



WHO 事前資格審査済み体外診断用 医療機器変更の WHO 手順

WHO 体外診断用医療機器事前資格
審査プログラム

(仮訳)

目次

ページ

1. 序文.....	3
2. 対象とする読者.....	3
3. 定義.....	3
4. 略語.....	3
5. 適用範囲.....	4
6. 事前資格審査済み製品変更の重要度判断	4
7. 変更通知の分類.....	5
7.1. 軽微な変更	6
7.2. 重大な変更	7
7.2.1. 製造工程、設備、または機器の変更	7
7.2.2. 製造品質管理手順の変更.....	8
7.2.3. 設計の変更.....	8
7.2.4. 製品のソフトウェアの変更.....	9
7.2.5. 原料／構成部品の変更.....	10
7.2.6. ラベル表示の変更.....	10
7.3. 新たな製品につながる変更	10
8. 変更通知の提出を必要とする他の変更	11
8.1. 製品名、製品コード、または製造業者の名称のみの変更	11
8.2. 製品の規制状況あるいは認証状況の変更	11
9. WHO への変更の通知	12
10. 変更評価手数料.....	12
11. 変更申請書への添付書類.....	12
12. 提出された変更通知の評価	13
13. 変更通知の要求事項への不適合	14
14. 変更の年次報告.....	14
15. 関連文書.....	15
16. 連絡先.....	15

1. 序文

世界保健機関（WHO）体外診断用医療機器（IVD）事前資格審査プログラムは、必須医薬品および健康製品（EMP）部門によって調整されている。WHO の IVD 事前資格審査プログラムの目的は、公平に、優れた品質の、安全で適切かつ手頃な価格の IVD を利用できるように促進することである。優先的に取り組むべき疾患に対する IVD、および資源が限られた状況での使用に対するその適切性に重点を置いている。

WHO の IVD 事前資格審査プログラムは、その製品が WHO 事前資格審査要求事項に適合しているかどうかを決定することを目的とする標準化された手順により、個々の IVD の包括的な評価を行う。この事前資格審査評価プロセスには、3つの構成要素がある。

- 製品文書の審査
- 性能および動作特性の試験所確認
- 製造所の査察

市販後調査は、苦情報告および出荷後／流通前のロット試験を通じた、事後措置および事前措置を含む、WHO の事後審査の活動である。事後資格審査には、製造業者に課せられた、製品または品質マネジメントシステムの変更の通知も含まれる。

2. 対象とする読者

本文書の目的は、製造業者に対し、WHO への通知を必要とする製品、規制状況あるいは認証状況、または品質マネジメントシステム（QMS）の変更に関する情報を提供することである。WHO 事前資格審査済み製品がある製造業者は本文書を読むことが推奨される。

3. 定義

体外診断用医療機器¹ 単独または組み合わせて使用される、人体由来の検査サンプルの体外検査のために、単にまたは主に、IVD、モニタリング、または適合性のための情報を提供することを製造業者によって意図された医療機器。

製造業者² その名称のもとで、IVD を使用可能にしようとする、IVD の設計や製造に対して責任を負う自然人または法人。なお、そうした IVD の設計や製造が、その者によって実施されているか、あるいは代理の者によって実施されているかにはよらない。

4. 略語

IVD In vitro diagnostic（体外診断用医療機器）

WHO World Health Organization（世界保健機関）

QMS Quality management system（品質マネジメントシステム）

¹ 「Glossary and Definitions of Terms Used in GHTF Documents（GHTF 文書で使用されている目次および用語の定義）」GHTF/SC/N4:2012 (Edition 2)に基づく。

5. 適用範囲

事前資格審査済み IVD のライフサイクルの一環として、製品、その製品の規制状況あるいは認証状況、または製品の製造にあたり基準とした QMS の変更が必要となる場合がある。そのような事前資格審査済み製品の変更（「変化」ともいう）は、軽微であることも、事務的であることも、または重大であることもあり得る。QMS の一環として、製造業者は、設計、検証、および変更を行い、さらにそれらの重要度を判定するシステムを設置すべきである。

本文書には、WHO に通知すべき事前資格審査済み製品、その製品の規制状況あるいは認証状況、または製品の製造にあたり基準とした QMS の変更に関する要件について記載している。可能性のあるすべての変更について記載することは不可能であることから、指針および完全に網羅しているわけではないが、本文書には、一般的な例の一覧表を記す。確信が持てない場合、または指針で特定の状況が十分に明確にされていない場合、WHO に意見を求めること、および変更が WHO に報告されていない理由を適切に文書化することは製造業者の責任である。

本文書では、どのような場合に WHO が新たな申請が必要と判断するかも記載している。

製造業者は本文書を精読した上で、本文書に記載された情報に従い、事前資格審査済み IVD の変更を通知すべきである。

注記：本文書に掲げる例は、単に例示を目的としており、すべてを網羅するものではない。

6. 事前資格審査済み製品変更の重要度判断

事前資格審査要求事項に適合するため、製造業者は、IVD、その IVD の規制状況あるいは認証状況、または QMS のあらゆる変更を分類および文書化する手順を確立し、維持し、実施すべきである。その後、本文書の指針に従い、変更の重要度評価を実施すべきである。

変更を WHO に通知する必要があるかを判断するため、製造業者はその変更が及ぼす可能性のある、IVD の設計、構成、安全性、品質、または性能への影響を評価すべきである。さらに、その変更が、どのような形ででも IVD のリスクプロファイルに影響を及ぼしたかどうか（例：新たなハザードをもたらしたか、既存のハザードを排除したか、またはハザードに伴うリスクの水準に影響を及ぼしたか）を考慮すべきである。そのような変更は、通知を要する場合がある。事前資格審査済み IVD の承認済みの設計、構造、製造所、原材料、または構成の変更は報告しなければならない。

WHO は、製造業者が以下のすべての手順に従い、変更の種類およびその後の WHO への通知の種類に関する決定をすることを推奨する。

- 変更を特定し、その変更理由を記録する。
- 変更のリスク分析を実施し、IVD の品質、安全性、および性能に及ぼす可能性のある影響を判断する（ただし、IVD がシステムの一部であり、いかなる IVD またはシステムの個々の特性も変更されない場合、システム全体として評価すべきである）。
- IVD の安全性および性能への影響評価に必要なデータを明確にする。
- 必要な試験実施後で、ハザード低減の手順（取扱説明書などラベル表示）導入前にリスクアセスメントを審査する。
- この時点で、変更を分類化する。

考慮すべき点には、以下のすべてを含む。

- 変更が、それまでに対処されていない新たなハザードをもたらすかどうか。
- 変更が、既存のハザードに伴うリスクに悪影響を及ぼすかどうか。

変更が、使用目的や基本要件³への適合など、(文書、検査、または試験所確認に関連する) 提出した事前資格審査申請書に記載した詳細を変更するかどうか。

- 変更が、別の使用目的をもたらすかどうか (セクション 5 参照)。
- 元の事前資格審査済み IVD の性能データ (分析データおよび臨床データ) が、変更後製品の、元の事前資格審査済み IVD の必要な特性および性能との整合性を十分に証明するかどうか。
- 変更が、製造技術または検査済みの QMS の製品適用範囲を変更するかどうか。
- 変更が、承認済みの設計に影響を及ぼすかどうか。
- 変更が、QMS の関連基準への準拠の継続に影響を及ぼすかどうか。
- 変更が WHO 事前資格審査要求事項への適合の継続に影響を及ぼすかどうか。

変更が、製品の安全性や性能に影響している場合、または将来的に影響を及ぼす場合、少なくともこの変更は、重大な変更となる。

確信が持てない場合、製造業者は WHO の意見を求めるべきである。

注記：製造業者が、複数の変更を同時に行うことを検討している場合、変化の総体での影響を評価すると共に、個々の変更を別々に評価すべきである。

注記：IVD への変更は、ISO 13485:2003 「Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes (医療機器 – 品質マネジメントシステム – 規制目的のための要求事項)」による設計変更管理の要求事項に従い、実施されなければならない。

7. 変更通知の分類

IVD の事前資格審査終了後、製造業者は以下について WHO に通知しなければならない。

- IVD のあらゆる重大な変更。なお、この通知は変更実施前に行うこと。
- 製造および供給を行う各国規制当局による承認あるいは認証の停止または取り消しなど、IVD の規制当局による承認あるいは認証状況のあらゆる変更。
- QMS のあらゆる重大な変更。

注記：変更は、WHO が変更の申請を承認した後に限り、製造業者によって実施できる。

変更通知の要求事項は、変更の重要度によって異なる。変更の分類による必要な措置の概要を図 1 に示す。

³ 詳細については、GHTF/SG1/N41R9:2005 Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (医療機器の安全性および性能の基本要件) [医療機器規制国際整合化会議 (GHTF) 文書; www.imdrf.org] をご参照ください。

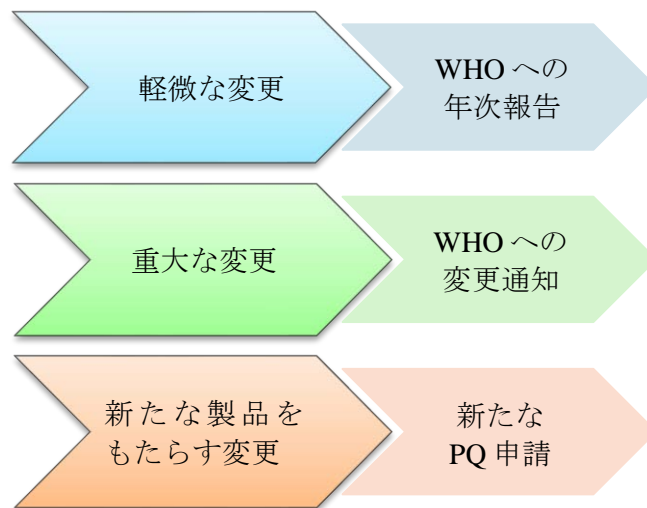


図1 製品の変更および製造業者による必要な措置。

注記：製品の変更の種類（軽微な変更、重大な変更、または新たな製品をもたらす変更）を判断する意思決定の過程は、製造者側の責任である⁴。

製造業者は、変更通知に、変更が重大であるとの判断が正当であるとする理由を記載すべきである。

7.1. 軽微な変更

変更が、IVD の設計、構成、安全性、または性能に影響を及ぼさない場合、製造業者は新たな事前資格審査申請または変更通知を提出することなく、事前資格審査後の製品や QMS に軽微な変更を行うことができる。そのような変更は、WHO への必須年次変更報告で報告すべきである。

軽微な変更には、例として、以下を含む。

- 製品文書への以下のような簡単な変更。
 - 明確に記すための言葉の変更または拡大。
 - ある言語から他の言語への翻訳。
 - 誤字の修正。
 - 文書で書かれた表現から、国際的に受け入れられているハザードシンボルへの変換。
 - 構成部品の特徴の、図面注記から他の文書（例：標準業務手順書）への移記。
- 製品の安全性および性能に影響を及ぼさない軽微な変更（例：本来、警告を発するために色付けされていない場合の、ラベル色の変更など）。
- 製品の安全性および性能に影響を及ぼさないソフトウェアの軽微な変更。

製造業者は必ず、変更を軽微であると決定した正当な理由を説明し、その決定を文書化しなければならない。

⁴ しかし、製品の変更の種類を判断する際、製造業者が WHO の意見を求めることを推奨する。

7.2. 重大な変更

変更が、事前資格審査済み IVD の設計、構成、安全性、または性能に影響を及ぼすと、リスク分析を通して示された変更は、重大な変更とみなされる。

重大な変更には、以下が伴う場合がある。

- それまでに特定されていなかった患者に対するリスクの発生。
- 既存ハザード発生率の変更。
- 既存または新たなリスクの、使用者への提示方法の変更（これには、ラベルの変更または新たな適応を伴う場合がある）。

IVD の設計、構成、安全性、または性能への影響が合理的に予期できる場合、重大な変更には、以下のような変更の種類を含む。

- 製造工程、設備、または機器の変更
- 製造品質管理手順の変化
- 設計の変化
- 製品のソフトウェアの変化
- 原料／構成部品の変化
- ラベル表示の変更
- 再訓練または標準業務手順書の変更を要する試験手順あるいは試験結果の解釈の変更
- 製品性能仕様書の変更

事前資格審査済み IVD の重大な変更を行うには、WHO IVD 事前資格審査プログラムに変更通知を提出する必要がある。製造業者は、変更を重大であると決定した正当な理由を説明し、その決定を文書化しなければならない。

7.2.1. 製造工程、設備、または機器の変更

IVD の設計、構成、安全性、または性能に影響を及ぼす可能性がある事前資格審査済み製造工程、設備、または機器の変更は、重大な変更とみなされるため、WHO に変更通知を提出する必要がある。

そのような変更には、以下を含む。

- 製造所の変更または追加
- 新たな機器の導入を含む、製造工程の変更

これらの変更を行うには、製造業者は以下を提出すべきである。

- 新たな製造所での新たな機器の設置および適性などの妥当性確認調査報告書および検証調査報告書
- それまでの工程と新しい工程の違いを要約した新しい製造工程の概要

製造業者の名称や所在地の変更は、変更通知で通知し、以下の書類で補足する。

- 入手可能であれば、新しい設備の QMS 認証書
- 変更した製品ラベル
- 新しい製造設備における製造仕様の製造業者申告書

注記：製造業者の法人の変更には、新たな事前資格審査申請書が必要となる。

サプライヤの製造工程、設備、または機器が変更した場合、製品仕様書は変更されておらず、サプライヤが提供する原料／機器を評価する受入検査は変更されていないため、重大な変更とはならない。⁵

7.2.2. 製造品質管理手順の変更

試験適合要件、工程内検査、または最終検査を置き換えずに行う削除は、重大な変更とみなされる。同様に、原料または製品の品質管理に用いる方法、試験、または手順など、製造品質管理手順の変更は、その変更が製品の設計仕様書を変更する場合、重大な変更とみなされる。⁶ 一方で、製造業者によって判定される同等またはより高い信頼性を保証するための新たな試験適合要件または試験方法の変更または追加は、重大な変更とはみなされない。

製造の変更に加え、重大な変更は、機器の設計やレベル表示の変更が含まれる場合、その変更は、変更実施後の製品が新たな製品であると判断され、新たな事前資格審査申請書の提出を要するほど重大であると自動的に判断される。

リスク分析の結果としての製造手順または製造方法の変更であり、事前資格審査済み IVD の安全性および性能に影響を及ぼさないと判断された変更には、変更通知を提出する必要はない。

7.2.3. 設計の変更

設計の変更は、軽微な技術変更から動作原理の大きな変更まであらゆる変更に及ぶ。すべての設計変更に対し、QMS に記載の認められた手順で、評価、検証、および妥当性確認を実施しなければならない。また、このプロセスの結果は、変更が軽微、重大、あるいは新たな製品のいずれに分類されるかの判断に用いる。

製品の制御機構の変更は、ほぼすべてにおいて安全性および性能に関する疑問を提起するため、ほとんどの場合、これらの変更は重大である。設計仕様書、物理的属性、ユーザインタフェース、ソフトウェア、またはハードウェアの変更は、その変更が適応、手順、または機器の使用に関する解釈に影響を及ぼす場合、重大である場合がある。

以下のいずれかの質問に対する回答が「はい」である場合、その設計変更が重大である可能性が高い。

- 設計変更は、使用目的に影響を及ぼすか。
- 設計変更は、試験手順を変更するか。
- 変更後の製品の安全性および性能を裏付ける臨床データが必要であるか。
- 設計の検証と妥当性確認プロセスで実施したリスク分析の変更の結果生じた変更が、安全性および性能に関する新たな問題を提起、または既存のリスクを変更するか。

注記：IVD の使用目的には、以下を含む場合がある。

- a) 検知する対象
- b) 製品の機能（例：スクリーニング、モニタリング、体外診断または診断の補助、疾病の病期診断または診断の補助）

⁵ しかし、製造工程、設備、または機器における変更に対する、適切な妥当性検証を実施しなければならない。

⁶ 詳細については、セクション 5.3 を参照。

- c) IVD が検知する、明確にする、または同定する関心のある特定の疾患、症状、またはリスク要因
- d) 製品が自動化されているかどうか
- e) 試験が質的であるか、量的であるか
- f) 必要な検査サンプル（例：血清、血漿、全血、口腔液、唾液、尿）
- g) 予定試験集団（例：新生児、出産前の女性）

設計仕様を規定公差内で厳しくしたのみの変更で、新たな機能を追加することのない場合、変更は通常、重大とはみなされない。

一般的に重大とみなされる変更には、以下を含む。

- 検査サンプルの種類の変更または追加（例：血清から静脈血または血漿、または静脈血から毛細管血、あるいはマトリクスとして、口腔液の追加）
- 試験を実施するために要する試薬量または検査サンプル量の変更
- 読み取り時間の変更（最小または最大）
- 血漿試験サンプルの新たな抗凝固薬の追加
- 自動工程の変更（例：分析装置の処理能力の変更）
- 新たな検査キット品質管理の追加
- 新たな試薬の導入

注記：新たな使用目的をもたらす設計変更は、新たな製品としてみなされるべきである。⁷

製造業者は、新たな事前資格審査申請書が必要かどうかを判断するため、WHO に問い合わせをすべきである。

7.2.4. 製品のソフトウェアの変更

多くの製品のソフトウェアの変更は重大な変更とみなされる。例を以下に示す。

- 製品の制御に影響を及ぼし、患者の診断判定結果を変更する可能性のあるソフトウェアの変更
- 検査結果に影響を及ぼすアルゴリズムを変更するソフトウェアの変更
- 患者の診断が、前バージョンのソフトウェアと比較し異なる可能性があるなど、使用者のデータの読み方または解釈の仕方に影響を及ぼすソフトウェアの変更
- それまで必要としていたユーザ入力／閉ループ決定を差し替えるソフトウェアの決定
- 診断に影響を及ぼす可能性のある新たなソフトウェア機能の追加
- ソフトウェアが動作するオペレーティングシステムの変更を包含するソフトウェアの変更

修正しなければ、患者に対する安全性リスクがあるエラーを修正するためにソフトウェアを変更する場合、この変更は重大な変更である場合がある。ソフトウェアの変更が、単に不注意による論理エラーを修正するためのもので、安全性リスクを生じず、システムを仕様の通りにする場合、この変更は通常、重大な変更とはならない。

以下は重大な変更とはみなされない。

⁷ 詳細については、セクション9を参照。

- プリント、ファックス、画像性の改良、報告フォーマット、または追加の言語サポートなど、管理機能にのみ関連するソフトウェアの変更
- 診断に影響を及ぼすリスクがごくわずかな、ユーザインタフェースの外観のみを変更するソフトウェアの変更
- 他の機能と互いに作用しない機能を無効にするソフトウェアの変更

7.2.5. 原料／構成部品の変更

IVD の製造工程で使用する原材料／構成部品の変更は、感度および特異性を含む性能特性に影響を及ぼす場合が多いため、IVD の安全性および性能への影響に関して評価すべきである。

IVD の性能特性を判断するため、追加の臨床見本の試験または元の見本の再試験を要する原料の変更は、適切な臨床見本の追加試験で、変更後の IVD が、提出した製品文書に記載の元の事前資格審査済み IVD の性能仕様に適合していること、およびラベル表示の変更が必要でないことが確認されない限り、重大とみなされる。

製品の動作原理を変更する IVD の原料の変更は重大とみなされる。

IVD の操作手順に影響を及ぼす可能性のある原料の変更には、反応成分、または校正原料など原料の変更、あるいは見本の前処理などの方法、培養時間、および操作温度などの変更が含まれる。これらの変更が、ラベル表示（ラベルや取扱説明書）に反映される性能仕様の変更を生じさせる場合、変更は重大とみなされる。

一般的に重大とみなされる変更には以下を含む。

- 安定性に関する主張を変更する評価中の試薬の製剤の変更
- 使用目的を変更しない抗原の変更
- 使用目的を変更しない共役または基質の変更
- 性質を変更する固相の変更（例：ニトロセルロース膜の変更）
- 試料の準備の変更（例：培養時間または培養温度など、試料の安定性を向上させるための安定剤の包含）
- 検査キットの試薬保存料としてのアジ化ナトリウムまたは他の薬剤の追加
- 生体物質の供給源または加工の変更
- 液体試薬から凍結乾燥試薬への変更、またはその逆の変更
- IVD 同梱物の原料の変更。例：指の穿刺による血液採取のための採取装置の追加、削除、または変更

7.2.6. ラベル表示の変更

性能仕様および原料の変更を含む製品の変更。

別の言語を追加するためのラベル表示の変更は、重大とはみなされない。ラベルおよび取扱説明書を含む他のすべてのラベル表示の変更はすべて、WHO に通知しなければならない。

7.3. 新たな製品につながる変更

一定の変更は、変更後の製品が、新たな製品としてみなされるべきである。一般的に WHO は、変更によって製品が元の製品から大幅に異なり、提出した元の IVD の分析データおよび臨床データでは、変更後の IVD の安全性および性能を合理的に保障できない製品を新たな IVD とみなす。

変更した IVD に対し、変更通知を提出するか、事前資格審査の新たな申請書を提出するかの決定にあたり、製造業者はまず、変更後の IVD の安全性および性能を裏付ける、提出した事前資格審査の製品文書に記載の分析試験および臨床データを信頼できるかどうか、また、どの程度信頼できるかを確認すべきである。変更後の IVD の安全性および性能の合理的な保障を示すため、新しい分析試験および臨床試験のいずれも必要な場合、製造業者は、これは、事前資格審査の新たな申請が必要となる新しい IVD と想定すべきである。

以下のいずれの変更も、全く新しい事前資格審査の申請が必要である。

- 検知する対象の変更。例：検査対象（測定量）
- 製品の機能の変更（例：スクリーニング、モニタリング、診断または診断の補助、疾病の病期診断または診断の補助）
- IVD が検知する、明確にする、または同定する関心のある特定の疾患、症状、またはリスク要因の変更
- 自動化の状況の変更（例：非自動化から自動化）
- 試験が質的であるか、量的であるかの変更
- 予定検査集団の変更（例：新生児、出産前の女性）
- 抗体、抗原、ニトロセルロース、またはマイクロプレートの変更
- 製造所の変更
- 法的な製造業者の変更

新たな製品につながる変更には、事前資格審査の新たな申請が必要である。

8. 変更通知の提出を必要とする他の変更

8.1. 製品名、製品コード、または製造業者の名称のみの変更

製品名、製品コード、または製造業者の名称のみの変更は、WHO に通知しなければならない。製造業者は以下のすべてを添付し、変更通知書（PQDx_119）を提出すべきである。

- 提出した事前資格審査文書および変更理由に裏付けられるように、提変更が、製品名、製品コード、または製造業者の名称にのみ影響し、製品設計、構成、安全性、または性能には影響を及ぼさないとする宣誓書
- 変更を反映する新しい製品ラベル表示（ラベルおよび取扱説明書）

8.2. 製品の規制状況あるいは認証状況の変更

製造および供給を行うあらゆる国の規制当局による承認の停止または取り消しなど、製品の規制当局による承認の状況の変更は、WHO に通知しなければならない。製造業者は以下のすべてを添付し、変更通知書（PQDx_119）を提出すべきである。

- 規制状況または認証状況が変更した理由の説明
- 関連規制当局／認証機関からの関係文書
- 該当する場合、変更を反映する新しい製品ラベル表示（ラベルおよび取扱説明書）
- 検査結果の報告書など、他の関連情報

9. WHO への変更の通知

事前資格審査済み IVD の**軽微な変更**には、WHO への変更通知の提出は必要ではない。しかし、そのような変更は、すべての変更の年次報告で報告しなければならない。

IVD の設計、構成、安全性、または性能に影響を及ぼす可能性のある**重大な変更**には、WHO 体外診断用医療機器事前資格審査プログラムへの変更通知の提出および詳細な評価が必要であり、WHO の承認は変更実施前に必要である。

性能へは影響を及ぼさず、IVD の使用における安全性を向上させる変更については、通知した変更を以下のすべての条件を満たす場合に実施してもよいとする WHO による特定の通知の受理後であれば、書面による WHO の承認を受理する前に、変更評価に基づき、製造業者によって実施することができる。

- 変更通知に、変更を実施する根拠が十分に説明されている。
- 変更通知に、変更が有効となる日付が明確に記されている。
- ISO 13485:2003 「Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes (医療機器 – 品質マネジメントシステム – 規制目的のための要求事項)」の変更手順に従い、変更が実施される。

10. 変更評価手数料

変更を評価するために必要となる活動の費用は、その一部を製造業者が負担する。返金不可の 3,000 米ドルの手数料で、変更文書の審査、製造所の査察、および変更情報の伝達に伴う費用を支払う。

製品名、製品コード、または製造業者の名称のみ変更する場合、変更手数料を支払う必要はない。

製造業者は、WHO が、変更評価の結果に基づき、製品が事前資格審査の変更要求事項に適合しているかどうかを決定する権限を有することを留意すべきである。したがって、変更評価手数料を支払うことで、変更の承認が保障されるわけではない。WHO はまた、いずれの段階においても、製造業者が指定期間内に要求された情報を提供できない、またはしない場合、あるいは提供された情報が変更評価を効率的に完了するには不十分である場合、申請された変更を却下する権限を有する。

11. 変更申請書への添付書類

以下の添付書類を変更申請書に併せて提出しなければならない。

1. 製品の概要
2. 事前資格審査済み製品と比較した、予定する変更の詳細な説明（可能な場合、図示もすべきである）
3. 元の事前資格審査済み製品に発生した有害事象または現場での不具合に関する情報を含む、変更の理由
4. 変更を重大とみなす正当な理由
5. 以下を含む、変更を支持するデータの要約（主要な結果の要約）

- 5.1. 変更の特定、文書化、検証または妥当性確認、審査、および承認する確立された手順の要約
- 5.2. 変更工程の検証に用いたサンプリング法の統計的原理
- 5.3. 変更される製造工程がどのように監視され、管理されるかの説明
- 5.4. 変更後の製品の安全性および性能を著しく変更することなく、製造変更の実施が可能であることを示す、実施した検証や妥当性確認試験の要約。これには以下を含むべきである。
 - 5.4.1. 合否基準の説明
 - 5.4.2. 試験データ分析（統計的方法を含む）
 - 5.4.3. 検査サンプル数の統計的原理
 - 5.4.4. 発生した逸脱の一覧表および各逸脱がどのように解決されたかの詳細な説明
 - 5.4.5. 逸脱の最終結果への影響の判定
 - 5.4.6. 製造管理指示、品質管理指示、または製造仕様の変更を含む、変更管理手順が実どのように施されたかの説明
- 5.5. 試験の安全性および性能に関する変更の詳細なリスク評価
6. 変更が実施される製造所の特定
7. 製造変更が、製品性能に不可欠な構成部品または原材料のサプライヤの変更、または製造工程または品質管理試験の受託者の新規採用に関連する場合、新しいサプライヤまたは受託者を評価するために実施した価購買管理手順の要約
8. 該当する場合、変更箇所を強調表示した改訂取扱説明書
9. 製品の変更を最終使用者に通知するための行動計画（取扱説明書、再訓練など）
10. 変更製品のフォローアップ計画（市販後調査、最終使用者のフィードバックなど）
11. 他の変更を支持する関連データ

12. 提出された変更通知の評価

WHO が変更通知を受理すると、変更通知を審査し、変更を承認する前に必要な措置を決定する。

通知の完全性は、WHO 職員によってスクリーニングされる。このスクリーニングでは、提出文書に記載されたすべての情報の技術的適正を考慮するわけではない。記載情報が不完全である場合、製造業者は、その旨を通知され、指定期間内に補足情報を提出することが求められる。変更が却下される前に、必要な補足情報を提出する機会が 2 度ある。変更通知に必要なすべての情報が含まれていない場合、または WHO が設定した期限までに提出されない場合、スクリーニングプロセスは中止され、変更は却下される。

変更通知が審査可能であると判断されると、返金不可の 3,000 米ドルが徴収される。

WHO は、提出文書の審査や製造所の査察を実施し、変更を評価する。変更文書の審査や製造所の査察は、「Overview of the prequalification of in vitro diagnostics assessment (体外診断用医療機器評価の事前資格審査の概要)」文書 (PQDx_007) に従い、実施される。

変更通知に記載し提出した情報は、WHO によって指名された外部の専門家 (評価者) によって審査され、評価される。評価者は、関連分野における資格および専門知識を有し、WHO の機密保持規程および利益相反規程を遵守しなければならない。審査に基づき、製造所の査察が必要な場合は、WHO が製造業者に通知する。

提出文書や変更通知審査で特定されたデータの不備がある場合、製造業者に文書により通知される。製造業者には、元の変更通知のひとつの修正を提出する機会がある。

製造所の査察が必要かどうかは、変更の性質および製品の構成、設計、安全性、または性能への影響の可能性に基づき、決定される。

WHO が製品の変更評価が完全であると判断し、総合的な結果が、製品が WHO の事前資格審査要求事項に適合していると示している場合、WHO の事前資格審査済み製品の一覧表が更新され、対象の変更が反映される。変更の情報は、WHO の事前資格審査公開報告書に掲載される場合もある。

変更通知が WHO の事前資格審査要求事項に適合していない場合、または製造業者が求められた情報を指定期間内に提供していない場合、WHO は変更を却下する場合がある。

WHO に受け入れられた変更については、製造業者は、変更案の事前資格審査済み製品への実施を続行してもよい。

13. 変更通知の要求事項への不適合

WHO の再調査には、製造業者の本文書の要求事項への適合審査が含まれる。適合していない場合、製品が WHO の事前資格審査済み IVD 一覧表から削除されることもある。

14. 変更の年次報告

製造業者は、すべての事前資格審査済み製品について、暦年の 1 年間に実施したすべての変更を一覧にした年次報告書を提出しなければならない。これは、製造業者が実施した、軽微な変更および重大な変更、事務的変更、およびその他のあらゆる変更を含む。

年次報告書は、WHO の規定による形式で、事前資格審査後は毎年、提出しなければならない。前年分の報告は、2月28日までに提出すべきである。

WHO は、製造業者が実施した変更の一覧表を審査する。製造業者は、通知した変更を支持する追加情報を提出するよう求められる場合がある。製造業者が提供した情報が不十分な場合、または要求された情報が指定期間内に製造業者から提供されない場合、製品は事前資格審査済み IVD の一覧表から削除される場合がある。

すべての変更について、以下の情報を提出すべきである。

- 事前資格審査済み製品と比較した、変更の詳細な説明 (可能な場合、図示もすべきである)
- 元の前資格審査済み製品に発生した有害事象または現場での不具合に関する情報を含む、変更の理由
- 変更の分類 (軽微、重大、事務的など)
- 変更を軽微/重大とみなす正当な理由

15. 関連文書

- Overview of the prequalification of in vitro diagnostics assessment (体外診断用医療機器評価の事前資格審査の概要) : 文書 PQDx_007
- ISO 13485:2003 *Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes* (医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項) [国際標準化機構 (ISO) 文書 ; www.iso.org]
- ISO 14971:2007 *Medical devices - Application of risk management to medical devices* (医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用)
- GHTF/SG1/N41R9:2005 *Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices* (医療機器の安全性および性能の基本要件) [医療機器規制国際整合化会議 (GHTF) 文書 ; www.imdrf.org]
- CLSI EP25-A *Evaluation of Stability of In Vitro IVD Reagents; Approved Guideline* (体外診断用 IVD 試薬の安定性評価 ; 承認文書) (2009)
- U.S. Food and Drug Administration *Medical devices PMA Supplements and Amendments* (米国食品医薬品局医療機器市販前承認の補足申請および申請の変更)
- U.S. Food and Drug Administration *real-Time Premarket Approval Application* (米国食品医薬品局リアルタイム市販前承認 (PMA) の補足申請) (2006)
- U.S. Food and Drug Administration *30-Day Notices, 135-Day Premarket Approval (PMA) Supplements and 75-Day Humanitarian Device Exemption (HDE) Supplements for Manufacturing method or Process Changes* (米国食品医薬品局 30 日通告、135 日市販前承認 (PMA) の補足申請および製造法または製造手順の変更の 75 日人道的主義的仕様のための医療機器に対する除外 (HDE) の追加申請) (2011)
- U.S. Food and Drug Administration *Modifications to devices Subject to Premarket Approval (PMA) - The PMA Supplement Decision-Making Process* (米国食品医薬品局市販前承認 (PMA) 対象機器の変更—PMA 追加申請の意思決定プロセス) (2008)
- NB-MED/2.5.2/Rec2 *Co-ordination of Notified Bodies Medical devices (NB-MED) on Council Directives 90/385/EEC, 93/42/EEC and 98/79/EC: Reporting of design changes and changes to the quality system* (欧州理事会指令に関するノーティファイドボディ医療機器 (NB-MED) の協調、90/385/EEC、93/42/EEC、および 98/79/EC : 設計変更および品質システム変更の報告) (2000)
- Health Canada *Guidance document for the interpretation of substantial change* (重大な変更の解釈に関するカナダ保健省指針文書) (2011)
- Health Sciences Authority of Singapore *Medical device Guidance GN-21: Guidance on change notification for registered medical devices* (シンガポール健康科学庁医療機器指針 GN-21 : 登録医療機器の変更通知に関する指針) (2011)
- Therapeutic Goods Administration *Changes or variations to therapeutic devices in the ARTG* (ARTG における治療品事務的変更または治療機器の変更) (1998)

16. 連絡先

事前資格審査済み体外診断用医療機器の変更に関する質問の問い合わせ先：
diagnostics@who.int