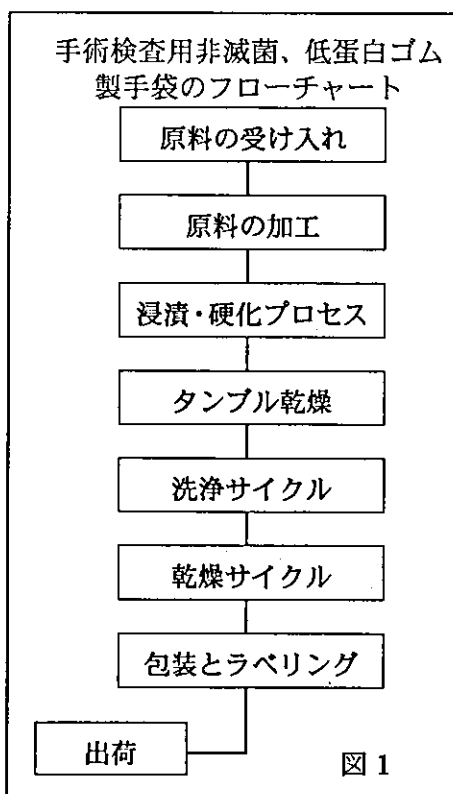


ステップ 5. 最後に、HACCP プランを見直し、必要に応じて修正する。

非滅菌、低蛋白、ゴム製検査用手袋に関する作業

Alan Schwartz (MDI コンサルタント) が引用している検査用手袋に関する作業の一般的な製造工程をもとに、上に概説した HACCP プランの組立てと施行に注目する：

ステップ 1. プロセスフローチャート (図 1 に示す)



ステップ 2. 各ステップのハザード分析

最初のプロセスは、すべての成分に関する原料の全体的な評価を行い、生物的、化学的、物理的に関連のある潜在的ハザードの有無を判定するというものである。原料は、ハザード分析ワークシート (図 2) のカラム 1 に記入する。手袋は非滅菌であるため、各エリアのレビューの際に、生物学的な潜在的ハザードに関して考慮する必要はない。手袋が滅菌であれば、生物学的ハザードについて考慮し、ワークシートのカラム 2 に記入する。

化学的ハザードに関して、蛋白アレルギー反応についての懸念がある。しかし、後のプロセスで蛋白量を減らすために行なわれる洗浄サイクルがあるため、この化学的ハザードは重要管理点 (潜在的ハザードを除去または管理するポイント) とみなされない。したがって、カラム 2 には、潜在的ハザードとして化学的ハザード (蛋白アレルギー反応) を記載する。物理的ハザード (ピンホールが含まれる可能性がある) は、この評価ポイントでは重大ではないため、カラム 2 にはハザードなしと記録する。

ワークシートのカラム 3 には、潜在的ハザードの重要度を記載する。生物学的ハザードについてはなし (No)、化学的ハザードについてはあり (Yes)、物理的ハザードについてはなし (No) と記載する。カラム 4 には、カラム 3 に示した決定の根拠を記載する。生物学的ハザードについて、手袋は非滅菌である、蛋白については、高蛋白量は死亡に至る可能性があるアレルギー反応を引き起こす可能性がある、物理的ハザードについては、成分は物理的ハザードの原因とならない、とする。

ワークシートのカラム 5 には、原料の天然ゴムの蛋白量に関する供給業者の分析証明書が必要である。これによって、天然ゴムの加工方法と実施する洗浄サイクル数が決まる。カラム 6 には、化学的ハザードが潜在的に重要であっても、後のプロセスによってこの潜在的ハザードが除去または管理されるため、プロセスにおいて本ポイントは CCP ではないと記載する。後のプロセスに蛋白量を削減するための洗浄サイクルがなく、供給業者または受入検査によって蛋白量が管理されている場合、このポイントは CCP とみなされる。

これで、本プロセスにおける原料受け入れのハザードの評価が終了する。他の重要な部品や材料に関してプロセスを追加で評価する必要性が生じた場合には、それぞれについてこのステップを反復する。

次に、原料加工 (Raw Material Processing) のハザードの評価を行う。結果 (図 2 に示す) にプロセスにハザードなしと記載する。次のステップは浸漬・硬化プロセスである。このプロセスは、質の良いコーティングを行うためのラテックス溶液への手袋の浸漬と、その後の化学的または物理的保存法からなる。ワークシート (図 2) に示したように、物理的な潜在的ハザード (ピンホール) が 1 つだけある。

浸漬・硬化プロセスはハザードの除去が可能な最終のプロセスであるため、CCP となる。手袋について統計的抜き取り検査ではなく、100%検査が行なわれる場合、本プロセスは重要管理点とみなされず、100%検査が重要管理点とみなされる。

あらゆる重大なハザードを防止するための予防策として (ワークシートのカラム 5 のこの行に示す)、浸漬速度と硬化時間ならびに硬化温度とラテックス溶液の粘度を管理し、

質の良い手袋のコーティングを行うため、プロセス妥当性確認検査（Process Validation Inspection）について記載する。

プロセスにおける次のステップは、手袋のタンブル乾燥である。このステップでは、浸漬・硬化プロセス妥当性確認検査において温度調整が既に実施されていると考えれば、潜在的ハザードはない。

次のステップは、洗浄サイクルである。このサイクルは、蛋白を安全なレベルまで除去するために用いるため、CCP である。予防のため、プロセス妥当性確認検査についても記載し、洗浄サイクルが機能したことを保証するため手袋のサンプルを検査する。この場合も、蛋白について手袋の 100%検査が行なわれる場合、このステップは CCP ではなく、検査プロセスが CCP となる。

ハザード分析
非滅菌、低蛋白、ゴム製検査用手袋

(1) 原料/加工 ステップ	(2) 本ステップで導 入、管理または 強調される、潜 在的ハザードの 特性	(3) 重大な潜在的ハ ザードの有無 (あり/なし)	(4) (3)の決定に至 った理由を示す	(5) 重大なハザード を防止するため に適用する 予防策	(5) これが重要管理 点であるか否か (あり/なし)
原料の受け入れ	生物学的 化学的 物理的	なし あり なし	非滅菌 蛋白量 影響なし	該当せず (N/A) C of A (分析証明書) 該当せず (N/A)	なし なし なし
原料加工		なし なし なし なし なし			
浸漬/硬化		なし なし なし あり	非滅菌 影響なし ピンホール	該当せず (N/A) 該当せず (N/A) プロセス妥当性 確認検査	なし なし あり
	生物学的 化学的 物理的				
	生物学的 化学的 物理的				

企業名： _____ 製造の詳細 _____

企業の所在地： _____ 検査用手袋 _____

(図 2)

本プロセスにおける次の重要管理点は、包装・ラベリングのステップである。蛋白量を減少させる処理を行った手袋に低蛋白と表示したことを保証するためにこのステップが重要であることから、このステップは CCP である。手袋に誤った表示が行われた場合、重篤な傷害が生じる可能性がある。

これで非滅菌、低蛋白、ゴム製検査用手袋のハザード分析が終了する。ワークシートに署名と日付を記入して、作成を完了する。全プロセスにおいて、以下の3つの重要管理点 (CCP) が存在していた：

- ・ 浸漬/硬化プロセス
- ・ 洗浄サイクル

・包装／ラベリング手順

ステップ 3. HACCP プラン (図 3)

ハザード分析においてすべての CCP を決定したら、その後、各予防策、モニタリング手順、是正措置、検証、記録保管のための様々な管理基準を定めるため、HACCP プランにこれらの CCP を記載する。

CCP #1 – 浸漬／硬化の場合

これを HACCP プランのカラム 1 に記載する。ハザード（ピンホール）の重要性をカラム 2 に記載する。

この CCP の管理基準をカラム 3 に記載する。これらは妥当性確認プロセスで決定されたプロセスパラメータ（すなわちコンベヤベルトの速度、硬化炉の温度、ラテックス液の粘度と温度）である。この CCP の場合、ピンホールの原因となりうる汚れや破損、ならびにラテックス液の清浄度について、製品の目視検査が行なわれる。

HACCP プランフォーム

(1) 重要管理点 (CCP)	(2) 重大な ハザード	(3) 各予防策の 管理基準	(4) (5) (6) (7) モニタリング				(8) 是正措置	(9) 記録	(10) 検証
			何を	どのように して	いつ (頻度)	誰が			
CCP #2 洗浄サイクル	蛋白	<0.1 PPM	蛋白	検査	毎回	QC	再洗浄	DHR	DHR レビュー
	レベル		レベル		バッチ	担当者	再表示		社内監査
		洗浄時間 >20分	時間	洗浄器の タイマー	各サイクル	オンライン スタッフ	サイクルを 調整する	DHR	
		水温 >100° F	温度	洗浄器の 温度計	各サイクル	オンライン スタッフ	水温を調整 する	DHR	
包装	蛋白量	ゼロトレラ ンス	ラベル	目視	各バッチ	QC & オンライン 担当者	再表示	DHR	DHR レビュー 社内監査
CCP #1 浸漬/硬化	ピンホール	ベルト速度 15ft/Sec	速度	タイミング	各シフトの 開始時	ライン作業 担当者	バッチを検 査、調整する	DHR	レビュー DHR 社内
企業名 _____					製品の詳細： 非滅菌低蛋白検査用手袋				
企業の所在地 _____					保管および流通方法： 室温、一般輸送業者によ				
署名 _____					り輸送				
日付 _____					用途および消費者： 体液に対する防護				

(図 3)

プランの要求事項に従って以下の項目をモニターする：プロセスの温度、速度、粘度、清浄度（カラム 4）。是正措置は、これらのパラメータの調整および／または汚染が認められた場合に行うラテックス浸漬液の交換などである。プロセスが完全に規格外でないことを確認するために常にサンプルを採取する。

記録保管は、カラム 9 に示したように医療用具履歴記録 (Device History Records; DHR) とする。検証ステップは、各バッチについての出荷前の DHR のレビューからなり、プランの適切性を確認するため年次監査を行うべきである。これをカラム 10 に示す。

この手順は、他の CCP（洗浄サイクルおよび包装／ラベリング）にも適用される。作業がすでに GMP に適合している場合には、製造プロセスの重要管理点を示しても、既に HACCP プランによって施行されている作業または記録保管に関する要求事項は変化しない。

ステップ4. システムの施行

以前に示したように HACCP プランの最も重要な部分は、その施行である。経営者の責務 (management commitment) は極めて重大であり、この中には、すべての従業員がプロセスのモニタリングおよび必須記録の保管に関して適切な訓練を受けていることを保証することが含まれていなければならない。

是正措置の監視責任者 (製造ラインの要員か、品質管理部門の要員か) に関して、適切なガイダンスが必要である。これを定める必要がある。

ステップ5. プランの定期的レビュー

プランが現在も有効であることを保証するには、HACCP プランの定期的レビューが必要である。新規の原料によって CCP が変化したり、追加されたりすることがある。加工またはラベリングの記載事項の変更によって、新しい安全性に関するハザードが生じる可能性がある。これらについて定期的なレビューおよび評価を行う必要がある。また、これらの変更が生じた場合に迅速に把握できるようトラッキングシステムが推奨される。

Mr. Schwartz (前 FDA Supervisor of Field Investigations) は以下のように述べる「HACCP は FDA に明確かつ詳細な作業の重要管理点のマップを提供する (7)。基本的に、FDA は、HACCP アプローチによって、企業がその重要管理点を管理する方法が明らかになると考えている。また、FDA が将来の査察においてこれらのポイントに焦点を絞った場合、査察時間の相当な短縮と職員の有効活用が期待される」。

HACCP アプローチは、かなりの部分で他の医療用具の品質システム規制と同様の特性を有する。1990 年の医療用具安全法 (Safe Medical Device Act; SMDA) の条項に従って、FDA は医療用具の CGMP 規制を改訂し、規制に「製造前の設計妥当性確認管理」を取り入れ、品質システム規制 (Quality System Regulation ; QSR) と名称を改めた。QSR は米国の規制基準と国際標準 ISO 9001 – 1994 (8) とを調和させている。

これらの規制は基本的に、製造業者に対して、設計プロセスにおいて一連のチェック・

アンド・バランス（抑制と均衡）を定め、最終製品の安全性および有効性を保証するよう要求している。本規制の Section 820.5 において、各医療用具製造業者が品質システムを確立する必要があることが規定されている。また、上級マネジメントの責任も規定されており、これには品質システムおよび適切な組織構造の確立と施行が含まれる（16,17）。この規定に従って、管理責任を有するマネジメントには、組織の品質方針があらゆるレベルで確実に理解、維持されているようにすることが要求される。

さらに、Section 820.20 (c) には、マネジメントは品質システムの監査手順を確立しなければならないことが規定されている。また、Section 820.20 (c) は、マネジメントが品質システムの適切性と有効性について定期的レビューを実施し、このような評価の日付と結果を記録することを要求している。

QSR には、医療用具企業が雇用する要員は、遂行するタスクに関する十分な資格をもち、トレーニングを受けなければならないと規定されている。組織が行うこのようなトレーニングについては記録すべきである。また、製造業者は、全ての要員が不適切なタスク（検証および妥当性確認活動を含む）の遂行によって生じる可能性がある医療用具の欠陥の種類を理解しているようにしなければならない（21）。

QSR も多数の設計管理を定めており、その中には設計履歴ファイル（DHF）の保管が含まれる。DHF は、最終製品の設計履歴を説明する記録をまとめたものである。他の管理には、設計・開発計画、設計インプット手順、設計アウトプット手順、デザインレビュー、検証、妥当性確認、運搬、設計変更手順、購買管理、識別およびトレーサビリティ管理がある。

設計・開発計画（Design and Development Plan ; DDP）は製品開発プロセスのロードマップであり、製造業者が実施しようとする活動、ならびにその遂行の責任を有する要員について説明するものである（22）。DDP には設計へのインプットが含まれる。これは、本質的に製造業者と消費者における様々なグループ間のコミュニケーションが必要となる。FDA は、従業員がインプットの収集方法を理解できるよう DDP を明確にすることを求めている。設計アウトプットは、設計自体、医療用具の包装、ラベリング、医療用具マスタ

一記録 (Device Master Record ; DMR) からなる。DMR は、医療用具の仕様、ならびに構築、検証、妥当性確認に用いる手順からなる。

QSR のもう 1 つの必須要素は、製造・プロセス管理 (Production and Process Controls) である。これは、製造工程において生じる逸脱のうち最終製品の品質に影響を及ぼす可能性があるものについての文書化、モニタリング、管理を規定するものである。

国際基準としては、ISO 9000 シリーズ (ISO 9000~9004) として知られる 5 つの品質保証基準が、同様の品質マネジメントおよび品質保証を提供している。ISO 9000 は基本概念とロードマップガイドライン基準を規定している。ISO 9001 は、設計/開発、製造、据付、付帯サービスの仕様を規定している (24)。ISO 9002 は、ISO 9001 の規定に設計・開発品質保証管理が追加されたものである。ISO 9003 は最終検査および試験を規定し、ISO 9004 は品質マネジメントと品質システムの構成要素とガイドラインを規定している。ISO 9001 規格は CE マークのためのものであり、GMP 規格は米国における 510 (k) 承認のためのものである。GMP または QSR に適合するということは、大部分の ISO 9001 規格に適合することを意味する。

これらの品質システムの規定は、原則的には同様である。ISO 9001 は、21 CFR 820 の QSR に沿っている。また HACCP プログラムは、経営者の責務とレビュー、プロセスおよび変更の管理、品質計画、是正措置と予防措置、プロセスモニタリング、検証、妥当性確認等、ISO 規格と QSR の両方の要素を取り入れている。HACCP は QSR と調和しているが、GMP 査察の一部ではない。HACCP は品質システム規制の適切な枠組みを提供するものであるが、単独のプログラムとすることを意図したものではない。

関心のある領域：

HACCP プログラムは、最終製品の製造プロセスを重要視するため、企業の品質システムを全体的に評価する上で不適切なツールであるという懸念から、これまで広く採用されていなかった。この懸念に基づいて、CDRH は HACCP の詳細なメリットとデメリットを明らかにするため実施可能性試験を実施している。

この試験において特に関心が寄せられている領域は、製品リコールおよび製品の再加工または不合格に対する HACCP の影響である。その他の領域には、HACCP 監査の平均期間、典型的な HACCP プランを施行するための費用と時間、同プランによって生じる費用節約がある。これらの懸念は、新しい規制アプローチにも共通している。現在、多くの企業は本プランを従来の事業遂行の方法へ取り入れることを検討中であるため、負担が増すと考えている。水産物 HACCP が医療用具の品質システムになじまない可能性についてのこれ見よがしの議論もある。

他にも、FDA がこの新しいアプローチを施設査察に一貫して採用するかどうか、またこれが医療用具業界にとって強制的なオプションになるか、もしくは自主的なオプションとなるかどうか、という懸念がある。

現在、FDA はプロセスを試すため、業界から多くのボランティアに関与してもらおう試みによってこのアプローチを評価しているところである。ボランティアが増えれば増えるほど、FDA はプロセスについてより詳しく知ることができ、そうなることで初めて、HACCP の施行が企業にとってどの程度困難であるかを評価したり、この種の査察の実施に伴う問題を理解できるようになる。

しかし、すでに ISO および QSR に適合している企業はプランの開発に多大な資源を費やす必要はないし、何に時間を費やしたのであっても後々役立つものと思われる。水産物 HACCP の HACCP との適合性に関連して、医療用具と水産物の指す文字どおりの意味に基づいて HACCP の重要性を評価することは、適切でない可能性もある。例えば、水産物には、微生物学的、化学的、物理的ハザードを起こし易い成分が含まれている傾向が強い。衛生習慣によって、前処理または加工される食品に細菌、ウイルス、寄生虫等のある種のハザードが持ち込まれることもある。食品企業の直接的管理の範囲を外れた因子（食品を持ち帰った消費者による食品の取り扱いかたや、消費者による消費方法等）が、食品にハザードをもたらす機会となることさえある (2, 27)。

HACCP プランを通してこれらのハザードを特定し、予防、除去、許容基準まで削減するというアイデアは、確かに医療用具に関連した同様の安全性アプローチに適合する。

Maschinoらは以下のように述べている「Cyberonics社のHACCPプランを開発する前に、当社の要員は、この概念の全般的な知識を得るため水産物業界のHACCPコースに参加した。このコースは水産物加工に関するハザード予防に特定された内容であったが、カリキュラムは有益で、参加者は、ハザード分析の実施およびHACCPプランの作成方法を含め、本アプローチの基本的原則を学んだ」（23）。これらは、HACCPイニシアチブに先行する基本的な検討事項の1つである。

HACCPのベネフィット

HACCPプランは、製造プロセスにおけるハイリスク領域のレビュー、検証／妥当性確認の文書化ならびに予防措置の管理と文書化の確認のための一貫性があり、予測可能なフォーマットを提供する。

HACCPプランは製造業者があらかじめ定めた後に査察官と共用するため、施設査察時のFDAとのコミュニケーションの向上に役立つはずである。最終的に、HACCPプランは業界のみならずFDAにとっても有益であることが判明すると思われる。特異的なベネフィットは以下の点にあると思われる：

1. FDAとのパートナーシップ

プログラムへの参加はFDAとのコミュニケーションを改善する。イニシアチブの開始時に、FDAは企業とペアを組み、企業の個別のニーズを満たすHACCPプラン案の作成ならびにFDAのCDRH HACCPチームによるプランの共同レビューを支援する。

BioEnterics社のMs. Rodriguezによれば、BioEnterics社はプラン案に関するFDAのフィードバックによって「いくつかの社内文書を改訂することができ、その結果、よりよいHACCPプランを作成するとともに、FDAとの良好な関係を築くことができ、ひいてはBioEnterics社の継続的改善が促進された」（4）。言い換えれば、FDAは、これらの企業がHACCPから得られる可能性のある最も大きなベネフィットの1つ（従来の身近な製造プロセスのレビューと改善など）を得るのを可能にしたと言える。

2. 直接および集中的査察

HACCP は構造化された製品リスク対応型の概念であり、プロセスに関連した製品のハザード分析から始まる。これは他のものにも用いることができる枠組みとロードマップにより達成され、是正措置および予防措置が確立され必要に応じて施行されていることを検証することを目的としている。

HACCP 概念の採用によって、文書がこれらの予測可能なフォーマットで保管されているほとんどの中小企業では、施設査察の所要時間が3日間を超えることはなくなると思われる。企業と査察官はいずれも前もって監査の範囲ならびに閲覧予定の文書について心得ている。査察が安全な医療用具の製造にとって重要なプロセスに集中するため、査察官は、施設が品質システム規制によって要求された管理状態で作動しているかどうかについて適切な全体的評価を行って施設を後にすることができる。

3. 費用便益性／品質の改善

企業報告で、HACCP による効率化および費用削減の大きな可能性が示されている。例えば、Cyberonics 社は、HACCP プログラム施行後は再加工が減少したことによって1週間あたり\$1,000～\$2,000 が節約されたと報告した。

Bioenterics 社は、HACCP プランによって製造中の重要な問題が特定されたため、製造プロセス全体において検査が約25%減少したと評価している。これによって、同社は全施設／プロセスの100%検査実施以外の領域にのみ資源を配置することが可能となった。

Becton Dickinson 社は、HACCP プラン開発プロセスにおける自動化作業の「プログラミングエラー」の発見後に、単独製品ラインの1箇所の変更によって、年間\$150,000 を節約できた。

4. 無形のベネフィット

これらのベネフィットには、HACCP プログラムを実施したために発生しなかったリコール、不合格または再加工のすべての予防が含まれる。これには、通常モニタリング業務において生じる書類事務のミス、および新しい是正措置の処理のためのライン停止の減少

が含まれる。また、製造物責任訴訟ならびに高額の保険費用も減少する。

5. 現行の品質システム規制（QSR）の枠組み

品質システム規制への適合は、HACCP プラン作成の前提条件である。HACCP プログラムの構成要素として制定される作業の多くは、企業が同規制に適合している場合には既存のものである。そのため、HACCP プランは、これらの構成要素を体系づける枠組みを提供し、製造プロセスにおけるハザードを緩和および削減させる方法でこれらをレビューできるようにするものである。

6. 監査の事前承認

PMA 申請において HACCP アプローチを用いる市販前申請および 510 (k) 査察は、比較的短期間で行われる焦点を定めた査察において有益であると思われる。通常、PMA 査察は、製品機能と相対リスクに重要な必須製造プロセスを示す明確なロードマップに従う。重要管理点、管理基準、これらのパラメータのモニタリング手順、是正／予防措置の特定によって、PMA 査察の所要時間をかなり短縮し、事前に承認されたフォーマットに限定することができる。

7. プロセスの妥当性確認

プロセスの妥当性確認には、時間とお金の支出が絡んでくることが多い。しかし、HACCP プランが作成されている場合には、プロセスと設備の妥当性確認が進行中の HACCP プランの一部であり、製造の全般にではなく重要な構成要素に特に関係していることを考慮すると、これは極めて簡略化される。

8. トレーニングツール

HACCP プランは、上級マネジメントスタッフ、支援／現場従業員を含め、すべての従業員のため効果的なトレーニングツールとなる。

9. HACCP プランのその他のベネフィットとしては以下が挙げられる：

- (a) 費用および品質改善の継続的レビューの提供
- (b) 顧客満足度の増進

(c) 損害賠償保険費用の削減の可能性

薬事および健康に関する政策

1996年時点で、米国系企業は米国の医療用具市場の70%、世界市場の47%、欧州連合市場の44%、日本市場の28%を占めていた。米国市場は全世界市場（推定1295億ドル）のうち546億ドル（42%）、EU市場は360億ドル（28%）、日本市場は192億ドル（15%）を占めている。医療用具における米国の貿易黒字は安定成長を続けており、1996年に65億ドルに達した。従って、国内外の医療コミュニティにとって米国および外国の医療用具規制を理解することは非常に重要である。

FDAは、公衆衛生の保護という役割を担っているため、また、規制対象となる健康関連製造業の数が莫大であるため、かなりの責任と影響力を有している。具体的には、FDAの規制対象となる製造業者は約23,000、医療用具は1,700以上にのぼる（33）。

医療用具を市販する前には、FDAの承認を申請し、これを取得しなければならない。承認は以下の3つの方法のいずれかによって取得することができる：

- (a) PMA申請の承認
- (b) FD&C法 section 510 (k) に基づいた市販前届出の認可
- (c) 人道使用医療用具適用除外 (Humanitarian Device Exemption) 申請の承認 (希少疾患の治療のため設計された医療用具のため制定されている)

1996年度、FDAは20,236件の医療用具に関連した申請書を受理した（33）。大部分の市販承認申請は、PMA申請または510(k)提出の形式により行なわれている。PMAまたは510(k)規制の対象となる医療用具の場合、必要とされる申請の種類は重要区分であり、主として医療用具の分類（同様の医療用具がクラスIまたはクラスIIに分類されているかどうか）および医療用具が最初に市販された日付によって決まる。

他の情報がない場合、医療用具をクラスIIIと仮定し、流通前にPMA申請の承認を必要とする。スポンサーが、当該医療器具に類似した、合法的に市販されているクラスIま

たはクラス II 医療用具を特定し、当該医療用具と既存の医療用具との実質的同等性を証明できる場合には、510 (k) 申請を作成することができる。一般に 510 (k) ルートは、PMA 申請に比べて迅速かつ低コストである。

各申請は、提出書類に記載された情報およびデータの科学的分析に基づいて審査される。さらに、PMA 申請が承認されるということは当該医療用具が安全かつ有効であるという結論を意味するのに対し、510 (k) 申請が認可されるということは、当該医療用具が比較対象となる既存の医療用具と同等に安全かつ有効であるということの意味するにすぎない。

PMA 申請

PMA 申請の要求事項は法によって義務付けられている。申請には、安全性および有効性を証明するための研究に関してスポンサーが知り得たすべての情報についての報告書全文；すべての構成要素、成分、特性、動作原理の詳細；詳細な製造データ；医療用具の見本（適切な場合）；ラベリング案を含める必要がある。

次に、申請について綿密な科学面・規制面からの評価が行なわれる。FDA の審査後、申請は適切な医療用具諮問委員会（主として開業医から構成される）に付託され、同委員会は FDA に対して措置についての勧告を行う。承認が提言されれば、FDA は製造施設の査察を実施し、これに続いて最終審議、文書化、FDA による決定の通知が行なわれる。

市販前届出または 510 (k)

市販前届出または 510 (k) 提出は、米国において医療用具の市販が認可される最も一般的なメカニズムである。主な特徴は、製造業者が新規医療用具と米国においてクラス I またはクラス II（これらは predicate device として知られる）として合法的に市販されている別の医療用具との「実質的同等性」を確立しなければならないことである。

市販前届出が必要となるのは、医療用具の導入時、もしくは既存の医療用具についてその安全性および有効性に影響を及ぼすような重大な改変がなされた場合や医療用具の適応症に変更がある場合である。実質的に同等な同種製品がない場合には、「実質的に同等な製品はなし」と記載され、法に従ってクラス III に分類されて、PMA 申請が必要となる。

企業がその製品についてどのようなルートで FDA の承認を申請したとしても、HACCP プランは承認プロセスを円滑に進めるために必要な能力と柔軟性を提供する。同プランでは、ハザード分析に組み込まれている適切な故障モード影響解析の早期評価を行うことによって、これらの設計管理の重要部分を特定し、文書化する。HACCP プランフォームは、特定されたすべての重要管理点のほか、管理基準、モニタリング手順、是正措置、検証、妥当性確認手順、および記録保管についても、それらの重要性に関する情報を提供する。

この情報によって、FDA および査察チームは製品の設計・開発プランの必須要素の大部分をすばやく閲覧することができるため、製品の安全性および有効性に関する決定が円滑に進む。ただし、IDE、PMA 規則、HACCP プログラムはいずれも重要操作を特定するよう求めているため、市販前承認 (PMA) 申請の作成に関して HACCP に必要とされる情報の大部分は既にクラス III 医療用具製造業者によって開発されている。結論すると、HACCP の重要な効果の 1 つは、査察プロセスが短縮され、より予測可能性の高いものとなる可能性があることである (23)。

HACCP と公衆衛生

公衆衛生の見地からの HACCP 成功の最も重要な基準の 1 つは、本プログラムによって実際に深刻な製品事故 (自主的または強制的リコール等) が減少するかどうかを判定することである。自主的リコールは、各企業の自発的な決断によって、もしくは FDA の要求に応じて、実施される場合がある。強制的リコールは、ヒトにおける使用を意図した医療用具が深刻かつ有害な健康上の結果または死亡の原因となるという妥当な可能性がある場合に、FDA により求められる可能性がある。FDA は、当該医療用具の流通を即座に中止し、医療用具の使用中止を促すため医療専門家および医療用具ユーザに即座に通知することを企業に命じる。

これらは、品質システム規制を遵守しなかった場合の結果である。これ以外に、警告レター (即座に是正措置を講じない場合、強制措置に至る可能性があるという具体的な警告が記載される) や、強制的通告 (製品に「公衆衛生に大きな害を及ぼす不当なリスクが存在し、そのような害の不当なリスクを除去するために通知が必要であり、そのようなリス

クの除去のためにより実施可能な手段はもはや存在しない」場合に FDA によって実施される)がある。

HACCP の観点から、これらの問題は発生前であっても個別的、特異的に扱われる。前述のように、HACCP プランのベネフィットには、HACCP プランのすべての構成要素、すなわちハザード分析、プロセスのモニタリング、妥当性確認、予防/是正プロセスにおいて除去されてしまうために説明が困難な「無形のベネフィット」が含まれる。

FDA の Frappaolo によれば、「FDA は製造業者が監査中に問題を開示するよりも、HACCP ツールを用いてその問題を「最前線」で評価および是正することを望んでいる」(5)。

HACCP は、低レベルの慢性的問題に対処することによって、苦情をなくし、顧客満足度を向上させる方法を提供する。これは、本プログラムを施行した3つの大規模な医療用具製造業者の経験であり、各企業はその決定に関連したベネフィットを明確に証明した。

結論

HACCP パイロットプログラムは、21 CFR 820 の基本的なリスク分析パラダイムをさらに軽減する新しい方法である。本プログラムは強力な GMP プログラムを土台としており、製造の逸脱があった場合、FDA が GMP 規制の下に適切な措置をとるため権限を行使する。あらゆる品質システムは、苦情を特定、レビュー、評価できるものでなければならない。また、その後に適切な是正措置および予防措置を決定し、追跡システムを用いてこれらの措置の完了を監視できるものでなければならない。

HACCP プランとその構成要素により、FDA が製品の安全性に影響を及ぼす可能性の高い一部のプロセスに焦点を合わせるという望ましいタスクが達成されることになる。これを行うことによって、FDA は各査察に関連した不必要な学習プロセスをすべて回避し、企業が提出したプランにある程度焦点を絞ることができる。

よって、このアプローチは、FDA と医療用具業界の両者にとって有益となり得る。

HACCP は、品質システム規制の内容をよく理解した上で作られたものであり、一般大衆に対して業界が規制要求事項に適合していることを再保証するものである。他の規制と同様に、従来の物事の進め方への侵害とみなしたがる者がいるかもしれないが、HACCP が品質保証システムにおける効果的な問題解決と継続的モニタリングに大きく貢献するという事実は変わらない。

参考文献

1. Kurtzwell P. Critical Steps Toward Safer Seafood. *FDA Consumer* 1997
2. Seafood HACCP Regulation: *Code of Federal Regulations*, Chapter 21 Part 123. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1995
3. Yocher R. Medical Devices Current Good Manufacturing Practice (cGMP), Quality System Regulation. Presented to the Drug Regulatory Affairs Graduate students of Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health, Boston. August 2000
4. Rodriguez J. Medical Device HACCP Pilot. *Journal of cGMP Compliance* 2000
5. GMP Movement Toward Risk Management Seen. *Gold Sheet*, 2000; Vol. 34: 1-20
6. Pierson, Corlett. HACCP Principles and Applications. *International Commission on Microbiological Specifications for Food (ICMSF)*, 1986.
7. Schwartz AP. HACCP Inspections Approach for Medical Devices Industry Manufacturers. *J cGMP Compliance* 1998; 3: 1-10
8. Fish, Richardson PC. Current Good Manufacturing Practices for Medical Devices Manufacturers under the Quality Systems Regulation. *Regulatory Updates*, 1997; (Suppl): 1-18.
9. Galdi A. Hazard Analysis and Critical Control Points / A Study for Medical Device Manufacturing. *Center for Devices and Radiological Health*. Washington, DC: Food and Drug Administration.
10. CDRH's HACCP Re-Engineering Team. www.fda.gov/cdrh/gmp/haccp.html.
11. Medical Device HACCP Training Curriculum Manual (Draft edition), April 1999

12. Nordenberg, T. Beyond Drugs: Risks from Devices and Biological products. *The Magazines of the Food and Drug Administration*. 33: 8 – 13
13. U.S.: Food and Drug Administration – Center for Devices and Radiological Health. *HACCP for Medical Devices*, September 1997. www.fda.gov/cdrh/gmp/haccp2.html
14. U.S.: Food and Drug Administration – Center for Devices and Radiological Health. *Hazard Analysis and Critical Control Points Inspections*, February 2001. www.fda.gov/cdrh/gmp/haccp.html
15. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820
16. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.20(a)
17. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.20(b)(3)
18. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.20(d)
19. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.20(e)
20. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.22
21. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.25
22. Quality System Regulations, Title 21, Code of Federal Regulations, Part 820.30(b)
23. Maschino, S; Duffell Jr., W. Can Inspection Time Be Reduced?: Developing a HACCP Plan. *Medical Devices and Diagnostic Industry Magazine*, October 1998
24. Schwemer, WL. The Key to Product Quality Assurance. *Food and Drug Law Journal*. Vol 53:627 – 632
25. Bunk, S. FDA and Industry Improve Cooperation. *The Scientist* 14(5):17, March 2000
26. Watanabe, ME. Despite Economic Downturn, Pharmaceutical firm and their Suppliers expand. *The Scientist* 15(5):1, March 2001
27. HACCP: *Hazard Analysis and Critical Control Point Training Curriculum*, 2 nd ed, publication UNC-SG-96-02, National Seafood Alliance, North Carolina Sea Grant,

1997.

28. Monsein, LH. Regulatory Mechanisms. Primer on Medical Device Regulation Part 111. *Regulatory Mechanisms and Import/Export Regulation*.
www.rsna.org/Reg/research
29. Pritchard, Jr.,WF, Carey, RF. FDA Approval for Marketing. Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation of Medical Devices in Radiology*.
30. Monsein, LH. Health Care Providers. Primer on Medical Device Regulation Part 111. *Regulatory Mechanisms and Import/Export Regulation*.
31. Pritchard Jr.,WF, Carey, RF. Device Classification. Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation on Medical Devices in Radiology*.
32. Pritchard Jr.,WF, Carey, RF. Medical Device Reporting. Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation of Medical Devices in Radiology*.
33. Pritchard Jr.,WF, Carey, RF. Investigational Devices and FDA Approval for Clinical Trials. Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation of Medical Devices in Radiology*
34. Monsein, LH. Import and Export of Medical Devices. Primer on Medical Device Regulation Part 111. *Regulatory Mechanisms and Import/Export Regulation*.
35. Pritchard Jr.,WF, Carey, RF. Introduction (Health Policy and Practice) Primer on Medical Device Regulation: *U.S. Food and Drug Administration and Regulation of Medical Devices in Radiology*