

ORDB 510(K) 滅菌検証 ガイダンス (7/3/97)

滅菌医療用具について

1. 放射線, 蒸気, EtO を使用されるか、または使用された滅菌方法に規定しなさい。
 - a. 滅菌方法が放射ならば、使用されるか、または使用された放射線量を規定しなさい。
 - b. 滅菌方法が EtO ならば、接触するか、または接触された最大残留のレベルのエチレンオキシド, エチレンクロロハイドレンおよびエチレングリコールを規定しなさい。
これらのレベルが FR 27482 (6/23/78) で提案された限度値以下でなければならない。
2. 意図する、または意図した滅菌保証レベル(SAL)を規定しなさい。
3. 使用されるか、または使用された滅菌バリデーション方法を確認しなさい。
4. 決定に使用した方法の記述や「無菌」である、または「無菌」とする医療用具の報告を規定しなさい。
5. 滅菌を維持するのに使用される包装の記述を規定しなさい。
6. 「無菌」表記に反映するサンプルラベリングを規定しなさい。

使用の前に滅菌されなければならない未滅菌医療用具、または申請者（スポンサー）の報告は、510(k)にある再滅菌される医療機器について：

1. 滅菌条件の設定される、または設定する、指示を確認しなさい。(蒸気：サイクル、温度、滅菌時間、を確認しなさい。(EtO：温度、湿度、ガス濃縮、脱気サイクル)
2. 意図する、または意図した滅菌保証レベル(SAL)を規定しなさい。
3. 使用されるか、または使用された滅菌バリデーション方法を確認しなさい。(例えば AAMI)
4. 滅菌方法が EtO ならば、接触するか、または接触された最大残留のレベルのエチレンオキシド, エチレンクロロハイドレンおよびエチレングリコールを確認しなさい。
これらのレベルが FR 27482 (6/23/78) で提案された限度値以下でなければならない。
5. 未滅菌で提供されるならば、何らかのタイプの未滅菌標記を反映するサンプルパッケージラベリングを規定しなさい。
6. 滅菌条件に反映するサンプルパッケージの挿入を規定しなさい。

条件がバリデートされなかったならば、バリデーションが市販前に終了して、パッケージの挿入は、バリデートされた条件を反映するように改訂されると記述する。

再使用医療用具

1. すべての適切な分解指示を含むクリーニングの推薦を規定しなさい。
2. 上記の様な適切なガイドラインに従った滅菌情報を規定しなさい。
3. ラベリングのために：
 - a. すべてのクリーニング手法やすべての適切な分解指示を持つサンプルラベリングを規定しなさい。
 - b. 滅菌条件が既にバリデートされたならば、推薦する滅菌条件を含むサンプルラベルを規定しなさい。さもなければ、パラメタがバリデートされなかったならば、パッケージ挿入でゲータリングの前に有効にされた滅菌条件を含むように改訂されるという記述を規定しなさい。

メモランダム

日付：1992年10月30日

発信者：ダイレクター DCRND

題目：有効期限のポリシー

宛先：DCRND スタッフ

注意すべき点として、510(k)規則には、有効期限について説明的な記載はなく、当要求に対して、少なくとも一人の510(k)申請者が、異議を申し立てている。

したがって、このメモは我々のポリシーを再記述するとともにレッドブックメモランダムに記載される予定です。

我々のポリシーは、以下のとおりである。

- 有効期限を含むと当該用具は、有効期限を含む510(k)にて再審査される。すべての用具は、
- 当該用具が有効期限を含んでいないならば、有効期限の設定を必要としないと本質的同等性を示された新しい用具に当該用具と、同一の考えにより、新しい用具は、密封されシールされなければならない。
- 当該用具が有効期限を含んでいず、新しい用具が異なった密封を行い、用具が当該期間を越えた長期の安定性によって延長される異なった材質で作られるならば、新しい用具は、有効期限を含まなければならない。
- 有効期限の決定は、無菌性を担保する包装材料のバリエーション特性評価を含む。加えて、ある種の用具は、保管及び輸送条件が機能に影響を与えずに、製造時と同じ機能を持つことを保証するために、テストされなければならない。例えば、ペースメーカーのような用具内のバッテリーは、有効期限を仕様に含まれるべきである。
- すべての用具は、PMA プロセスを通じ、有効期限を含まなければならない。

本ガイダンスは、1997年2月27日のFDAによるガイダンス作成規範（GGP）実施に先立って作成されたものである。これは如何なる人物に対しても権利を創造もしくは授与するものではなく、また、FDAあるいは一般国民を拘束するものでもない。これに替わる方法が適用される法令あるいは規制またはその両者の要求事項を充たす場合は、これを用いることができる。本ガイダンスは、GGPの基準要素を含め次回の改定時に更新される。

医療機器の使用期限

1991年4月

Geoffrey S. Clark

微生物学専門家

小規模製造支援部門

教育・支援局

医療機器・放射線管理センター

食品医薬品局

目次

頁

序論

安定性基準および変数

提案

規制

FDAの政策

CDRHのガイダンス

用語集

参考文献

備考：本文書全体にわたる記録の抄録を編集済みである。

序論

医療機器の使用によりもたらされる恩恵は、軽微な炎症の軽減から生命を脅かす状態の改善まで多岐にわたる。もし医療機器の設計と製造工程が適切なものであれば、その医療機器は製造時に意図したように機能する確率が高い。しかし、多くの自然発生的な要因があり、その影響により、その医療機器が製造後どれだけの間所期の機能を十分に発揮するかが決まる。

使用期限は、ある製品が所期の用途に使用できる時間あるいは期間を指す。使用期限期日は使用期限の終了時点であり、その時点で、製品、即ち医療機器の一部は、もはや所期の機能を果たさない。ある特定の医療機器に使用期限および使用期限期日を設定する必要があるかどうかを決定する場合、考慮すべき多くの種類のパラメータがある。その医療機器について解析し、それが劣化しやすく機能的故障を来しやすいかどうか、また機能的故障が生じるリスクを決定する。例えば舌圧子のような医療機器について使用期限を指定することはあまり合理的ではない。何故なら、この医療機器の場合、経時的な劣化が生じる可能性は少なく、また、それが意図された通りに機能しないとしても重大な結果を招くことはあまりなさそうなためである。例えばペースメーカーのように、劣化しやすいものであるが生命の危険を伴う状況で治療に使用される医療機器の場合は、表示された使用期限内では故障発生率は限りなくゼロに近づけるべきである。

本資料の目的は以下の通りである。

- 医療機器の使用期限に関する食品医薬品局（FDA）の規制および政策の読者に対し情報を提供すること
- ある特定の医療機器が許容できる規格内にある時間の長さを決定する種々のパラメータについて議論すること
- ある医療機器の使用期限の設定に着手する場合の種々の取り組みの概要について説明すること、および

安定性基準および変数

米国薬局方（USP）の定義によれば、安定性とは、「ある製品が、特定の制限のもとで、その保管期間および使用期間中、即ちその製品寿命の間、製造時と同一の性状および特性を

保持できる限度」を指す。全ての医療機器に等しく適用できるような網羅的な基準セットはない。USPには「一般診療における安定性の考慮」という標題の<1191>項があり、この話題に関する一般的な情報を提供している。これは、以下に示すような製剤の安定性の許容水準に対する5つのセットの基準一覧を含む。

1. 化学的安定性
2. 物理的安定性
3. 微生物学的安定性
4. 治療上の安定性
5. 毒性学的安定性

この基準セットは特に製剤の安定性評価に適用されるものであるが、医療機器の安定性評価の基準セットを開発するための出発点としても有用と思われる。

全ての基準が各々の医療機器に適用できる訳ではないが、以下の概要はある医療機器の使用期限に重大な影響を与える可能性があるパラメータを確認するのに役立つ。この概要は前述の基準に基づいたものであるが、それに更に生体適合性が加えられている。

1. 化学的安定性

1.1 劣化：その医療機器の有効成分または構成部品のいずれかが時間とともに劣化し、その医療機器の安全性あるいは性能に有害な影響を与えることがあるか？

1.2 相互作用：構成成分あるいは構成部品は相互作用を起こし医療機器を変化させることがあるか？医療機器の種々の構成部品間で相互作用が起これ、それによって所期の機能の劣化が生じることがあるか？

1.3 医療機器と包装との相互作用：医療機器と包装との間に相互作用があり、望ましくない影響が生じることがあるか？

1.4 放射性崩壊：その医療機器は半減期の比較的短い放射性物質を含んでいるか？放射性崩壊の副産物が、それ自体で、あるいは更に相互作用を来たすことによって、医療機器の安全性または有効性を変化させることがあるか？

1.5 製造：製造工程のいずれかが原料、構成部品、または製品に化学的変化を生じ、それによって医療機器の安全性または性能に有害な影響が及ぶことがあるか？

2. 物理的安定性

2.1 物理的特性：その医療機器には経時的に変化するような物理的特性があるか？例えば、

外観、粘度、弾性、引張り強度、バースト強度、電気抵抗等。場合によっては、外観の変化はその医療機器の性能には変化がなくても、ユーザーの懸念を生む可能性がある。

2.2 製造工程：その製品の種々の製造工程が個々の構成部品または最終製品の物理的特性に影響を与え、医療機器の安全性や性能に有害な影響を及ぼすことがあるか？

2.3 保管条件：温度、湿度、光等の保管条件がその医療機器に影響を与え、医療機器の安全性や性能に有害な影響を及ぼすことがあるか？

3.微生物学的安定性

3.1 無菌性：滅菌した医療機器は無菌状態に保たれているか？無菌性の保全は主として包装とシールの完全性の保全状態によって決まる。

3.2 環境状態の管理：製品の有害な劣化を防ぐよう医療機器および包装の内部またはその表面への微生物負荷を監視し、設定された認容レベル以下に調整するため、製造中または保管中に環境管理プログラムが必要とされるか？

3.3 抗微生物学的有効性：その医療機器は所期の抗微生物学的機能を発揮する能力を失うことがあるか？

3.4 完全性：その医療機器のバリアの特性は変化するか？

3.5 防腐剤の有効性：その医療機器が防腐剤を使用している場合には、その防腐剤の有効性をどれだけの期間にわたり認容レベル以内に保全できるか？

4.治療上の安定性：所期の治療あるいは診断機能を発揮するその医療機器の性能は、保管あるいは使用条件下で変化することがあるか？

5.毒性学的安定性：保管または使用中に医療機器の劣化により、有害な毒性的作用を生じるような副産物が生成することがあるか？

6.生体適合性：保管または使用中に製品の生体適合性に有害な変化が生じることがあるか？

医療機器の使用期限に影響を与える変数は多数存在する。これらのうちの一部については前述の安定性基準概要に述べたが、その他の製品依存的変数を以下に示す。製造業者はこれらの変数の全てを管理することはできないかもしれないが、適切な配慮により医療機器の性能に対するそれらの影響を最小化できる。生産前に製品の使用期限を推定する際、また、正常な生産単位について使用期限を実測する際に、下記に示す基準の各々について対応しなければならない。

重要な特徴を見過ごすのを避け、また必要な資料を提供するため、医療機器製品に必要な使用期限を測定し設定するための手順を文書化したものを使用すべきである。特定の医療機器の使用期限を決める手順を文書化する一方で、安定性の規準とそれに伴う製品特異的変数について評価する。

1. 温度変化、相対湿度、換気、気圧、空気伝播汚染、可視光線およびその他の放射線等の保管条件
2. 医療機器の性質と用途、例えば、ラテックスは経時的に劣化するが、医療用グローブはその用途によりラテックスでできている。
3. その医療機器の製造に用いる構成部品、例えば、ある種の医療機器はバッテリーやその他の部品からなっているが、それらの機能は時間の経過に伴い劣化する。
4. 製造方法、例えば、無菌的に包装される体外診断用医療機器の使用期限は、最終的滅菌を施した製品の使用期限よりも短いと思われる。
5. 包装、例えば、製品を異なるサイズの容器内に収納した場合、それぞれの製品と接触する包装材料の接触表面積比が異なるため安定性も異なり、使用期限も異なってくる。
6. 振動、ショック、温度、湿度等の輸送条件

提案

使用期限あるいは使用期限期日の概念は、市販するためにある医療機器を開発または改良する過程で、製品の信頼性の中に取り込んでおくべきである。その結果、その医療機器を表示に従って使用すれば、それが所期の機能を果たすことが確認できる。その医療機器の特性についての適切な規格値を設定し、これらの特性に公差値を設けることが使用期限設定の過程で不可欠である。以下のような事象により、ある医療機器がもはや初期の機能を果たさなくなる場合がある。

- 内部的事象、例えば、医療機器の部品の相互作用あるいは劣化によりその医療機器の機能特性が所定の公差値を逸脱する場合、または
- 外部的事象、例えば、出荷あるいは保管の条件によって医療機器の破損、無菌包装のバリア特性の破綻もしくは医療機器そのものの劣化が生じる場合。

ある医療機器の「使用期限」と「耐用年数」を混同してはならない。医療機器の耐用年数とは、ある変化が生じた結果として、その医療機器が初期の機能を果たすことができなく

なるまでの実際の使用可能期間、あるいは反復使用できる回数または期間である。

使用期限の設定

医療機器の使用期限についての考慮を開始する最善の時期は、生産前の企画および見直しの期間中であり、その医療機器についての具体的決定が下される前に試作し、また容易に変更できる。使用期限に影響する設計、材料、工程因子等をこの工程の初期に特定すれば、最小限の費用で医療機器のパラメータの再設計を行うことができる。その医療機器の製造に使用される材料、部品および包装については、それぞれの使用期限、特性、および最終製品の使用期限に対するそれらの影響を検討しておく必要がある。

材料や部品によっては、望ましい規格値内にその特性を維持するために特別な取り扱いを必要とする場合がある。また、その医療機器の用途は使用期限の許容水準や故障発生等に大きく影響するので、考慮すべき重要な事項である。

医療機器の最終製品の目標使用期限を設定し、適切な時間内に出荷、保管、使用ができるようにする。

その医療機器の作製および包装に用いる材料および部品の候補品を検討する。また、文献を見直し、可能な場合には同様な医療機器に関するデータを収集する。製造方法を材料に合わせて調整する必要があるかもしれないし、また、製造工程を妨害しない、あるいは製造工程の影響をうけないような別の材料を選定する必要があるかもしれない。安定性特性がよいことが分かっている医療機器については、生産規模を大きくする方が生産コストの低減につながり実質的である。全ての医療機器について十分な在庫管理を実施し、使用期限期間内にその医療機器の生産、出荷、販売を行い、期限切れ製品の回収、製品の補修、あるいは消費者に対する不必要な健康上のリスクを避けるために材料を廃棄するというようなことに関連した金銭上の損失を避ける。使用期限に対し適切に配慮することにより、製品の品質向上と総製造コストの実質的低減を図ることができる。

滅菌されるべき医療機器に関しては、その医療機器および包装材料の双方に対する滅菌操作の影響を考慮しなければならない。包装材料供給業者との契約締結以前に最も望ましい手順として蒸気滅菌を選択した場合には、水溶性のシーリング材料を含む包装を除外し、蒸気滅菌が可能な包装を選ぶ方がずっと簡単である。包装技術および種々の滅菌技術を対

象とする多数の参考資料が利用できる。

使用期限の検査手順

医療機器の使用期限を設定し監視する手順を文書化したものには、以下の事項が含まれていなければならない。

1. 使用期限検査プログラムの種々の段階に責任を持つ組織単位が手順書に記載されていなければならない。
2. 試料採取目的、採取すべき最終製品数、試料採取回数、試料選定基準、試料採取ロット等を含む最終製品試料採取計画
3. 原料、部品、包装材料評価計画。これらのうちのいずれかにそれ自体の使用期限があるかどうか、また、それが最終製品の使用期限にどのような影響を及ぼすかを調べる。この計画には、供給業者からのデータ入手、必要に応じた新しいデータの取得、現行の設計および今後の設計のためのデータの記録等が含まれる。
4. 管理・監視・記録すべき保管条件および環境条件等を含む使用期限検査用試料の保管計画
5. 加速試験系の検証に関する情報を含む加速加齢パラメータ。この結果は、加速試験で得られた暫定的使用期限データを確認するために行われるリアルタイムの使用期限検査の結果と一致しなければならない。
6. 苛酷条件下における出荷および取り扱いのシミュレーション計画。これには、振動試験、苛酷温度条件、実出荷および意図的な手違い等、異常環境の影響を検討する試験が含まれる。
7. 計画書には使用期限検査の結果に基づいて設定された工程の概略を示す追跡手順が含まれるべきである。これらの手順には、保管中の該当する原料の使用期限期日、また保管ローテーションを支援するため最終製品の使用期限期日も特別に含める。使用期限検査の結果により、その医療機器の保管期間に制限を設ける必要性、医療機器の包装設計の変更、あるいは劣化を最小限に止めるための環境条件の管理等が指摘される可能性がある。

規制

連邦規制基準（CFR）は、連邦政府行政庁行政部により官報に公表された一般的・恒久的規則を成文化したものである。FDAの規制はCFRの表題21に分類され、医療機器の規制

はパート 800 から 1299 に含まれる。医療機器の使用期限と使用期限期日のみに適用される規制を以下に示した。

体外診断薬に関する規制 - 21 CFR パート 809

1. 以下に示すパラグラフでは小売包装の一次容器および包装紙に対する表示の概略を述べる。

21 CFR 809.10 (a) (5) : 試薬に対しては、製品の安定性の保全のための適切な保管に関する注意。該当する場合は、この注意事項には温度、光、湿度、およびその他の適切な因子に関する条件等の情報が含まれるものとする。使用前に再構成や混合等の操作を必要とする製品については、元の容器中に保管されるべき再構成後の製品または混合後の製品について、保管に関する適切な指示を与えるものとする。これらの指示の根拠は、この章の §211.166 に記載したような確実で意義のある特異的な試験法により定められなければならない。

2. 以下に示すパラグラフには、製品に付属する添付資料またはその他の表示に記載されるべき情報について、概略を述べる。

21 CFR 809.10 (b) (5) (iv) : 製品の安定性の保全のための適切な保管に関する注意。該当する場合は、この注意事項には温度、光、湿度、およびその他の適切な因子に関する条件等の情報が含まれるものとする。使用前に再構成及び／又は混合等の操作を必要とする製品については、元の容器中に保管されるべき再構成後の製品または混合後の製品について、保管に関する適切な指示を与えるものとする。これらの指示の根拠は、この章の §211.166 に記載したような確実で意義のある特異的な試験法により定められなければならない。

3. 以下に示すパラグラフには、「一般実験用試薬」の表示の要件を記載する。

21 CFR 809.10 (d) (1) (v) : 製品の安定性の保全のための適切な保管に関する注意。該当する場合は、この指示には温度、光、湿度、およびその他の適切な因子に関する条件等の情報を含むものとする。これらの注意事項の根拠は、この章の §211.166 に記載したような確実で意義のある特異的な試験法により定められなければならない。

4. 医薬品の規制に由来する以下に示すパラグラフは前述の 3 つの規制に引用されており、特別に加速試験法等の文書化された安定性検査プログラムを必要とし、また、加速試験結果の妥当性を検証するためリアルタイムの試験を行わなければならないとしている。

21 CFR 211.166 : (a) 製剤の安定性に関する特性を評価するよう計画された文書による試験プログラムがなければならない。この安定性試験の結果は、適切な保管条件と使用期限

期日の設定に用いられる。文書化されたプログラムは次の事項を含むものとする。(1) 安定性評価の妥当性を保障するために検討した各特性についての統計的基準に基づく標本数および試験実施間隔 (2) 試験用に保管した試料の保管条件、(3) 信頼性、意義のある特異的な試験法、(4) 製品が市販される場合と同一の容器およびその密閉システムを用いた製品検査、(5) 調剤の際に (表示通りに) 再構成される製剤の検査および再構成後の製剤検査、(b) 使用期限期日の適切な設定を行うため適切なバッチ数の製剤を用いて試験を行わなければならない。また、それらのデータの記録を保管しなければならない。本格的な使用期限に関する試験が実施中でデータがまだ入手できない場合は、部品、製剤、容器およびその密閉システム等に関する基礎的な安定性情報と加速試験とを組み合わせ、暫定的な使用期限期日を設定する。加速試験のデータを用いて実測による使用期限より長い暫定的な使用期限を予想する場合には、この暫定的な使用期限期日が検証されるまで、あるいは適切な使用期限期日が設定されるまで、適切な間隔で製剤の試験を含む安定性試験を行わなければならない。

5. 以下に示すパラグラフでは、試薬が適切な規格に適合する場合、製品の外観に変化が見られない限り、また、ユーザーが測定できるような簡便な試験法がない限り、その試薬に対し推奨される保管条件に基づいて得られた使用期限期日を用いるものとする。

21 CFR 809.10 (a) (6) (i) : 規定された保管条件に基づく使用期限期日

上市前承認 (PMA) - 21 CFR パート 814

使用期限に関する PMA の要件は、使用期限が必要となる医療機器を規定していない。また、使用期限の設定にあたって考慮しなければならないパラメータも規定していない。特定の医療機器に使用期限が必要であるかどうか、また、考慮すべき医療機器の特性を最初に決定するのは PMA の依頼者の責任である。

1. 以下に示すパラグラフには PMA に含まれるべき情報の概略が記載されており、またこれは使用期限に関する試験等の非臨床実験研究の結果を記載すべき PMA の条項を示している。

21 CFR 814.20 (b) (6) (i) : 微生物学的・毒性学的・免疫学的試験、生体適合性、ストレス、損耗、使用期限、および該当する場合はその他の実験室的試験もしくは動物実験等、この医療機器を用いた非臨床実験研究の結果を記載する条項

2. 以下のパラグラフ (a) には、PMA の一変申請が必要な医療機器に対する変更の種類

が記載されており、使用期限期日については項（8）に具体的に記載されている。PMA の追加一変申請を行い FDA の承認を待たなくても、使用期限の評価の完了後直ちに製品の使用期限期日を変更できるので、元の PMA で FDA により承認された使用期限の延長についての試験計画書を用意しておく方が有利である。

21 CFR 814.39 (a) (8) : FDA の承認を得ていない新しい、あるいは改定された安定性試験計画書または無菌試験計画書により得られたデータに基づく医療機器の使用期限期日の延長。試験計画書が承認された場合には、このパラグラフの項 (b) に従ってその変更を FDA に対し報告しなければならない。

3. 医療機器・放射線製品センター (CDRH) は、医療機器の使用期限検査の試験計画書が元の PMA または PMA の一変申請で承認済みの場合は、その試験計画書に従って収集されたデータに基づく使用期限の変更は、その医療機器の安全性や有効性に影響を与えない変更であると定めている。従って変更を行った後、FDA には次回の定期報告の際に知らせる。

21 CFR 814.39 (b) : 申請者は、医療機器に関する変更がその安全性や有効性に影響を与えない場合、例えば、その医療機器の安全性や有効性に影響しない表示の編集上の変更等については、FDA による PMA 承認の後に一変申請をすることなく変更を行うことができる。また、その変更は承認の条件として要求される承認後定期報告の中で FDA に報告される。

医薬品製造管理および品質管理基準 (GMP) - 21 CFR パート 820

GMP の要件は望ましい目標を指向する品質保証システムの要素の概要を述べるものであり、注意事項の複雑なセットではない。このアプローチは、使用期限等の品質管理手順を既に実行に移している製造業者にとって、また「型通りの」やり方には合わないユニークな特徴を有する新型の医療機器を検討している製造業者にとっては有益なものである。使用期限に影響を与えるいくつかの GMP の要素を以下に示す。

1. 以下のパラグラフは、該当する場合、使用期限期日等を含む品質保証プログラムの確立が必要であると述べている。

21 CFR 820.5 : 医療機器最終製品の製造業者は全て、製造される特定の医療機器についての適切な品質保証プログラム、また、このパートの要件に適合した品質保証プログラムを用意し、実行しなければならない。

2. このパラグラフでは、医療機器の汚染を防御する必要がある場合、また、その製造、保管、流通の操作に適切な条件を設定する必要がある場合、環境管理プログラムが必要で

あると述べている。

21 CFR 820.46 : 製造場所の環境条件が医療機器の使用適性に有害な影響を及ぼす可能性がある場合には、環境諸条件を管理し、医療機器の汚染を防ぎ、§820.40 に準拠して行う各々の操作に対し適切な条件を提供しなければならない。管理すべき条件は、照明、換気、温度、湿度、気圧、フィルター、空気伝播汚染およびその他の汚染である。環境管理システムは全て定期点検し、正常に機能していることを検証しなければならない。これらの点検の記録を残すこと。

3. 製造規格と製造工程はいずれも文書化し、この文書にはこれらについての変更を管理する正式な手順が記載されているものとする。この GMP の要件には、規格あるいは工程の変更に伴う医療機器の使用期限特性変化の全てに対する評価が含まれる。

21 CFR 820.100 : 文書化された製造規格および加工手順を設定し、実行し、管理を行い、その医療機器が本来の設計に適合していること、あるいは、承認済みの設計変更に適していることを保証しなければならない。(サブパート F および J も参照のこと)。

4. 以下のパラグラフには、倉庫管理および流通の手順の文書化が必要と記載されている。これには、医療機器の保護に必要な冷蔵、湿度管理等、また、先入先出出荷等の保管管理手順が含まれる。

21 CFR 820.150 : 出荷承認を受けた医療機器のみが出荷されることを保証する倉庫管理と最終製品出荷の手順書を作成すること。医療機器の使用適正または品質が経時的に劣化する場合には、承認の古い順に出荷することを保証するシステムを整備すること。

FDA の政策

CDRH は種々の政策および内部用ガイダンスを発行し、CDRH の職員および企業のため、医療機器の市販流通に関する規制要件を充たすのに必要な情報の理解を助けている。これらの上市前認可と流通要件を充たすため提出される申請に役立つ政策について、以下に論じる。

上市前届出 (510 (k))

これまでのところ、510 (k) の提出の対象である医療機器の使用期限決定に関する政策に関し文書化されたものはない。しかし CDRH は内部用ガイダンス、510 (k) 無菌性検閲ガイダンス #K90-1 を発行し、医療機器評価局 (ODE) および遵守調査局 (OCS) が無菌医療機器に対する 510 (k) を検閲する際に使用すべき手順を公示した。510 (k) 無菌性検閲

ガイダンスには、医療機器の使用期限の表示内容にかかわらず無菌医療機器用の 510 (k) に含まれるべき情報が紹介されている。このガイダンスはまた、ある種の滅菌工程がその医療機器の非無菌性の特性に対し劣化作用を有することを認めている。例えば、無菌医療機器の使用期限は使用する滅菌手順の種類によって変わる可能性がある。無菌医療機器用 510 (k) 申請書を作成する場合に、医療機器製造業者は申請書に CDRH が要求する情報が全て含まれているかどうかを確認するために 510 (k) 無菌性検閲ガイダンスを利用できる。# K90-1 の抜粋は次の通りである。

無菌医療機器用 510 (k) の検閲中に、ODE は無菌性関連規格に関する以下の情報を収集し検閲しなければならない。

- 使用する滅菌法
- 滅菌のサイクルの検証に使用する方法の説明。検証データそのものではない。
- その工場が適合させようと考えている医療機器の無菌性保証水準 (SAL)
- 医療機器の無菌性を維持するための包装に関する説明 (包装の完全性検査データは含まない)
- 滅菌に ETO が使用される場合、医療機器上のエチレンオキシド、エチレンクロロヒドリン、およびエチレングリコールの残留量
- その製品が「発熱性物質を含まない」かどうか、および、発熱性物質測定法の説明
- 放射線滅菌法を用いる場合は、放射線量に関する情報

これらの情報は医療機器の表示内容にかかわらず、即ち、表示が無菌か、開封もしくは破損まで無菌か、所定の使用期限期日まで無菌とされているかにかかわらず収集される。

我々は、ある種の滅菌工程が医療機器の非無菌性の特性に対し劣化作用を有する可能性があることを認識している。これらの作用を同等性の決定の要因に加えなければならない。

心臓血管用医療機器部門 (DCD) の 510 (k) スタッフと OCS が参加した試験的プログラムの概要は # K90-1 に述べられているが、このプログラムはまだ実施中である。このプログラムを他の部門にも拡大するか、ガイダンスのこの部分を改変または削除するか、あるいは、このプログラムの有効性を評価するかについては、1991 年 3 月現在で未だ決定はなされていない。

調査（医療）機器試験免除（IDE）

これまでのところ、IDE の対象である医療機器の使用期限決定に関する政策の文書化されたものはない。治験実施中の医療機器に関する使用期限設定に対する現行の CDRH の政策によれば、ODE 内の各々の実施部門に以下の事項の決定が任されている。

- 臨床試験実施の前に使用期限設定を必要とする調査機器はどれか、また
- 特定の調査機器の使用期限の検証に使用される方法

上市前承認（PMA）

PMA の対象となる医療機器の使用期限設定に関する現行の政策は、「PMA に対する医療機器評価使用期限政策局」の表題で 1984 年 3 月 7 日に発行されている。PMA の過程を経て上市された機器についての使用期限設定に関する政策によれば、ODE 内の各実施部門に以下の事項の決定が任されている。

- どの機器に使用期限の設定が必要か、また
- 特定の機器の使用期限検証のために提案された方法の妥当性

この政策はまた、医療機器の表示に使用期限を含めることを要求しており、PMA の一変申請を行うか、または前述したように承認済みの計画書に従って使用期限を延長する過程について論じている。この政策の本文は以下の通りである。

- ODE の部門は、依頼者が PMA 医療機器の使用期限日を支持するデータを提出しなければならないかどうかを決める責任がある。この部門は、使用期限期日を必要とする一般用医療機器のリストを保管し、それを PMA のスタッフに提供する責任がある。
- この部門は、データを評価し、それらのデータが適切で妥当なものかどうかを決定し、その医療機器の使用期限に関する結論を下す責任がある。
- 許可書（承認書簡）には機器の使用期限の記載がなければならない。これはその機器の承認記録の重要な要素であり、使用期限は公式に記録されなければならない。
- 依頼者は、使用期限を設定するために FDA により検閲され承認された PMA の方法で試験を行なうことにより、承認済み医療機器の使用期限を延長できる。このような状況下では、依頼者は PMA のもとで機械的に提出する報告書の中で、延長について FDA に報告するだけでよい。
- 依頼者が PMA の承認を得るのに使用したもの以外の方法あるいは試験により使用期

限の延長を申請しようとする場合は、一変申請を行わなければならない、また、FDAによる一変申請の承認がなければ使用期限を延長できない。

F. 機器の表示には、承認済みの使用期限に基づいた使用期限期日が含まれていなければならない。

CDRH のガイダンス

以下の資料は CDRH により発行されたもので、種々の（医療）機器の使用期限を決定するために使用される方法に関するガイダンスが記載されている。最初の資料のみが官報に公表され、それに対する意見に対応するという過程を経た真のガイダンス資料であることに言及しておくことは重要であり、一方、その他の資料は全てガイダンスの草案である。

1. 「第 III 種のコンタクトレンズに関するガイダンス資料」；1989 年 4 月；ODE、眼科用医療機器部門 (DOD) 発行。時間経過を加速するため、コンタクトレンズを室温プラス 20°C までの温度で保管してもよい。このガイダンスには、対象機器の模擬製品齢を計算で求める数式が記載されている。物理的、化学的、光学的規格の安定性を、無菌試験と平行して検討しなければならない。使用期限の項の抜粋を以下に示す。

A. 使用期限

製造業者は、包装された状態で、計画保管条件下で保管された場合のレンズ製品の諸パラメータの経時的安定性を実証しなければならない。

保管容器中におけるレンズの加齢を計画保管温度に外挿できる。大体の目安として、試験温度が通常温度から 10°C 上昇する毎に使用期限期日が係数 2 で延長される。使用期限の試験には、2 - 3 ロットから無作為に抽出した全部で 10 - 20 個のレンズが必要である。安定性試験の項目には、無菌性データその他、レンズの物理的、光学的パラメータおよび外見等が含まれる。また、色素添加物、紫外線吸収剤をはじめ他の化学物質を含むレンズについては、試験期間中、その他のパラメータも検査しなければならない。

3. 無菌性の安定性（使用期限）

製造業者は、包装された状態で、推奨される使用期限までの間レンズの無菌性が維持されることを実証しなければならない。これは無菌と表示された親水性レンズと疎水性レンズの全てに適用される。この要件は、無菌性の要件が撤回された疎水性のレンズには適用されない。

この要件を充たすため、製造業者は包装された状態で計画使用期限内の間保管したレンズ 10 - 20 個について検査を行わなければならない。製造後の期間がほぼ同様の製品 2 - 3 ロットから抽出した試料について、USP XXI、無菌試験等の方法に従って無菌性の検査を行う。

使用期限（使用期限期日）の算出法は、マイクロ別表 D に記載されている。

マイクロ別表 D

コンタクトレンズの使用期限（使用期限期日）の設定もしくは延長のための微生物学的要件

使用期限内無菌安定性は、以下の二つの試験のうちのいずれかによって実証されなければならない。

- I. 室温保管したレンズの無菌試験、または
- II. 45°C に昇温保管したレンズについての加速無菌試験

試験計画書：

- I. 室温保管されている安定性試験試料 10 - 20 個について、USP XXI（無菌試験法 1156 - 1160 頁）に従い無菌性の再点検試験を行う。望むらくは、使用期限設定が必要なもののうち製造後の期間がほぼ同様な製品を数ロット用いる。

例：室温下（一般には 23 - 25°C）で製造後 6 ヶ月保管された製品が、無菌安定性検査とその他の（物理的・化学的）安定性要件に合格した場合、通例としては使用期限実測値に更に 6 ヶ月を加えて、12 ヶ月（1 年）の使用期限期日が認可される。室温下で製造後 1 年間保管された製品が、無菌安定性検査とその他の安定性要件に合格した場合、同様に 18 ヶ月の使用期限期日が認可される。

- II. 加速安定性試験では、試料をより高温でより短期間保管して試験を行い、保管温度の高さと時間を数学的に関係づける。
 - a. 温度を最大で室温より 20 - 25°C 高い温度まで上げる（最大 45°C）
 - b. 10°C の上昇につき加速係数を 1.8 とする。
 - c. これらの試料について USP XXI に従い無菌試験を行う。

計算例：

製造後 3 カ月のレンズ、40°C で 3 カ月間保管

1. レンズ齢 = 3 カ月
2. 室温 = 25°C
3. $Q_{10} = 1.8$
4. 加速係数 (15°C の温度差に基づく) : $(1.8)^{1.5} = 2.41$
5. 高温での保管時間 = 3 カ月
6. 使用期限の推定
 - a. 製品齢 x 加速係数 = 加速製品齢
 $3 \text{ カ月} \times 2.41 = 7.2 \text{ カ月}$
 - b. 加速製品齢 + 実製品齢 = 使用期限
 $7.2 + 3 = 10.2 \text{ カ月}$

備考：通常、「6 カ月の追加」は加速使用期限には適用されない。

2. 「第 III 種のソフト（親水性）コンタクトレンズ液に対する検査ガイドライン」；草案 - 1985 年 7 月 15 日；ODE の DOD により発行された。時間経過を加速するため、コンタクトレンズ液を室温プラス 20°C までの温度で保管してもよい。このガイドラインには、対象医療機器の模擬製品齢を計算で求める数式が記載されている。pH、粘度、成分濃度、外観、防腐剤濃度、および防腐剤の有効性等の安定性を、無菌試験と平行して決定されなければならない。使用期限に関するガイドラインの抜粋を以下に示す。

b. 溶液の安定性検査

製造業者は、所定の溶液を包装し計画保管条件下で保管した場合の経時安定性を実証しなければならない。

試験に用いる容器のサイズは市販予定のものと同様なものでなければならない。一般に、溶液が化学的に酸化もしくは還元されやすい場合は、容器の溶液接触面積が大きい程化学的劣化の機会は大い。容器のサイズが小さくなるに従い溶液と容器内表面積比が大きくなるので、容器が小さい程劣化は起こりやすくなる。このような理由により、市販する製品の容器サイズは安定性検査に使用した容器以上の大きさのものを承認するのが我々の方針である。FDA は、容器が同じ材質でできている場合、この方針を検査に使用した容器の

8 倍以下の容器サイズまで拡大できると考えている。

保管容器に入れた溶液の経時変化の試験は可及的速やかに開始すべきである。安定性試験の項目には、pH、粘度、防腐剤濃度、物理的外観、および主要成分（界面活性剤、酵素等）等が含まれる。それぞれの保管温度で得られた安定性の結果は、使用期限期日設定の根拠となる。50℃までの加速加齢は、安定性の補強証拠として用いることができる。大体の目安として、試験温度が通常温度から 10℃上昇する毎に使用期限期日が係数 2 で延長される。例えば、45℃で 3 ヶ月保管した溶液は通常の保管温度、25℃、で 12 ヶ月保管した試験溶液に対応する (2 x 2 x 3)。各容器サイズの使用期限試験につき、3 ロットの製品から無作為に抽出した全部で 3 個の容器の溶液が必要とされる。FDA は使用する方法に制限を加えていないが、全ての分析法は科学的に信頼できるものでなければならない。推奨される試験計画は次のようなものである。

1. 試料数：各保管温度および各サイズの保管容器につき 3 ロットから無作為に選択した 3 個の容器の溶液

2. 試験パラメータ：pH、粘度*、防腐剤濃度、物理的外観（色、明瞭性、および完全性**）およびその他の主要成分の濃度（酵素活性***、界面活性剤****等）

3. 試験法

a) 試験開始前に pH、粘度、防腐剤濃度、物理的外観、および主要成分を測定・記録する。

b) ロット番号、保管開始日、および保管温度を記録する。

c) 試験終了後、pH、粘度、防腐剤濃度、物理的外観、および主要成分を測定・記録する。

d) 試験終了日、ロット番号、保管温度を記録する。

e) 規格外となったパラメータ数を確認し、溶液の安全性および有効性に対するその影響を検討する。

f) 使用期限期日を算出する。

g) 結果および使用期限案のまとめ

4. 付属試料

a) 試験パラメータの分析方法

b) エチレンオキシドガス滅菌を行った場合は、プラスチック製瓶およびその密閉システム上のエチレンオキシド残留量（エチレンオキシド、エチレンクロロヒドリン、エチレングリコール）。曝気時間および温度を特定する。また、残留量は FDA のガイドライン

案（官報 43 卷 122 号、1978 年 7 月 23 日：エチレンオキサイド、10ppm、エチレンクロロヒドリン、20ppm、エチレングリコール、60ppm）未満でなければならない。

*増粘剤やポリマーを含まない溶液は該当しない。

**瓶のガンマ線照射滅菌を行った場合、プラスチック瓶の物理的、化学的完全性（変色、液漏れおよび瓶に軽度の圧をかけた場合、かけない場合の表面のひび割れ等）の検査は、安定性試験の一部とすべきである。

***酵素錠あるいは酵素溶液に対する項目

****表面活性剤を含まない溶液は該当しない。

使用期限試験要件（もう一つの微生物学的要件）

1. 使用期限内における無菌性

製造業者は、推奨する使用期限まで包装されたコンタクトレンズ液の無菌性が維持されることを実証しなければならない。これは無菌と表示される全ての溶液に適用される。

この要件を充たすためには、製造業者は、包装され計画使用期限まで保管された試料（同一型式のもの）10 - 20 個について試験を行わなければならない。2 ないし 3 ロットの試料を用いて、USP XX の無菌試験法等の方法により無菌試験を行うこと。各々の型式のレンズ液製品につき別々に使用期限内無菌試験を行わなければならない。

2. 使用期限内における防腐剤の有効性

全ての保管溶液について、計画使用期限内における防腐剤の有効性を実証しなければならない。2 ないし 3 ロットから全部で 10 個以上の試料を採取し、USP 防腐剤の有効性試験の FDA による変法に従い試験を行う。

3. 使用期限延長に関する試験計画書 - 付属資料 K を参照

付属資料 K

使用期限延長試験計画書

微生物学的要件

使用期限内無菌性の安定性を実証しなければならない。また、保管溶液について使用期限内防腐剤安定性も実証しなければならない。

A. 使用期限内無菌性の安定性を、次の二つの試験のうち的一方を用いて実証しなければならない。