

QMS調査について

薬事法による医療機器・体外診断用医薬品の規制

製造販売の規制

製造業許可(外国製造業者認定)

構造設備基準

QMS省令の遵守義務

製造販売業許可

GQP(品質管理基準)

GVP(製造販売後安全管理基準)

製造販売承認

- ・品質、有効性、安全性を品目ごとに審査
- ・製造所の製造管理・品質管理の方法がQMS省令に適合

総合機構における調査業務

1 構造設備調査

- ・許可要件調査(国内)

(国が許可権限である施設・・・細胞組織医療機器、放射性体外診断用
医薬品等)

- ・認定要件調査(海外製造施設)

2 QMS調査

- ・適合性調査(国内・海外)

- ・輸出用医療機器等に対する調査(国内)

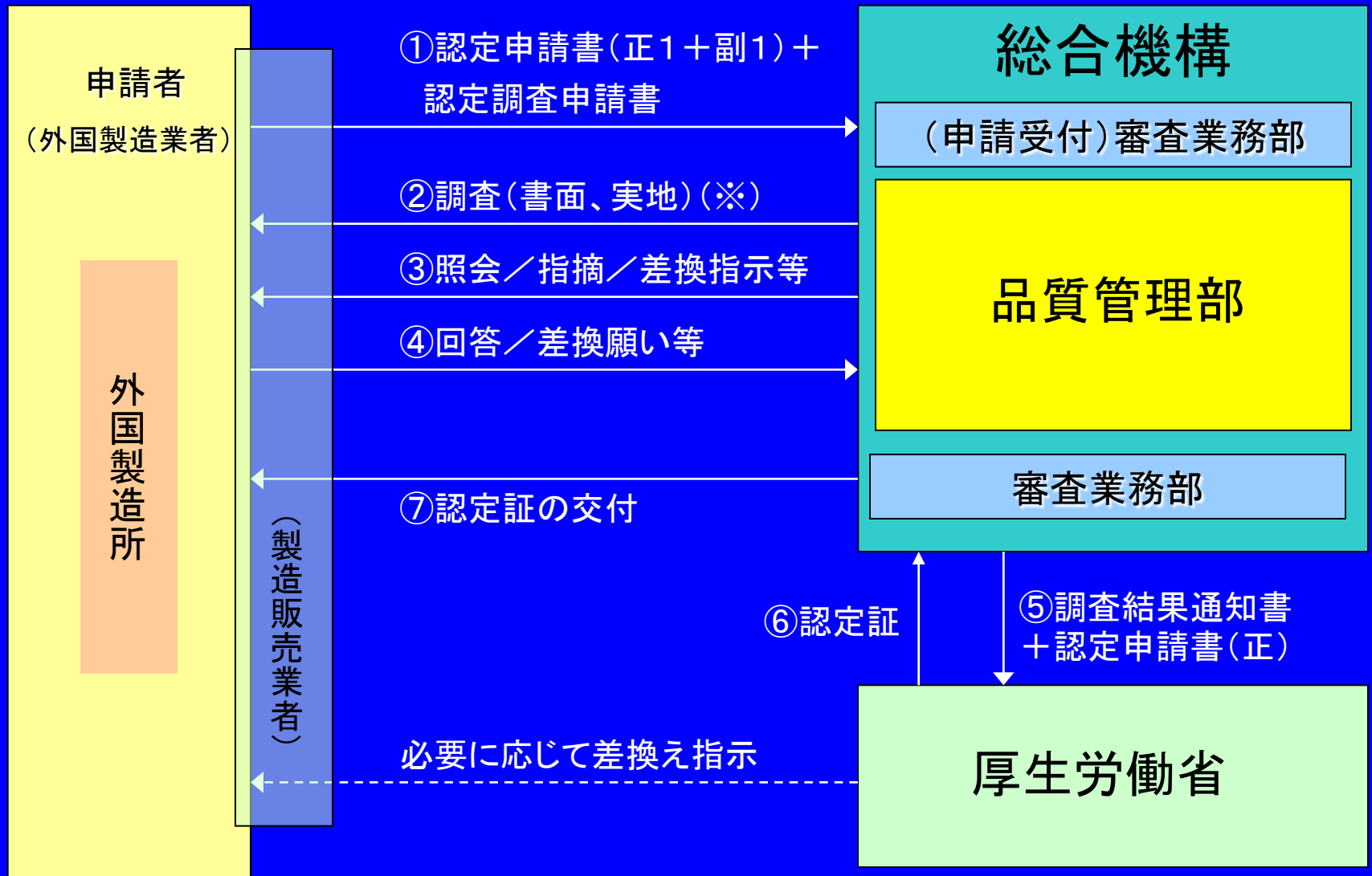
- ・その他の調査

構造設備調査権者

	許可・認定 の区分	許 可 (国内)	認 定 (海外)
体外診断用 医薬品	放射性医薬品	総合機構	総合機構
	その他	都道府県	総合機構
医療機器	細胞組織 医療機器等	総合機構	総合機構
	滅菌医療機器	都道府県	総合機構
	その他	都道府県	総合機構

外国製造業者認定の調査

(※) 現在、認定については原則として書面調査



製造販売承認の要件

- 1 品質、有効性、安全性の審査
- 2 QMS省令に基づく調査（適合性調査）
- 3 製造販売業許可
- 4 製造業許可（外国製造業者の認定）

QMS調査の分類

適合性調査

- 1 承認(一変)前適合性調査
- 2 承認後適合性調査(定期調査)

立入検査等

適合性調査権者

	分類	国内製造施設	海外製造施設
体外診断用医薬品	新医薬品	総合機構	総合機構
	放射性医薬品	総合機構	総合機構
	その他	都道府県(認証基準のあるものは登録認証機関)	総合機構(認証基準のあるものは登録認証機関)
医療機器	新医療機器	総合機構	総合機構
	細胞組織医療機器	総合機構	総合機構
	クラスⅣ	総合機構	総合機構
	クラスⅢ	都道府県	総合機構
	クラスⅡ	都道府県(認証基準のあるものは登録認証機関)	総合機構(認証基準のあるものは登録認証機関)
	クラスⅠ	—	—

総合機構による適合性調査

対象品目（医療機器、体外診断用医薬品）

- 1 新医療機器
- 2 細胞組織医療機器等
- 3 クラスIV医療機器
- 4 放射性医薬品
- 5 海外製造施設で製造される医療機器等

対象施設

製造所等（外部試験検査機関、外部設計開発管理機関等を含む。）

QMS調査の方法

調査の種類	承認前調査		定期調査	
	初回(※)	2回目以降(※※)	初回	2回目以降
調査内容	製造所全体	承認申請品目	製造所全体	変更点に重点
管理監督	○	△	○	○
設計開発管理	○	△	△	△
製品	○	○	○(代表品目)	○(代表品目)
製造	○	△	△	△
CAPA	○	△	△	△
購買管理	○	△	△	△
文書記録	○	△	△	△
製品受領者	○	△	△	△
前回指摘事項	—	○	○	○

※:総合機構、都道府県及び登録認証機関のいずれも調査を行っていない製造所

※※:総合機構、都道府県又は登録認証機関のいずれかが調査を行った製造所

○:重点的に調査するサブシステム

△:選択的に調査するサブシステム(前回調査以降、変更があった場合等には調査を行う。)

医療機器製造施設の許可・認定、QMS調査、承認申請書の記載原則

	許可・認定	QMS調査	承認申請書の記載
製造所(滅菌のみを行う施設)*1	必要	必要	必要
製造所(保管等を行う施設)	必要	必要	必要
製造所(上記以外の施設)	必要	必要	必要
外部設計開発管理施設*1、*2	不要	必要	必要
外部試験検査施設*1、*3	不要	必要	必要

*1 2年以内にQMS適合性が確認されている場合、QMS調査は不要

*2 設計開発管理医療機器の主たる設計開発管理を行う施設に限る。

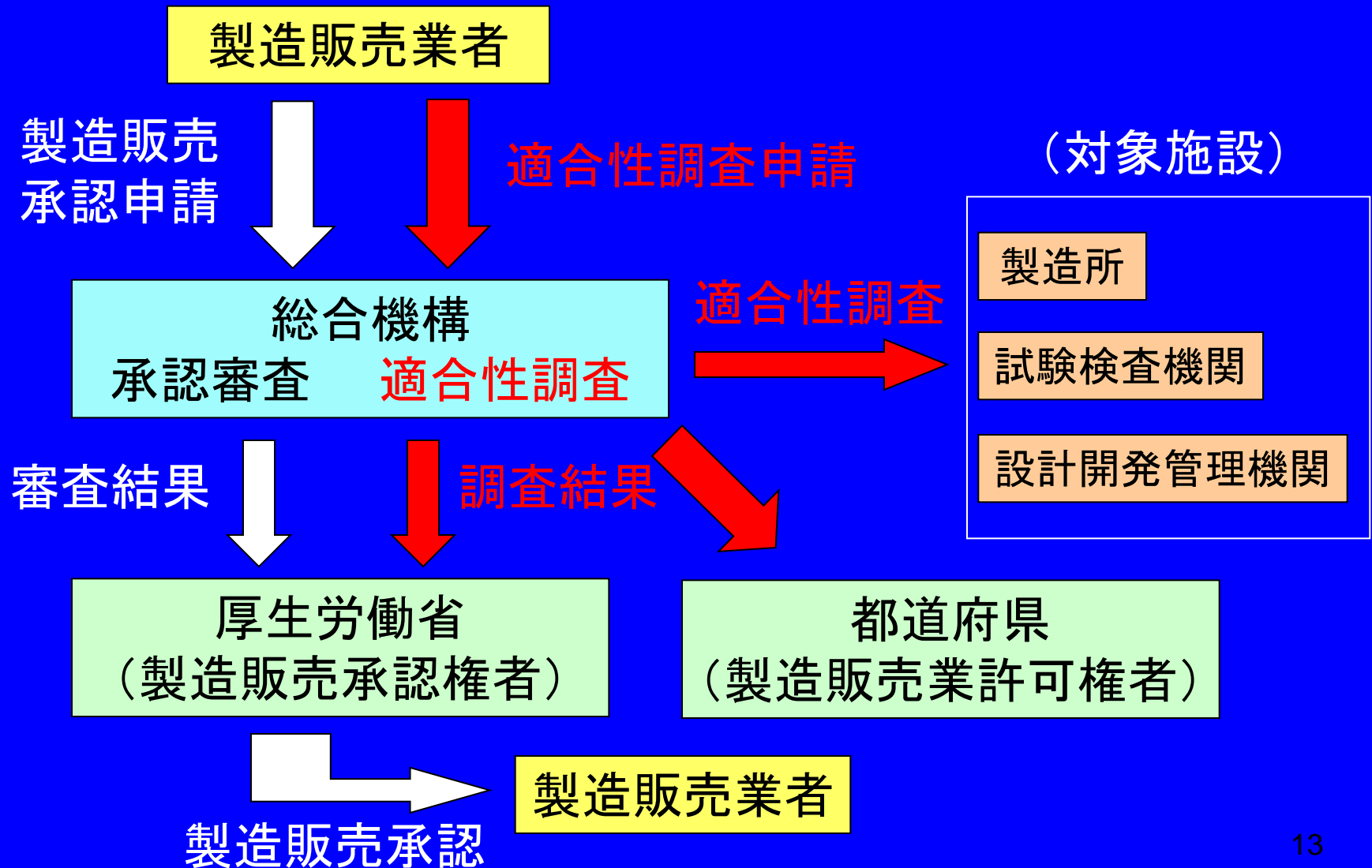
*3 最終製品の品質確保において特に重要な試験検査を行う施設であって、製造業者のQMSによる管理監督下でないもの
最終製品の品質確保において特に重要な試験の例として、無菌性保証のためEOG滅菌直後に行うBI培養試験、ステントにコーティングした薬剤の均質性試験、歯科金属の貴金属含量試験等が考えられる。

医療機器製造施設の許可・認定、QMS調査、承認申請書の記載原則

	許可・認定	QMS調査	承認申請書の記載
構成部品を製造する施設 *4	不要	不要	不要
最終製品の品質、性能、安全性に影響を及ぼす工程を行う施設 *5、*6	不要	不要	製造条件を記載 *7
上記以外の工程を行う施設	不要	不要	不要

- *4 構成部品について単体で医療機器の承認等を取得しようとする場合は、当該構成部品の製造業者が許可(認定)及びQMS調査を受ける必要がある。
- *5 例として、カテーテルのヘパリンコーティング、ステントの薬剤コーティング等が考えられる。
- *6 委託者のQMSによる管理が適切に行われていることを前提にこれらの施設に対するQMS調査は原則不要とする。
- *7 施設名を申請書に記載する必要はないが、重要工程の製造条件等は記載が必要である。承認申請書への記載方法について、質問がある場合には個別に医療機器審査部が実施する相談制度を利用してほしい。

QMS適合性調査の流れ



実地調査と書面調査の考え方①

製品・工程等に係る各種リスクを総合的に考慮して優先順位の高いものから実地調査を行う

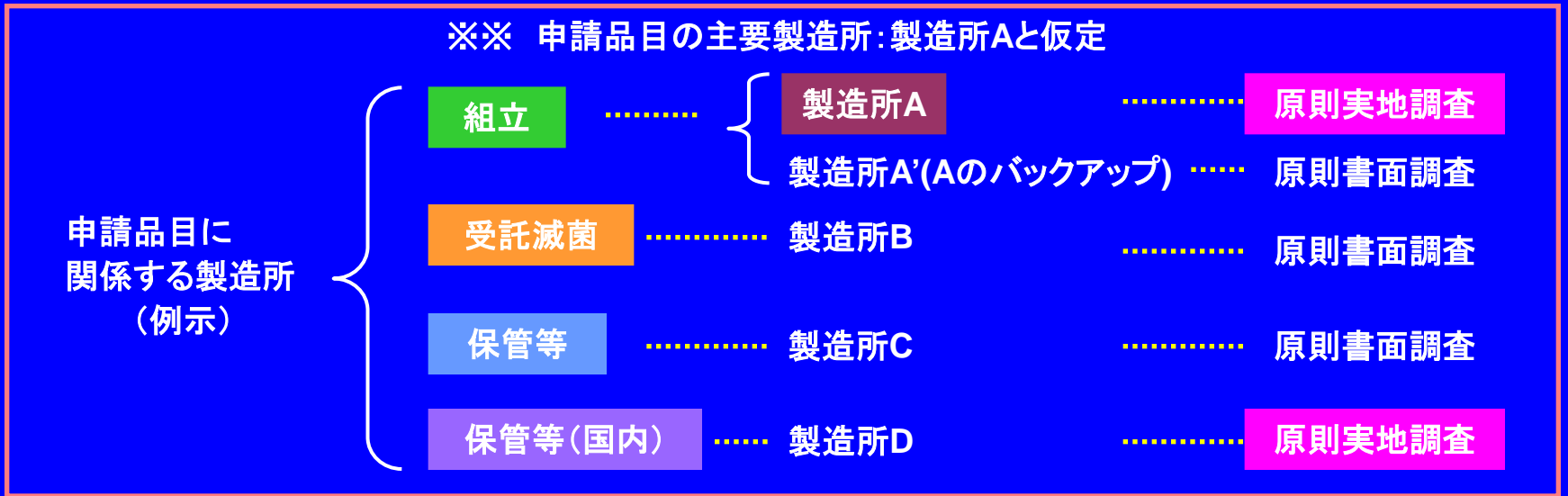
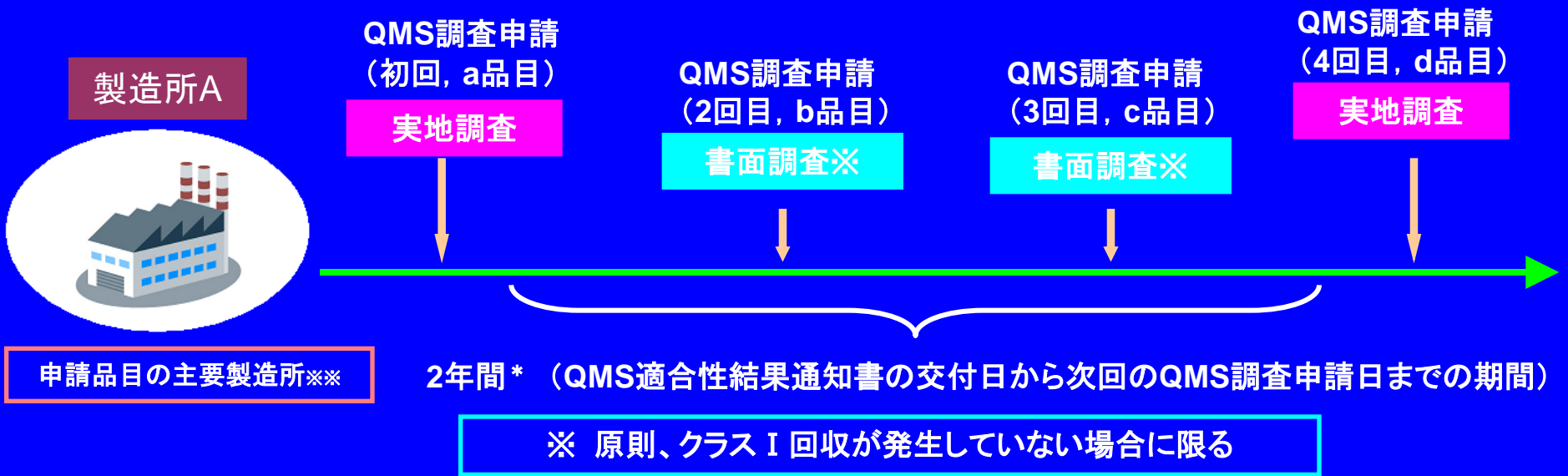
リスク	製品リスク	工程リスク	その他のリスク
低 ↓ 高	クラスⅡ クラスⅢ クラスⅣ 新医療機器 細胞組織医療機器	外部試験検査 外部設計開発管理 包装・表示又は保管 受託滅菌工程 主要な工程	GHTFメンバー国 (日米加豪EU) 過去の調査記録等

実地調査と書面調査の考え方②

- 1 製造工程の複雑さ
- 2 製品の使用に当たってのリスク
- 3 過去の実地調査結果
- 4 過去の不適合、回収等の有無、内容等を勘案して、優先順位の高いものについて実地調査を行う

例 新医療機器、細胞組織医療機器、
クラスIV医療機器

QMS実地調査と書面調査の原則(具体例)



実地調査の流れ

- 1 調査日程調整
- 2 提出資料の依頼
- 3 調査日程等の通知
- 4 調査実施
- 5 指摘事項書の交付
- 6 改善結果報告書、改善計画書の確認
- 7 調査結果報告書の作成、調査結果の通知

QMS適合性調査のスケジュール(例示)

調査日		項 目
1 日 目	午前	1. オープニング・ミーティング (1) 挨拶 (2) QMS 調査の宣言 (3) 会社及び製造所（構造・設備）の概要 (4) 調査対象品目の説明 2. 品質管理システムの概要 (1) 品質管理監督システム基準書（品質マニュアル） (2) QMS 組織、文書体系、製品標準書 (3) 製造販売業者との取り決め 3. 管理監督者の責任 (1) 品質方針、品質目標 (2) 管理監督者照査
	午後	4. 製造現場ツアー
2 日 目	午前	5. 設計開発管理 6. 製造管理及び試験検査管理（バリデーション、手順書、記録等） 製品（承認書の重要な品目仕様等との整合）、設計管理 7. 監視及び測定機器の管理
	午後	8. 不適合品の管理 9. 教育訓練 10. 購買管理
3 日 目	午前	11. 内部監査 12. CAPA（是正措置及び予防措置）
	午後	13. 午前中の調査項目の続き、調査チーム内ミーティング 14. 指摘事項等の確認・討議 15. クロージング・ミーティング

* 調査の進行状況により、調査時間、調査項目等を若干変更することがあります。

書面調査の流れ

- 1 提出資料の依頼
- 2 書面調査実施
- 3 必要に応じて追加資料の指示、不備等の指摘
- 4 改善結果報告書、改善計画書の確認
- 5 調査結果報告書の作成、調査結果の通知

適合性調査申請における留意点

- 1 調査が必要な全ての施設について申請
- 2 適切な時期に申請・・・製造販売承認申請日に標準的事務処理期間を加えた日の6ヶ月前に調査申請、標準的事務処理期間が6ヶ月未満であれば、承認申請と同時に調査申請
- 3 品質規格、製造方法の確定後に調査
- 4 調査を受ける体制の整備

注) 構成部品の追加又は品目仕様の変更等に係る一変承認申請の際には、原則QMS調査申請は必要としない。→QMS定期調査(更新)等で確認。

承認(一変)申請時の適合性申請に必要な資料

- 1 過去2年間に実施されたQMS調査結果の通知書又は調査報告書の写
- 2 外国製造所にあつては、相手国の証明書・調査報告書、WHO証明書、ISO13485適合証明書、当局による適合性証明書等の写
- 3 製造販売承認申請書(又は一変申請書)の写
- 4 その他、適合性調査権者が必要とする資料
(申請後提出でよい)

適合性調査権者（総合機構の場合） が必要とする資料

承認前適合性調査の場合 (1 / 2)

<製造所に関する資料>

- 1 製造所の概要（別紙様式）
- 2 製造所の平面図（敷地内配置図、作業室の面積、人と物の動線、主な製造設備及び試験検査設備の配置又は一覧、滅菌医療機器の場合は環境管理の区分状況、室内差圧の状況を記入）

<QMSに関する資料>

- 3 QMS組織体制（製造販売業者のGQP組織との関係及び委受託における品質に関する取り決め等を含む）
- 4 品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）の概要及び品質方針
- 5 当該製造所のQMS文書体系（製品標準書を含む。）
（製品標準書については、必要な項目について記載した管理文書を一覧表として示すことで可）

適合性調査権者（総合機構の場合） が必要とする資料

承認前適合性調査の場合 (2 / 2)

<品目に関する資料>

- 6 当該製品の概要（添付文書等で可）
- 7 当該製品の製造工程の概要（製造フロー）及び重要工程の管理項目
- 8 当該製品の品目仕様（重要なもの）
- 9 当該製品を日本以外の国に輸出している場合、その輸出先国名及び販売名一覧（外国製造所の場合）
- 10 製造工程におけるバリデーション規定及び実施状況
（滅菌工程等について）

(別紙様式)

医療機器製造所概要

年 月 日現在

医療機器
の場合

製造所名称 _____
製造所の所在地 _____
許可(認定)番号 _____ 当初許可(認定)年月日 _____年 月 日 _____
許可(認定)の区分 _____
許可(認定)の期限 _____年 月 日 _____
従業員数 _____人(内製造関係 _____人、試験検査関係 _____人)
責任者の職名、氏名 _____
製造所年間製造金額 _____百万円 _____年(非開示の場合は空欄で可)

製造品目の内訳(外国製造所の場合は、日本向けの品目について記載)

	クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	クラスⅣ	合計
製造品目数					

主要製品名(外国製造所の場合は、日本向けの製品について記載)

--

輸出製品名及び輸出先国(日本国内の製造所の場合のみ記載)

--

製造所敷地面積 _____ m^2 倉庫面積 _____ m^2
製造施設面積 _____ m^2 試験検査施設面積 _____ m^2
設計管理施設面積 _____ m^2 (有する場合)
政府及びISO認証機関による査察の有無(あればその対象品目、時期)

--

外部試験検査設備の利用の有無(あれば名称、所在地、試験検査項目)

--

受託滅菌施設のQMS書面調査時に必要な資料

必要な調査資料	調査資料作成時の留意事項
<p>1. 製造所に関する資料</p> <p>①製造所の概要</p> <p>②製造所の平面図</p>	<p>1. 製造所に関する資料</p> <p>①別紙様式により記載すること。</p> <p>②滅菌装置の場所を記載すること。</p>
<p>2. QMSに関する資料</p> <p>③QMS組織体制の概要 (委受託に関する関係等を含む)</p> <p>④品質マニュアルの概要 *1</p> <p>⑤QMS文書体系等 *1</p>	<p>2. QMSに関する資料</p> <p>③滅菌委託製造所に添付する組織図に「滅菌受託製造所とのQMS組織の関係」をまとめて記載する場合は、省略可能。</p> <p>④例えば「Quality Policyと品質マニュアルの目次」でもよい。</p> <p>⑤例えば次のようなものでもよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Quality Manualにある文書体系ピラミッド ・Quality Manualにある Top Level 文書一覧 ・ISO13485 2003 各章の要求事項に該当するSOP文書一覧
<p>3. 品目に関する資料(製品標準書を含む)</p>	<p>3. 品目に関する資料(製品標準書を含む) 委託側の資料に添付するため省略可能*2</p>

* 1 前回(2年以内)のQMS調査申請時に提出した場合、変更のない場合に限って省略可能。

* 2 滅菌工程のパラメータ等については、滅菌委託製造所に添付された資料で確認。

(別紙様式)

医療機器製造所概要

____年 ____月 ____日現在

受託滅菌施設の場合

製造所名称 _____
製造所の所在地 _____
許可(認定)番号 _____ 当初許可(認定)年月日 ____年 ____月 ____日 _____
許可(認定)の区分 _____
許可(認定)の期限 ____年 ____月 ____日 _____
従業員数 _____人(内製造関係 _____人、試験検査関係 _____人)
責任者の職名、氏名 _____
製造所年間製造金額 _____百万円 _____年(非開示の場合は空欄で可)

製造品目の内訳(外国製造所の場合は、日本向けの品目について記載)

	クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	クラスⅣ	合計
製造品目数	記入不要	記入不要	記入不要	記入不要	記入不要

主要製品名(外国製造所の場合は、日本向けの製品について記載)

記入不要

輸出製品名及び輸出先国(日本国内の製造所の場合のみ記載)

記入不要

製造所敷地面積 _____ m^2 倉庫面積 _____ m^2
製造施設面積 _____ m^2 試験検査施設面積 _____ m^2
設計管理施設面積 _____ m^2 (有する場合)
政府及びISO認証機関による査察の有無(あればその対象品目、時期)

外部試験検査設備の利用の有無(あれば名称、所在地、試験検査項目)

(別紙様式)

医薬品製造所概要

年 月 日現在

体外診断薬
の場合

製造所名称
製造所の所在地
許可(認定)番号 _____ 当初許可(認定)年月日 年 月 日
許可(認定)の区分
許可(認定)の期限 年 月 日
従業員数 _____人(内製造関係 _____人、試験検査関係 _____人)
責任者の職名、氏名
製造所年間製造金額 _____百万円 _____年(非開示の場合は空欄で可)

製造品目の内訳(外国製造所の場合は、日本向けの品目について記載)

	放射性	非放射性
現製造品目数		

主要製品名(外国製造所の場合は、日本向けの製品について記載)

放射性	非放射性

輸出製品名及び輸出先国(日本国内の製造所の場合のみ記載)

放射性	非放射性

製造所敷地面積 _____ m^2 倉庫面積 _____ m^2
製造施設面積 _____ m^2 試験検査施設面積 _____ m^2
政府及びISO認証機関による査察の有無(あればその対象品目、時期)

--

外部試験検査設備の利用の有無(あれば名称、所在地、試験検査項目)

--

製品標準書

製造業者等は、製品ごとに、その仕様及び品質管理監督システムに係る要求事項を規定した文書（製品標準書）又はその内容を明らかにする文書を作成し、保管しなければならない。

（QMS省令第6条第2項）

項目については、平成17年3月30日付薬食監麻発第0330001号通知、第4章機器・体外診QMS省令第3逐条解説第6条関係(11)に記載
但し、保管等製造業においては、QMS省令第3章第66条に記載の内容

製品標準書 (海外製造所の場合の例示)

製品標準書の記載項目	対応管理文書
製品の設計、図面及び仕様	文書名及び管理番号
製造方法及び製造手順
表示及び包装に関する事項
製品、製造用物質及び構成部品等の試験検査の方法
<ul style="list-style-type: none"> ・ ・ ・ ・ ・ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ・ ・ ・ ・

承認後適合性調査(定期調査)

- 製造販売承認後5年ごとの適合性調査
- 原則、製造販売業(又は製造業)許可期限の6か月前に申請
- 試験検査機関、設計開発管理機関は不要
- 外国製造所の一括申請
(出荷可否の決定を行う国内の保管等製造所ごとに、製造品目にかかる複数の外国製造所等を一括して申請することができる。)

定期調査申請時に必要な資料

- 1 過去2年間に実施されたQMS調査結果の通知書又は調査報告書の写 (申請に係る全製造所)
- 2 外国製造所にあつては、相手国の証明書・調査報告書、WHO証明書、ISO13485適合証明書、当局による適合性証明書等の写 (申請に係る全製造所)
- 3 製造販売承認書の写 (代表品目)
- 4 過去5年間の一変承認書、軽微変更届書、記載整備届書の写 (代表品目)
- 5 代表品目を選定する場合は選定理由
- 6 過去5年間の回収の有無(ある場合はその概要) (全品目)
- 7 申請内容についての宣誓書
- 8 その他、適合性調査権者が必要とする資料

(申請後提出でよい)³¹

適合性調査権者（総合機構の場合） が必要とする資料

定期調査の場合（1／4）

<製造所に関する資料>

- 1 製造所の概要（別紙様式）
……全製造所（ISOの認証を受けている場合はその写し）
- 2 製造所の平面図（敷地内配置図、作業室の面積、人と物の動線、主な製造設備及び試験検査設備の配置及び一覧、滅菌医療機器の場合は環境管理の区分状況、室内差圧の状況を記入）……代表品目の製造所毎

適合性調査権者（総合機構の場合） が必要とする資料

定期調査の場合（2／4）

<QMSに関する資料>

- 3 QMS組織体制（製造販売業者のGQP組織との関係及び委受託における品質に関する取り決め等を含む）
…… 代表品目の製造所毎
- 4 品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）の概要及び品質方針……代表品目の製造所毎
- 5 QMS文書体系図（製品標準書を含む。）
（製品標準書については、必要な項目について記載した管理文書を一覧表として示すことで可）……代表品目の製造所毎

適合性調査権者（総合機構の場合） が必要とする資料

定期調査の場合（3／4）

<品目に関する資料>

- 6 当該製品の概要（添付文書等で可）……全品目
- 7 当該製品の製造工程の概要（製造フロー）及び重要工程の管理項目……代表品目
- 8 当該製品の品目仕様……代表品目
- 9 当該製品を日本以外の国に輸出している場合、その輸出先国名及び販売名一覧（外国製造所の場合）……全品目
- 10 製造工程におけるバリデーションの実施状況（滅菌工程等）……代表品目の製造所毎

適合性調査権者（総合機構の場合） が必要とする資料

定期調査の場合（4 / 4）

<その他の資料>

- 11 過去3年間の年間製造数量
.....代表品目の製造所
- 12 変更管理規定の説明資料
.....代表品目の製造所
- 13 外国製造所を一括して申請を行う場合には、別紙
(総括表)を添付すること。

総括表（外国製造所一括申請の場合）

外国製造所に関する情報							製造品目に関する情報 *1							備考
製造所の名称 *2	製造所の所在地*2	製造業者氏名	本社住所	認定区分*3	認定番号	認定年月日 *4	類別コード*5	類別名称*5	一般的名称(コード)*5	販売名	承認番号	承認年月日	クラス分類*5	
製造所A										品目a				
										品目b				
										品目c				
製造所B										品目d				
										品目e				
										品目f				
										品目g				

*1：総括表には既に承認を受けている品目のみ記入すること。

*2：「製造所の名称」「製造所の所在地」欄は調査を受けようとする製造所の名称を認定証のとおり記入すること。

*3：「認定区分」欄は認定を受けているすべての区分を記入すること。（申請中の区分については記載しないこと。）

*4：「認定年月日」欄は、認定証に記載されている有効期間の最初の日を記入すること。

*5：「類別コード」「類別名称」「一般的名称及びコード」「クラス分類」は承認書又は記載整備届と整合させ適切に記入すること。

（体外診断用医薬品の場合は「類別コード」及び「類別名称」は空欄です。）

製造施設等に対する実地調査

- 1 調査方法は、国内外で同様
- 2 原則、2人1組で実施
- 3 調査期間は、原則、3日間程度
- 4 実施通知は、調査の概ね1ヶ月前に行う
- 5 事前資料は約2週間前までに提出依頼
- 6 重点調査項目を決めて調査実施

海外実地調査の留意点

- 1 我が国の薬事規制に対する理解
- 2 適切な通訳の確保
- 3 必要に応じて資料の翻訳(原則日本語だが大部分が外国語の場合は日本語で概要を作成すること)
- 4 効率的な調査日程の作成

調査結果通知書等の取扱い

- 1 改善指示書を調査対象施設に送付
- 2 調査結果通知書を製造販売承認権者及び製造販売業許可権者に送付
- 3 調査結果通知書の写を製造販売業者に送付
- 4 実地調査の場合は、調査結果報告書の写しを調査対象施設に送付