

しかしレベル3の査察では、査察官と遵守担当官は緊密に連携して、サンプリング方法を計画する必要がある。ここで重要なのは、不備の記録と想定される規制措置の対応に十分なサンプリングレベルであることを、遵守担当官が確認することである。レベル3の査察では、サンプリング中に確認された不備の全体像を提示できるように、査察官がすべての記録のサンプルを検査することが推奨される。

サンプリング表を利用して証拠を集める場合、EIRには以下の情報を反映させる。

- 検査した記録の種類
- 使用したサンプリング表（表1、表2）
- 使用した（サンプリング表の）列（A、B、C、D、EまたはF）
- サンプルサイズと、その母集団となる記録数
- 実際に検査した記録数（サンプルサイズと同一、または異なることもある）
- サンプルの検査結果

またコンピュータの利用も、電子記録の効率的な評価（膨大な量の苦情に関するファイルなど）や、特定の目的別の評価（製品特有の苦情または故障に関するデータの傾向の評価など）に有用な手段であると考えられる。

注記：CDRH 監視・バイオメトリクス局（Office of Surveillance and Biometrics）から、統計的なサポートが受けられる。コンピュータ利用技術を適用するサポートの支援に、DFIの専門家が立ち会うことも可能である。

3. 設計管理に関する特別の指示

設計管理の記録の検査に関わる査察権限は、本法の第704項（e）に由来する。その権限は、事業所が設計の開発段階にあった医療機器を製造した、または開発中の製品は医療機器ではないという主張を排除する措置を取った後に初めて適用される。その措置には、以下が含まれる。

- (1) 医療機器の治験計画を治験審査委員会（Institutional Review Board：IRB）に提出する。
- (2) 製品開発プロトコル（Product Development Protocol：PDP）をFDAに提出する。
- (3) 治験医療機器に対する一部規則の適用免除（Investigational Device Exemption：IDE）、510（K）、市販前承認（Premarket Approval：PMA）、人道的医療機器に対する一部規則の適用免除（Humanitarian Device Exemption：HDE）、市販前報告（Premarket Report）をFDAに提出する。
- (4) 既に市販されている医療機器を変更する。

従ってFDAは、医療機器が市場に出回る、または前述の4つの措置のいずれかが行われた場合、設計管理の記録を検査する査察権限を持つ。

[Part III, P12]

上述の制限は、いかなる時点でもすべての一般的な設計管理手順の検査に関する査察権限には適用されない。

設計管理の検査は、1997年6月1日以降に実行された設計過程を対象とする。製造業者は、1997年6月1日以降に設計が変更（所有者や設計した医療機器の製造場所の変更を含む）されていなければ、1997年6月1日より前に完了した設計過程のいかなる設計段階にも、設計管理を過去に遡って適用する必要はない。

通常は医療機器を自社設計している製造業者が、1997年1月1日以降、現在の医療機器に至るまで何の変更も行っていない、または先に触れた制限を前提とすると、FDAによる検査を

要する進行中の設計プロジェクトを持っていない場合、査察官は、製造業者による定義および文書化が義務付けられている設計変更の管理手順の検査に範囲を限定する。

すべての設計活動を単一施設（研究開発 [R&D] センターや統合設計施設と呼ばれる施設）で行う、複数の事業所から成る企業が数多く存在する。査察予定の事業所が、R&D センターまたは統合施設から情報を提供されている場合、査察に着手する前に当該事業所の記録を検査するか、当局のオンラインの OEI データベースを閲覧するか、および／または所轄の管区に直接連絡する。R&D センターや統合設計施設の所属管区が、過去 2 年間にその事業所で設計管理の査察を行っているか確認する。そのような査察が行われていれば、査察予定の事業所で設計管理を評価する必要はない。過去 2 年間に査察が行われていなかった場合、設計管理の査察を要する R&D センターや統合設計施設を所轄の管区に割り当てる。

製造業者によっては、自社の医療機器を契約業者に設計させている。このような製造業者は、21 CFR 820.30 を確実に遵守するとともに、21 CFR 820.50 に従って契約業者やサービス供給者の使用に関わる要件を遵守しなければならない。当該の製造業者は、製造中の医療機器すべての設計履歴ファイル（Design History File : DHF）のコピーを保存し、または無理なく入手できるようにしなければならない。

FDA-483 に記載される設計管理に関する所見は、その企業が確立した手順および／または管理の適切性とそれらに対する忠実性に限定される。FDA-483 に、ある特定の設計について、適切性、安全性、効率性に関する所見を記載してはならない。そのような所見はすべて EIR に記載し、Office of Device Evaluation（機器評価局）や体外診断機器局による検査を受けるための目印を入れる。

4. 滅菌工程に関する特別の指示

QSIT ガイドにある滅菌工程管理の項は、製造および工程管理のサブシステムの下位区分にあたる。滅菌工程の査察に関する指示は、以下のタイプの施設に適用される。

〔Part III, P.13〕

- 自社製品用の滅菌施設を有する医療機器製造業者
- 契約滅菌業者を使用する医療機器製造業者
- 契約滅菌業者

注記：滅菌工程を対象とした査察の割合を、PAC 82845S に従って報告する。

滅菌の問題に関するサンプルの収集については、Part III の A.6 を参照のこと。

5. 放射線照射医療機器の査察

連邦食品医薬品化粧品法（FC&C 法）の C 節「電子製品の放射線管理」の第 531 項（2）に定められた「電子製品」とも見なされる医療機器は、この遵守プログラムに基づいて査察される場合もある。このような医療機器には、不要な放射線から公衆を保護するために、放射線保健（Radiological Health）に関わる要件が追加される。この要件には、認証標識の貼付、追加の報告と記録保持、21 CFR 1020～1050 で公布された当該の連邦性能基準（Federal Performance Standards）への製品の適合性を検証する継続的な試験が含まれる。査察する医療機器が放射線保健に関わる要件の対象になっている場合、然るべき遵守プログラムに従う。適切な放射線保健 PAC に従い、放射線保健に関する査察に要した時間を報告する。

QS 査察を行う企業が、放射線を照射する機能を持つ電子製品である医療機器を製造していることもある。管区の同意に基づき、その企業の医療機器も、FC&C 法の第 V 章 C 節—電子製

品の放射線管理の下で公布された当該基準に照らして査定する。この評価は QS 業務ではないため、QS 業務として報告しないこと。

この領域の査察に関するガイダンスとして、遵守プログラムの 7386.001、7386.002、7396.004～7386.007 を使用すること。診断用 X 線装置の現場遵守性試験 (Field Compliance Testing of Diagnostic Medical X-ray Equipment) を行う際は、CP 7386.003 を使用する。

既存の FDA 性能基準 (21 CFR 1020～1050) の対象となる医療機器製造業者は、自社医療機器の原簿および履歴簿に、当該基準の遵守を証明する手順や記録、自己認証 (21 CFR 1010) と、報告書 (21 CFR 1002～1005) を盛り込む。

6. サンプルの収集

QS、MDR、トラッキング、修理および回収 (CAR) の違反については、概して警告通知を裏付けるサンプルは必要ない。しかし管区が、警告通知でもその裏付けに、少なくとも書類のサンプルを要請する場合がある。管区の要請には従うこと。IOM の 5.6.1.2 項も参照する。

[Part III, P.14]

警告通知以降の追加措置を支持するサンプルが必要になることもある。査察官は、QS 違反を裏付けるサンプルの収集の決定に関し、管区の管理および遵守局と連携する。QS 違反を実証するために物理的なサンプルを規定通りに収集すべきではない。管区が、QS からの逸脱を示す証拠として違反の文書または物理的サンプルを引用する場合は、サンプルを QS の逸脱に関連づけて因果関係を示す。

通常は、滅菌の問題に関するサンプルの収集は、医療機器製造業者または契約滅菌業者のレベル 1 (短縮型) の査察では行われない。滅菌の問題が、包装または継ぎ目の完全性に関わる場合、サンプルの収集が必要になることもある。以下の項目は、サンプリングの決定に関するガイダンスとなる。滅菌の問題または滅菌工程に関連するサンプルの収集の必要性に関して不明な点があれば、CDRH 遵守局 (240) 276-0115 へ問い合わせのこと。サンプリングの決定に関するガイダンスは、Part IV C で参照できる。

- 滅菌の有効性または工程管理における品質システムの不備を証明する目的で、ルーチンで完成品をサンプリングし無菌性を試験しないこと。特定の状況下で、センターが無菌性試験のためのサンプルの収集を要請することがある。
- 現場における包装作業を評価した結果、管理の欠如により不適切な包装が発生する恐れがあることが証明された場合、医療機器に使用されている包装の現場点検が指示される場合がある。シール部に極力留意しつつ、無菌的遮蔽の完全性に関して包装を点検すること。
- 現場の目視検査で包装の不備が発見され、包装の不備に対して規制措置を考慮する場合、20 個の滅菌包装された医療機器を収集すること。
- バイオバーデン用のサンプルは、以下の場合にのみ収集すること。なお、収集するサンプルは、未滅菌医療機器 20 個とする。
 - (1) 製造業者が実施したバイオバーデン測定の数値を見直した結果、非現実的なほど低い値であった場合
 - (2) 滅菌工程が、安全なオーバーキル要素のないバイオバーデン・ベースのサイクルであった場合
- 生物学的指標をルーチンで収集しない。指標の有効性を疑問視する根拠がある、またはセンターからの指示がある場合にのみ、生物学的指標を 40 個収集する。

- エンドトキシンのサンプルは、その医療機器についてエンドトキシンの管理が必要である場合、および製造業者の検査方法を再検討した結果、その検査数値が非現実的に低いと示唆される場合にのみ、収集する。滅菌医療機器を 10 個収集する。

[Part III, P.15]

査察官が、サンプルを収集すべきかどうか確信が持てない場合、分析を行う研究所の能力に関して、CDRH 本部の研究所連絡窓口 (Laboratory Liason)、ウィンチェスター工学・分析センター (Winchester Engineering and Analytical Center: WEAC)、ORA フィールド科学部 (Division of Field Science) のいずれかに相談する (プログラムの連絡については Part VI, B を参照)。

B. 追加的約因

1. 登録およびリスティング

登録およびリスティングは、査察前業務の一環として検査し、査察で評価する。検査に要する時間と労力は、評価を行うのに必要最小限にとどめること。医療機器のリスト (6 件未満) と最近の登録から無作為に抽出したサンプルの検査が妥当である。また、企業のカatalog (またはそれに相当する文書) から 2 つの製品を無作為に選び、リストアップされているか判定する。その文書が最新かつ正確かどうかを査定する。

注記：登録およびリスティングは国内外両方の査察で実施する。IOM の 5.2.3.3 項により、登録およびリスティングに関する違反の所見は FDA-483 には記載せず、査察終了時の会議で経営陣に懸念事項を口頭で陳述する。規制上の考察については E 項の Part V を参照のこと。

医療機器の登録およびリスティング要件に関する特別なガイダンスについては、IOM の 2.9 項「提出書類」(Regulatory Submissions) の 2.9.2.1 項「医療機器の登録およびリスティング」を参照する。医療機器に関する登録およびリスティング要件の要約 (Summary Registration and Listing requirements) については、添付書類 5-12 を参照のこと。

2. 輸入

本プログラムでは、輸入の現場検査とサンプルの収集の予定はない。

3. 輸出

FDA の 1996 年輸出の改革および振興法 (Export Reform and Enhancement Act) によって FC&C 法第 802 項が改正されたことを受けて、事業所は、未承認のクラス III 医療機器、または審査未通過であり、かつ第 514 項の強制基準の対象であるクラス II 医療機器を、本法第 802 項に記載されている国のうち販売を許可している国に輸出できるようになった。また同第 802 項に記載されているその他の国についても、当該機器が FDA 未認可でも当該国の法律に準拠していれば輸出できる。さらに第 802 項には、そのような医療機器は「実質的に現行の適正製造基準要件に従って」製造されなければならないと定められている。

本法の第 801 項 (e) (1) は、二次加工または完成医療機器への組み込みを目的として、法定基準に満たない、または不正表示の医療機器、部品、付属品を輸入することを認めている。ただし、当該医療機器は (加工あるいは完成後) 輸出され、国内では販売されたり、あるいは販売のための申し込み受付が行われたりしないという条件がともなう。

[Part III, P15]

規制上の手順のマニュアル (Regulatory Procedures Manual) 第 9 章および IOM の 6.1.2 項は、記録保持の要件、二次加工または完成医療機器への組み込みとみなされる作業のタイプを含めた「輸出のための輸入」に関するガイダンスを提供している。第 802 項の下での輸出は、QS 規則に記載された cGMP 要件の対象となる。

製造業者は、輸出のための輸入業務を開始する前に、FDA の管区事務所との間で事前調整を行う必要がある。工場の記録の検査で、企業がそのような業務をいつ実施したかを明らかにする。査察では、企業が第 802 項の下で、輸出に関する QS 規則の当該要件を満たしているか確認する。

4. 電子記録および電子署名

電子記録および電子署名を査察する際は当局の方針に従うこと。Part VI を参照。

C. 医療機器の再販

1. 使用済み医療機器の再製造業者

再製造業者とは、完成医療機器の性能、安全性規格、用途のいずれかが大幅に変更されるような、加工、調節、修繕、再包装、修復、またはその他のあらゆる処置を行うものである (21 CFR 820.3 [w])。再製造業者は製造業者とみなされ、当該の品質システム規則要件、MDR 要件、医療機器のトラッキング要件、登録およびリスティング、市販前承認または審査通過の要件の対象となる。事業所がその規制状況に異議を唱えるようであれば、管区は CDRH/OC 内の然るべき執行部門 (Division of Enforcement) に EIR を照会して、再製造業者の定義の解釈についてアドバイスを求めるべきである。

注記：上記の問題に関する考察は、1997 年 12 月 23 日付官報通知 (62 巻、246 号) の P.67011 ~67013 を参照。

2. 使用済み医療機器の再利用・再生・補修サービスを行うサードパーティ (独立業者)

現在、使用済み医療機器の再利用・再生・補修サービス・「現品」(修繕などを加えない現状のままの品) の再取引を行うサードパーティ (独立業者) は、品質システム規則要件の対象ではない。そのような業者に対する査察割り当てを受けた管区は、業者の現在の規制状況を判断するため、遵守局、局長事務所 (HFZ-300) 240-276-0100 に連絡のこと。

3. 単回使用医療機器の再処理業者

[Part III, P16]

単回使用医療機器の再処理を行うサードパーティ (独立業者) は製造業者とみなされ、実施業務に適用される品質システム規則の要件の対象となる。2000 年 8 月 14 日発行の「第三者および病院で再処理される単回使用医療機器に関する執行優先順位」(Enforcement Priorities for Single-Use Devices Reprocessed by Third Parties and Hospital) を、FDA の執行戦略に関するガイダンスとして参照する (<http://www.fda.gov/cdrh/reuse>)。

管区は、割り当ての一環ではない場合、単回使用医療機器の再処理業者とみられる業者の査察を実施する前に、ガイダンスに関して遵守局、局長事務所 (HFZ-300) 240-276-0100 に連絡のこと。

4. 病院内の再処理業者

病院内の再処理業者の査察は、CDRH の割り当てによってのみ実施される。

D. 報告

1. 一般的な報告要件は、表紙に記載されている。EIR の書式については IOM を参照のこと。
EIR で対象とした医療機器、医療機器のクラス、サブシステムを必ず含めること。
2. QS 所見 — QS 要件の違反については FDA-483 に記載する。QSIT ガイドは、主要な QS の要件および主な逸脱の判断に関するガイダンスである。最も重大なシステムの不備についてまず FDA-483 に記載し、可能であればサブシステムごとに記述する。

特別注記：FDA-483 の注釈に関する情報については IOM を参照のこと。

3. 510(k) または PMA 所見 — 事業所が以下の事項を有効に満たしていない場合、CDRH/OC または OIVD の同意が得られていなければ、査察官はその所見を FDA-483 に記載すべきではない。査察の終了までにセンターの同意が得られなければ、査察官は、完全な文書入手し、管区遵守部門を介して CDRH による検査用の書類を提出する必要がある。
 - 複数の州にまたがる取引への導入が提案されている医療機器に対する PMA
 - 1976 年 5 月 28 日以降、複数の州にまたがる取引への導入が初めて提案された医療機器に対する 510 (k)
 - 新たな 510 (k) または PMA 追加を要する医療機器への大幅な変更
4. 登録およびリスティングに関する所見 — 企業が、21 CFR Part 807 で求められているように、医療機器のリストアップを怠ったり、またはそのリストが 6 ヶ月ごとに更新されており最新の状態であることを証明できない場合、管区遵守担当官による措置の検討材料として EIR にその所見をメモする。

[Part III, P.17]

企業が、過去 2 年以上にわたって、21 CFR 807 で求められている年次登録を更新実施していなかった場合、管区遵守担当官による措置の検討材料として EIR にその所見をメモする。登録およびリスティングに関する所見はすべて、企業の経営者に報告する。

注記：企業の登録およびリスティングの状況は、OSCAR または eCIRS から CDRH の登録およびリスティングのデータベースに照会して判断することができる。

FDA の現地での仕上げおよび遵守状況追跡システム (FACTS: FDA Field Accomplishments and Compliance Tracking System) — IOM に記載されている既存の方針を参照のこと。

5. FDA の現地での仕上げおよび遵守状況追跡システム (FACTS)

- a. プロファイルクラスを代表する特定の製造工程を選定する場合、査察官は以下を優先する。
 - 工程上の問題に関する CAPA の指標
 - ハイリスク製品の製造工程
 - 不良品が発生する可能性の高い工程
 - プロセスバリデーションを要する工程
 - 製造業者にとって未経験の工程
 - 種々の工程技術やプロファイルクラスを含む工程
 - 複数の製品に使用される共通の工程
 - 前回の査察で対象外だった工程

注記：査察では全プロファイルクラスが直接対象とされるわけではないが、CAPA では間接的に対象になる場合、その企業に関係するすべてのプロファイルクラスを、然るべき FACTS 画面上にリストアップできる。

b. QS 査察の実施には、以下が含まれる。

- (1) 割り当てで指定された医療機器、または指定された医療機器と同一の全プロファイルクラスを代表する医療機器や関連する製造工程の対象化。
- (2) QS を免除されるクラス I 医療機器を除く、残りのプロファイルクラスをすべて対象に含めることが可能な他の医療機器。

c. QSIT による手法はシステムを対象とするため、査察から得られた所見をその企業の全プロファイルクラスに適用することができる。

[Part IV, P. 1]

Part IV**分析****A. 分析を行う研究所**

管区は、以下の指定試験施設と提携して、サンプルが適切に取り扱われるよう必要な手配をする。

医療機器の種類	分析を行う研究所
すべての一般的な医療機器	ウィンチェスター工学・分析センター (Winchester Engineering and Analytical Center; WEAC) 109 Holton Street Winchester, Massachusetts 01890-1197
放射免疫測定法	WEAC
その他すべての体外診断機器	微量分析 (Micro) —WEAC 化学分析 (Chem) —WEAC
最終医療機器の無菌性、包装の完全性、 バイオバーデン、エンドトキシンの試験	WEAC
生物学的指標の試験	WEAC

WEAC および特定製品の窓口として指定された担当者については、Part VI を参照のこと。

特別注記：その他すべての医療機器、医療機器のサンプリングや研究所の能力について不明な点があれば、フィールド科学部 (Division of Field Science : DFS)、HFC-140 に問い合わせること。

B. 実施すべき分析

サンプルの収集および分析は、査察の所見、遵守、科学的な能力および専門知識を考慮した上で個別に決定する。査察機関と分析担当者との十分な連携が不可欠である。追加情報については、Part III を参照。

[Part IV, P. 2]

C. 方法論**1. 最終医療機器サンプルの無菌性試験**

- a. ユニットごとに包装が完全であるか目視で検査する。認められたすべての不備について、不備の大きさ、種類、部位を報告する。包装に不備のあるユニットについて無菌性試験を実施する必要がある。
- b. 最終医療機器のサンプルの試験は、米国薬局方 (USP) 無菌性試験法の要件に従って行う。**USP の適用ガイダンスとして、FDA 無菌性試験マニュアル (FDA Sterility Analytical Manual) を参照する。**
- c. 医療機器のサンプルは、以下の 60 のユニットから構成される。

Soybean-Casein Digest 培地での試験用

20 ユニット

Fluid Thioglycollate 培地での試験用	20 ユニット
細菌発育阻止／真菌発育阻止試験用	10 ユニット
システム管理用	2 ユニット
手法開発用	8 ユニット
USP の試験法で要請された場合の再試験用	60 ユニット

ロットサイズやコストにより 120 ユニット入手できなければ、以下に示す、各培地で試験すべき最低限の製品数に関する現在の USP 推奨に従う。

当該バッチの製品数	試験すべき製品数
100 個以下	10%または 4 個の多い方
101 個以上～500 個以下	10 個
501 個以上	2%または 20 個の少ない方

USP は、製品が量的に十分ある場合、製品を等量に分けて各規定培地に加えることを許可している点に留意する（十分な量を確認するには現行の USP を参照）。

注記：この遵守プログラムの目的から言えば、USP 中の製品（articles）という言葉は医療機器に置き換えるとよい。

[Part IV, P. 3]

d. 陽性サブサンプル

毎日培養状態をチェックし、増殖が確認された場合には直ちに増殖の定性分析を開始する。無菌性試験マニュアルの継代培養の手順に従う。予定期間終了後に分析を行うため、継代培養後も増殖容器で培養を継続し、細菌やカビの緩徐な増殖を確認する。滅菌されていないことが判明した各サブサンプルについては、各汚染物質の純粋培養を実施する。無菌性試験から得られた全分離株は、CDRH から通知があるまで、または 1 年間は保管しなければならない。

2. 滅菌前の微生物汚染（バイオバーデン）

バイオバーデン測定は、ISO 11737-1 の「医療機器の滅菌—微生物学的手法—Part I：製品上の微生物数の推定」で定められているガイダンスに従って行う。バイオバーデンの推測に用いられる方法論の妥当性は、証明されている必要がある。20 ユニットが測定対象となる。

3. 生物学的指標の分析

現行の USP の方法に従い、指標のラベルに表記された滅菌条件で 40 種の生物学的指標について試験を行う。「生残時間および殺滅時間」と「抵抗性試験」を採用する。どちらの性能試験も失敗に終わった場合、さらに生物学的指標を 80 個求められることがある。一定の条件下で、D 値を測定しても良い。その測定には、最低 45 種の生物学的指標が必要になる。この測定は、指標または菌を接種した製品の製造業者からの要求に応じて行われる。然るべき試験仕様が求められる。

4. 包装の不備に関する分析

目視による包装の非破壊検査を行い、継ぎ目や資材の不備の有無と部位を記録する。通常、分析目的で 20 個の包装済み医療機器を回収する。より詳細な試験は、米国材料試験協会（American Society for Testing and Materials：ASTM）の Part VI. A. 1 に規定されているような

合意標準を用いて行う。試験方法は、包装の材質および構造や、記述された、または疑われた問題の性質によって選定する。

5. エンドトキシンの分析

サンプルは、現行の USP と無菌性試験マニュアルに掲載されたエンドトキシン試験を用いて分析する。エンドトキシン試験には、10 個のユニットが必要である。

6. 抗菌有効性試験

サンプルは、現行の USP と無菌性試験マニュアルに掲載された抗菌有効性試験を用いて分析する。試験には、10 個のユニットが必要である。

[Part V, P. 1]

Part V規制上／行政上のフォローアップ**A. 品質システム規制上／行政上のフォローアップ****1. 遵守の判断****a. 状況 I**

管区は、品質システム規則上の重大な欠陥があれば、要行政措置（Official Action Indicated : OAI）に分類される査察に帰着することを示す証拠を記録している。考慮される可能性のある例には以下が含まれる。

- 品質システムまたは7つのサブシステムの1つの明確化、文書化、実践の完全不履行。以下のリストでは例が提示されるだけで、すべてが包括されるわけではない。
 - > 是正および予防措置に対応する手順がない。
 - > すべての品質データを分析・活用する手段がない。
 - > 設計管理を要する場合、特殊な医療機器または機器群のための設計管理手順、即ち、ハイレベルな設計管理手順がない。
 - > 設計管理を要する場合、設計変更管理手順がない。
 - > 妥当性が十分に証明されなかった工程に関するプロセスバリデーションがなされていない。
- サブシステムにおける1つ以上の不備。QSIT ガイドは、各サブシステムの中で最も重要な側面に焦点を当てており、当局の考える危機的なこと、ひいては適切に対処されない場合に「重大な」問題を成すものは何かを判断する際に活用できる。要件同士の関係に、特に注意を払うこと。例えば、購買管理と受渡業務の両方における欠陥は、部品や仕入先の管理がこの両業務を組み合わせて行われるため、重大な欠陥を示唆することもあり、もし片方または両方に問題があれば、保証性は大幅に低下する。
- 製造業者の仕様および／または品質システム規則に明らかに合致せず、それが是正および予防措置（CAPA）サブシステムで適切に対処されていなかった製品がある。

[Part V, P. 2]

- 前回の査察で指摘された重大な不備が是正されていない、または適切に是正されていない。前回の査察と同一または類似した不備が繰り返される。

管区は、何らかの重大な欠陥があればその EIR を OAI に分類することを期待され、また医療機器の重大性（リスク）と検査結果を踏まえて、どの行政上および／または規制上の措置を開始するか検討する。その措置とは、警告通知の発行・差止命令・拘禁・押収・民事罰および／または起訴などを示すが、これに限定されるものではない。より詳しいガイダンスについては、規制上の手順マニュアル（Regulatory Procedures Manual）を参照のこと。

国外の製造業者に上述の不備のいずれかがあった場合、CDRH/OC は、医療機器の重大性（リスク）と検査結果を踏まえて、警告通知および／または物理的検査を行わない拘禁（Detention without Physical Examination）を実施する警告通知を検討する。

重要：重大な健康被害が認められるが、企業が自主回収の実施に協力的でない場合、その状況を迅速に收拾する手始めの措置として、FDA による強制的リコール（FD&C 法第 518 項 [e]）・行政的拘禁／押収または差止命令が考慮される。

b. 状況 II

査察では、「認められた品質システムの欠陥と、関連する特定の製品および製造工程から判断して、当該事業所が不適合および／または不備のある最終医療機器を製造する可能性は極めて小さい」という結論を下すため、QS 上の欠陥の量および／または種類を記録する。FDA-483 に記載された査察の所見は、望ましくない検査結果を事業所に通知するのに用いられる。

重要：査察で重大な不備が記録され、企業が約束の修正、是正および予防措置のみで対処する場合、状況 II とはされない。査察で状況 II として分類されるには、査察中に認められたありとあらゆる重大な不備に対し、効果的に是正および予防措置が講じられたという証拠を示す記録が、FDA に提出されなければならない。

2. 契約滅菌業者、契約医療機器製造業者、最終医療機器製造業者一規制措置を講ずる際の決定責任

- a. 以下は、医療機器製造業者が、契約滅菌業者に自社の医療機器の最終滅菌を委託している場合、その責任の所在を判断するガイダンスである。
- 契約滅菌および契約製造は、最終医療機器製造業者の工程の延長と考えられている。最終医療機器製造業者には、確実に妥当性の証明、操作、工程管理、品質保証チェックが適切かつ十分に記録され、正確に実施されるように計らう最終的な責任がある。

[Part V, P. 3]

- 契約滅菌業者および最終医療機器の契約製造会社は、21 CFR § 820.3 (I) の最終医療機器と 21 CFR § 820.3 (o) の製造業者として記載されている定義に一致するため、品質システム規則を適用する目的で製造業者とみなされている。契約滅菌業者および最終医療機器の製造業者は、実施する作業に対して適用される、前述の部分の品質システム規則の対象になる。
- 最終医療機器の製造業者は、最終医療機器の安全性・有効性全体の責任を負い、21 CFR § 825.50 購買管理および 21 CFR § 825.80 受理 (Receiving) の下、製造工程および最終医療機器の受渡まで、すべての契約業者を管理しなければならない。しかし、契約滅菌業者／最終医療機器の契約製造業者および最終医療機器製造業者はすべて、最終医療機器の安全性・有効性を保証するために、品質システム規則を遵守する法的責任を負う。
- 21 CFR § 820.3 (I) にある最終医療機器の定義に一致する医療機器を製造しない契約試験または契約検査などの契約製造業者は、品質システム規則に則る必要はない。このような契約業者は、たとえ「製造業者」の定義に見合っているとしても、21 CFR § 825.50 購買管理および 21 CFR § 825.80 受理の下、製造工程および最終医療機器の受渡まで、最終医療機器製造業者による管理を受ける。
- 契約滅菌に関して、当事者が各々の責任をどのように明示しているのか調査するため、21 CFR 801.150 (e) で必要とされている、製造業者・契約滅菌業者間の契約書を参照してもよい。他の契約製造業者については、当事者がその業務や各々の責任をどのように明示しているのか調査するため、21 CFR 801.150 (e) の下で仕入先管理の一環として用いられるいかなる契約書を参照してもよい。

- b. 逸脱が認められた場合、提案する規制措置には、契約業者・最終医療機器製造業者間で分担された責任を反映して確認する。契約業者と医療機器製造業者の双方に対して、規制措置を開始するのが妥当な状況もある。
- 契約書で、契約滅菌業者または契約製造業者が主な責任を負うことになっている領域については、当該業者に対し妥当な措置を検討する。ある契約業者が適切に管理していないことを証明する補足資料を作成するため、複数の顧客を調査する必要があることがある。

[Part V, P. 4]

- 契約業者を査察した際に、最終医療機器製造業者が責任を負う領域（妥当性の証明、生物学的指標、包装密閉検査など）で違反が発見された場合、この逸脱を最終医療機器製造業者の所轄管区に報告する。最終医療機器製造業者に対し、契約業者に対する規制措置と矛盾しない措置を検討する。
- 最終医療機器製造業者は、機器の安全性・有効性、ひいては契約業者の業務に対して最終的な責任を負うことから、契約業者の事業所で発見された重大な不備があれば、最終医療機器製造業者に対する規制措置を検討する必要があるだろう。契約滅菌業者または最終医療機器の契約製造業者に対して発行された警告通知のコピーを、然るべき編集を加えて最終医療機器製造業者に送付する。またそのコピーは、最終医療機器製造業者を管轄するFDA 管区事務所にも送付する。この文書は、最終医療機器製造業者の次回査察の基盤として使用される。
- 契約業者の作業により健康被害が発生するおそれのある状況が存在する場合、または最終医療機器の契約滅菌業者／契約製造業者に対する行政措置や法的措置が予期される場合、契約業者を使用するすべての最終医療機器製造業者を管轄する管区事務所は、影響を受ける全医療機器製造業者でのフォローアップ査察を直ちに計画する。

3. 政府当局に販売された違反医療機器

連邦政府に販売された医療機器を民間の顧客に販売されたものと同様に取り扱う、というのが当局の方針である。従ってFDA が、医療機器またはその製造業者がFD&C 法に違反しているという理由で、医療機器を受け入れないよう政府当局に勧告している場合、FDA は民間の顧客に販売された同一または同様の医療機器に対しても、然るべき規制／行政措置を勧告する。

事業所が違反医療機器を政府当局に出荷していた場合、たとえ民間の顧客に出荷されていなくても、違反の性質に整合した然るべき規制措置が取られることがある。違反出荷に関する正式な規制措置が不要になる場合もある（事業所が違反状況を迅速に是正しており、政府以外の顧客に出荷された製品が関連する事態でも、当局が新たな措置を求めない場合など）。しかし、是正が行われず、または迅速に行うことが不可能な場合、主に別の顧客に対する今後の製品出荷阻止が検討される。製品が政府当局のみに出荷されていて、当局の管理下であり、公衆への脅威にならない場合、ORA／遵守に関する情報および品質保証部門（Division of Compliance Information and Quality Assurance : DCIQA）スタッフは、その製品を保有する当局の意図を確かめる（当該製品の返品または破棄や、FDA に押収開始を要求するなど）。調達当局がFDA に措置を求めているのであれば、ORA/MPQA スタッフは、適切な勧告の検討に関して所轄管区にその件を照会するだろう。

[Part V, P. 5]

4. 行政および司法措置

検討される可能性のある措置は、FDA による回収要求、FDA による強制回収、警告通知、押収、差止命令、起訴、民事罰、拘禁などである。

修正および是正措置の計画やそれを実施したことを示す証拠書類に、違反している工程や製品を一定期間内に遵守状況にするために行う、また行う予定の措置を詳述し、事業所の責任者が文書で提出する。自主的な修正では行政および／または司法措置の開始を回避できない。

品質システムの逸脱が法的措置を十分支持するものかどうか判断する上で、医療機器の重要性、事業所の品質実績、問題が広範囲に及ぶ、または持続するものかどうか、を考慮する。

a. 警告通知

すべての警告通知を発行する際には、規制上の手順マニュアル（RPM、http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/rpm/）の第 4 章に従う。法務責任局（Office of Chief Counsel : OCC）の認可取得や、現在承認されている警告通知の書式に関する現行の指示については、ORA のイントラネット・ウェブサイト上の執行局（Office of Enforcement : OE）の警告通知のページを参考にする。

管区は、RPM 第 4 章に記載されている特定領域における警告通知の直接指示権（DIRECT REFERENCE AUTHORITY）を有する。

注記：修理および回収の違反に関する直接指示権に関しては、警告通知は、管区のリコール調整官（District Recall Coordinator）がクラス I または II のリコールであることを確認するまで発行されない。

管区は、使用済み医療機器の再利用／再生、単回使用医療機器の再処理、電子記録および電子署名に関連する Part 11 の違反、RPM 第 4 章に規定されている他の領域に関わる警告通知を発行する前に、CDRH の同意を取得する。

警告通知の発行が、事業所の適切な修正や是正措置につながると管区が判断した場合、管区は、根拠を示す書類が確認されてから 5 営業日以内に事業所の FACTS のプロフィールデータを更新する。

[Part V, P. 6]

b. 違反のフォローアップ査察

この遵守プログラムの Part III で述べたように、査察後の業務には、査察官が確認した状況がシステム上の問題を示す兆候である可能性があり、製造業者はシステム上の問題を調査、特定、是正する責任を負うことを、製造業者に勧告する役割がある。さらに、警告通知の書式では、事業所が査察官に確認された状況に関連したシステム上の問題に対処する方法を、その回答の中で論じるよう指示されている。

品質システム上の違反に対する警告通知の発行後、次の査察は本プログラムの Part III で述べたようにレベル 3 とし、範囲は、同 Part で説明した通り、前回の査察のレベル（1 または 2）によって決定される。状況 I の基準を満たす同じ、または新たな状況を査察官が認めた場合、管区は押収、差止命令、起訴、民事罰といったその後の強制措置を検討する。レベル 3 の査察では、査察官が管区遵守担当官、および必要に応じて CDRH と緊密に連携し、確実に然るべき範囲が規定され、逸脱が適切に記録されるようにする。

c. 再犯者に対する方針 — 違反を繰り返す事業所の査察における執行戦略

- (1) 事業所によっては再犯率が高いことがある。警告通知や他の行政／規制措置を受けて、違反状況を是正するパターンが構築され、通常、その是正状態は、フォローアップ査察の合格に必要な期間だけ維持される。FDA が次にその事業所を査察する際（時にリコールに対するフォローアップ査察として）、査察官は、状況 I の基準を満たす同様の状況を再び認める。このような再犯者の傾向は、事業所に有効な品質管理システムが導入されていないことが原因であることが多い。
- (2) そのような事業所における新たな違反に対する査察に取り組む際、管区は以下の戦略の適用を検討する。
 - (a) ORA イン트라ネット・ウェブサイト上の OE の警告通知のページに掲載されている再犯警告通知（Recidivist Warning Letter）承認書式に従って、警告通知を発行する。この再犯警告通知では、外部の専門コンサルタントが作成し、品質システム規則の要件に関わる事業所の品質管理システムの完全監査が遂行されたことを記載した年次証明書を、管区に提出するよう製造業者に求めている（管区が必要と判断した場合、最長 2 年間）。その製造業者は、コンサルタントの報告書¹の報告書に規定されたすべての修正、是正措置を講じたという内容の、CEO 自身が作成した証明書のコピーを提出する。プロセスを順調に進めるため、企業と FDA との間で、または再犯警告通知発行後にその企業が、スケジュール作成、主要管理、報告の更新、その他同様の業務を確立する。

[Part V, P. 7]

- (b) 遵守担当官は、証明書の審査範囲を、コンサルタントと事業所が再犯警告通知に含まれる要件に該当するかを確認するのに必要な程度に限定する選択権を持つ。また遵守担当官は、CDRH の遵守局または体外診断機器局内の然るべき部署によるコンサルタントの報告書の技術的評価を要求してもよい。しかし遵守担当官が、事業所にコンサルタントの報告書や事業所の是正の適切性に関する所感を送付する義務はない。
 - (c) フォローアップ査察は、通常事業所が修正や是正措置をすべて完了したことを証明してから 3～6 ヶ月後に行われる。
 - (d) フォローアップ査察から修正や是正措置が申し分ないことが示唆されれば、管区は異議がない旨を事業所に通知する。管区は、プロファイルデータシートを更新する。また管区は、外部の専門コンサルタントによる最新の監査が行われたことを示す、コンサルタント自身が作成した証明書と、そのコンサルタントにその必要性が指摘されたあらゆる修正や是正措置が実施されたが、品質システム規則の要件はなお遵守されているという内容の、事業所の CEO が作成した証明書を、再犯警告通知に規定されたスケジュールに沿って提出し続けるということを、事業所に再認識させる。事業所は、監査結果のコピーを提出し続ける。
- (3) 迅速なフォローアップ査察または以後の査察で確認された状況が、状況 I の基準を満たしていれば、管区は上述の A. 1 および RPM により、差止命令や押収などの措置を検討する。

[Part V, P. 8]

- (4) コンサルタントまたは事業所の証明書が虚偽であることを示す証拠が得られた場合、管区は、犯罪捜査局（Office of Criminal Investigation）に助言・支援を求めるとよいだろう。事業所が管区に対する現状報告を偽ったという明らかな証拠があれば、管区は、18 USC 1001 に従って然るべき措置を開始する。

¹ 事業所は、FDA との自発的な同意の一環として、コンサルタントの報告書の提出を求められる場合がある。その自発的性質から、その要求は 21 CFR 820.180 (c) に矛盾しない。

d. リコール

管区が、違反医療機器を商業ルートから迅速に回収する必要があると確信した場合、21 CFR § 806 の要件、RPM 第 7 章や 21 CFR Part 7「執行方針 (Enforcement Policy)」C 項 (リコール) にある既存のリコール手順に従って行う。健康上重大な有害事象または死亡例があった場合、CDRH は、企業に以後の販売を停止し、その問題を顧客に知らせることを命じ、続いて本法第 518 項 (e) に従い、ユーザーレベルまで医療機器のリコールを命令することもある。

e. 押収

押収は、違反製品を迅速に管理下に置き、裁判所が所有・保管する措置である。RPM 第 6 章に規定されている通り、適切な場合に押収が勧告される。

f. 行政拘禁／押収

行政拘禁を発動する前の 20 日または 30 日の間に、管区局長 (district director) は (1) その医療機器が不正表示をしている、または法定基準に合致していない、(2) 医療機器を保持する事業所が、その機器をすぐに流通させる、または逆に処分する可能性がある、および (3) 当局による然るべき規制措置が取られるまで、公衆によるその医療機器の使用を回避するために拘禁を要する、と確信する根拠を持つ必要がある。

管区局長は、行政拘禁に関して CDRH の OC 局長事務所 (Office of the Director)、法務責任局 (OCC) に電話で相談する。OC および／または OIVD スタッフや OCC スタッフの勧告に基づいて、CDRH の OC 局長からの同意を取得すること。

管区は、行政拘禁終了から 20/30 日後に、留置した医療機器の押収を直ちに勧告し、違反製品が確実に継続的に管理されるようにする。

g. 差止命令

過去の警告にもかかわらず、事業所が、重大な逸脱パターンを継続している場合、通常、最適な措置として差止命令が勧告される。重大な健康被害が発生していれば、RPM 第 6 章の指示に従った査察報告に記録された違反状況下で製造されている医療機器の流通を阻止するため、勧告に一時的差止命令 (TRO) の要請も包含する。

[Part V, P. 9]

勧告には、完全な査察報告書、発行された警告通知、サンプルの分析報告書、事業所の警告通知および／または FDA-483 への対応といった、必要書類すべてのコピーを添付する。

物理的サンプルがなければ、事業所が品質システム規則の要件および／またはその他の規則から逸脱しており、OAI の要件を満たすことを明らかに示す証拠を、査察から取得する必要がある。これらの逸脱は十分に裏付けられ、単発の出来事ではなく、システム上の持続的な不備を示すものとする。

h. 召還

RPM 第 5 章に記載されている通り、適切な場合は召還が勧告される。

i. 起訴

RPM 第 6 章で規定された基準は、品質システム規則の要件に違反した個人の起訴を検討するための基準である。

j. PMA の却下／撤回

遵守プログラム 7383.001 の Part V を参照。

k. 物理的検査なしでの拘禁

一般的に、国内での押収、差止命令、その他警告通知以上の規制上の改善措置に関する基準のいずれかを該当する外国の製造業者に、OAI の状況を示す文書化された証拠が認められる場合、遵守局は、物理的検査なしでの拘禁を勧告すべきである。

l. 民事制裁金

本法第 303 項 (f) (1) (B) (i) には、QS 違反が (I) その要件からの逸脱が著しい、または逸脱を知っている場合、(II) 公衆の健康に対するリスク、のどちらかで構成されていない限り、その違反に民事制裁金を課してはならない、と明記されている。さらに、本法第 303 項 (f) (1) (B) (iii) には、欠陥のない 1 つ以上の医療機器が関連する第 501 項 (a) (2) (A) に民事制裁金を適用してはならないと規定されている。

[Part V, P. 10]

追加情報が必要であれば、「FDA スタッフのためのガイダンス：民事制裁金の方針 (Guidance for FDA Staff: Civil Money Penalties)」を参照。また「業界および FDA スタッフのためのガイダンス：中小企業に対する民事制裁金の軽減 (Guidance for Industry and FDA Staff: Reduction of Civil Money Penalties for Small Entities)」も参照のこと。

5. 規制上の勧告に関する検査の容易化

- a. 管区が、押収、差止命令、民事制裁金、起訴のいずれかを勧告することが適切と考えられる OAI の状況があると確信した場合、管区は、相応の CDRH/OC 課長 (Division Director) または CDRH/OIVD 副課長 (Deputy Director) に電話で連絡する。

CDRH は、想定される状況を完全に把握し、手続きを進める方法に関するガイダンスを行うため、「直接的な」情報入手の考え方を全面的に支持している。管区の判断次第で、CDRH に対する通知は、査察前、査察中、FDA-483 の発行後のいずれかになる。概して、遵守担当官が通知するが、査察官および／または管区管理者でもよい。CDRH/OC と CDRH/OIVD の組織図を付属書 A、B に示す。

- b. 管区が、査察の結果として規制措置が勧告されることになると察知した場合、発行済 FDA-483 のコピーを OC または OIVD の然るべき部署に FAX する。管区が、EIR や勧告を作成している間に、CDRH 内で検査プロセスが開始される。FDA-483 のコピーに証拠書類の番号と EIR の頁数の注釈が付いていれば、検査が容易になる。
- c. 管区管理者には、毎回法的措置の勧告と共に提出される文書や証拠が、各訓令を正当化、支持するに足りるものであることを保証する責任がある。提出する資料は、各 QS 訓令／事例を裏付けるために必要な基本的文書のみとする。
- d. 時宜を得た検査の一助とするため、必要とされるすべてのサンプルとその他文書を裏付けるサンプルに番号を振り、その場所を勧告の中で相互参照できるようにしておく。違反内

容と FDA-483 の項目番号、査察報告書の頁数、証拠書類の番号とを相互参照できるような表の作成が、強く推奨される。

- e. 勧告される措置に関するあらゆる重要な疑問、問題、その他証拠の不十分さを記載し、当該管区の所感を添える。さもなければ、訴訟を開始するまでに、審査者が問題点を完全に把握できないおそれがある。不備／所見は重要度の高いものから順に記載する。
- f. 勧告は、違反が記録されている EIR の頁、証拠書類、サンプル試験結果を参照した中で、最も重大な逸脱から始まる。勧告覚書や根拠となる証拠が掲載された頁で、各訓令に挿入句的に参照文献を付ける。各々の逸脱は、全体的管理の観点から医療機器の品質に及ぼす影響に関連づけ、製造業務の種類によって分類する。

[Part V, P. 11]

- g. 物理的サンプルは、QS の逸脱の裏付けに必要とされず、QS の事例では、ルーチンとして採取すべきではない。管区が、違反を示す文書サンプルまたは物理的サンプルを、QS の逸脱を裏付ける証拠として参照する場合、その結果は QS の逸脱に関係し、因果関係が明らかになる。
- h. 前回の警告と他の過去または進行中の規制措置に関する情報を、修正や是正措置の記述と共に参考にする。勧告や現在の EIR で前回の報告書が参考にされていれば、管区は引用された EIR の頁をコピーする。
- i. あらゆる法的措置の勧告を、処理のために CDRH/HFZ-306 に送付する。

B. MDR の規制上／行政上のフォローアップ（付属書 C 参照）

査察で下記の MDR 違反が明らかになった場合、管区は警告通知を検討する。

- 企業が、公衆の健康に多大な被害が及ぶ不合理なリスクを回避するための改善措置を要し、報告すべき MDR 事象に気付いてから 5 営業日以内の報告を怠っている。
- 企業が、MDR の死亡報告提出を怠っている。
- 企業が、MDR の重大な傷害報告提出を怠っている。
- 企業が、MDR 手順書の作成、保管、実践を怠っている。

企業が、既に MDR 違反に関する警告通知を受け取っているのに、依然として MDR 規則の遵守を怠っている場合、管区は押収、差止命令、民事制裁金、起訴のいずれかの勧告を検討する。

MDR の遵守不履行は、すべて FDA-483 に列挙する。

重要：機能不全の報告不履行に基づく警告通知には、RPM 第 4 章の指示により、CDRH の審査／同意が必要になる。

[Part V, P. 12]

C. トラッキングに関する規制上／行政上のフォローアップ（付属書 D 参照）

査察で下記のトラッキング違反が明らかになった場合、管区は警告通知を検討する。

- 企業が、トラッキング対象の医療機器を販売しているが、トラッキングシステムを持たない。
- 企業が、トラッキング対象の医療機器に関するデータの収集、保持、監査を行うための標準実施要領を持たない。
- 企業のトラッキングシステムが、リコール／届出期間中にトラッキング対象となる医療機器の所在の特定に有効でない。
- 企業が、自社のトラッキングシステムの監査を行っていない。

企業が、既にトラッキング違反に関する警告通知を受け取っているのに、依然としてトラッキング規則の遵守を怠っている場合、管区は押収、差止命令、民事制裁金、起訴のいずれかの勧告を検討する。

トラッキング規則の遵守不履行は、すべて FDA-483 に列挙する。

重要：企業がタイプを問わずトラッキングシステムを実行していない場合を除く、いかなる医療機器トラッキング規則要件に対する違反に関する警告通知にも、RPM 第 4 章の指示により、CDRH の同意が必要である。

D. 修理および回収 (CAR) に関する規制上／行政上のフォローアップ (付属書 E 参照)

査察で下記の修理および回収規則違反が明らかになった場合、管区は警告通知を検討する。これは 1 例に過ぎず、すべてを包含したものではない。

- 企業が、クラス I または II のリコール状況に関連した是正措置開始から 10 営業日以内の、管区への CAR 報告書提出を怠っている。

企業が、既に CAR 違反に関する警告通知を受け取っているのに、依然として CAR 規則の遵守を怠っている場合、管区は民事制裁金または起訴の勧告を検討する。

査察官が、管区のリコール調整官にその状況がクラス I か II のリコール状況に分類される可能性があることを確認していれば、CAR 規則の遵守不履行をすべて FDA-483 に列挙する。

[Part V, P. 13]

E. 登録およびリスティングに関する規制上／行政上のフォローアップ

RPM 第 4 章では、警告通知の発行は規制上重大な違反があった場合に限るという当局の方針が述べられている。一般的に、登録およびリスティングの違反は、単独の所見として、警告通知の根拠にすべきではない。

しかし、その違反が品質システムの違反など他の違反と共に発見された場合、CDRH の同意を得た上で警告通知に盛り込まれる。

F. 放射線照射医療機器に関する規制上／行政上のフォローアップ

放射線照射医療機器に関連した規制措置に関するガイダンスについては、遵守プログラム Part V の 7385.014、7386001、7386.002、7386.004～7386.007 を参照。

G. 輸出に関する規制上／行政上のフォローアップ

違反が、第 802 項の下で輸出される未承認医療機器における状況 I の基準を満たす場合、その事実を警告通知に記載する。警告通知のコピーに、現行および失効前の輸出証明を取り消す勧告をすべて添えて、CDRH リスク管理業務課規制方針およびシステム部 (Division of Risk Management Operations, Regulatory Policy and Systems Branch) (HFZ-307) に提出する。