

Inc., 1992.

Shumate and Keller Software Specification and Design: A Disciplined Approach for Real-Time Systems. John Wiley & Sons, 1992. ISBN 0-471-53296-7.

Sommerville, Ian Software Engineering, 5th edition, Addison-Wesley, 1996, ISBN 0-201-42765-6.

van Vliet, Hans Software Engineering: Principles and Practices, John Wiley & Sons, Ltd., 1993, ISBN 0-471-93611-1.

Witt, Bernard, Baker, F. Terry, and Merritt, Everett W. Architecture and Design, Van Nostrand Reinhold, 1994, ISBN 0-442-01556-9.

C.2 安全性および信頼性

Leveson, Nancy G. Safeware, Addison-Wesley, 1995, ISBN 0-201-11972-2.

Musa, Iannino & Okumoto

Software Reliability Measurement, Prediction, and Application, McGraw-Hill, Inc., 1987.

Musa, J.D. Operational Profiles in Software Reliability Engineering, IEEE Software, vol. 10, no. 2, March 1993, pp. 14-32.

Neumann, Peter G. Computer-Related Risks, ACM Press/Addison Wesley, 1994. ISBN 0-201-55805-x.

Peterson, James L. Petri-Net Theory and the Modeling of Systems, Prentice-Hall, 1981.

Raheja, Dev G. Assurance Technologies, Principles and Practices, McGraw-Hill, Inc., 1991, ISBN 0-07-051212-4.

Roland & Moriarity System Safety Engineering and Management, 2nd edition, Wiley Interscience, 1990. ISBN 0-471-61816-0.

C.3 品質保証

Cho, Chin-Kuei An Introduction to Software Quality Control John Wiley & Sons, Inc., 1980, ISBN 0-471-04704-X.

Schmauch, C. H. ISO 9000 for Software Developers, ASQC Press 1994, ISBN 0-87389-246-1.

Schulmeyer, Gordon, McManus.

Handbook of Software Quality Assurance, 2nd edition, Van Nostrand Reinhold, 1992, ISBN 0-442-00796-5.

Schulmeyer, Gordon, McManus.

Total Quality Management for Software, Van Nostrand Reinhold, 1993, ISBN 0-442-00794-9.

C.4 試験および評価

Gilb & Graham. Software Inspection, Addison-Wesley, 1993, ISBN 0-201-63181-4.

Habayeb, Abdul System Effectiveness, Naval Post-Graduate School.

Myers, Glenford J. The Art of Software Testing, John Wiley & Sons, Inc., 1979, ISBN 0-471-04328-1.

C.5 人間工学

- Bias and Mayhew Cost Justifying Usability, Academic Press, 1994.
- Brown, Martin L. Human Computer Interface Design Guidelines, Ablex Publishing Co., 1989.
- Karat, C. "Cost Justifying Support on Software Development Projects", Human Factors Society Bulletin, Human Factors Society, 1992.
- Norman, Donald A. The Psychology of Everyday Things, Basic Books, 1988.

C.6 FDA の刊行物

以下の刊行物はFDA/CDRH/OHIP Division of Small Manufacturers Assistance (DSMA) (1.800.899.0381または1.301.443.7491) より入手することができる。

- CBER 血液事業者のコンピュータシステムバリデーションに関するガイドライン、バージョン1.0、1994年10月
- CBER Docket No. 91N-0450、血液事業者の品質保証に関するガイドライン
- CDRH Blue Book Memo 「医療機器のラベル表示に関するガイダンス #G91-1」、1991年3月8日付
- CDRH 既存医療機器の変更に関する510(k)提出の決定
- CDRH コンピュータ製品の規制に関するFDA方針案、1989年11月13日
- CDRH 医療機器における市販ソフトウェアの使用に関するFDAガイダンス (案)
- CDRH ソフトウェアバリデーションの一般原則
- CDRH 510(k) 画像管理通信システム (PACS) および関連機器に関する510(k)通知の内容および見直しに関するガイダンス (案)、1993年8月
- CDRH 品質システムに関する規則

CDRH/OHIP	Do It By Design: 医療機器におけるヒューマンファクター概論(案)、 1996年2月
ORA/DFI	ソフトウェア開発業務(ソフトウェアライフサイクル)の調査に関する指針案、1995年11月(注: ORAは同文書を公開しておらず、 入手することができない)
ORA	プロセスバリデーションの一般原則に関するガイドライン
ORA	コンピュータシステムおよびソフトウェア開発用語のFDA用語集

改訂履歴

<u>バージョン</u>	<u>日付</u>	<u>項</u>	<u>ページ</u>	<u>コメント</u>
第1版	1998年5月14日	全て	全て	最終版

企業及び FDA スタッフのためのガイドライン
本質的な同等性の測定における基準の使用について

文書発行日：2000年3月12日

アメリカ合衆国保健社会福祉省
食品医薬品局
医療機器・放射線製品センター

医療機器評価局

序文

パブリックコメント

HFZ-404、医療機器評価局（9200、Corporate Boulevard、Rockville、MD 20850）510(k) スタッフに対する審査委員会検討事項用にいつでもコメントと提案を提出しても良い。文書が次に修正されるか、更新されるまで、コメントは審査委員会によって影響を受けることはない。本ガイドラインの使用又は解釈に関する質問は、301-594-1190 での Heather Rosecrans に連絡してください。

追加のコピー

ワールドワイド・ウェブ/CDRH/ホームページ：
<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.pdf> 又は 1-800-899-0381 あるいは
301-827-0111 のデマンドの CDRH Facts、文書棚の番号を促されたときは No.1131 を指
定すること。

本質的な同等性の測定における基準の使用について¹

目的

本ガイドライン文書は市販前の通知（510(k)）提出書類において本質的に同等性を示す場合に使用した基準を使用される可能性のある方法について企業及び医療機器局（ODE）における審査官に明確にすることを目的とする。従来のガイドラインでは、食品医薬品化粧品法（法）の新規に作成されたセクション 514(c)（基準の認知）の下で、FDA によって認知された基準の適合性に関する申し立ての使用法について考察されている。適合性に関する申し立て及び非認知の基準の使用は含まない 510(k)における FDA-認知基準の使用を考察することによって、本文書はそのガイドラインを拡張する。

背景

基準は、本質的な同等性の測定に必要とされる情報を取り扱う場合に、従来から重要な役割を有している。基準に医療機器が適合することについての 510(k)提出書類中の情報は、その医療機器を特徴付けることをサポートし、詳細な記述的な情報に取って代わる²。

例：

- 外部注入ポンプ用の 510(k)は、液性経路と接触する医療機器材料の化学的成分及び生体適合に関する情報を通常含む。製造者は、ASTM の材料規格基準（例えば、「ASTM 316 のステンレス鋼」）を用いてこれらの医療機器の金属構成要素を識別している。これらの基準に適合する材料の特性を十分に設定されているため、ODE は通常詳細な記述的な規格の代わりに確認方法を受け入れる。これらの材料で構成されていることが確認された構成要素に関する生体適合テスト・データを必要としない。
- 眼科医療機器に対する 510(k)は、UL-544 又は IEC 60601-1 などの基準に適合することに関して医療機器の電気的安全性を従来から特徴づけている。ODE は、医療機器が測定データの代わりにこれらの基準のうちの 1 つに適合するというステートメントを承認している。
- 特定の放射線医療機器（例えば、システムの X 線写真の撮影）用の 510(k)は、医療機器が電離放射線一発光医療機器に関する FDA の実施規制基準の適用可能な要件に適合するステートメントを含むことにより種々の安全性に関する問題点を取り扱う。加えて、これらの医療機器用の 510(k)は、医療機器が UL-187 又は IEC 60601-1 に適合するというステートメントを提供することによって機械的、電気的安全性に関する問題点も取り扱っている。

¹ 本文書は、ガイドラインを規定することを意図している。上記の件に関して審査委員会の最近の考え方を示す。すべてのヒトに対して又はすべてのヒトに関する権利の発生や協議するものではなく、FDA 又は公衆に結び合わせるように機能するわけでもない。そのようなアプローチが適用できる法規（規則）の要件に適合する場合、別のアプローチが使われるかもしれない、又は両方とも使用されるかもしれない。

²

基準との適合性に関する情報は、例えば表紙、医療機器に関するステートメント、医療機器の標識又は独立したステートメントなど 510(k)の種々のパート中に示されている。

- 記述的な特性単独で同等性をまったく十分に保証することができないので、非侵襲性血圧測定システム用の 510(k)には概して実施試験データが含まれる。常に、新規の医療機器と法的に販売される医療機器の比較試験から得られたデータを必要とするよりはむしろ、ODE は性能試験に関する規定を含む ANSI/AAMI SP10 基準との適合性に関する情報を承認している。

このような例では、この基準では、本質的な同等性の測定に影響を与えうる安全性及び有効性に関する問題点に取り組んでいる。基準への適合性とは、新規の医療機器が基準によってカバーされる領域において既に市販されている医療機器と類似していることを意味する。従って、基準への医療機器の適合性に関する情報は、新規の医療機器と既に市販されている医療機器との詳細な比較に取って代わることが可能であった。このアプローチを用いて、多くの 510(k)提出書類を合理的なものとし、ODE の審査に要求される資源を減らすことに成功している。その一方で、本質的な同等性に関して信頼できる基準についても規定している。1976 年以前の医療機器よりも現在の最高水準の技術の基準をより十分に反映した例では、このアプローチは、医療機器に関する比較よりさらに強く安全性と有効性を保証することについて規定している。

510(k)は医療機器の市販する製造業者の要請する審査委員会に通知し、医療機器が紹介される 90 日以上前に提出しなければならないので、製造業者が医療機器を生産するか、最終製品試験を実施する準備ができる前に、510(k)は通常提出される。従って、大部分の 510(k)の本質的な同等性の測定は、実際、医療機器がその規格³に適合することを確認するために試験データの報告なしで主として記述的な情報（例えば、医療機器の規格、標識草案、その他）に基づく。同様に、基準との適合性は当該の市販前の要件を適切に取り扱う場合には、ODE はしばしば、同等性（ほとんどの場合、最終生産医療機器の検査が必要）を示すデータの報告を必要とすることなく、医療機器が基準に適合する（又は市販前に適合する）というステートメントを承認している。ODE は、510(k)の他の医療機器規格と同様の方法でのこのようなステートメントを審査している。すなわち、医療機器が市場に紹介される前に適合しなければならない。これらのステートメントに関する ODE の信頼性に関する強力な法的根拠が存在する⁴。

3

一方、市販前の承認申請（PMA）は概して「すべての情報に関する全報告は.....医療機器が安全で有効であるかを示す。」（セクション 515(c)(1)(A)）

4

医療機器は、ODE が本質的な同等性試験を信頼するという 510(k)でのステートメントに適合しない医療機器を製造業者が市場に出す場合、その医療機器は法に違反して、FDA 実施行為に供されるかもしれない。まず、製造業者が材料に関して虚偽であるか誤解を招く 510(k)を提出することは、禁止された行為である。実際、21CFR 807.87(k)の下で、情報が信頼されていて正確であるとする 510(k)のステートメントを製造者は含まなければならない。二番目に、510(k)（基準との同等性を含むこと）で記載される規格から、有意差がない医療機器だけが、510(k)のための本質的な同等性の測定の対象であり、そのクリアランスに基づいて、法的許可を得て市販することができる。必須の 510(k)クリアランスがない医療機器は法定基準に適合しない不正商標表示のものである、そして、法定基準に適合しない不正商標表示の医療機器を市販することは禁止された行為である。三番目に、医療機器の規格を記載し、その規格に従って製造されたことを証明する記録を維持するために製造業者は審査委員会の品質システムガイドライン（QSR）に従うことが要請される。これらの記録は、FDA 査察に供される。クラス II、クラス

それでもなお、基準のいくつかを使用するために、ODE は同等性について単にステートメントだけを信頼することができなかったと判断される。これは、以下の種々の要因から生じる：

基準に対する不慣れ、検査方法又は性能基準などの領域で、特異性が不足することに対する懸念;又は基準によって取り扱われなかった医療機器機能の存在。これらの例で、ODE は特に基準に関する更に多くの情報、どのようにして基準に適合したかを特定する情報又は基準が適切に取り扱われなかった課題に関する情報を要求している。例えば、ANSI/AAMI SP10 基準以外の基準を引用する非侵襲性血圧測定システム用の 510(k)では、上記のように、ODE は ANSI/AAMI SP10 基準に、伝統的に基準を比較することを要求している。

基準が使用される方法の中でこれらの変動があるため、また、「承認できる」基準の全体的なリストが不足するため、ODE が基準を信頼しようとするか、どれくらいの文書化を非常にサポートすることが 510(k)には必要あるかについて製造業者は時々不確かである。ODE の審査官が不適切であるか彼らにとって未知である基準を 510(k)において引用した場合、遅延がおりうる。この不確実性を減らして、基準の使用法を促すために、1997 年の食品医薬品局近代化法 (FDAMA) は、本法のセクション 514(c)を作成した。

セクション 514(c)は、製造業者が法の要件に適合するために、FDA 認知の基準を使用する明確な権限を与える。セクション 514(c)は、FDA の官報刊行によって国内及び国際的な基準を認知するように指示し、これらの基準のいずれかに適合することを選ぶなら、製造業者に FDA に同等性である申し立てを提出させる。基準が適用可能な法の下に要件が適合するために FDA は FDA 認知の基準との同等性がある製造業者の申し立てを承認するであろう。適合性を示している情報を維持することを製造業者に要求する。製造業者は、申し立てを提出する場合にこの情報を有さなければならない。また、請求があれば FDA に情報を提供しなければならない。セクション 301(x)及び 501(e)(2)の下で、偽りの申し立てを提出することは、法違反である。

FDAMA も、本質的同等性を測定する際に ODE の従来のアプローチを基準の使用に対してサポートする要件を確立した。FDAMA は法のセクション 513(i)(1)(C)を確立した。そして、それは市販後の管理に関する信頼性が本質的な同等性の測定を促進する可能性のある範囲を考慮することを FDA に要求する。基準に適合性を示すデータの存在を確かめる FDA のルーチンの市販後の査察の使用は、セクション 513(i)(1)(C)と一致している。加えて、FDAMA は本質的に同等性を示す最小の厄介な手段を考慮し情報を要請することを FDA に要求するセクション 513(i)(1)(D)を作成した。常に、最終製造医療機器の検査から得られたデータを必要とすることよりむしろ本質的同等性を測定する場合に基準との適合性について記述的な規格とステートメントを ODE が承認することをセクション 513(i)(1)(D)でサポートしている。

Ⅲ 及びある種のクラス I 医療機器 (すなわち、510(k)に供される医療機器の大多数) の製造業者は、医療機器がその設計の要件 (例えば、性能基準) に適合することを確認する検証とバリデーション手順を確立して、これらの業務の記録を維持するために QSR (21CFR 820.30) の仕様管理規定では要請される。これらの記録も、FDA の査察に供される。

手順

FDAMA の結果、製造業者が 510(k)での本質的な同等性を明らかにする場合の基準を選ぶ可能性のある 3つの主な方法が現在認められている⁵。基準のこれらの使用法と ODE の審査方法について以下に考察する。

A. セクション 514(c)の下で同等性を申し立てした FDA 認知の基準の使用法

製造業者は、FDA 認知の基準に適合し、510(k)での同等性の申し立てが含まれることを選択しても良い。このアプローチを使用する製造業者は、FDA は法的に基準が適用できる法の要件に適合する申し立てを承認する義務があるということを確認に知ることから利益を得るかもしれない。基準の FDA の認知は、FDA が基準に精通して、当該の市販前の要件への適合性が適切であると考えていることを示している。ODE 審査官は、このアプローチに関係しているセンターのガイドライン文書に従って、同等性の申し立てを含む 510(k)を評価しなければならない。(「認知とコンセンサスの使用法」1998年2月19日及び「新しい 510(k)パラダイム—市販前の通知での本質的同等性を示す代替のアプローチ」、1998年3月20日参照)。本質的にこれは以下の様に ODE 審査官が実施しなければならない。

- 基準が 510(k)が提出された医療機器に適用できることを保証する。 通常、FDA 認知の基準が医療機器に適用できる場合、FDA 認知の基準を記載したセンターのウェブサイト (<http://www.fda.gov/cdrh/modact/recstand.html>) で、この医療機器は標準の補遺の情報シートで識別される。510(k)が提出された医療機器が補遺の情報シートで識別されない場合、審査官は 510(k)用に事業本部長などの意思決定担当者に監督者を通して活動の適切な経過を推薦しなければならない。事業本部長は、同等性の申し立てが事前に未確認の医療機器に適切かどうかを決定する。
- どれくらいの範囲で基準が 510(k)情報ニーズを取り扱うかを決定する。 審査官は、基準が適用可能な 510(k)の要件に適合することを承認し、510(k)が基準に適合していることを示す情報を含むことを通常義務づけてはならない(セクション 514(c)は、この情報が適合性の申し立てが審査委員会に提出される場合に、製造業者のファイルの中にあることを求めている。)
- 上記で引用した「コンセンサス認知及び使用法」で規定されるように、基準の称するところから医療機器の側面に対する認知された基準の適切性について特異的な懸念を審査官が有するというまれな例では、追加の情報を要求する前にそれらの近い監督者と事業本部長と相談すること。
- 「コンセンサス認知及び使用法」で規定されたように、同等性の申し立てには適切な内容を含むことを確認すること。
- 基準が取り扱わないすべての 510(k)の要件に適合することを確認すること。
- 申し立てが提供されて、信頼性があることを審査メモにおいて明確に指示し、基準が取り扱う 510(k)の要件で規定すること。

5

「新しい 510(k)パラダイム—市販前の通知での本質的同等性を示す代替のアプローチ」、1998年3月20日)の新改訂版において、センターはこれらのアプローチのうち3つすべてを含むために「要約された 510(k)」の意味を拡張する予定である。

B. 適合性に関する申し立てのない FDA 認知の基準の使用

製造者は、同等性の申し立てを提出することなく、医療機器が FDA 認知の基準に適合する（又は市販前に適合する）510(k)におけるステートメントを含んでも良い。これは、このメモを以前に考察された前 FDAMA アプローチであるが、このアプローチは FDA 認知の基準の使用によって強化される場合を除く。FDA の認知は、FDA が基準に精通していて、それが、基準によって取り扱われる範囲において、510(k)の要件に適合するのに用いることができると考えることを示している。この記述に基づく ODE の根拠はセクション 514(c)の法令成立の前とステートメントと同様である。

ODE 審査官は、同等性の申し立てを含む 510(k)に関しては、原則としてステートメントを含む 510(k)の同等の検討手順に従わなければならない。特に、審査官は当該の 510(k)要件に適合するように FDA 認知の基準との適合性についてステートメントを通常受け入れなければならない。又、基準に適合性を示す情報の報告を必要としない。

（医療機器を市販する前に、製造業者は適合性を示す情報を有しなければならないし、これらの記録は、品質管理システムの規制に適合することを評価する適合プログラムの下での FDA の査察に供する）。510(k)は適合性に関する申し立てを含まないが、審査官は提出書類がその基準のバージョンと製造業者が適合しようとする特別な規定とを識別するために十分な情報を提供していることを保証しなければならない。審査官は、FDA 認知の基準に適合していることについての記述が規定され、信頼されたことに関する審査メモを明確に示さなければならない。また、その基準が取り扱った 510(k)の要件を規定しなければならない。

C. 非認知基準の使用

製造業者は、基準の認知における FDA の質疑応答文書でみられるように、FDA によっていまだ認知されていない基準に適合することを選択しても良い。（「コンセンサス基準の認知に関する高頻度で尋ねられる質問に関するガイドライン」、1998 年 12 月 21 日参照。）しかし、認知された基準とは違って、510(k)要件に適合する場合に非認知基準が承認される保証は低い。

医療機器が非認知の基準に適合する（又は市販前に適合する）という記述を 510(k)は含んでおり、当該の 510(k)の要件に適合するこの基準を ODE が既にそのようなステートメントを受け入れている場合、ODE 審査官はさらに継続しなければならない。この場合、適合性の申し立てなしで FDA 認知の基準の使用手順（上記に考察した）に従って、審査官は 510(k)を処理しなければならない。ODE が 適合性に関するステートメントがあらかじめ信頼していない非認知の基準を 510(k)で参照する場合、基準の信頼性が得られる前に、基準が適用されている本質的な同等性の問題点について取り組んでいるかについて査察官は評価しなければならない。その基準の特異性に ODE が熟知していることなどの因子に応じて、基準と、どのようにしてその医療機器がその基準に適合したか、または 510(k)の要件に適合する際にその使用の正当性、などの基準に関する情報を審査官が要求する必要があるかもしれない。FDA 認知の基準と同様に、非認知の基準との適合性についてのステートメントが 510(k)要件に適合する際に使われる場合、審査官はそれら審査メモにおいて明確にしなければならない。

非認知の基準が信頼あるものとした設定理由を承認後、「識別に関する CDRH の標準操作手順書及び認知に関する候補のコンセンサス基準」（1999 年 8 月 6 日）と称するガイドライン文書で考察したように FDA の基準の認知に対して、必要に応じて、ODE 審査官は処置をとらなければならない。

要約

法令のセクション 514(c)に規定される新規の権限の下で 400 以上の基準に関する FDA の認知で、本質的同等性を測定する際の基準の使用機会は強化されている。FDA が基準に精通し、それが当該の市販前の要件に適合することが適当であると考えていることを認知している。製造業者は、以下の2つのいずれかの方法で 510(k)要件に適合するよう FDA 認知の基準を使用しても良い

(1)適合性の申し立てを提出する

(2)ステートメントを提出する。

第一のアプローチでは、510(k)が提出される時にそのファイルにサポートデータがあることが製造業者に要求される。それに対して、第二のアプローチでは医療機器の市販前にこういったデータがあることが要求される。いずれのアプローチにおいても、ODE 審査官は、通常、当該の 510(k)要件に適合する場合、申し立て/ステートメントを受け入れなければならない。また、通常基準に適合性を示している情報の提出を必要としてはならない。これは、セクション 514(c) (申し立て用) 及びセクション 513(i)(1)(D) の「最小の厄介な」規定と一致する。製造業者は、これらの基準が受け入れられるという最小の保証があるにもかかわらず、当該の 510(k)要件に適合するよう非認知の基準を使用しても良い。ODE の基準とその特異性に熟知する因子に応じて、審査官は基準に対する信頼性をサポートするためにステートメント以上の情報を必要とするかもしれない。

発効日

本ガイドイン文書は、即日発効される。

改訂 510(k)無菌性審査ガイダンス K90-1 ;

業界および FDA 向けガイダンス

文書作成日 : 2002 年 8 月 30 日

本文書は、2001 年 11 月 16 日付 510(k)無菌性審査ガイダンス K90-1 に代わるものである。

米国保健福祉省

食品・医薬品局

医療用具・放射線保健センター

医療用具評価部

序文

公開コメント

コメントおよび提案は、どんなときでも、行政機関の考慮すべき事項に対して食品・医薬品局、人材・管理サービス部、管理システム・政策課、文書管理係（米国メリーランド州ロックビル、フィッシャーレーン、1061 号室、(HFA-305)、郵便番号 20852）に提出される。コメントを提出する場合には、本ガイダンス文書の正確な表題を記載すること。本文書が次回に改訂または更新されるまで、コメントは、行政機関による影響を受けない可能性がある。

本ガイダンスの使用または解釈に関して質問がある場合には、Timothy A. Ulatowski（電話：(301)443-8879、E メール：tau@cdrh.fda.gov）まで問い合わせのこと。

追加写し

追加写しは、インターネットから入手できる：

<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/361.pdf> または CDRH Facts-On-Demand。本文書をファックスで受領するには、プッシュホン式電話から CDRH Facts-On-Demand システム（電話：800-899-0381 または 301-827-0111）を呼び出すこと。1 を押してシステムにつなぐ。2 回目の音声で直ちに 1 を押して文書を注文すること。文書番号（361）を入力した後、ポンド記号（# 記号）を入力すること。残りの音声にしたがって直ちに依頼を完了させること。

注釈)

¹ 本ガイダンスは、CDRH のウェブサイトから入手できる：

改訂 510(k)無菌性審査ガイダンス K90-1 ;

業界および FDA 向けガイダンス

本文書は、ガイダンスの提供を目的としている。本文書は、この話題に関して行政機関の最新の考え方を表している。本文書は、いかなる人の権利も創設もしくは付与するものではない。また、本文書は、食品・医薬品局（FDA）または一般の人々を束縛するために操作するわけでもない。そのようなアプローチが該当する法令および規則の要件を満足させる場合には、代替アプローチが使用される可能性がある。

I. 背景

2001年11月16日、医療用具評価部は、1990年2月に発行されたブルーブック覚書#K90-1に概説される市販前届出（510(k)）提出書類に提出された滅菌データに関する改訂審査方法を発表した。この11月の覚書の発行は、1990年2月の覚書の側面を陳腐にさせた規制環境に発生したいくつかの重大な変更を伝えることが必要であると思われた。詳細に言えば、これらは、下記の事項などであった：

1. 1996年の品質システム規則（QS規則、21CFR 820）公布
2. 新 510(k)を提出しないで製造可能な既存医療用具の変更に関するブルーブック覚書#K97-1の発行
3. 多くの物のうち、たいいていの場合、QS要件の遵守を十分な同等性の決定から分離した1997年の食品・医薬品局（FDA）近代化法（FDAMA）の制定

1997年、医療用具および放射線保健センター（CDRH）は、QS要件を遵守する製造業者の義務を考慮に入れると、医療用具製造業者の滅菌工程の安全性および有効性は、510(k)審査よりもむしろ QS 規則の遵守によって最もよく確保されると思われる。この決定は、ODE スタッフおよび「既存医療用具の変更に対して 510(k)を提出する時期の決定」¹と題したブルーブック覚書#K97-1で医療用具業界に伝えられた。このガイダンスにおいて、1変更もしくは変更のすべてが第 807.81(a)(3)項の限度を超えない限り、新 510(k)を提出しない表示変更、技術仕様もしくは性能仕様の変更、および材料の変更などの多くの方法により、製造業者が既存医療用具を改良す

る可能性があり、「医療用具の安全性または有効性に重大な影響を及ぼすこともあると思われる」と、CDRH は述べた。CDRH は、新 510(k)の提出書類に対して行政規則に定められた閾値を通常はずすとは思われない変更タイプとして滅菌法の変更を対象とした。本ガイダンスに記述しているように、変更が医療用具の特性および規格を著しく変えない限り、あるいは変更によって無菌保証水準 (SAL) が低くならない限り、滅菌工程の変更は、510(k) の許可を必要としない。滅菌法の変更が医療用具に重大な影響を及ぼさないと製造業者が結論する場合には、あるいは滅菌法の変更によって SAL が低くならないと製造業者が結論する場合には、510(k)を提出する必要がない。むしろ、QS 規則要件に従って、製造部門で適切な証拠資料を維持しなければならない。

FDAMA の制定は、QS 規則の遵守の問題と十分な同等性 (SE) の決定とを分離すること強調した。新法規定では SE 決定に関係しない法規定を遵守しないため、「そのような規則を遵守しないと、人間の健康に対して重篤なリスクが発生する可能性があるというかなりの見込みがある」場合を除いて、行政機関は、医療用具の初期の分類決定を使用しないように通知した。この新規定、すなわち連邦食品・医薬品・化粧品法の第 513(f)(5)項には、不履行規定として、SE 決定を通常遅らせてはならない医薬品の製造管理および品質管理に関する基準 (現在、QS 要件と呼ばれている) の非遵守規定も詳細に記載されている。これらのできごとは、1997 年の全 510(k) 提出資料における滅菌上の審査に対する方法を FDA に改訂させ、2001 年 11 月覚書を FDA に発行させた。

センタースタッフとの最近の討議で、滅菌の非伝統的方法に関する追加ガイダンスが必要であることが決定された。当局は、あるタイプの非伝統的滅菌法による経験を有しているが、FDA は、市販前届出で未だ提出されていない独特なもしくは新規の滅菌剤、または医療用具製造業者による実施結果が未だ良好でない独特なもしくは新規の滅菌剤が存在する可能性があることを認めている。非伝統的方法におけるこのような多様性を考慮に入れると、CDRH は、審査スタッフが種々のタイプの非伝統的滅菌法を区別するのに役立つために追加ガイダンスが必要であると決定し、また、審査スタッフが使用する用途をどのように取り扱わなければならないかを決定した。

II. 滅菌法

FDA は、医療用具を滅菌するために用いられる滅菌法には、2つのカテゴリー、すなわち伝統的滅菌法および非伝統的滅菌法があると考えている。各カテゴリーに対する特異的方法を以下にリストする。

A. 伝統的滅菌法

伝統的滅菌法は、下記の滅菌法などである：

- ・ 乾熱滅菌法
- ・ 高圧蒸気滅菌法
- ・ 医療用具を固定チャンバー内に載荷するエチレンオキシド（EO）滅菌法
- ・ 放射線（ガンマ線および電子線）滅菌法
- ・ 動物起源の材料を使用した使い捨て医療用具を滅菌するための液体化学滅菌剤滅菌法

B. 非伝統的滅菌法

一般に、CDRH によって認められた特定規格の適用範囲外の滅菌法は、非伝統的滅菌法である。新滅菌法は、下記の事項が発生しない限り、および下記の事項が発生するまで、非伝統的滅菌法に留まる：(a) 特異的滅菌法は、行政機関によって以前に認められた新規もしくは既存の自発的同意規格に採用されている、または (b) CDRH は、品質システム評価の一部として、滅菌法のバリデーションデータを評価し、特定タイプの医療用具に対してこれらのデータが満足であることを認めている。

1. 本覚書の日付時点における非伝統的滅菌法は、下記の滅菌法などである：

- ・ 固定チャンバーを使用しない EO 滅菌法、例えば、多孔性ポリマーバッグ内に EO を注入する滅菌法：

このプロセスに対して使用される用語は、下記のとおりである：

- 「バッグ法」
- 「拡散法」
- 「滅菌袋」
- 「注入法」
- 「バリデーション部分「A」および「B」」

この滅菌タイプの一般的でない適用は、下記のとおりである：

- 長時間のガス停止時間（>8 時間）または特定ガス停止時間の無存在
- EO 濃度（例えば、500～600 mg/l）でなく、EO 量（例えば、7.2 グレーン）の使

用

- EO（またはガス）カートリッジの記載
- 調湿チップの使用
- 「100%EO インハウス」

- ・ 高強度光
- ・ 二酸化塩素
- ・ 紫外光
- ・ 蒸気およびガスプラズマの併用
- ・ 蒸気システム（例えば、過酸化水素または過酢酸）
- ・ ろ過法
- ・ 内視鏡内および金属器具への液体過酢酸システムの限定使用

2. 上記の非伝統的滅菌法に加えて、ODE 審査者は、行政機関が市販前提出書類中にこれまで見たことがなく、査察歴とは関係がなく、あるいは初期の目的に対して安全性および有効性を論じている発表論文もほとんどないし、全く見当たらない独特なもしくは新規の滅菌剤を使用する非伝統的方法を時折紹介している。このような方法には、マイクロ波照射、パルス光、ガスプラズマ、および音波の使用などがあるが、これらに限定されない。行政機関がこれらの方法をほとんどないし全く経験したことがないこと、また、SAL に悪影響を及ぼさずに製造業者がそのような方法を好結果に使用できる能力について、行政機関が懸念を示していることを考慮に入れると、このタイプの滅菌法を使用する 510(k)を審査する場合、審査者は、第 IV 章の下部に確認される追加方法に従う必要がある。

III. 全滅菌法に対する審査方法

滅菌法に関係なく、ODE 科学審査者は、無菌と表示された医療用具に対する全 510(k)に対して下記の滅菌情報を収集して審査する必要がある。

- ・ 使用する滅菌法（例えば、乾熱滅菌、高圧蒸気滅菌、EO 滅菌、放射線滅菌）
- ・ 滅菌サイクルをバリデートするために使用する滅菌法の解説（但し、データ自体は、バリデートしない）
- ・ 医療用具の無菌性を維持するための包装の解説（包装完全性試験データを含まない）
- ・ 滅菌に EO を必要とする場合、医療用具に残存する EO およびエチレンクロルヒドリン

の最大残留濃度（注：認定規格「ANSI/AAMI/ISO 10993-7:1995 医療用具の生物学的評価 - 第7部：エチレンオキサイド滅菌の残留物」には、エチレングリコール残留物の測定が含まれないので、エチレングリコールの残留濃度は、改正ガイダンスから削除された。）

- ・ 製品に「パイロジェンフリー」と表示される場合、測定するために使用する方法の解説、例えばリムルス（LAL）試験の解説
- ・ SAL（例えば、無傷皮膚と接触するだけの医療用具の場合の 10^{-3} を除いて、全医療用具に対して 10^{-6} ）
- ・ 放射線滅菌の場合、放射線量

IV. 非伝統的滅菌法を引用している 510 (k) に対する追加方法

ブルーブック #K97-1 に詳述されているように、既存医療用具に対する製造業者の滅菌法の変更は、一般に新 510(k)の提出書類を必要としない。同様に、製造業者の非伝統的滅菌法の使用は通常、十分な同等性の決定に影響を及ぼしたり、遅らせたりしてはならない。医療用具に及ぼす滅菌法の影響に関する評価において、製造業者は、性能特性が危険にさらされないこと、および SAL が 10^{-6} （適宜、 10^{-3} ）のままであることを保証する必要がある。非伝統的滅菌法を引用している 510(k)の場合、科学的審査者は、未決提出書類の部門の長に通知して以下に記述しているように実施する必要がある。非伝統的滅菌法を必要とする状況の場合、滅菌施設の検査の実施が優先事項であるのかどうか決定できるように、以下の方法に従ってコンプライアンス部長の補助者に注意が注がれる必要がある。

非伝統的滅菌法に対するアプローチにおいて一貫性を維持するため、筆者らは、審査科学者が以下の事項を実施することを推奨する：

1. 非伝統的滅菌法候補に関連した提出書類の記載部分を確認する。
2. 考慮のため、歯科感染抑制・総合病院医療用具部（DDIGD）の主要感染抑制医療用具課（INCB）に記載部分の写しを照会する

INCB は、非伝統的滅菌法に関連した上記情報を評価し、必要に応じて、照会先の ODE 部および OC にフィードバックする。滅菌法が実際に非伝統的滅菌法よりもむしろ伝統的滅菌法であると INCB が決定した場合には、INCB は、照会先の ODE 部にこの決定事項を助言し、照会は、OC になされない。

しかしながら、滅菌法が非伝統的滅菌法であると INCB が決定する場合には、INCB は、照会先の ODE 部に助言し、適切な措置に対する情報を OC に提供する。OC は、提供された情報を審査し、INCB と相談して、滅菌施設の査察を市販後期間の優先事項とみなすかどうかを決定する。行政機関が限られた経験を有している新規非伝統的滅菌法の場合（例えば、上記の第 II 章 B、2 項で確認された滅菌法）、INCB は、照会先の ODE 部長および ODE 科学・規制政策課長代理と協力し、市販前期間に査察が必要かどうかを決定するために OC 管理者と協力して作業を行う。上記の全状況を通して、INCB は、各状況の必要性に応じて、非伝統的滅菌法に関する技術参考資料を ODE 部および OC に提供する。

最小負担のアプローチ

本ガイダンス文書で確認される問題は、医療用具が販売できる前に取り組む必要があると我々が考えている問題である。ガイダンスの作成において、我々は、行政機関の意思決定に対する関連法定基準を入念に考慮した。我々はまた、本ガイダンスを遵守し、我々が確認している問題に取り組もうとする業界の試みによって受ける負担も考慮した。我々は、本ガイダンス文書に記述した問題の解決に対して最小負担のアプローチを考慮してきたと信じている。しかしながら、問題の取り組みに対してさらに負担の少ない方法があると業界が考える場合には、「最小負担問題の解決に対するアプローチの提案」文書に概説された方法に従う必要がある。この文書は、次のような CDRH ウェブページで入手することができる：
<http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html>。