

リスクレベルの分類、リスクレベルごとの基本活動内容事例

2023年9月20日 医療機器 QMS コンサルタント 矢部久雄

FDA は以前から QSIT に「リスクベース」を盛り込んでいたが、ISO13485:2016 が「リスクベース」を強調して以来、前面に出すようになった。最近の FDA Draft Guidance の中には、ここまで許容するのかというものもある。MDSAP においては「リスクベース」を明確に要求している項目が多い。

「リスクレベルの分類」をどこまでやればよいのかコンプライアンス上の線引きは難しいが、リスクレベルを分類することによって活動を簡略化することも意図して、本資料では「リスクレベルの分類」事例を紹介する。および「リスクレベルごとの基本活動内容」事例を紹介する。なお、挙げている事例は単なる例であり、これだけでなくはというものではない。

注:本資料はリスクマネジメント自体には触れない。

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。

1. 教育の有効性確認
2. コンピュータ化システムのバリデーション
3. 設計変更管理
4. 購買プロセス
5. 合格判定活動およびリスク管理手段
6. CAPA(是正及び予防処置)および不適合製品

1. 教育の有効性確認

<法的要求事項>

ISO13485:2016

6.2 人的資源

必要な力量を達成又は維持できるよう、訓練し、又は他の処置(活動)をとり、とった処置(活動)の有効性を評価する。有効性を確認する方法は、訓練をした、又は他の処置をとった業務に伴うリスクに見合ったものとする。

<事例>

(教育および)教育の有効性確認方法は、リスクに応じて厳格なものから簡略的なものまで設定し得る。

①プロセスバリデーション的なもの (N数が多いなど)

②実技指導+実技(+検査)

③実技指導(実技なし)

④(筆記)試験。SOP 教育の場合、米国流は、品質マニュアルは最低 25 問、他の SOP は最低 10 問。合格基準は 80/100 点。

⑤(筆記)試験。5 問とか、合格基準が 70/100 点。

⑥講師による主観的評価 (集合教育、対面教育)

- ⑦被教育者による主観的評価、口頭による確認（集合教育、対面教育）
- ⑧教育資料の配布+「理解しました」返信
- ⑨(集合教育への)出席
- ⑩教育資料の配布+受領確認
- ⑪教育資料の配布（手順書の改訂部分をマークしてもよい）
- ⑫改訂の周知（場合の例：手順書、記録様式の改訂の内、リスクが非常に小さいもの）

<基準設定例>

どうい場合はどうい効果確認方法とする、と厳格に決めてしまうとそれに縛られてしまう。選択の考え方とか、参考例としておけば融通が利く。

教育の有効性確認方法:基準設定の例

レベル	リスク	SOP (参考) (改訂時を含む)	作業・検査	
			Work Instruction (参考) (変更時を含む)	作業・検査実技 (参考) (変更時を含む)
1	・機能、性能、安全性のいずれかに重大な影響を与える ・コンプライアンス上重要である	④	⑤	①②
2	・機能、性能、安全性のいずれかに軽微な影響を与える ・コンプライアンスレベルに影響する	⑤	⑥⑦	②③ 実技指導なし(Work Instruction (改訂)教育のみ)
3	・機能、性能、安全性に影響しない ・コンプライアンスレベルに影響しない	⑩⑪⑫	⑧⑨⑩⑪⑫	③ 実技指導なし(Work Instruction (改訂)教育のみ)

注： 作業変更を伴う設計変更の目的が原低だったとする。その原低の重要性がレベル2だったとしても、それが安全性等にレベル1の影響を与える場合はレベル1の教育および教育効果判定が必要。

2. コンピュータ化システムのバリデーション

<法的要求事項>

ISO13485:2016

4.1.6

組織は、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、初回の使用前および変更後にバリデーションを行う。バリデーション及び再バリデーション活動は、ソフトウェアの使用に伴うリスクに見合ったものとする。

QMS 省令

(ソフトウェアの使用)

第五条の六

製造販売業者等は、品質管理監督システムにソフトウェアを使用する場合においては、当該ソフトウェアの適用に係るバリデーションについて手順を文書化しなければならない。

2 製造販売業者等は、前項のソフトウェアを品質管理監督システムに初めて使用するとき及び当該ソフトウェア又はその適用を変更するときは、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。ただし、当該ソフトウェア又はその適用の変更前にバリデーションを行う必要がない正当な理由を示すことができる場合においては、当該ソフトウェア又はその適用の変更後にバリデーションを行えば足りるものとする。

3 前項に規定するバリデーションを行うときは、製造販売業者等は、品質管理監督システムへのソフトウェアの使用に伴うリスク(当該ソフトウェアの使用が製品に係る医療機器等の機能、性能及び安全性に及ぼす影響を含む。)に応じて、バリデーションを行わなければならない。

(設備及び器具の管理)

第五十三条

10 製造販売業者等は、監視及び測定へのソフトウェアの使用に伴うリスク(当該ソフトウェアの使用が製品に係る医療機器等の機能、性能及び安全性に及ぼす影響を含む。)に応じて、当該ソフトウェアのバリデーション及び再バリデーションを行わなければならない。

<事例>

FDA Draft Guidance : Computer Software Assurance for Production and Quality System Software (2022年9月) が非常に簡略的な具体例を示している。

本 Guidance の概要に関する解説を以下に掲載している。

[医療機器 QMS コンサルティング | F.O.R 株式会社フューチャー・オポチュニティー・リソース \(foresource.co.jp\)](https://www.foresource.co.jp/medical-device-qms-consulting-f.o.r)

3. 設計変更管理

<法的要求事項>

ISO13485:2016

7.3.9 設計・開発の変更管理

設計・開発の変更時は、構成部品／製品、リスクマネジメントのインプット／アウトプット、及び製品実現プロセスに与える影響を評価する。

QMS 省令

第36条第2項

製造販売業者は、設計開発の変更を実施する場合においては、当該変更が医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能、安全性及び使用性並びに法令の規定等の適合性に及ぼす影響の有無及び程度を検証しなければならない。

<解説>

本来ならば程度の検証結果(レベルの決定)に従ってその後の活動に違いを持たせないとレベル分けした意味がないが、そういう手順の確立は明示的には要求されていない。実務的には、設計変更時に考慮しなくてはならない項目は多く存在するが、レベルによって(下記事例のレベル 4 を除けば) やることが変わったり省略できる項目があるかと言うとないように思われる。結果的に、レベルを決定しさえすればよいと思われる。

下記の事例(設計変更番号の採番、変更記録の作成、レビュー・承認)は、そうは言ってもレベル分けすることによって何かメリットを導けないかを考えたものである。

<事例>

設計変更の重要性をレベル分けする例

重要性	変更内容	設計変更番号の採番、変更記録の作成	レビュー・承認(注 4)
レベル 1	・機能、性能、ユーザビリティ、安全性のいずれかに重大な影響を与える ・適応される規制要求事項を遵守するための対策(他の設計変更)を必要とする または ・Intended Use、Indications for Use、User Needs、User Requirement、Product Specification Requirement、Software Specification Requirement または Marketing Claim の変更を必要とする	要	関連する各機能によるレビュー(および承認)を必要とする(注 5)
レベル 2	機能、性能、ユーザビリティ、安全性のいずれかに軽微な影響を与える	要	
レベル 3	機能、性能、ユーザビリティ、安全性に影響しない	要(注 2)	承認者がレビュー者を兼ねることができる
レベル 4	設計内容を変更しない(注 1)	不要(注 3)	承認者がレビュー者を兼ねることができる

注 1: 設計内容を変更しない場合

- ・設計文書・記録の様式の変更
- ・設計文書・記録を解かり易くする変更(文字の重なりを分離、文字・図の大きさを変更、図の方向を変更、断面図の追加など)
- ・作成・レビュー・承認者名、設計変更理由などの変更

注 2: 設計変更記録の様式を簡便なものにできるかもしれない。ただし様式を使い分けること自体が混乱を招くおそれがある。

注 3: 採番および設計変更記録(記録書、ECO 等の作成)を省略しようと思えばそうすることもできる。ただし、かえって混乱を招くおそれがある。

注 4: 簡略化を目的として、設計変更のレベルによって承認・レビューのレベルを変えることもやろうと思えばできる。ただし混乱を招く元になるので、各設計文書・記録のそれぞれの承認欄に誰がレビュー・承認するかを書いておいた方がよい。なお、これはあくまで事例であり、例えばレベル 2 のものは承認者がレビュー者を兼ねてはいけないという法的要求はない。

注 5:これらの設計変更は、一人の人が承認するのではなく、関連する各機能のそれなりの人々(複数)によって承認された方が良いと思われる。

<法的要求事項>

QSIT

変更管理

13. 妥当性確認または適切な場合には検証を含めて、変更が管理されていたかを確認すること。

設計変更管理の程度は変更と機器によってもたらされるリスクの深刻さに依存する。製造業者は生産移行前の設計変更に対して生産移行後のルーチンの変更管理手順を使用しても良い。しかし、多くの生産移行後の変更管理手順は制限的であり過ぎて、開発プロセスを窒息させてしまうかもしれない。製造業者は生産移行前の設計変更、別のより制限的でない変更管理手順を使用してもよい。

<解説>

設計管理は、製品開発の最終的な(または正式な)開始時点から開始する必要がある。製品開発を最終的に開始する前に、いわゆる要素開発や実験機開発を行い、Product Code、Predicate Device、Intended Use、User Needs、Marketing Claim、Quality Planning その他を検討する。もちろん、収益性や販売方法も検討する。一般的には開発開始会議(商品化会議)を行い、製品開発の開始(商品化)を承認する。(実際には実験機開発の前や更にもっと前から製品開発・商品化を実質的に承認し開始することも一般的ではあるが、QSR 等への対応の必要性から、いつをもって設計開発の開始とするか、別の表現ではいつから設計管理を開始するかを正しく認識する必要がある。)

ここから設計管理がスタートするが、すべての設計インプット文書・記録およびすべての設計アウトプット文書・記録は個々に承認されなくてはならない。承認されたそれらの文書・記録の変更は設計変更管理を必要とする。

注:要素開発や実験機開発における設計変更管理は簡易的なものでよい。

QSIT は、親切にも「生産移行前の設計変更、生産移行後の変更管理手順よりも制限的でない別の変更管理手順を使用してもよい」と述べている。しかし、現実的には生産移行前、生産移行後ともに考慮しなくてはならない項目は多くあり、ほとんどは共通している。従って、(QSR 対応レベルで)異なる変更管理手順を設けることはあまりメリットがないように思われる。

ただし、生産移行前と生産移行後とで設計変更管理番号体系は変えておいた方が便利と思われる。

4. 購買プロセス

<法的要求事項>

ISO13485:2016

7.4.1 購買プロセス

組織は、以下の基準により供給者の評価及び選定の基準を確立する。

- c) 購買製品が医療機器の品質に与える影響に基づく。
- d) 医療機器に付随するリスクに見合う。

QSR

Sec. 820.50 購買管理

(a) 供給者、契約者及びコンサルタントの評価各製造業者は、供給者、契約者およびコンサルタントによって満たされなければならない品質要求事項を含む要求事項を確立し維持すること。各製造業者は次のことを行うこと。

(1) 供給者、契約者およびコンサルタントの候補を、それら候補の品質要求事項を含む指定要求事項への合致能力に基づいて評価し選定する。

(2) 評価結果に基づいて、製品、サービス、供給者、契約者およびコンサルタントに対して行われるべき管理の種類と範囲(程度)を定義する。

MDSAP

購買

C7-1. 計画活動が、購買製品とアウトソースするプロセス、購買する製品の要求仕様、購買の文書化と記録の要件、購買リソース、購買した製品の合格判定活動、および供給者選択と購買のリスク管理を記述または識別していることを確認する。

C7-1. リンク: 設計と開発、管理

設計プロジェクトのレビュー中に、組織が、最も重要な設計アウトプットに対する購買製品の影響を検討したことを確認する。最も重要な設計アウトプットに関連する製品とサービスを提供する供給者に対する必要な購買管理の程度は、完成機器の適切な機能発揮への購買製品の影響に見合う。購買プロセスの監査中に、必要な場合は、購買製品の供給者に対する管理の程度が、供給された製品が完成機器の要求仕様を満たす能力にもたらすリスクに基づいて作成されていることを確認する。

C7-3. 手順

組織は、購買製品が要求仕様に適合することを確実にする手順を定義、文書化、および実装する必要がある。通常、これらの手順は、供給された製品が完成機器が要求仕様を満たす能力に影響するリスクに基づいて組織が供給者を分類しようとするメカニズム、組織が供給者を評価するために使うことを意図した基準、供給者が容認可能であると判断する手段、供給者監視の方法、供給者を再評価するための要件、供給者が容認できないと判断されるかもしれない手段、に関する情報を含む。

C7-5. 供給者が、製造業者の要求仕様に従った製品またはサービスを提供する彼らの能力に基づいて選択されたことを確認する。供給者に適用される管理の程度が、リスクに基づいて、完成機器の品質に対する供給される製品またはサービスの重要性和り合っていることを確認する。供給者評価の記録が維持されていることを確認する。

C7-5. リンク: 設計と開発、製造とサービス管理

必要な購買管理と要求される合格判定活動の確立は、設計アウトプットです。必要な購買管理の程度と合格判定活動の範囲は、要求仕様と最も重要な設計アウトプットを満たさない製品によってもたらされるリスクに基づくべきです。

C7-7. 供給者再評価の間隔

組織は、供給された製品の受け入れ可能性に必要な信頼を提供するために、供給者評価、供給者監視、および合格判定活動の適切な組み合わせを実装する必要がある。ただし、供給者評価は「一度限りの」評価ではない。組織は、要求仕様を満たす製品を提供する供給者の継続的な能力を確実にする必要がある。再評価の頻度は、組織の手順に従って、製品またはサービスの完成機器における重要性和一致する間隔で実施される必要がある。再評価の頻度は、供給された製品で識別された品質問題に基づいて変更され得る。

監査チームがレビューのために選択した供給者について、供給者の再評価が、供給される製品が完成機器の仕様を満たす能力に影響するリスクに見合うように実施されたことを確認する。

<解説>

QSR 820.30(d) 設計アウトプットは、機器が適切に機能するための最も重要な(essential)設計アウトプットを識別する手順の確立を求めている。また QSIT は当該設計アウトプットが識別されたことの確認を求めている。ただしその活用方法までは要求していない。FDA はこれでは片手落ちと考えたのであろうか、MDSAP には当該設計アウトプットを購買プロセスに反映させることが盛り込まれている。

なお、MDSAP は一種の任意規格であり遵守は必須ではない。

<事例>

製品(被供給品)のリスク分類例 (Essential Design Output を反映させたもの)

分類	適用
S1	完成医療機器(クラス 2,3,4)の OEM 供給、委託製造、委託設計開発 委託滅菌 ソフトウェア委託開発(FDA Level of concern = Major、Moderate) 部品・部組・プロセス(Essential Design Output 該当)
S2	完成医療機器(クラス 1)の OEM 供給、委託製造、委託設計開発 ソフトウェア委託開発(FDA Level of concern = Minor) 部品・部組・プロセス(Essential Design Output 非該当) 委託試験 原材料・副資材(Essential Design Output 該当) 校正
S3	原材料・副資材(Essential Design Output 非該当) 包装材、取扱説明書 翻訳 設備メンテナンス 保管、輸送 品質コンサルタント

製品(被供給品)のリスク分類例 (Essential Design Output を反映させていないもの)

分類	適用
S1	完成医療機器(クラス 2,3,4)の OEM 供給、委託製造、委託設計開発 委託滅菌 ソフトウェア委託開発(FDA Level of concern = Major、Moderate)
S2	完成医療機器(クラス 1)の OEM 供給、委託製造、委託設計開発 ソフトウェア委託開発(FDA Level of concern = Minor) 部品・部組・プロセス 委託試験 校正
S3	原材料・副資材 包装材、取扱説明書 翻訳 設備メンテナンス 保管、輸送、品質コンサルタント

供給者等への基本要項事項例

注：発注数量が少なかったり特注部品等で、その供給者以外には供給が現実的に不可能な場合がある。以下は基本であり、そのような場合は購買責任者(等)がそれを正当化するとともに採用を承認すること。

注：FDA 施設登録を必要とする供給者には、該当する Establishment Type について施設登録してもらうこと。

分類	A: QMS		B: 品質要項事項を含む 指定要項事項を満たす 必要なコンサルティング能力を有する	C: 製品受入れ条件、手順、プロセス及び設備に対する要項事項	D: 要員の資格認定に関する要項事項
	基本要項事項	参考にできる認証等			
S1	当該国の医療機器法規制等に準拠した高度なQMSを確立し維持している	・既存の FDA 施設登録(クラス2,3) ・以下等の認証 MDSAP ISO13485 ISO11137 IEC62304	○	○	必要による
S2	当該国の医療機器法規制等に準拠した中程度のQMSを確立し維持している(注1)	・既存の FDA 施設登録(クラス1) ・以下等の認証 ISO13485 ISO9001 ISO10012	○	○	必要による
S3	必要なQMSを有する(注2) (コンサルタントを除く)	・以下等の認証 ISO9001	○	必要による	必要による

注1： 部品・部組・プロセスの内容によっては、A: QMS については S3 レベルでよい場合がある。

注2： 必要な QMS の例： 設計管理、製造と工程の管理、プロセスバリデーション、合格判定、不適合製品管理、製造記録管理、測定機器管理、是正及び予防処置

品質部門による初回監査方法例

分類	品質部門による初回監査方法
S1	実地監査
S2	実地監査
S3	書面監査

注：受領する製品、サービスによる

管理の種類と範囲の例

分類	管理の種類(監視方法)と範囲(種類)			再評価間隔
S1	OEM (完成機器、クラス 2,3)	Design History File	開発時	2 年ごと
		量産試験データ		
		供給者による出荷検査データ	出荷ごと	
		供給者による不適合製品実績 供給者による出荷検査実績、製造業者による受入れ検査実績、または、製造業者による出荷検査実績 苦情実績	3ヶ月ごと	
		書面監査	1年に1度	
		実地監査	再評価時	
	委託製造 (完成機器、クラス 2,3)	検証データ	開発時	2 年ごと
		量産試験データ		
		供給者による出荷検査データ	出荷ごと	
		供給者による不適合製品実績 供給者による出荷検査実績、製造業者による受入れ検査実績、または、製造業者による出荷検査実績 苦情実績	3ヶ月ごと	
		書面監査	1年に1度	
		実地監査	再評価時	
委託設計開発 (完成機器、クラス 2,3)	検証データ	開発時	契約ごと	
	受領したサービスの評価	契約満了時		
委託滅菌	滅菌データ	滅菌ロットごと	2 年ごと	
	書面監査	1年に1度		
	実地監査	再評価時		
ソフトウェア委託開発 (Major、Moderate)	システム試験、オンサイト試験等	開発時	契約ごと	
	受領したサービスの評価	契約満了時		
部品・部組・プロセス (Essential Design Output)	検証データ	開発時	2 年ごと	
	供給者による不適合製品実績 供給者による出荷検査実績、または、製造業者による受入れ検査実績 苦情実績	6ヶ月ごと		
	書面監査	1年に1度		
	実地または書面監査	再評価時		
S2	OEM (完成機器、クラス 1)	Design History File	開発時	2 年ごと
		量産試験データ		
		供給者による不適合製品実績 供給者による出荷検査実績、製造業者による受入れ検査実績、または、製造業者による出荷検査実績	6ヶ月ごと	

		苦情実績			
		実地監査	再評価時		
委託製造 (完成機器、クラス 1)	検証データ 量産試験データ		開発時	2 年ごと	
		供給者による不適合製品実績 供給者による出荷検査実績 製造業者による受入れ検査実績 製造業者による出荷検査実績 苦情実績	6ヶ月ごと		
	実地監査	再評価時			
ソフトウェア委託開発 (Minor)	システム試験、オンサイト試験等		開発時	契約ごと	
	受領したサービスの評価		契約満了時		
部品・部組・プロセス	検証データ		開発時	2 年ごと	
	供給者による不適合製品実績 供給者による出荷検査実績、または、製造業者による受入れ検査実績		1 年ごと		
	実地または書面監査		再評価時		
委託試験	受領したサービスの評価		契約満了時	契約ごと	
原材料・副資材 (Essential Design Output)	検証データ		開発時	2 年ごと	
	供給者による不適合製品実績 供給者による出荷検査実績、または、製造業者による受入れ検査実績		6ヶ月ごと		
	実地または書面監査		再評価時		
校正	受領したサービスの評価		1 年ごと	3 年ごと	
S3	原材料・副資材	検証データ	開発時	3 年ごと	
		供給者による出荷検査実績、または、製造業者による受入れ検査実績	1 年ごと		
		実地または書面監査	再評価時		
	包装材、取扱説明書	検証データ	開発時	3 年ごと	
		供給者による出荷検査実績、または、製造業者による受入れ検査実績	1 年ごと		
	翻訳	受領したサービスの評価		1 年ごと	3 年ごと
	設備メンテナンス	受領したサービスの評価		1 年ごと	3 年ごと
保管、輸送	受領したサービスの評価		1 年ごと	3 年ごと	
品質コンサルタント	受領したサービスの評価		契約満了時	契約ごと	

5. 合格判定活動およびリスク管理手段

<法的要求事項>

MDSAP

購買情報

C6-21. 合格判定活動が仕様への適合を保証し、文書化されていることを確認する。合格判定活動の範囲が、機器によってもたらされるリスクと釣り合っていることを確認する。

注: 合格判定活動は、製造業者の供給者との金銭的またはビジネス上の取り決めに関係なく、入ってくる部品、部組、またはサービスに適用される。

C7-8. リスク管理手段

完成機器の製造業者は、完成機器の品質と性能に責任を持つ。完成機器の要求仕様は、完成機器の個々の部品が仕様を満たさない限り満たされない。入来製品の受け入れ可能性を確実にすることを支援するために、特定のリスク管理活動が供給者によって採られることを完成機器製造業者が要求するかもしれないが、完成機器の最終的な責任は完成機器の製造業者が負う。完成機器製造業者は、供給される製品に要求されるリスク管理手段を識別する責任がある。最も重要な設計アウトプットに関連する製品とサービスを提供する供給者に対し、必要なリスク管理手段の程度は、供給される製品の完成機器の適切な機能発揮への影響と釣り合う。

供給される製品に関連するリスク管理手段のいくつかの例は、以下を含み、ただしこれに限定されない; 機器製造業者に承認された品質保証手順の使用を供給者に要求、製造業者への出荷前の供給製品の検査または試験の確立、それぞれの入来貨物に適合証明書の添付を要求、第三者ラボ分析による適合証明の定期的な検証、供給される製品が完成機器の仕様を満たす能力に与えるリスクに基づく完成機器製造業者での合格判定活動の実装、および、供給者に実施された妥当性確認されたプロセスについての完成機器製造業者によるバリデーションデータの検証。

<事例>

製品(被供給品)のリスク分類例 (Essential Design Output を反映させたもの)

分類	適用
S1	完成医療機器(クラス 2,3,4)の OEM 供給、委託製造 委託滅菌 部品・部組・プロセス(Essential Design Output 該当)
S2	完成医療機器(クラス 1)の OEM 供給、委託製造 部品・部組・プロセス(Essential Design Output 非該当) 原材料・副資材(Essential Design Output 該当)
S3	原材料・副資材(Essential Design Output 非該当) 包装材、取扱説明書

合格判定活動例

注: 以下を参考に適宜設定する。

分類	抜き取り検査の厳しさ(製造当初)	信頼水準設定	出荷検査証明書の添付	検査データや材料証明書の添付	製造パラメータの添付	機器製造業者による実機検査
S1	キツイ	90%	○	○	○	○
S2	ナミ	60%	○	△	△	△
S3	ユルイ	60%	○	△	△	△

リスク管理手段例

注: 以下を参考に適宜設定する。

分類	機器製造業者に承認された品質保証手順の使用を供給者に要求	機器製造業者への出荷前の供給者による検査の確立	供給者が実施したプロセスバリデーションデータの機器製造業者による検証	供給者が実施した製品ソフトウェアバリデーションデータの機器製造業者による検証	定期的な製品監査	サンプルの保管
S1	○	○	○	○	△	○
S2	△	○	△	△		△
S3	△	○	△	△		○(取扱説明書) △(それ以外)

6. CAPA(是正及び予防処置)および不適合製品

品質問題(または不適合製品)における調査の程度を不適合の重大性とリスクに見合うものにしろという要求は、元々は QSIT においてなされていた。しかしこの要求は MDSAP に明確に盛り込まれた。FDA は QSR を QMSR 化しつつあり、QMSR が正式に公布される時は QMSR 用の新たな QSIT を公布するとしている。前期の流れからすると、首記の要求が盛り込まれる可能性がある。

本項では、問題のレベルをリスクに応じて分類し、その分類ごとに調査の程度等を設定できないかを考察していく。

<法的要求事項>

QSIT

CAPA

原因検討

a. 不具合検討手順に従っているか？

b. 不具合検討は不適合の重大性とリスクに見合っているか？

6. 不具合調査手順に従っているかの判断をすること。品質問題または不適合製品の調査の程度は、不適合の重大性とリスクに見合ったものか判断すること。可能ならば、根本原因の判断をするために不具合調査が行われているかを判断すること。

設計管理

5. 機器の適切な機能のために不可欠な設計からの出力が識別されていたことを検証すること。

機器が適切に機能するための最も重要な設計からのアウトプットが識別されなくてはならない。考慮すべき重要な関連事項は Section 820.50 購買管理 及び 820.100 是正及び予防措置である。

MDSAP

是正処置

C3-3. 可能であれば、検出された不適合の根本的な原因を識別するための調査が実施されたかを決定する。調査が不適合のリスクと釣り合っていることを確認する。

C3-3. 不適合の調査

組織は、調査のプロセスを定義および実装しなくてはならない。調査プロセスは、品質問題の根本的な原因または根本的な原因を決定することを意図した、構造化されたリスクベースのアプローチ(成熟した QS)からなるべきです。いつ調査が必要か、および調査の範囲を決定するための基準が定義されるべきです。調査は、事前に承認された計画または他の定義されたアプローチに基づくべきであり、タイムラインが定義されるべきであり、役割と責任が割り当てられるべきであり、根本的な原因が決定できない場合の活動方針が評価されるべきです。調査の結果は記録されなくてはならない。プロセス、製品、またはその他の品質システムの不適合の組織の調査の深さは、不適合の重要性とリスクに見合うべきです。調査の範囲を決定するプロセスは、組織のリスク管理システムおよび機器が適切に機能するための最も重要な設計アウトプットにリンクされるかもしれない。

予防処置

C3-4. 可能であれば、潜在的な不適合の根本的な原因を識別するための調査を実施されたか決定する。調査が潜在的な不適合のリスクと釣り合っていることを確認する。

C3-4. 潜在的な不適合の調査

プロセス、製品、またはその他の品質システムの潜在的な不適合の調査の深さは、それが発生した場合の不適合のリスクに見合うべきです。調査の範囲を決定するプロセスは、組織のリスク管理システムおよび機器が適切に機能するための最も重要なアウトプットにリンクされるかもしれない。

<参考情報>

不適合の Grading ルールには以下がある。

GHTF : Quality management system – Medical devices - Nonconformity Grading System for Regulatory Purposes and Information Exchange (2012 年)

Step 1: Grading Matrix

Step 2: Escalation Rules

Step 1 : Grading Matrix

QMS Impact	Direct 該当する ISO13485 の条項が 4.3 作業環境～8 改善まで	3	4
	Indirect 該当する ISO13485 の条項が 4.1 一般要求事項～6.3 インフラストラクチャまで	1	2
		First そのサブクローズ(X.X.X)に関する不適合が過去 2 回の QMS 監査で確認されなかった	Repeat そのサブクローズ(X.X.X)に関する不適合が過去 2 回の QMS 監査のどちらかで確認されていた
		Occurrence	

Step 2: Escalation Rules

1. 文書化されたプロセスまたは手順が欠如していた場合は+1。
2. 不適合製品が市場にリリースされていた場合は+1。

注:両方が YES でも+1。

Grade1~5 に分類される。

<参考情報>

上記の Grading ルールは MDSAP でも採用されている。

Grade 1~3: 発見事項(不適合としては報告されない)

Grade 4, 5: 不適合事項

また MDSAP には、MDSAP 監査で発見された不適合を寛容に扱うルールがあり、そこには期限に関する条件がある。
計画された是正活動を実施するための指定された期限が尊重されること、および、その期限が不適合及び計画された是正活動の性質の重大さと一致していることが求められる。

<事例>

上記を参考に不具合のリスクレベル分類ルール(事例)を設定してみた。

Step 1: CAPA オープン要否

Step 2: Grading Matrix

Step 3: Escalation Rules

Step 4: レベル分け

Step 1: CAPA オープン要否

CAPA オープン基準に従って CAPA オープンの要否を判断する。CAPA オープン要の場合は Step 2 に、不要の場合は Step 4 に進む。

注: CAPA プロセスは不具合情報の収集・分析に始まり、CAPA オープンの要否判断に続く。このプロセスを踏まえるべきと考えた。CAPA オープン基準はリスクを考慮したものが既に別途確立されている(はず)ので、それによってリスクを評価する。

Step 2 : Grading Matrix

QMS Impact	Direct 該当する ISO13485 の条項が 4.3 作業環境~8 改善まで	3	4
	Indirect 該当する ISO13485 の条項が 4.1 一般要求事項~6.3 インフラストラクチャまで	1	2
		First Repeat に該当しない	Repeat 同様の不具合が既に CAPA として是正済み(であるにも関わらず不具合が再発した)(注)
		Occurrence	

注: 外部監査、内部監査その他で不適合が指摘された場合、CAPA オープンし是正するため。外部監査等で指摘されていたかを確認するよりも、既存の CAPA があつたかを確認する方が実務上簡便と考えた。

Step 3: Escalation Rules

1. 文書化されたプロセスまたは手順が欠如していた場合は+1。
2. 不適合製品が市場にリリースされていた場合は+1。

注:両方が YES でも+1。

Step 4: レベル分け

不具合のリスクレベル	Grade	他の基準
A	4、5	・リスクマネジメントにおけるリスクレベルが高い案件 ・リコールを検討すべき案件 ・FDA 査察における Observation ・外部監査における重大な不適合
B	1、2、3	-
C	N/A	CAPA オープン不要

上記の不具合リスクレベルごとに必要な調査の程度を以下で考察していくが、その前に、不具合調査の方法にはそもそもどのようなものがあるかを考察する。

<参考情報>

不具合調査の方法にはどのようなものがあるだろうか。

MDR に関連する Manufacturer Evaluation Method Code として以下が設定されている。

注:これらは実質的には機器の不具合に関連するものであり、QMS の不具合は対象としていない。

- ・実際の／想定される機器の試験
- ・製造業者が保有している同ロット／バッチ品の試験
- ・ユーザー返品品と同ロット／バッチ品の試験
- ・製造業者が保有している別ロット／バッチ品の試験
- ・ユーザー返品品とは別ロット／バッチ品の試験
- ・関連する特性を有する他の機器の試験
- ・原材料等関連する機器要素の試験
- ・製造業者の機器 (IVD 等) を使用した患者サンプルまたは参照物質の試験
- ・参照方法を使用した患者サンプルまたは参照物質の試験 (IVD 等)
- ・他社製品 (IVD 等) を使用した患者サンプルまたは参照物質の試験過去のデータの分析
- ・トレンド分析
- ・関係者とのコミュニケーション／インタビュー
- ・製造記録の分析
- ・ユーザー／第 3 者機関によって提供されたデータの分析
- ・(機器は報告された製造業者によっては製造されていなかった)
- ・(機器は返送されなかった)
- ・(機器は廃棄されていた)
- ・(返送された機器は不完全で調査不可能)
- ・(機器が試験のためにアクセスできない状態にある)

- ・(調査の種類はまだ決定されていない)
- ・(情報不足のため調査不可能)
- ・(検体の送付を要求したが提供されていない)

<事例>

不具合の調査方法および調査範囲については上記を含めて多くの文献・記事および Guidance がある。それらに私の考察を加味し、以下のようにリストしてみた。(随分と細かくなってしまった。)

機器の不具合に対する調査方法など

原因調査の方法	現品、関連する機器等の調査	現品、関連する機器の調査 (Manufacturer Evaluation Method Code を参照)
		施設における使用目的、使用方法、使用状況、使用者等の確認 施設における点検、再処理、加工情報の確認 同時に使用された機器および使用状況等の確認 患者サンプル等の試験 (Manufacturer Evaluation Method Code を参照)
	開発・製造記録の調査	製造来歴、合格判定・不適合製品を含む Device History File の調査 特定・品質確認を含む、部品、原材料等の確認 製造方法、製造・管理パラメータの確認 環境・汚染管理関係の確認 取扱い、保管、流通情報の確認 据付け記録の確認 製造・測定・環境・保管設備および管理記録の確認 作業・合格判定等実施者、承認者の特定、適切性等の確認 教育内容・教育記録の確認 資格要件の確認 作業・合格判定等実施者の実際の能力評価 作業・合格判定等実施内容の確認 供給者からの情報入手 Design History File の確認 変更履歴(設計変更、製造および工程の変更、5M 変更)の確認 バグ対策・障害履歴の確認 修理・点検・オーバーホール記録の確認 当該製品・類似製品に対する修理・苦情データの分析 設計・製造・設備仕様(インプット)の妥当性の確認 設計アウトプット等(設計の移し替えを含む)の妥当性の確認 最新の製品規格(法規制、国際規格)に対する GAP の確認 設計レビュー内容の妥当性、指摘への対応実施の有無、実施内容の妥当性の確認 設計検証内容の確認 設計バリデーション内容の確認

		製品ソフトウェアのバリデーション内容の確認
		包装・滅菌包装、輸送環境試験、シェルフライフ試験内容等の確認
		ソフトウェアを含む設備バリデーション内容の確認
		プロセスバリデーション内容の確認
		リスクマネジメント記録の確認
		Human Factors Engineering 記録の確認
		取扱説明書等のラベリング内容の確認
		Cybersecurity の確認
		その他の関連する品質データの収集及び分析
	再製造情報等の調査	Refurbish、Relabel、Repackage、Remanufacturing 情報の確認
		Kit Assembling 情報の確認
		SUD の再処理情報の確認
	統計的な分析方法	Statistical Process Control (SPC) charts
		パレート図
		Linear and non-linear regression analysis
		Experimental design (DOE – Design of Experiments) and analysis of variance
		Graphical methods (histograms, scatter plots, etc.)
		傾向分析
	非統計的な分析方法	FMEA
		FTA
		なぜなぜ分析
		フィッシュボーン
		プロセスフローチャート
	情報入手方法	不具合・有害事象情報を含む、使用者を含む関係者からの情報入手
		文献調査
		安全性情報等の確認
		ユーザー／第3者機関によって提供されたデータの分析
	考察方法	調査担当者による考察
		社内有識者による考察
		ブレインストーミング
		マネジメントレビュー
		関係者による品質ミーティング
		Safety committees (internal/external)
医師、弁護士、コンサルタント等外部専門家からの意見聴取		
調査体制	主担当者のみ	
	主担当者＋担当者	
	クロスファンクショナルチーム	
必要な調査内容	必要な調査内容 (苦情、QSR820.198)	仕様への適合性
		治療／診断に使用されていたか
		機器とイベントの関係

		機器の名称
		苦情受付日
		機器の UDI、管理番号
		苦情を言ってきた人の氏名、住所、電話番号
		苦情の性質と詳細
		調査日と結果
		講じられた修正
		苦情を言ってきた人への応答
	必要な調査内容 (MDR、Form FDA 3500A)	A. PATIENT INFORMATION
		B. ADVERSE EVENT OR PRODUCT PROBLEM
		C. SUSPECT PRODUCT(S)
		D. SUSPECT MEDICAL DEVICE
		E. INITIAL REPORTER
		F. FOR USE BY USER FACILITY/IMPORTER (Devices Only)
		G. ALL MANUFACTURERS
H. DEVICE MANUFACTURERS ONLY		
影響調査の方法 (原因調査の方法 に加えて)	同一部品、同一半製品、同一ソフトウェアが使用されている製品、ロットの調査	
	出荷状況	
	販売状況	
	Health Hazard Evaluation	
	各国製品登録における承認事項等への適合性の確認	
影響範囲	起り得る問題	
	問題が起こり得る製品・バージョンの範囲	
	使用者・患者への影響	
	既販品への影響	
	製品登録への影響	
	法規制への影響	
	出荷止め・販売停止の要否	
	製造停止の要否	
	ユーザーへの注意喚起の要否	
	リコールの要否	

QMS の不具合に対する調査方法など

原因調査の方法	関連する手順書等、および実際の活動の調査	関連する手順書等(記録様式を含む)の抽出、収集(社内、関連会社)
		(最新の)法規制に対する手順書等の GAP 確認
		(最新の)法規制に対する実際の活動の GAP 確認
		(最新の)手順書等に対する実際の活動の GAP 確認
		関連する手順書間の繋がり、矛盾の確認
		手順書等の曖昧さ、不正確さ・手順の誤り、手順が成立しているか、日本語として成立しているかの確認

		関連する記録の抽出、収集(社内、関連会社)
		(最新の)法規制に対する記録の GAP 確認
		(最新の)手順書等に対する記録の GAP 確認
		関連する記録間の繋がり、矛盾の確認
活動記録の調査		品質記録の確認
		Working File の確認
		未承認記録の確認
		個人持ち記録・メモの確認
		メールの確認
		打合せ内容についての参加者の記憶の確認
		関係者間の会話内容(記憶)の確認
調査分野 (人)		関係者の特定
		教育内容・教育記録の確認
		改訂時教育
		資格要件の確認
		関係者の実際の能力評価
調査分野 (品質マネジメントシステムに使用するシステム)		システム仕様の妥当性
		バリデーション活動の妥当性
		運用手順、運用の妥当性
		管理・保守の妥当性
		変更管理
調査分野 (配布)		配布、旧版撤去の正しさ
		最新版掲載、旧版撤去の正しさ
調査分野 (改訂)		法規制変更に対する手順書等の改訂計画および実施状況
		不適合、改良ニーズに対する改訂計画および実施状況
調査分野 (経営管理)		品質方針への適合性
		管理責任を持つ経営管理者の活動、能力評価
		必要な資源、責任と権限の割り当て
		管理責任者の活動、能力評価
		マネジメントレビューの有効性
		品質計画への適合性
		内部監査の有効性
非統計的な分析方法		なぜなぜ分析
		フィッシュボーン
		プロセスフローチャート
情報ソース		関係者からの情報入手
		過去の内部監査
		過去の外部監査
		内部監査の実施
		第3者機関によって提供された情報
		第3者機関による監査の実施

	考察方法	調査担当者による考察
		社内有識者による考察
		ブレインストーミング
		マネジメントレビュー
		関係者による品質ミーティング
		コンサルタント等外部専門家からの意見聴取
	調査体制	主担当者のみ
		主担当者＋担当者
		クロスファンクショナルチーム
影響範囲	関連する他の法的要求事項	
	他国の法的要求事項	
	既存の品質記録(見直し、変更の必要性)	
	開発・製造・販売活動の継続の可否	
	製品登録への影響	
	法規制への影響	
	リコールの要否	
	組織変更、要員変更	

<事例>

製品の不具合に対するリスクレベル別の基本調査範囲等

リスクレベル	機器の範囲	・リスクマネジメントファイルの確認 ・関係者からの情報入手	調査体制	品質ミーティング、または、ブレインストーミング	既製品ありの場合
A	当該機器＋類似機器	要	クロスファンクショナルチーム	要	出荷止め・販売停止・注意喚起・リコールの要否
B	当該機器	要	主担当者＋担当者	要	出荷止め・販売停止・注意喚起・リコールの要否
C	当該機器	要	主担当者のみ	不要	出荷止め・販売停止・注意喚起・リコールの要否

注: リスクレベル別の設定事例として、調査体制等も設定し得る。なお、既製品ありの場合は、リスクレベルによらず調査が必要な項目がある。

製品の不具合に対するリスクレベル別の調査タイムライン等

リスクレベル	調査日程	CAPA 期限	MDR Reportable Event の調査	(既販品ありの場合) 出荷止め・販売停止・注意喚起・リコールの要否
A	Timely manner	Timely manner	Promptly	Promptly
B	Timely manner	Reasonable	Promptly	Promptly
C	Reasonable	N/A	Promptly	Promptly

参考: QSR にはタイムラインに関して次の 2 つが登場している。

- ・Timely manner: 820.40(b)承認された変更の伝達、820.198(a)(1)苦情の処理

- ・Promptly: 820.40(a)廃止文書の撤去、820.198(d)Reportable Event のレビュー、評価および調査

これを参考にリスクレベル別のタイムラインを設定してみた。

QMS の不具合に対するリスクレベル別の基本調査範囲等

リスクレベル	GAP 確認	確認する記録の範囲	調査体制
A	対手順書および対法規制	品質記録およびその他の必要な記録	クロスファンクショナルチーム
B	対手順書および対法規制	品質記録およびその他の必要な記録	主担当者+担当者
C	対手順書	品質記録	主担当者のみ

QMS の不具合に対するリスクレベル別の調査タイムライン等

リスクレベル	調査タイムライン		CAPA 期限	
	・ FDA 査察における Observation ・外部監査における重大な不適合	それ以外	・ FDA 査察における Observation ・外部監査における重大な不適合	それ以外
A	Promptly	Timely manner	Promptly	Timely manner
B	N/A	Timely manner	N/A	Timely manner
C	N/A	Reasonable	N/A	Reasonable



調査後の対応

