

FORM483 _是正と回答書作成方法(例文付き)

2023 年 10 月 26 日 医療機器 QMS コンサルタント 矢部久雄

FDA 査察を受け FORM483 を発行されたら 15 営業日以内に回答書を提出する必要がある。重要なことは、回答のベースとなる是正をしっかりと行うことである。本資料では、どういう手順でどのような是正を行う必要があり、その上で回答書には何をどのように書くべきかを、例文を挙げて解説する。

なお、本資料を参考にしたことにより金銭的損害を含むなんらかの問題または損害が発生した場合、私は一切責任を負いません。

<目次>

1. 回答書に対する FDA の対応

- 1.1 参考(FDA の教育資料)
- 1.2 回答書をレビューする人は誰か
- 1.3 回答書に対して FDA が決定する事項

2. 必要な是正処置

- 2.1 製品安全性の立証(輸入停止処分の回避)
- 2.2 不適合の原因と影響範囲の調査
- 2.3 包括的な是正処置
- 2.4 QSR 820.100 (Corrective and Preventive Action) に従った是正処置の実施
- 2.5 是正処置の信憑性の立証

3. FORM483 受領後すぐに行うこと

- 3.1 回答書送付先の把握
- 3.2 トップへの報告
- 3.3 査察期間中の活動
- 3.4 是正活動および回答書作成の責任者
- 3.5 必要な活動を共通認識する
- 3.6 第 1 優先順位で対応していくことの了解を得る
- 3.7 Observation の認識、反論するか否かの仮決定
- 3.8 製品安全性の立証
- 3.9 Observation ごとの対応責任者のアサイン
- 3.10 Observation ごとの CAPA オープン
- 3.11 CAPA 概要の仮決定
- 3.12 外部コンサルタントの活用
- 3.13 英訳担当者の確保
- 3.14 現地在庫構築要否の決定

4. 初回回答書の書き方

- 4.1 本文の構成
- 4.2 各項の概要と例文
 - 4.2.1 日付と宛先

- 4.2.2 Subject
- 4.2.3 緒言
- 4.2.4 用語の説明
- 4.2.5 Observation への回答
 - 4.2.5.1 Observation の記載
 - 4.2.5.2 背景
 - 4.2.5.3 原因
 - 4.2.5.4 修正
 - 4.2.5.5 影響の調査と対応
 - 4.2.5.6 CAPA オープン
 - 4.2.5.7 CAPA の概要
 - 4.2.5.8 スケジュール表
- 4.2.6 Appendix リスト
- 4.2.7 トップのコミットメント
- 4.2.8 署名
 - 4.2.8.1 回答書本文
 - 4.2.8.2 Appendix

- 4.3 注意事項等
 - 4.3.1 公的規格、文献等の添付
 - 4.3.2 FDA や査察官を非難しない
 - 4.3.3 機密の指定
 - 4.3.4 ファイルの型式

5. 第 2 回以降の回答書

6. QMS レベルの向上に向けて

- 6.1 次の FDA 査察への準備
- 6.2 マネジメントレビューの実施(トップの教育)
- 6.3 他サイトへの展開

1. 回答書に対する FDA の対応

1.1 参考(FDA の教育資料)

FDA による教育資料(5th Annual FDA and the Changing Paradigm for HCT/P Regulation)には、以下が書かれている。

回答書の目的

- a) Warning Letter 等の行政処分リスクを軽減する。
- b) Observation を理解し認識したことを FDA に示す。
- c) 是正していくことを FDA にコミットする。
- d) FDA からの信頼を確立する。

効果的な回答書の書き方

- 1) できるだけ上位者のコミットメントを含める。
- 2) それぞれの Observation に対して独立して記載する。
- 3) Observation に同意するか不同意かを書く。
- 4) 完了した、または計画された是正処置を FDA に伝える。計画は;
 - ・具体的である
 - ・完全である
 - ・現実的である
 - ・FDA への約束を達成できる
 - ・影響を受ける製品に対処する。
- 5) 是正処置のタイムフレームを示す。
- 6) 是正処置を検証またはモニターする方法を示す。
- 7) リーズナブルかつ可能な場合は、是正処置の文書を提出する。
- 8) タイムリーに行う。

1.2 回答書をレビューする人は誰か

回答書のレビュアーは査察官ではない。FDA 本部の人 (Office of Compliance) である。その人は貴方の会社のことや製品のことはほとんど、または何も知らない。査察官が書いた報告書 (Establishment Inspection Report)、FORM483 と FORM483 回答書だけを元に下記 1.3 項のことを判断していく。(前回査察の資料も参考にすることも可能かもしれない。)

査察中に製造業者が査察官に述べたことはもとより、査察官が述べたこと(報告書には書かれないと思った方がよい)はここでは意味がない。査察中に SOP の改訂案を査察官に見せ、良い感触を得て、そのことを回答書に書いたとしても、だから Warning Letter が出されないとは言えない。レビュアーは査察官とは異なる、自分の基準で判断する。(そもそも是正処置は包括的である必要があり、SOP を改訂しただけでは不足である。)

出された Observation の内容が特定の製品に強くかかわる場合など、必要であれば(書くことによって有利になるならば)製品についての説明を回答書に書いてもよい。

1.3 回答書に対して FDA が決定する事項

FDA は FORM483 回答書を読んで、下記の(1)輸入停止処分の要否と(2)Warning Letter の要否を決定する。

(1) 輸入停止処分の要否

FDA による行政処分には、輸入停止(最も高い頻度で行われる)の他、販売停止、使用停止、回収の指示、罰金、PMA 審査の停止等がある。FDA は、アメリカに輸入され使用されている医療機器の安全性に問題があると判断した場合、アメリカ人の健康被害を防止するために、まずは輸入停止を行う。ある日突然に製品が税関を通過できなくなる。

これらの行政処分は通常は Warning Letter 発行時、または Warning Letter に対する回答書を読んでから決定されるが、それらを待たず、FORM483 回答書(初回回答書)を読んだ段階で決定されることがあり得る。従って、**輸入停止処分を回避するためには、初回回答書の内容が最も重要である。**

なお、安全性の問題が特定の製品のみであると判断された場合はその製品のみが輸入停止の対象となるが、全製品に共通すると判断された場合は全製品が対象となる。

例：出荷検査等に校正されていない試験設備が使用されていた。

- ・校正手順や管理体制が元々確立しておらず、製品によらず使用するすべての試験設備が校正不備の状態にあった → 全製品輸入停止
- ・特定の試験設備が未校正の状態にあり、特定の製品のみその試験設備を使用していた → その製品のみ輸入停止

(2) Warning Letter の要否

是正内容が不十分だったり是正が実際に行われるであろうことを信用できない場合は Warning Letter を発行する。同時に行政処分の要否を検討する。

2. 必要な是正処置

2.1 製品安全性の立証（輸入停止処分の回避）

2.1.1 製品安全性の立証

製品が安全であることを、客観的証拠を示して FDA に納得していただく。

初回回答書で立証を完了させることが望ましいが、不可能である場合は立証するための実現可能な計画および判定基準の詳細を初回回答書で提示する。

3.8 項参照。

2.1.2 出荷止め

安全性の確認が不十分な製品を出荷し続けること自体が問題である。FDA による輸入停止処分を回避する目的を兼ねて、自主的に出荷止めとし、その旨および解除基準を初回回答書で提示することが望ましい。可能な場合は初回回答書までに安全性を立証し、立証報告とともに出荷止めを解除した旨を報告する。（例：3.11.1 項 **事例 C**）

リコールすべき場合はリコールする。

2.2 不適合の原因と影響範囲の調査

調査を実施し、特定した原因と影響範囲を初回回答書で報告する。原因は FDA から見てリーズナブルである必要があり、かつ、初回回答書内で特定（断定）されている必要がある。

調査方法の詳細を回答書に含める必要はないが、概要を含めてもよい（含めなくてもよい）。

初回回答書で原因を特定できない場合は調査方法を回答書で説明していくことになるが、「その調査により原因がしっかりと特定されそれに対するしっかりした是正がなされていくはずだ」と FDA に信じてもらうのは簡単ではないだろう。Warning Letter の可能性が高まる。そういう場合は、中心である原因を初回回答書で特定してしまい、付随的な原因調査（およびそれに対する是正）を継続していく、ということにした方がよい。

ここで重要なことは憶測を書かないこと。憶測と受け取られるような書き方をしないこと。日本語は曖昧な表現が多いが、曖昧な表現は排除すること。FDA が求めていることは理論的に導かれ特定された問題の原因（真因）に対する適切な是正であり、憶測を書いてしまうと Warning Letter に繋がる可能性が高まる。

2.3 包括的な是正処置

(1) 包括的とは-1: 修正レベルではないけない。

事例 A: リコール手順書で、FDA へのリコール報告の期限を「Recall Initiation Date の翌日を 1 日目とする 10 営業日以内」としていた。正しくは「当日を 1 日目とする 10 営業日以内」である。手順書を改訂して「翌日」を「当日」に変更するのは修正レベルでありそれだけでは不足している。

(2) 包括的とは-2: 少なくとも該当する FDA Regulation (リコール報告ならば 21CFR Part 806 Reports of Corrections and Removals) の期限関係全体や 806 全体、QSR の条項(例:820.100)全体、該当する場合は関連する他の条項についても GAP を確認し必要な是正処置を実施する。どういう GAP がありどのような是正を行ったかを報告していく。GAP 確認の結果是正不要と判断した場合は、その旨を報告していく。

(3) 包括的とは-3: 手順書を改訂する場合は、改訂した手順書を教育し、手順書を発効させる。関連する記録様式も同様。IT システムを使用している場合は IT システムを改修し(バリデーションが必要)教育を行う。改訂した手順書、教育記録、バリデーション記録等を報告していく。

(4) 包括的とは-4: 不適合の影響を評価し、新たな基準に基づいて関連する過去の活動をレビューし、是正する (Remediation)。

事例: 3.11.3 項 是正処置番号 C4、D4

事例: CAPA の基準を変更した場合は、前回の FDA 査察以降(またはこの 2 年間)に実施した CAPA 要否判断 (CAPA 不要判断)をレビューし、新たな基準で要否を判断し直す。レビュー方法、結果と結論、新たにオープンした CAPA の番号を報告していく。(それらの CAPA がクローズするまで報告を続ける必要はない。)

2.4 QSR 820.100 (Corrective and Preventive Action) に従った是正処置の実施

CAPA オープン → 修正の実施 → 調査 → 是正処置の特定と計画 → 是正処置の実施 → 効果確認 → CAPA クローズ。

是正処置は QSR 820.100 CAPA 手順に従って実施する。そのことが回答書から読み取れる必要がある。

初回回答書に CAPA 番号を記載する。これは、次回の査察時に当該 CAPA ファイルを確認できます(確認してください)という意思表示にもなる。

2.5 是正処置の信憑性の立証

2.5.1 実施済みの是正処置

実施済みの是正処置が本当に、かつ完成度高く実施されたことを、客観的事実を提示することによって示す。

評価方法や判定基準、詳細な結果および結論を回答書で報告する。

例: 改訂した手順書の教育記録(4.2.5.7 項 是正処置番号 B2 参照)

2.5.2 実施予定の是正処置

適切な是正処置が本当に実施されるだろうと信頼してもらうために、計画を回答書で具体的に説明する。必要な場合は、評価方法や判定基準、その根拠を記載する。

責任者、実施期限、FDA への報告日程を回答書に記載する。

3. FORM483 受領後すぐに行うこと

回答期限は査察終了日の翌日を 1 日目とする 15 営業日(日本の祝日や会社独自の休業日は無視)であるので、初動が重要である。(とはいえ査察最終日は皆疲れ切っているので、査察終了後は休んでもよい。) Observation の件数にもよるが、以下のすべて(3.1 項は査察当日中)をできれば**査察終了の翌日～数日中に完了**させる。初動でできるだけ詳細な方針を固め、初回回答書作成に向けて関連部署が全力で走りだせるようにする。

3.1 回答書送付先の把握

回答書はレビュー担当部署のマネージャーに電子メールと郵送で送付する。15 営業日以内の送信記録(送信日時)と投函日記録(郵便局の判子)が必要である。査察日および送信日時は日本時間でよい(電子メール受領側の日時はアメリカの日時となる)。

査察が終了したら、**査察官が Firm を離れる前に**、当該 FORM483 を担当するレビューマネージャーの氏名、所属、郵送先住所、およびメールアドレスを教えてくれるよう査察官に依頼し承諾を得ておく。送信先メアドおよび送付先住所・氏名がわからなければ回答書を送付できない。1 週間しても査察官から情報メールがない場合はプッシュする。査察官のメールアドレスはオープニングの際などに名刺をもらっておく。

3.2 トップへの報告

製造子会社のトップ/Management with executive responsibility と Management Representative、および親会社の Management Representative は通常クロージングミーティングに参加するので FORM483 が出されたことを知っている。親会社のトップ/Management with executive responsibility に、FORM483 が出されたことをクロージングミーティング終了後直ちに報告する。

3.3 査察期間中の活動

毎日の終了時に Observation があるかを質問できる。答えてくれることもある。あると言われたら内容を確認し直ちに活動を開始する。

3.3.1 Observation の回避

査察期間中に査察官に時間をとっていただける場合は、Observation を回避するための活動を試みることができる。

(1)追加説明

査察官に対する正当な反論や、今は既に対処済みであることを示す。

事例 B: 管理値逸脱に対して不適合製品処理がされていなかった。

追加説明例: 管理値の設定・管理に関する公的な資料で管理値逸脱は不適合製品ではないことが書かれているものを探し出し、英訳して提示する。

事例○： 設計レビューに、レビューされる設計段階に直接の責任を持たないレビューアーが含まれていなかった。

追加説明例： 査察官が確認した設計レビュー記録には含まれていなかったが、その後確実に含めるよう手順書が改訂されており、記録様式も直接の責任を持たないレビューアーを明記するよう改訂されていることを示す。同時にそれに従った実施記録を示す。

(2) 是正実施および完了の提示

直接の是正を完了させてしまい、その証拠を示す。

事例 A： リコール手順書で、FDA へのリコール報告の期限を「Recall Initiation Date の翌日を 1 日目とする 10 営業日以内」としていた。正しくは「当日を 1 日目とする 10 営業日以内」である。

是正： リコール手順書をその部分だけ変更・承認してしまう。

追加説明： 改訂後のリコール手順書を提示し、是正が既に完了していることを示す。

注：CAPA をオープンした上で実施した方が良い。CAPA オープンしないで是正すると、QSR 820.100 CAPA に対する Observation とされる可能性がある。

参考： 査察中に査察官が問題点を指摘し始めたら、是正して行く旨を口頭でコミットすることは Observation の回避に有効なことが多い。

3.3.2 是正活動の開始

(1) 手順書改訂案の提示と同意獲得

手順書の改訂案を作成・英訳し査察官に提示し、そんなもので良いでしょうとの意見を得る。回答書に査察官の同意を得たと書く。(ただし、査察官がそんなもので良いでしょうと言っても、それは FDA の正式な見解にはならない。また、それだけでは包括的な是正にはならない。)

(2) 本3項の活動を、査察終了を待たずに開始する。

3.4 是正活動および回答書作成の責任者

注： 誰が責任者なのかを明確にしたり文書化する必要はないが、法的な背景を参考に紹介する。

親会社が HQ (Headquarters) 品質機能・HQ 開発機能を有し Specification Developer として FDA 施設登録を行い、製造子会社が Manufacturer または Contract Manufacturer として FDA 施設登録を行うことも多い。FDA が製造子会社を査察する場合、主対象は製造子会社であるが、親会社も参画・同席し、担当機能部分(例：設計管理、MDR、リコール)について回答するのが一般的であろう。

親会社が PMA/510(k)ホルダーである場合、親会社には PMA/510(k)ホルダーとして製造会社にコンプライアンスを確実にさせる法的責任がある。

親会社が製造子会社の Owner/Operator である場合も同様の責任がある。

また資本関係の観点からも、親会社には子会社を管理する責任がある。

製造子会社が査察を受け FORM483 を発行される場合、発行先は製造子会社となる。Observation の内容が親会社の責任範疇であっても(例：MDR)発行先は製造子会社となる。

是正活動および回答書作成における親会社と製造子会社の役割分担を明確にしておくべきである。基本的には、本人にその能力がある場合、親会社の Management Representative が実質的な責任者として是正活動および回答書作

成をリードすべきと私は考える。

3.5 必要な活動を共通認識する

初回答書作成までに行う必要があることは実に多く、第 1 優先順位で取り組む必要がある。

トップおよび主要メンバーがその必要性や行う必要がある活動の一般的概要について共通認識を持ち、その上で活動することが望ましい。手前みそであるが、本資料(等)を用いて共通認識を構築する。

3.6 第 1 優先順位で対応していくこととの了解を得る

必要な活動は品質機能、開発機能、製造機能その他にまたがる。過去の膨大なデータを収集・分析する必要がある場合があり、そのために製造活動や開発活動を停めてでも多くの要員を投入する必要がある場合がある。

手順書を改訂すれば再教育が必要となる。製造要員に再教育を実施するためには製造ラインを一時的に停める必要があるかもしれない。再教育が必要な全員に再教育を実施し、効果を確認し(試験を実施し)、その結果を FDA に報告する必要がある(4.2.5.7 項 是正処置番号 B2 参照)。

英語に堪能な人を英訳担当として他部署から急遽アサインする必要があるかもしれない。(3.13 項参照)

深夜残業や休日出勤は必至であり、労務管理上の対処も必要となる。

これらを含めて第 1 優先順位で取り組むこととのトップの了解を得る。

製造現場は製造ラインを停めることに反発するかもしれない。製造ラインを停める場合、挽回のために製造計画を変更する必要がある。出荷遅れとなる場合は営業部門に報告し了解・対応してもらう必要がある。必要であれば、第 1 優先順位で対応していくこと、および前記等への対応についてトップから直接アナウンスしてもらう。

3.7 Observation の認識、反論するかの仮決定

3.7.1 Observation の認識

出された Observation が直接的には何を問題視しており、具体例として取り上げられた問題文書・記録にはどこにどのような問題があったかを認識する。

以下の表(事例 A)は、使うまでもないが、使ってもよい。

Observation	概要	リコール報告の手順が確立していない
	内容	リコール報告の期限が正しく定められていない
	不適合となる条項	21CFR Part 806.10(b)
Evidence	文書・記録	リコール手順書(第〇版、現状のもの)
	条項、項目番号など	〇.〇項
	現状	FDA へのリコール報告の期限を「Recall Initiation Date の翌日を 1 日目とする 10 営業日以内」としていた
	問題点	正しくは「当日を 1 日目とする 10 営業日以内」

3.7.2 背景の認識

(1)査察中にそのような不適合が確認された背景を特定する。

(2)そのような背景を回答書に記載するか、どのように記載するかを仮設定する。

事例 A: リコール報告期限の誤り

- ・背景: 特になし。認識が誤っていた。(ただし Part 806 や FDA Guidance にも明記されていない。)
- ・回答書への記載: 記載しない。

事例 B: 管理値逸脱に対して不適合製品処理がされていなかった。

- ・背景: 査察官が製造パラメータの管理記録を確認したところ、管理値の逸脱があった。規格値の逸脱はなかったのに不適合製品処理は行われていなかった。査察官は QSR 820.90 不適合製品に対する不適合だと述べ、Observation を示唆した。管理値を逸脱しても不適合製品ではないと口頭で説明したが受入れられなかった。管理値に関する適切な説明資料(国際規格など)を提示できなかった。なお、管理値を逸脱した場合は調査と処置を行うことになる。この手順は不適合製品管理と同じであり、不適合製品管理の中で管理値の管理方法を定めることも可能である。不適合製品管理とは別に定めることも可能である。
- ・暫定的調査結果: 不適合製品手順書、製造工程設計手順書、プロセスバリデーション手順書のいずれにも管理値の設定手順および管理手順に関する記載はなく、管理値を逸脱しても不適合製品ではないことは記載されていなかった。これは、QSR 820.70(a)General に対する不適合であるとも言える。
- ・回答書への記載: 以下を記載していく。

管理値は規格値の内側に、規格値よりも狭く設定する。製造パラメータの変動をモニターし、なんらかの予防的対処の要否を検討するトリガーとして使用する。品質管理の基本的手法の一つである。管理値を逸脱しても規格値を逸脱していなければ不適合製品とはならないが、査察においてはこのことを上手く説明できなかった。

注: あくまでも会社としての回答を書く。Observation を招いた責任者の言い訳ではない。

注: FDA の受けが良いことを書く。FDA や査察官を非難することは書かない。

事例 C: 製品ソフトウェア設計変更時に validate されていなかった。(製品 X の設計変更番号〇〇について)

- ・背景: 不具合対策としてソフトウェア要求仕様を変更し、それに合わせてソフトウェアを変更した。Verify はしていたが validate していなかった。
- ・回答書への記載: 以下を記載していく。

製品 X について不具合が提起され、CAPA をオープンした。原因を調査した結果ソフトウェア要求仕様に問題が確認されたためソフトウェア要求仕様を変更した。ソフトウェアを変更し verify はしていたが(査察官が確認済み。記録番号 xxxxx)、validate していなかった。ソフトウェア開発手順書にはソフトウェア変更時には verify と validate の両方を実施するよう記載されていたが、担当者が verify と validate の違いを正しく理解しておらず、validate を怠っていた。ソフトウェア変更記録様式も verify と validate を明確に区別して記録するようになっていなかった。

事例 D: すべての製品要求仕様が検証されたことを確認できなかった。(製品 X について)

- ・背景: Traceability Matrix を作成する手順になっておらず、作成していなかった。検証する必要がある製品要求仕様をリスト化し、検証が完了したかを開発担当者がチェックすることにしていたがその手順を文書化していなかった。製品 X についても担当者がそのように管理していた。個人メモであり承認していなかったため、査察では提示しなかった。

・回答書への記載: 以下を記載していく。

Traceability Matrix を作成する手順になっていなかった。検証する必要がある製品要求仕様をリスト化し、検証が完了したかを開発担当者がチェックし管理していたが、その手順を文書化していなかった。製品 X についてもすべての製品要求仕様が検証されたことが担当者によって確認されていた。ただし承認されていなかったため、査察では提示しなかった。

3.7.3 反論するか の仮決定

Observation に対して異議がある時は反論したり、是正不要を主張することができる。

選択肢 1: 反論しないで是正する。

選択肢 2: 正当な根拠に基づいて反論しつつ是正する。

選択肢 3: 正当な根拠を示して反論し、是正不要を主張し、是正しない。

事例 A、C、D

選択肢 1 を採用する。

事例 B: 管理値逸脱に対して不適合製品処理がされていなかった。

選択肢 2 を採用する。管理値を逸脱しても規格値を逸脱していなければ不適合製品とはならない旨を主張しつつ、不適合製品手順書に管理値に関する説明を追加する。加えて不適合製品管理(QSR 820.90)全般および製造と工程の管理(QSR 820.70)全般について GAP 分析を行い、必要な是正を実施していく。(特に、記録様式を使い易く改良していく。)

3.8 製品安全性の立証

輸入停止処分を回避するために、製品が安全であることの正当な根拠を示す必要がある。何をもって安全だと結論付けるか、根拠案、作成する資料、調査方法、期待される調査結果、および初回回答書に含める Appendix を仮決定する。

再試験を実施する必要がある初回回答書までに再試験が完了しない場合は、実施していく再試験内容の詳細を初回回答書に書く。再試験が必要な製品の特定根拠、必要な再試験項目の選定根拠、抜き取り試験を行う場合は統計的根拠、不合格品が発生した場合の処置方法、日程などを記載し、「FDA が輸入停止処分を行わなくても安全が確保されるであろう」と FDA に信じていただく。

事例 A: リコール報告期限の誤り

不要

事例 B: 管理値逸脱に対して不適合製品処理がされていなかった。

根拠案	管理値だけでなく規格値をも逸脱した事例がないことを示す。	
調査	調査対象	管理値を設定していた全製品
	調査期間	過去 2 年間の管理値データ ○年○月○日～○年○月○日
	調査項目 1	管理値を設定していた製品数
	調査項目 2	管理値データの数
	調査項目 3	管理値を逸脱していたか 製品名、工程名、時期

		☐ 管理値のみ逸脱 ☐ 管理値と規格値を同時に逸脱 ・不適合製品管理番号： ・処置： ☐ 手直し、 ☐ 廃棄、 ☐ 選別、 ☐ 特別採用
	調査項目 4	管理値を逸脱した場合に採られた対処 ☐ 特になし ☐ 変更を加えた(変更内容：)
	調査項目 5	その後規格値を逸脱したか ☐ 逸脱なし ☐ 逸脱あり ・不適合製品管理番号： ・処置： ☐ 手直し、 ☐ 廃棄、 ☐ 選別、 ☐ 特別採用
	期待される調査結果	規格値を逸脱した事例がない、または規格値を逸脱した場合は不適合製品処理および適切な処置が行われ出荷されなかった。
	調査責任者	
	調査担当部署、人数	
	調査完了日	
初回回答書に含める Appendix	1	調査報告書(調査方法を含む)

事例 C： 製品ソフトウェア設計変更時に validate されていないかった。

根拠案	ソフトウェア要求仕様の変更を validate し、変更の妥当性を示す。 変更したソフトウェア要求仕様に対する verification は実施されており問題がないことを示す。	
実施する validation	対象製品	製品 X
	対象とするソフトウェア要求仕様	すべてのソフトウェア変更
	期待される結果	ソフトウェア変更の妥当性が確認された。
	Validation 責任者	
	Validation 担当部署、人数	
	Validation 完了日	
初回回答書に含める Appendix	1	Validation 報告書
	-	Verification 報告書は査察官が確認済みなので、その旨と記録番号を回答書本文に記載するに留め、Appendix としては添付しない。

事例 D： すべての製品要求仕様が検証されたことを確認できなかった。

根拠案	製品 X について、すべての製品要求仕様が検証されていたことを Traceability Matrix によって示す。Traceability Matrix 作成の手順および記録様式は是正処置番号 D1 で定めた手順および様式に従ったものとする。 米国で販売されているすべての製品について、すべての製品要求仕様が検証されたことを検証リストによって管理されていたことを示す。
-----	---

作 成 す る Traceability Matrix	対象製品	製品 X
	対象とする製品要求仕様	すべて
	項目	製品要求仕様番号、製品要求仕様項目名、検証手順書の文書番号、検証報告書の文書番号、検証者、検証日、承認者、承認日、検証結果
	期待される結果	製品出荷開始前にすべての製品要求仕様が検証され、すべて合格していた
	Traceability Matrix 作成責任者	
	作成担当部署、人数	
	作成完了日	
すべての製品 要求仕様が検 証されていたこ との確認	対象製品	米国で販売されている全製品 注： QSR ではクラス 1 機器の設計管理は免除されているが、FDA の信頼を得るためにクラス 1 機器についても確認する。
	対象とする記録	検証リスト
	判定基準	すべての製品要求仕様が検証済み
	調査責任者	
	調査担当部署、人数	
	調査完了日	
初回回答書に 含 め る Appendix	1	Traceability Matrix (作成手順を含む)
	2	検証リスト調査報告書 (作成手順を含む)
	3	製品 X の検証リスト (和文。生データとして)
	4	製品 X の検証リスト (英訳)

3.9 Observation ごとの対応責任者のアサイン

その Observation 領域に責任を持つ部門のそれなりの人を対応責任者とすることが筋かもしれないが、それらの人が CAPA に詳しいとは限らない。

CAPA 推進リーダーを含めて、能力がある人をアサインして権限を持たせる。品質部門のバックアップも必要。

例: 対応責任者のアサイン

事例	概要	責任部門	対応責任者
事例 A	リコール報告期限の誤り	品質部門	品質部門 ○○チームリーダー ○○さん
事例 B	管理値逸脱に対して不適合製品処理がされていなかった	製造部門	品質部門 △△チームリーダー △△さん
事例 C	製品ソフトウェア設計変更時に validate されていなかった	ソフトウェア開発部門	CAPA 推進リーダー ○○さん
事例 D	すべての製品要求仕様が検証されたことを確認できない	開発部門	開発部門 ○○チームリーダー ○○さん

3.10 Observation ごとの CAPA オープン

是正は CAPA 手順に従って行うので、まずは CAPA をオープンする。

CAPA オープン日(および CAPA 番号)を初回回答書に記載する。是正に対する意欲を FDA に示すうえで、CAPA オープン日はなるべく早い方がよい。できれば査察終了当日中、遅くとも翌日中にオープンしておく。

注： 1 週間もたってからオープンしたら、FDA はやる気を疑うかもしれない。2 週間もたってからオープンしたら、それだけで Warning Letter は出されないとは思いが、不信感を招くだろう。

3.11 CAPA 概要の仮決定

CAPA は通常、修正の実施、調査、是正処置(Remediation を含む)の決定と計画、是正処置の実施、効果確認、からなる。

3.11.1 修正

是正処置(=再発防止)を実施する前に、必要な修正を実施する。必要な修正とは、FDA から見た時に製造業者が患者の安全を確保するために実施すべきことを意味する。

修正の例

事例	概要	修正の例	初 回 回 答 書 に 含 め る Appendix
事例 A	リコール報告期限の誤り	1. リコール手順書のリコール報告期限を正しく修正する 2. 必要な教育と効果確認を行う 3. 改訂したリコール手順書を発効させる	1. 改訂したリコール手順書 2. 教育の効果確認記録
事例 B	管理値逸脱に対して不適合製品処理がされていなかった	(不適合製品が発生していないため修正は不要)	—
事例 C	製品ソフトウェア設計変更時に validate されていなかった	製品 X の出荷止め (validate されておらず、製品の安全性が担保されていないため) 製品 X の Validation 完了後に解除する	不要。 回答書本文に出荷止めした日と解除した日を書く。
事例 D	すべての製品要求仕様が検証されたことを確認できない	(出荷止めは不要。承認されてはいないもののすべての製品要求仕様が検証済みであることが確認されていたため。)	—

3.11.2 調査

原因と影響範囲を速やかに(一次)調査し、特定する。特定した原因を初回回答書に記載する。

二次調査として調査の範囲や深さを広げたものを後追いで実施してもよいが、調査が未完了であると Warning Letter を受けやすくなる。初回回答書までに調査が完了したことが明らかに不自然である場合以外は避けた方がよい。初回回答書以降に二次調査を行う場合は、調査方法や調査実施者(外部コンサルタントの活用が望ましい)を明記した方がよい。

調査結果の例

事例	概要	調査結果の例
事例 A	リコール報告期限の誤り	21CFR Part 806 やリコール関係の FDA Guidance 等、リコールに関する FDA Regulations の理解不足
事例 B	管理値逸脱に対して不適合製品処理がされていなかった	管理値管理と不適合製品管理の関係が文書化されていなかった。 管理値の設定と管理の手順自体も文書化されていなかった。
事例 C	製品ソフトウェア設計変更時に validate されていなかった	設計管理手順書、ソフトウェア開発手順書ともに製品ソフトウェア設計変更時に validate すべきことは記載されていた。ただし Software Validation と Software Verification の違いが明確には説明されていなかった。当該のソフトウェア変更担当者は Software Verification をもって Software Validation が完了したものと思い込んでしまった。 ソフトウェア変更管理の記録様式が Validation について曖昧な様式となっており、当該ソフトウェア変更のレビュアー、承認者共に Validation されていないことを発見できなかった。 ソフトウェア開発時は Verification だけでなく Validation を行う手順になっており、記録様式も明確になっていた。製品 X についても Validation が行われていた。
事例 D	すべての製品要求仕様が検証されたことを確認できない	検証する必要がある製品要求仕様をリスト化し、検証が完了したかをチェックし管理していたが、手順が文書化されていなかった。管理記録は個人メモであり、承認されていなかった。 Traceability Matrix を作成する手順になっていなかった。 Traceability Matrix の様式も定められていなかった。

3.11.3 是正処置 (Remediation を含む) の仮決定と計画 (初回回答までにどこまで完了させるかを含む) 実施していく是正処置の概要を決定する。

必要な場合は、試験方法の validation、process validation、software validation 等を実施する。

是正処置番号： 回答書における番号

概要： 何を実施していくのか、FDA レビュアーが理解し納得していただけるレベルの概要。回答書では以下の表をベースに本文で説明する。

責任者： 氏名、所属と役職

日程： FORM483 対応の CAPA は、他の既存の取組中の CAPA は後回しにして、最優先で取り組む。非現実的な日程ではなく、真因を踏まえた、reasonable な範疇で急いだ日程とする。基本的な是正処置は初回回答までに完了させ、初回回答書で実施した是正処置を報告した方が良い。計画だけでは Warning Letter を招きやすい。

事例 A: リコール報告期限の誤り

是 正 処 置 番号	名称	概要	責任者	日程	初 回 回 答 ま で か
A1	リコール手順書の改訂	リコールに関連する FDA Regulations に対する手順書全体の GAP 分析を行い、必要な変更を実施する	氏名 RA Team Leader	○年○月	(注)
A2	改訂したリコール手順書の教育	リコール業務に携わるすべての要員への教育を実施する。教育効果は試験で確認する。	氏名 RA Team Leader	○年○月	
A3	改訂したリコール手順書の発効	改訂したリコール手順書を発効させる。	氏名 標準化委員長	○年○月 (注: 初回回答後 1 ヶ月以内)	
A4	内部監査	リコール関連業務全般を監査する	氏名 内部監査委員長	○年○月 (注: 初回回答書提出 4 ヶ月後頃)	
-	外部監査	外部コンサルタントによりリコール関連を含む QMS 全般を監査する	氏名 RA Team Leader	○年○月 (注: 初回回答書提出 6 ヶ月後頃)	

注: Observation がこれ 1 件だけの場合は初回回答書までに完了させる。

事例 B: 管理値逸脱に対して不適合製品処理がされていなかった

是 正 処 置 番号	名称	概要	責任者	日程	初 回 回 答 ま で か
B1	不適合製品手順書等の改訂	管理値逸脱に対する対処方法(不適合製品管理との関係)を盛り込む。併せて QSR 820.90 全体との GAP 分析を行い、必要な変更を実施する。 不適合製品管理の記録様式を改訂する。	氏名 RA Team Leader	○年○月○日	○
B2	改訂した不適合製品手順書等の教育	管理値管理および不適合製品管理業務に携わるすべての要員への教育を実施する。教育効果は試験で確認する。	氏名 RA Team Leader	○年○月	
B3	改訂した不適合製品手順書等の発効	改訂した不適合製品手順書および記録様式を発効させる。	氏名 標準化委員長	○年○月 (注: 初回回答後 1 ヶ月以内)	

B4	製造工程設計管理手順書の改訂等	管理値の設定、監視および逸脱時の対応方法を盛り込む。 管理値逸脱管理に対する記録様式を制定する。	氏名 CAPA Leader	○年○月	
B5	改訂した製造工程設計管理手順書等の教育	管理値管理業務に携わるすべての要員への教育を実施する。教育効果は試験で確認する。	氏名 CAPA Leader	○年○月	
B6	改訂した製造工程設計管理手順書等の発効	改訂した製造工程設計管理手順書および制定した記録様式を発効させる。	氏名 標準化委員長	○年○月 (注:初回回答後 1 ヶ月以内)	
B7	内部監査	管理値関連業務および不適合製品関連業務全般を監査する	氏名 内部監査委員長	○年○月	
-	外部監査	外部コンサルタントにより管理値関連業務および不適合製品関連業務を含む QMS 全般を監査する	氏名 RA Team Leader	○年○月	

事例 C: 製品ソフトウェア設計変更時に validate されていなかった

是 正 処 置 番号	名称	概要	責任者	日程	初 回 回 答 ま で か
C1	ソフトウェア開発手順書等の改訂(第 1 段階)	Software Validation と Software Verification の違いを含めて、ソフトウェア開発手順書の Software Validation に関する記載、特にソフトウェア変更時の手順を強化する。 ソフトウェア変更管理の記録様式を改訂し、Software Verification と Software Validation を明確に区別して記録するようにする。	氏名 ソフトウェア開発 Team Leader	○年○月○日	○
C2	改訂したソフトウェア開発手順書等の教育	ソフトウェア開発業務に携わるすべての要員への教育を実施する。教育効果は試験で確認する。	氏名 ソフトウェア開発 Team Leader	○年○月	
C3	改訂したソフトウェア開発手順書等の発効	改訂したソフトウェア開発手順書および記録様式を発効させる。	氏名 標準化委員長	○年○月 (注:初回回答後 1 ヶ月以内)	
C4	ソフトウェア変更に対する Software Validation	過去 5 年間(注)に行われた、製品 X を含む製品ソフトウェアの変更に対する Software Validation を実施する。 (注:米国向けの全製品全期間に対して実	氏名 ソフトウェア開発 Team Leader	○年○月 (注:初回回答後 2 ヶ月以内)	

		施してもよいが、品質状況を踏まえて 5 年間とする。2 年間では短いと思われる。製品 X については既に実施したが、新たな手順書および記録様式に従って再度実施する。)			
C5	ソフトウェア開発手順書の改訂(第 2 段階)	ソフトウェア開発全般に関連する FDA Regulations に対する手順書全体の GAP 分析を行い、必要な変更を実施する。記録様式の制定・改訂が必要な場合は実施する。	氏名 ソフトウェア開発 Team Leader	○年○月	
C6	改訂したソフトウェア開発手順書の教育	ソフトウェア開発業務に携わるすべての要員への教育を実施する。教育効果は試験で確認する。	氏名 ソフトウェア開発 Team Leader	○年○月	
C7	改訂したソフトウェア開発手順書等の発効	改訂したソフトウェア開発手順書を発効させる。	氏名 標準化委員長	○ 年 ○ 月 (注: 初回回答後 3 ヶ月以内)	
C8	内部監査	ソフトウェア開発関連業務全般を監査する	氏名 内部監査委員長	○年○月	
-	外部監査	外部コンサルタントによりソフトウェア開発関連業務を含む QMS 全般を監査する	氏名 RA Team Leader	○年○月	

事例 D: すべての製品要求仕様が検証されたことを確認できない

是 正 処 置 番号	名称	概要	責任者	日程	初 回 回 答 ま で か
D1	設計管理手順書の改訂等(第 1 段階)	Traceability Matrix を作成する手順を追加する。 Traceability Matrix の記録様式を制定する。	氏名 開 発 Team Leader	○年○月○ 日	○
D2	改訂した設計管理手順書等の教育	設計開発業務に携わるすべての要員への教育を実施する。教育効果は試験で確認する。	氏名 開 発 Team Leader	○年○月	
D3	改訂した設計管理手順書等の発効	改訂した設計管理手順書および制定した記録様式を発効させる。	氏名 標準化委員長	○年○月 (注: 初回回答後 1 ヶ月以内)	
D4	製 品 X 以 外 の Traceability Matrix の作成	クラス 3 機器については米国向け全製品、 クラス 2 機器については過去 5 年間(注) に 上 市 さ れ た 全 製 品 の Traceability	氏名 開 発 Team Leader	クラス 3 機 器:: ○年○ 月	

		Matrix の作成 (注:製品ライフサイクルを考慮し 5 年間とする。)		(注:初回回答後 1 ヶ月以内) クラス 2 機器:○年○月 (注:初回回答後 2 ヶ月以内)	
D5	設計管理手順書の改訂(第 2 段階)	設計管理に関連する FDA Regulations に対する手順書全体の GAP 分析を行い、必要な変更を実施する。 記録様式の制定・改訂が必要な場合は実施する。	氏名 開発 Team Leader	○年○月	
D6	改訂した設計管理手順書等の教育	設計開発業務に携わるすべての要員への教育を実施する。教育効果は試験で確認する。	氏名 開発 Team Leader	○年○月	
D7	改訂した設計管理手順書等の発効	改訂した設計管理手順書および記録様式を発効させる。	氏名 標準化委員長	○年○月 (注:初回回答後 3 ヶ月以内)	
D8	内部監査	設計開発関連業務全般を監査する	氏名 内部監査委員長	○年○月	
-	外部監査	外部コンサルタントにより設計開発関連業務を含む QMS 全般を監査する	氏名 RA Team Leader	○年○月	

この計画に従って全力・全速力で活動する。

3.11.4 効果確認

効果確認は、QMS に関しては内部監査が一般的。

加えて、外部コンサルタントによる外部監査を実施するとよい。FDA は外部コンサルタントの活用を推奨している。

3.12 外部コンサルタントの活用

FDA 査察の通知を受けた段階で外部コンサルタントと契約した方がベターです。査察への同席は問題ない、またはベターです。査察官が外部コンサルタントの同席を問題視することはない。

未契約の場合は、FORM483 を受けたら直ちに契約し、回答書レビューを受けたり、そもそもどのような是正処置や輸入停止処分回避活動が必要かのアドバイスを受けた方がよい。

米国子会社(または米国親会社)が FDA 査察に精通している場合は、彼らの助言を得た方がよい。子会社から助言を受けることは恥ではない。

3.13 英訳担当者の確保

提出する資料(手順書、報告書)は全文を英訳する必要がある、英訳の量は膨大になる。外部の英訳業者を使ってもよいが、内部で最終チェックする。回答までに時間がなくギリギリでの修正も入るので社内の英訳担当はその意味でも必要。

FDA が用いている用語を必ず使用する。日本語は意味不明のまま用いていることがあるので注意が必要。社内では通用しない社内用語の直訳は論外。

英訳がヘタで何をしようとしているのか FDA が理解できない場合は Warning Letter の可能性が高まる。

3.14 現地在庫構築要否の決定

輸入停止処分を受けても現地在庫は販売継続が可能。

自社の QMS や活動状況に自信がない場合は、査察通知を受けた段階で現地在庫構築または国内在庫構築、そのための増産を検討してもよい。査察の結果を見て輸入停止処分が危惧される場合は現地在庫構築を検討してもよい。

輸入停止処分が下されるかどうかは Observation の内容および(初回)回答書の出来次第。

MDR に関する Observation が出された場合は基本的に Warning Letter が出されるが、それ以外の Observation の場合、感覚的には Observation 件数が 2 件までの場合は Warning Letter は出されない。Observation 件数が多ければ Warning Letter が出される可能性が高まる。

Warning Letter が出されると、感覚的には 40%程度が輸入停止処分を受ける。

4. 初回回答書の書き方

4.1 本文の構成

注: Cover Letter、本文、Appendix という構成でもよいが、ここでは本文と Appendix という構成を想定している。

- ・日付と宛先、こちらの連絡先
- ・Subject
- ・緒言
- ・用語の説明 (必要な場合。レビュアーはすべての医療機器分野や技術、ISO や IEC に精通しているわけではない。)
- ・Observation への回答 (Observation ごとに繰り返す)
 - ・Observation 文言の記載
 - ・背景および Observation の理解と認識 (不同意の場合はその旨および理由も)
 - ・原因
 - ・実施した修正
 - ・影響の調査と対応
 - ・CAPA オープン
 - ・各是正処置の概要(実施済みかこれからかも)
 - ・スケジュール表 (初回以降の回答書提出予定日も)

- ・Appendix リスト
- ・トップのコミットメント
- ・署名

4.2 各項の概要と例文

4.2.1 日付と宛先

- ・3.1 項で入手した回答書の送信先(レビューマネージャーの氏名、所属、役職)
- ・回答書作成日(=送信日)
- ・窓口担当者名、所属、役職、メアド

4.2.2 Subject

<例文>

Re: FORM483 Dated Month Day, Year

4.2.3 緒言

注: Introduction などと書く必要はない。

- ・このレターが何であるか(回答書である)の説明、査察および FORM483 の特定
- ・FORM483 を Appendix として添付する
- ・FDA Regulations を遵守していくことのコミットメント

<例文>

我々は Month Day, Year から Month Day, Year の間、査察官〇〇による査察を受け、Month Day, Year 付けの FORM483 を受領した。当該 FORM483 を Appendix〇として添付する。我々は FDA Regulations を全力で遵守し、観察事項に対する包括的かつ積極的な是正処置を講じていく。以下に我々が既に行った、および今後行っていく努力を示す。

注: 4.2.4 項以降は、**事例 B** の Observation が 1 件だけ出された場合の例文である。

4.2.4 用語の説明

管理図

管理値

規格値

4.2.5 Observation への回答

FORM483 に Observation が複数ある場合、ルール上は重要度が高いものから並べられている。回答書では FORM483 に書かれた順番に回答する。

4.2.5.1 Observation の記載

受領した Observation を記載するとともに Appendix として添付する。

<例文>

受領した Observation を以下に記載する。また、Appendix O として添付する。

Observation 1

不適合製品の手順が確立していない。

Specifically、Your Firm は製品 X の〇〇について管理パラメータ〇〇の管理値を設定している。記録〇〇では〇年〇月〇日に観測データが管理値を逸脱していたが、不適合製品処理が行われなかった。...

4.2.5.2 背景

<例文>

管理値は規格値の内側に、規格値よりも狭く設定する。製造パラメータの変動をモニターし、なんらかの予防的対処の要否を検討するトリガーとして使用する。品質管理の基本的手法の一つである。管理値を逸脱しても規格値を逸脱していなければ不適合製品とはならないが、査察においてはこのことを上手く説明できなかった。

4.2.5.3 原因

<例文>

関連する手順書(不適合製品、製造工程設計管理、プロセスバリデーション)を特定およびレビューし、原因を特定した。管理値の設定と管理は品質管理の基本的手法の一つであり、担当者は当たり前のこととして実施してしまっていた。管理値の設定と管理の手順が文書化されておらず、また、不適合製品管理との関係も文書化されていなかった。

4.2.5.4 修正

注: 事例 B は該当しない。

<例文(事例 C)>

Software 変更に対する Software Validation が実施されていなかったため、〇年〇月〇日に製品 X を出荷止めとした。〇年〇月〇日に Software Validation が完了し問題ないことが確認されたため(Appendix O として添付する)、同日に出荷止めを解除した。

4.2.5.5 影響の調査と対応

注: この部分は輸入停止処分を回避することが目的。もっと前に書いてもよいが、適切な場所が難しいので、この順番にした。

<例文>

査察官に指摘された事例は、管理値を逸脱していたものの規格値は逸脱していなかった。管理値を設定していた全製品について、(i)管理値だけでなく規格値を逸脱した場合があったか、(ii)その場合、不適合製品処理が適切に行われていたか、(iii)管理値のみ逸脱した場合、適切な処理がされていたか、を調査した。

結果: (i)管理値だけでなく規格値をも逸脱した場合はなかった。(ii)N/A。(iii)管理値のみ逸脱した場合、適切な処理がされていた。

調査方法および詳細な調査結果を Appendix O として添付する。

4.2.5.6 CAPA オープン

<例文>

〇年〇月〇日に CAPA をオープンした(CAPA 番号: 〇〇-〇〇)。前記原因調査及び規格値の逸脱等の調査も当該 CAPA の一環として行った。

4.2.5.7 CAPA の概要

FORM483に Observation が複数ある場合、ルール上は重要度が高いものから並べられている。CAPA の実施に際しては、重要な物を優先させるように計画する。

一方で、順番が後の方の Observation であっても、初回回答までに何も行われていないと Warning Letter を招きやすいので、直接的な是正は完了させておくべきである。

実施済みの是正処置とこれから実施していく是正処置を明確に区別して記載する。

<例文>

<完了済みの是正処置>

是正処置番号 B1: 不適合製品手順書および不適合製品管理記録様式の改訂

不適合製品手順書に、管理値逸脱に対する対処方法(不適合製品管理との関係)を盛り込んだ。併せて QSR 820.90 全体との GAP をレビューし、必要な変更を盛り込んだ。主な変更内容を Appendix O として添付する。改訂後の不適合製品手順書を Appendix O として、改訂後の不適合製品管理記録様式を Appendix O として添付する。

注: Observation で指摘された(直接の)問題以外に法規制への逸脱を発見した場合は、その旨と、原因、実施した是正内容を書く。

注: 手順書を添付する場合は、英語版のみでよい。必ず全文を英訳して提供する。変更部分のみの英訳では不足。

注: 教育記録や調査報告書も英語版のみでよい。

注: 生データを添付する場合は、生データ(日本語版)と英訳の両方とする。

<これから実施していく是正処置>

是正処置番号 B2: 改訂した不適合製品手順書および不適合製品管理記録様式の教育

管理値管理および不適合製品管理業務に携わるすべての要員への教育を実施していく。教育効果を試験で確認していく。計画期日: ○年○月。教育記録を○年○月に FDA に報告していく。

注: FDA への教育実施報告書には以下を含める。教育の概要、教育実施者、実施日、実施場所、効果確認方法(試験方法)の概要(合格基準を含む)、効果確認結果(被教育者全員の氏名、所属、得点、合格判定結果。1000 人いたら 1000 人分。)

是正処置番号 B3: 改訂した不適合製品手順書および不適合製品管理記録様式の発効

改訂した不適合製品手順書および不適合製品管理記録様式を発効させる。計画期日: ○年○月。

是正処置番号 B4: 製造工程設計管理手順書の改訂および管理値逸脱管理記録様式の制定

製造工程設計管理手順書を改訂し、管理値の設定・監視手順および管理値逸脱時の対応手順を盛り込んでいく。また、管理値逸脱管理記録様式を制定していく。計画期日: ○年○月。改訂した製造工程設計管理手順書および制定した管理値逸脱管理記録様式を○年○月に FDA に報告していく。

是正処置番号 B5: 改訂した製造工程設計管理手順書および制定した管理値逸脱管理記録様式の教育

製造工程設計および管理値設定・管理に携わるすべての要員への教育を実施していく。教育効果を試験で確認していく。計画期日: ○年○月。教育記録を○年○月に FDA に報告していく。

是正処置番号 B6: 改訂した製造工程設計管理手順書および制定した管理値逸脱管理記録様式の発効
改訂した製造工程設計管理手順書および制定した管理値逸脱管理記録様式を発効させる。計画期日:○年○月。

是正処置番号 B7: 内部監査

管理値逸脱時を含む管理値設定・管理を含む製造工程設計業務全般、および不適合製品管理業務全般について内部監査を実施していく。計画:○年○月。監査結果の概要を○年○月に FDA に報告していく。

是正処置番号 B8: 外部監査

外部コンサルタントにより、製造工程設計および不適合製品管理を含む QMS 全般を監査していく。計画:○年○月。監査結果の概要を○年○月に FDA に報告していく。

注:外部コンサルタントとして誰を(どの会社を)使っていくかが決まっている場合は、その社名、住所等を書く。その会社の能力評価に関する説明も書く。その会社のホームページのコピーを Appendix として添付する。(膨大な場合は URL の記載だけでもよい。)

上記のすべてを完了させた後に CAPA をクローズしていく。ただし、内部監査または外部監査で製造工程設計または不適合製品管理について不適合が発見された場合は、それへの是正処置を完了させた後に CAPA をクローズしていく。それへの是正処置についても FDA に報告していく。製造工程設計および不適合製品管理以外について不適合が発見された場合は、新たな CAPA をオープンし、本件 CAPA はクローズしていく。

4.2.5.8 スケジュール表

<例文>

No.	Action Items (注 1)	Responsibility (注 2)	Planned Completion Date (注 3)	Progress Report to FDA (注 4)
-	CAPA オープン	氏名 RA Team Leader	Completed	This Letter
-	規格値逸脱調査	氏名 製造 Team Leader	Completed	This Letter Appendix O
B1	不適合製品手順書の改訂	氏名 RA Team Leader	Completed	This Letter Appendix O
B2	改訂した不適合製品手順書の教育	氏名 RA Team Leader	○月○年	○月○年
B3	改訂した不適合製品手順書の発効	氏名 標準化委員長	○月○年	○月○年
B4	製造工程設計手順書の改訂	氏名 CAPA Leader	○月○年	○月○年
B5	改訂した製造工程設計手順書の教育	氏名 CAPA Leader	○月○年	○月○年
B6	改訂した製造工程設計手順書の発効	氏名 標準化委員長	○月○年	○月○年
B7	内部監査	氏名 内部監査委員長	○月○年	○月○年

B8	外部監査	氏名 RA Team Leader	○月○年	○月○年
-	CAPA クローズ	氏名 RA Team Leader	○月○年	○月○年

注 1: 恒久対策に時間がかかる場合は暫定対策と恒久対策に分ける。暫定対策でコンプライアンスを確保する。大規模な IT システムの導入など長い期間を要するものは、それを FDA に報告し始めると報告完了までにそれと同等の時間がかかる。更に、大規模な IT システムの導入は期間が延長したり失敗することもある。可能な場合は(それで FDA が納得してくれるであろう場合は)、「IT システムの導入を検討して行く」レベルに留めた方が良いかもしれない。

注 2: 規模が小さい会社の場合、特定の個人が多くの職責を担っていたり、肩書と担当業務が一致しないことがある。その場合は、それらの人がどのような業務を担っているかをリストを作って説明するとよい。目的は FDA に疑いを持たれず、信頼されるため。

注 3: 3.11.3 項参照

注 4: 基本は 1~1.5 ヶ月に 1 度。会社の夏休みなども考慮し、実行可能なスケジュールを設定する。内部監査は近すぎて意味がない。実際の活動が行われるであろう頃合いを見た時期を設定する。

4.2.6 Appendix リスト

<例文>

以下に Appendix リストを示す。

Appendix	Title	ページ数
○	FORM483	
○	管理値および規格値の逸脱調査結果	
○	改訂後の不適合製品手順書	
○	改訂後の不適合製品管理記録様式	

4.2.7 トップのコミットメント

注: トップのコミットメントなどを書く必要はない。

指摘された問題の是正に関するトップの責任の認識、および法規制遵守に関するトップの責任の認識を述べ、活動をコミットする。

<例文>

私○○(氏名)は、法規制を遵守し、安全と品質が確保された医療機器製品を提供していくことを当社の使命と考えている。私は社長として、および法規制遵守の責任者として、法規制全体を遵守する体制を整備し、必要な資源を投入し、法規制遵守を確実にしていくことをここにコミットする。今回指摘された問題に対しては、本レターに記載した是正処置を確実に実施し、FDA に報告していくことを併せてコミットする。

4.2.8 署名

4.2.8.1 回答書本文

是正に対する覚悟の強さを FDA に示すために、回答書のサイナーはトップ(例えば社長)であるべき。社長と Management Representative の 2 名でもよい。

可能な場合は、めくらサインをもらうのではなく、回答の内容やこれから実施していく活動を理解してもらう。トップにコンプライアンス意識や品質意識を高めてもらうことは重要である。コンプライアンスおよび品質に責任を持っているのは品

質機能ではなくトップ自身である。多くの会社は品質機能への資源付与が不足している。FORM483はトップの意識を変えるチャンスとなる。

トップが取締役の場合、FORM483を受けたということは、善管注意義務に関連する事項でもある。

<例>

社長兼 Management with Executive Responsibility と Management Representative の 2 名。Written Name、Title、Signature、日付。

製造子会社が査察を受け FORM483 を受けた場合で、親会社に関連する内容の Observation (例: 設計管理、MDR) が含まれていた場合や、是正に親会社が強く関与する場合 (例: 製造子会社が使用している手順書を親会社が承認する) は、親会社の Management Representative (またはトップ) がサイナーに加わった方が良い。

製造子会社の Owner/Operator が親会社の場合、FDA は製造子会社に対する Warning Letter 発行時に、親会社のトップにもレターを cc で送付する。これは Owner/Operator には製造子会社を管理する法的責任があるためである。

4.2.8.2 Appendix

各 Appendix は、それぞれの作成責任者がサインする。

4.3 注意事項等

4.3.1 公的規格、文献等の添付

公的規格 (JIS 等) や文献等を添付する場合は、信憑性を確保するために、表紙、目次、関連する章または項 (広めに)、および発行者・発行日等が記載されたページを添付する。原文が英語以外の場合は、原文および英訳を添付する。

4.3.2 FDA や査察官を非難しない

FDA に喧嘩をうってもメリットはない。査察官の見解や行動に多少の文句があっても、我が身を謙虚に振り返り、是正・改善のチャンスと捉えた方が良い。

4.3.3 機密の指定

回答書を機密に指定し、情報公開法 (Freedom of Information Act) 開示の対象外にする。

4.3.4 ファイルの型式

PDF とする。

5. 第 2 回以降の回答書

(1) 前回回答以降に実施したことを中心に、進捗と今後の計画を報告する。本当に実施したことを Appendix で証明する。計画した報告期限に遅れないようにする。

<例文>

スケジュール表

No.	Action Items	Responsibility	Planned Completion Date	Progress Report to FDA
-	CAPA オープン	氏名 RA Team Leader	Completed	Completed
-	規格値逸脱調査	氏名 製造 Team Leader	Completed	Completed
B1	不適合製品手順書の改訂	氏名 RA Team Leader	Completed	Completed
B2	改訂した不適合製品手順書の教育	氏名 RA Team Leader	Completed	This Letter Appendix O
B3	改訂した不適合製品手順書の発効	氏名 標準化委員長	Completed	This Letter
B4	製造工程設計手順書の改訂	氏名 CAPA Leader	Completed	This Letter Appendix O
B5	改訂した製造工程設計手順書の教育	氏名 CAPA Leader	Completed	This Letter Appendix O
B6	改訂した製造工程設計手順書の発効	氏名 標準化委員長	Completed	This Letter
B7	内部監査	氏名 内部監査委員長	○月○年	○月○年
B8	外部監査	氏名 RA Team Leader	○月○年	○月○年
-	CAPA クローズ	氏名 RA Team Leader	○月○年	○月○年

(2) QSR 820.180(c)で、監査報告書自体の提示は除外されている。B7 内部監査、B8 外部監査については、回答書には、それらが実施された日、監査者、被監査部署、場所、結果の超概要やオープンした CAPA (CAPA 番号) を記載すればよい。それらの CAPA のクローズを待たずに回答を終了させる。

ただし、Observation を受けた事項について内部監査または外部監査で問題が発見された場合は、更なる是正処置が必要となる。計画の修正を含めて、すべての是正処置及び再監査(内部監査だけでよい)が終了するまで回答(FDA への報告)を継続する。2.1 項 製品安全性の立証(輸入停止処分の回避)を常に考慮し、必要な場合は製品の安全性を証明し続ける。

(3) 回答に対して FDA から質問や要求が来たら、適切に対応する。

(4) 最終回答書には、これが最終回答書である旨を記載する。

6. QMS レベルの向上に向けて

6.1 次の FDA 査察への準備

日本企業に対する FDA 査察の年間件数は決して多くない。しかし一度 FORM483 を受けると、また査察対象に選ばれる可能性が感覚的には高まる。受けた Observation に関することだけでなく、FDA Regulations 全般について QMS の完成度を高めておく。

薬機法や ISO13485 の中で育ってきた日本企業が自力で FDA Regulations 対応をしていくのはけっこう厳しい。私は前職では米国子会社のエキスパートや米国人コンサルタントの指導・助言を相当受けた。米国人の FDA Regulations に対する知見とノウハウは特筆すべきものがある。(逆に、薬機法に関しては日本人がはるかに勝っているだろう。) FDA Regulations に強い外部コンサルタントの継続的活用が望ましくはある。

コンプライアンスを確保するということは、手順書の完成度は当然として、コンプライアンスを確保した記録を積み重ねていくということである。すべての法的要求事項について、それが遵守されていた記録が必要である。徹底的な内部監査(または模擬査察)でそれを確認し、不適合な記録が発見された場合は是正する。それを繰り返し実施し続ける。(不適合な記録が発見できなかったということは監査能力が不足していた証であるので、それなりの件数が発見されるまで繰り返し実施することが望ましい。) 前回査察以降に不適合な記録が 1 件もない状態を作り上げていく。(FDA 査察では不適合な記録が 1 件でも発見されたら Observation とされる可能性がある。)

Warning Letter を受けた場合は必ずまた査察を受けると想定しておいた方がよい。Warning Letter は高い頻度で輸入停止処分を伴っているが、その場合は輸入停止処分を解除してもらうために再査察してもらう必要がある。

6.2 マネジメントレビューの実施(トップの教育)

トップにコンプライアンス意識や品質意識を高めてもらうことは重要である。

初回回答書発送までに回答書の内容をトップに理解してもらうのは難しいかもしれないが、初回回答書発送後の早い段階でマネジメントレビューを開催し、回答書の内容や FDA の要求をインプットするとよい。目的はトップを教育することである。形式は正式な臨時マネジメントレビューとしてもよく、マネジメントレビュー扱いとはしなくてもよい。

トップは、QSR 820.20(a)品質方針に従い、品質に対するその人の方針と目標、誓約を品質方針として確立している。トップは品質方針が組織のすべての階層において理解され、実行され、維持されることを確実にする法的責任があるが、組織のすべての階層とはトップ自身を含むものである。トップ自身がその義務を負っていることをトップに認識していただく。

またトップは、初回回答書(4.2.7 項)で FDA に対して誓約もしている。めくらサインでは済まされない。

6.3 他サイトへの展開

FDA は、企業グループのどこかのサイトに FORM483 を発行すると、および、それに対する適切でない回答書を受けると、他のサイトはどうなのかと懸念する可能性がある。どこかのサイトが FORM483 を受けた場合、Headquarters や親会社を含む他サイトが FDA 査察を受ける可能性が高まったと考えておいた方がよい。

また親会社は、子会社が受けた Observation の内容について他サイト(親会社自身のサイトを含む)の実態を調査し、必要な是正を実施することが望ましい。