.5.2.1
- 13.監視機器及び測定機器の管理が適切であることを検証する。
ISO 13485:2003: 7.6
- 14.製品の監視及び測定に対するシステムが適切であることを検証する。あらゆる明確にされたリスク対策が実施されていることを検証する。
ISO 13485:2003: 7.6、8.2.4

15. 受け入れ活動が仕様への適合を保証し、文書化されていることを検証する。
ISO 13485:2003 : 8.2.4、8.2.4.1、8.2.4.2

16. 不適合製品の管理が適切であることを検証する。
ISO 13485:2003: 8.3

監査で発見した事実に基づいて、製造プロセスサブシステムの適切さを評価する。

7.5 是正処置及び予防処置—CAPA サブシステム*

目標：CAPA サブシステム（報告作成/トラッキングを含む）の監査の目的は、製造業者のプロセスが、製品及び品質に関する現実の及び潜在的な問題を明確にするために、情報が収集され分析されていること、及びそれらの問題が調査され、適切かつ有効な是正処置及び予防処置の実施がとられることを確実にしていることを検証することである。

主要ステップ：次の主要ステップは、“是正処置及び予防処置—CAPA” サブシステムの監査の指針として役に立つ。

1. 品質マネジメントシステムの要求事項を扱う CAPA システムの手順が確立されていることを検証する。
ISO 13485:2003: 4.1、4.2、8.5
2. CAPA システムへのインプットに対して正確な情報が分析され、是正処置及び予防処置が有効であったことを検証する。
ISO 13485:2003 : 7.1
3. CAPA の結果が設計変更をもたらす場合、リスクマネジメントプロセスの下で、ハザード及び新しいリスクが評価されていることを検証する。
ISO 13485:2003: 7.1
4. CAPA データの全ての適切な源が明確にされているか否か、また、指示されている場合、アクションを決定するために監視されているか否かを判定する。是正処置を要する可能性がある既存の製品及び品質問題を明確にするために、適切な場合、妥当な統計的手法を用いて、それらの源から得たデータが分析されていることを確認する。
ISO 13485:2003 : 8.1、8.2.3、8.4
5. 不適合の原因を明確にするために、可能な場合、故障の調査が行われているか否かを判定する。
ISO 13485:2003 : 8.5.2
6. 不適合製品の流通を防止するための管理が実施されていることを検証する。
ISO 13485:2003 : 8.3
7. 是正処置及び予防処置が実施され、有効であり、文書化され、完成品に不具合を与えていないことを確認する。
ISO 13485:2003 : 8.2.3、8.5.2、8.5.3
8. 不適合製品、品質問題、是正処置及び予防処置のアクションに関する情報が、マネジメントレビューのためにマネジメントに提供されているか否かを判定する。
ISO 13485:2003 : 5.6.3

9.適用される規制要求事項に従って医療機器の報告が行われていることを検証する。

ISO 13485:2003 : 8.5.1

10.製造業者が、製造後の段階から経験を得ること、苦情の処理（7.8.3 参照）、是正処置及び予防処置へのフィードバックを伴う通知書/回収に関連する不適合の原因を調査することに対して、効果的な手配を行っていることを確認する。

ISO 13485:2003: 7.2.3、8.2.1

11.通知書/回収の発行及び実施のために、製造業者が効果的な手配を行ったことを確認する。

ISO 13485:2003: 8.5.1

監査中に発見した事実に基づいて、是正処置及び予防処置サブシステムの適切さを評価する。

7.6 購買管理サブシステム

購買管理サブシステムは、一つ以上の供給者に、設計・開発及び/又は製造のような不可欠な活動をアウトソースしている製造業者に対しては、主要サブシステムと考えるべきである。

目標：購買管理サブシステムの監査の目的は、製造業者のプロセスが、供給者（契約者及びコンサルタントを含む）が提供する、製品、部品、材料及びサービスが適合している状態にあることを確実にしていることを検証することである。これは特に、完成品又はサービスが、検査によって検証できない場合に重要である（例、滅菌サービス）。

主要ステップ：次の主要ステップは、購買管理サブシステムの監査の指針として役に立つ。

1.供給業者の評価を行うための手順が確立されていることを検証する。

ISO 13485:2003: 7.4.1

2.規定要求事項が満たされるため、製造業者が供給者を評価し、有効な管理を維持していることを検証する。

ISO 13485:2003: 7.4.1

3.製造業者が、供給者が提供する製品及びサービスに対する仕様の適切さを製造業者が保証していること、また、リスクマネジメントの責任及びあらゆる必要なリスクコントロールの対策を規定していることを検証する。

ISO 13485:2003: 7.4.2

4.供給者に対する評価の記録が維持されていることを検証する。

ISO 13485:2003: 7.4.1

5.購入した製品及びサービスの検証が、適切であることを判定する。

ISO 13485:2003: 7.4.3

監査中に発見した事実に基づいて、購買管理サブシステムの適切さを評価する。

7.7 文書化及び記録サブシステム

目標：文書化及び記録サブシステムの監査の目的は、製造業者の文書化プロセスによって、関連する文書が適切に管理され、関連する記録が入手可能であることを検証することである。

主要ステップ：次の主要ステップは、文書化及び記録サブシステムの監査の指針として役に立つ。

1. 文書及び記録の、識別、保管、保護、検索、保管期間及び廃棄に対して（変更管理を含め）、手順が確立されていることを検証する。
ISO 13485:2003: 4.2.3、4.2.4

2. 文書及びその変更が、使用前に承認されていることを確認する。
ISO 13485:2003: 4.2.3

3. 使用されている場所で現用の文書が入手でき、廃止文書は使用されていないことを確認する。
ISO 13485:2003: 4.2.3

4. 要求されている文書及び記録が、要求されている期間、保管されていることを検証する。
ISO 13485:2003: 4.2.1、4.2.4

監査中に発見した事実に基づいて、文書化及び記録サブシステムの適切さを評価する。

7.8 顧客要求事項サブシステム

目標：顧客関連プロセスサブシステムの監査の目的は、顧客関連プロセスによって、規制要求事項を含む要求事項が品質マネジメントシステムで扱われているを確実にしていることを検証することである。

主要ステップ：次の主要ステップは、顧客要求事項サブシステムの監査の指針として役に立つ。

1. 製品要求事項が顧客要求事項及び規制要求事項と共に用途を扱っていることを検証するために、製品要求事項のレビューを行う。
ISO 13485:2003: 7.2.1, 7.2.2

2. あらゆる矛盾した情報が解決され、製造業者が顧客要求事項を満たすことができることを保証するために、受け取った注文及び関連情報を確認する。
ISO 13485:2003: 7.2.2

3. 品質問題を明確にし、是正処置及び予防処置サブシステムに対するインプットとするために、顧客からのフィードバックの文書化を含め、顧客とのコミュニケーションの取り扱いに対して、製造業者が有効な手配を行なっていることを確認する。
ISO 13485:2003: 7.2.3、8.2.1

4. 製品実現プロセスにおいて、顧客からのフィードバックが分析され、それがリスクの見積りの再評価に使用され、必要な場合、リスクマネジメント活動を調整していることを確認する。
ISO 13485: 2003 7.1、7.2.3

監査中に発見した事実に基づいて、顧客関連プロセスサブシステムの適切さを評価する。

付属書

付属書 1 : 二項段階サンプリング計画
 {品質システム査察技法、QSIT : (1999)より抜粋}

表 1 : 95%信頼度

表 2 : 99%信頼度

表 1 : 二項段階サンプリング計画
 二項式信頼レベル

| 信頼度 (信頼率) 0.95 < | | 不適合数 : 0 | 不適合数 : 1 | 不適合数 : 2 |
|-------------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A | .30 ucl* | 11 | 17 | 22 |
| B | .25 ucl | 13 | 20 | 27 |
| C | .20 ucl | 17 | 26 | 34 |
| D | .15 ucl | 23 | 35 | 46 |
| E | .10 ucl | 35 | 52 | 72 |
| F | .05 ucl | 72 | 115 | 157 |

表 2 : 二項段階サンプリング計画
 二項式の信頼レベル

| 信頼度 (信頼率) 0.99 < | | 不適合数 : 0 | 不適合数 : 1 | 不適合数 : 2 |
|-------------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|
| A | .30ucl* | 15 | 22 | 27 |
| B | .25 ucl | 19 | 27 | 34 |
| C | .20 ucl | 24 | 34 | 43 |
| D | .15 ucl | 35 | 47 | 59 |
| E | .10 ucl | 51 | 73 | 90 |
| F | .05 ucl | 107 | 161 | 190 |

*ucl : 信頼度の上限 (Upper Confidence Level)

確率と統計学の CRC ハンドブック(CRC Handbook of Probability and Statistics) : 第 2 版
 二項式サンプリング方式は、潜在的な二つのみの結論がある場合に決定しようとする時に用いることができる (例 : その記録は事実によっている、又はその記録は事実によっていない)。
 サンプリング表及びサンプル数を選択する場合に考慮すべき要素には、医療機器のリスク又はそのプロセスのリスク及び抽出するサンプルの記録、監査員がこの監査に割り当てた時間などを含めてもよい。

低リスクの医療機器に関する記録をレビューするためには、表 1 (95%信頼度) を推奨する。また、高リスクの医療機器に関する記録のレビューには、表 2 (99%信頼度) を推奨する。二つの例を示す。

例 1 :

監査員は、滅菌記録のレビューによって、滅菌工程が監視され管理されているか否かを判定することを計画する。滅菌工程は高リスクのプロセスであり、監査員は付属書 1 の表 2 のサンプリングを使う。監査員は、レビューのため 24 の滅菌バッチ記録のランダムサンプルを選択する。24 の記録の全ては、滅菌工程が監視され、管理され、妥当性が確認された操作パラメータの下で稼動していたことを示している。表 2 に基づいて、全ての滅菌記録の内 20%未満が、妥当性確認された操作パラメータの下で滅菌工程が稼動してはいなかったことを示していることについて、監査員は 99%の信頼度を持つことができる。

例 2 :

監査員は、最近の苦情処理手順の改定に関して、従業員が訓練を受けたか否かを判定するために、訓練の記録をレビューしている。この製造業者は CT を製造している。表 1 を用いて、監査員は、17 名の従業員に対する訓練の記録によるランダムサンプルを選択する。監査員は、1 名の従業員が改訂された手順の訓練を受けていないことを見出す。表 1 を用い、監査員は、従業員の 30%未達が新しく改訂された手順の訓練を受けていないことを 95%の信頼度で確信できる。

付属書 2 : 監査日数の査定に使用される要素

a) 監査日数を増加する要因

i) 製造業者が、自社ラベルの製品を含め、医療機器の機能及び/又は使用者又は完成品の安全性に対して重要なプロセス又は部品を供給する供給者を使用している。その製造業者が監査基準に対して十分な適合の証拠を提出できない場合、各供給者を監査するための追加の監査時間が許される。

(注 : 部品供給者は FDA の品質システム規則から除外されており、FDA が定常的に査察することはない)

ii) 顧客の場所に製品を据付ける製造業者の場合。

参考 : 顧客のサイトの訪問又は据付け記録のレビューに時間がかかるかも知れない。

iii) 監査を外国語で実施する場合 (医療機器製造業者の品質システムの法的監査 GHTF 指針一般要求事項 パート 1 : 補足 1 : 監査言語要求事項参照)。

iv) 製造業者の要請による多目的監査

v) 製造業者による規制要求事項への適合不十分

b) 監査日数を短縮する要因

i) 低、中リスクの医療機器

ii) 他の第三者機関又は供給者の監査機関による、あらゆる満足できる監査の証拠

iii) 監査機関による前回の監査結果が、規制要求事項に適合していることを示している、即ち、製造業者が規制要求事項を満たしている

iv) 前回の監査時以降、その製造業者業の製品の範囲が狭くなった

v) 前回の監査時以降、設計及び/又は製造プロセスが減少した

c) 製造所が複数存在する製造業者

製造所が複数含まれている場合、製造業者は夫々の製造所で行なわれている活動を明確にすべきである。

夫々の製造所が異なった品質マネジメントシステムを適用している場合、監査日数の査定に当たり、夫々の製造所を別なものに見なすべきである。

別々の場所で同種の製品又はサービスを提供している製造所を 2 箇所以上保有する製造業者が、単一の品質マネジメントシステムを夫々の製造所に適用している場合、監査日数は次の三つのステップによって査定してもよい。

i) 各製造所毎に監査日数を査定し、監査員・日を合計する。

ii) 全ての製造所に対するスタッフの合計数を集計し、該当する場合、基本線を決めるために IAF 指針を適用する。

iii) これらの二つの結果を平均する。

d)他の形式の監査

包括的な初回監査に対して要求される監査日数に比べて、短くてもよい監査の形式は多々ある。
(医療機器製造業者の品質システム法的監査の GHTF 指針 パート 1 : 一般要求事項、SG 4/N28 8 参照)。

このような他の形式の監査に対する日数を査定する場合、この付属書に記載されている要素を考慮すべきである。

部分監査の場合、監査日数は監査の対象になる品質サブシステムの数に基づいて算出してもよい。
例えば、初回監査の結果に従って実施された是正処置の検証のために実施される再監査、又は法令が部分監査のみを要求している場合、例えば、GHTF のクラス分類におけるクラス A の計測機器。

製造業者に大きな変更があった場合、追加の時間が要求されるかもしれない (医療機器製造業者の品質システムの法的監査の GHTF 指針 パート 1 : 一般要求事項 8.3 参照)。

付属書 3: ISO 13485:2003 と 21 CFR パート 820 との間の対照表

7.1 マネジメントサブシステム

| | |
|----------------------------|---------------------------------------|
| ISO 13485:2003 の 節又は従属節 | 21 CFR Parts 820 の セクション |
| 4, 5, 6, 7, 8 | 820.5, 820.20, 820.22, 820.25, 820.30 |

| ステップ | ISO 13485:2003 | 21 CFR 820 |
|------|---------------------------------|---|
| 1 | 4.1, 4.2 | 820.20(c), 820.20(d), 820.20(e), 820.22 |
| 2 | 5.3, 5.4 | 820.20(a) |
| 3 | 7.1 | 820.30(g), 820.30(i) |
| 4 | 5.1, 5.5.1, 5.5.2, 6.1, 6.2, | 820.20(b), 820.20(b)(1), 820.20(b)(2), 820.20(b)(3)(i) 及び (ii), 820.25 |
| 5 | 5.6 | 820.5, 820.20 (c) |
| 6 | 8.2.2 | 820.22 |

7.2 設計・開発サブシステム

| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| ISO 13485:2003 の 節及び従属節 | 21 CFR Parts 820 の セクション |
| 7 | 820.30, 820.70 |

| ステップ | ISO 13485:2003 | 21 CFR 820 |
|------|-------------------|---------------------------------|
| 1 | 7.1,7.3 | 820.30 |
| 3 | 7.1 | 820.30(a) |
| 4 | 7.3.1 | 820.30(b) |
| 5 | 7.3.1 | 820.30(a), 820.30(b) – (j) |
| 6 | 7.2.1, 7.3.2 | 820.30(c) |
| 7 | 7.3.3 | 820.30(f), 820.30(d) |
| 8 | 7.1, 7.3.2 | 820.30(g) |
| 9 | 7.3.6 | 820.30(g) |
| 10 | 7.3.6 | 820.70(i), 820.30(g) |
| 11 | 7.3.1, 7.3.6 | 820.30(g) |
| 12 | 7.1, 7.3.5, 7.3.7 | 820.30(i), 820.70(b), 820.30(g) |
| 13 | 7.3.1, 7.3.4 | 820.30(e) |
| 14 | 7.3.7 | 820.30(i), 820.70(b) |

7.3 製品文書化サブシステム

| | |
|----------------------------|--|
| ISO 13485:2003 の 節及び従属節 | 21 CFR Parts 820 の セクション |
| 4, 7 | 820.30, 820.181, 820.50, 820.180, 820.184, 820.186, 820.75 |

| ステップ | ISO 13485:2003 | 21 CFR 820 |
|------|------------------------------------|--|
| 1 | 4.2.1d | 820.180, 820.181, 820.184, 820.186 |
| 3 | ISO 13485:2003: 7.1, 7.2, 7.3.3 | 820.30(d), 820.30(g), 820.30(f), 820.181, 820.50, 820.75 |

7.4 製造及びプロセス管理サブシステム

| | |
|----------------------------|--|
| ISO 13485:2003 の 節及び従属節 | 21 CFR Parts 820 の セクション |
| 4, 6, 7, 8 | 820.50, 820.60, 820.65, 820.70, 820.72, 820.75, 820.80, 820.90, 820.20, 820.25, 820.30, 820.40, 820.100, 820.180, 820.140, 820.150, 820.184, 820.181, 820.86 |

| ステップ | ISO 13485:2003 | 21 CFR 820 |
|------|-------------------------------------|--|
| 1 | 7.1, 7.5.1 | 820.70, 820.70(c) |
| 2 | 7.1 | 820.30, 820.40, 820.50, 820.80, 820.181 |
| 3 | | |
| 4 | 7.5.2 | 820.75 |
| 5 | 7.5.1, 7.6 | 820.70(g)(3), 820.72(a), 820.70(g)(1) |
| 6 | 7.1, 7.6 | 820.70(a), 820.70(c), 820.70(e), 820.70(f), 820.70(g), 820.70(h), 820.72, 820.75(b), 820.80 |
| 7 | 7.5.1.1, 7.5.1.2.2, 7.5.1.2.3 | |
| 8 | 4.1, 4.2 | 820.20, 820.25, 820.30, 820.40, 820.72, 820.90, 820.100, 820.180 |
| 9 | 6.2.2 | 820.20 (b)(2), 820.25, 820.70, 820.70(d), 820.75(b)(1) |
| 10 | 6.3, 6.4 | 820.70(c), 820.70(g), 820.70(f) |
| 11 | 7.5.3, 7.5.3.1, 7.5.3.2, 7.5.3.3 | 820.60, 820.65 |
| 12 | 7.5.2.1 | 820.70(i) |
| 13 | 7.6 | 820.72, |
| 14 | 7.6, 8.2.4 | 820.72, 820.80(c), 820.80(d) |
| 15 | 8.2.4, 8.2.4.1, 8.2.4.2 | 820.80, 820.86, 820.184(d) |
| 16 | 8.3 | 820.90 |

7.5 是正処置及び予防処置 – CAPA サブシステム

| | |
|----------------------------|---|
| ISO 13485:2003 の 節及び従属節 | 21 CFR Parts 820 の セクション |
| 4, 5, 6, 7, 8 | 820.90, 820.100, 820.198, 820.250, 820.30 |

| ステップ | ISO 13485:2003 | 21 CFR 820 |
|------|---------------------|---|
| 1 | 4.1, 4.2, 8.5 | 820.100(a) (b) |
| 2 | 8.4, 8.5 | 820.100(a)(1) |
| 3 | 7.1 | 820.30(i) |
| 4 | 8.1, 8.2.3, 8.4 | 820.100(a), 820.100(a)(1), 820.250 |
| 5 | 8.5.2 | 820.100(a)(2) |
| 6 | 8.3 | 820.90(b) |
| 7 | 8.2.3, 8.5.2, 8.5.3 | 820.100(a)(3), 820.100(a)(4), 820.100(a)(5), 820.100(b) |
| 8 | 5.6.3 | 820.100(a)(7) |
| 9 | 8.5.1 | 820.198(d) |
| 10 | 7.2.3, 8.2.1 | 820.100, 820.198 |
| 11 | 8.5.1 | |

7.6 購買管理サブシステム

| | |
|--------------------|-----------------------------|
| ISO 13485:2003 の条項 | 21 CFR Parts 820 の セクション |
| 7 | 820.40, 820.50, 820.80 |

| ステップ | ISO 13485:2003 | 21 CFR 820 |
|------|----------------|------------------------------------|
| 1 | 7.4.1 | 820.40, 820.50 |
| 2 | 7.4.1 | 820.50(a)(1) and 820.50(a)(2) |
| 3 | 7.4.2 | 820.50(b) |
| 4 | 7.4.1 | 820.50(a)(3) |
| 5 | 7.4.3 | 820.50(a)(2), 820.80(a), 820.80(b) |

7.7 文書化及び記録サブシステム

| | |
|--------------------|--|
| ISO 13485:2003 の条項 | 21 CFR Parts 820 の セクション |
| 4 | 820.40, 820.65, 820.180, 820.100, 820.181, 820.184, 820.186, 820.198, 820.200 |

| ステップ | ISO 13485:2003 | 21 CFR 820 |
|------|----------------|--|
| 1 | 4.2.3, 4.2.4 | 820.180, 820.180(b) |
| 2 | 4.2.3 | 820.40(a), 820.40(b) |
| 3 | 4.2.3 | 820.40(a) |
| 4 | 4.2.1, 4.2.4 | 820.100(b), 820.180(b), 820.181, 820.184, 820.186, 820.198(a), 820.200(d) |

7.8 顧客関連プロセスサブシステム

| | |
|----------------------------|---|
| ISO 13485:2003 の 節及び従属節 | 21 CFR Parts 820 の セクション |
| 7 | 820.30, 820.100, 820.198, 820.50, 820.160 |

| ステップ | ISO 13485:2003 | 21 CFR 820 |
|------|----------------|--|
| 1 | 7.2.2 | 820.30(c), 820.30(d), 820.30(f), 820.30(g) |
| 2 | 7.2.2 | 820.50, 820.160 |
| 3 | 7.2.3, 8.2.1 | 820.198, 820.100(a)(1) |
| 4 | 7.2.3 | |

付属書 4 : 滅菌工程

目標 : 滅菌工程 (試験、インフラストラクチャー、施設及び装置を含む) の監査の目的は、その工程が滅菌製品を製造するのに適切であることを検証することである。

主要ステップ : 次の主要ステップは、製造プロセスサブシステムの下における滅菌工程の監査の指針として役に立つ。

1. 滅菌工程が、管理条件を含め計画されていることを判定する。

ISO 13485:2003: 7.1、7.5.1.3

2. 製品の滅菌計画が、品質マネジメントシステムの他のプロセスに対する要求事項と一貫性があることを判定する。

ISO 13485:2003: 7.1,7.5.1.3

3. 各滅菌バッチの滅菌工程に対するプロセスパラメータの記録が、維持され、各製造バッチに対してトレーサビリティが確立されていることを判定する。

ISO 13485:2003: 7.5.1.3

4. レビューのために滅菌工程を選択する。滅菌工程が一つ以上存在する場合には、次の基準を使用する。

- ・ 医療機器を滅菌するための難しさの程度
- ・ 最も数が多い医療機器に対して使用されるプロセス
- ・ 管理が最も困難なプロセス

5. 滅菌工程に対して妥当性確認が実施されていることを判定し、妥当性確認の適切さをレビューする。妥当性確認には滅菌担当者の資格認定を含む。妥当性確認が更新されていることを確認する。

ISO 13485:2003: 7.5.2.1

6. 生物学的指標 (biological indicator) が適切に取り扱われており、妥当性確認が行なわれていることを確認する。

ISO 13485:2003: 8.2.3

7. 製品の生物学的負荷 (bio burden) を含め、その工程が管理され、監視されていることを判定する。負荷の構成が、妥当性確認されている構成に適合していることを検証する。

ISO 13485:2003: 7.5.1.3

8. プロセスが、規定された限界内で稼動していることを判定する。

ISO 13485:2003: 7.5.1.3

9. プロセスが、必ずしもプロセスパラメータの条件を満たしているとは限らないことをデータが示している場合、不適合が適切に処理され、調査され、不適合に対処するために適切な修正及び是正処置が実施されていることを判定する。

ISO 13485:2003: 8.1、8.2.3、8.3、8.4、8.5.2

10. 滅菌工程がソフトウェアによって制御されている場合、そのソフトウェアについて妥当性確認が実施されていることを判定する。

ISO 13485:2003: 7.5.2.1

11. 使用された装置が、調整、校正及び保守されていることを判定する。
ISO 13485:2003: 7.5, 7.6
12. そのプロセスの妥当性確認、実施及び保守を行なうために、要員が適切な資格を有していることを判定する。
ISO 13485:2003: 6.2

製造プロセスサブシステムに対する評価の一部として、滅菌工程の適切さを評価する。

添付資料2

GHTF 法的監査戦略と QMS 調査要領との対比表

GHTF 法的監査戦略と QMS 調査要領との対比表

2008.2.4 版

| 【GHTF 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針 パート 2：法的監査戦略】発行：2006 年 6 月 28 日】 | 【GMP/QMS 調査要領】薬食監研発第 1180002 号 平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 | 備考 |
|---|--|--|
| <p>はじめに (省略)</p> <p>1.0 序文 (省略)</p> <p>2.0 適用範囲 (省略)</p> <p>3.0 作成理由 (省略)</p> <p>4.0 参考資料 (省略)</p> <p>5.0 定義 (省略)</p> <p>6.0 法的監査戦略の一般事項</p> <p>医療機器製造業者の監査では、その品質マネジメントシステムの、品質マネジメントシステム要求事項及び規制要求事項、さらに製造業者が確立した手順への適合性を評価する。この品質マネジメントシステムは、適切な品質マネジメントシステム規格（例、ISO 13485）又は規則（付属書 3 参照）に基づく。</p> <p>この監査は、プロセス指向であるべきであり、医療機器製造業者による業務の流れのプロセスに従うことが望ましい。</p> <p>この監査はリスクに基づき、監査が扱う医療機器を製造するのに必要な品質マネジメントシステムの主要プロセスに焦点を合わせる。監査員は、医療機器の安全性に対して最も大きな影響を与える可能性がある要素に集中し、同時に、全てのクラスの医療機器が、この監査の適用範囲に含まれることを確保にする。</p> <p>6.1 目標</p> | | <p>QMS 調査要領には、法的監査戦略の一般事項に該当する事項をまとめた記述はない。</p> <p>(規則第 96 条) (QMS 基盤への適合) 体外診断用医薬品と医療機器 (QMS 適用機器に限る) の製造業者と認定を受けた外国製造業者は、その製造所において基盤に適合させなければならない。</p> |

【GHTF 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針
 パート 2：法的監査戦略】発行：2006年6月28日】
 監査は、次の目標が達成できるように、計画し、実施すべきである。

- ・ 製造業者の品質マネジメントシステムの有効性を、規則要求事項を満たすことを含め、妥当な時間内に、体系的かつ有効な方法によって評価する。
- ・ 監査の結果は、監査を実施する監査機関又は個々の監査員に関わらず一貫性があること。その究極的目標は、監査の結果の整合化及び相互承認である。
- ・ 監査では、医療機器又は品質マネジメントシステムに付随する問題が、どのように認識され、扱われているかを判定する。
- ・ 監査は、被監査者に対して透明性があること。

6.2 品質マネジメントシステムの監査

監査は、個々の要求事項よりも、品質マネジメントシステムの総合的な有効性に焦点を合わせるべきである。サブシステムは、監査をより管理し易い部分に分割するために、明確にしておく。

サブシステム及びそれぞれらに対応する ISO 13485 の条項は、次の通りである。

| サブシステム | ISO 13485:2003 の節及び従属節 (関連) |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. マネジメント | 4, 5, 6, 7, 8 |
| 2. 設計・開発 | 7 |
| 3. 製品文書化 | 4, 7 |
| 4. 製造及びプロセス管理 (核当する場合、滅菌含む) | 4, 6, 7, 8 |
| 5. 是正処置及び予防処置 | 4, 5, 6, 7, 8 |
| 6. 購買管理 | 7 |
| 7. 文書化及び記録 | 4 |
| 8. 顧客関連プロセス | 7 |

表 1：サブシステム及び関連する節

【GMP/QMS 調査要領】薬食監麻発第 1180002 号
 平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知

9. GMP/QMS 調査の方法
 9. 機器・体外診 QMS 調査に係るサブシステム
 製造所全体についての QMS 調査については、製造管理及び品質管理の主たるサブシステム (表 4) を勘案して行うことにより、機器・体外診 QMS 省令の個々の要求事項への適合性に加え、確立されている品質管理監督システムが効果的に機能しているかを総合的かつ効果的に評価すること。一調査において、「管理監督サブシステム」については必ず、そのほか主要なサブシステムのいずれか一以上を調査の対象とすること。結果として不備が見出されたサブシステムにおいては適宜重点的に調査を行うこと。

表 4 機器・体外診 QMS 調査に係るサブシステム

| サブシステム | 関連する主な機器・体外診 QMS 省令要求事項 |
|---------|---|
| 1. 管理監督 | 第 2 章第 2 節 品質管理監督システム 第 2 章第 3 節 管理監督者の責任 第 2 章第 4 節 資源の管理監督 第 2 章第 6 節 測定、分析及び改善 第 65 条 責任技術者 第 66 条 製造・品質管理文書 第 70 条 内部監査 第 71 条 教育訓練 第 72 条 文書記録管理 第 74 条 生物製造・品質管理文書 第 77 条 生物教育訓練 第 78 条 生物文書記録管理 |

備考

QMS 調査要領には、法的監査戦略の目標のように監査の目標をまとめた記述はない。

法的監査戦略と QMS 調査要領では、個々の要求事項の適合性に関する記述に若干の相違がある。QMS 調査要領では、個々の要求事項への適合性を確認することを明確に求めている。

QMS 調査要領では、「表 4 機器・体外診 QMS 調査に係るサブシステム」として、QMS 省令とサブシステムの関係が規定されている。

| | | |
|---|---|-----------|
| <p>【GHTF 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針 パート 2：法的監査戦略】 発行：2006年6月28日】</p> | <p>平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 【GMP/QMS 調査要領】 薬食監視第 1130002 号</p> | <p>備考</p> |
| | <p>第 79 条 生物文書記録管理特例 ※適合性調査の場合においては、GQP 省令の要求事項</p> | |
| 2.設計開発管理 | 第 2 章第 5 節 製品実現 | |
| 3.製品 | <p>第 2 章第 2 節 品質管理監督システム 第 2 章第 5 節 製品実現 第 66 条 製造・品質管理 第 72 条 製造・品質管理 第 74 条 生物製造・品質管理文書 第 78 条 生物文書記録管理 第 79 条 生物文書記録管理特例</p> | |
| 4.製造 | <p>第 2 章第 2 節 品質管理監督システム 第 2 章第 4 節 資源の管理監督 第 2 章第 5 節 製品実現 第 2 章第 6 節 測定、分析及び改善 第 65 条 責任技術者 第 66 条 製造・品質管理文書 第 67 条 製造管理及び品質管理 第 68 条 不適合製品の管理 第 71 条 教育訓練 第 72 条 文書記録管理 第 73 条 生物業務運営基盤 第 74 条 生物製造・品質管理文書 第 75 条 生物工程管理 第 76 条 生物試験検査 第 77 条 生物教育訓練 第 78 条 生物文書記録管理 第 79 条 生物文書記録管理特例</p> | |
| 5.CAPA | <p>第 2 章第 2 節 品質管理監督システム 第 2 章第 3 節 管理監督者の取任 第 2 章第 5 節 製品実現 第 2 章第 6 節 測定、分析及び改善 第 66 条 製造・品質管理文書 第 68 条 不適合製品の管理 第 69 条 是正措置 第 72 条 文書記録管理 第 78 条 生物文書記録管理 第 79 条 生物文書記録管理特例</p> | |

| 【GHTF 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針 パート 2：法的監査戦略】発行：2006年6月28日] | 平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 【GMP/QMS 調査要領】聚食監麻発第 1130002 号 | 備考 |
|--|--|----|
| <p>ISO 13485:2003 の節及び付属節に対する、さらなる参照事項は、7.0：サブシステム の監査に記述されている。ISO13485:2003 と 21 CFR Part 820 との対 照表については、付属書 3 を参照のこと。</p> <p>主要サブシステムは、表 1 の 1～5 に明示されている。監査では、主にそれら に焦点を合わせるべきである。状況によって、その他のサブシステムを主要サ ブシステムとして扱うことが適切かもしれない。例えば購買管理は、次のよう な製造業者を監査する場合、主要サブシステムとすべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 完成した医療機器を購入する製造業者 ・ 設計・開発、製造、滅菌などの重要プロセスをアウトソースする製造業者 ・ 重要な部品やサブアセンブリを購入する製造業者 <p>6.3 監査の進め方</p> | <p>6.購買管理</p> <p>第 2 章第 5 節 製品実現 第 67 条 製造管理及び品質管理 第 72 条 文書記録管理 第 74 条 生物製造・品質管理文書 第 75 条 生物製造・品質管理文書 第 76 条 生物工程管理 第 78 条 生物試験検査 第 79 条 生物文書記録管理 第 79 条 生物文書記録管理特例</p> <p>7.文書記録</p> <p>第 2 章第 2 節 品質管理監督システム 第 66 条 製造・品質管理文書 第 72 条 文書記録管理 第 74 条 生物製造・品質管理文書 第 78 条 生物製造・品質管理文書 第 79 条 生物文書記録管理 第 79 条 生物文書記録管理特例</p> <p>8.製品受領者</p> <p>第 2 章第 5 節 製品実現 第 2 章第 6 節 測定、分析及び改善 第 66 条 製造・品質管理文書 第 69 条 是正措置 第 72 条 文書記録管理 第 74 条 生物製造・品質管理文書 第 78 条 生物文書記録管理 第 79 条 生物文書記録管理特例</p> <p>※適合性調査の場合においては、GQP 省令 の要求事項</p> | |
| <p>第 4. GMP/QMS 調査の方法</p> <p>9. 機器・体外診断 QMS 調査に係るサブシステムの注釈</p> <p>一般的には設計開発管理、製品、製造又は CAPA の各サブシステムが該当するが、 例えば、滅菌工程を経た物を購入して製品の製造を行う製造所、重要な構成部 品等を他から購入する製造所においては、「購買管理」が主要なサブシステムと なる場合がある。</p> | <p>QMS 調査要領では、ISO13485 と 21 CFR Part 820 の比較に関する記述はない。</p> <p>QMS 調査要領には、注釈ではあるが、同 等の記載がある。 完成した医療機器を購入する製造業者の記 述はない（薬事法では製造販売業者の管 轄）。また、設計・開発、製造プロセスのア ウトソースの記述はない。</p> | |
| 第 6. GMP/QMS 調査の具体的手順 | | |

| | | |
|--|---|--|
| <p>【GHTF 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針 パート 2：法的監査戦略】発行：2006 年 6 月 28 日】</p> <p>監査を実施するには、いくつかの異なるアプローチがある。例えば、トップダウン”、“ボトムアップ”、“組み合わせ”及び“製品”である。</p> <p>監査の目的及び動機に基づいて、適切な進め方を選択するとよい。監査で扱うべき特別な事項がない場合、トップダウンアプローチが望ましい。通常、初回監査はトップダウンアプローチによる。潜在的な重要安全問題を言及する場合は、通常、ボトムアップアプローチによる。定期監査には、組み合わせアプローチが適切であろう。製品監査によれば、サブシステム間の相互関係を評価できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 監査に対する“トップダウン”アプローチは、品質マネジメントシステム及びそのサブシステムの構成の評価から着手する。そのサブシステムには、マネジメント、設計・開発、製品文書化、製造及びプロセス管理、是正処置及び予防処置がある。製造業者が適切な手順を規定し、文書化し、実施することによって、基本的要求事項に対処しているか否かを判定するために、選択したサブシステムをレビューする。品質マネジメントシステム及び各サブシステムに対して、例えば PDCA（計画-実施-確認-処置）サイクル（6.4 参照）を用いることによって、プロセスアプローチが適用されていることを確認することが重要である。“トップダウン”アプローチによって、監査員は、製造業者が適切な手順及び方針を確立していることを確認する。そのために、監査員は、製造業者が手順及び方針を効果的に実施しているか否か、及び品質マネジメントシステムが規制要求事項に適合しているか否かを検証するために、記録を含め証拠をレビューする。 <p>これは、規制当局、監査機関及び製造業者に対する、体系的で透明性がある監査プロセスのための一般的なアプローチである。ただし、このアプローチは、特定の製品の評価に焦点を合わせることを薦めるものではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 監査に対する“ボトムアップ”アプローチは、品質問題、例えば、不具合事象の医療機器報告又は不適合製品を出発点にすることができる。このようにして、監査員は底辺から出発して、経営者の責任に至る製造業者の品質マネジメントシステム全体を通して監査を進める。このアプローチは、特定の品質問題及びその原因によって影響を受けた、選択したサブシステム及びプロセスの有効性に関して速やかに洞察できる。このアプローチを使用する場合は、品質マネジメントシステムの全体としての有効性を判定することは難しい。 ・ 三つ目の方法は、これら二つのアプローチの“組み合わせアプローチ”である。監査員は品質マネジメントシステムの最上層から監査を開始する（トップダウン）。次に、システムの実施面（例、製造プロセス）を監査し、最後 | <p>平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知 【GMP/QMS 調査要領】</p> <p>4. 調査計画の策定</p> <p>調査権者は、調査実施責任者に調査に関する情報を十分に収集、分析させ、調査チーム内で調査の進め方につき入念に意思疎通（例：「トップダウン」によるか「ボトムアップ」によるか等）を図らせ、利用可能な資源と時間を勘案の上で下記の事項を盛り込んだ調査計画を立てさせること。</p> | <p>備考</p> <p>QMS 調査要領では、簡潔に記述されているが、トップダウン、ボトムアップ、組み合わせアプローチに関する具体的な記述はない。</p> |
|--|---|--|

| | |
|--|---|
| <p>【GHFF 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針 パート 2：法的監査戦略】発行：2006年6月28日</p> <p>に、関連する手順が使用されていることを検証する（ポトムアップ）。この組み合わせアプローチは、多くの場合、トップダウンアプローチ又はボトムアップアプローチを用いるよりも効率的である。また、この組み合わせアプローチによれば、品質マネジメントシステムの有効性の評価において、特定問題の調査を、より柔軟に行なうことができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ “製品”アプローチでは、監査員は一つの製品、バッチ又はロットを選択し、品質マネジメントシステムの種々のプロセス（計画、設計・開発、購買、製造、梱包、配送など）を通して、このサンプルの履歴をたどる。このアプローチは計画から着手できるが、逆に、配送から遡ることもできる。さらに、既知の問題があるサンプルを選択することによって、監査員は監査の証拠に、是正及び予防処置（CAPA）を含めることもできる。 <p>6.4 プロセスに基づく監査</p> <p>有効な品質マネジメントシステムは、逸脱を予防及び検知し、そして、そのような逸脱の原因を明確にする能力を持つ管理の仕組みである。有効な品質マネジメントシステムは、是正処置又は予防処置が明確にされ、実施され、有効であることを保証すべきである。監査員は、品質マネジメントシステムが適用されるサブシステム及びプロセスが、自律制御プロセスとして構成され、有効であることを評価すべきである。例えば ISO 13485:2003 は、監査を通じて問われる一般的な質問を呼び起こす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 計画 (Plan) 製造業者は、品質マネジメントシステムが規制要求事項に従って結果を生み出すことができる目標およびプロセスを確立しているか？ ・ 実施 (Do) 製造業者は、品質マネジメントシステムに従っているか？ ・ 確認 (Check) 製造業者は、目標および規制要求事項に対して、品質マネジメントシステムのプロセス及び測定結果を定期的に評価しているか？製造業者は、内部監査及びマネジメントレビューなどを通して、品質マネジメントシステムの有効性を計画した間隔で評価しているか？ ・ 活動 (Act) 製造業者は、高品質の医療機器を提供するため及び適用される法令に適合するために、効果的な是正処置及び予防処置を実施しているか？ | <p>平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監査指導・麻薬対策課長通知</p> <p>【GMP/QMS 調査要領】 薬食監麻発第 11130002 号</p> <p>備考</p> <p>QMS 調査要領には、法的監査戦略のプロセスに基づく監査、PDCA に関する記述はない。</p> |
|--|---|