

- I. 室温保管した溶液を用いた無菌試験、または
 - II. 50℃までの昇温下で保管した溶液を用いた使用期限内加速無菌試験
- B. 保管溶液に対し、無菌試験の他に防腐剤の有効性試験が必要とされる。
- I. 室温保管した試料を用いた防腐剤の有効性試験
- または
- II. 50℃までの昇温下で保管した溶液を用いた防腐剤の使用期限内有効性加速試験

試験計画書：

A. 無菌性の安定性試験

- I. 室温保管されている安定性試験試料 20 個以上について、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。試料は異なる容器サイズのものでもよいが、使用期限の設定が必要な製品のうちほぼ同様の製品齢の数種のロットから抽出する。各試料のロット番号、包装サイズを生データから適切に確認する。

例：室温下で製造後 6 ヶ月保管された製品が、無菌安定性検査およびその他の安定性要件に合格した場合、通例で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。

- 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℃高い温度まで上げる（最大 50℃）
 - b. 微生物学的検査については、10℃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：

45℃で保管した製造後 6 ヶ月の溶液

- 1. 溶液の月齢 = 6 ヶ月
- 2. 室温 = 25℃
- 3. $Q_{10} = 1.8$
- 4. 加速係数（20℃の温度差に基づく）： $(1.8)^2 = 3.24$
- 5. 高温での保管時間 = 6 ヶ月
- 6. 使用期限の推定

a. 高温下での保管期間 x 加速係数 = 加速製品齢

$$\text{加速製品齢 6 ヶ月} \times 3.24 = 19.44 \text{ ヶ月}$$

b. 加速製品齢 + 実製品齢 = 使用期限

$$14.99 + 6 = 25.44 \text{ ヶ月}$$

備考：通常、6 ヶ月の追加は加速使用期限には適用されない。

B. 防腐剤の有効性試験

使用期限設定用安定性試験に関して、保管溶液は全て、5 種類の対象微生物の全てに対して USP 防腐剤有効性試験の FDA 変法による試験に合格しなければならない。コンタクトレンズ液の FDA ガイドライン、53 頁および USP XXI の 1,151 頁を参照する。

3. 「人工水晶体ガイドライン」: 草案 - 1980 年 6 月 9 日; ODE の DOD により発行された。

人工水晶体ガイドラインは加速試験を認めているが、加速試験計画の設計に用いるパラメータを示していない。また、室温保管データが通常最も有用であるとしている。無菌試験と平行して、機械的、光学的性状の安定性を初期値に対し測定する。

d. 保管安定性

人工水晶体の保管安定性は、新規な人工水晶体材料の総合的検討において重要な因子である。人工水晶体およびその容器の保管試験は、可及的速やかに開始すべきである。これらの安定性試験は一定間隔で行われるが、前に引用したパラメータを全て含んでいなければならない。〔このパラメータは次の通りである：1. 透過性（低分子物質、蛋白質、酸素）；2. 化学的、物理的安定性（紫外線、沸騰水、蒸気、エチレンオキサイド、放射線、腐食性溶液等に対する安定性）；3. 光透過性（白色光）；4. 抽出可能物質（ない場合は方法論について記載する）；5. 物理的特性（伸長、歪み、引張り強度）6. 平均分子量、分子量分布；7. 赤外分光法、紫外分光法；8. 核磁気共鳴スペクトロスコピー；9. 融点、ガラス転移温度；10. 水、食塩液および特定の溶媒中溶解度；11. 屈折率；12. 金属および非金属の元素分析；13. 表面鏡検（走査電顕観察）；14. 生体適合性（即ち組織培養）；15. 熱変形温度。機械的、光学的性状の変化の検査は特に重要である。加速試験により安定性の補強証拠を示してもよい。その医療機器の保管温度で得られた安定性データは使用期限期日設定の根拠となる。包装された人工水晶体の場合、室温保管データが通常最も有用である。低温および高温（氷点以下および約 50℃）等の温度は、製品の安定性測定の一

助となる。ある種のプラスチック製品は温度変化の影響を受けやすい。水相を凍結させると人工水晶体の構造がひどく変わる可能性がある。

人工水晶体の輸送中に温度の変動が生じる可能性に鑑み、製造業者は輸送中に被る極端な環境変化を監視する方法を提示するよう努めるべきである。使い捨ての最高最低温度計を包装内に挿入し、人工水晶体の変性に係わる温度変化が生じた可能性について執刀医に警告できるようにすべきである。

4. 「コンドームの表示に使用期限を含める変更に関する一般ガイダンス」；草案 - 1989年10月；ODEの産婦人科、耳鼻咽喉科、歯科部門（DOED）発行。このコンドームに関するガイダンスでは、米国材料試験協会（ASTM）ゴム製避妊具（コンドーム）標準規格 D 3492-89 に規定された試験方法が参照されている。これによれば、70℃において加速試験を行い、保存後に材料の引張り強度ならびに伸びの検査を行う。これら二つの資料からの抜粋を以下に示す。

4.1 「コンドームの表示に使用期限を含める変更に関する一般ガイダンス」からの抜粋：

「製造業者、詰め替え業者、あるいは輸入業者が製品表示を変更し使用期限もしくは使用期限期日を追加しようとする場合は、上市前届出（510（k））をFDAに提出しなければならない。FDAは、表示の変更を裏付けるためのコンドームのリアルタイムにおける加齢データを要求する。リアルタイムの加齢データがない場合でも製造業者がリアルタイムの使用期限設定の試験を開始する場合は、FDAは加速加齢データに基づく暫定的な使用期限設定を許可する。FDAによる査察に備えて適切な記録類を保管すること。また、リアルタイムの安定性試験が完了した時点で、製造業者は510（k）の追加をFDAに対し報告しなければならない。リアルタイムの安定性試験データにより暫定的使用期限を立証できなかった場合は、製造業者は直ちにこれをFDAに報告し、表示を修正するために必要なあらゆる処置をとらなければならない。また、使用期限期日を変更するため510（k）の一変申請を行わなければならない。FDAは、加速試験用に米国材料試験協会（ASTM）ゴム製避妊具（コンドーム）標準規格 D 3492 規定された試験方法、あるいは明らかに有効な方法であれば他のどのような方法でも承認する。非ラテックス製コンドームおよび殺精子潤滑剤を含むコンドームについては、使用期限設定試験の方法の詳細を示す必要がある。

4.2 ASTM # 3492-89 の抜粋：「6.3 加速加齢 - 試験法 D573 および D865 に順じ従来通り包装したコンドームを加熱し、70℃±2℃で166±2時間加齢させる。加熱後16時間以上、または96時間以内、引張り特性を測定する。

5. 「体外診断機器の製造ガイドライン」；第2草案：1990年2月；OCS、遵守プログラム部門（DCP）発行。体外診断用製品の製造ガイドラインでは、リアルタイムの試験を引続き実施する場合は、加速安定性試験の利用が認められる。ODE内の臨床検査機器部門（DCLD）は体外診断用製品ガイダンス資料を発行していないので、それらの機器の使用期限設定試験に使用する手順については試験開始前にDCLDと相談する。

3.9 安定性試験および使用期限期日

820.100 (a) (1) 項では、診断機器、その部品および包装が認可された規格値の通り正しい形になっていることを保証するため、規格管理措置の手順が確立されていることを求めている。その体外診断機器（IVD）の安定性にとって設計が重要な場合には、安定性試験のような適切な手段を行使して、その結果に応じ安定性が保証される使用期限を設定する。使用期限期日は、820.181 (a) 項で求められるようにIVDおよびその部品の製品規格の一部に含まれる。

全てのIVDの安定性試験が、809.10 (a) (5) 項および809.10 (b) (5) (iv) 項により求められる。これらの規制は、保管に関する注意事項が直接の容器ラベル、キットまたは外側容器のラベル、および元の状態の製品の添付文書、ならびに用時に混合もしくは再構成された製品に記載されていることを求めている。該当する場合は、保管に関する注意事項には温度、光、湿度をはじめとする諸条件が含まれていなければならない。809.10 (a) (6) 項により、直接の容器のラベルおよびキットあるいは外側容器のラベルには、そのIVDが使用時の同一性、強度、品質、純度等の適切な基準に適合することをユーザーが確認できる手段について記載することが求められている。これを保証できるものは、使用期限、および濁度のような製品の目に見える変化に関する注意、または簡単な機能試験のような指示等である。次に述べるものは、安定性試験を成立させ使用期限期日を設定できるよう、これらの規制に適合させる手段を示す。

使用期限期日を求める手段としては、IVDの安定性を示す通常の方法を用いる。製品を顧客が使用できる最後の日付を使用期限期日と定義する。

保管に関する指示と使用期限期日の設定は、計画される容器およびその密閉システムに関

する製品開発の一部である。医療機器の包装および輸送用容器の評価は、この開発段階の一部として行われる。一例をあげると、2℃から 8℃に間で保管するよう表示された IVD は、製品開発の過程でその条件で 24 ヶ月安定であることが分かった。製造業者はその IVD を-5℃と 37℃という不利な輸送温度にそれぞれ 1 週間置いて試験を行ったが、この製品はこのような輸送条件下に置いた後 2℃から 8℃に間で 6 ヶ月間だけ安定であった。その後、輸送中に遭遇する可能性のある不利な環境条件下でも、IVD 製品が 2℃から 8℃に間に保たれ 24 ヶ月の使用期限期日を守ることができるよう輸送用容器を設計した。このような設計努力は 820.130 項の適切な包装デザインの要件を支持するものである。

保管に関する注意には 21CFR 211.166 に規定されるような信頼性が高く、意義のある特異的な試験法を示すよう、809.10 (a) (5) 項で求められている。211.166 項では、安定性の妥当な推定値を保証するために検討される各特性に対し、統計的基準に基づく試料数と試験間隔が求められており、また、信頼性が高く、意義のある特異的な試験法が求められている。全ての IVD 試薬およびシステムの性能・同一性検査が、安定性試験プログラムに組み入れられている。また、無菌表示された IVD については無菌試験が、微生物学的管理下にある全ての IVD については微生物限度試験が安定性試験プログラムに組み入れられている。IVD 最終製品を適切な条件下に保管し、開発段階で設定した使用期限期日と保管に関する注意事項の裏付けを行う。これらの試料は通常最初に製造された 3 バッチから抽出する。

リアルタイムの試験が引続き実施される場合に限り、加速試験（即ち、高温、高湿度における試験）はある種の製品について暫定的な使用期限と保管条件を保証するために使用することが認められる。製品が複雑な構造をしていたり、加速試験を行う適切な方法がなかったり、あるいは新しいタイプの製品で試用実績が充分ではない場合等の製品の場合、加速試験は適切ではない。

製造工程または製造装置、容器・密閉システム等の部品、あるいは輸送用容器の安定性に影響を及ぼす可能性のある重大な変化がある場合は、各 IVD に対して追加安定性試験を実施し検討する。

6. 医療用手袋：医療用手袋に関する二つの異なる CDRH に、使用期限に関する参考資料が含まれている。これらの資料の抄録を以下の小節に示す。

6.1 「医療用手袋に対する米国 FDA の上市前要件および表示要件」；1990 年 3 月；教育・支援局内 DSMA より発行。この資料は、医療用手袋を米国で輸入・販売する場合に実施しなければならない取組みについて説明している。医療用手袋の表示要件について論じている項には次のように述べられている。「最後に、パート 820、医薬品製造管理および品質管理基準（GMP）の要件では、外科手術用手袋にロット番号は要求されない。しかし、通例として外科手術用手袋にはロット番号、使用期限期日、および使用期限期日を裏付けるデータが付されている。GMP 基準は製造業者に、製造される医療機器に適切な品質保証プログラムを設定するよう求めている。」

6.2 「外科医用手袋の上市前届出〔510 (k)〕の内容と組織に対するガイダンス」；1989 年 8 月；ODE 内、外科手術機器・リハビリテーション機器部門、一般・プラスチック製外科手術機器支部による発行。この資料には外科手術用手袋のための 510 (k) に含まれるべき情報についての詳細が記載されており、また、次のような記載がある。「手袋製品の表示に使用期限が含まれる場合は、申請者は使用期限案を裏付けるデータを示さなければならない。」

また、OED 内の組織である DCD は、DCD で検閲される申請対象製品の使用期限設定のガイダンス資料草案の作成を開始した。このガイダンス資料は未だ最終もしくは草案の様式による発行に至ってはいない。彼らの現行の政策によれば、PMA 製品（第 III 種医療機器）について使用期限が適切であるかどうかをケースバイケースで決定する。DCD はまた、前述の 510 (k) 無菌性検閲ガイダンスに概説されている試験プログラムにも参画する。

小規模製造支援部門（DSMA）は、医療機器の修正要件への適合に関する業務のため設立されたもので、FDA がオフィスを設立し医療機器製造業者に技術的、且つ非財政的支援を提供する。この文書に引用されたガイドラインおよびその他の資料は、DSMA の電話 800-638-2041（またはメリーランドの 301-443-6597）へ問い合わせれば入手できる。DSMA は、医療機器事業の義務に関するその他の情報やガイドラインに対する要望にも答える用意がある。

用語集

510 (k)	上市前届出
ASTM	米国材料試験協会
CDRH	医療機器・放射線製品センター
CFR	連邦規制基準
DCD	心臓血管用医療機器部門
DCLD	臨床検査機器部門
DCP	遵守プログラム部門
DOD	眼科用医療機器部門
DOED	産婦人科、耳鼻咽喉科、歯科部門
DSMA	小規模製造支援部門
FDA	食品医薬品局
GMP	医薬品製造管理および品質管理基準
IDE	医療機器試験免除
OCS	遵守調査局
ODE	医療機器評価局
PMA	上市前承認
USP	米国薬局方

PMA/510(k) 迅速審査 — 業界及びCDRH 向けガイダンス

目的¹

医療機器に関するマーケット・アプルーバル・アプリケーションズ (PMAs)、PMA サプリメンツ、及びプレマーケット・ノーティフィケーションズ(510(k)s) (以下「アプリケーション」) に適用される迅速審査の基準とプロシージャは以前のジェネラル・プログラム・メモランダム #G94-2「PMA/510(k) 迅速審査」に記されている。セクション 5 1 5 (d)(5) の基準を反映する目的で、(1997年 FDA 近代化法セクション 202「特定機器の特別審査」へ変更された) 上記ガイダンスは修正され、このガイダンスに取って代わられた。その修正内容は、第一から第三までの基準を配列し直し、第四基準については制定用語により近いものに改訂した。その他全てのセクションは、現在廃止のジェネラル・プログラム・メモランダム #G94-2「PMA/510(k)迅速審査」が基となっている。

イントロダクション

これらのプロシージャは「PMA/510(k) 迅速審査プロセス」と題されたイニシアティブペーパー、マネジメント・アクション・プラン(MAP)に基づく。このガイダンスは発行紙から生まれたプロシージャを具体化し、その原則をオフィス・オブ・デバイス・エバリュエーション(ODE)の方針とした。このガイダンスは ODE による申請審査の際に使われる。

FDA によると、迅速な医療機器の審査は公衆衛生の向上に役立つ。一般に迅速審査の対象となるのは、その医療機器が既存のものとは比べて、臨床上重要な利益をもたらす可能性がある場合や (予防、診断、治療)、既存のモダリティーに代わり革命的な進歩をもたらす見込みがある場合である。

迅速審査の対象である場合、そのマーケティング・アプリケーションは優先審査される。審査待ちのアプリケーションがあれば、その最初に置かれることになる。類似したアドバンテージを持つ、同じタイプの医療機器の申請が複数あり、それらが迅速審査の対象である場合は、後の申請分もそれぞれの提出期日に沿って優先審査が受けられる。

¹ この文書はガイダンス目的であり、エージェンシーの現在の考察を述べたものである。これは誰かに何らかの権利を与えるものではなく、また FDA 及び公衆に関与するものではない。当てはまる制定法又は法規の必要条件を満たすものであれば代替アプローチが用いられることもある。

同じタイプの申請のうち一つに承認がおりると、通常残りの審査待ちのアプリケーションは迅速審査の資格を失うが、審査を待つ順位はそのままとなる。

特別に言及されていなければ、迅速審査のアプリケーションはスタンダード・レビュー・プロセスの制限や条件と同じものが適応される。よって、米国連邦規制基準のタイトル21で定義されているように、迅速審査の際も、根拠に基づいた科学的証拠でサポートされなければならない。この証拠は計画的で、管理された臨床試験によって得られ、適切であれば出来るだけ迅速かつ効率的な医療機器の評価が可能になる。

基準

生命に関わる病気やひどく衰弱させる病気等に対し、より有効的な治療や診療を提供するために、ODEは(1)このような疾患の診断・治療目的の医療機器、(2)以下の基準のいずれかに当てはまる医療機器を迅速審査の対象にしている：

1. 画期的なテクノロジーであること 既存のテクノロジーと比べ、明確かつ臨床上重大な利点があること。明確な臨床上重大な利点とは、既存のテクノロジーと比べ、ゆるやかではなく大幅な有効性の増大、もしくはリスクの縮小をもたらすこと。この基準を満たすには、明確で、臨床上重大な効果指標もしくは条件に合った代替的指標を活用し評価されなければならない。
2. 承認済みの代替品が無いこと 合法的なダイアグノスティック又はセラピューティックモダリティーが市場に出ていないこと。

注：迅速審査対象のこのカテゴリーの申請は、優先審査となるだけでなく、加速審査の対象にもなる。

3. 既存の代替品に比べ、重大な利点をもたらすこと この基準が適用されるのはその医療機器が初期の臨床上重大な診断の手助けとなるもの、安全性・有効性の重大な進歩をもたらすものである時である。
4. 対象患者に大きな利益をもたらすこと 明確な公衆衛生の向上や、患者人口のニーズをみたすこと。例えば、代替品の無い承認機器の重要な構成部分の予期せぬ故障等の問題の改善や、既存の治療法に患者の生命に大きなリスクが伴う場合。

プロシージャー

1. 迅速審査の申請の選考 各 ODE 審査部門は IDE ステージ、申請者とのプレ・サブミッション・ミーティング、もしくは予備審査の段階で基準を満たしたアプリケーションを選考する。

スポンサー自ら迅速審査の基準を満たすと考える場合は、早い段階でセンターに伝えることが望ましい。

2. 迅速審査の認定 ODE 部門管理者は以下の期間で迅速審査対象かの判断を下す。

510(k)s…申請受理日から 30 日以内に出さなければならない。

PMAs 及び **PMA** サプリメント… FDA は **PMA**s と **PMA** サプリメント認定の為の迅速審査対象か、判断を常時行う。例えば、申請者は **PMA**s もしくは **PMA** サプリメント提出前に審査部門に迅速審査請求ができる。レビュースタッフは 45 日のファイリングレビューと決定期間内に迅速審査が既に行われているかどうか、またはこれから行われるべきかを判断する。**PMA**s とパネル・トラック・サプリメンツの場合、ファイリングレターもしくはノット・ファイリングレターは迅速審査請求が既に **PMA** 提出の一部として請求されているか、また既に迅速審査が与えられているかという迅速審査に関する判断を反映する。

対象が同じである競合製品の全てが迅速審査の対象となり、いずれかが承認されるまで迅速審査の対象であるとする。

PMA サプリメントの迅速審査請求は、サプリメントを受理して初めて評価される。結果は **PMA** サプリメントの受理日から 30 日以内に書面で通知される。

3. ドキュメンテーションとプロセス 決定の後部門は記録管理のため、上記の基準を用いて、迅速審査の対象となった理由を書き記す。この書類のコピーはそれぞれ ODE ディレクターとプログラム・オペレーション・スタッフ(POS)の 510(k)又は **PMA** セクションに渡される。部門は POS による定型的文言をもとに作成した迅速審査対象を知らせる通知書を申請者に送る。

迅速審査の通知書は添付書類が含まれる場合もある。公式管理とデータベース更新のため、POS オフィスにもこの通知書のコピーが送られる。後に 510(k)又は PMA が迅速審査の対象から外された場合にも申請者にも通知しなければならない。

4. リソース管理 審査部門のディレクターは責任を持って、アプリケーションの迅速審査条件の評価が能率的かつ法定期間内に審査されたかを確実にしなければならない。このポリシーを守ることは他の審査にも影響する。迅速審査対象のマーケット・アプリケーションは追加情報が必要な場合もある。以下全てのリソースが迅速審査プロセスの

- a) 担当する審査部門内での作業量の調整
- b) スタンダード・レビュー業務の作業量の再分配が必要になるなどの影響を及ぼす場合、他部門、もしくは ODE 外の科学者のサポートが必要とされる
- c) 部内の通常の審査業務に遅れが生じる

ディビジョンは ODE ディレクター宛の別紙に、迅速審査対象の各アプリケーションに対して

- a) メディカルオフィサー、生物学者、エンジニア等、必要とされる審査員の種類のリストや、審査員の参加レベルなど、アプリケーションにどれくらいの労力が必要かを明らかにしなければならない。
- b) 代表審査員を任命しなければならない。
- d) 代表審査員の仕事量、再配分の必要があるアプリケーションを簡潔に記述しなければならない。

5. モニタリング ODE ディレクターはディビジョン・ディレクターに、各部門間、部門内で結論に一貫性があるかのフィードバックするため、定期的、約 90 日毎に迅速審査に関する決定を見直す。

6. パブリックディスクロージャー PMA もしくは 510(k)が承認された時点で初めてアプリケーションが迅速審査を受けた事実が一般に情報公開される。

どのようなアプリケーションが迅速審査の対象となりうるのか関係者が見極めの

参考とできるよう、情報公開文書は適切なメディアと FDA インフォメーション・ソース (OST コンピューターブルテンボード、DSMA 等) に提供しなければならない。

1986年1月27日

PMA メモランダム #P86-1

PMA - アーリー・レビュー及び安全性・有効性に関するサマリーの作成

バックグラウンド

従来、CDRH ディビジョンの多くは、パネル・レビューの後に PMA 安全性・有効性に関するサマリーを作成していた。これにより以下のような問題が生じていた：

- パネル・レビューが終わるまで、厳密な PMA データ分析が滞る事があるため、審査のクオリティーに悪影響を及ぼしてしまう。
- パネル・レビュー後に行われる、厳密なデータ分析の結果生じた科学的疑問の解明に時間を取られるため、全体的な PMA レビュー時間の増大を助長してしまう。
- ある問題はパネル・ミーティング前に、ある問題はパネル・ミーティング後、というように対処しているので、貴重なレビュー・リソースの浪費となる。全ての問題を一度に特定できればより効率的である。
- パネル・レビューから PMA アプルーバルに至るまでの進行を妨げる。

クオリティー及び全体的審査時間への影響

以前はパネル・レビュー後、アプリケーションに対しファイナル・アクションをとるまでに6ヶ月を要するのが一般的であった。1985 会計年度ではオリジナル PMA アプリケーションに掛かった合計審査時間は15ヶ月であった。外部グループはもとより PMA クリティシズム・タスクフォースもこの遅延を批判した。時間を掛ければ必ずしも審査の質が向上するという訳ではなく、逆に、新しい安全で有益な医療技術の導入に対する不必要なバリアと成りうる。科学的決定の質を落とすことなく、審査に使われる時間を短縮することが我々の急務である。

医療機器のメリットがリスクを上回るということ、そしてその機器の標示が事実であることを証明するために、サマリー作成には、PMA 安全性・有効性に関するデータについて非常に厳密な分析と検討が必要とされる。このサマリーは主として承認をサポートする綿密な情報の総合体の役目を果たす。従って、パネル・ミーティングの前にサマリーが準備されず、パネルが利用可能なデータが適切に要約されないと、パネル・メンバーは自ら関連データを捜しだし、整理しなければならず、そうしないと審査は不完全

なものになる。加えて、パネル・ミーティングの前に十分なデータ分析を行わないと、スタッフもアプリケーションに対し十分な知識を持たず、適切なガイダンスをパネル・ミーティング前、もしくはミーティング中に与えることができない。

パネル・ミーティング後の PMA サマリー作成は、合計審査時間を不必要に増やしてしまう。それは以下のようにして起こりうる。パネル・レビューが予定される前に、申請者宛に「ディフィシエンシー」レターを送る場合がある。そのレターに対し申請者から回答があるまで PMA 審査は棚上げされ、レスポンスがなされて初めて審査が始まる。これに続いて、サマリーが準備されていれば前もって指摘できたであろう問題点も、パネル・ミーティングの最中に発見される。それからさらなる問題点が、サマリーの作成中など、パネル・ミーティングからしばらく経って発見される。このように、違う段階で問題点を発見しているため(上記の例だと 3 回)、合計審査時間に遅れが生じる。結果、審査は全ての問題点が一度に指摘された場合と比べ長くなる。

レビュー・リソースの浪費及びパネル・レビューから PMA 承認に至るまでの遅延

審査クオリティーの向上及び審査時間の短縮という非常に大きなメリットだけでなく、パネル・ミーティング前の PMA サマリー作成は、PMA 申請者にとっても利点がある。

パネル・ミーティング後、迅速に PMA が承認されないとすると、パネル・ミーティングは審査進行状況の指標として役目を果たしていない、と業界代表者は言う。業界にとって、ビジネス決定における不確定要素を取り除くためにも、審査進行状況の指標が必要である。例えば、パネル・レビューから最終承認までの時間が短縮され、より予測可能になれば、申請者はより確実に製造開始計画が立てられる。従って、迅速な承認と、長い目で見て、全体的な審査時間の短縮につながるのであれば、レビュー・プロセスの後半でパネル審査を受けることに業界代表者は反対しないと言う。

パネル後のサマリー作成及び作成過程でのさらなる問題点の発見が、パネル・レビューから PMA 承認に至るまでの時間を延長させてしまう。この時間は、サマリーを早期に準備することにより短縮可能である。

上記に示すとおり、パネル後にサマリーを作成すると、あらゆる問題点を一度に発見出来ない。これによって全体的な PMA 審査時間が長くなるだけでなく、レビューアーは PMA の問題点やデータに関してよく理解する必要があるため何度も手を止めなければならず、時間を無駄にすることになる。

更にサマリーの作成が遅れ、サマリーの作成期間中に行われた詳細に渡る分析によって、新たな問題点がレビュー・プロセスの後半で明らかにされた場合、申請者は指摘された問題は全て解決したと信じていても、その時点でアプリケーションは承認出来ないことが通知される。こうした事態を避けるため、

時にはスタンダードを計画外、かつ非システムティックな承認に合わせて変更する可能性を検討することもある。

ニューODE プラクティス

審査クオリティーの確保、全体的な審査時間の短縮、パネル・レビューから PMA 承認に至るまでの時間の短縮、そしてレビューアーの時間を最大限に活用する方法の一つは、PMA の厳しい審査をレビュー・プロセスの早い段階で行うことである。その結果、即時発行で我々は：

- PMA をファイルする前に、各申請者に既存の PMA ガイドラインに基づき、我々の安全性・有効性に関するサマリーの基礎のとなりうる適切な安全性・有効性に関するサマリーを提出するように要求する。
- 可能であればパネル・ミーティングの前に安全性・有効性に関するサマリーを作成する。
- ファイリング・レターでは指摘されなかった PMA の問題点を、ディフィシエンシー・レターを通してパネル・ミーティングの前に全て指摘するように努力する。

パネル・ミーティングの前に、全ての問題に取りかかることが常に実用的とは限らないし、サマリーの改正には PMA に対するパネルの意見及びレコメンデーションを組み込む必要があるのも事実である。また、次回のパネル・ミーティングまで PMA を保留することによって最終承認を遅らせる可能性があるという場合には、サマリーの完成を待たずに PMA パネル・レビューを行いたいと考えることもある。とは言うものの、スケジュールの都合により、ある PMA の承認に掛かる時間が長くなると証明できる場合を除き、このガイダンスに従うこと。例えば、申請者の都合でサマリーが完成される前にパネル・ミーティングを行うことは受け入れられない。

これら変更についてシニア ODE スタッフと話し合いがなされていますが、何かコメントがあれば歓迎します。

プレマーケット・アプルーバル・アプリケーション (PMA) クロージャー
1994 年 7 月 8 日 (P94-2)

PMA メモランダム-#P94-2

オフィス・オブ・ディバイス・エバリュエーション (ODE) ディレクター代理
プレマーケット・アプルーバル・アプリケーション (PMA) クロージャー
ODE レビュー・スタッフ： ODE ブランチ・チーフを通して

目的

このドキュメントは、PMA 及び PMA サプリメンツに関する最終規制が効率的に決定されるためのガイダンス目的としたものである。

イントロダクション

連邦食品医薬品化粧品法と PMA プロセデュアル・レギュレーションズにより、既存の内容条件に合った PMA であれば、FDA が受理した日から 180 以内に審査されなければならないと規定された。クリティカル・マイルストーンへの到達、そしてタイムリーかつ効率的に最終規制措置がとられるためにも、アプリケーションのライフ・サイクルを通して、ODE マネージメントによる綿密な計画と審査員が起用されなければならない。

マイルストーン・プランニング

PMA のクロージャーには PMA 審査のためのマイルストーン樹立が必要である。PMA の審査過程の中で主要なものはファイリング、徹底的科学調査、パネル・レビュー (必要であれば)、ファイナル PMA デリバレーション、そして PMA クロージャーである。アタッチメント A 参照。マイルストーンの明確化がこれまでブルー・ブック・メモ (PMA レビュー・スケジュール #P87-1) の主題であった。このブルー・ブック・メモ及び#P87-1 に含まれているマイルストーンの日付記録のための PMA レビュー・スケジュール・フォームは廃止され、このガイダンス・メモランダムに取って代わられた。アタッチメント B は「PMA マイルストーン及びその他タイミング・コンシダレーションズ」と題された新計画リストである。ディビジョン・マネージャーはアプリケーションに対し、これらのマイルストーンを用いた綿密な計画を立てることや、最終規制措置に影響するかもしれない他要素 (グッド・マニュファクチュアリング・プラクティス (GMP) インスペクションズ、バイオリサーチ・モニタリング (BIMO) オーディット等) を監視する責任がある。ディビジョン・ディレクターは PMA の進行状況について ODE ディレクターと一対一の定期ミーティングを行わなければならない。

サマリー・オブ・セーフティ・アンド・エフェクティブネス・データ

PMA レビュー・プロセスにおけるクリティカル・マイルストーンは、FDA が PMA 承認に不可欠なサマリー・オブ・セーフティ・アンド・エフェクティブネス・データ (SSED) を用意することである (CFR タイトル 21 814.44(d))。FDA の SSED に早期着目することにより、医療機器の最終的アプルーバビリティに関連する問題点をレビュー・プロセスの早い段階であらわにすることができ、またそれらの問題点をパネル・ミーティング等でよりタイムリーに討議できる等、PMA 評価プロセスの利点となる。この SSED ドキュメント作成についてはブルー・ブック・メモの「アーリー・レビュー・アンド・プレパレーション・オブ・サマリーズ・オブ・セーフティ・アンド・エフェクティブネス - #P86-1」に記載されている。たとえ重大な欠陥や未解決の問題点を発見することとなっても、十分に練られたドラフトをパネル・ミーティングが開かれる前に作成しなければならない。このドラフトは PMA セクション (POS)、ODE ディレクター、パネル・メンバーそれぞれにパネル・ミーティングの少なくとも 3 週間前までに提供されなければならない。全てのレビューのコピーに SSED が添付される。

レビューアー及びマネージャーは申請者に、ASCII、ワードパーフェクト 5.1 等といった CDRH コンピューターと共通フォーマットに保存された独自の SSED を、PMA 審査の早い段階で提出することを勧めている。このサマリーは FDA の SSED 作成の際に使われることもある。しかし申請者側の SSED を参考にする場合には、医療機器の安全性及び有効性がバランス良く提示されているか、SSED が CFR タイトル 21 814.20(b)(3)の内容条件と合致しているかを確実にしなければならない。また、大げさな表現やマーケティング用語は全て SSED の中から削除されなければならない。FDA の SSED とは、PMA のための安全性及び有効性に関する科学的証拠対しての道理に基づいた、客観的で、バランスのとれた批評であり、科学的証拠のプラス面、マイナス面両方の集大成である。SSED フォーマットのストラクチャーを PMA レビュー・ドキュメンテーションの定式化に使用すること、セクション別問題点に注釈を付けることも有益である。このレビュー方法によって、パネルは検討されるべき重要な問題を円滑に明確にできる。

パネル・ミーティング

PMA のためにパネル・ミーティングが必要とされる場合、ディビジョンは予定されているパネル・ミーティングの前に、アプリケーションの重要な問題点を全て見つけ、それらの解決に向けて取り組まなければならない。ディビジョンによる PMA プロジェクトに対する適切なマネジメントは、早すぎるパネル・ミーティングを回避でき、結果としてパネルの時間と労力を最も効果的に使うことが可能になる。PMA が適切に審査され、パネル前に十分に練られた FDA の SSED が準備されると、パネル・レコメンデーションは FDA による非常にタイムリーな決定につながる。FDA のアプリケーションに対する最終処置能力に影響を及ぼす重要な未解決の問題点は全

て検討材料としてパネルに提示され、FDA はこれら問題点をパネル・ミーティングで公言しなければならない。エグゼクティブ・セクレタリーは、各問題点がパネルによって対処されているか、パネル・レコメンデーションに加えメンバーの見解が明確にレコードされているかを確実にしなければならない。

社内調整

PMA のパネル・レビューの前に GMP インスペクショナル・ステータスについて PMA セクション・メンバーと討議することが賢明とされる。

「10日」チェックと呼ばれるオフィス・オブ・コンプライアンス（OC）によるファイナル GMP コンプライアンス・ステータスのためのフィールドとの最終チェックは、PMA がファイナル・アクションの準備完了予定日の少なくとも12日前には行われなければならない（OC がフィールドにリクエストをファックスするのに2日、フィールドの返答に10日）。この「10日」チェック・プロセスを基にした OC のファイナル・アプルーバル・レスポンスは30日間有効である。OC によるファイナル・アプルーバル・レコメンデーションから30日を経過した場合は、「10日」チェック・プロセスを繰り返し行う。承認待ちの申請が上記のタイムフレームに当てはまる場合には、この「10日」チェックが ODE の PMA に対する影響力の要素にならないよう直ちに PMA セクションに通知すること。

「10日」チェックの一部として、OC はリファレンス・リストをチェックし、もし申請者名がリストにあれば PMA 承認を保留するよう促す事もある。同様に、BIMO オーディットも PMA プログラムの中に組み入れられている。申請者が BIMO オーディットを問題なくパスしたか、もしくはオーディットの対象外であったかを示す OC のレスポンスも PMA 承認の前に行政記録の一部とされなければならない。「10日」チェック・プロセスは GMP 及び BIMO プログラムの両方を対象とする。

その他 PMA プロセス・コンシダレーション

模倣機器に対してのパネル・レビュー。セーフ・メディカル・デバイス・アクト・オブ・1990（SMDA 90）の可決により、審査されるアプリケーションの情報が、以前同じパネルによって審査された類似機器と実質上情報が重複している場合、新たなパネル・レビューは必要とされない。この SMDA 90 実施に関するプロシージャは、「パネル・レビュー・オブ・プレマーケット・アプルーバル・アプリケーション - #P91-2」と題され、ブルー・ブック・メモの中に記載されている。

「アプルーバビリティ」マイルストーン。「アプルーバビリティ」マイルストーンは、たとえ PMA が諮問機関に提出されない場合でも、PMA レビュー・プロセスにおいて極めて重要なディビジョン・ポイントである。ディビジョンがサブスタンティブ・レビュー・プロセスを続けている間や、決定を下すための補足的データ、その他の情報収集の間であっても、必要に応じてメジャー・デフィシエンシー・レター又はマイナー・デフィシエンシー・レターを発行しなければならない。しかし、機器のアプルーバビリティを示す十分な情報があると一度決定すれば、アプルーバブル・レターもしくはノット・アプルーバブル・レターが発行される。慣例として、審査されたアプリケーションはパネル・ミーティングの後、アプルーバブル・レターもしくはノット・アプルーバブル・レターのいずれかを受け取ることになる。

PMA ボイラープレート・レターの一体化。 模倣 PMA の全てをパネルへ持ち込まないことの利点は、申請者に送る別紙レターの削減である。例えば、ライセンス契約の場合、ファイリング・レターとアプルーバブル・レターを一体化する事が可能である。PMA ボイラープレート・レターの一体化については、適切な法的な要求事項を満たし、必須用語がファイナル・レターに含まれてかどうかを明確にするため、ドラフト・ステージにおいて PMA セクションとの討議が必要である。

クロージャー達成のための合理化

PMA のタイムリーなクロージャーのために、以下の一般的ステップが取られる。以下に推奨されているタイムフレームは必ずしも全てのクロージャーの状況に当てはまる訳ではないが、これらのタイムフレームは ODE の目標とされており、それが達成できるようあらゆる努力がなされなければならない。

マネージャーは PMA クロージャーに関わる者の仕事量を考慮し、タイムフレームを守るよう他の作業との調整を図らなければならない。

アプルーバブル・レターもしくはノット・アプルーバブル・レターは「アプルーバブル」マイルストーンに達してから 30 日以内に発行されなければならない。

アプルーバブル・レター発行の前に、アプルーバブル・パッケージは出来るだけ完成に近いものになっていなければならない。

通常、アプルーバブル・オーダーはアプルーバブル・レターに対する申請者からの最終レスポンスを受け取ってから 5 就業日以内に発行されることが望ましい。

ディビジョンはポスト・パネル PMA を最優先し、協調努力しなければならない。

クロージャーのタイムフレーム

パネル・ミーティング後、又は「アブルーバビリティ」マイルストーンの後のアブルーバブル PMA 及びノート・アブルーバブル PMA のクロージャーのためのタイムフレームは以下のとおりである。パネル・トランスクリプトのコピーを受け取るには数週間かかる。パネル・ミーティングでは注意深くノートを取り、ノート・アブルーバブル・レターの作成時、申請者に残りの問題点をファックス又は電話で知らせる際に使われる。利用可能であれば、トランスクリプトは関連性のある問題点全て申請者に伝達された事を証明する事にも使用される。パネル・メンバーから上がった関連性のある問題点及びそれらに対する処置を簡潔に書き記したものを、行政記録の一部とする。

パネルがアブルーバブルもしくは条件付きアブルーバブルを薦める場合で、FDA がそれに同意する場合、ディビジョン・ディレクターはアブルーバブル・パッケージの最終承認に向けて取り組み、パネル後 30 日以内にアブルーバブル・レターを発行しなければならない。アブルーバブル・オーダーは、大幅な改正を要しないものと仮定される申請者からの最終レスポンスを受け取ってから 5 就業日以内に発行されなければならない。これらのタイムフレームは、申請者が GMP に従っていること、OC による OC（「10 日」チェック）の最終承認の奨励を受けていることを前提とする。欠陥の表示やポストアブルーバブル・スタディ・リクワイアメント等の案件はファックス又は電話で申請者に通知されなければならない。全ての問題が解決した後、PMA が承認される前に、申請者のレスポンスのハード・コピーは、PMA ドキュメント・メール・センター(PMA DMC)に提供されなければならない。一度問題が解決すると、承認条件、デバイス・トラッキング、ポストマーケット・サーベイランスの必要性等の通知目的でシンプル・アブルーバブル・レターが発行される。ディビジョンが PMA セクションに、GMP「10 日」のリクエストに適切な時期を勧める場合は、パネル・ミーティング後直ちに行わなければならない。

パネルがアブルーバブルもしくは条件付きアブルーバブルを薦める場合でも、信頼性のある情報、承認に必要な情報の欠如により FDA が合意しない場合、ディビジョン・ディレクターはパネル後 30 日以内にノート・アブルーバブル・レターを発行しなければならない。再度申請者からレスポンスを受け、十分条件を満たすと考えられる場合、ディビジョンはレスポンスの受理日から 30 日以内にアブルーバブル・レターを発行しなければならない。

パネルがアブルーバブルを奨励しない場合で、FDA がそれに同意する場合、ディビジョン・ディレクターは直ちにノート・アブルーバブル・レターを発行しなければならない。この種のレターの場合、現実的であれば、FDA は PMA がアブルーバブル・フォームになるための方策を提示