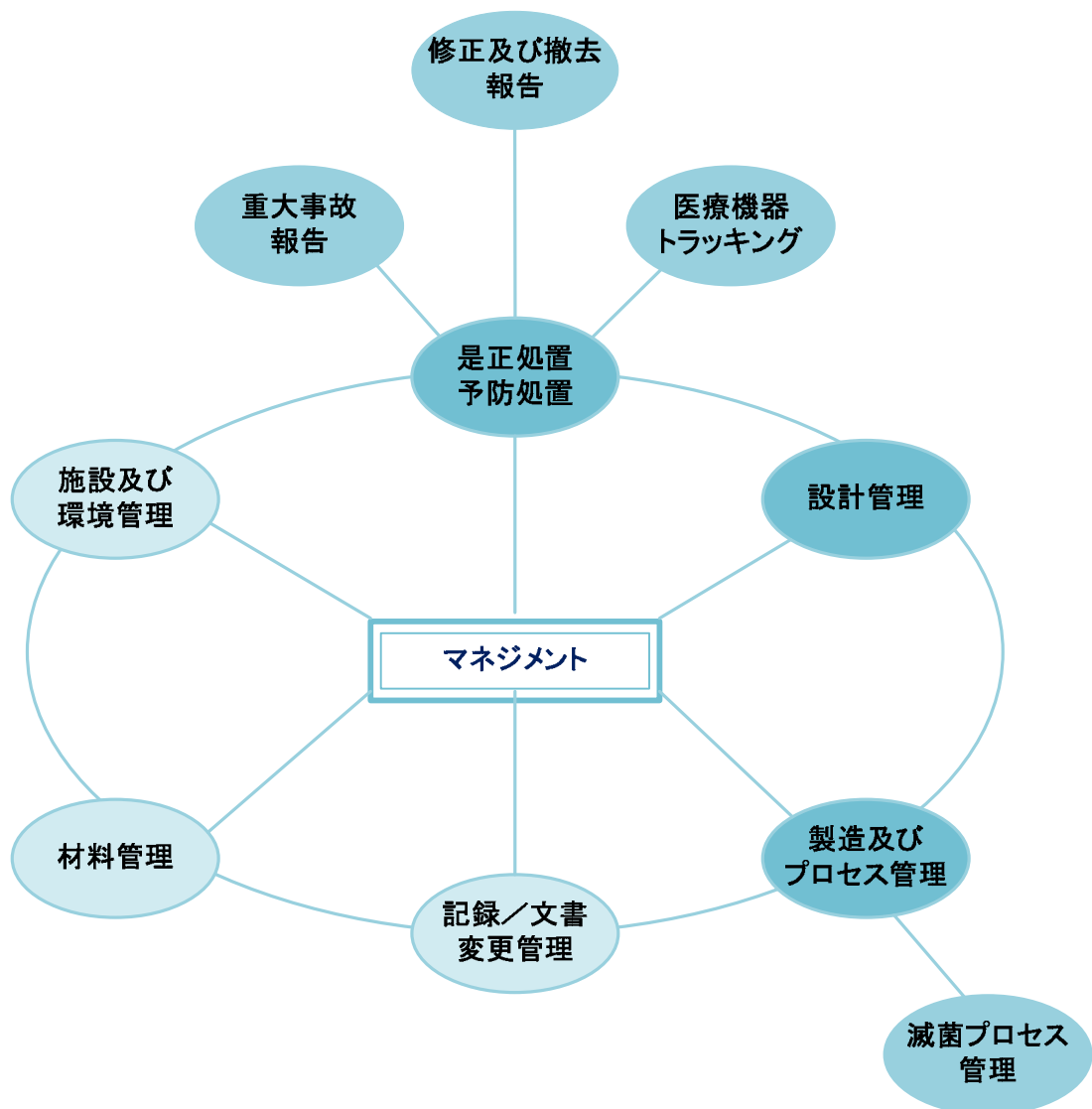


OR A 査察用参考資料

品質システムの査察ガイド

1999年8月



関連文書は

<http://www.fda.gov/cdrh/gmp/gmp.htm>

緒言

この文書は、FDAの現場スタッフに対して、新しい査察プロセスに関するガイダンスを提供するものである。新しい査察プロセスは、品質システム規則(QSR)及び関連規則に対する、医療機器製造業者の遵守状況を評価するために用いることができる。この新しい査察プロセスは、「品質システム査察技術」又は「QSIT」として知られている。現場査察官は、企業の品質システムの主要な要素に焦点を当てる補助になる、このガイダンスを用いることにより、効率的で効果的な包括的査察を実施できるようになるであろう。

注：このマニュアルは、査察官及び他のFDA職員のための参考資料である。この文書はFDAを束縛するものではなく、また、いかなる個人(達)に対してもいかなる権利も特典も利益も免責も付与するものではない。

この資料は以下のものと連結して使用することを意図している。

- Compliance Program Guidance Manual for Inspection of Medical Device Manufacturer(CP 7382.845)
- Investigations Operations Manual(IOM)
- Code of Federal Regulations, Title 21(21 CFR)
 - Part 820 Quality System
 - Part 803 Medical Device Reporting
 - Part 806 Medical Device Corrections and Removals
 - Part 821 Medical Device Tracking
- Compliance Policy Guides(CGP) for Devices (Sub Chapter 300)
- Guideline on General Principles of Process Validation, FDA May 1987

他の参考資料としては、以下のものがある。

- The Federal Food and Cosmetic Act ; The Safe Medical Devices Act(SMDA) of 1990 and the Medical Device Amendments of 1992
- Medical Device Quality Systems Manual : A Small Entity Compliance Guide
- The FDA Worldwide Quality System Requirements Guidebook for Medical Devices
- Other device specific guidance documents prepared by CDRH for the medical device industry
- FDA Recognized Standards

目次

サブシステム査察の実施

事前通知査察

開始にあたって

経営管理

- ・ 査察の目的
- ・ 判断フローチャート
- ・ 叙述(narrative)

設計管理

- ・ 査察の目的
- ・ 判断フローチャート
- ・ 叙述(narrative)

是正処置及び予防処置 (C A P A)

- ・ 査察の目的
- ・ 判断フローチャート
- ・ 叙述(narrative)

重大事故報告 (M D R)

- ・ 査察の目的
- ・ 判断フローチャート
- ・ 叙述(narrative)

修正及び撤去

- ・ 査察の目的
- ・ 判断フローチャート
- ・ 叙述(narrative)

医療機器のトラッキング (追跡)

- ・ 査察の目的
- ・ 判断フローチャート
- ・ 叙述(narrative)

生産及びプロセス管理 (P & P C)

- ・ 査察の目的
- ・ 判断フローチャート
- ・ 叙述(narrative)

滅菌プロセスの管理

- ・ 査察の目的
- ・ 判断フローチャート
- ・ 叙述(narrative)

サンプリング計画

- ・ 序文
- ・ 表

サブシステム査察の実施



品質システムの査察ガイドは、医療機器の品質システム / GMP の査察を行う上での指示を提供する。このガイドは、「医療機器製造業者の査察」という題名の遵守プログラム (Compliance Program) とあわせて使用するべきである。このガイドは、FDA、ORA 及び CD RH によって作成された。これは、品質システム規則 (21 CFR Part 820) 及び関連する規則に関して医療機器製造業者を査察するためのガイダンスを提供している。

サブシステム査察を行うためのプロセスは、査察に対するトップダウンのアプローチに基づいている。サブシステムのアプローチは、あなたに主要な査察目的を提供するように設定されており、企業の遵守状態を確認するための援助になり得る。このプロセスは、品質システムの査察を行う時に現場査察官に課せられた時間的制約を、緩和するために設定されている。あなたが企業の品質システムの主要な要素に努力の的を絞ることができれば、あなたは効率的に効果的にそれらの品質システムを評価することができる。

あなたが、1 つ以上の品質問題の事例、例えば不適合製品報告のような事例を熟視することによって査察を始め、そこから企業の品質システムに遡る場合には、あなたはボトムアップの査察を行っているのである。この方法は、特定の問題に集中し、これらの問題に関連する企業の処置を評価するためには、有用な方法である。しかしながら、トップダウンのアプローチによって我々は、特定の品質問題を実際に熟視する前に、品質に向けられた企業の「システム」を凝視することになる。トップダウンのアプローチの中で、我々は、記録をサンプリングすることによって、記録の審査から手順に遡る場合に比べてより良く、各サブシステムの「ボトムに触れる」ことになる。

トップダウンのアプローチは、適切な手順を定義し文書化することによって企業がそのサブシステムの基本的な要求を指向しているかどうかを評価することによって、サブシステムの審査を始めるものである。引き続いて、企業がそのサブシステムの要求を実行しているかどうかの分析を行うことになる。

この文書の表紙のイラストは、7 つのサブシステム及び関連する衛星プログラムを示している。医療機器業界と当局との間での議論に基づいて、我々は企業の品質システムの基本的な土台になる 4 つの主要なサブシステムを選定した。この 4 つの主要なサブシステムは、経営管理、是正処置及び予防処置 (CAPA) (衛星プログラムとして、重大事故報告、修正及び撤去、医療機器のトラッキング)、設計管理、並びに生産及び工程の管理 (P & PC) (衛星プログラムとして滅菌工程の管理) である。我々は、これらの 4 つのサブシステムのそれぞれを査察するための推奨される技術を提供している。更に、関連するサブシステムの章の次に、衛星プログラムを査察するための推奨される技術を提供している。

衛星プログラムは、査察プロセスにおいて関連するサブシステムとの相互関係があるために、Q S I T 査察の中に含まれることになった。例えば、CAPA サブシステムは、

企業の市販後活動に関連するプログラムである重大事故報告、修正及び撤去、並びに医療機器のトラッキングに関する査察を開始するための、理論的な出発点になる。CAPAサブシステムのケースでは、あなたの査察に衛星プログラムを包含させる場合には、査察時間枠に約半日を追加するべきである。

企業のシステムのすべての条項をチェックするよりも、サブシステムのアプローチをする方が、品質システム規則の要求に適合する上で最も重要な要素にあなたの焦点を絞ることになる。それらの要素は、品質の主要な指標である。各サブシステムの審査のために、6から15の査察目的が提供されている。その審査には、企業が適切な手順を有して要求に適合しているかどうかの広い審査と、実際の生産・設計・日常の品質保証の場面で要求が実行されているかどうかを検証するための記録の狭い(細部の)審査の、双方が含まれている。

「トップダウン」と「ボトムアップ」のアプローチでの共通点の1つは、記録の審査である。双方のアプローチが、生データ又は個別の記録の審査を含んでいる。しかしながらトップダウンのアプローチにおいては、我々は記録の審査に対して、サンプリングによるアプローチを要求している。トップダウンのアプローチによって、あなたは、企業が遵守状態にあるか否かを検証するために、多くのサブシステムにおいて記録をサンプリングすることになる。言い換えれば、あなたは過去に行っていた生データの審査を、より管理された方法で行うことになる。我々は、審査するためにどの程度の数の記録を必要とするかを定める上であなたを援助するための、及び、観察された条件の潜在的な不良率についてあなたがどのような確信を持てるかを定める上での援助のためのサンプリング表を提供している。

「トップダウン」の査察技術での新しい特徴の1つは、査察中にあなたをガイドするための、査察目的及びフローチャートの使用である。我々は、4つの主要なサブシステムを査察する上で有用な、査察目的及びフローチャートを提供している。フローチャートは、各サブシステムの査察がどのように行われるべきであることを迅速に把握できる全体像を提供する。

査察目的とフローチャートに加えて、我々は、各サブシステムの査察をどのように行うかを記述した叙述(narrative)を提供している。叙述には、各査察目的をどのように達成するかに関する議論が含まれており、フローチャートに含まれる質問を反映している。あなたは、叙述に含まれる全ての文章に従う必要はない。むしろ、あなたはこの叙述ガイダンスを心に置いて、サブシステムの査察を行うべきである。

品質システム規則では、「確立する(Establish)」を「定義し、文書化(紙又は電子媒体で)し、実行すること」と定義している(21 CFR 820.3(k))。QSITでは、査察を行う上で「確立する」のアプローチを使用している。各サブシステムについて、あなたは最初に、手順及び方針を調べることによって要求(CAPA、設計、その他)が定義され文書化されているかどうかを確認することになる。そして次に、企業が自分の手順及び方針に適合しているかどうか、及び要求を達成するための彼らのプログラムが適切であるかどうかを確認するために、サンプリング表を使用し、適切な場合は生データを調べることによって記録の中に掘り進むことになる。

査察に要する時間は、査察の深さに関係してくる。サブシステムのアプローチは、企業の遵守状態を確認する上での助けになる主要な査察目的を提供していることを、心にとめておきなさい。同時に、このガイダンスは、約1週間で4つのサブシステムの全てを完全に審査できるように設定されている。査察の長さは変動するものであるが、主要な査察目的を使用することは、査察期間中に企業の品質システムの最重要な要素を調べられることを保証する上での援助になるであろう。

殆どの医療機器企業は、2回以上の査察を受けている。各回に、異なるサブシステム、異なる医療機器、又は異なる工程を調べることにより、結局FDAは企業の品質システムの大部分をカバーしてきた。あなたは、毎回企業の全て叙述の全てをカバーすること

を期待されてはいない。あなたは企業の品質システムを評価することを期待されているが、一方ではそれを効率的な焦点を絞った方法で行うことを期待されている。それ故、あなたは提唱される時間枠に収めるために、必要な査察範囲の深さを限定するべきである。一般的には、このガイダンス文書に記述されている「トップダウン」のアプローチを用いる場合、1つのサブシステムをカバーするのに1日あれば十分である。実際には、あなたは1つのサブシステムに1日半を費やす一方、他のサブシステムは半日で済むかもしれない。それでも、トータルとして見れば1つのサブシステムについて費やす時間は1日ということになる。

企業の品質システムの主要な領域に注意を向けることにより、あなたは、企業の品質システムが管理状態にあるかどうかをより良く確認できることになるであろう。サブシステムのアプローチをとることにより、以前に比べてあなたは、品質システム規則からの重要でない逸脱に言及する機会が少なくなるであろう。

事前通知査察 (Preannounced Inspections)

O R A の Medical Device Industry Initiatives プログラムは、医療機器の事前通知査察、F D A の 4 8 3 の注釈、及び査察後通知を包んでいる。

事前通告のための指示書（いつ事前通告をするのが適切であるかを定めるための基準を含む）、F D A 4 8 3 の注釈のための指示書、査察後通知のための指示書は、1996年4月3日の Federal Resister Notice(官報) (Volume 61, Number 65)で提供された。更に情報が必要な場合は、Investigations Operations Manual(IOM)を参照すること。

事前通知の Q S I T 査察のために企業に接触する場合、査察管は、その企業の品質方針とハイレベルの品質システム手順（経営者による見直しを含む）と品質マニュアルと品質計画、又は査察に先だてて下検分するための文書のコピーを頼むべきである。その企業はそれらの文書を提供することを要求はされない。査察管は、それらの手順に関する文書を下検分することが、査察を容易にするであろうことを、その企業に言うべきである。その文書は、査察時に返却すること。あなたがそれらの文書に不備を発見したならば、あなたは査察を開始した後に、その文書の原本のコピーを要求するべきである。

開始にあたって

そこで製造される特定の医療機器にとって適切であり、Q S R の要求に適合した品質システムを確立し維持することは、会社にとって必須のことである。管理責任者（カネカでは、品質保証管理責任者）には、Q S R の要求事項が有効に確立され維持されていることを保証する責任がある。各サブシステムの審査をする前に、管理責任者（又は指名された者）に面接しなさい。この面接の目的は、サブシステムについての経営者の知識と理解の程度に関する感触をつかむと共に、サブシステムの鳥瞰図を得ることである。



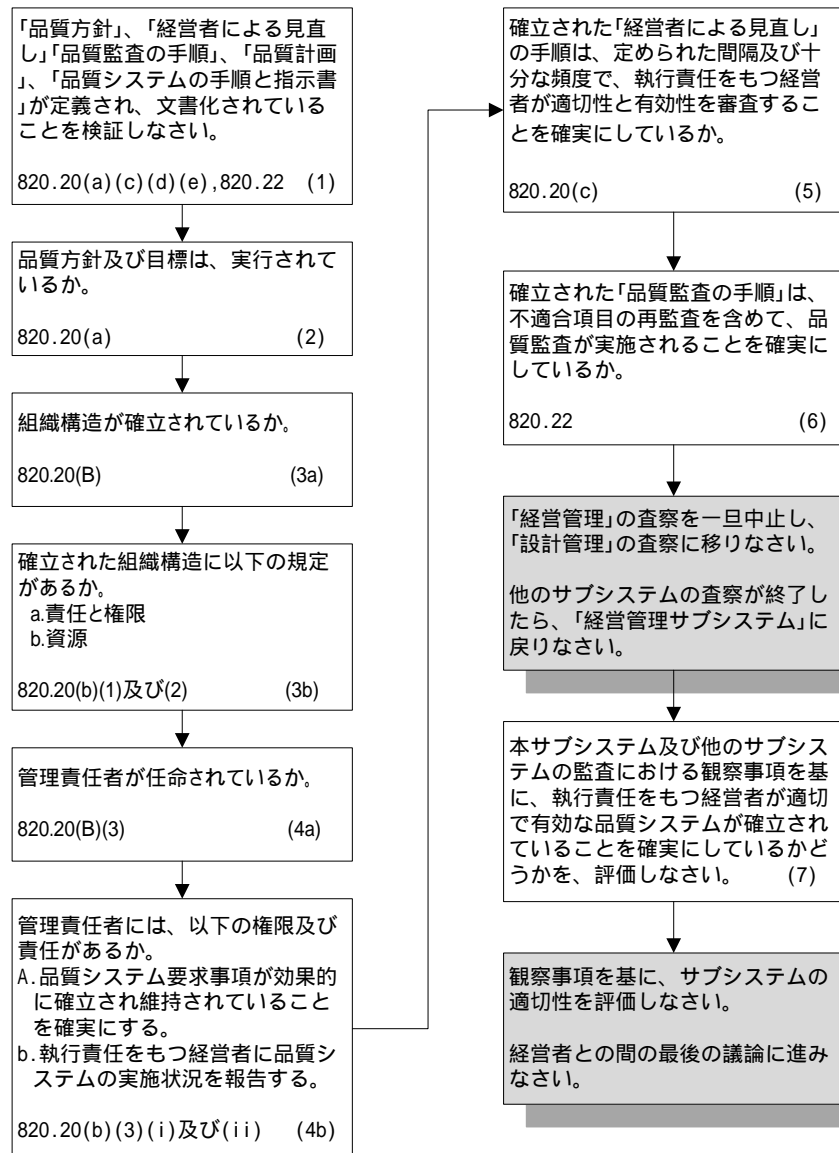
この活動に重要な関連があるのは、経営管理（820.20 経営者の責任）である。

経営管理

査察の目的

1. 「品質方針」、「経営者による見直し」、「品質監査の手順」、「品質計画・品質システムの手順と指示書」が定義され、文書化されていることを検証しなさい。
2. 品質方針が実行されていることを検証しなさい。
3. 企業が確立した組織構造が、責任と権限及び必要な資源に関する規定を含んでいることを確認するために審査しなさい。
4. 管理責任者が任命されていることを確認しなさい。管理責任者の権限を評価しなさい。
5. 品質システムの適切さと有効性の審査を含む経営者による見直しが行われていることを検証しなさい。
6. 品質監査が、不適合項目に対する再監査を含んで、実施されていることを検証しなさい。
7. 適切で有効な品質システムが確立され維持されていることを、執行責任をもつ経営者が確実にしているかどうかを評価しなさい。

経営管理の判断フローチャート



経営管理の叙述 (narrative)

目的 / 重要性

経営管理サブシステムの目的は、医療機器の設計・製造・品質保証・流通・据付・付帯サービス業務に適切な資源を供給することであり、品質システムが適切に機能していることを保証することであり、品質システムを監視することであり、必要な調整を行うことである。効果的に実行され、問題を特定し指向するために監視されている品質システムであれば、意図した通りに機能する医療機器を製造できるであろう。

査察の第一の目的は、執行責任を持つ経営者による経営によって、適切で効果的な品質システムがその会社で確立（定義され、文書化され、実行されていること）していることが保証されているかどうかを確認することである。従って、それぞれの査察は、本サブシステムの評価から始めるべきであり、終わるべきである。

1. 「品質方針」、「経営者による見直し」、「品質監査の手順」、「品質計画・品質システムの手順と指示書」が定義され、文書化されていることを検証しなさい。

査察を開始する前に、好ましくはあなたが監査の事前通知をした時点（事前通知をした場合）で、あなたはその企業に、総括的な（又はトップレベルの）品質システム方針、品質目標及び手続を送ってもらうよう依頼するべきである。それには、彼らの経営者による見直しの手順・品質方針・品質計画が含まれるべきである。もしそれらを査察の開始前に受け取らなかった場合には、査察の開始時点でそれらの文書の審査をする必要がある。

品質方針及び品質目標

企業は、記述された品質方針を持たねばならない。品質方針の定義は、QSRにて提供されている。それは、品質に関する、組織の総括的な意図と方向付けを意味する。企業は、達成できる目標を備えた明確な品質方針を確立し、その目標を実際の方法及び手続に書き換えることについての責任がある。執行責任を持つ経営者（例えば、その会社の品質方針を決定したり変更したりする権限のある者）は、その方針及び目標が組織の全ての層の人に理解され、実行されることを保証しなければならない。方針は、広範囲なものである必要はない。職員は、品質方針を暗唱できる必要はないが、品質方針に親しんでおくと共に、品質方針の入手方法を知っておく必要がある。

経営者による見直しと品質監査の手順

経営者による見直しと品質監査とは、良き品質システムの基礎である。製造業者が、経営者による見直しと品質監査を遂行するための記述された手順を持ち、そこに実施の間隔が記載されていることを確認しなさい。企業の品質監査では、品質システムの目標を達成するための手順が適切であり、その手順が実行されていることを証明するために、品質システム活動を審査するべきである。企業の手順は、それを首尾良く実行すれば、その品質方針及び関連する目標が結果として達成できるものであるべきである。品質方針及び目標が「良い」ものであるかどうかは、他のサブシステムを審査することによって明白になるであろう。

品質計画

企業は、品質慣行・経営資源・その工場で設計され製造される医療機器に関する活動を定義した、記述された品質計画を持たなければならない。製造業者は、どのようにして品質要求事項が満たされるかを記載した、記述された手順を持つ必要がある。

他の製品と同じく、医療機器を製造している企業には、医療機器に特に関連した品質計画がなければならない。品質計画の一部として要求されるものの多くは、品質マニュアルやDMR（製品標準書）や工程の手順等々の品質システム文書の中に見出されるかも知れない。このケースでの品質計画は、適用される品質システム文書への参照を含むことが必要であろうし、品質計画に関わってそれらの文書が医療機器にどのように適用されるかの参照を含むことが必要であろう。

品質計画は、一つの医療機器に特定されるものであっても良いし、その企業で製造される全ての医療機器に一般的に適用されるものであっても良い。品質計画は、特定の工程に限定されたものであっても良いし、システム全体に適用されるものであっても良い。

品質システム手順および指示書

全ての医療機器製造業者は、製造される医療機器に合わせた品質システムを確立し実行することを要求されている。各製造業者は、最終製品や設計プロセスや製造工

程を保証するために必要な全ての活動、及びその他承認された規格に適合するために関連する全ての活動を準備し、実行しなければならない。

QSRで定義されている「品質システム」という言葉は、予め定められた設計仕様に最終製品が適合することを保証するために必要であった、従来の「品質保証」の全ての活動を包含している。これは、製造工程が管理され、意図する用途に対して適切であり、文書が管理され保持され、装置が校正され、検査され、試験され、等々を保証することを含む。製造業者の中には、品質システムの代わりに、「品質管理」や「GMP管理」や「品質保証」という言葉を使うものもあるかも知れない。品質システムが理解され実行されている限りは、どんな言葉を使っても問題はない。

記述された品質システム手順及び指示書が要求されている。品質システム手順に関するFDA 483の指摘事項は、管理の不足又は不適切さを特定し指摘しなければならない。

2. 品質方針が実行されていることを検証しなさい。

職員が品質方針に親しんでいることを確認する一つの方法は、彼らに直接質問することである。職員が工作中である時には質問をすべきではないが、彼らが休憩中か、一つの仕事が終わって次の仕事にかかる前であれば、質問しても良い。

あなたは又、経営者が如何に品質方針を利用可能に作っているかについて注目することができる。例えば：それは、品質マニュアル又は他の記述された手順の中に記載されているか？それは建物の中に掲示されているか？である。彼らがどのように品質方針を作っているかについては問題ではない。必要なことは、職員が品質方針があることを知っていることと、何処にいけば品質方針が読めるかを知っていることである。

その会社の品質方針及び目標の中で職員が教育訓練されていることを示す、職員の教育訓練記録の審査も同様に実施され得る。特に、それらの職員が主要な作業に従事している場合は、審査がなされるべきである。

3. 企業が確立した組織構造が、責任と権限及び必要な資源に関する規定を含んでいることを確認するために審査しなさい。

会社の組織構造は、その医療機器がQSRの要求に従って設計され、製造されていることを保証できる、適切なものでなければならない。その組織構造は、医療機器の品質に影響する技術的要因、管理的要因、及び人間的要因の機能が管理されていることを保証できるものであるべきである。これらの機能は、ハードウェアやソフトウェアや処理される物質や付帯サービスを含むかも知れない。これら全ての管理は、品質不適合の減少、排除、そして望ましくは予防に向かうべきである。

その企業の組織構造がどんなものかを確認するために、全てのFDA査察の開始時に行われる、責任と権限に関する質問からスタートしなさい。その企業の組織図を審査しなさい。

手順書には、業務の範囲又は、彼らの品質システムで管理されている特定の業務を遂行するための責任を有する人について記載されているべきである。また手順書には、資源の供給及び、管理責任者の指名が含まれているべきである。

経営に関わっている人間、品質に影響する仕事を遂行しているか又は評価している人間がそれらの業務を遂行する上で必要な独立性と権限を持っているかどうかを確認しなさい。

組織上の自由と独立は、必ずしも独立した集団を要求する訳ではない。しかしながら、責任と権限及び独立は、その企業の設定された品質目標を達成するために十分なものであるべきである。

その企業の設定された品質目標が達成できることを保証するための適切な資源が、品質システムにとって利用可能になっているべきである。資源は、人、物、金、その他を含む。適切な資源が利用可能になっていることを確認する一つの方法は、資源が如何にして入手され配分されるのかを管理責任者に質問することである。

4. 管理責任者が任命されていることを確認しなさい。管理責任者の権限を評価しなさい。

企業は、管理責任者を任命しなければならない。管理責任者は、品質システムが効果的に確立され維持されていることを保証する責任があり、その成果を経営者による見直しのために執行責任をもつ経営者に報告する者である。管理責任者の任命は文書化されていなければならない。

本当に文書で任命された管理責任者が存在することを確認するために、会社の組織図又は品質マニュアルを審査しなさい。

任命された管理責任者が意図した責任と権限を会社から実際に与えられていることを、手順書又は組織構造によって確認しなさい。このことを確認するための方法は以下のことを含む：彼/彼女が、文書や工程や製品設計の変更を承認する権限を文書上で与えられているか；品質監査を行う人が、彼/彼女に結果を報告又は提供しているか；そして、彼/彼女が、是正処置及び予防処置や関連する設計管理の結果や苦情やMDRや工程内及び最終製品の不具合等々に、どのように関与しているかに注意すること。言い換えれば、彼/彼女の責任と権限は、他のサブシステムの審査を通じて明らかにされるべきである。

管理責任者が執行責任をもつ経営者に、品質システムの実施状況について報告しているかどうかを検証しなさい。このレポートは、経営者による見直しの首題であるか、少なくともその見直しのための骨格を提供するものであるべきである。

注：品質監査結果の審査に関する当局の方針は、CGP 7151.02(CGP Manualの sub-chapter 130.300)に記述されている。この方針では、企業の監査結果をFDAが読むことを禁じている。QSRのもとで、この禁止事項は、供給者に対する監査の報告、経営者による見直しにも拡張適用されている。

しかしながら、21 CFR 820.5021の購買管理及びCFR 820.20(3)(c)の経営者による見直し及びCFR 820.22の品質監査に対する遵守を示すための手順及び文書はFDA査察の対象である。

5. 品質システムの適切さと有効性の審査を含む経営者による見直しを実施されていることを検証しなさい。

経営者による見直しは、品質システム規則に対する、及び企業の品質方針に規定されているような企業自身の記述された目標に対する実施状況を評価するものでなければならない。経営者による見直しは、文書化されなければならない。経営者による見直しを行うための文書化された手順がなければならない。これらの手順は査察され得るし、要求された場合は、企業は品質システム規則の要求を遵守していることを書面で保証しなければならない。

経営者による見直しが十分な頻度で行われていることを確認するために、その企業の経営者による見直しの計画表を審査しなさい。経営者による見直しは、進行中の品質状況や品質問題を経営者に十分に情報提供できるような頻度で行われるべきである。CAPAサブシステムの審査で、品質状況が執行責任のある経営者に知らされていないように見えたならば、経営者による見直しが十分な頻度で行われていないのかも知れない。

経営者による見直しが実施された日付と、執行責任を持つ経営者がその見直しに出席していたことを示すために、経営者による見直しの日付と結果は文書化されな

ればならない。前述で説明したように、査察官がその企業の経営者による見直しの結果の文書そのものを審査することは許されない。しかしながら、企業は経営者による見直しがどのように文書化されたかをあなたに示すことができるべきである。経営者による見直しの手順書又は指示書は、見直し結果の文書化と日付記述に関する要求を含むべきである。

6. 品質監査が、不適合項目に対する再監査を含んで、実施されていることを検証しなさい。

品質監査が十分な頻度で実施されていることを保証するために、品質監査の計画表を審査しなさい。品質監査の間隔は、12ヶ月を越えないことが推奨されている。その企業が重大なQSRに関する問題を有しているならば、さらに高い頻度での品質監査が推奨される。

品質監査は、品質システムの全ての要素をチェックするよう、正式にかつ計画されたものであるべきである。それは製品の監査ではない。品質監査は、適切に訓練された個人により、詳細に記述された適切な手順書を用いて実施されなければならない。適切に実施されれば、品質監査はシステムの欠陥を防止することができ、また、不満足な傾向の抽出及び欠陥製品をもたらす要素の是正を通じて、不安全な製品や不適合製品を防止することができる。効果的な品質監査なしでは、品質システムは不完全になり、また、製造業者が一貫して管理状態にあることを保証できなくなる。

不適切な品質監査の証拠は、記述された品質監査報告を見なくても得られるかも知れない。この証拠は、他のサブシステムで観察された欠陥に対する監査計画に関連して得られるかも知れない。その企業の直近の自己監査の前後で重大な品質システムの問題が見出されていたならば、あなたは品質監査の手順書を批判的に審査すべきである。品質監査の手順書は、各品質システムを包含すべきであり、監査者が適切な監査を行えるように明確であるべきである。監査者は、適切に訓練されていなければならない。監査者に対する面接が必要であり可能であった場合には、品質監査がどのように行われたか、どんな文書が審査されたか、監査にどのくらいの時間をかけたか等を質問しなさい。

品質監査は、監査される内容に直接の責任を持たない個人によって行われるべきである。個人企業や小規模の会社でも、たとえ外部監査者を雇うことになろうとも、通常はこの独立性を確立しなければならない。何故なら、独立した監査者がいない場合には、監査が効果的でなくなる結果を招き得るからである。重大なFDA483の指摘事項があった場合、独立した監査が行われているが欠陥が特定されていないと見られる場合には、FDA483で適切な監査の不足を指摘するべきである。

上位の経営者により是正処置がとられているかどうかを確認しなさい。現存のQSRに対する欠陥（現存のQSRに対する欠陥は、前回のFDA483を審査することによっても特定され得る）を前もって行った監査で発見したかどうかを、監査員に質問しても良い。回答がYESであり、可能であれば、欠陥部分に対するフォローアップ監査が予定されていることを確認するために、文書化された監査計画をチェックしなさい。上位の経営者による、監査結果の審査の手順を知るために、記述された監査手順をチェックしなさい。例えば、その手順は品質監査結果を、経営者による見直しに含めるよう要求しているか。その手順が、必要な場合の不適合分野に対する再監査のための条項を含んでいることを検証しなさい。不適合事項に対する再監査を含む、是正処置に対するフォローアップがなされていないければ、QSRに対する不適合としてFDA483に記載して良い。

注：不適合事項に対する再監査は、常に要求される訳ではないが、再監査の指示がされていれば、実施されなければならない。再監査の報告では、示唆した是正処置が実行され効果があったことを検証するべきである。

7. 適切で有効な品質システムが確立され維持されていることを、執行責任をもつ経営者が確実にしているかどうかを評価しなさい。

Q S I Tのこの時点で、あなたは経営管理システムの審査を中断しなさい。あなたは、他のサブシステムを評価することにより、査察を継続しなさい。他のサブシステムの評価中に、あなたの観察事項について考慮し、経営者が以下の責任を適切に遂行しているかどうかの指標を提供しているのではないかとすることを考慮しなさい。すなわち、適切な資源を供給し、問題を検出しそれらを処置するために品質システムを監督することである。

他のサブシステムに対する審査によって、あなたは以下の知見を得ることができる。すなわち、管理責任者が適切な責任と権限を有しているか、組織構造は適切か、品質監査と経営者による見直しは十分に行われているか、品質方針は実際に実行されているか、十分な教育訓練が行われているか、である。

あなたは、他のサブシステムの審査を終えた後に、経営管理及び他のサブシステムの査察での観察事項を評価するために、時間をとる必要がある。あなたは、管理責任者及び執行責任をもつ経営者が品質システムの適切さ及び有効性を確実にしているかどうか、及び、その企業でそのシステムが完全に実行されているかどうかを確認する必要がある。

あなたが、経営管理又は他のサブシステムの審査の中で、執行責任を持つ経営者が適切な品質システムの確立及び維持を確実にしていないことを示すような重要な不適合（Compliance ProgramのPart で規定しているような）を発見した場合には、それをF D A 4 8 3に記載して良い。この記載は多用すべきではないが、品質システムの主要な部分が確立され維持されていない場合、又は品質システムの全体的な不足がある場合には用いるべきである。

あなたが決定を行い、F D A 4 8 3の記述を完了し、又はF D A 4 8 3の記述不要と判断した場合には、あなたは経営者との間の最後の議論に進むか、又は正式のクロージングミーティングに進みなさい。

設計管理

査察の目的

1. 設計プロジェクトを一つ選びなさい。

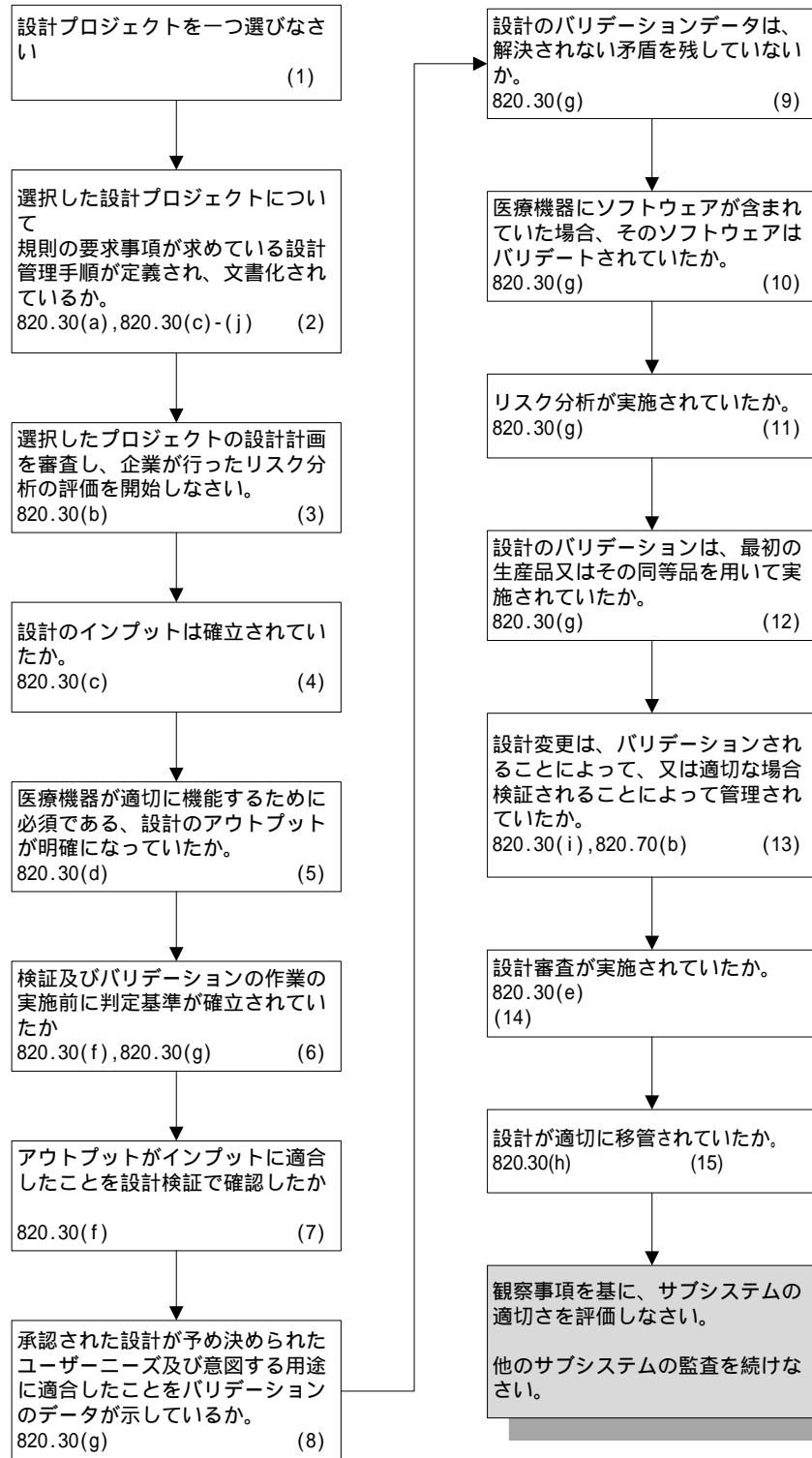
注：選んだ設計プロジェクトが、ソフトウェアを有する医療機器に関わるものである場合は、その企業の設計管理システムの評価を行う時にソフトウェアバリデーションの審査をすることを考慮しなさい

2. 選んだ設計プロジェクトについて、QSRのSection 820.30の要求に対応する設計管理手順書が定義され文書化されていることを検証しなさい。
3. 指定された責任及びインタフェースを含む、設計及び開発行動のレイアウトを理解するために、選んだ設計プロジェクトの設計計画を審査しなさい。

注：企業の設計管理システムの評価を通じて、リスク分析の実施状況を評価すること。

4. 設計のインプットが確立していたことを確認しなさい。
5. 医療機器が適切に機能するために不可欠である設計のアウトプットが、明確になっていたことを検証しなさい。
6. 検証及び妥当性確認の実施以前に、判定基準が定められていたことを検証しなさい。
7. 設計検証において、設計のアウトプットが設計のインプットに適合していたことが確認されていたかどうかを確認しなさい。
8. 承認された設計が、予め設定されたユーザーニーズ及び意図した使用方法に適合していたことを、設計の妥当性確認のデータが示している、ということを確認しなさい。
9. 完全な設計の妥当性確認により、解決されていない矛盾が何も残されなかった、ということを確認しなさい。
10. その医療機器がソフトウェアを装備している場合には、ソフトウェアがバリデートされたことを確認しなさい。
11. リスク分析が実施されていたことを確認しなさい。
12. 設計の妥当性確認が、最初の生産品又はその同等品を用いて実施されたかどうか確認しなさい。
13. 変更が、バリデーション又は適切な場合は検証により管理されたかどうか確認しなさい。
14. 設計審査が行われたかどうか確認しなさい。
15. 設計が適正に移管されたかどうか確認しなさい。

設計管理の判断フローチャート



設計管理の叙述 (narrative)

目的 / 重要性

設計管理サブシステムの目的は、医療機器がユーザーニーズや、意図した使用や、特定の要求に適合することを保証するために、設計プロセスを管理することである。設計及び開発計画、設計インプットの特長、設計アウトプットの発展、設計アウトプットが設計インプットに合致していることの検証、設計の妥当性確認、設計変更の管理、設計結果の審査、設計の製造への移管、設計結果がユーザーニーズ・意図した使用及び要求に適合していることを保証するのに役立つ設計履歴ファイル (D H F) の編集等に注意を払いなさい。

1. 設計プロジェクトを一つ選びなさい。

注：選んだ設計プロジェクトが、ソフトウェアを有する医療機器に関わるものである場合は、その企業の設計管理システムの評価を行う時にソフトウェアバリデーションの審査をすることを考慮しなさい。

Q S R のセクション 820.30 の設計管理に対する要求は、クラス とクラス の医療機器及び、クラス の中の一部の医療機器に適用される。設計管理の分野では、規則が非常に柔軟なものになっている。設計管理システムの型と実行内容の詳細については、彼らの医療機器の複雑さとリスクに基づく各企業の決定にまかされている。

設計管理の要求がその企業の活動に適用される場合は、設計プロジェクトを一つ選びなさい。もし査察の対象に特定の設計プロジェクトを割り当てられない場合は、その企業の設計管理システムを評価するのに適したプロジェクトを選びなさい。その企業が設計管理に関する要求を実行するために確立したプロセスや方法や手順を評価するために、そのプロジェクトを審査すれば良い。

その医療機器の設計が適切であり、安全であり、有効であることを確認するために、設計管理の要求下にある医療機器そのものを査察してはならない。このことは、法のセクション 520(f)(1)(A)で禁止されている。しかしながら、企業の設計管理の評価中に、その医療機器が不安全であるか又は有効でないという情報が得られたならば、この発見を E I R で報告しなさい。

ソフトウェアバリデーションに関する要求は、セクション 820.30(g) の設計の妥当性確認の中に含まれている。しかしながら、選んだプロジェクトにソフトウェアを有する医療機器が含まれている場合は、企業の設計管理システムの監査をしている間にソフトウェアのバリデーションも審査することを考慮しなさい。

もしその企業が設計プロジェクトを完了しており、進行中や計画中の設計プロジェクトがなく、設計変更も行っていなかったら、監査対象 2 に進みなさい。そして、あなたの審査をそれらの手順書の審査に限定しなさい。

2. 選んだ設計プロジェクトについて、Q S R の Section 820.30 の要求に対応する設計管理手順書が定義され文書化されていることを検証しなさい。

小規模企業や単純な医療機器を設計している企業を含め、Q S R のセクション 820.30 に関わっている企業は、Q S R の要求に対応する手順を定義し、記述されているか又は電子媒体の形で文書化することを要求されている。これらの文書は、企業の設計管理システムの構造を見定めるのに役に立つ。

もしその会社がいかなる設計プロジェクトも完了しておらず、進行中や計画中のプロジェクトもなく、設計変更もしていなかったとしても、定義され文書化された設計変更の手順書だけは保持していることを要求される。

企業の設計管理の手順書を審査し、彼らがQSRの特定の要求を指向していることを確認しなさい。例えば、設計インプットの手順に、不完全な要求又はあいまいな要求又は矛盾する要求を許すような機構が含まれていないか確認すること。；設計アウトプットの手順が、医療機器が適切に機能するために必須の設計アウトプットが定義されることを保証しているかどうか確認すること。；及び、審査される設計の段階に直接責任を持たない個人（又は複数）が各設計審査の構成メンバーに入ること、設計審査の手順が保証しているかどうか確認すること。

企業の設計管理の手順が実行されていることを確認するために、選んだ設計プロジェクトが企業の手順通りに行われているか試し、次項以降の目的を達成しなさい。

3. 指定された責任及びインタフェースを含む、設計及び開発行動のレイアウトを理解するために、選んだ設計プロジェクトの設計計画を審査しなさい。

注：企業の設計管理システムの評価を通じて、リスク分析の実施状況を評価すること。

コンセプトの開発とフィジビリティスタディーの遂行は、QSRの設計管理に関する要求の対象ではない。しかしながら、一度企業が設計開発すると決定したら、設計計画が確立されるべきである。企業は、いつから設計管理を適用し始めるかを決めるであろう。しかしながら、企業が最初のインプットを承認した時点から、設計管理が適用されなければならない。

その設計計画を、選んだ設計プロジェクトのロードマップとして役立てなさい。設計計画は主要な設計業務、プロジェクトの節目又は鍵になる決定ポイントを含んでいる。その計画に含まれる活動の開始又は完成の日付を、計画の中で示すことは必要ではない。そのプロジェクトの複雑さ及び、その医療機器に想定されるリスクの程度によって、計画が変更されるかも知れない。あまり複雑でないプロジェクトの場合、計画が単純なフローチャートの形をとるかも知れないし、もっと大きなプロジェクトの場合、PERT (Program Evaluation and Review Technique)又はガントチャート(Gantt chart)で表現されるかも知れない。しかしながら、計画には設計と開発を実行する責任者が明確にされなければならないし、他のグループ又は他の活動とのインタフェースが明確にされ記述されなければならない。

リスク分析の実行に関する要求は、セクション 820.30(g) の設計の妥当性確認の中に示されているが、企業は設計の妥当性確認を実行し始めるまで待たずに、リスク分析を開始すべきである。リスク分析は設計計画の中でも触れられるべきであり、リスクは全設計プロセスを通じて、考慮に入れられるべきである。リスク分析は、設計の妥当性確認の中で完了されなければならない。

リスク分析を行う場合、企業は、通常条件及び故障条件の双方について設計から想定される危害を特定することを期待されている。使用者のミスによって起きる危害も含めて、それらの危害から想定されるリスクもまた、通常条件及び故障条件の双方について見積もられるべきである。リスクが受容できないと考えられたら、適切な方法、例えば再設計や警告により、そのリスクのレベルを低減させるべきである。リスク分析の重要な部分の一つは、危害を排除したり低減させるために行った変更が、新たな危害を導入しないことを保証することである。

リスク分析で一般的に用いられる手法としては、FTA (Fault Tree Analysis) や FMEA (Failure Modes and Effects Analysis) がある。

4. 設計のインプットが確立していたことを確認しなさい。

インプットは、医療機器に対する要求である。それは文書化されなければならない。インプットを構築するために使用された情報源を審査しなさい。関連する事項が包含されていることを確認しなさい。関連する事項の例としては以下のものがある。：意図する用途、性能特性、リスク、生物学的適合性、電磁適合性 (EMC) を含む環境

や意図する用途に対する適合性、ニューマンファクター、自主規格、及び無菌性である。

5. 医療機器が適切に機能するために不可欠である設計のアウトプットが、明確になっていたことを検証しなさい。

設計のアウトプットは、設計の段階における仕事の産物、又は引渡し可能なものである。その例としては、図表、図面、仕様及び手順書がある。ある設計段階からのアウトプットは、次の段階のインプットになるかも知れない。全体の最終設計アウトプットは、医療機器、包装とラベリング、及びDMRからなる。



このことに重要な関連があるのは、820.80 受領・工程内・及び完成機器の受入、820.120 の機器のラベリング、及び 820.130 の機器の包装である。

設計プロジェクトは、大量の記録を生み出す。プロジェクトで生み出された記録は、全部ではないが設計のアウトプットになり、それ自体が設計履歴ファイル（DHF）に保持されるべきである。承認されたアウトプットのみが、保持されるべきである。

アウトプットは、検証や妥当性確認を考慮に入れて医療機器の設計を特徴づけるに十分なほど網羅的でなければならない。又、医療機器が適切に機能するために不可欠なアウトプットも特定されなければならない。一般的に、FTA又はFMEAのようなリスク分析の手法は、不可欠なアウトプットを決定するために用いられる。選んだプロジェクトについて、不可欠なアウトプットが特定されていることを確認しなさい。加えて、不可欠なアウトプットがどのようにして特定されたかを確認するために、企業のプロセスを審査し、それが彼らの設計アウトプットに関する手順に従って行われたことを確認しなさい。



このことに重要な関連があるのは、セクション 820.50 購買管理、及びセクション 820.100 是正処置及び予防処置である。

6. 検証及び妥当性確認の実施以前に、判定基準が定められていたことを検証しなさい。

検証や妥当性確認の活動は、実証的というよりも予測的なものであるべきである。合否判定基準は、前もって表明されていなければならない。サンプリング表を用いて、検証活動のサンプルや妥当性確認活動のサンプルに関連する証拠文書を審査しなさい。可能であれば、その医療機器が適切に機能するために不可欠であると特定されたアウトプットに関連する活動を選びなさい。検証活動や妥当性確認活動の実行に先だって、合否判定基準が確立されていたことを確認しなさい。

7. 設計検証において、設計のアウトプットが設計のインプットに適合していたことが確認されていたことを確認しなさい。

設計検証活動は、設計のアウトプットが設計のインプットの要求に適合していることを示す客観的な証拠を提供するためになされる。設計検証活動は、試験、検査、分析、測定、又は実証を含む。設計検証活動は、その全てが明白であるべきである。適切な検証手法を選んで適用するのは、企業の責任である。複合設計の場合、単純設計よりも多くのタイプ及び異なったタイプの検証活動を要求するであろう。企業がどんなアプローチを選ぼうとも、アウトプットがインプットに適合していることを確認できる限りは、要求に従って設計を検証する方法として受容される。

サンプリング表を用いて、設計インプット及び設計アウトプットのサンプルに関連する検証活動の証拠文書を審査しなさい。可能であれば、その医療機器が適切に機能するために不可欠であると特定されたアウトプットに関連する検証活動を選びなさい。その設計アウトプットが、設計インプットに適合していることを確認しなさい。

8. 承認された設計が、予め設定されたユーザーニーズ及び意図した用途に適合していた

ことを、設計の妥当性確認のデータが示している、ということを確認しなさい。

設計の妥当性確認は、医療機器の仕様（アウトプット）がユーザーニーズ及び意図した用途に一致しているという、客観的な証拠を提供するために遂行される。設計の妥当性確認は、その医療機器を商業ベースで流通させる前に完了していなければならない。

設計の妥当性確認は、臨床評価や、実際の又は模擬的な使用条件での試験を伴う。臨床評価は、臨床調査又は臨床試験を含むが、他の活動が含まれるかも知れない。それらは、臨床又は非臨床環境での評価や、類似の設計が臨床的に安全であったという歴史的な証拠の提供や、科学文献の調査を含むかも知れない。妥当性確認の活動は、関連する団体（例えば、患者、医療関係者等）のニーズに合うものでなければならず、意図した用途の全てについて実施されなければならない。妥当性確認の活動は、ラベリング及び包装のアウトプットに合うものであるべきである。これらのアウトプットは、人間的要因に関係するかも知れず、それは医療機器やその使用に悪影響を及ぼすかも知れない。

可能であれば、医療機器の設計の妥当性確認を補助するために行われる評価(臨床評価又は他の活動)を審査しなさい。

9. 完全な設計の妥当性確認により、解決されていない矛盾が何も残されなかった、ということを確認しなさい。

設計の妥当性確認により、医療機器の仕様（アウトプット）と、ユーザーニーズ又は意図した用途との間の矛盾が見つかるかも知れない。全ての矛盾は、その企業によって取り組まれ、解決されなければならない。これは、設計のアウトプットの変更、又はユーザーニーズに於ける変更、又は意図する用途の変更により達成し得る。

10. その医療機器がソフトウェアを装備している場合には、ソフトウェアがバリデートされていたことを確認しなさい。

前記の注で述べたように、設計の妥当性確認はソフトウェアバリデーションに関する要求を含んでいる。選んだ医療機器がソフトウェアでコントロールされている場合には、そのソフトウェアはバリデートされなければならない。

11. リスク分析が実施されていたことを確認しなさい。

前記の注で述べたように、設計の妥当性確認の中でリスク分析が完了していなければならない。

12. 設計の妥当性確認が、最初の生産品又はその同等品を用いて実施されたかどうか確認しなさい。

最初の生産品のユニット、ロット、又はバッチ、又はその同等品が、設計の妥当性確認のために使用されるべきである。設計の妥当性確認の文書を審査することにより、医療機器の最初の生産品又はその同等品が使用されたことを確認しなさい。生産品が使用されていなかった場合は、企業はそのものと生産品との同等性を証明しなければならない。

いわゆる「同等の」医療機器が設計の妥当性確認に使用される場合は、製造業者は、その医療機器がどんな方法で製造されたか、及びその製造方法が最初の生産品に比べてどの程度近似してどの程度異なっている可能性があるかについて、詳細に文書化しなければならない。そこに違いがある場合には、その設計の妥当性確認結果が生産品のユニット、ロット、又はバッチにとっても妥当であることを証明しなければならない。QSRは柔軟なものであり、同等品の使用を許している。しかし、使用したものが本当に同等であったという文書化を行うことは、製造業者にとって負担になるであろう。

設計の妥当性確認と同時に、プロセスバリデーションが実施されても良い。プロセスバリデーションの実施中に製造された医療機器が、設計の妥当性確認に使用されても良い。

13. 変更が、バリデーション又は適切な場合は検証により管理されたかどうか確認しなさい。

変更管理は、新しい要求ではない。1978年のGMP規則のセクション 820.100(a)(2)は、最終の設計移管後の仕様の変更（生産後の変更）に対して承認を要求している。QSRでは、この要求を明確にして、セクション 820.30(i)に移した。そこでは、設計プロセスの中での変更（生産前の変更）を含むように、要求を拡大した。

文書化及び設計変更の管理は、最初の設計インプットが承認された時点で始まり、その製品が廃止されるまで続くことになる。変更管理を適用する例としては、以下のものがある。：

- 設計検証や設計の妥当性確認の活動の中で見出された設計欠陥を是正するためにおこなう、承認済みのインプット又はアウトプットの変更；
- ラベリングの変更；
- 医療機器の能力や工程の能力を高めるための変更；及び、
- 顧客の苦情への対応のために行う変更。

製品開発は、個別に展開するプロセスである。変更が安全であり、製品開発の一部として必要なものであったとしても、製造工程と同様に開発のプロセスでの変更が管理され文書化されている場合にのみ品質が保証される。

設計変更の管理の程度は、その変更が重大であるかどうか、及び医療機器にもたらされるリスクに依存する。製造業者は、彼らの日常の「生産後の変更」管理の手順書を、「生産前の」設計変更にも適用しているかもしれない。しかしながら、多くの「生産後の変更」管理の手順書は、制限条項が多すぎて開発プロセスを抑圧するかも知れない。企業は、「生産後」とは別の、より制限事項の少ない変更管理の手順書を、「生産前」の設計変更を使用するかも知れない。

「生産後の」設計変更をする場合は、会社はQSRのセクション 820.30の設計管理に立ち戻ることを要求される。このことは、「生産後の」変更の場合に、その処理のためにR&D部門に戻すことを意味する訳ではない。この道筋は、その企業が変更管理手順の中で何を規定しているかに依存する。全体の設計変更を処理したり、セクション 820.30の設計管理を実行する部門は、製造部門であっても良い。

設計変更の管理のセクションは、QSRのセクション 820.70(b)の生産及び工程の変更と関連しており、また重複もしている。

全ての設計変更は、検証されなければならない。検証の正当性が証明され、文書化されている場合を除き、設計変更の妥当性確認が行われなければならない。設計変更が、それに関わる検査や試験で検証されなかった場合は、妥当性確認が行われなければならない。例えば、医療機器の意図する用途についての変更の場合は、妥当性確認が要求されるであろう。しかしながら、医療機器に用いられる原料に関して設計変更が行われた場合は、分析による検証のみが要求されるかも知れない。妥当性確認の代わりとして検証が適切であることの正当性を証明し、文書化するのは、企業にとって負担になるであろう。

「生産前の」設計変更、及び「生産後の」設計変更を審査しなさい。

14. 設計審査が行われたかどうか確認しなさい。

正式な設計審査は一般的には、設計の各段階（stage）及び各相（phase）の終了時、又はプロジェクトの節目（milestones）が完了した段階で、計画され実施される。審査の回数は、その設計の複雑さに依存する。単純な設計や、現行製品の小有關に関する

るプロジェクトの場合には、1回の設計審査で十分であるかも知れない。複数回の設計審査は一般的には、サブシステムを有する設計プロジェクト又は複合設計の場合に行われる。設計審査により、現存している問題又は新たに発生した問題に関するフィードバックが、設計者に対して提供されるべきであり、設計の進展を査定すべきであり、設計を次の開発相に移行させる準備ができていることを確認すべきである。設計審査は設計を生み出す能力及び、その設計がインプットの要求に適合しているかどうかの確認に焦点を当てるべきである。

設計審査のプロセスでは、リスク分析及び、関連する場合は変更管理に関する説明を行うべきである。

全ての設計審査について、議事内容と議事録等のある、全員を召集した会議を催す必要はない。単純な設計や小変更の場合の設計審査では、会議は不必要であるかも知れない。これらのケースでは、机上での審査や、審査される設計の段階に直接の責任を持たない個人を含む多様な組織メンバーの署名による設計審査でも適切であり得る。しかしながら、そのような設計審査も文書化されなければならない、定義され文書化された手順に従っていないなければならない。

設計審査の記録を一つ審査しなさい、そして、審査される設計の段階に直接責任を持たない個人が、その設計審査に参加していたことを確認しなさい。また、大きな検討課題が解決されているか、又は解決されつつあることを確認しなさい。

15. 設計が適正に移管されたかどうか確認しなさい。

移管のプロセスは、設計計画の一部になっていなければならない。いくつかの相で、設計が移管されるのは、まれなことではない。製品仕様は一般的に、組立図、検査及び試験の仕様、製造の作業標準書等の、記述された文書から成る。しかしながら、それらは、電子記録や、ビデオテープ又は映画や、製造用治具や、見本のような教育訓練材料であっても良い。

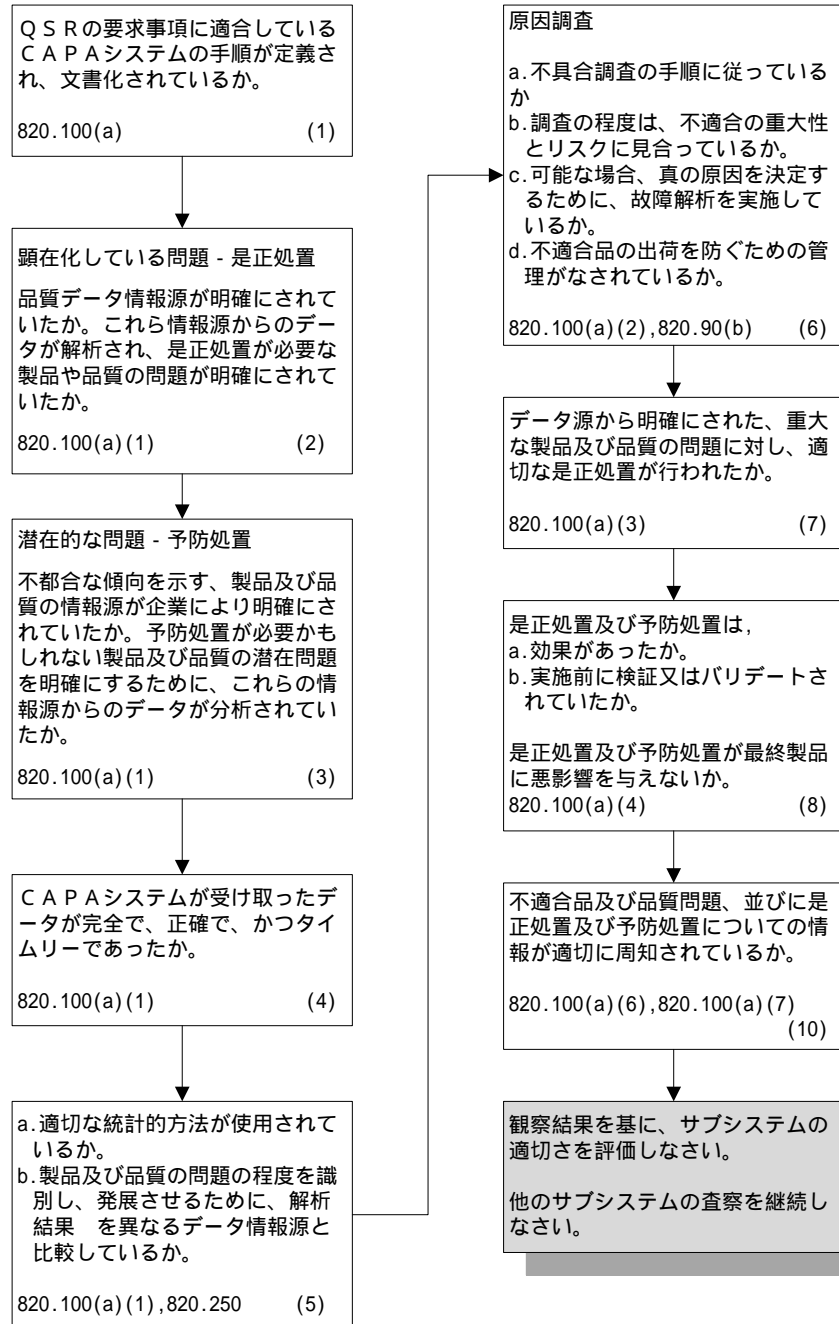
設計が、どのようにして生産仕様に移管されたかを審査しなさい。機器原簿(DMR)を審査しなさい。サンプリング表を用いて、DMRの重要な要素をサンプリングしなさい。そして、それらを承認された設計アウトプットと比較しなさい。これらの要素は、企業があらかじめ特定している不可欠の要素及びリスク分析に基づいて選んでも良い。

是正処置及び予防処置（CAPA）

査察の目的

1. CAPAシステムの手順がQSRの要求に対応しており、定義され文書化されていることを検証しなさい。
2. 製品及び品質の問題の適切な情報源が明確にされていたかどうか確認しなさい。
3. この情報源からのデータが、是正処置を要求するかも知れない現存する製品及び品質の問題を識別するために分析されたかどうか、確認しなさい。
4. 不都合な傾向を示しているかも知れない、製品・品質の情報源が識別されているかどうか確認しなさい。
5. 予防処置を必要とするかも知れない潜在的な製品・品質の問題を特定するために、これらの情報源からのデータが分析されていることを確認しなさい。
6. 品質データ情報のシステムに挑戦しなさい。そのCAPAシステムから受けたデータが完全であり、正確であり、タイムリーであることを検証しなさい。
7. 品質問題の再発を検出するために、（必要な場合）適切な統計的手法が用いられていることを検証しなさい。
8. 製品・品質の問題の範囲を識別し、展開するために、分析の結果が異なるデータ情報源と比較されているかどうか確認しなさい。
9. 不適合の調査が手順に従って行われているかどうか確認しなさい。
10. 品質問題又は不適合製品に対する調査の程度が、重大性や不適合のリスクに見合ったものであることを確認しなさい。
11. （可能であれば）不適合の調査が、根本原因を特定するために行われていることを確認しなさい。
12. 不適合製品の出荷を防止するための管理がなされているかどうか検証しなさい。
13. データ情報源から識別された重大な製品・品質の問題に対し、適切な処置がとられているかどうか確認しなさい。
14. 是正処置及び予防処置が有効であったこと、及びその実行に先だって検証又はバリデーションがなされていたかどうか確認しなさい。
15. 是正処置及び予防処置が最終製品に悪影響を与えていないかどうかを確認しなさい。
16. 製品・品質の問題に対する是正処置及び予防処置が実行され、文書化されていることを確認しなさい。
17. 不適合製品や品質問題や是正処置及び予防処置に関わる情報が、経営者による見直しに対する情報提供を含んで適切に情報提供されていることを確認しなさい。

是正処置及び予防処置（CAPA）の判断フローチャート



是正処置及び予防処置（CAPA）の叙述

目的 / 重要性

是正処置及び予防処置の目的は、情報の間違いを正し、情報を分析し、製品及び品質の問題を特定し調査し、そしてそれらの再発を防ぐために適切で効果のある是正処置及び / 又は予防処置をとることである。是正処置及び予防処置を検証又はバリデーションすること、責任のある人々には是正処置及び予防処置の情報を与えること、関連する情報を経営者による見直しのために提供すること、及びそれらの処置を文書化することは、製品及び品質の問題を効果的に処理する上で、又製品欠陥を防いだり最小化したりする上で基本的な行動である。

最も重要な品質システム要素の一つが是正処置及び予防処置サブシステムである。

1. CAPAシステムの手順がQSRの要求に対応しており、定義され文書化されている

ことを検証しなさい。

企業の是正処置及び予防処置の手順を審査しなさい。必要であれば、マネジメントが「不適合製品」、「品質監査」、「是正」、「予防」、「タイムリー」及び他の言葉の定義や解釈を提供しているかを調査しなさい。このサブシステムの評価を開始する前に、企業の、是正処置及び予防処置手順の作業知識を集めることは重要である。

注：是正処置は、顕在化している製品又は品質の問題に対してとられる処置であり、下記の処置を含む。

- ・ 顕在化している製品不適合又は品質問題を是正すること、及び
- ・ 問題の再発を防ぐこと

CAP Aの手順は、企業がどのようにCAP Aサブシステムの全ての要素の要求に適合しようとしているかに関する手順を含むべきである。全ての手順が実行されているべきである。

その企業の是正処置及び予防処置の手順に関する知識を得たならば、是正処置及び/又は予防処置を要求するような製品及び品質の問題（及び潜在的な問題）を特定し、CAP Aサブシステムの中にインプットするためにその会社もっているシステムを確認することから始めなさい。

2. 製品及び品質の問題の適切な情報源が明確にされていたかどうか確認しなさい。この情報源からのデータが、是正処置を必要とするかも知れない現存する製品及び品質問題を識別するために分析されたかどうか、確認しなさい。

企業は、製品又は品質の問題をCAP Aサブシステムにインプットするための方法及び手順を持っているべきである。製品及び品質の問題は、それらの内で是正処置を要求するものを特定するために、分析されるべきである。

企業は、製品及び品質の問題に関わる品質データを日常的に分析すべきである。この分析は、全ての受入活動・苦情・付帯サービス・回収された製品の記録からのデータと情報を含むべきである。企業が、構成部品・工程及び最終製品の検査に関する受入活動からのデータを捕捉し、分析していることを確認しなさい。承認（品質及び不適合製品）や品質記録や他の品質データ情報源はもとより、苦情・付帯サービス活動

回収製品を含む流通からもたらされる情報もまた、捕捉され分析されるべきである。他の品質データ情報源には、品質監査、据付報告書、訴訟等が含まれる。

注：当局の方針(CPG 7151.02)により、品質監査の結果や経営者による見直し、第三者による監査（ISO監査を含む）及び供給者に対する監査に関する報告を見せるように要求してはいけない。しかしながら、品質監査や経営者による見直し等を行う時に使用された生データについては審査するべきである。傾向に関する情報や、その分析結果は、一般的に是正処置及び予防処置の要求に対する評価の一部になる。この情報は、品質監査や経営者による見直しのために役立てられる。内部監査や経営者による見直しに役立てられる情報又はデータは、生データであると考えられ、日常の審査に用いられるべきである。

3. 不都合な傾向を示しているかも知れない、製品・品質の情報源が識別されているかどうか確認しなさい。予防処置を必要とするかも知れない潜在的な製品・品質の問題を特定するために、これらの情報源からのデータが分析されていることを確認しなさい。

その企業が、予防処置を要求しているような製品及び品質の問題を特定していることを確認しなさい。このことは、傾向に関するデータや是正処置や受入活動（部品の履歴の記録や工程管理記録や最終製品の検査記録等）や不都合な傾向に関する他の品質システム記録のような履歴の記録を審査することによって達成される。製品及び品質の情報を分析することによって認識された不都合な傾向に対して予防処置

がとられているかどうかを審査しなさい。製品及び品質の改善及び、適切な統計的工程管理手法の使用は、是正処置及び予防処置に関する要求への適合を示す証拠である。

その企業が、不適合製品に関するデータを捕捉し、分析していることを確認しなさい。例えば、供給者の製造工程や部品の設計や受入手順の変更を示すような試験結果が出ることを防止するために、部品の検査結果を捕捉し、分析することである。これらの指標を特定することにより、予防処置としての供給者の監査の必要性が示唆されるかも知れない。工程検査及び最終製品検査の結果を監視することにより、現存する品質問題についての追加指標の必要性が示唆されることになるかも知れない。安定性が問題になる医療機器については、保存サンプルの試験結果が連続的に監視される。この監視活動は、工程変更や追加の訓練や、工程をその管理範囲内に維持するために要求される他の変更の引金になる可能性がある。

その会社が、統計的手法が適用可能である工程管理に統計的手法を使用しているかどうかを確認しなさい。例えば、統計的工程管理（SPC）である。SPCは、工程を監視したり、工程が管理限界に近付いている時に是正を開始するために用いられる。典型的には、SPCは大規模なプラスチックの成型や押出しの工程に適用される。いかなる継続的な製品の改善（不適合製品のような製品問題の特定なしでも）もまた、予防処置の能動的な指標である。



これらの活動に重要な関係があるのは、820.70 生産及び工程管理と、820.250 統計的手法である。

4. 品質データ情報のシステムに挑戦しなさい。そのCAPAシステムから受けたデータが完全であり、正確であり、タイムリーであることを検証しなさい。

1つ又は2つの品質データ情報源を選びなさい。そのデータがCAPAシステムにインプットされていることを確認するために、選んだデータからの記録をサンプリング表を使って審査しなさい。加えて、そのデータが、完全で、正確で、タイムリーな方法でCAPAシステムにインプットされているかどうかを確認しなさい。



この活動に重要な関連があるのは、820.80 受入れ活動、820.90 不適合製品、820.170 据付、820.198 苦情ファイル、820.200 付帯サービスである。

5. 品質問題の再発を検出するために、（必要な場合）適切な統計的手法が用いられていることを検証しなさい。製品・品質の問題の範囲を識別し、展開するために、分析の結果が異なるデータ源と比較されているかどうか確認しなさい。

製品及び工程の問題の分析は、適切な統計的手法及び非統計的手法を含むべきである。統計的手法は、パレート分析や表計算や円グラフ等がある。非統計的手法は品質審査会議や品質審査委員会や他の方法がある。

製品及び工程の問題の分析はまた、問題に対する包括的で孤立していない視野を確立するために、その問題及び傾向を異なったデータ情報源と比較することをを含むべきである。例えば、付帯サービスの記録から抽出された問題は、苦情及び受入活動の情報から抽出された同様の問題や傾向と比較するべきである。

問題の全貌は、発生の可能性や、リスク分析や、是正処置及び予防処置の適切な方向が決定される前につかむべきである。

6. 不適合の調査が手順に従って行われているかどうか確認しなさい。品質問題又は不適合製品に対する調査の程度が、重大性や不適合のリスクに見合ったものであることを確認しなさい。（可能であれば）不適合の調査が、根本原因を特定するために行われていることを確認しなさい。不適合製品の出荷を防止するための管理がなされている

かどうか検証しなさい。

不具合調査を実施するための、企業のC A P Aの手順書を審査しなさい。手順書が、不具合の型を特定するための条項や、不具合の型の重要性を決定する（リスク分析のような方法を使用して）ための条項を含んでおり、調査の一部として不具合分析が必要であるかどうかを決定するための理論的根拠や不具合分析の深さを含んでいることを確認しなさい。

製品や品質の問題に関して特定された傾向に対して、是正処置又は予防処置が必要であるかどうかを決定するための方法論について、会社と議論しなさい。決定のプロセスは、リスク分析や医療機器の基本的なアウトプットに結び付いているかも知れない。

サンプリング表を用いて、（可能であれば）不具合の2つ以上の型に関して不具合調査記録を選び、企業が彼らの不具合調査手順に従っているかどうかを確認しなさい。

あなたが選んだ不具合調査のサンプルからの全ての不具合の型が、報告書や表計算や円グラフやパレート図等のようなまとめの中で捕捉されていたことを確認しなさい。

（可能であれば）、問題を是正するために是正処置が必要であることを決定するための、不具合調査の深さが十分である（根本原因を押さえている）かどうかを確認しなさい。是正処置に結びついた重大な不具合調査を一つ選びなさい。そして、是正処置の検証や妥当性確認が達成されるように根本的原因が特定されていたかどうかを確認しなさい。

サンプリング表を用いて、未解決の製品不適合の可能性や不適合製品の出荷の可能性を探るために、未完成の不具合調査をいくつか審査しなさい。患者や使用者に重大なリスクのある未解決の問題は、それを解決することができなければ製品回収を要求するかも知れない。

サンプリング表を用いて、是正処置又は予防処置が不要であると会社が判断した、不適合製品に関する記録を審査しなさい。前述のように、会社が不適合製品を出荷し続けていないことを検証しなさい。このことは、その製品のクラスや想定されるリスクによっては重大な欠陥になるかも知れない。



これらの活動に重要な関係があるのは、820.30 設計管理、820.90 不適合製品であり、可能性のあるのは820.250 統計的手法である。

サンプリング表を用いて、不適合製品や、品質に関する特別採用を審査しなさい。不適合製品の出荷を予防する管理方法を審査しなさい。その特別採用が、品質システムの要求の範囲内で製品リスクに対して適切になされ、マーケティングのニーズのみを満たすために行われたのでないことを検証するために、製品や品質の特別採用は審査されるべきである。



これらの活動に重要な関係があるのは、820.20 経営者の責任、及び820.90 不適合製品である。

7. データ情報源から識別された重大な製品・品質の問題に対し、適切な処置がとられているかどうか確認しなさい。

適切な場合、これには回収処置や、部品・工程内・製品の受入活動の変更等が含まれるかも知れない。

サンプリング表を用いて、重大な是正処置を選び、審査しなさい。そしてとられた処

置の中で、過剰な変更がなされた可能性があったかどうかを確認しなさい。重要な処置とは、製造物責任問題を是正するため、及び製品を製品規格適合にするための製品や工程の変更である。部品供給者の変更や、教育訓練や、受入活動の変更や、現場での処置や、その他当てはまる処置のような追加処置を実施しない理由について企業と議論しなさい。査察官は、議論してこれらの論点を評価すべきである。ただし、製品回収を要求していると解釈されるようなことを言わないよう、注意すべきである。

8. 是正処置及び予防処置が有効であったこと、及びその実行に先立って検証又はバリデーションがなされていたかどうかを確認しなさい。是正処置及び予防処置が最終製品に悪影響を与えていないかどうかを確認しなさい。

重大な是正処置及び予防処置について選んだサンプルを用いて、これらの是正処置又は予防処置の有効性を確認しなさい。製品及び品質の問題のその後の傾向を審査すれば、このことが確認できる。是正処置又は予防処置が実行された後に、同様な製品及び品質の問題が発生していないかどうかを確認しなさい。是正処置又は予防処置が有効であり、最終製品に悪影響を与えていないことを保証するための、その処置に関する検証又は妥当性確認が行われていたことを確認しなさい。

是正処置は、検証され、（適切な場合）バリデートされなければならない。適切であれば、是正処置には設計管理が適用されるべきである。

正しい技術原則は、以下のことを含むべきである：

- 検証又は妥当性確認のプロトコルを確立すること；
- 文書化された製品への要求及び製品仕様に対する、製品アウトプットの検証；
- 試験装置が保全され校正されていることを保証すること；そして、
- 試験結果が維持され、利用可能になっており、読み易くなっていることである。



このC A P A要素に重要な関係があるのは、820.30 設計管理及び、820.70(b) 生産及び工程管理である。

9. 製品・品質の問題に対する是正処置及び予防処置が実行され、文書化されていることを確認しなさい。

サンプリング表を用いて、直近の是正処置又は予防処置群の記録を選び、審査しなさい（このサンプルは、前に選んだ重大な是正処置のサンプルを含むかも知れない）。

製品及び品質の問題に対する是正処置及び予防処置、及び変更が文書化され、実行されていることを確認するために、実際の工程や装置や設備や文書を調べる必要があるかも知れない。

10. 不適合製品や品質問題や是正処置及び予防処置に関わる情報が、経営者による見直しに対する情報提供を含んで適切に情報提供されていることを確認しなさい。

是正処置及び予防処置と同様、品質問題に関する情報が、経営者による見直しに提出されていることを確認しなさい。このことは、最近のC A P A物件の記録が経営者による見直しに提出されたことを確認することにより、達成できる。審査は、経営者による見直しに提出された生データについて行うべきであり、経営者による見直しの結果について行うべきではない。

C A P A（及び、必要であれば他の手順）を審査しなさい、そして、製品の品質保証及び品質問題の是正に直接責任を持つ個人（複数）に、関連するC A P A情報を配布する機構があることを確認しなさい。

前記の個人（複数）に配布された、製品及び品質の問題に関する情報を審査しなさい。前記の査察目的の9に記載した記録のサンプルを用いて、製品及び品質の問題に関する情報が上記の個人（複数）に配布されていることを確認しなさい。



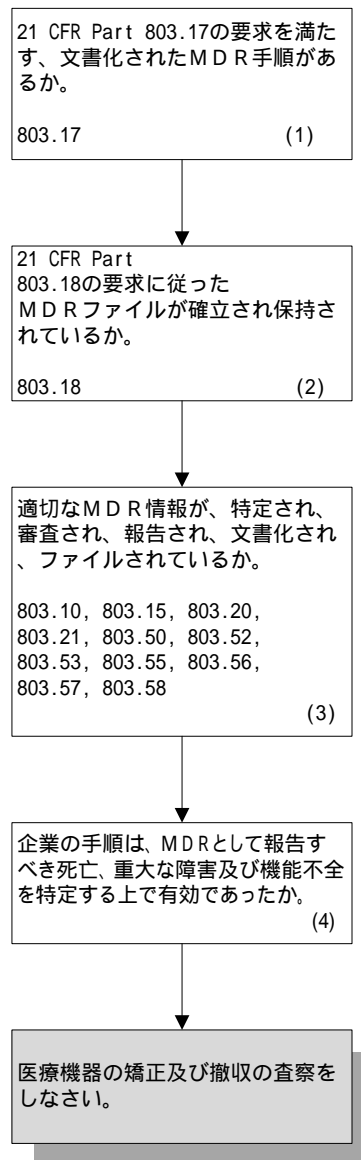
このC A P A要素に重要な関係を持つのは、820.20 経営者の責任である。

重大事故報告

査察の目的

1. 企業のMDR手順が、21 CFR Part 803.17の要求を満たしているかどうかを検証しなさい。
2. 企業が、21 CFR Part 803.18の要求に従ったMDRファイルを確認し保持していることを検証しなさい。
3. 適切なMDR情報が、特定され、審査され、報告され、文書化され、ファイルされていることを確認しなさい。
4. 企業が彼らの手順に従っているかどうか、及びそれらが、MDRとして報告すべき死亡、重大な障害及び機能不全を特定する上で有効であるかどうかを確認しなさい。

重大事故報告の判断フローチャート



重大事故報告の叙述

目的 / 重要性

重大事故報告 (M D R) の規則は、医療機器製造業者、医療機器の使用施設及び輸入業者に、医療機器に関連する死亡、重大な障害、機能不全に関する情報を、迅速に特定し、タイムリーに調査し、報告し、文書化し、ファイルすることを確実にするシステムを確立することを要求している。

重大事故報告 (M D R 's) に記載されている事故は、公衆の健康を守るために F D A に対して是正処置を開始することを要求するかもしれない。それ故、重大事故報告規則に対する遵守は、C D R H の監視プログラムがタイムリーで正確な情報を受領することを確実にするために、検証されなければならない。

1. 企業の M D R 手順が、21 CFR Part 803.17 の要求を満たしているかどうかを検証しなさい。

企業の文書化された M D R 手順が以下の要求を満たしていることを審査しなさい。

- A. M D R の対象になる可能性のある事故の、タイムリーで有効な特定・情報伝達・評価を提供する内部システム
- B. その事故が M D R 報告の基準に合致するかどうかを決定するための、及び F D A に対して完全な M D R 報告をタイムリーに伝達することを確実にするための、標準的な審査プロセス / 手順
- C. その事故が M D R として報告すべきものであるかを決定するために評価される情報 ; F D A に提出された全ての M D R 報告及び他の情報 ; タイムリーなフォローアップ及び F D A による査察を容易にする情報の入手を確実にするシステム、に関する文書化及び記録保持

2. 企業が、21 CFR Part 803.18 の要求に従った M D R ファイルを確立し保持していることを検証しなさい。

サンプリング表を用いて、いくつかの M D R ファイルを選びなさい。M D R ファイル (ハードコピー又は電子記録) が目立つ形で識別され利用し易くなっているかどうかを審査し検証しなさい。前述の 2 つの基準が合致した場合には、M D R ファイルは 820.198 の苦情ファイルの一部として保管されている可能性がある。

M D R ファイルに以下のものが含まれていることを確認しなさい。

医療機器に関連した死亡、重大な障害又は機能不全を記述している、全ての情報源からの情報

M D R 報告を提出するか否かの決定を含む、その情報に対する企業の評価

文書化の裏付けになるコピー又は引用 (例えば不具合分析、実験報告、その他)

医療機器に関連した死亡、重大な障害又は機能不全について、M D R 報告を提出しないという決定をした場合は、M D R ファイルの中に文書化されなければならない。

該当する場合は、そのファイルには、死亡・重大な障害・機能不全の M D R、様式 3500A で提出された 5 日報告、補足報告 (3500A)、基礎報告 (3417)、及び M D R に関連する通信のコピーを収めるべきである。

3. 適切な M D R 情報が、特定され、審査され、報告され、文書化され、ファイルされていることを確認しなさい。

サンプリング表を用いて、F D A に提出された M D R 報告をいくつか選びなさい。

それが識別され、処理され、評価され、報告され、報告書がファイルされた方法と、企業の文書化された手順とを比較しなさい。企業の指示書 / 文書化された手順との間に矛盾があった場合、及び、規則及び様式 3500A の要求に従っていなかったり、情報が得られていなかったり（例えば、タイムリーな報告、完全な調査、一貫性他）した場合には、いかなるものであっても書きとめておきなさい。

4. 企業が彼らの手順に従っているかどうか、及びそれらが、MDRとして報告すべき死亡、重大な障害及び機能不全を特定する上で有効であるかどうかを確認しなさい。

サンプリング表を用いて、報告されなかった苦情、及び品質データの他の情報源（付帯サービス報告、修理報告、返却製品ファイル、その他）からの記録、についていくつかを選びなさい。

これらの記録を審査し、MDRに報告すべき情報（医療機器に関連した死亡、重大な障害又は機能不全）が含まれていないことを確認しなさい。

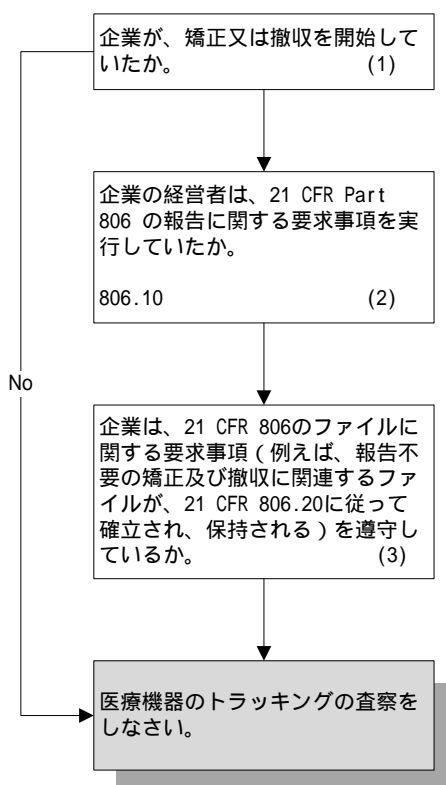
報告されなかった事故が特定された場合は、MDRに報告しないことに関する企業の原則を確認しなさい。企業がこれらの事故を特定し損なっていたり、MDR報告をしないことに関する適切な原則を提供していなかった場合（適切な原則とは、他の製造業者の医療機器がその事故に関わっていたことを企業の調査で確認した、ということかもしれない）は、MDRに関わる重大な指摘になる可能性がある。

修正及び撤去の報告

査察の目的

1. 修正又は撤去が、製造業者によって開始されたかどうかを確認しなさい。
2. 企業の経営者が、21 CFR Part 806 の報告に関する要求事項を実行したことを確認しなさい。
3. 21CFR Part 806.20 に従って、全ての報告不要の修正及び撤去に関するファイルを、企業が確立し保持し続けていることを検証しなさい。また、21 CFR Part 806 の他のファイルに関する要求事項を企業が遵守していることを検証しなさい。

修正及び撤去報告の判断フローチャート



修正及び撤去の報告の叙述

目的 / 重要性

修正及び撤去（CAR）規則は、医療機器製造業者及び輸入業者に、健康に対するリスクを低減するために開始される全ての修正又は撤去を、迅速にFDAに対して通知することを要求している。この早期の通知は、リスクを迅速に評価するFDAの能力を向上させ、また、適切な場合は公衆の健康を守るために是正処置を開始するFDAの能力を向上させる。

1. 修正又は撤去が、製造業者によって開始されたかどうかを確認しなさい。

企業が修正又は撤去を全く行っていなかった場合は、修正及び撤去の報告に関する査察は不要であるので、医療機器のトラッキングの査察に進みなさい。しかしながら、EIRの中に、修正及び撤去は査察の対象としたことを記載しなさい。

企業が、何らかの修正又は撤去を開始していた場合は、査察目的の2に進みなさい。

2. 企業の経営者が、21 CFR Part 806 の報告に関する要求事項を実行したことを確認しなさい。

サンプリング表を用いて、F D Aに報告されている修正又は撤去に関連するファイルをいくつか選びなさい。

ファイルを審査し、以下のことを検証しなさい。

- 1) 企業は、処置を開始してから 10 日以内に F D A の適切な管区の事務所に、修正及び撤去報告を文書で提出したか。
- 2) 企業は、806.10 に従って、文書の報告で要求される全ての情報を提供したか。

サンプリング表を用いて、一般的な是正処置のファイル(例えば C A P A ファイル)をいくつか選びなさい。そのファイルを審査しなさい。あなたが、適切な F D A の管区事務所に報告されていないクラス 又はクラス の医療機器の明白な回収を識別した場合には、その矛盾について企業と議論をしなさい。解決されない矛盾については、F D A 4 8 3 に記述する必要があるかもしれない。全ての指摘事項は、F D A の現行の方針及び手順との整合性がなければならない。

3.21 CFR Part 806.20 に従って、全ての報告不要の修正及び撤去に関するファイルを、企業が確立し保持し続けていることを検証しなさい。また、21 CFR Part 806 の他のファイルに関する要求事項を企業が遵守していることを検証しなさい。

サンプリング表を用いて、報告不要の修正又は撤去に関連するファイル(806.20 ファイル)をいくつか選びなさい。

注：Part 806は、F D A に報告した修正及び撤去報告のファイルを確認し保持することを、企業に要求してはいない。しかしながら、是正処置の文書化が Q S R で要求されている。(21 CFR 820.100 是正処置及び予防処置、及び、21 CFR 820.198 苦情ファイル)

806.20 ファイルを審査し、その記録が 806.20 で要求されている全ての情報を含んでいることを検証しなさい。この審査では、そのファイルが適切な期間(医療機器の予期される寿命より 2 年長い期間)保管されていることも確認しなければならない。

これらのファイルに、報告されていない(明白な)クラス 又はクラス の医療機器の回収の証拠が含まれていないことについても確認しなさい。そのファイルに、21 CFR Part 7 に従った、報告されていない(明白な)クラス 医療機器の自主回収の証拠があるかどうかを確認しなさい。また、21 CFR Part 806 のファイルに関連する他の要求事項を企業が遵守していることを検証しなさい。

M D R 規則又は放射線健康(Radiological Health)の要求に従った提出の結果としての 806 からの免除の主張について確認しなさい。援助が必要であれば、管区の回収の調整官に連絡をとりなさい。

医療機器が他の企業に対して販売されている場合には、806.20 ファイルが新しい製造業者又は輸入業者に移管されていることを検証しなさい。

上述の要求事項に対する遵守が確認できなかった場合には、その矛盾について企業と議論しなさい。解決されない矛盾については、F D A 4 8 3 に記載する必要があるかもしれない。全ての指摘事項は、F D A の現行の方針及び手順との整合性がなければならない。

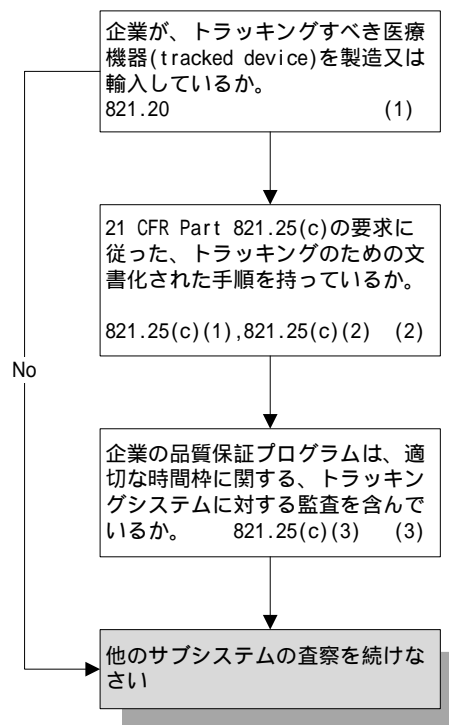
注：医療機器があなたの管区以外の企業に販売されていた場合には、806.20 ファイルが新しい製造業者又は輸入業者に移管されていることを確認することを要求した譲渡要求を、適切な管区事務所に送付しなさい。

医療機器のトラッキング（追跡）

査察の目的

1. 企業が、トラッキングすべき医療機器(tracked devices)を製造又は輸入しているかどうかを確認しなさい。
2. 21 CFR Part 821.25(c) の要求事項に従った、トラッキングのための文書化された標準操作手順(SOP)を企業が確立していることを検証しなさい。
3. 企業の品質保証プログラムの中に、21 CFR Part 821.25(c) で指定された適切なタイムフレーム内のトラッキングシステムの監査が含まれていることを検証しなさい。

医療機器のトラッキングの判断フローチャート



医療機器のトラッキングの叙述

目的 / 重要性

医療機器のトラッキング規則の目的は、特定の医療機器の製造業者及び輸入業者がそれらの医療機器の所在を迅速に探し当て、それらの医療機器を市場から撤去できるか、及び / 又は重大な医療機器の問題を患者に通知できることを確実にすることである。

- 1) **企業が、トラッキングすべき医療機器(tracked devices)を製造又は輸入しているかどうかを確認しなさい。**

その企業が、医療機器のトラッキング規則(21 CFR Part 821)の対象になる医療機器を製造又は輸入しているかどうかを、管理責任者(又は指名された人)に質問しなさい。企業が、トラッキング規則の対象になる医療機器を、製造又は輸入していない場合は、あなたはトラッキングに関する査察を終了することができる。

企業がトラッキング規則の対象になる医療機器を製造又は輸入している場合は、管理責任者(又は指名された人)との議論又は確立された手順の審査を通じて、企業がトラッキングの義務を知っていることを検証しなさい。

企業が以下の義務を知っているかどうかを検証しなさい。

- 1) 事業から撤退した場合には、F D A に通知し、F D A の管区事務所にトラッキング記録のコピーを提供すること。
- 2) そのトラッキングすべき医療機器を流通させる企業に、トラッキング記録を移管すること。
- 3) 企業が事業を続ける場合は、企業が製造又は輸入を中止したトラッキングすべき医療機器のトラッキングを継続すること。

企業がトラッキングすべき医療機器が、他の企業から購入されたものであった場合、（該当する場合は）企業が1次製造業者のトラッキング記録又は同等の情報を、受領し保持していることを確認しなさい。

2) 21 CFR Part 821.25(c) の要求事項に従った、トラッキングのための文書化された標準操作手順（S O P）を企業が確立していることを検証しなさい。

企業の文書化されたトラッキングのS O Pを審査し、（可能であれば）それらが企業の以下の能力を規定していることを確認しなさい。

- 1) F D A からの要求があった後、3 仕事日以内に、患者まで流通していないトラッキングすべき医療機器の所在及び他の要求されるデータを特定する。
- 2) F D A からの要求を受領してから 10 仕事日以内に、患者まで流通されたトラッキングすべき医療機器の所在及び他の要求されるデータを特定する。

該当する場合、F D A に要求されているトラッキング情報が含まれているファイルを1 ~ 2 冊選び、821.25(a)(1)及び 821.25(a)(3)で要求されている適切な情報が適切なタイムフレームで提供されていたことを確認しなさい。

文書化されたトラッキングのS O Pが、収集・保全・トラッキングデータの監査に関する、821.25(a)、821.25(b)及び 821.25(c)の残りの要求事項を規定していることを確認しなさい。

3) 企業の品質保証プログラムの中に、21 CFR Part 821.25(c) で指定された適切なタイムフレーム内のトラッキングシステムの監査が含まれていることを検証しなさい。

監査手順が、トラッキングシステムの機能、及びシステム内でのデータの正確さ及び完全性の双方について規定していることを確認しなさい。

企業が、適切な間隔でトラッキングシステムの監査を実施していることを確認しなさい。（トラッキングの最初の3年間は、6ヶ月以内の間隔で行い、それ以降は1年以内の間隔とする）

注：品質監査結果の審査に関する当局の方針は、CPG 7151.02(CPG Manual Sub Chapter 130.300)に記述されている。この方針は、企業の品質監査結果を見ることを禁止している。しかしながら、監査が適切な間隔で実施されていることを証明する監査手順及び文書はF D A 査察の対象である。

生産及びプロセスの管理

査察の目的

1. 以下の内容の審査のために、プロセスを選択しなさい。
 - a. 工程問題の C A P A の指標；
 - b. よりリスクの高い医療機器の製造工程の使用；
 - c. 製品欠陥の原因となる、工程のリスクの程度；
 - d. そのプロセスに対する、その企業の熟知及び経験の不足；
 - e. 複合製品の製造プロセスの使用；
 - f. 工程技術とクラス分類の多様性；
 - g. 直近の査察で確認されなかった工程；
 - h. 指示により指定された他の適切な評価；

注：選択した工程が滅菌工程であった場合は、このハンドブックの「滅菌工程管理」の章に従って、工程を評価しなさい。

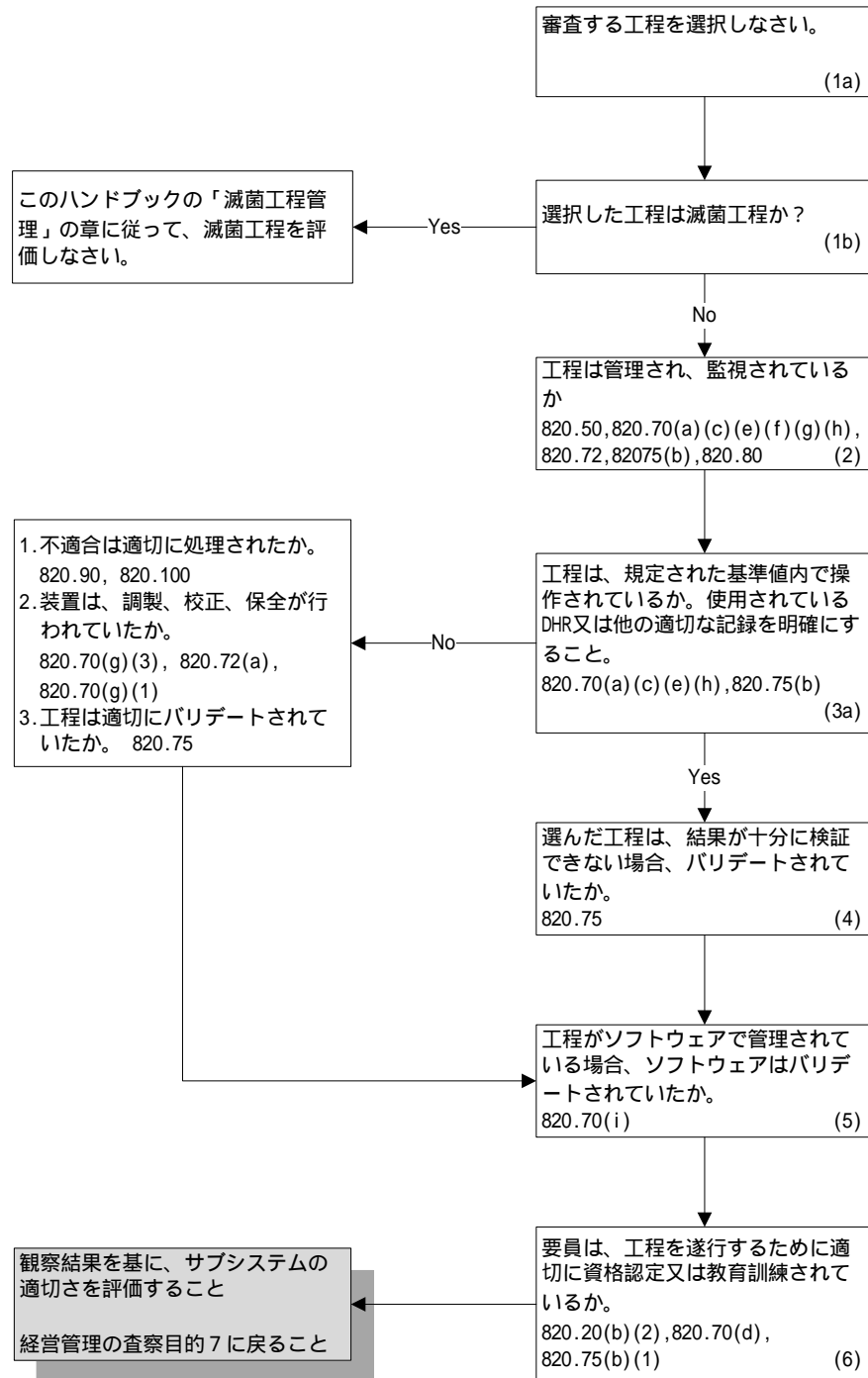
2. 選択された製造工程に用いる特定の手順、及び工程を管理し監視するための方法を審査しなさい。

その工程が管理され、監視されていることを検証しなさい。

注：管理・監視の手順は、環境及び汚染管理の方法と同様に、工程内及び／又は最終製品の合否判定を含んでいるかも知れない。

3. もしも D H R（工程管理、監視記録等を含む）を審査した結果、その工程が管理パラメータの範囲を外れていた場合、及び／又は不適合製品が存在していた場合は、
 - a. どの不適合についても、適切に処理されたことを確認しなさい。
 - b. 装置の調整、校正、保全について審査しなさい。
 - c. その工程が適切にバリデートされていたかどうかを確認するために、バリデーション結果をフルに評価しなさい。
4. 工程の審査の結果で十分に検証できなかった場合には、バリデーション結果を審査することにより工程がバリデートされていることを確認しなさい。
5. その工程がソフトウェアでコントロールされている場合は、ソフトウェアがバリデートされていたことを確認しなさい。
6. 職員がバリデートされた工程の作業を遂行すべく適切に資格認定されていること、又は完全にバリデートできるような結果をもたらす工程の作業を遂行すべく適切に訓練されていることを検証しなさい。

生産及びプロセス管理の判断フローチャート



生産及び工程の管理の叙述

目的 / 重要性

この製造及び工程管理サブシステムの目的は、規格に適合する製品を製造することである。規格に適合する医療機器を製造するのに適した工程を開発すること、それらのプロセスをバリデートする（又は結果を完全に検証する）こと、そして工程を監視し管理することは、規格に適合する医療機器を製造していることを保証するための助けになるステップである。

1. 以下の内容の審査のために、工程を選択しなさい。

- a. 工程問題の C A P A の指標；
- b. よりリスクの高い医療機器の製造工程の使用；
- c. 製品欠陥の原因となる、工程のリスクの程度；
- d. その工程に対する、その企業の熟知及び経験の不足；
- e. 複合製品の製造プロセスの使用；
- f. 工程技術とクラス分類の多様性；
- g. 直近の査察で確認されなかった工程；
- h. 指示により指定された他の適切な評価；

注：選択した工程が滅菌工程であった場合は、このハンドブックの「滅菌プロセス管理」の章に従って、工程を評価しなさい。

製造及び工程管理に関する Q S R の要求を満たすために、企業は、製造プロセス又は環境の結果として起こる医療機器の規格からの逸脱が何時起こるかを理解していなければならない。

製造又は環境の結果として医療機器の規格からの逸脱が起こり得るかどうかを確認するための会社のシステムについて、管理責任者（又は指名された人）と議論しなさい。企業は、製品及び工程のリスク分析を行うことにより、この要求を達成できるかも知れない。



この活動と重要な関連のあるものは、820.20 経営者の責任と 820.30 設計管理である。

工程又は環境の結果として医療機器の規格からの逸脱が起こり得る製造工程を評価するために、製造工程を選びなさい。評価のための製造工程の選択は、上記 a ~ h にリストアップされた領域の一つ以上から行うべきである。



この点を考慮する上で重要な関連があるのは、820.30(g)の設計の妥当性確認と、820.100 の是正処置及び予防処置である。

2. 選択された製造工程に用いる特定の手順、及び工程を管理し監視するための方法を審査しなさい。その工程が管理され、監視されていることを検証しなさい。

注：管理・監視の手順は、環境及び汚染管理の方法と同様に、工程内及び / 又は最終製品の合否判定を含む場合がある。

医療機器の仕様や全ての妥当性確認された工程からの逸脱が起きる可能性のある工程は、確立された手順書に従って監視し、管理されなければならない。工程がバリデーションされているからと言っても、工程の監視や管理に用いられる検証活動が不要であることを意味する訳ではない。バリデーションされた工程に関する検証活動の例としては、工程パラメータの審査、寸法検査、包装の性能の試験、無菌試験、及び E O 残留量の試験等がある。

選んだ工程について、確立された工程管理(当てはまる場合は、環境及び汚染管理)及び監視及び製品受入に関する、作業現場に保持されている手順書が、承認された D M R（又は引用されている文書：訳者注）の最新版であることを確認しなさい。多くの企業は最新版の管理文書のリストを保持している。このリストに照らして、D M R や作業現場に置かれている最新版の管理文書の検証ができる。

建物が、適切な設計をされ、必要な作業を遂行するための十分な空間を有していることを検証しなさい。

工程が現在、DMRに従って実施されていることが、その管理や監視によって示されていることを検証しなさい。これは作業標準や合否判定基準や管理図その他を確認するやり方で、作業現場で実施されるべきである。

作業現場にいる間に、重要な工程装置の一つ及び重要な検査・測定・又は試験装置（好ましくは、最終製品の受入活動に関するもの）の一つについて注目しなさい。査察の結論を出す前に、選んだ製造装置について有効な保全活動（予防保全、クリーン化、調整等）がスケジュール通りに行われていることを確認しなさい。同様に、検査・測定・試験装置が管理され校正されていることを確認しなさい。

注：管理及び監視の手順には、環境管理及び汚染管理のための測定と同様、工程内及び/又は最終医療機器の受入活動が含まれるかもしれない。

作業現場で工程管理や監視行動の審査を行った後、いくつかの最近の生産品のDHR（DHRには、監視及び管理の記録その他が含まれる）を選んで審査するために、サンプリング表を使用しなさい。その工程が一つ以上の交替番で動かされている場合には、あなたは全ての交替番について審査すべきである。その製品が、DMRに従って生産されていることを検証しなさい。

その検証は、購買管理及び、少なくとも一つの部品又は原料（好ましくは、その医療機器が適切に機能するために欠くことのできないもの）に関する受入活動に対する審査を含んでいなければならない。

加えて、その検証は、工程内及び最終製品の受入活動の審査及び、適用される場合、環境及び汚染管理の記録の審査を含んでいなければならない。工程及び環境の管理及び監視活動のためのサンプリング計画が、妥当な統計的原理に基づいていることを検証しなさい。

DHRを審査した結果、異常が見出されなかったら、査察目的4に進みなさい。

もし工程又は環境が管理されず監視されていない（管理や監視がなされていない、直近に承認された指標又は判定基準を外れて操作されている等）という証拠が観察されたら、それは生産及び工程管理の重大な欠陥であるかも知れない。



この問題を考える上で重要な関連を持つのは、文書・記録・変更の管理（820.40 文書管理、820.180 記録、820.181 機器原簿（DMR）、820.184 機器履歴簿（DHR））、設備及び装置の管理（820.72 検査・測定及び試験の装置）、物の管理（820.50 購買管理、820.60 識別、820.65 トレーサビリティ、820.80 受領、工程内及び最終製品の受入、820.86 受入の状態、820.130 包装、820.140 の取扱い、820.150 保管、820.160 流通）、及び820.250 統計的手法である。

3. **DHR（工程管理、監視記録等を含む）を審査した結果、その工程が管理パラメータの範囲を外れていた場合、及び/又は不適合製品が存在していた場合は、**
 - a. **全ての不適合が、適切に処理されたことを確認しなさい。**
 - b. **装置の調整、校正、保全について審査しなさい。**
 - c. **その工程が適切にバリデートされていたかどうかを確認するために、バリデーション結果をフルに評価しなさい。**

これらの活動に基づいて工程や製品の不適合が特定されたならば、この不適合が企業に認識され、適切に扱われ、CAPAシステムにインプットされていたかどうかを確認しなさい。（該当する場合）その企業のの不適合品管理や、その審査や、処分の活

動や、その他見つけれられた全てのC A P Aについて審査しなさい。もしも、その企業が工程や製品の不適合を認識しておらず、また適切なC A P A活動を実施していなければ、これは重大なC A P Aの欠陥になるかも知れない。

注：

- 1.企業が多くの製造工程を持っている場合、その企業の査察で繰り返し同じ工程を選ぶことを、査察官は避けるべきである。
- 2.選んだ工程が医療機器のラベリング工程であった場合は、820.120「医療機器のラベリング」の要求事項についても査察すること。

工程管理に用いる、企業の装置の調整・保全・校正の記録を審査しなさい。また、（該当する場合）監査目的4の叙述の中で注として記述したように、バリデーション結果について包括的に評価しなさい。これらの活動は、不適合の原因への更なる洞察力を提供するであろう。もしも、企業がこれらを認識し、見つけれられた不適合に対して適切なC A P Aを実行するならば、その品質システムは有効であったと言える。監査目的5に進みなさい。



これらのことを考える上で重要な関連のあるものは、是正処置及び予防処置や物の管理（820.90の不適合製品）、及び設備及び装置の管理（820.72の検査、測定及び試験装置の管理）である。

4. 工程の審査の結果で十分に検証できなかった場合には、バリデーションスタディを審査することにより工程がバリデートされていることを確認しなさい。

その工程の結果が完全に検証できる場合は、監査目的5に進みなさい。

選んだ工程がバリデーションを要求する場合は、確立されたプロセスバリデーションの手順書を審査しなさい。Q S Rは、普遍的なプロセスバリデーションの手順書を要求してはいない。従って、それぞれの独立した工程のプロセスバリデーションの手順書が確立されているかも知れない。Q S Rの中の「製品」の定義が、部品や中間製品及び最終製品を包含していることを忘れてはならない。（該当する場合）プロセスバリデーション結果のまとめ及び承認についての審査を通して、予め定められた仕様に適合する製品又は結果が、その工程で継続的に生み出されていることを示す証拠が得られることを確認しなさい。プロセスバリデーションに関する「結果」の一例は滅菌保証レベル（S A L）である。バリデーション結果のまとめや承認が該当しないなら、バリデーション結果の中で、客観的な証拠の審査をすることが必要になるであろう。

注：（D H Rやバリデーション結果のまとめの承認や業務分担やC A P Aシステムの審査を通して）バリデートされた工程に関する未解決の潜在的問題の徴候が見られた場合には、工程の監視や管理の審査に加えて、バリデーション結果に関する広範囲の審査が行われるべきである。この審査の中には以下の内容が含まれる。

- 1) 実証結果を導くために使用された計測器がバリデーションの実施前に適切に校正され、保全されていたことの確認；
- 2) 製品の仕様が予め定められていたか；
- 3) 試験サンプルのサンプリング計画は、妥当な統計的根拠に基づいて作られていたか；
- 4) 得られた証拠データは、予め定められた製品仕様に一貫して適合するものであったか；
- 5) 工程の管理限界に対するチャレンジテストが行われたか；

- 6) 工程装置は適切に据付けられ調整され保全されていたか；
- 7) 工程監視用の計測器は適切に校正され保全されていたか；
- 8) バリデートされた工程を変更する場合、適切に処理されたか；
- 9) 工程のオペレーターは、適切に認定されているか。

その工程で、予め定められた仕様に適合する製品や結果を一貫して生み出す能力がないことを示す証拠データが見つかった場合には、プロセスバリデーションの重大な不適合になる。

このことに関して重要な関係があるのは、経営者の責任（820.25の職員を含む）、設計管理（820.30(h)の設計の移管）、是正処置及び予防処置、設備及び装置の管理（820.72の検査・測定及び試験の装置）、及び820.250の統計的手法である。

5. その工程がソフトウェアでコントロールされている場合は、ソフトウェアがバリデートされていたことを確認しなさい。

そのプロセスがソフトウェアでコントロールされていない場合には、監査目的6に進みなさい。

選んだプロセスがソフトウェアにより自動化されている場合は、そのソフトウェアが使用者の要求及び意図した用途に対して適合していることを確認するために、ソフトウェアの要求仕様、ソフトウェアバリデーションのプロトコル、ソフトウェアバリデーションの活動、ソフトウェアの変更管理、及びソフトウェアバリデーション結果について審査しなさい。その工程で複合ソフトウェアが使用されていたら、重要度の高いもの一つについて審査しなさい。



このことに関して重要な関係があるのは、材料管理（820.50 購買管理）である。例えば、他社で開発されたソフトウェアについては、適切なソフトウェア及び品質要求が確立され供給者に提供されていたか、及びその要求が満たされていたことを購買データ（及びバリデーション結果）が示しているか、等を審査する必要がある。

6. 職員がバリデートされた工程の作業を遂行すべく適切に資格認定されていること、又は完全にバリデートできるような結果をもたらす工程の作業を遂行すべく適切に訓練されていることを検証しなさい。

サンプリング表を使用して、工程のオペレーター及び、その工程に関係するQC活動を行っている従業員の教育訓練及び資格認定の記録を、いくつか選びなさい。その工程が一つ以上の交替番で操業されている場合には、全ての交替番の教育訓練記録について審査すべきである。指定された権限を適切に遂行しなかった場合に、どんな製品欠陥が生じるかについて、従業員が把握しているかどうかを確認しなさい。QCに関する検査及び試験を行う従業員が、彼らの指定された権限を実行する上で遭遇する欠陥や誤りを把握しているかどうか確認しなさい。



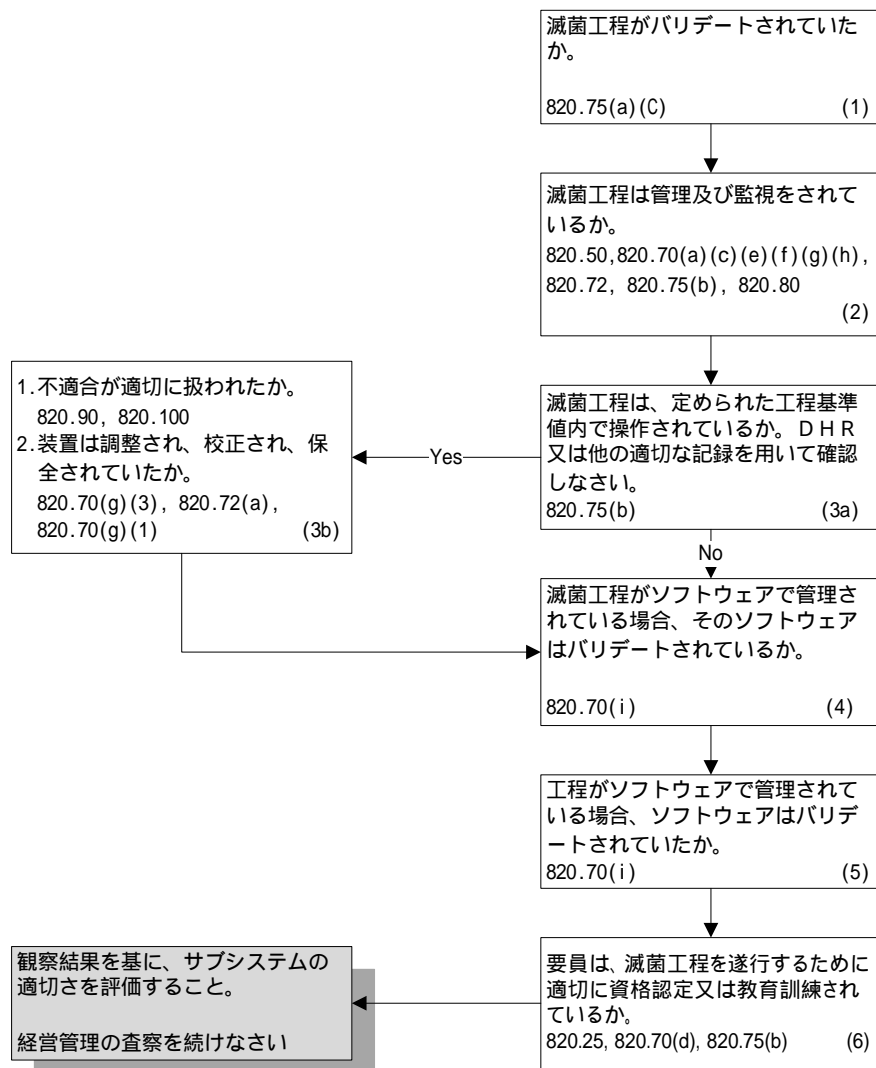
このことに重要な関係があるのは、経営者の責任（820.25 職員）である。

滅菌プロセスの管理

査察の目的

1. バリデーション結果を審査することにより、滅菌工程がバリデートされていることを確認しなさい。
2. 滅菌工程の中から選んだ特定の手順、及び工程の管理と監視の方法について審査しなさい。その工程が管理され、監視されていることを検証しなさい。
3. D H R（工程管理及び管理の記録、及び合否判定結果の記録等を含む）の審査により、滅菌工程が企業の管理範囲を外れていることが示された場合は、
 - a.不適合が適切に処理されていたかどうかを確認しなさい。そして、
 - b.装置の調整、校正、保全について審査しなさい。
4. 滅菌工程がソフトウェアによりコントロールされている場合には、ソフトウェアがバリデートされていたことを確認しなさい。
5. 滅菌工程に従事する職員が適切に資格認定され、訓練されていることを検証しなさい。

滅菌プロセス管理の判断フローチャート



目的 / 重要性

(滅菌プロセス管理を含む)生産及びプロセス管理サブシステムの目的は、仕様に適合する製品を生産することである。仕様に適合する製品を生産するための工程の開発を行う場合に、仕様への適合を保証するのは、その工程をバリデートすること(又は、その結果を完全に検証すること)、及びその工程を監視し管理することである。滅菌工程では、最も重要な仕様は要求される滅菌保証レベル(SAL)である。他の仕様としては、滅菌剤の残留量、エンドトキシンレベル等がある。

もしあなたが受託滅菌施設を査察する場合、以下の査察目的の2から5が適用され実施しなければならない。バリデーションに関する査察目的1は、プロセスのバリデーションに対してあらゆる責任を受託滅菌業者が持つと機器製造業者と受託滅菌業者の文書化した合意に示されている場合にのみ適用される。

1. バリデーション結果を審査することにより、滅菌工程がバリデートされていることを確認しなさい。

滅菌工程には、(確立された手順に従った)バリデーションスタディが要求される。

直近の査察で、完全なバリデーションスタディが行われていたと評価され、滅菌の有効性に影響するような重要な工程変更や製品の変更や包材の変更がなかった場合には、バリデーションの審査は(該当する場合は)バリデーション結果のまとめ及び承認に関して審査するだけでよい場合がある。

滅菌工程のバリデーションについて完全な評価を行う場合には、このハンドブックの「生産及び工程管理」の章の査察目的4に含まれる内容が適用される。滅菌工程のバリデーションに関する完全な査定には、以下のことに関する(客観的な証拠の審査を通しての)確立されたバリデーション手順及び検証が含まなければならない:

- (1)その製品のバイオバーデンに基づいて決められた滅菌パラメータにより、予め定められた滅菌保証レベル(SAL)が恒常的に達成できているか;
- (2)定められた滅菌パラメータは、製品や包装の性能に悪影響を与えていないか。

その滅菌工程パラメータが、予め定められた滅菌保証レベル(SAL)を恒常的に達成できることを示す客観的な証拠には、以下の文書化された記録が含まれる:

- (1)製品のバイオバーデンの測定結果;
- (2)工程パラメータ及び管理限界の確立;
- (3)バリデーションの合否判定基準の決定;
- (4)チャレンジテスト(例えば、EOG滅菌に於けるハーフサイクル運転、放射線滅菌に於ける検定線量の実験、無菌操作における培地充填試験);
- (5)予め定められた合否判定基準が満たされていることを示すために用いられた、工程管理・工程監視・受入活動の結果(管理図、バイオリジカルインジケータ、線量計等)

注:多くの企業は、承認された規格(例えば、AAMI/ANSI/ISO規格)として提供されたガイダンスに従って滅菌を行っている。これらの規格は、滅菌のタイプに応じて定められている。FDAは、これらの規格の多くについて認知している。このことは、FDAがこれらを許容できると見ていることを意味する。認知された滅菌規格のリストは、CDRHの以下のウェブサイトで見ることができる。

www.fda.gov/cdrh/modact/recstand.html

企業は、これらの規格に従うことを選択しているかも知れない。しかしながら、この規格への適合は、自由意志によるものである。その企業が、この承認された規格の中の一つに従うと主張する場合は、その規格の要求が満たされなければならない。企業が認知された規格に従わないと主張する場合は、その滅菌負荷のバリデーション及び滅菌操作に用いられる方法を支持する、科学的な根拠を提出しなければならない。

滅菌プロセスのパラメータが製品や包材に悪影響を与えないことに関する客観的証拠には、その滅菌プロセス、又は（該当する場合は）複数の滅菌プロセスで滅菌された製品及び包材の性能試験が含まれる。

滅菌プロセスが適切であることの定期的な確認（例えば、再バリデーション、滅菌線量の確認等）が行われていることを確認しなさい。滅菌プロセスが適切であることを定期的に確認した結果の記録を一つ審査しなさい。

注：多くの医療機器製造業者は、彼らの医療機器を滅菌するために外部滅菌業者を使っている。この場合この製造業者の設備で滅菌が行われなくても、最終製品の無菌性に関する製造業者の責任は回避されない。従って、外部滅菌業者を使っている製造業者を査察する時は、この製造業者が製品の無菌性に対する責任をもっていることを検証する必要がある。この製造業者は、その医療機器の滅菌及び滅菌バリデーション活動が行われる場所の如何にかかわらず、それらに関する文書記録をあなたに提供しなければならないので、査察目的の1から3は、このケースでも適用される。製造業者は外部滅菌業者のソフトウェアや職員に関する査察目的4及び5に関連する詳細な記録をもっていないかも知れないが、彼らは、外部滅菌業者の監査や訪問やその業者から受領した文書の審査を通じて、外部業者の活動が適切であったことを保証しなければならない。製造業者のQC担当職員の資格認定に関する査察目的5の内容は、査察中に確認されるべきである。

2. 滅菌工程の中から選んだ特定の手順、及び工程の管理と監視の方法について審査しなさい。その工程が管理され、監視されていることを検証しなさい。

滅菌工程はバリデートされなければならない。しかしながらこれは、工程の監視及び管理に用いられる活動の検証が不要であることを意味するものではない。

その場所で行われているのであれば、作業現場で保持されている滅菌工程・環境及び汚染管理・監視・受入活動の手順書が、DMRに含まれる最新版であることを確認しなさい。多くの企業は、最新版の管理文書の「マスターリスト」を持っている。DMRと作業現場で使用されている管理文書とを比較することにより、このリストを検証することができる。

建物が、適切な設計をされており、必要な作業を行うための十分な空間があることを検証しなさい。

その工程がDMRに基づいて運転されていることを確認するために、管理及び監視活動を検証しなさい。監視され管理される必要のある滅菌パラメータには、時間、温度、圧力、滅菌負荷の配置、及び湿度が含まれる。これらのパラメータのいくつかは、滅菌前、滅菌中、滅菌後の監視を必要とするかも知れない（例えば、EOG滅菌での前調整、調整、エア置換）。滅菌工程の監視及び管理に用いられる検証活動には、バイオバーデン試験、バイオリジカルインジケータ（BI）試験、ケミカルインジケータ（CI）試験、工程管理記録の審査、滅菌剤の残留量の試験、及びエンドトキシン試験が含まれる。加えて、滅菌に関する毎回の検査の中で、包装の完全性の検証が審査されなければならない。この監視及び管理活動の検証は、作業現場で、作業標準書や

製品受入の手順書や管理図等を審査することにより行われるべきである。

作業現場に居る間に、滅菌工程の重要な装置の一つ、及び検査・測定・又は試験のための重要な装置（好ましくは、最終製品の受入活動に使用するもの）の一つに注目しなさい。査察の結論を出す前に、選んだ滅菌工程の装置について適切な保全活動（予防保全、洗浄、及び調整等）がスケジュール通りに実施されていることを確認しなさい。同様に、検査・測定・試験の装置が管理され、校正されていることを確認しなさい。

作業現場で工程管理及び工程監視活動の審査を行った後に、最近の生産ロットの中から幾つかのDHR（DHRには、監視や管理の記録、受入試験の記録等が含まれる）をサンプリング表を使って選び、審査しなさい。その工程が一つ以上の交替番によって運転されているならば、全ての交替番のDHRについて審査すべきである。製品がDMRに従って滅菌されていることを検証しなさい。選んだDHRに対するあなたの審査には、工程パラメータの監視や、工程内及び最終製品の受入活動及びその結果を含む、全ての検証活動（上記を参照のこと）に対する審査が含まれているべきである。

あなたの評価には、その企業の購買管理及び、少なくとも一つの部品・原料・サービスに関わる受入活動に対する審査もまた含まれるべきである。それらの例としては、滅菌薬剤、滅菌インジケータ、外部滅菌業者又は外部試験機関から受けるサービスがある。

それに加えて、環境及び汚染管理の記録（例えば、バイオバーデンのサンプリング、試験、及び結果の記録）を審査しなさい。工程や環境の管理及び監視活動のためのサンプリング計画が、妥当な統計的原理に基づいていることを検証しなさい。

DHRの審査で異常が見られなければ、監査目的4に進みなさい。

工程や環境が管理及び監視をされていない（管理及び監視活動が行われていない、最新版の承認されたパラメータの範囲内で運転されていない等）ことを示す証拠が観察された場合には、それは生産及び工程管理に関する重大な不適合になり得る。



このことに重要な関係があるのは、以下の項目である：文書・記録及び変更管理（820.180 記録、820.181 機器原簿（DMR）、820.184 機器履歴簿（DHR）、820.40 の文書管理）；設備及び装置の管理（820.72 検査・測定・及び試験装置）；物の管理（820.50 購買管理、820.80 受領・工程内及び完成機器の受入、820.140 取扱い、820.150 の保管、820.160 の流通、820.250 の統計的手法、820.60 の識別、820.65 トレーサビリティ、820.86 受入れの状態）；820.130 の包装；及び820.250 統計的手法。

3. DHR（工程管理及び監視記録、及び合否判定結果の記録等を含む）の審査により、滅菌工程が企業の管理範囲を外れていることが示された場合は、

a. 不適合が適切に処理されていたかどうかを確認しなさい。そして、

b. 装置の調整、校正、保全について審査しなさい。

これらの活動によって製品又は工程の不適合が見つまっている場合には、その不適合が企業に認識され、適切に取り扱われ、CAPAシステムにインプットされていることを確認しなさい。

（該当する場合）その企業の不適合製品の管理、処分の活動、その他の見聞されたCAPAについて審査しなさい。CAPAに再検査が含まれる場合には、最初の検査結果を妥当でないと判定する時に用いられる理論的根拠を審査しなさい。CAPAに再滅菌が含まれる場合は、製品及び包装に対する再滅菌の影響が理解されていることを確認しなさい。例えば、再滅菌が適用可能であることを示すバリデーションが行われていたか、等の確認である。

企業の品質システムが、工程や製品の不適合を認識できるようになっていなかったり、適切なCAPAを実施できるようになっていなかった場合には、重大なCAPAに関する不適合になり得る。企業の工程の装置の調整・保全・校正に関する記録を審査しなさい。このことにより、不適合の原因に対する更なる洞察が可能になるかも知れない。

査察官が遭遇するかも知れない、工程及び製品の不適合管理や滅菌工程の不具合に例は以下のようなものがある：試験の不具合（例えば、BIが陽性になる、EO残留量が多い、バイオバーデンが多い、エンドトキシン試験不合格等）；パラメータの不具合（規定を外れた滞留時間、低い圧力、EO重量不足、湿度の不足等のような工程不具合）；及び包装の不具合である。包装の不具合は、滅菌工程パラメータの問題（真空）又は包装工程の問題（バリデーション、シーラーの条件設定等）を示すものであるかも知れない。



この点において重要な関係があるのは、是正処置予防処置、材料管理（820.90 不適合製品）、並びに施設及び環境管理（820.72 検査、測定、試験装置の管理）である

4. 滅菌工程がソフトウェアによりコントロールされている場合には、ソフトウェアがバリデートされていたことを確認しなさい。

選んだ滅菌工程がソフトウェアでコントロールされていない場合には、査察目的5に進みなさい。

滅菌工程がソフトウェアにより自動化されている場合には、そのソフトウェアが使用者のニーズ及び意図した使用に適合していることを確認するために、ソフトウェアの要求仕様書、ソフトウェアバリデーションのプロトコル、ソフトウェアバリデーション活動、ソフトウェアの変更管理、及びソフトウェアバリデーション結果について審査しなさい。滅菌工程に複合ソフトウェアで動くシステムが使用されている場合には、重要度の高いもの一つについて審査しなさい。



このことに重要な関連があるのは、物の管理（820.50 購買管理）である。例えば、他社で開発されたソフトウェアについては、適切なソフトウェア及び品質要求が確立され供給者に提供されていたか、及びその要求が満たされていたことを購買データ（及びバリデーション結果）が示しているか、等を審査する必要がある。

5. 滅菌工程に従事する職員が適切に資格認定され、訓練されていることを検証しなさい。

サンプリング表を用いて、滅菌工程に関連する工程オペレータ及びQC活動を行う従業員の教育訓練及び資格認定の記録を幾つか選びなさい。その工程が一つ以上の交替番で操業されている場合には、全ての交替番の教育訓練記録について審査すべきである。指定された権限を適切に遂行しなかった場合に、どんな製品欠陥が生じるかについて、従業員が把握しているかどうかを確認しなさい。QCに関する検査及び試験を行う従業員が、彼らの指定された権限を実行する上で遭遇する欠陥や誤りを把握しているかどうか確認しなさい。



このことに重要な関係があるのは、経営者の責任（820.25 職員）である。

注：以下のことに関する情報が、企業査察報告（EIR）として報告されなければならない。：

1. 会社で使用されている、全ての滅菌工程の特定（例えば、EOG、ガンマ線照射等）；
2. 包含されている滅菌工程の特定；
3. （該当する場合）その会社が滅菌工程に適用していると主張している承認された規格の特定；
4. 滅菌を行っている場所；
5. 滅菌サービスに関する責任分担（例えば、外部試験機関、外部滅菌業者、最終製品の製造業者、包装、ラベリング等）；
6. SAL；
7. パラメトリックリリースが適用されているか否か。

サンプリング計画の指示書：指示書と表

- 1) あなたが、真の問題を確かめたいと思っている度合に応じて、サンプリング表を選びなさい。例えば、あなたが生命維持のための医療機器のDHRを審査しようとしているのなら、あなたは表2（99%の信頼性）を選べば良い。低リスクの医療機器のDHRの審査のためであれば、表1（95%の信頼性）を選べば良い。
- 2) サンプルの数を選びなさい。サンプリングすべき記録の数が少なければ（約30以下）、全ての記録を審査しても良い。
- 3) 選ばれた記録のサンプルを審査しなさい。表の第1行目の数字*を超える数の不都合な状況が観察された場合には、全部のサンプルについて審査することを中止することができる。しかしながら、サンプル中の記録の全てを審査しない場合は、あなたは、観察された不都合な状況についての可能性のある不具合率をより良く理解する上で役に立つかもしれない追加情報を報告できないことになるか、又はあなたが現存する他の不都合な状況を認識できないことになる。

*あなたが、全てのサンプルの審査を完了する前に審査を終えることを選択する場合は、指示4に含まれる情報に加えて、審査終了前にどれだけの数の記録を審査したかを、EIRの中で報告しなさい。

注：サンプリング表及びサンプリングの数を選択する時に考慮すべき要因には、査察されている医療機器又はサンプリングされている記録についてのリスク及び、あなたが査察のその部分にどれだけの時間を割けるか、ということが含まれる。

- 4) この表を用いて選んだサンプルで、不都合な状況が観察された場合には、EIRの中で以下のことを報告しなさい*。
 - (a) サンプルを選んだ母集団に含まれる記録の総数
 - (b) あなたのサンプルを選ぶために使用した表番号
 - (c) あなたがサンプルを選ぶために使用した列番号
 - (d) 選ばれたサンプル数

* 指示4で要求される情報は、公式の処置の指摘(Official Action Indicated)の承認が考慮される時には何時でも、報告されなければならない。任意の処置又は処置不要と指摘した場合には、この情報を報告することは不要になるかもしれない。しかしながら、この報告の裁量権を行使するのは慎重にした方が良い。何故なら任意の処置の指摘の承認は、時としてOAIに変更されることがあるからである。

注：

A. QSRに対する「許容される」逸脱はない。遭遇したQSRからの逸脱の全ては、現行のFDAの方針及び手順に従って適切に扱われなければならない。「1 out of」及び「2 out of」の列を使用した場合、それは、適切なサンプル数に対してそれを超える数のQSRからの逸脱が許容されないということの意味するものではない。それは単に、通常どのくらいの数の問題が存在するかについて、まず理解させるために記載しているものである。

B. 可能であれば、全てのサンプルは無作為に選ばれるべきである。

表 1

二項式で作られた（二項分布に従った）サンプリング計画
二項式の信頼レベル

信頼限界 0.95		0 out of:	1 out of:	2 out of:
A	0.30ucl*	11	17	22
B	0.25ucl	13	20	27
C	0.20ucl	17	26	34
D	0.15ucl	23	35	46
E	0.10ucl	35	52	72
F	0.05ucl	72	115	157

*ucl=信頼上限レベル

表 2

二項式で作られた（二項分布に従った）サンプリング計画
二項式の信頼レベル

信頼限界 0.99		0 out of:	1 out of:	2 out of:
A	0.30ucl*	15	22	27
B	0.25ucl	19	27	34
C	0.20ucl	24	34	43
D	0.15ucl	35	47	59
E	0.10ucl	51	73	90
F	0.05ucl	107	161	190

*ucl=信頼上限レベル

確率と統計に関するCRCハンドブック：第2版

二項式によるサンプリングは、2種類の結果のみがあり得るような終点について判断を下すことを試みる場合に使用されて良い。（例えば、DHRが適合している、又はDHRが適合していない、というような）