

話式審査 (interactive review) も同じく適切である場合がもう1つある。申請者が特定の申請書提出についてリアルタイム審査の対象とすることが適切であると考えられる場合、申請者はこの旨とそれを裏付ける根拠を申請書のカバーレターに明記すること。申請者は、FDAのリアルタイム審査能力はリソースの制限、適切な申請者側代表者の有無、提供される情報、当該医療機器の種類、変更の種類等の多くの要因に左右されることを理解しておくべきである。FDAは妥当な場合は常にリアルタイム審査を行えるよう尽力する。

- 本ガイダンスでは全ての医療機器変更の種類について言及することはできない。どんなにガイダンスを慎重に適用しても「グレーエリア」の判断が存在するであろう。これらについては申請者が決定を下さなければならない。申請者はこのような事例について医療機器評価部 (Office of Device Evaluation) に問い合わせ、予定される変更について協議し、さらなるガイダンスを入手することができる。このような協議から得られた経験に基づいて、本ガイダンスは、医療機器改変のあらゆる領域を適切に反映するよう改訂されることがある。
- 申請者は、本ガイダンスの利用に基づいてFDAにPMA一部変更申請を提出すべきであると考えられるが、実施にはFDAが当初のPMAの提出を要求する事例があることを理解しておくべきである。一部の医療機器変更は当初の医療機器から逸脱していたり、医療機器の安全性または有効性に重大な影響を与えるため、当初のPMA審査によってのみ当該医療機器の安全性、有効性、臨床的有用性が確認されることがある。
- 本ガイダンスでは、申請者が承認された試験法、基準、ガイダンスもしくはFDA承認プロトコルを遵守することにより、報告メカニズムが異なるいくつかの具体的な領域を示している。FDAは、申請者に対して、他の種類の変更についての試験要件を記載したプロトコルをFDAが審査、承認し、追加変更の審査過程を迅速化するため、これらのプロトコルを当初のPMAまたはPMA一部変更申請に追加する可能性についてFDAと協議する機会がある追加領域を特定することを推奨する。

- 申請者は、フローチャートに示した全ての適切な経路に従って、各変更および一連の変更について評価すべきである。例えば、医療機器の環境仕様または性能特性の変更によって、医療機器表示の変更も必要となることがある。このような変更は適用される各フローチャートに従って評価し、申請者は到達した最も厳格な結果を適切な提出または記録の種類として選択すべきである。
- 本ガイダンスは、PMA一部変更申請を提出すべきか否かの申請者による判断を支援することのみを意図しており、審査時間、PMA一部変更のパネル審査要件の決定、PMAまたはPMA一部変更審査プロセスのその他の側面には言及しない。

## モデル

モデルでは、医療機器変更のためのPMA一部変更申請を提出するか否かを判断するために必要な論理体系を通して申請者を支援するため、一連のフローチャートを用いる。これらのフローチャートは、既存医療機器の主な変更の種類または変更理由が含まれる。本フローチャートは体外診断用医療機器（IVD）を含む全ての医療機器を対象とする。IVD専用の追加フローチャートがいくつかある。全ての医療機器（IVDを含む）には同一の一般規制が適用されるが、IVDに特有の規制がいくつかある（例、表示に関する規制（21 CFR 809.10））。さらに、PMA一部変更の要件に関する一部の判断では、IVDの独特な性質を考慮しなければならない。

フローチャートは以下からなる：

- リコールまたは是正措置による変更
- 表示変更
- 技術または性能の変更
- IVDに特有の技術または性能の変更
- 医療機器の変更の評価
- IVDに特有の変更の評価
- 包装／滅菌方法の変更
- 医療機器の材料の変更
- IVDに特有の材料の変更

フローチャートで用いられている用語の意味については、定義の項を参照すること。

フローチャートを正しく使用するには、申請者はPMA一部変更、「特別PMA一部変更—影響を与える変更」、年次（定期的）報告書の提出を考慮する、もしくは設計管理またはその他の適切なファイルに決定事項を記録する、このいずれかの決定がなされるまで、各変更の種類についてのフローチャート（例、技術の変更、材料の変更等）の質問に答えること。単一の医療機器の改変に適用される全ての変更または変更理由についてフローチャートを見直し、到達した最も厳格な結果を選択することも大切である。例えば、申請者は寸法の変更を反映させるため、表示変更を行うことがある。PMA一部変更申請の提出に関して適切な判断を行うには、表示変更および技術または性能の変更の両フローチャートに従わなければならない。

申請者が全ての予定される変更について検討した結果、単に変更および意思決定プロセスと根拠について記録するという判断に至る場合、全ての必要なデータおよび記録を記録文書に含めるか、もしくは記録文書に参照をつけるべきである。また、申請者はその他の適用される品質システム規制の要件に従わなければならない。

本ガイダンスは規範的なものではなく、既承認PMAの対象である医療機器の変更に關する評価の支援を意図したものであることに注意することが重要である。申請者が到達した決定が適切でないと考える場合、医療機器評価部に問い合わせ、変更と結論について協議することが望ましい。また、予定される変更がフローチャートまたは医療機器別ガイダンスのいずれかで言及されていない状況でも、問い合わせるのが適切である。

フローチャートに記載されている全ての質問が全ての医療機器にあてはまるとは限らない。例えば、質問C1.8ではソフトウェアまたはファームウェアの変更の有無についての質問である。ソフトウェアまたはファームウェアが組み込まれていないか使用していない電子機器の変更について評価する場合、単に質問に「いいえ」または「該当せず」と答え、次の質問に進むこと。

510(k)のフローチャートと異なり、本フローチャートでは、合法的に市販されている医療機器のリコールまたは是正措置に基づく変更を含めていることに留意されたい。これらの変更はフローチャートにおいて最初に言及されている。この理由は、これが医療機器の安全性および有効性に重要であり、可能かつ適切な場合、FDAは安全かつ有効な医療機器の持続的供給を確保するため、これらの変更の審査を優先する予定であるためである。

詳細なフローチャートに記載されている各質問は、フローチャートのアルファベット (A～D) と連番によって識別する。医療機器およびIVDのフローチャートは名称によって識別する。フローチャートの主幹部にある質問は、主要な質問事項であり、文字と数字 (A1、A2等) によって識別する。「はい」という回答に対する補助的な質問は同じ文字、フローチャートを示す数字、質問を示す第2の数字によって識別する。例えば、図C2のC2.1は、ソフトウェアまたはファームウェアの変更があったかというC1.8の質問に対する「はい」という回答に続く、「変更が臨床経験に基づく安全性向上のため計画されたものであるか」という質問の判断ポイントを示している。

### チャート A – リコールおよび市場是正措置 (FIELD CORRECTIVE ACTIONS) による変更

チャートAには、リコールまたは市場是正措置に基づいてPMA一部変更が必要かどうかを判断する際の論理体系を例示している。

全てのリコールにPMA一部変更が必要であるとは限らない。例えば、単純な表示／製造の混乱の結果、誤ったパッケージに不良品が包装された場合、医療機器の設計、性能、製造工程、表示等の変更を行うことなく是正することができる。この種のリコールに至る問題の場合、必ずしもこのチャートを利用する必要はなく、利用が適切でないことがある。

市場に存在する問題の解決または安全かつ有効な医療機器の持続的供給を確保するために必要とされる市販後医療機器の変更は、可能かつ適切な場合は、常に迅速審査または対話式審査の対象とする。

**A1 変更がリコールまたは市場是正措置によるものであるか？**

「はい」という回答は、医療機器が申請者の管理下から離れた後に特定された問題のため変更されようとしており、危険にさらされるユーザまたは患者集団が存在することを意味する。A2に進む。回答が「いいえ」の場合、チャートBに進む。

**A2 予定される変更が医療機器の設計変更であるか？**

変更が設計変更である場合、主要な問題は医療機器が引き続き当初の規格に適合するか否かという点である。[注：ここでいう規格とは、定義の項に定義された性能仕様を指す。この質問は、工程規格（製造工程規格および工程内医療機器規格を含む）、コンポーネント規格、製造環境仕様、設備規格について述べたものではない。これらの変更についてはチャートCにおいて評価する]。PMA一部変更が必要である。変更がリコールまたは市場是正措置によるものであるため、当該PMA一部変更は迅速審査が適切な可能性がある。

**A3 予定される変更が表示変更であるか？**

回答が「はい」である場合、申請者は必要とされる変更の種類を判定するため、表示に関するチャートを参照すること。このレビューの結果がPMA一部変更となる場合、当該変更は迅速審査または対話式審査の対象として適切な可能性がある。

**A4 予定される変更が品質保証査察ステップの追加であるか？**

リコールされた医療機器について予定される変更が、リコールに至った問題の解消のための製造工程における品質保証ステップの追加である場合、申請者は「影響を与える変更のための特別PMA一部変更」を提出することができる。

**A5 予定される変更が当該医療機器について当初承認された規格に適合させるための製造方法の変更であるか？**

当該医療機器について当初承認された規格に適合させるために製造工程が変更される場合、申請者は「影響を与える変更のための特別PMA一部変更」を提出できる。

**A6 予定される変更が滅菌工程または医療機器の包装の変更であるか？**

リコールされた医療機器に関して、滅菌施設または工程、もしくは医療機器の包装が変

更される場合、チャートC3、ステップ3.1に進む。チャートC3は全ての医療機器に適用される。また、リコールされた医療機器または市場是正措置の対象となる医療機器についてチャートC3を使用した結果、PMA一部変更申請が推奨されるルートであるという決定に到達した場合、FDAはこれらの変更を適宜、迅速審査または対話式審査の対象とみなす予定であることに留意されたい。

**A7 予定される変更が材料の変更であるか？**

「はい」の場合、チャートDまたはチャートIVD・D（体外診断用医療機器の場合）に進む。また、リコールされた医療機器についての同チャートによる判断経路の結果が、PMA一部変更申請が推奨される提出ルートであるという結果に至った場合、FDAはこのような変更を適宜、迅速審査または対話式審査の対象とみなす予定であることに留意されたい。

質問A7の回答が「いいえ」である場合、当該医療機器を再度市販しないという結論に到達する。これが不適当な結論である場合、速やかにFDA審査部門および監視指導部（Office of Compliance）に問い合わせる必要がある。

**チャート B－ 表示変更**

表示変更は、PMA一部変更申請のきっかけとなる適応症の変更、一部の使用法の変更、性能表示の変更、警告、注意、禁忌の削除に重点をおいた個別の論理体系に従って判断する。他の種類の表示変更は、他の種類の申請または記録が推奨される。

チャートBには、医療機器の表示変更についてPMA一部変更またはその他の申請が必要とされる場合を判断するのに使用する論理体系を示している。クラスIII医療機器に関しては、医療機器の安全かつ有効な使用に重大な影響を与える可能性があるため、FDAは多種類の表示変更を審査することを望む。

**B1 使用法の明確化または簡便化のための改訂であるか？**

表示変更は単に、ユーザに詳細または明確な使用法を提供したり、顧客からのよくある質問に答えるといった申請者側の要望に基づくことがある。この質問に対する「はい」という回答は、表示変更の唯一の理由が明確化することであり、医療機器の誤使用または不

正使用を防ぐ必要性から生じた変更ではないことを意味する。明確化のための表示変更の一例として、以前に医療機器の上部を上に向けて設置すると記載されていた使用法を、医療機器のでこぼこの面を上に向けて設置するといった記載に改める例がある。IVDの一例として、室温で試験を実施するという使用法の記載を、室温を20～28℃と指定することによって明確化するといった例がある。

#### **B2 使用法に影響を与えるか？**

使用法の追加または削除はPMA一部変更を必要とする。使用法の記載に関する編集上の変更は、年次報告書において報告することができる。

#### **B3 適応症に影響を与えるか？**

通常、表示における適応症の項は、追加する適応症または対象集団における医療機器の安全性および有効性を実証する追加の分析または臨床データに基づく場合のみ変更できる。従って、表示の同項に関するほとんどの変更は、PMA一部変更申請の提出を必要とする。

しかし、現行の適応症の範囲内に制限される適応症の変更は、PMA一部変更を必要としないことがある。この一例には、適応症に3つのユーザ集団（高齢者、健常成人、小児）が指定された医療機器の場合がある。企業は単に法的問題または当該医療機器の販売ネットワークの制限のため、小児集団向けに医療機器を市販しないという決定を行うことがある。しかし、このような決定がその意図するユーザ集団の一部における医療機器の使用に伴う問題に基づいてなされた場合、これは医療機器の当初の用途について安全性および有効性の変更があることを意味するため、PMA一部変更が必要とされる。当然、適応症拡大はPMA一部変更を必要とする。

医療機器の用途の変更は、常にPMA一部変更または新規PMA提出のいずれかを必要とすることに留意されたい。

#### **B4 警告、注意、禁忌の追加または強化であるか？**

通常、警告、注意、禁忌の表示の追加は、医療機器の使用のモニタリングおよび使用経験に基づく情報の追加に基づいてなされる。クラスIII医療機器について、この種類の変更

のきっかけとなる事象は、医療機器報告に関する規制（MDR）21 CFR Part 803を通して特定、報告されることが多い。例えば、新しい種類の有害事象が表示に追加される場合、「警告の強化」とみなされる。

このような変更にはPMA一部変更申請を必要とするが、重要な新規の公衆衛生に関する情報が関与するという事実から、FDAは申請者に対し、この種の変更を迅速に行うことを推奨しており、「影響を与える変更のための特別PMA一部変更」を審査することを望んでいる。この方式では、ユーザおよび患者は重要な新規情報を迅速に入手することができ、FDAは情報を審査し、必要な場合には、変更が発効する前または後に追加情報を入手する機会が与えられる。

#### **B5 警告、注意、禁忌の削除であるか？**

通常、警告、注意または禁忌を削除したいという申請者の要望は、その警告、注意または禁忌が必要でないことを示す追加の分析または臨床データが得られたことを意味する。このような場合、表示の変更はデータおよび／または経験に基づいたものであるため、FDAは同情報の削除前にPMA一部変更を審査することを望む。

#### **B6 性能表示の変更であるか？**

適応症の変更と同様に、医療機器の性能表示は、申請者が当該医療機器の安全性および有効性に関する追加データまたは情報を入手した場合にのみ変更することができる。このような場合、FDAは、申請者がその医療機器の性能表示を変更する前に、PMA一部変更の一環として当該データまたは情報を審査する機会を得ることを望んでいる。

IVDの場合、性能表示に与える影響を評価すべき表示変更の種類として、検体採取、輸送、保存条件の変更、検査手順または検査条件の変更、データ分析および報告方法の変更などがある。申請者は、一般的には、IVDの性能特性に関する情報が得られる分析または臨床試験を通して、この種の変更について慎重に評価しなければならない。表示変更がIVDの性能表示の変更にあたらないという結論に至った場合、判断の根拠と裏付けデータの両方を記録しなければならない。



### チャート C－ 技術または性能の変更

チャートCは、医療機器の技術または性能に関する様々な種類の変更に適用される。予定される変更がこのチャートに詳述されている種類の技術または性能の変更であり、医療機器がIVDではない場合、質問C1.0に進むこと。医療機器がIVDである場合は、チャートIVD-C1に進むこと。同チャートについては後述する。

#### C1.0 予定される変更が医療機器の製造施設の変更であるか？

既承認PMAまたは以後の既承認PMA一部変更指定された当該医療機器の製造施設に関する変更は、PMA一部変更を必要とする。

#### C1.1 予定される変更が医療機器の制御機構の変更であるか？

医療機器の制御機構の変更では、ほとんど全ての場合、安全性および有効性の問題が生じるため、PMA一部変更申請の提出が必要となる。医療機器の制御機構に関する変更の一例として、アナログ制御からデジタル制御への変更がある。デジタル制御への変更によって、医療機器の性能仕様および有効性が著しく向上し、医療機器の大規模な再設計が必要となることが多い。もうひとつの制御機構の変更例には、呼吸管理機器についての空気圧制御から電子制御への変更がある。全ての医療機器が制御機構を備えるとは限らないことに留意されたい（例、一部の整形外科用インプラントといった、それ自体が動作しない医療機器）。

#### C1.2 予定される変更が操作原理の変更であるか？

制御機構の変更と同様に、通常、操作原理の変更には医療機器の大規模な再設計を伴い、また、変更によって安全性または有効性が向上するかどうかを決定する前臨床・臨床データが関与している。従って、通常、PMA一部変更申請が適切な申請ルートである。

医療機器の操作原理に関する変更の一例は、手動式機器からソフトウェア作動式機器への変更である。この種の変更の一部は表示変更にも関係しており、適用される2つのチャートに従って適切な経路を評価すべきである。また、一部の操作原理の軽微な変更（例、アルゴリズムの軽微な変更）については、申請者が品質システム規制に従って容易にバリデートすることができるため、PMA一部変更を必要としないことがある。以下のC1.8を参照

のこと。

**C1.3 予定される変更がエネルギーの種類の変更であるか？**

エネルギーの種類の変更によって、当初の医療機器と異なる環境や場所での医療機器の使用が可能になることがあるため、PMA一部変更を必要とすることが多い。エネルギーの種類の変更によって、医療機器の操作特性に重大な違いが生じる場合があるため、当該医療機器の安全性または有効性に影響を与えることがある。また、この種類の変更は重大な表示変更が伴うと考えられる。

エネルギーの種類変更の一例は、AC電源から電池電源への変更である。この種類の変更は、必ずしもエネルギー源自体の全面的な変更を含むとは限らないことに留意されたい。例えば、ある種類の電池から別の種類の電池への変更によって、当該医療機器の安全性または有効性が変化しない可能性があり、PMA一部変更の必要性は生じないことがある。このことは当然ながら、医療機器の種類に応じて異なる。

**C1.4 予定される変更が環境仕様の変更であるか？**

すなわち、当該医療機器が使用、輸送、保存される環境が変更されたか？ 変更の評価に関する解説については、以下のC2.1を参照のこと。

**C1.5 予定される変更が性能仕様の変更であるか？**

性能仕様の解説については「定義」を、変更の評価については以下のC2.1を参照のこと。

**C1.6 予定される変更が人間工学的特性または患者／ユーザインターフェースの変更であるか？**

人間工学的特性の変更の一例は、砕石器台における患者の体位の変更である。これは患者へのエネルギー供給に影響を与える可能性がある。患者またはユーザインターフェースの変更の一例は、医療機器のプログラミングに用いる医師用コンピュータインターフェースの追加である。変更の評価についてはC2.1を参照のこと。

**C1.7 予定される変更が寸法仕様の変更であるか？**

すなわち、当該医療機器のサイズまたは形状が変更されたか？ 変更の評価についてはC2.1を参照のこと。

**C1.8 予定される変更が医療機器のソフトウェアまたはファームウェアの変更であるか？**

変更の評価についてはC2.1を参照のこと。

**C1.9 予定される変更が製造方法またはQA査察の変更であるか？**

予定される変更が製造工程の改変、または査察または検査段階の変更、追加、削除のいずれかにあたる場合、チャートC2「医療機器の変更の評価」に従った評価も実施しなければならない。製造工程の変更には、製造環境の変更が含まれる。

**チャート C2 – 変更の評価**

判断ポイントC1.4～C1.9に指定した種類の変更は、設計またはエンジニアリングの変更、もしくは製造工程の変更(滅菌および/または包装方法の変更(チャートC3が適用される)、材料処方の変更を含む材料変更(チャートDおよびIVD-Dが適用される)を除く)を示す。これらは、医療機器の性能を維持するために計画される日常的な規格変更から、重大な製品の再設計に至るまで多数の変更を網羅している。

以下に詳述する論理体系は、C1.4～C1.9に指定された特定の変更が当該医療機器の安全性または有効性に重大な影響を与え、このためPMA一部変更が必要となる可能性についての申請者による判断を支援することを意図している。PMA一部変更が必要とされない性能仕様、寸法仕様またはソフトウェア/ファームウェアの変更は年次報告書に記載することとし、環境仕様の変更、人間工学的特性または患者/ユーザインターフェースの変更、製造方法またはQA査察の変更は、フローチャートの指示に従ってファイルに記録することとする。

**C2.1 臨床経験に基づき安全性の向上のために予定された変更か？**

安全性向上のための変更がある場合は、常にPMA一部変更が必要である。「はい」と回答するとPMA一部変更申請を提出するという判断に至る。これは、医療機器の安全性向上

を目的とし、臨床経験から安全性の向上が必要であることが示された変更は、FDAにとって重大な関心事であるためである。医療機器の安全性向上を提案するPMA一部変更は、迅速審査または対話式審査の対象となることがある。「いいえ」という回答は、変更が安全性に関係がなかったことを意味する。

#### C2.2 予定される変更が適応症に影響を与えるか？

この質問は、適応症が変更されたかどうかを具体的に尋ねるものではなく、変更が（例、暗示的に考えられる新規適応症の出現によって）適応症に影響を与えるかどうかのみを尋ねるものである。医療機器は、新たな使用法が医療機器の表示に記載されていなくても、新たな使用法を有効にするため改変することができる。例えば、エキシマレーザーのソフトウェアの変更によって、同機器の別の使用法が可能になることがある。この質問に対する回答が「はい」である場合、PMA一部変更が必要である。

#### C2.3 当該医療機器が安全かつ有効であることを証明するため、臨床データが必要であるか？

回答が「はい」である場合、PMA一部変更が必要である。臨床データを得ることなく当該医療機器が安全かつ有効であることが証明できる場合、この質問に対する回答は「いいえ」である。後者のケースでは、医療機器の安全性または有効性を証明するために臨床データが必要ではないという回答である場合、例えば動物試験、ベンチテスト、シミュレーション試験等によって安全性および有効性が評価可能である。

#### C2.4 FDA が承認した試験法、基準またはガイダンスに基づき、当初の規格に対する適格性が示された変更であるか？

この質問は、新規の評価方法に関するものではなく、新規または変更された技術または性能に関するものである。安全性に影響を与えない変更、および安全性または有効性もしくは承認された基準への適合を証明するための臨床データを必要としない変更の場合、この質問に対する回答によってPMA一部変更に代わる手続きを知ることができる。

代替のルートを用いるには、その変更について当初のPMAまたは後に承認されたPMA一部変更に記載された規格に対する適格性を評価するか、もしくはFDAが特定の種類の変更

の適格性評価に適切と認めた試験法、基準またはガイダンスが存在しなければならない。試験法、基準またはガイダンスは、当初のPMAまたは後に承認されたPMA一部変更に記載されており、合格／不合格基準が確立されていなければならない。FDAが当該方法について既に特定の種類の変更について適切であると判断している場合、変更後も当該医療機器が引き続きその要件を満たす医療機器の変更は、事前審査およびFDAによる承認を必要としないことがある。安全性または有効性を証明するために追加の試験法が必要である場合、PMA一部変更を提出しなければならない。新規の試験法が単に確認試験である場合は、提出の必要が自動的に生じるわけではない。このような試験法、基準またはガイダンスが存在しない場合、この質問への回答は「いいえ」であり、PMA一部変更が必要である。

申請者は試験方法を最新の状態に維持することが重要であり、当初のPMAで実施した試験が最新の工業規格またはFDAが承認した方法に合致しない場合、最も新しい承認された方法に従うべきである。

#### C2.5 試験によって新たな安全性および／または有効性の問題が生じるか？

試験は臨床または前臨床試験のいずれかである。試験中に当初の医療機器の設計における範囲外のデータまたは情報が得られた場合、新たな安全性または有効性の問題が生じることがある。例えば、当該医療機器が当初の規格または現行の規格を満たさなくなり、新たな安全性または有効性の問題が生じる場合、この質問に対する回答は「はい」である。「はい」と回答するとPMA一部変更申請を提出するという判断に至る。

一方、当該医療機器が引き続き目的通りに機能し、当初の規格または現行の規格を満たすことを保証するために承認されたプロトコルに従い、医療機器の設計または製造工程の変更がバリデートおよび／または評価された場合、通常、結果を記録し、年次報告書に記載するか、もしくはファイルに記録するだけで十分である。

本項に従って必要とされる分析の一例は、人工心臓弁の寸法の変更である。ハウジングとリーフレットの間の適合に関する寸法公差（C1.7）が強化されるような製造方法の変更がなされた場合、逆流容量が減少することがある。心臓弁は当初の逆流に関する規格を満たすと思われる。しかし、キャビテーションに関して新たな安全性の問題が生じ、新しい

試験法による追加の試験（C2.5）が必要となることがある。この変更はPMA一部変更が必要となる。

#### C2.6 製造方法または製造手順の変更であるか？

変更が安全性および有効性に影響を与え、製造方法または製造手順の変更ではない場合、PMA一部変更が必要である。変更が製造方法または製造手順の変更であり、安全性および有効性に影響を与え、GMP要件に従って行われる場合、既承認の申請保有者は当該医療機器の市販の30日前に詳細な届出を提出することができる（1997年FDA近代化法205項）。文書による届出には、変更点を詳細に記載し、変更を裏付けるデータまたは情報を要約し、GMPの遵守を証明すること。30日の期間に、FDAは届出書の情報に基づいて、既承認の申請保有者にPMA一部変更申請が必要であることを通知することがある。（フローチャートに記載されているように、安全性および有効性に影響を与えない製造方法または製造手順の変更は、ファイル記録すべきであることに留意する）

#### チャート IVD-C1 – IVD の技術または性能の変更

IVDの意思決定に関するフローチャートには、体外診断用医療機器に関する質問のみが記載されている。この質問の一部は医療機器についての質問と同様であるが、IVDの操作特性に特有な質問もある。

#### IVD-C1.0 予定される変更が製造施設の変更であるか？

IVDが既承認PMAまたは以後の既承認PMA一部変更に指定された製造施設以外で製造される場合、PMA一部変更の提出が必要である。

#### IVD-C1.1 予定される変更が IVD の操作原理の変更であるか？

IVDの操作原理の変更は、アッセイに用いられる基本技術の変更またはIVD装置（例、自動PAP塗抹スクリーニング装置）に使用される操作メカニズムの変更である。例えば、放射免疫測定法から酵素免疫測定法への変更は操作原理の変更である。ELISAから増幅プローブへの変更も同様である。回答が「はい」である場合、PMA一部変更が必要である。

#### IVD-C1.2 予定される変更が検体の採取、輸送または保存法の変更であるか？ IVD 検査

用患者検体の採取、輸送、保存法の変更については、チャート IVD-C2 に従って評価する。

**IVD-C1.3 予定される変更が検査手順または検査形式の変更であるか？**

検査手順の変更の例には、検査ステップの追加または削除、インキュベーション温度の変更、検査実施に要する時間の変更、データ解析または報告方法の変更などがある。検査形式の変更には、試薬の追加または削除、検査反応が起こる容器、平面または基質の変更、試薬の量または濃度の変更（例、液体試薬から凍結乾燥試薬への変更）などがある。これらの変更については、チャート IVD-C2 に従って評価する。

**IVD-C1.4 予定される変更が検査を実施または結果を判読するハードウェア装置の変更であるか？**

IVDアッセイの結果判読に用いる大部分の装置は、特異的試薬がPMA医療機器とみなされる場合でも510(k)の対象である。しかし、前述の自動PAP塗抹スクリーニング装置のように、PMA対象医療機器であるIVD装置がいくつか存在する。本ガイダンスはPMAの対象となるIVD装置にのみ適用される。これらの装置の変更はチャート IVD-C2 を参考にして評価する。

**IVD-C1.5 予定される変更がソフトウェアまたはファームウェアの変更であるか？**

ソフトウェア／ファームウェアは、診断アッセイの実施、データ解析、結果報告に用いられることがある。現在IVDアッセイの実施に用いられている装置の大部分は、市販前届出を通して審査がなされている。しかし、IVD装置がPMAの対象となっている場合、これらの変更はチャート IVD-C2 に従って評価する。

**IVD-C1.6 予定される変更が製造方法または QA 査察の変更であるか？**

製造工程（設備、手順）、QA査察、検査手順の変更は、チャート IVD-C2 に従って評価する。

IVD-C1.0～IVD-C1.6に示した変更に予定される変更が記載されていない場合、包装または滅菌方法の変更の場合はチャート C3、材料の変更の場合はチャート IVD-Dに進む。

### チャート IVD-C2 – IVD の変更の評価

チャート IVD-C2 は、IVD-C1.2～IVD-C1.6 に示した変更に関する変更の評価についての質問である。

#### IVD-C2.1 予定される変更は IVD の適応症に影響を与えるか？

この種類の変更は表示適応症の変更に限定されず（これらについては表示変更の項で述べる）、その性質から IVD の新しい適応症が示唆される変更を含む。予定される変更が適応症に影響を与える場合、この質問に対する回答は「はい」であり、PMA 一部変更申請が市販への適切なルートである。

#### IVD-C2.2 予定される変更によって IVD の性能特性が変化するか？

前述のように、この評価は IVD の性能表示の変更の有無に限定されず（この変更については表示変更の項で述べる）、性能特性（例、感度、特異性）の実際的な変更にも適用される。この種類の変更のうち、PMA 一部変更申請の提出について十分に検討すべきものについては 21 CFR 809.10(b)(7)、(9)、(11)、(12) に詳述されている。これらの種類の変更によって IVD の性能特性が変化する場合、PMA 一部変更が必要である。

IVD-C1.2～IVD-C1.6 に示した予定される変更がいずれの質問についても「はい」という回答に至らない場合、検体の採取、輸送、保存方法の変更および検査手順または形式の変更については年次報告書に記録してもよい。装置、ソフトウェアまたはファームウェア、もしくは製造方法/QA 査察の変更は年次報告書に記録することができる。

### チャート C3 – 包装/滅菌方法の変更

チャート C3 は医療機器および IVD の両方に適用される。同チャートは包装および滅菌工程の変更の評価について、論理体系を示している。

#### C3.1 医療機器（または IVD）が滅菌品であるか？

「はい」の場合、質問 C3.1.1 に進む。「いいえ」の場合、質問 C3.10 に進む。



**C3.10 予定される変更が非滅菌医療機器の包装の変更であるか？**

この質問は、本文書の定義の項に示したあらゆる医療機器の包装に関するものである。

**C3.10.1 予定される非滅菌医療機器の包装に関する変更が、包装についての当初の規格または現行の規格への適合性を保証する承認済みプロトコールに従ってバリデートされたか？**

この質問に対する回答が「はい」である場合、ファイルに記録することが推奨される。

「いいえ」の場合、C3.1.4に進む。

**C3.1.4 試験は承認された基準またはガイダンスに適合したか？**

包装に関する試験が当初の規格または現行の規格に対してバリデートされなかった場合、試験が当初の規格または現行の規格に適合すれば、包装の変更は年次報告書において報告することができる。適合しない場合、PMA一部変更申請を提出すべきである。

**C3.11 予定される変更が非滅菌医療機器の使用期限の変更であるか？**

「いいえ」の場合、変更はファイルに記録すべきである。「はい」の場合、質問C3.12に進む。

**C3.12 変更予定の使用期限はFDAが承認したプロトコールに従っているか？**

FDAが使用期限の変更のためのプロトコールを審査、承認し、試験が当該プロトコールに従って実施された場合、使用期限の変更を実施し、年次報告書において報告することができる。「いいえ」の場合、PMA一部変更申請を提出すべきである。

**C3.1.1 予定される変更が滅菌医療機器の包装の変更であるか？**

「包装」は本文書の定義の項に定義されている。この質問に対する回答が「はい」である場合、包装の変更（C3.1.2）および適用されるその他の変更（滅菌施設C3.2、滅菌方法C3.3、既存の滅菌方法の変更C3.4、使用期限の変更C3.5）のいずれの場合も、フローチャートに従う。

**C3.1.2. 予定される変更が滅菌医療機器の滅菌包装または一次包装の変更であるか？**

回答が「いいえ」の場合、滅菌医療機器のその他の包装について、非滅菌医療機器の包装の変更に関する論理体系に従って評価する（前述のC10.1およびC3.1.4を参照のこと）。

**C3.1.3 定される変更が、FDA 承認プロトコールに基づく当初の包装規格または現行の包装規格に対してバリデートされた滅菌医療機器の滅菌包装または一次包装の変更であるか？**

滅菌医療機器の滅菌包装が当初の規格に対してバリデートされている場合、包装完全性および製品滅菌性を検討し、医療機器規格の一部としなければならない。この質問に対する回答が「はい」の場合、情報を年次報告書において報告することができる。「いいえ」の場合、前述のC3.1.4.を参照のこと。

**C3.2 予定される変更が医療機器の滅菌施設の変更であるか？**

滅菌施設の変更である場合、FDAは予定施設のGMP要件への適合性を判定することに関心がある。

**C3.2.1 予定される新規滅菌施設が滅菌施設として FDA に登録され、査察を受けているか？**

この質問に「はい」と回答するには、当該施設の以前の査察でFDAにより「OAI」以外の判定を受けている必要がある。「はい」の場合、C3.3に進む。「いいえ」の場合、もしくは以前の査察で「OAI」の判定を受けている場合、PMA一部変更が必要であり、FDAに届出を行い、変更の承認前に当該施設の査察の機会を提供する必要がある。

**C3.3 予定される変更が滅菌方法の変更であるか？**

滅菌方法の変更とは、当該医療機器について当初のPMAまたは後に承認されたPMA一部変更で承認された方法と異なる方法に変更することを意味する。その滅菌方法が、同じ製造業者が製造する異なる医療機器、または異なる製造業者が製造する同じ医療機器に対して承認されている場合でも、当該医療機器について承認された滅菌方法の変更は評価対象とすべきものである。滅菌工程内の変更によって、当該医療機器の性能特性が変化する可能性がある。申請者が滅菌方法の一部または別の滅菌方法への変更を行う場合、医療機器

の特性または規格に与える影響を記録し、これらが変化しないことを保証することが重要である。滅菌方法の変更の例には、EtO滅菌からガンマ線滅菌への変更、ろ過滅菌から蒸気滅菌への変更などがある。「はい」の場合、FDAが新しい滅菌方法の詳細とそのバリデーションを審査できるようPMA一部変更が必要である。

**C3.4 予定される変更が既存滅菌方法の一部に関する変更であるか？**

既存滅菌方法の一部に関する変更の例には、最終製品の滅菌保証レベル（Sterility Assurance Level; SAL）の変更、滅菌工程の改変（負荷構成等）、工程パラメータの変更などがある。「はい」の場合、後述のC3.7に進む。

**C3.5 予定される変更が使用期限の変更であるか？**

「いいえ」の場合、および先の質問に対する回答が「いいえ」の場合、ファイル記録で十分である。

**C3.6 使用期限の変更がある場合、有効期間延長に関する FDA 承認プロトコールが存在するか？**

有効期間延長に関するFDA承認プロトコールには、当該医療機器について入手する必要があるデータが含まれるため、医療機器の変更の評価を行うことができる。この質問に対する回答が「はい」である場合、変更は年次報告書において報告することができる。FDA承認プロトコールが存在しない場合、PMA一部変更申請を提出すべきである。

**C3.7 医療機器の性能仕様の変更または SAL の低下があるか？**

既存滅菌方法の一部に関する変更があり、その変更が医療機器の性能仕様に影響を与えるか、もしくは当該医療機器のSALが低下する場合、PMA一部変更が必要である。SALの上昇が当該医療機器自体に影響を与えることがある（材料特性の変更等）ことにも留意すべきである。

例えば、SALの上昇によって、一部の材料に有害な可能性のある、より厳密な滅菌サイクルが必要となることがある。特に、一部のプラスチックは、滅菌に一般的に使用される放射線量の影響を受けやすく、一部の生物由来材料およびプラスチックはエチレンオキサ

イドの影響を受けやすい。

### C3.8 医療機器が当初の規格または現行の規格に対してバリデートされたか？

この質問は滅菌製品に適用される。予定される変更が、当初の医療機器の性能仕様の変化またはSALの低下を伴わない既存滅菌方法の一部に関する変更であり、なおかつ当該医療機器が当初の規格または現行の規格に対してバリデートされた場合、変更を実施し、年次報告書において報告することができる。当初の規格または現行の規格に対してバリデートされなかった場合、PMA一部変更が必要である。

### チャート D – 医療機器の材料変更

材料の変更によって追加の医療機器の変更が生じることが多い（表示の変更または性能の変更等）。このような追加の変更がある場合、追加の変更はこの論理体系に従って検討されていることになる。申請者は、特定種類の変更から生じる該当する変更についてのフローチャートに従い、到達した最も厳格な結果を適用すべきであることに留意する。

### D1 当該医療機器が IVD であるか？

当該医療機器がIVDである場合、申請者はIVDに関するフローチャート（チャートIVD-D）を参照すること。

### D2/3 予定される変更が材料の種類、供給源または処方の変更であるか？

材料の種類とは、医療機器の原料となる材料の一般名である。材料の種類に関する変更の一例には、天然ラテックスゴムから合成ゴムへの変更がある。材料の供給源とは、材料を購入する業者ではなく、材料の起源（origin）の変更が対象となる（ヒト由来上皮細胞からウシ由来上皮細胞への変更等）（D8参照）。材料の処方（material formulation）は、定義の項に定義されている。材料の種類、供給源、処方の変更は、医療機器の種類、身体との接触の種類、材料変更を評価するために用いる方法、最終医療機器に関する結果に従って評価しなければならない。

### D4 予定される変更が材料の供給業者の変更であるか？

「いいえ」の場合、変更をファイルに記録することが可能である。