

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

令和三年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪 東京理科大学

研究要旨：本研究は、医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器」という。）に関する国際的なガイドライン等を把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の医療機器製造販売業者及び製造業者（以下「医療機器製造販売業者等」という。）、QMS 調査実施者（以下「調査実施者」という。）の質の向上に寄与すべく実施している。本年度は、平成 31 年 3 月 1 日に完全移行された ISO 13485:2016 に準拠した QMS 省令の施行を踏まえ、その適切な理解と調査実施者及び被調査者共に支障のない運用に資する情報の提供という観点から、以下の四つの研究課題に取り組んだ。

（１） ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の英訳版の作成

令和 3 年 3 月 28 日に、ISO 13485:2016 に整合を図った改正 QMS 省令が公布、施行されたことに伴い、改正 QMS 省令の英訳版を作成し、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）のホームページに掲載することで、海外関係者に対して情報展開を図った。

（２） QMS 調査員の資格認定の平準化

QMS 調査員の資格認定に際しては、「ISO/IEC 17021-1 に従い国際的な調査実施者の要件を満たす」ことが QMS 調査要領において求められている。一方で、その方法については ISO/IEC 17021-1 には明確にされておらず、平準化のための指針が必要と考えられた。本年度は、医薬品医療機器等法登録認証機関（以下、単に「登録認証機関」という。）における QMS 調査員の資格認定に際した課題の現状把握を目的として、登録認証機関に対するアンケート調査を行った。

（３） 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知

ISO 13485:2016 への移行に伴い、電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、一昨年度に、電磁的な文書等の取扱いについて、現状の法規制等から留意すべき事項について、ガイダンス文書をまとめた。

本年度は、一昨年度まとめたガイダンス文書の周知として、一般社団法人日本医療機器産業連合会主催の「第 33 回 QMS 講習会」において、当該ガイダンス文書について講演を行った。

(4) 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方

国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方を検討するため、本年度は旧 GHTF 加盟国（米国、カナダ、欧州及びオーストラリア）における QMS 調査制度の現状調査を行った。

本研究にご協力を得た方々及び団体

一般社団法人日本医療機器産業連合会の方々、一般社団法人日本臨床検査薬協会の方々、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会の方々、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会の方々、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の方々

A. 研究目的

平成 26 年 11 月 25 日施行の医薬品医療機器法は、医療機器の特性を踏まえた複数の改正点を有するものとなっている。医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準適合性調査（以下「QMS 調査」という。）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、規制当局ともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。

本研究では、平成 17 年度以来、医療機器 QMS の構築に主体的な役割を担ってこなかった製造販売業者が、従来の ISO 13485 等、国際規格の趣旨を反映した QMS の構築のあり方を適切に認識し、支障なく対応できるよう、各種ガイダンス文書を作成し、行政通知、事務連絡等を通して公表してきた。この間、ISO 13485:2016 が平成 28 年 3 月に発行され、ISO 13485:2003 と整合している現在の QMS 省令を、新たに一部の要求事項が強化された ISO 13485:2016 対応のものへと整合さ

せる必要が生じてきた。平成 26 年の QMS 省令の制定からわずか 3 年程度しか経過していない状況において、これら要求事項を反映した QMS 省令に改正することは、被調査者である医療機器製造販売業者等のもとより、調査実施者にとっても混乱を生じかねず、改正 QMS 省令の運用指針を明確にする必要がある。

特に電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いられるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションを求める等の要求事項が追加されることについては、文書や記録を電磁的に管理する医療機器製造販売業者等が増加傾向にあるにもかかわらず、既存の関係法令や通知を十分に理解しないまま運用している例も散見され、今般の追加要求事項に対応できる素地があるとは考えにくいことから、平成 30 年度は医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状を把握するため、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、実

態について調査を行った。令和元年度の本研究においては、平成 30 年度の訪問調査の結果を踏まえ、電磁的な文書等の取扱いについて、現状の法規制等から留意すべき事項について、ガイダンス文書をまとめた。

上述の背景及び昨年度までの研究成果を受け、本研究班では (1) ISO 13485:2016 に対応した改正 QMS 省令の英訳版の作成、(2) QMS 調査員の資格認定の平準化、(3) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知、(4) 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方、以上四つの課題に取り組む。これにより医療機器製造販売業者等の国際規格に準じた規制に対する理解と対応の円滑化を促すとともに、調査実施者が作成する調査報告書の記載内容の平準化とその充実を図ることができると考える。

B. 研究方法

研究班は、一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会と QMS 調査を実施する PMDA 及び ARCB の代表者によって組織されている。研究班は、目的欄に記述した 4 項目についての各種検討や文書作成を効率的に実施するため、各代表者の専門性を考慮した上で、複数の作業班へと分割された。

B-1. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の英訳版の作成

ISO 13485:2016 の制定及び JIS Q 13485:2018 の作成に携わった専門家の

方々、ISO 13485:2016 を適用規格として QMS を構築した企業の方々及び調査実施者を中心に、令和 3 年 3 月 26 日に公布施行された改正 QMS 省令の英訳版の作成を行った。

B-2. QMS 調査員の資格認定の平準化

本年度の本研究においては、QMS 調査員の資格認定に際した課題の現状把握を目的として、登録認証機関を対象にアンケート調査を実施した。

B-3. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知

医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状を把握するため、電磁的な文書及び記録の保管・管理を取り入れている先進的な海外企業を訪問し、その電磁的な文書及び記録の保管管理の実際について調査を行った。その結果、離れた施設間での情報共有を目的として紙媒体で作成した過去の記録を電子媒体化する作業を実施していた施設では、当該作業に際しても真正性、見読性、保存性を確保するための種々の措置を実施しており、記録の信頼性を担保していることがわかった。QMS ソフトウェアバリデーションに際しても、米国 FDA が発行したガイドライン（「General Principles of Software Validation」）を主要な要求事項と捉えており、上記ガイドラインを参考にしつつ、リスクマネジメントと各 QMS ソフトウェアの特性に応じた形でバリデーション活動を実施していることがわかった。調査結果等から、現状の諸外国を含めた規制等を整理し、QMS 省令との関連から留意すべき事項をガイダンスとしてまとめた。本年度は、昨年度に継続して一昨

年度に作成したガイダンス文書の周知を図ることとした。

B-4. 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方

国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方を検討するため、本年度は旧 GHTF 加盟国（米国、カナダ、欧州及びオーストラリア）における QMS 調査制度について、各国の規制当局の公表情報よりデスクトップリサーチを実施し、研究協力者の加盟団体又は企業から各国の QMS 適合性調査の手法について聞き取り調査を行った。

C. 研究結果

C-1. ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の英訳版の作成

本年度は、令和 3 年 3 月 26 日に公布施行された改正 QMS 省令の英訳版（添付資料 1）を作成した。また、英訳版を PMDA のホームページに掲載することで、海外関係者に対して情報展開を図った。

C-2. QMS 調査員の資格認定の平準化

本年度は、QMS 調査員の資格認定に際した課題の現状把握を目的として、登録認証機関を対象にアンケート調査を実施し、添付 3 のとおり結果を得た。

C-3. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの周知

一昨年度まとめた「品質管理監督システム（QMS）に係るコンピュータソフトウェアの適用に関するバリデーション並びに電磁的な文書及び記録に関するガイダンス」の周知として、一般社団法人日本医療機器産業連合会主催の「第 33 回 QMS 講習会」において、当該ガイダンス文書に

ついて講演を行った（添付資料 3）。

C-4. 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方

国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方を検討するため、本年度は旧 GHTF 加盟国（米国、カナダ、欧州及びオーストラリア）における QMS 調査制度の現状調査を行った（添付資料 4）。

なお、オーストラリアの QMS 適合性調査制度については、規制制度切替の過渡期のため、公表情報が更新されていないことが確認された。そのため、今後の検討では、オーストラリアの QMS 適合性調査制度は参考とすることとした。

D. 考察

【ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令の英訳版の作成】

ISO 13485:2016 への対応は、欧州及びオーストラリアでは平成 31 年 3 月までに、カナダでは平成 31 年 2 月までに対応を完了している。また、米国でも ISO 13485:2016 への法規制上の対応を検討している。昨年度は、特に日本から海外に医療機器を輸出する企業の観点で、日本の製造管理及び品質管理の水準を国際標準と同水準とするために、ISO 13485:2016 に対応した QMS 省令改正を早期に完了させることを目的として活動した。一方で、海外において日本向けの製品を製造する事業者においても、今般の法改正への対応が要されたところ。今年度の本研究においては、日本の新たな医療機器の製造管理及び品質管理に対する要求事項の英訳を行うことにより、海外事業者の新 QMS

省令への円滑な移行に資するものとした。

【QMS 調査員の資格認定の平準化】

QMS 調査員の資格認定に際した課題の現状把握を目的として、登録認証機関を対象にアンケート調査を実施した。本アンケート結果を通じて、特に医療機器の分野ごとの専門性についてどの程度担保された上で資格認定を実施すべきかどうか各認証機関が課題を抱えていることを認識することが出来た。来年度は本アンケート結果を踏まえ、登録認証機関及び PMDA の有識者とともに議論を行い、QMS 調査員の資格認定の基準等を具体化する予定。

【電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成】

QMS 省令で要求される文書、記録の電磁的管理については、「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」（平成 17 年 3 月 25 日付け厚生労働省令第 44 号）、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（平成 17 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401022 号厚生労働省医薬食品局長通知）（以下「ERES 指針」という。）、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う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の改正について」（平成 26 年 8 月 27 日付け薬食監麻発 0827 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）にて要求事項が示されているが、QMS 調査実施時において、未だその「真正性」、「見読性」、「完全性」が不十分な電磁的文書、記録を提示されることも多く、適切な文書・記録の電磁

的管理に着手しかねている医療機器製造販売業者等が存在するのが実状である。

また、ISO 13485:2016 の発行に伴い QMS ソフトウェアの適用時のバリデーションに関する要求が強化されたことにより、改正 QMS 省令では、作成が求められる文書及び記録を電磁的に管理するために使用するソフトウェアに対してバリデーションの実施が求められることから、これに対応するための何らかの指針の必要性も考慮しなければならないと考え、本研究班において現状の規制要求事項に則したガイダンス文書を作成した。

また、作成したガイダンス文書を各事業者に浸透させるべく、PMDA のホームページに掲載し、講習会等で積極的に周知した。

【国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方】

米国を除く旧 GHTF 加盟国では、QMS 適合性調査の基準として ISO 13485:2016 に基づいた規制要求事項を制定している。米国においては、Code of Federal Regulations Title 21 Part 820 Quality System Regulation を基準とした QMS 適合性調査が行われている。

一方で、MDSAP (Medical Devices Single Audit Program; 日本、米国、カナダ、オーストラリア及びブラジルの規制当局が参加し、当該 5 か国全てが適当と認定した調査機関の実施した QMS 調査結果を各国で活用する取組みをいう。) の調査報告書は、旧 GHTF 加盟国を含む諸国で活用している実情を踏まえると、QMS 適合性調査の基準の国際整合化は進展していると考えられる。

諸外国における QMS 適合性調査に係る規制制度を調査し、本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方を取りまとめることは、今後の QMS 適合性調査制度及びその調査手法を検討する上で、非常に有益なものとなることを期待している。

る資料

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付資料

1. 新 QMS 省令と ISO 13485:2016 の要求事項対比表
2. 新 QMS 省令第 3 章の英訳
3. QMS 調査員の資格認定に係る現状の課題分析のためのアンケート結果
4. 「品質管理監督システム (QMS) に係るコンピュータソフトウェアの適用に関するバリデーション並びに電磁的な文書及び記録に関するガイダンス」に係る講演資料
5. 国際整合を踏まえた本邦により適した QMS 適合性調査制度の在り方に係

Correspondence between ISO13485:2016 and MHLW MO 169 Chapter 2, as revised in 2021

MHLW MO 169 Chapter 2 Basic Requirements Regarding Manufacturing Control and Quality Control of Medical Devices	ISO 13485:2016 Medical devices -- Quality management systems -- Requirements for regulatory purposes	Note for understanding the requirements of MHLW MO 169 Chapter 2, as amended in 2021
Section 1 General Rules	1 Scope	
4	1, paragraph 4 and 5	Scope of the requirements of this chapter is explained in this Article. Article 4.1 specifies that Class 1 medical devices are exempted from the requirements of design and development, Article 30 to Article 36- 2. Article 4.2 and 4.3 specifies the rule of exclusion and non-application of the requirements. These articles are identical to the description of ISO13485:2016 clause 1, paragraph 4 and 5.
Section 2 Quality Management System	4. Quality management system	
5-1	4.1.1	Roles undertaken by the organization are Marketing Authorization Holder provided by Article 23-2.1 of PMD Act, Registered Manufacturing Site provided by Article 23-2-3.1 and 23-2-4.1 of PMD Act, Seller of pharmaceutical products provided by Article 24.1 of PMD Act, Seller and Leaser of specially-controlled medical devices provided by Article 39.1 of PMD Act, Repairer of medical devices provided by Article 40-2.1 of PMD Act, or Seller and Leaser of controlled medical devices provided by Article 39-3.1 of PMD Act.
5-2	4.1.2	
5-3	4.1.3	
5-4	4.1.4	
5-5	4.1.5	
5-6	4.1.6	
6	4.2.1	
7-1	4.2.2	
7-2	4.2.3	
8	4.2.4	The retention period of obsolete documents required by the ordinance is specified by Article 67.
9	4.2.5	The record retention period required by the ordinance is specified by Article 68.
Section 3 Management responsibility	5. Management responsibility	
10	5.1	
11	5.2	
12	5.3	
13	5.4.1	
14	5.4.2	

Correspondence between ISO13485:2016 and MHLW MO 169 Chapter 2, as revised in 2021

15	5.5.1		
16	5.5.2		
17	5.5.3		
18	5.6.1		
19	5.6.2		The organization is not required to input "reporting to regulatory authorities", the item specified in ISO13485:2016 5.6.2 c), to management review, when the organization is the person operating the registered manufacturing site.
20	5.6.3		
Section 4 Resource Management		6. Resource Management	
21	6.1		
22	6.2. paragraph 1 and 2		
23	6.2. paragraph 3		
24	6.3		
25-1	6.4.1		
25-2	6.4.2		
Section 5 Product realization		7. Product realization	
26	7.1		
27	7.2.1		
28	7.2.2		
29	7.2.3		
30	7.3.1, 7.3.2		
31	7.3.3		
32	7.3.4		
33	7.3.5		
34	7.3.6		
35-1	7.3.7		Clinical evaluations and/or evaluation of performance of the medical devices are required to be implemented as part of design and development validation, in the case that the medical device is designated by 23-2-5.3 or 23-2-9.4 of PMD Act.
35-2	7.3.8		
36-1	7.3.9		
36-2	7.3.10		
37	7.4.1		
38	7.4.2		
39	7.4.3		
40	7.5.1		
41	7.5.2		

Correspondence between ISO13485:2016 and MHLW MO 169 Chapter 2, as revised in 2021

42	7.5.3	
43	7.5.4	
44	7.5.5	
45	7.5.6	
46	7.5.7	
47	7.5.8	
48	7.5.9.1	
49	7.5.9.2	The requirements of Article 49.2 and Article 49.3, which are identical to the requirements of ISO13485:2016 7.5.9.2 paragraph 2 and 3, are not applied, when the organization is the person operating the registered manufacturing site.
51	7.5.10	
52	7.5.11	
53	7.6	
Section 6 Measurement, analysis and improvement	8 Measurement, analysis and improvement	
54	8.1	
55-1	8.2.1	
55-2	8.2.2	This article is identical to the requirement of ISO13485:2016 8.2.2. However, it should be noted that the organization is required to determine the need to report the information to the Marketing Authorization Holder instead of the regulatory authorities, when the organization is the person operating the registered manufacturing site.
55-3	8.2.3	This article is identical to the requirement of ISO13485:2016 8.2.3. However, it should be noted that the organization is required to notify the information to the Marketing Authorization Holder instead of the regulatory authorities, when the organization is the person operating the registered manufacturing site. Record of the notification shall also be maintained.
56	8.2.4	
57	8.2.5	
58	8.2.6, paragraph 1-3	
59	8.2.6, paragraph 4	
60-1	8.3.1	
60-2	8.3.2	
60-3	8.3.3	
60-4	8.3.4	
61	8.4	
62	8.5.1	
63	8.5.2	

Tentative translation of MHLW MO 169 Chapter 3, as revised in 2021

Note:

- 1) This English document is only for reference purpose. In case of any discrepancies, the Japanese text shall prevail.
- 2) The requirements of MHLW MO 169 are applied to both the Marketing Authorization Holder etc. and the person operating the Registered Manufacturing Site (hereafter RMS). In this document the requirements are stipulated as the requirements for the Marketing Authorization Holder etc. Meanwhile, the requirements must be paraphrased as appropriate, when they are applied to RMS.
- 3) Article 69 to Article 72-3 are applied only to the Marketing Authorization Holder etc. (These requirements are not applied to RMS.).
- 4) Article 65, which was included in the chapter 3 of the previous version of the ordinance, is deleted in this version. Hence, there is no “Article 65” in this version.

Chapter 3 Additional Requirements Regarding Manufacturing Control and Quality Control of Medical Devices, etc.

(Additional Requirements Regarding Quality Management System)

Article 66

- (1) The Marketing Authorization Holder etc. shall establish, document, implement the quality management system pursuant to the provisions of Chapter 3 to Chapter 5-2 inclusive (limited to the provisions that shall apply pursuant to the provisions of Article 3, hereinafter the same in this article) as well as the provisions of Chapter 2 and also maintain its effectiveness.
- (2) The Marketing Authorization Holder etc. shall manage processes pursuant to the provisions of Chapter 3 to Chapter 5-2 inclusive, as well as the provisions of Chapter 2.
- (3) The Marketing Authorization Holder etc. shall describe the procedures and records (specified in each item of Article 6 as well as Chapter 3 to Chapter 5-2) in the documents related to the quality management system.

(Retention Period of Quality Management System Documents)

Article 67

- (1) The Marketing Authorization Holder etc. shall retain the quality management system documents or their copies for the following periods (5 years for the documents for training) from the date of obsolete (see Article 8(4))

Proviso: This provision shall not apply to the quality management documents used for the manufacturing or testing of the products when they are maintained to be available for the period

specified in the Article 68.

(i) 15 years for the specially designated maintenance control required medical devices [one year plus the shelf life for the products of which the shelf life or the expiry date (hereinafter simply referred to as the "shelf life") plus one year exceeds 15 years]

(ii) 5 years for the medical devices, etc. other than the specially designated maintenance control required medical devices (one year plus the shelf life for the products of which the shelf life plus one year exceeds 5 years).

(Retention Period of Records)

Article 68

(1) The Marketing Authorization Holder etc. shall retain the records specified under Article 9(1) or in this chapter for the following periods (5 years for the records of the training) from the date of creation.

(i) 15 years for the specially designated maintenance control required medical devices (one year plus the shelf life for the products of which the shelf life plus one year exceeds 15 years)

(ii) 5 years for the medical devices, etc. other than the specially designated maintenance control required medical devices (one year plus the shelf life for the products of which the shelf life plus one year exceeds 5 years).

(Reporting Adverse Events, etc.)

Article 69

The Marketing Authorization Holder etc. shall make all the facilities and the relevant registered manufacturing sites pursuant to the provisions of Article 23-2-3(1) or Article 23-2-4(1) of the PMDA Act (hereinafter referred to as the "Registered Manufacturing Site"), document the procedure to notify The Marketing Authorization Holder etc. of the matters specified in the items of Article 228-20(1) and 228-20(2) of the Enforcement Regulations concerning the products when the facilities and relevant Registered Manufacturing Sites recognize the matters concerned.

(Relationship with Good Vigilance Practice (GVP))

Article 70

The Marketing Authorization Holder etc. shall perform the duties related to post-marketing safety control of the products pursuant to the provision of the Ordinance on the Standards for Post-Marketing Safety Control of Drug, Quasi-Drug, Cosmetics and Medical Devices and Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products etc. [MHLW Ministerial Ordinance No. 135, 2004 (hereinafter referred to as the "Good Vigilance Practice (GVP)"), supplementary to the provisions of this Ministerial Ordinance.

(Duties of General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc.)

Article 71

(1) The Marketing Authorization Holder etc. shall have the General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc. specified in Article 23-2-14(2) of the PMD Act (hereinafter referred to as the "General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc.") perform the following duties.

(i) To supervise the duties of the manufacturing control and quality control such as decision of release of the products and to bear a responsibility for the duties.

(ii) When it is deemed necessary to fairly and properly perform the duties, to give a necessary opinion in writing to The Marketing Authorization Holder etc., the top management and other persons responsible for the duties concerned and to retain its copy for 5 years.

(iii) To supervise the Domestic Quality Assurance Manager specified in Article 72(1) (excluding cases where the General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc. also serves as the Domestic Quality Assurance Manager pursuant to the provision of the Article 71(2)).

(iv) To respect the opinions of the management representative and the Domestic Quality Assurance Manager specified in Article 72(1).

(v) To have the units related to the manufacturing control or quality control and the Safety Control General Division specified in Article 4(1) of the Good Vigilance Practice (GVP) (hereinafter referred to as the "Safety Control General Division" in Article 72(2)(ix) closely collaborate with each other.

(2) The General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc. may also serve as the top management, the management representative or the Domestic Quality Assurance Manager specified in Article 72(1).

(Domestic Quality Assurance Manager)

Article 72

(1) The Marketing Authorization Holder etc. shall provide the facilities located in Japan with the Domestic Quality Assurance Manager who satisfies the following requirements as a responsible person for the duties of controlling quality of the domestic products performed pursuant to the provision of this Ministerial Ordinance (hereinafter referred to as the "quality control duties").

(i) To be a responsible person of the Quality Assurance Division in The Marketing Authorization Holder etc.

(ii) To be the person who was engaged in the quality control duties or equivalent duties for 3 years or longer

(iii) To be the person who has competence for proper and smooth conduct of the quality control duties in Japan

(iv) To be the person who does not belong to the units related to sales of medical devices, etc. and other than above, to be the person who is not suspected to bring about obstacles to proper and smooth conduct of the quality control duties in Japan.

(2) The Marketing Authorization Holder etc. shall have the Domestic Quality Assurance Manager perform the following duties based on the procedures, etc. prepared pursuant to the provision of this

Ministerial Ordinance.

(i) To supervise the quality control duties in Japan

(ii) To verify that the quality control duties in Japan are properly and smoothly performed

(iii) For the products that are distributed in Japan, to decide release to market by lot (by manufacturing number or manufacturing code for medical devices, etc. which do not constitute a lot) and to prepare records of the decision result and release to market such as destination (when having the person appointed beforehand decide release to market pursuant to the provision of Article 72(3), to appropriately comprehend condition of deciding release of the products to market).

(iv) For the products that are distributed in Japan, when the change in manufacturing method or testing method, etc. that may affect quality of the products is made, to collect information on the change from domestic and abroad and to comprehend the information. When the change concerned might seriously affect the quality of the products, to rapidly report in writing to the management representative and the General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc. and to make necessary and appropriate measures be taken.

(v) For the products that are distributed in Japan, to collect information on quality, etc. of the products (including information on inferior quality or potential inferior quality) from domestic and abroad. When the information concerned is obtained, to rapidly report in writing to the management representative and the General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc., to record and to make necessary and appropriate measures be taken.

(vi) When the products distributed in Japan are recalled, to perform the following duties.

A. The medical devices, etc. recalled shall be segregated, stored for a certain period and properly handled.

B. The record describing content of recall shall be prepared and to report to the management representative and the General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc. in writing.

(vii) Other than those specified in Article 72(2)(iv) to 72(2)(vi), to report to the management representative and the General Manager Responsible for Manufacturing and Sales of Medical Devices, etc. in writing when it is deemed necessary for performing the quality control duties in Japan.

(viii) When performing the quality control duties in Japan, to give a written notice or instruction to the person operating the Registered Manufacturing Site, retailers, proprietors of a pharmacy, proprietors of a hospital or a clinic and other involved parties.

(ix) When recognizing the information on the safety assurance measures specified in Article 2(2) of the Good Vigilance Practice (GVP), to supply the Safety Control General Division with the information in writing without delay.

(3) Release to market specified in Article 72(2)(iii) may be decided by the person who is appointed beforehand by the Domestic Quality Assurance Manager [limited to the personnel of the Quality Assurance Division or the Personnel of the Registered Manufacturing Site (limited to the sites which performs release of the products to market) who has competence for proper and smooth conduct of the

duties concerned].

(4) The person who decided release to market pursuant to the provisions of Article 72(3) shall prepare records of the result and release to market such as destination and shall report in writing to the Domestic Quality Assurance Manager.

(5) The Domestic Quality Assurance Manager may also serve as the management representative.

(Other Items to be Complied)

Article 72-2

(1) The Marketing Authorization Holder etc. shall consolidate necessary systems also based on relationship with the duties performed pursuant to the provisions of Article 55 so that collection of information pursuant to the provisions of Article 72(2)(iv) and 72(2)(v) is not interfered and also shall make and document the agreement on necessary and sufficient matters between relevant facilities and the Registered Manufacturing Site, respectively.

(2) The Marketing Authorization Holder etc. shall document the procedures for the following matters.

(i) Response to notices from repairers of medical devices

(ii) Ensuring quality in retailers or leasers of medical devices

(iii) Response to notices from retailers or leasers of used medical devices

(Duties of Appointed Marketing Authorization Holders for Foreign Manufacturers of Medical Devices, etc.)

Article 72-3

(1) The restrictive approval holders of foreign manufactured medical devices, etc. shall have the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of medical devices, etc. perform the following duties among the duties performed pursuant to the provision of this Ministerial Ordinance.

(i) Of the duties performed pursuant to the provisions of Article 7, those related to domestic duties

(ii) Of the duties performed pursuant to the provisions of Article 17, those related to domestic duties

(iii) Of the duties performed pursuant to the provisions of Article 29, those related to domestic duties

(iv) Of the duties performed pursuant to the provisions of Article 43, those related to domestic duties

(v) Of the duties performed pursuant to the provisions of Article 48 and Article 49, those related to domestic duties

(vi) Of the duties performed pursuant to the provisions of Article 55 and Article 55-2, those related to domestic duties

(vii) Of the duties performed pursuant to the provisions of Article 60 to Article 60-4, those related to domestic duties

(viii) Recall handling related to domestic products

(ix) Duties related to post-marketing safety control of domestic products

(x) Duties to make necessary cooperation with the Restrictive Authorization Holders of foreign

manufactured medical devices, etc. for making necessary reports to and transfer of information and appropriately performing other duties concerned with the top management and the management representative of the Restrictive Authorization Holders of foreign manufactured medical devices, etc. and other relevant persons concerning the duties performed as the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of medical devices, etc.

(xi) Control of documents and records related to the duties performed as the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of medical devices, etc.

(2) For the foreign manufacturers of designated specially controlled medical devices, the provisions of the Article 72-3(1) shall apply mutatis mutandis. In such cases, the "Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of medical devices, etc." shall read the "Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of specially controlled medical devices, etc."

(3) For the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of medical devices, etc. or the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of specially controlled medical devices, etc., the provisions from Article 70 to 72 (excluding Article 72(5)) shall apply mutatis mutandis. In such cases, "other" in Article 71(1)(i) shall read "performed as other Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of medical devices, etc. or the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of specially controlled medical devices, etc.", "The Marketing Authorization Holder etc., the top management" in Article 71(1)(ii) shall read "the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of medical devices, etc. or the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of specially controlled medical devices, etc.", "the management representative and Article 71(1)" in Article 71(1)(iv) shall read "Article 71(1)", "opinion of" shall read "opinion of", "the top management or the management representative or Article 72(1)" in Article 71(2) shall read "Article 72(1)", "pursuant to" in Article 72(1) shall read "as the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of medical devices, etc. or the Appointed Marketing Authorization Holders for foreign manufacturers of specially controlled medical devices, etc. pursuant to", "the management representative and the General Marketing Supervisor of medical devices, etc." in Article 72(2)(iv) shall read "the General Marketing Supervisor of medical devices, etc." and "the management representative and the General Marketing Supervisor of medical devices, etc." in Article 72(2)(v), 72(2)(vi)-B and 72(2)(vii) shall read the "General Marketing Supervisor of medical devices, etc. "

QMS 調査員の資格認定に係るガイドラインの作成について（現状分析： アンケートご協力のお願い）

ご提出日：2021 年 月 日

貴機関名：

2020 年度第 2 回 ARCB 全体会議でお知らせしましたとおり、厚生労働科学研究班(GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究)ではテーマの1つとして「QMS 調査員の資格認定に係るガイドラインの作成」を取り上げて進めることとなりました。

QMS 調査員の資格認定に際して、貴機関におかれましては、ISO/IEC17021-1 の附属書 A をベースに手順や認定基準が規定されているかと存じますが、今年度につきましては附属書 A の要求に対して「困っていること、迷っていること、等」の意見収集(現状分析)を行い、ガイドライン作成のインプットに活用したいと考えております。

つきましては以下のアンケート(最右欄:自由記述)にご協力をお願いいたします。

(収集結果は、ARCB 全機関及び PMDA 登録認証機関監督課に共有させていただきます。)

ご回答期限：2021 年 9 月 15 日(水) 17 時まで

知識及び技能	マネジメントシステム審査員に対する力量要求事項	貴機関で困っていること、迷っていること等（自由記述） ★ご意見を集計する関係上、なるべく箇条書きでお願いします。
ビジネスマネジメントの実務に関する知識	一般的な組織の種類、規模、統治、構造、職場の実務、情報システム、データシステム、文書システム及び情報技術に関する知識をもつ。	
審査の原則、実務及び技術に関する知識	審査を実施し、内部監査プロセスを評価するために十分な、この規格に規定する一般的なマネジメントシステム審査の原則、実務及び技術に関する知識をもつ。	
特定のマネジメントシステム規格・規正文書に関する知識	マネジメントシステムが有効に実施され、要求事項に適合していることを判定するために十分な、認証のために特定されたマネジメントシステム規格又はその他の規正文書に関する知識をもつ。	
認証機関のプロセスに関する知識	認証機関の手順及びプロセスに従って業務を実施するために十分な、認証機関のプロセスに関する知識をもつ。	
依頼者の事業分野に関する知識	マネジメントシステム規格又はその他の規正文書に照らしてその分野で期待されるものを理解するために十分な、依頼者の事業分野に共通の用語、実務及びプロセスに関する知識をもつ。	

知識及び技能	マネジメントシステム審査員に対する力量要求事項		貴機関で困っていること、迷っていること等（自由記述） ★ご意見を集計する関係上、なるべく箇条書きをお願いします。
依頼者の製品、プロセス及び組織に関する知識	組織がどのように運用しているか、及び組織がどのようにマネジメントシステム規格又はその他の該当する規正文書の要求事項を適用しているかを理解するために十分な、依頼者の製品の種類又はプロセスに関する知識をもつ。	能動機器	
		非能動機器	
		滅菌医療機器	
		体外診断用医薬品	
依頼者の組織内における全ての階層に対する適切な言語技能	適切な用語、表現及び話し方を用い、組織のあらゆる階層の者と効果的にコミュニケーションをとる能力をもつ。		
メモをとり、報告書を作成する技能	記録し、メモをとり、審査の所見及び結論を効果的に伝えるために、十分な速さ、正確さ及び理解力をもって読み書きする能力をもつ。		
プレゼンテーションの技能	審査の所見及び結論を、分かりやすくプレゼンテーションする能力をもつ。審査チームリーダーについては、公式の場（例えば、最終会議）で、審査の所見、結論及び推薦を相手に分かるようにプレゼンテーションする能力をもつ。		
面談の技能	自由回答形式の、十分に練られた質問をし、回答を聞いて理解し、評価することによって、関連する情報を得ることができるような面談を行う能力をもつ。		
審査のマネジメントの技能	合意された期間内に審査目的を達成するために、審査を実施及び管理する能力をもつ。審査チームリーダーについては、効果的な情報交換ができるように、会議を円滑に進める能力、及び必要な場合は、割当て又は再割当てを行う能力をもつ。		

QMS調査員の資格認定に係るガイドラインの作成について（現状分析：アンケート結果）

2021年9月21日

医薬品医療機器等法登録認証機関協議会

ISO/IEC17021-1 附属書A	各機関で困っていること、迷っていること 等
知識及び技能	
ビジネスマネジメントの実務に関する知識	<ul style="list-style-type: none"> ・新卒相当の人員を社内教育でカバーできるのはどの程度か？ ・医療機器の製造を経験した人材を確保することが容易ではない。
審査の原則、実務及び技術に関する知識	<ul style="list-style-type: none"> ・新卒相当の人員を社内教育でカバーできるのはどの程度か？ ・薬食機参発1021第1号通知で示されている業務範囲区分と対象工程（製造販売、設計、組立て、滅菌、保管）を紐付けたものがない。 ・実地での評価が原則となるが、ISO13485の取得等により実地調査の対象となる製造工程が少なくなっており、評価の実施に苦慮している。 ・「十分な、」に相当する評価数値が明確でないため、評価の的確性が判断付かない
特定のマネジメントシステム規格・規準文書に関する知識	<ul style="list-style-type: none"> ・新卒相当の人員を社内教育でカバーできるのはどの程度か？ ・全調査実施者に対する一斉教育の機会が無い。 ・実地での評価が原則となるが、ISO13485の取得等により実地調査の対象となる製造工程が少なくなっており、評価の実施に苦慮している。 ・「十分な、」に相当する評価数値が明確でないため、評価の的確性が判断付かない
認証機関のプロセスに関する知識	<ul style="list-style-type: none"> ・全体のスキームを説明する事が、審査を行っている審査員に必要であるか疑問 ・外勤の多い審査員に対し、最新情報（発出通知等）をタイムリーに周知できない。 ・別部門や外部審査員（周知のためのシステム外）に対する認証機関の手順及びプロセスの最新情報の周知タイミング ・「十分な、」に相当する評価数値が明確でないため、評価の的確性が判断付かない
依頼者の事業分野に関する知識	<ul style="list-style-type: none"> ・社内教育でカバーできるのはどの程度か？ ・医療機器といっても製品群は幅が広く、要員のバックグラウンドも限定されるため、依頼の事業分野で経験を積んでない限りは、対等の知識を持つことは難しいと感じています。このような知識を十分得るためにどのような教育をどの程度実施すれば良いのか迷うばかりです。 ・依頼者の事業分野は範囲が広く、全ての依頼者の事業分野の知識を有するための審査員に対する教育（OJT）を個々に実施するのは難しい。 ・「十分な、」に相当する評価数値が明確でないため、評価の的確性が判断付かない

ISO/IEC17021-1 附属書A		各機関で困っていること、迷っていること 等
知識及び技能		
依頼者の 製品、プロ セス及び 組織に関 する知識	能動機器	・「附属書A 求められる知識及び技能と評価方法(ARCB自主基準案)」において、研修を必須としているが、同等以上の業務経験を有している場合は、OKとして欲しい。
		・“十分”な知識の十分というのがどれぐらいの要求事項なのか不確かであるところが悩ましいです。例えば、実地審査経験のみでは、本来の製品知識を得ることは難しいと考えるが、各製品カテゴリの認証申請書を照査できるレベルの力量が必要なのか(製品認証審査員が持ち合わせるべき力量)。それとも、共通知識(例えば、能動医療機器であれば、主に電気安全性、EMC、ソフトウェア、生体適合性試)があれば、QMS審査員に要求される製品知識は十分なのか。
		・製造工程について、海外製造やISO認証取得済が多く、実地での経験をする機会が日本国内では少ない。
		・主に職歴、経歴、及び教育・訓練により評価しているが、特に職歴、経歴に対する基準設定に苦慮している。 ・「十分な」に相当する評価数値が明確でないため、評価の的確性が判断付かない
非能動機 器	非能動機器	・「附属書A 求められる知識及び技能と評価方法(ARCB自主基準案)」において、研修を必須としているが、同等以上の業務経験を有している場合は、OKとして欲しい。
		・“十分”な知識の十分というのがどれぐらいの要求事項なのか不確かであるところが悩ましいです。非能動と言ってもJIST0993-1だけ知っていれば良いわけでもないため、知識を十分得るためにどのような教育をどの程度実施すれば良いのか迷うばかりです。
		・製造工程について、海外製造やISO認証取得済が多く、実地での経験をする機会が日本国内では少ない。
		・業務経験がある専門性をもった審査員の不足 ・主に職歴、経歴、及び教育・訓練により評価しているが、特に職歴、経歴に対する基準設定に苦慮している。 ・「十分な」に相当する評価数値が明確でないため、評価の的確性が判断付かない
滅菌医療 機器	滅菌医療 機器	・「附属書A 求められる知識及び技能と評価方法(ARCB自主基準案)」において、研修を必須としているが、同等以上の業務経験を有している場合は、OKとして欲しい。
		・“十分”な知識の十分というのがどれぐらいの要求事項なのか不確かであるところが悩ましいです。 滅菌もEOG、放射線、湿熱、その他と方法が分かれていますので、それぞれの滅菌方法ごとにバリデーションとプロセスを見れる力量が必要と考えますが、そうなった場合、要求事項が高すぎ、そのような要員を採用するのはむずかしく、かつ、社内での教育訓練も十分に提供できない可能性があります。
		・対象施設は、ISO13485を認証取得している施設が多く、新たに審査員として教育する際の実地経験の機会がなかなかない。
		・業務経験がある専門性をもった審査員の不足 ・主に職歴、経歴、及び教育・訓練により評価しているが、特に職歴、経歴に対する基準設定に苦慮している。 ・「十分な」に相当する評価数値が明確でないため、評価の的確性が判断付かない
体外診断 用医薬品	体外診断 用医薬品	・「附属書A 求められる知識及び技能と評価方法(ARCB自主基準案)」において、研修を必須としているが、同等以上の業務経験を有している場合は、OKとして欲しい。
		・“十分”な知識の十分というのがどれぐらいの要求事項なのか不確かであるところが悩ましいです。
		・業務経験がある専門性をもった審査員の不足 ・主に職歴、経歴、及び教育・訓練により評価しているが、特に職歴、経歴に対する基準設定に苦慮している。
		・「十分な」に相当する評価数値が明確でないため、評価の的確性が判断付かない

ISO/IEC17021-1 附属書A	各機関で困っていること、迷っていること 等
知識及び技能	
依頼者の組織内における全ての階層に対する適切な言語技能	<ul style="list-style-type: none"> ・個人の力量によるところが大きい(社内研修等でどうにかなるものではない。経験を積むしかない) ・QMS書面審査員の力量要求事項には不要と判断し、力量要件に加えなくて良いか。
メモをとり、報告書を作成する技能	<ul style="list-style-type: none"> ・個人の力量によるところが大きい(社内研修等でどうにかなるものではない。経験を積むしかない) ・QMS書面審査員の力量要求事項には不要と判断し、力量要件に加えなくて良いか。
プレゼンテーションの技能	<ul style="list-style-type: none"> ・個人の力量によるところが大きい(社内研修等でどうにかなるものではない。経験を積むしかない) ・QMS書面審査員の力量要求事項には不要と判断し、力量要件に加えなくて良いか。
面談の技能	<ul style="list-style-type: none"> ・個人の力量によるところが大きい(社内研修等でどうにかなるものではない。経験を積むしかない) ・QMS書面審査員の力量要求事項には不要と判断し、力量要件に加えなくて良いか。
審査のマネジメントの技能	<ul style="list-style-type: none"> ・個人の力量によるところが大きい(社内研修等でどうにかなるものではない。経験を積むしかない) ・QMS書面審査員の力量要求事項には不要と判断し、力量要件に加えなくて良いか。



厚生労働科学研究
品質管理監督システム（QMS）に係る
コンピュータソフトウェアの適用に関するバリデーション
並びに電磁的な文書及び記録に関するガイダンス

令和3年8月
（独）医薬品医療機器総合機構
医療機器品質管理・安全対策部



- ISO 13485:2003がISO 13485:2016に完全移行
（2018年3月1日～）
- ISO 13485:2016では、QMSに使用するコンピュータソフトウェア
の適用のバリデーションに係る手順書とバリデーション（再バリデー
ション）の実施とその記録を明確に要求事項化
- 医療機器製造販売業者等へのアンケート結果から、紙媒体の文
書及び記録を電子媒体へ移行するためのガイダンス文書の要望
- 本邦における医療機器に係る電子化関連法令等に基づきガイダ
ンス文書を作成

1. 電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果※1の概要
2. QMSで使用するコンピュータソフトウェアの適用のバリデーション
3. ER/ES指針※2

※1 アンケート結果はこちら（↓）をご確認ください

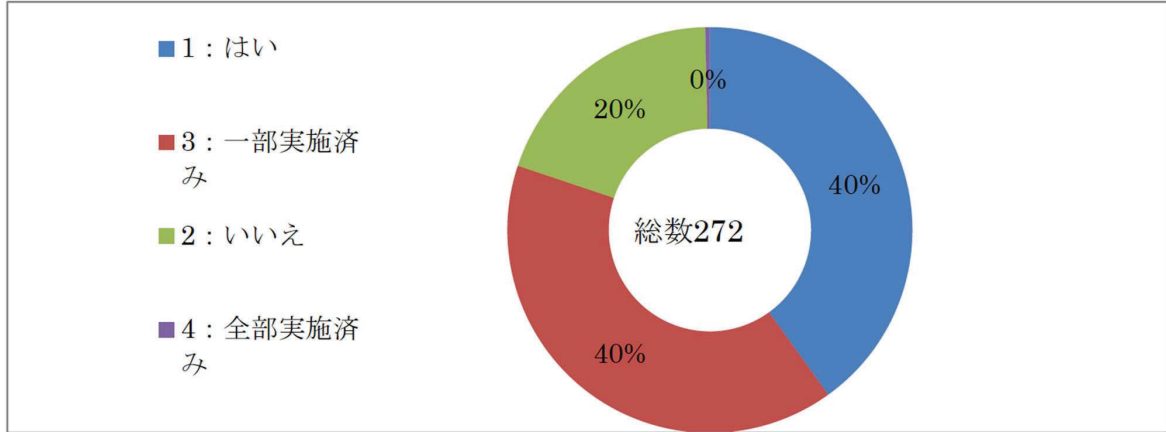
<https://www.pmda.go.jp/files/000231668.pdf>

※2 ER/ES指針：平成17年4月1日付け薬食発第0401022号「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」の別紙

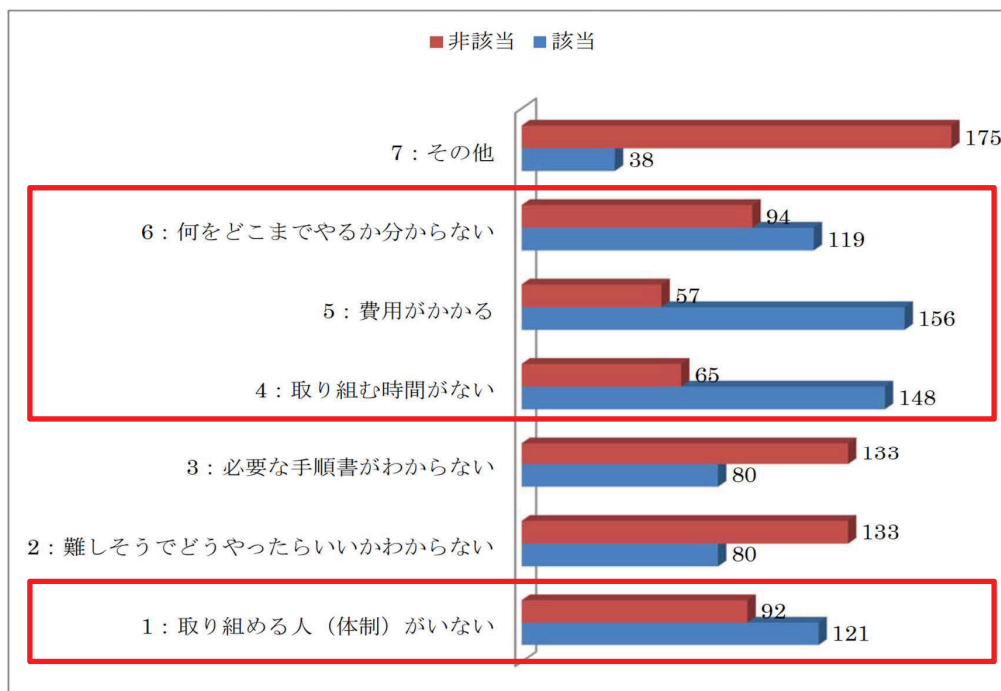


電磁的な文書及び記録の管理に関する アンケート結果の概要

10. 紙媒体で管理している文書あるいは記録を電子媒体に移行したいですか？

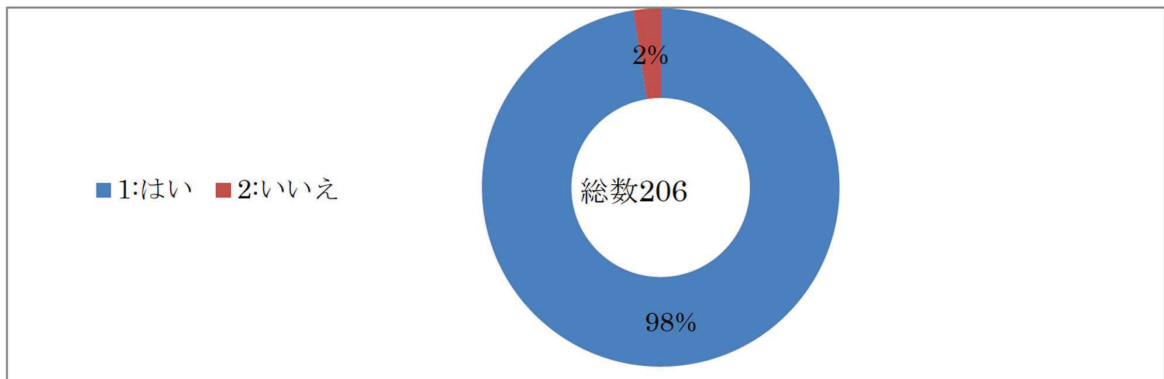


12. (設問 10 で 1 又は 3 又は 4 と回答した方にお尋ねします。) 回答率 97% 電子媒体による管理へ移行するにあたり問題点、課題は何ですか? (複数回答可)



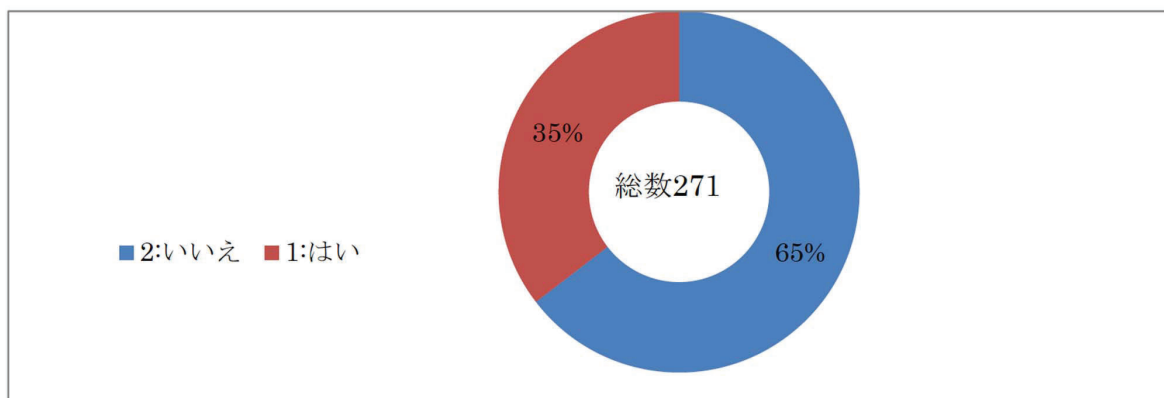
14. (設問 10 で 1 又は 3 又は 4 と回答した方にお尋ねします。) 回答率 94%

紙媒体の文書あるいは記録を電子媒体に移行するにあたり、注意点、留意点を把握するためのガイダンス文書があれば、有用だと思いますか?



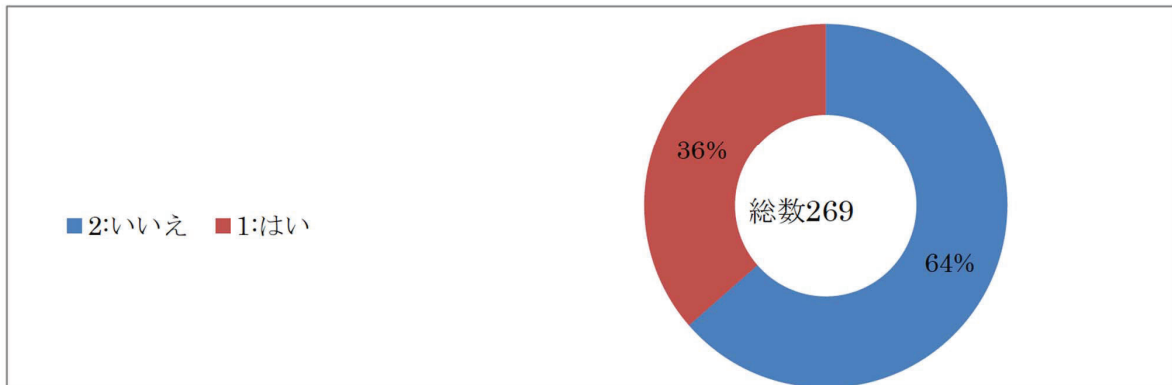
7

15. 貴社では QMS 省令で求められる文書に対して、コンピュータシステムによる文書管理を行っておりますか?



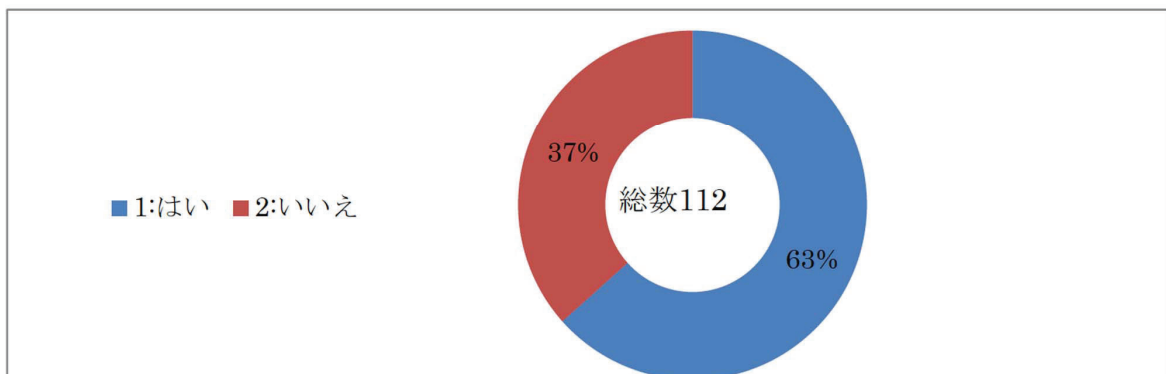
8

17. 貴社では QMS 省令で求められる記録に対して、コンピュータシステムによる記録管理を行っておりますか？



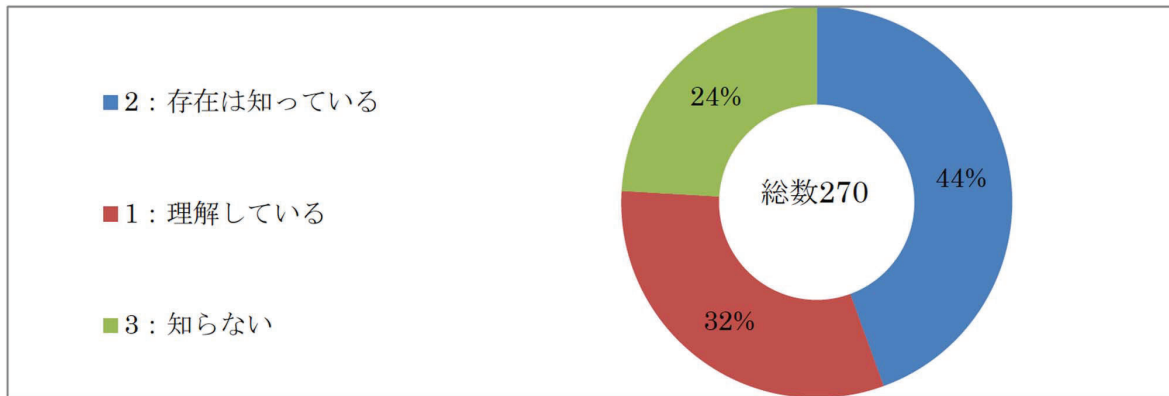
9

19. (設問 15 及び 17 のいずれも「いいえ」と回答された方は回答不要です。) 回答率 75%
貴社では QMS 省令で求められる文書又は記録の管理において、電子署名を使用しておりますか？



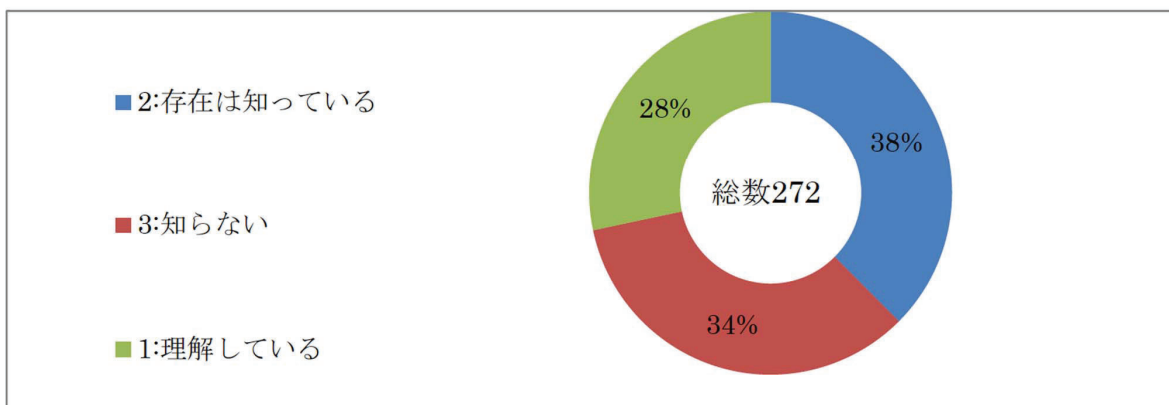
10

21. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の1つである平成17年厚生労働省令第44号注2)をご存知ですか?



11

22. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の1つであるER/ES指針注3)をご存知ですか?

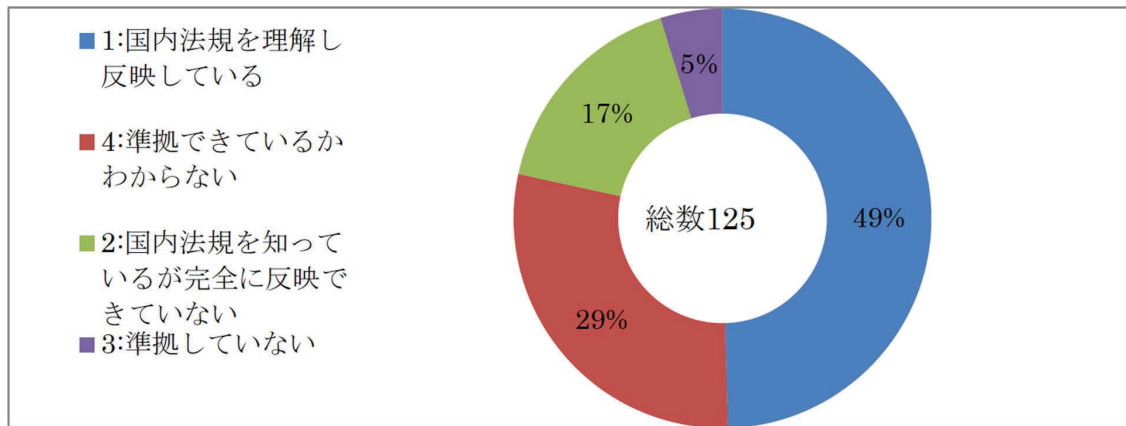


12

コンピュータシステムにより文書、記録を電磁的に管理している企業にお尋ねします。

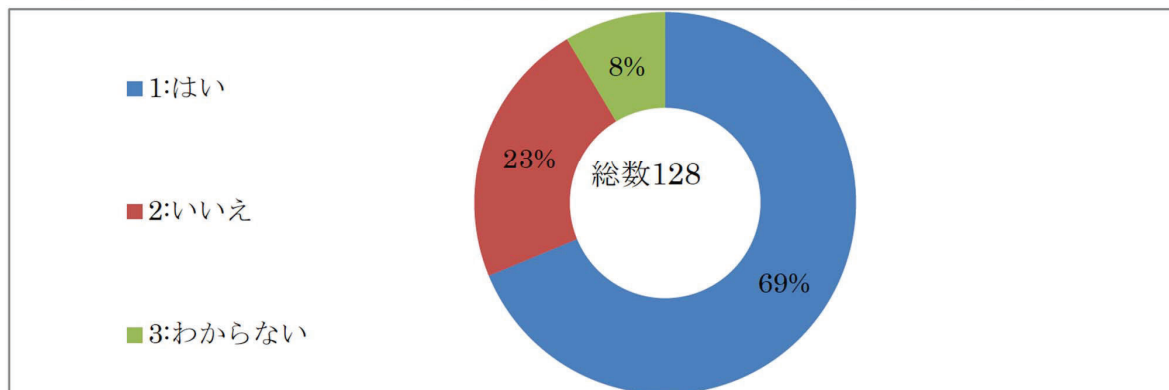
(該当しない方は回答不要です)

24. 貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理は、国内法規の要求事項に準拠していますか？



13

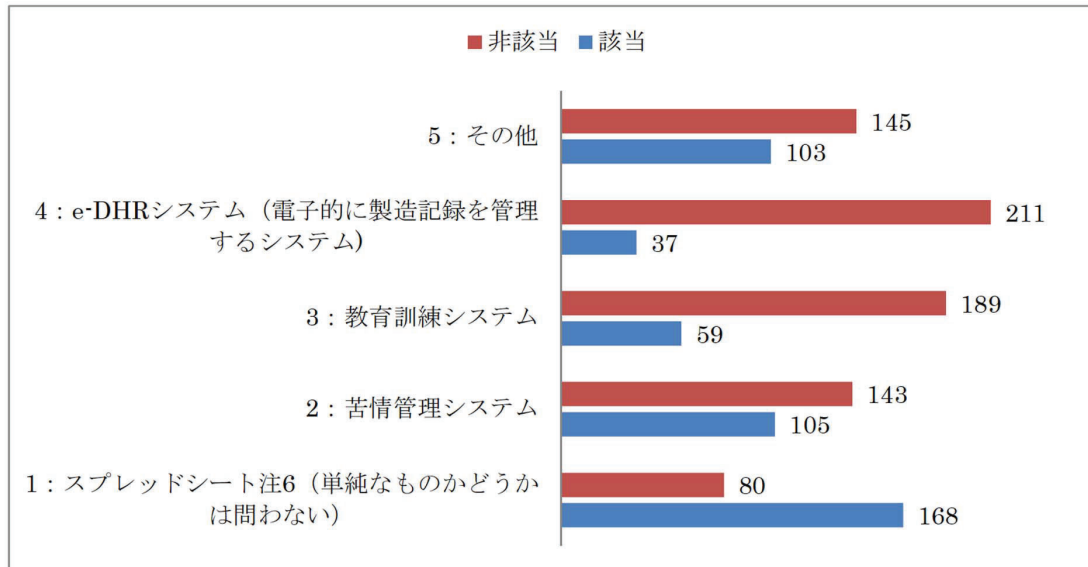
26. 貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理は、当該コンピュータシステムの使用にあたりバリデーションを実施していますか？



14

ISO13485:2016 で要求する「品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェア」についてお尋ねします。

31. 貴社で使用している「品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェア」を選択してください。(複数回答可)



15

まとめ

- ✓ 紙媒体で管理している文書・記録を電子媒体に移行したい企業が40%、一部移行済み企業が40%であった。
- ✓ 回答企業の約35%はQMS文書・記録の管理にコンピュータソフトウェアを使用していた。
- ✓ 約30%の企業が電磁的記録・電子署名に関する国内法規を知らないと回答していた。
- ✓ 電磁的文書・記録の管理にコンピュータソフトウェアを使用している企業の約70%はソフトウェアのバリデーションを実施していた。

16



QMSで使用するコンピュータソフトウェア の適用のバリデーション



コンピュータソフトウェアの
適用のバリデーションと言われても
どうすればいいの？





ISO13485:2016

4.1.6

- コンピュータソフトウェアの適用のバリデーションの手順を文書化
- 初回の使用前にバリデーションを行う
- ソフトウェア又は適用への変更後に、バリデーションを行う
- ソフトウェアの使用に伴うリスクに見合ったもの
- 記録は維持

- QMSに使用するコンピュータソフトウェアのバリデーションの実施を明確に要求
使用するソフトウェアを、使用目的の範囲の条件で作動して、常に正しい結果
が得られることを検証する必要があります。
そしてこの検証活動の手順を文書化する必要があります。
- ISO13485:2016の制定を受けて、ISO/TR 80002-2:2017が2017年6月に
制定

19



QMSで使用するソフトウェアの適用のバリデーションの手順：

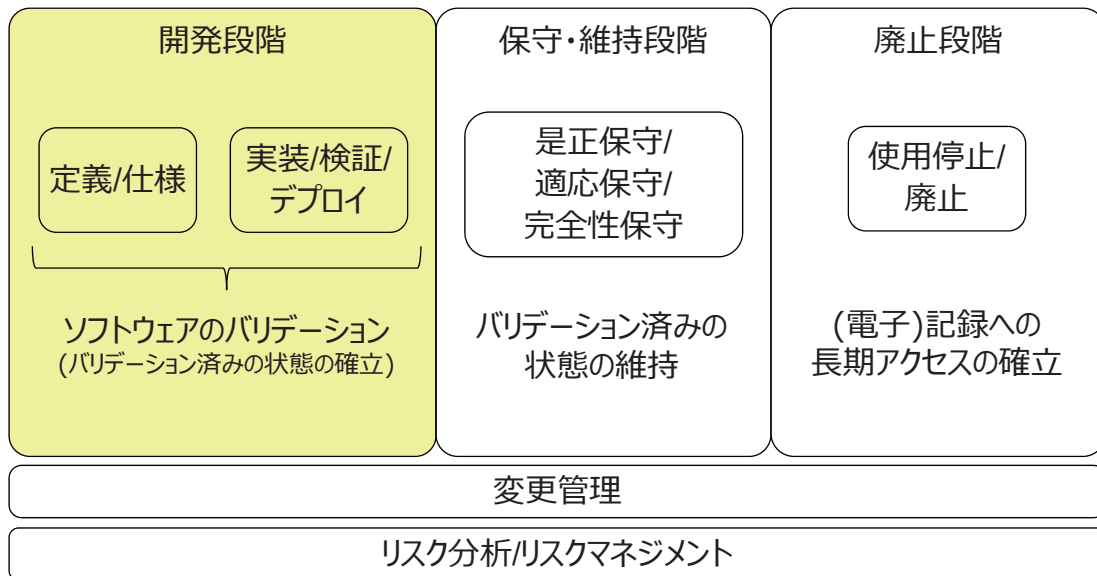
ソフトウェアの使用に伴うリスク（QMSで使用するソフトウェアが製造管理及び品質
管理すべき医療機器の機能、性能及び安全性に及ぼす影響並びにソフトウェアを
使用することで得られるアウトプットがQMSに及ぼす影響）を考慮し、バリデーション
の必要性、その程度（バリデーション実施項目等）を規定するとよい。

QMSで使用するソフトウェアのバリデーションの実施にあたり、参考となる規格：

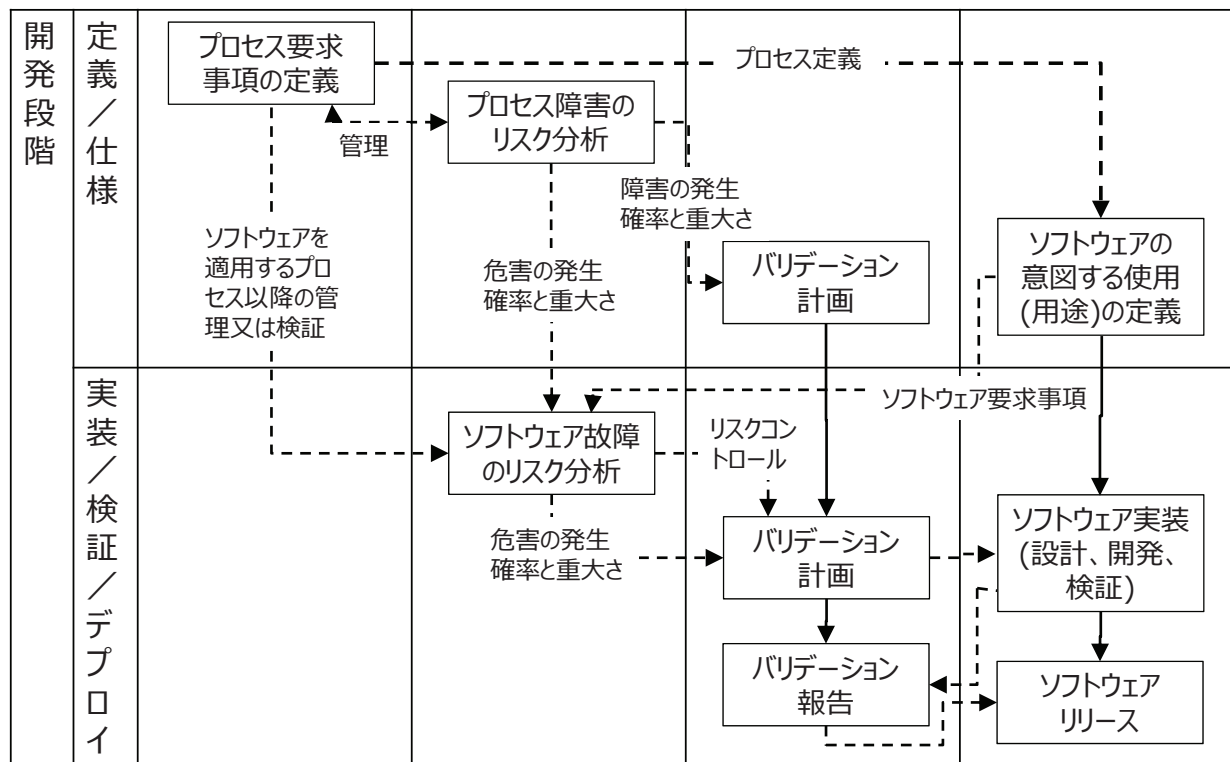
- ISO/TR 80002-2:2017 Medical device software – Part 2: Validation of
software for medical device quality systems
(医療機器ソフトウェア – 第2部:医療機器の品質システムで使用するソフトウェア
のバリデーション)
- General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry
and FDA Staff (2002年)

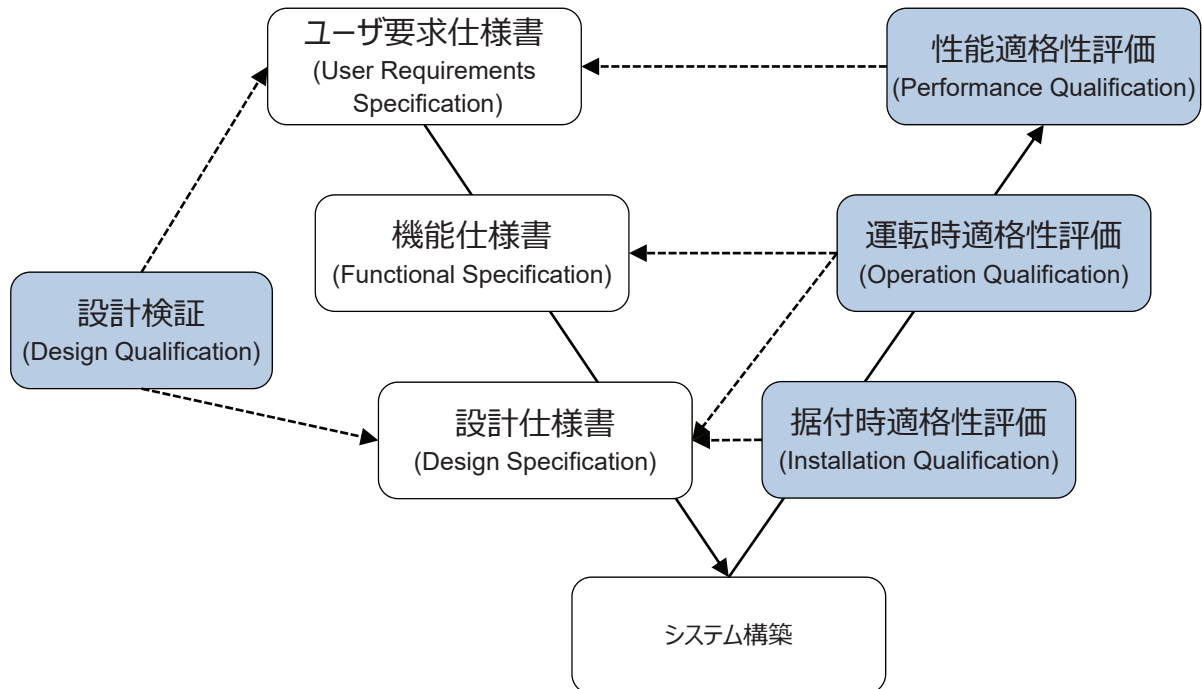
20

QMSで使用するソフトウェアのライフサイクル



(参考 : ISO/TR 80002-2:2017)





【まとめ】

- ✓ コンピュータソフトウェアの適用のバリデーションの手順を文書化すること。
- ✓ ソフトウェアの使用に伴うリスクに見合ったバリデーションを実施すること。
- ✓ ソフトウェアが用いられる方法（適用）が適切であり、結果が要求事項を満たすこと。
- ✓ バリデーションの結果（記録）は維持すること。



ER/ES指針

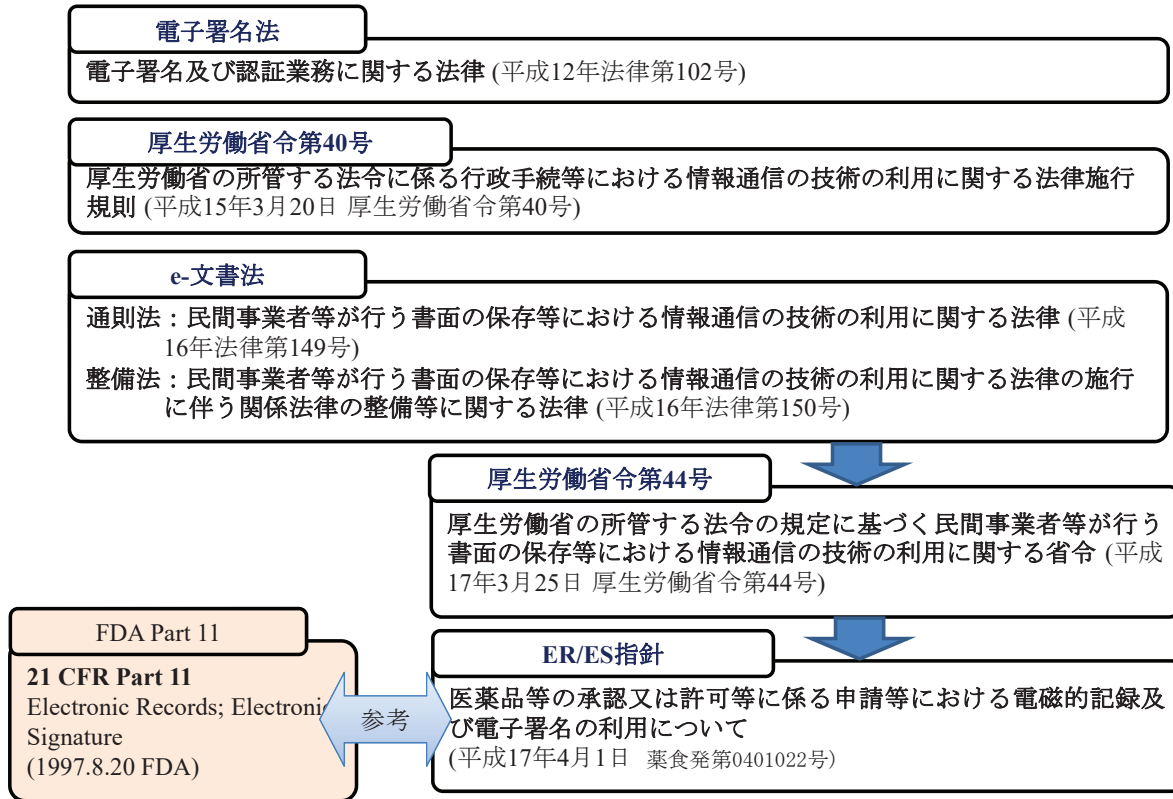


ER/ESで求められているのは何かな？





ER/ES指針



ER/ES指針

ER/ES指針における電磁的記録の要求事項

➤ 真正性

- ✓ 電磁的記録が完全、正確であり、かつ信頼できるとともに、作成、変更、削除の責任の所在が明確である。
- ✓ システムのセキュリティを保持するための規則、手順が文書化されており、適切に実施されている。
- ✓ 保存情報の作成者が明確に識別できる。また、変更する場合は、変更前の情報も保存されるとともに、変更者が識別できる。
なお、監査証跡 (Audit Trail) が自動的に記録され、記録された監査証跡は予め定められた手順で確認できることが望ましい。
- ✓ 電磁的記録のバックアップ手順が文書化されており、適切に実施されている。

➤ 見読性

- ✓ 電磁的記録の内容を人が読める形式で出力（ディスプレイ装置への表示、紙への印刷、電磁的記録媒体へのコピー等）ができる。

➤ 保存性

- ✓ 医薬品医療機器法及び関連法令、関連通知等に定める保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が保存できる。
- ✓ 電磁的記録媒体の管理等、保存性を確保するための手順が文書化されており、適切に実施されている。
- ✓ 保存された電磁的記録について真正性、見読性及び保存性が確保されている。

タイム・スタンプ

ある時刻にその電磁的記録が存在していたこと、及びそれ以降に改ざんや変更がされていないことを証明するための技術

日時の不正設定や誤設定の防止対策としての要求事項

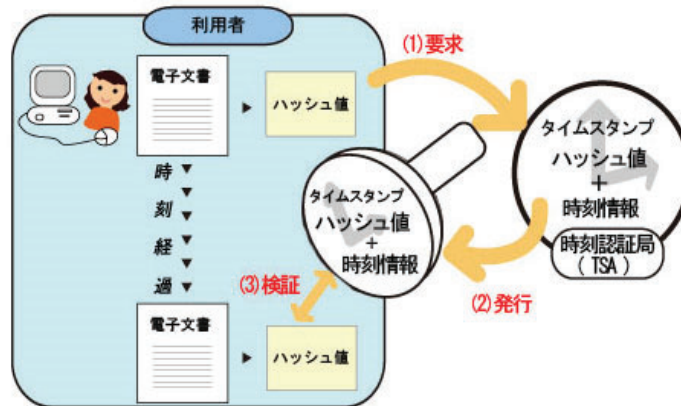
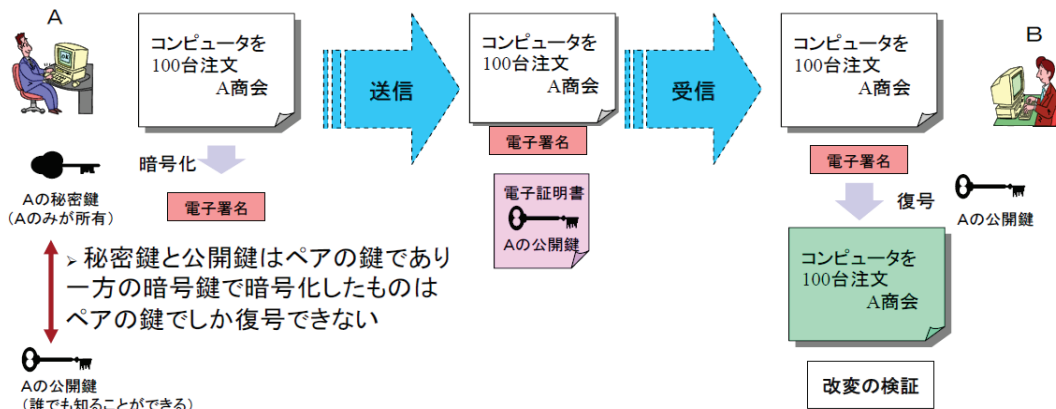


図2 タイム・スタンプの概要 (出典) 一般社団法人 日本データ通信協会
 (参考: 総務省ホームページ https://www.soumu.go.jp/main_sosiki/joho_tsusin/security/basic/structure/05.html)

電子署名とデジタル署名

● 電子署名

電磁的記録に対し、手書き署名又は捺印と同等のものとして行われる署名で、個人又は法人が作成、採用、確認、承認する一連の記号を電子化して構成したデータと定義されている。特定の技術に限定されていない。



(出典: 総務省ホームページ)
https://www.soumu.go.jp/main_sosiki/joho_tsusin/top/ninshou-law/law-index.html

● デジタル署名

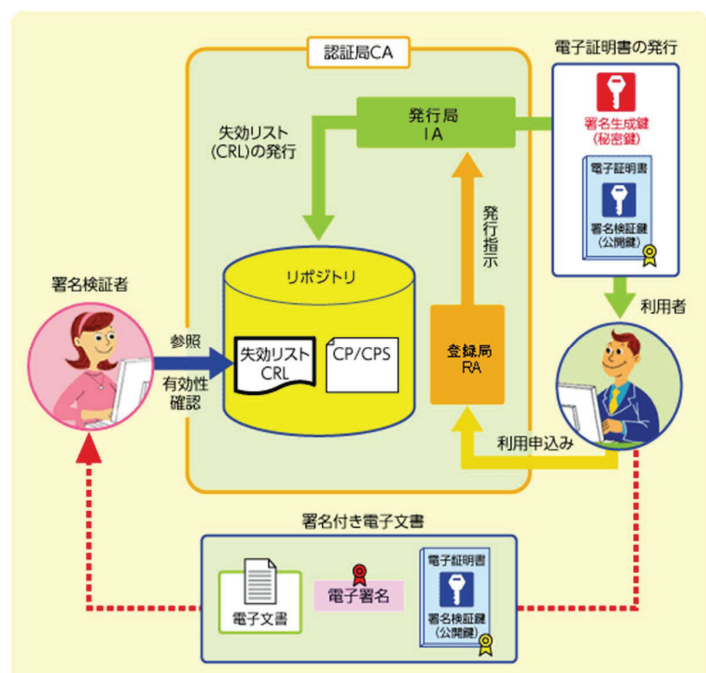
署名者認証の暗号化技術等に基づく電子署名と定義されている。ER/ES指針において、デジタル署名は電子署名の形態の一つと考えられる。デジタル署名の例として、PKI（Public Key Infrastructure: 公開鍵暗号基盤）がある。デジタル署名は、後述するオープン・システムの利用の場合に適用が検討される技術である。

ER/ES指針における電子署名に対する要求事項：

- ✓ 「電子署名及び認証業務に関する法律」（平成12年法律第102号）に基づき、電子署名の管理・運用に係る手順が文書化されており、適切に実施されている。
- ✓ 各個人を特定できる唯一のものである。他の誰にも再使用、再割当しない。
- ✓ 署名者氏名、署名日時、署名の意味（作成、確認、照査、承認など）が明示されている。
- ✓ 不正利用を防止するため、通常の方法では削除・コピー等ができないように、対応する各々の電磁的記録とリンクしている。

PKI（Public Key Infrastructure: 公開鍵暗号基盤）

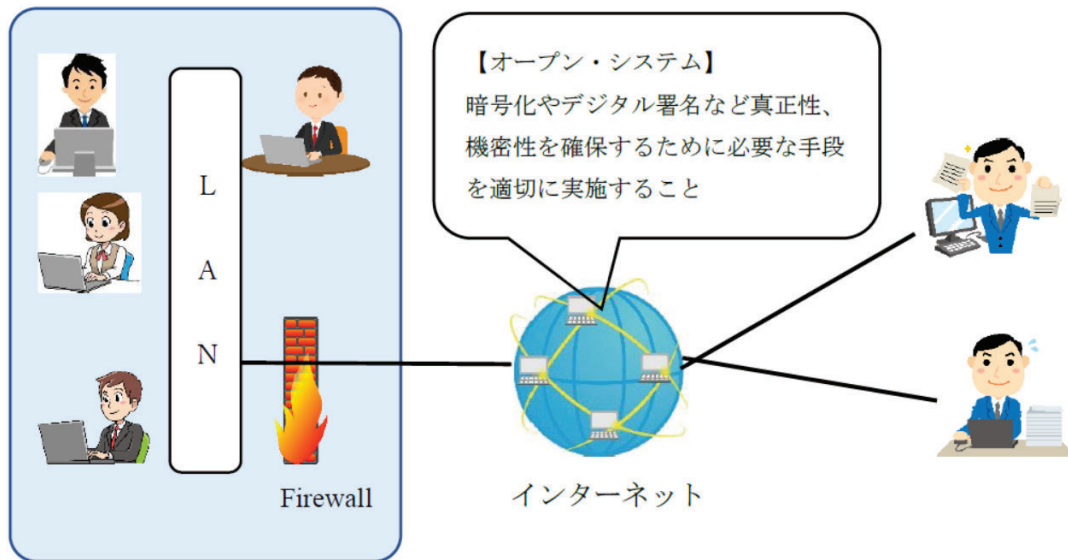
PKIは暗号化技術に基づく電子署名方法であり、ER/ES指針に示されるデジタル署名に相当する。本邦では、電子政府、電子自治体などで広く採用されている技術である。



(出典：一般財団法人日本情報経済社会推進協会)

<https://esac.jipdec.or.jp/intro/publicKeyInfrastructure.html>

オープン・システムとクローズド・システム



オープン・システムのイメージ

監査証跡 (Audit Trail)

一般的にログと言われるもので、データの作成、変更などの都度に「いつ、誰が、何を、どうして（理由）、変更前の記録、変更後の記録」をコンピュータソフトウェアが自動的に記録するものである。この監査証跡を適切に記録することで、事後の追跡を可能にすると共に故意・過失による電磁的記録に対する改ざん、変更、削除、消去などの操作を抑制する。そのため、監査証跡自体の修正、削除を防止する仕組みも必要となる。



ER/ES指針

電磁的記録利用システムに対するコンピュータ化システム・バリデーション

- ✓ ER/ES指針では、電磁的記録を作成し、保管するシステムはCSVによりシステムの信頼性が確保されていることが前提とされている。
- ✓ CSVとは、システムが電磁的な文書及び記録の完全性、正確性、信頼性の確保及び意図された要件を満たしていることを保証し、文書化すること、と考えられる。
- ✓ コンピュータ化システムをその運用手順書に従って運用したとき、要求事項（真正性、見読性、保存性及び意図された要件）とおりに動作することを確認し、確認の結果を文書化することでバリデーションされたこととなる。

【参考情報】（主に医薬品分野で利用されているガイダンス文書）

- Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations (FDA、2007年)
- PIC/S Guidance: Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GXP” Environments (2007年)
- GAMP 5 – A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (ISPE、2008年)
- Guidelines on Validation – Appendix 5 Validation of Computerized Systems (WHO、2006年)
- 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン（平成22年10月21日付け薬食監麻発1021第11号）

35



ER/ES指針

QMS省令とER/ES指針の関係

- 平成16年法律第149号「民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律」
⇒民間事業者等が行う書面の保存等に関し、電磁的方法により行うことができるようにするための共通事項
- 平成17年厚生労働省令第44号「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面等における情報通信の技術の利用に関する省令」
⇒QMS省令において規定される文書及び記録は電磁的に保管することが認められてきた。
- 電磁的方法により文書及び記録の作成、保管する場合にあっても、ISO 13485及びQMS省令における文書管理、記録管理の要求事項は同様に対応すべきことには変わりはない点に留意する必要がある。

36

QMS省令逐条解説では、製品の製造管理及び品質管理に関する記録を電磁的記録として作成し、保管するために必要な、以下のような措置を明示している。

- 電磁的記録の故意又は過失による書換え、消去及び混同を防止するための記録の保護（真正性）
- 電磁的記録のディスプレイ装置への表示又は紙媒体への印刷（見読性）
- 電磁的記録の保管（保存性）



最後に



厚生労働科学研究（QMS分野）

<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/qms/0006.html>

39



QMS調査員の募集について

✓ 技術系専門職職員（QMS担当）

－ 医療機器及び体外診断用医薬品のQMS適合性調査等に関する業務。

製造所等でのQMSの経験を活かして、海外調査や国際業務等、グローバルで活躍しながら国民の安全を守るとい、使命感と意義に共感いただける方をお待ちしております！

採用情報の詳細は以下のURLへ

<https://www.pmda.go.jp/recruit/0563.html>

★採用は、面接、小論文及びQMS調査員とQMSに関する事例のグループディスカッションを実施の上、選定しています。



40

厚生労働科学研究QMS班：国際整合を踏まえた本邦により適したQMS適合性調査制度の在り方 QMS適合性調査手法の検討

	調査手法	調査項目	終了予定
1.旧GHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状調査	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象国の規制当局の公表情報よりデスクトップリサーチを行う ✓ 研究協力者の加盟団体又は企業から対象国の規制当局のQMS調査手法の聞き取り調査を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 全4カ国 旧GHTF加盟国：米国、カナダ、EU、オーストラリア ✓ 市販前、市販後のQMS調査制度 	2021年12月
2.他国と本邦のQMS調査制度の比較、分析、検討	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究班において、本邦と対象国のQMS調査制度の比較、検討を行う 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 対象国の市販前、市販後のQMS調査制度と本邦のQMS調査制度の比較、分析、検討 ✓ 日本国民の健康福祉、医療に貢献するQMS調査制度の在り方の検討 	2022年6月
3.本邦により適したQMS調査制度の提言	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究班において、QMS調査制度の比較、分析、検討を行った結果より、提言をまとめる 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 国際整合を踏まえつつ、日本国民の健康福祉、医療に貢献するQMS調査制度の在り方について提言をまとめる 	2022年12月

1. IGHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状

(1) 米国 (USA)



関係法令

食品・医薬品及び化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act))
<https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>
CFR – Code of Federal Regulations Title 21 Part 820 Quality System Regulation
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=820>
2021 Investigations Operations Manual (IOM)
<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/investigations-operations-manual>
Guide to Inspections of Quality Systems
<https://www.fda.gov/files/Quality-Systems/pdf>

QMS調査

Pre-approval Inspection	クラスIII医療機器を上市するにあたり、申請者から申請に基づき承認前調査は実施される。また、承認前調査は、申請書記載事項及び申請資料の信頼性の検証及び新製品の製造可能性を施設が有していることの確認も含まれる。
Routine Inspection	クラスIII製品の製造業者に対して2年ごとに定期調査を実施することが法律により義務付けられている。また、調査はQSITに従い実施される。定期調査において重篤な健康リスクが特定された場合、“for cause”調査へ切り替えられる場合がある。2年ごとの定期調査において、MDSAP調査報告書を代用して使用する場合がある。
Compliance Follow-up Inspection	コンプライアンスフォローアップ調査は、過去の調査において重大な483観察事項又はワーニングレターを受領した製造業者が講じた措置について照査する。コンプライアンスフォローアップ調査は、以前の違反に対する適切な修正を検証するため、継続的な違反を文書化するため、又は将来の規制措置を支援するために実施する。
“For cause” Inspection	原因調査は、FDAへ報告された特定の問題を調査する。報告源は、リコール、MDRの結果を含む製造業者、苦情、又は従業員の可能性がある。原因調査は、特定の問題に対する調査であるが、製造業者の業務の無関係な要素も含めて調査することがある。この調査は、通常、CDRH、ORA又は地域司令の要請に応じて行われる。この調査は、通常の調査よりも詳細であり、QSITアプローチに従わない場合がある。

1. ICGHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状

(1) 米国 (USA)



調査の種類	調査の概要	本邦との比較
Pre-approval Inspection (承認前調査)	クラスIII医療機器を上市するにあたり、申請者から申請に基づき承認前調査は実施される。また、承認前調査は、申請書記載事項及び申請資料の信頼性の検証及び新製品の製造可能性を施設が有していることの確認も含まれる。	承認前QMS適合性調査と共に信頼性調査を実地にて実施している。
Routine Inspection (定期調査)	クラスIII製品の製造業者に対して2年ごとに定期調査を実施することが法律により義務付けられている。また、調査はQSITに従い実施される。定期調査において重篤な健康リスクが特定された場合、“for cause”調査へ切り替えられる場合がある。2年ごとの定期調査において、MDSAP調査報告書を代用して使用する場合がある。	本邦の定期調査の期間よりも短い期間で実地による調査が行われている。
Compliance Follow-up Inspection (コンプライアンスフォローアップ 調査)	コンプライアンスフォローアップ調査は、過去の調査において重大な483観察事項又はワ二ングレターを受領した製造業者が講じた措置について照査する。コンプライアンスフォローアップ調査は、以前の違反に対する適切な修正を検証するため、継続的な違反を文書化するため、又は将来の規制措置を支援するために実施する。	本邦における第69条調査の一環で行われる場合があるものと同等。
“For cause” Inspection (原因調査)	原因調査は、FDAへ報告された特定の問題を調査する。報告源は、リコール、MDRの結果を含む製造業者、苦情、又は従業員の可能性がある。原因調査は、特定の問題に対する調査であるが、製造業者の業務の無関係な要素も含めて調査することがある。この調査は、通常、CDRH、ORA又は地域司令の要請に応じて行われる。この調査は、通常の調査よりも詳細であり、QSITアプローチに従わない場合がある。	本邦における第69条調査と類似しているが、調査の目的以外の広範に渡る調査が可能である。

【参照情報】

[Understanding The 4 Types Of FDA Inspection \(meddeviceonline.com\)](https://www.fda.gov/oc/understanding-the-4-types-of-fda-inspection-meddeviceonline.com)

厚労科研：国際整合を踏まえたQMS調査制度の在り方

1. 旧GHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状

(2) カナダ



関係法令

- 食品及び医薬品法 (Food and Drugs Act)
<https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/f-27/>
- Compliance and enforcement policy for health products (POL-0001)
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/policies-standards/compliance-enforcement-policy-0001.html>
- How Health Canada inspects medical device establishments (GUI-0064)
https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/info-prod/md-im/rmd_insp_prog_prog_insp_mmm-eng.pdf

【参考】 Medical device inspections

- <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/inspecting-monitoring-drug-health-products/drug-health-product-inspections/about-medical-device-inspections.html#a6>

QMS調査

カナダ国内・海外の事業者に対して調査を実施する。カナダ国内の事業者の調査は、原則として実地による調査とし、海外の事業者の調査は、実地又は情報通信技術を活用したリモートによる調査が行われる。

- Conformity audit MDSAP 調査結果を受入れている。
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/activities/international/transition-medical-device-single-audit-program.html>
- Regular inspections カナダ国内製造業者は3年ごと、輸入業者は4年ごと、カナダ国内販売代理店は5年ごとに、ライセンスを受けた製造業者等の調査を実施する。
- Special-case inspections ヘルスカナダは、QMS調査サイクル以外に企業を調査することがある。Special-case inspectionsの実施は、対象施設の活動の種類、医療機器のクラス分類、過去の調査結果等のリスク要因に基づき決定する。(GUI-0064)
Special-case inspectionsは、New inspection、Reassessment、Re-inspection、Foreign site inspection、Targeted inspectionの5種類がある。(詳細は次スライド参照)

厚労科研：国際整合を踏まえたQMS調査制度の在り方

1. ICGHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状

(2) カナダ



調査の種類	調査の概要	本邦との比較
Conformity audit	クラスIII以上の医療機器/体外診断用医薬品について、MDSAP調査を要求している。	承認前及び定期QMS適合性調査はMDSAPを活用している。
Regular inspections (定期調査)	カナダ国内製造業者は3年ごと、輸入業者は4年ごと、カナダ国内販売代理店は5年ごとに、ライセンスを受けた製造業者等の調査を実施する。	業態許可に対する調査において、ISO 13485を含む法令・規制要求事項に対する調査を実施している。日本にはない調査。
Special-case inspections		
New inspection	新規にライセンスを取得する製造業者等に対して実施する。	
Reassessment (再評価)	定期調査中に逸脱、欠陥又は不良等が確認され、それらを是正することを条件に定期調査が終了した場合、再評価の調査を実施することができる。通常、再評価の調査は、定期調査から12か月以内に実施される。	
Re-inspection (再調査)	定期調査中に不適合が確認された場合、再調査が行われる。再調査は、不適合事項が要求事項に適合しているかにフォーカスして実施される。再調査は、定期調査から12か月以内に実施される。	
Foreign site inspection	カナダ国外に所在するライセンスを受けた製造業者に対する調査。	
Targeted inspections	法令又は規制要求事項の特定の部分について不適合の可能性が示唆された場合に実施する調査。この調査は、'for cause' 原因調査とも呼ばれる調査であり、定期調査で使用されるものとは異なる基準を用いられる。	本邦における第69条調査と類似している。

1. IIGHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状

(3) EU



関係法令

Medical Devices Regulations (Regulation (EU) 2017/745)

https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=uriserv:OJ.L_.2017.117.01.0001.01.ENG

In-Vitro diagnostic Devices Regulations (Regulation (EU) 2017/746)

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

QMS調査

厚労科研：国際整合を踏まえたQMS調査制度の在り方

1. IIGHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状 (3) EU ①



調査の種類	調査の概要	本邦との比較
Certification Audit 初回認証監査	<p>製造業者は、品質管理システム (QMS) を確立し、文書化し、実施し機器のライフサイクルを通して有効性を維持しなければならない。</p> <p>QMSの評価は、医療機器は、クラス1 (滅菌なし, 計測機能なし, 単回使用) の医療機器を除き, 認証機関 (NB: Notified Body) が実施する。IVDは、クラスA (滅菌状態で市場出荷されるIVDは除く) を除き、認証機関 (NB: Notified Body) が実施する。クラスQMSの評価申請書には、QMSの対象となる製造所 (名称・住所) , 組織, 対象となる機器, 関連する文書, 市販後監視システムに関する文書, ビジネスに関する手順, 技術文書, その他NBが要求する文書を含める。</p> <p>初回認証監査は2段階に分かれ, 第一段階で体制及び文書構築の状況を, 第二段階でそれらの運用状況を現地評価される。また, 並行してサンプリングによる技術文書のオフサイト審査が行われ, 両方の適合をもって認証書 (EU Quality Management System Certificate) が発行される。</p>	<p>クラス1の一部でもQMSの評価が行われる。品目毎での評価はされない。本邦のQMS省令 (省令第169号) と適合しているが, EUでは書面調査ではなく認証機関による実地調査が基本となる。</p>
Surveillance Audit サーベイランス監査	<p>年に一度行われるQMSの監査で, 5年間で全てのプロセスを確認する (重要なプロセスは, 毎年監査される)。技術文書審査も併せて実施される。</p>	<p>毎年監査が発生する (フル監査ではない)。監査は通常, 実地調査。</p>
Recertification Audit 更新監査	<p>CE認証書の有効期限 (5年間) の前に実施される監査で, 技術文書審査とQMSの監査の両方が実施される。</p>	<p>本邦の定期調査は5年毎である。EUではQMS調査を受ける際にスコープにすべての当該製品をリストしたうえで調査を受ける。</p>
Special Audit 特別監査	<p>初回認証後の変更や製品追加に際し, クラス分類やカテゴリの拡大, Supplierの追加等に該当する場合に適時のQMS監査が行われる。</p> <p>既存のクラス分類やカテゴリの範囲内であれば, 前述するSurveillance auditにおいて適合性が確認される。</p>	<p>本法では基準適合証の範囲を超えない場合, 調査省略が可能である。</p>

厚労科研：国際整合を踏まえたQMS調査制度の在り方

1. 旧GHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状 (3) EU ②



調査の種類	調査の概要	本邦との比較
Unannounced Audit 非通知監査	<p>認証有効期間（5年）中に一度実施される監査で、事前連絡なしで実施される。製造業者が適用規則を完全に順守して製品を製造しているかを確認する監査。対象は、重要な製造拠点、Supplier等となる（所謂“Virtual manufacturer”には実施されない）。</p>	<p>本邦の法第69条に基づく調査とは意味合いが異なる。</p>
(Critical) Supplier Audit 供給者監査	<p>Critical SupplierのQMSに対して認証機関が実施する。 Audit Findingsのうち、Manufacturerの委託する物品・サービスに関係するものは、「Manufacturerとしてoutsource/購買管理が不十分である」としてManufacturerにも是正が要求される。</p>	<p>製造業者に対する適合性調査と同等であるが、指摘事項書の改善対応が製造販売業者に課されることはない。</p>



1. 旧GHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状 (4) オーストラリア

関係法令

Therapeutic Goods Act 1989

<https://www.legislation.gov.au/Series/C2004A03952>

Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulations 2002

<https://www.legislation.gov.au/Series/F2002B00237>

QMS調査

CE MRAの締結による条件
医療機器の

<https://www.tga.gov.au/manufacturing-inspections>

厚労科研：国際整合を踏まえたQMS調査制度の在り方

1. 旧GHTF加盟国におけるQMS調査制度の現状

(4) オーストラリア



調査の種類	調査の概要	本邦との比較
	<p>TGAによる適合性評価を受けて製品登録を行う。 有効期間は5年であり、期末にフル監査を受ける。また、期中は16-20ヶ月間隔でサーベイランス監査を受ける。</p>	
	<p>特定第三国の許認可を用いてTGAの認可を取得することも可能である。この場合、TGAは独自のQMS調査を実施せず、MDSAP認証書あるいはEC認証書の提出をもって適合と見なされる。</p>	