

- i. その医療機器を使用する、またはその医療機器に曝露されることにより、健康に対する重大な有害影響や死亡の原因になるという、合理的な可能性（クラス I リコール）。あるいは、
- ii. その医療機器を使用するか、またはその医療機器に曝されることにより、一時的または医学的に回復可能な健康に対する有害影響の原因になるが、健康に対する重大な有害影響は僅かである（クラス II リコール）。

注記：健康に対するリスクの判断に関して、所轄の地方局リコール調整官または OC の CDRH リコール調整官から支援を受けることができる。

- e) 製造業者および流通業者は、修理開始を決定してから 10 営業日以内に、FDA の然るべき地方局事務所に CAR 報告書を提出する必要がある。その報告書に必要な情報の一覧は、21 CFR 806.10 (c) (1-13) に列挙されている。
- f) また、国外の医療機器の製造業者、所有者、操作者も、修理および回収の報告書を提出しなければならない。

注記：規則では、国外の医療機器製造業者の CAR 報告書提出先が明記されていない。しかし、FDA は、製品が輸入される場所の地方局事務所に国外の CAR 報告書が提出されることを期待している。

2. 修理および回収の記録を保持する必要があるが FDA への報告は不要 — 21 CFR 806.20

- a) 806.10 項に従い、医療機器の修理または回収を開始した医療機器の各製造業者および流通業者は、FDA に報告する必要はないが、それぞれの修理または回収の記録を保持すること。
- b) FDA に報告する必要のない修理および回収の記録には、以下の情報が含まれていなければならない。
 - i. 医療機器の商品名、俗称または通称、分類名、製品コード（既知の場合）、使用用途。

[付属書 E, P.3]

- ii. 医療機器のモデル、カタログ、コード番号およびロットまたは製造番号、あるいは他の識別番号
 - iii. 情報が報告される根拠になった事象と、講じたあるいは講じると予想される修理または回収措置に関する説明
 - iv. 修理または回収措置を FDA に報告しないとする正当な理由。これには、結論およびすべてのフォローアップと担当者による審査および評価が含まれる。
 - v. 修理または回収に関するすべての伝達情報のコピー
- c) その医療機器の製造、輸入を停止した場合でも、製造業者は、この章で要求されているすべての記録をその医療機器の寿命期間プラス 2 年間保持すること。

さらに、CAR のファイル／記録は、その医療機器の新規／後継製造業者または輸入業者に移管され、必要な期間保持されなければならない。

修理および回収の報告に関する参照資料

1. 21 CFR Part 806、医療機器；修理および回収の報告
2. 21 CFR Part 7、執行方針（回収（製品の修理を含む。）） — 方針、手順、および業界の責任に関するガイドライン
3. 21 CFR Part 803、医療機器の利用者施設および製造業者による報告

FDA コンプライアンスプログラム 7383.001 “医療機器の市販前承認（PMA）と市販後査察”
（翻訳）

[P.1]

主題：医療機器の市販前承認（PMA）と市販後査察

プログラム：7383.001

施行年月日：受領次第

完了年月日：1995 年 9 月 30 日

データ報告

製品コード：

データ製品コード

73-91

プログラム／割り当てコード：

報告用プログラム割り当てコード

83001

発行日：1994 年 3 月

現場の報告に関する要件：

1. 査察－承認前査察

- *A. すべての施設査察報告書（EIR）を、適宜 PMA 承認の保留勧告を添えて HFZ-331 に送付する。管区の決定（District Decision）に関わらず、EIR には GMP 規則違反の全文書を含める。また、PMA に沿って医療機器を製造する能力に欠けることを示すあらゆる証拠も含める。EIR は、割り当てに規定された期限から 30 日以内に CDRH に受理されなければならない。*
- *B. 管区は、違反・非違反査察報告の最終完了を待たずに、申請の承認に関するセンター管区の勧告を通知しなければならない。施設査察（EI）終了後 10 日以内、また割り当てに規定された期限から 10 日以内に、管区が PMA の承認、却下のどちらを勧告しているか、HFZ-331 に FAX（301-594-4715）で通知すること。
- *C. CDRH から PMA の最終承認に対する同意／不同意の確認を求める文書を受け取ったら、10 暦日以内に、HFZ-331 の現場プログラム部（Field Programs Branch）に文書で回答する（FAX は 301-594-4715）。この回答で、管区長に各 PMA の最終承認に同意する旨を知らせる、または承認すべきではない理由を述べる義務がある。各回答のコピーを HFC-240 医薬品品質保証課（Division of Medical Products Quality Assurance）に送付する。
- *D. 管区は、GWQAP マニュアル第 15 章に従って、企業プロフィールを速やかに更新する。

2. 査察－市販後査察

すべての EIR に、管区による OAI（要行政措置）、VAI（Voluntary Action Indicated、任意による改善指導）、保留のいずれかの決定を添えて、HFZ-331 に送付する。

[P.2]

製造工程が変更され、CDRH に承認された PMA や補足資料の記載内容と異なる場合、EIR に

すべて文書化する。また EIR には、現在医療機器に用いられている表示に加え、製造業者の検証プロトコル、データ、要約のコピー一式も適宜盛り込むこと。

3. すべての査察

管区は、当局の新製品承認の決定に影響する可能性のある情報を知り得た場合、HFC-240 医薬品品質保証課に EMS または FAX によりできる限り早く通知する。その情報は、FAX やそれと同等に迅速な手段で、然るべきセンター内規則担当部署へ送られる。

Part I—背景

連邦食品医薬品化粧品法では、新しい医療機器を市販する企業に、企業がその機器を市販する予定日の 90 日前に市販前届出 (pre-market notification, 510 [k] と同じ) を FDA に提出するよう求めている。FDA はその間に、当該機器が 1976 年 5 月 28 日以前に市販された機器と実質的に同等のものか判断する。法律制定前の機器と実質的に同等のものではないと判明した新しい機器は、最も厳格な管理レベル (クラス III) に置かれ、市販前承認が必要になる。

クラス III の機器はすべて (一部の修正前のクラス III 機器を除く)、複数の州にまたがる取引が許可される前に FDA から市販前承認を受けなければならない。製造業者は、承認を受けるために、市販前承認 (PMA) 申請書に、当該機器が目的とする用途において安全かつ有効であることを示す実質的証拠を添えて提出する必要がある。

この遵守プログラムにおいて、「PMA」という言葉は、オリジナルの PMA 申請書と PMA 補足資料の双方に用いられる。

次の 2 段階のプロセスによって、安全で効果的な機器だけが流通していることを確認する。

1. 機器本来の安全性と有効性は、性能要件、ユーザーのニーズ、操作環境、部品の適正な選択などの要素を適切に考慮した上で、設計段階で確立される。設計による適度な安全性および有効性については、然るべき製造前品質保証プログラムを申請して証明を取得する。
2. 臨床および/または実験室試験を含む、然るべき製造前品質保証プログラムにより、当該の設計が安全かつ有効であることが明らかになった場合、製造工程の適切性を確認して、当該の設計で本来の品質を低下させることなく常に再現できるかどうかを判定する。製造工程の適切性は、適切な工程設計により確立され、然るべきプロセスバリデーションによって証明される。

[P.3]

GMP では、各製造業者に、正式に構築および文書化された品質保証 (QA) プログラムを確実に実施できるよう、品質保証手順の作成と実践を要請している。QA プログラムは、安全性および有効性の低い製品の物流を阻止するために構築された組織の機構、方針、責任、手順、手法、工程、資源から構成されている。

査察官は、製造業者の総合的品質システムの構造とプロセスバリデーションプログラムの検査に重点を置きながら、GMP 要件全般の遵守を判断する。

医療機器の包括的適性製造基準規則 (Umbrella Good Manufacturing Practices Regulation for Medical Devices) (21 CFR, Part 820.100) では、プロセスバリデーションを要請している。1987 年 5 月に、CDRH と CDER は、プロセスバリデーションの原則の概要について述べた最終ガ

イドラインを発表した（付属書 C を参照）。

FDA は 1978 年から PMA 査察を実施している。PMA 査察は従来、企業について、PMA における申し立て通りに当該機器を製造する能力を有しているかを評価し、企業の品質保証システムが GMP 規則の要件に従っているか確認することに限定されていた。またこの遵守プログラムは、プロセスバリデーションによって、企業における品質保証プログラムの構築および承認された設計の仕様への変換の進捗状況を示し、考察を促すものである。

Part II－実施

A. 目的

PMA 申請の承認の前および後の両方において、製造業者が PMA 機器を製造する能力を備えているかどうかについて、(1) PMA 申請で規定された条件、および (2) 医療機器の GMP 規則の要件に照らして確認する。

これは継続的なプログラムであり、CDRH による割り当てまたは現場自らの要請により実施される。

B. プログラム管理に関する指示

1. 一般的な指示

a. 承認前査察

[P.4]

CDRH は通常、市販前承認申請が承認される前に、企業の PMA 対象製品を製造する能力を判定する。判定を行うため査察が割り当てられる場合がある。査察の割り当ては、製造業者が当該の PMA 申請書の中で製造工程の確立と機能性を実証した後に行われる。割り当てでは、査察対象機器が特定され、法定の申請承認期限に当局が間に合うように、守られるべき報告期限が特定される。すべての割り当てには、PMA の製造方法の欄（Manufacturing Section）のコピー、PMA と共に提出された表示、適切な機器の特性に関する説明が含まれる。

- * 経済上の考慮から、自社の PMA 対象機器の設計が機器評価局 (Office of Device Evaluation) に承認可能と判断されるまで、本格生産の検証を延期する企業もある。承認前査察中に、企業が管区にバリデーション試験が終了していないことを通知した場合、管区は、承認を了承しないよう勧告する。*
- * 管区は、企業に対し、フォローアップ査察開始前にバリデーション試験を終了したことを文書で証明するよう要請する場合もある。フォローアップ査察が必要な場合、管区はできるだけ迅速に計画する。*
- * 管区は、市販後査察中に受理した PMA の記載事項のコピーをすべて保持しなければならない。CDRH が PMA 査察を特に割り当てないような場合、管区は、最終承認に同意するか、または最終承認の延期を正当化する可能性のある情報を報告するよう要求される。
*

査察の状況、FDA-483 に対する企業の回答、フォローアップ査察の必要性のいずれかについて、企業とのコミュニケーションを円滑化するため、管区は、PMA 査察割り当てごとに担当者を確認すること。査察官は、査察を終えたら企業に担当者の名前、電話番号を教えること。

管区が PMA 承認を保留するよう勧告する場合、企業が問題を修正し、フォローアップ査察を要求しようと試みることがある。資源を浪費にしないために、管区は、企業が計画した是正措置を文書で受け取る。適切な是正が行われていると考えられれば、管区はできるだけ早く査察を実施する。管区は、再査察を実施する前に、必要に応じて HFZ-331 と連絡を取り、企業の回答に対する CDRH の評価を取得する。

b. 市販後査察

CDRH から反対する旨の通知がない限り、管区は、新規または代替の製造場所に関する PMA や PMA 補足資料の承認を受けたすべての製造業者の市販後査察を実施する。管区が、予定より 8~12 ヶ月前に別の種類の査察を実施する必要があるれば、その査察は、この遵守プログラムに従ってまたは要求されて実施するべきでない。

[P.5]

- * CDRH から当該の査察は不要であるとの連絡がない限り、管区は、CDRH から当該企業の PMA が承認されたという通知を受けてから 8~12 ヶ月以内に市販後査察を行う。この査察では、設計、製造工程および／または、PMA 対象機器またはその製造工程に関連した品質保証システムにおいて企業が変更した点に焦点が当てられる。HFZ-331 が、PMA の承認から約 7 ヶ月後に、予定査察日に関して管区に連絡する。その際 HFZ-331 は、企業が提出した PMA 補足資料の要約を管区に転送する。

2. 資源に関する指示

特にソフトウェアで稼動する機器の分野を含め、PMA 査察の実施には経験と知識が豊富な機器査察官を割り当てる。査察で、その地域では入手できない専門知識を要する場合は、DFI/国際技術業務部 (International and Technical Operations Branch) (HFC-135) または WEAC (HFR-NE480) の技術部長に連絡する。FMD No.142 を参照のこと。

3. ガイダンス／戦略

- a. 承認前査察を開始する前に、監督者および査察者は、PMA 申請書の製造方法の欄について合同で審査する。査察戦略は、情報の特性に基づいて決定する。

PMA 対象機器の製造工程や品質保証システムについて説明したが、その工程における極めて重要な手順の妥当性を証明した実証データをほとんどあるいはまったく持たない企業については、より詳細な査察を行う必要があるだろう。逆に、企業の申請書で製造工程、QA システム、然るべきバリデーションについて詳しく説明されていれば、監督者は、査察を抜き取り検査に限定し、申請書の情報の正確性を確認する場合もある。付属書 A と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 (Guideline on General Principles of Process Validation、付属書 C) を、製造業者によるバリデーションの取り組みの適切性を判断するガイダンスとして使用する。製造業者は、ガイドライン以外のバリデーション手法を選択する場合、その代替手段による妥当性の根拠を提示しなければならない。EIR に代替手段と妥当性を示す根拠を記載すること。機器に関する GMP 規則の遵守状態を判断するガイダンスとして CP 7382.830 を用いる。

- b. 市販後査察を開始する前に、管区は、CDRH MDR システムで PMA 承認機器に関する MDR 報告書が提出されているかを確認する。HFZ-331 に電話して、製造業者が、CDRH に承認された最近の変更を PMA 補足資料で提出しているかどうか確認すること。

Part III—査察

[P.6]

A. 作業

PMA 承認前査察は、CDRH による割り当てで実施される。割り当てられていなければ、管区が任意で査察を行うこともある。その査察は、(1) 製造業者の PMA 申請書に規定された条件に従ってその機器を製造、検査する能力の有無、および (2) 製造業者の品質システムや重要な製造工程のバリデーションに特に注目した GMP の遵守度に関係したものになるだろう。重要な工程とは、作業パラメータが不安定で、工程の結果が設定仕様を満足しない可能性があり、また結果をその後の査察または検査で完全にバリデーションできないような、あらゆる作業を指す。

- * 市販後査察は、PMA 承認後 8～12 ヶ月以内に実施される。この査察では、承認前査察以来、企業が実施した可能性のあるバリデーション試験、性能上の問題を示す兆候としての苦情および／または修繕サービスに加え、設計、製造工程および／または品質保証システムにおける変更に焦点が当てられる。

B. 査察の手順

1. 承認前査察

医療機器製造業者の CP 7382.830 査察だけでなく、このプログラムの付属書 A も参照して、製造工程を評価すること。PMA 対象機器に滅菌済の表示があれば、C.P. 7382.830A の医療機器の滅菌も参照する。その PMA 対象機器が、従来機器の改良である場合、管理手順の変更と改良内容の検証に特に注意を払う。

査察の日程は管区の裁量に委ねられる。しかし、法定の PMA 申請承認期限に当局が間に合うようにしなければならないため、できるだけ早く承認前査察が実施されるよう、あらゆる妥当な努力を尽くすこと。

2. 新しい施設の審査

数件の PMA 申請がからむ大規模な新施設に対しては、特別な調整努力が必要になることもある。FMD-135 が、この分野のガイダンスになっている。

3. 最終 PMA 承認に関する地域／管区の勧告*

- 管区は最終 PMA 承認への同意、または*承認延期を正当化すると思われる、以下のいずれかのような情報の報告を要請されるだろう。
- 当該事業所の査察が進行中で、問題の製品に適用されている工程が対象になっている。

[P.7]

- 健康被害に関する査察、深刻な苦情、またはリコールといった新たな情報があり、当該企業の、GMP および PMA 要件に従って問題の製品を製造する能力に疑問が生じている。
- 最近の違反がないにもかかわらず、特殊な承認前査察が割り当てられておらず、企業の GMP および PMA 要件を遵守して製品を製造する能力と、申請書に列挙された約束が守られていることを保証するために、そうした査察を行う必要があると管区が考えている。

管区は、PMA の最終承認への同意／不同意を求める CDRH の文書に 10 暦日以内に FAX で回答する（情報のコピーを MPQAS 宛に送信）。延期または保留が正当であれば、回答には、承認を延期または保留する根拠を文書で証明するのに十分な情報を盛り込まなくてはならない。個々の文書ごとに回答する必要がある、その複数の回答には管区長が署名するか、あるいは管区長の同意を一度取得することが期待される。

- 通常、新規または代替の製造施設のみに関係する PMA 補足文書は、管区が、新規／代替製造施設は条件を満たしている旨を CDRH に通知してから 1 週間以内に、最終承認が得られる。CDRH が、この状況で管区に最終 PMA 承認への同意を求めることはない。*

4. 市販後査察

- * 市販後査察の主要目的は、承認された PMA 対象機器の製造業者が、機器の安全性および有効性に影響しかねない設計、表示、製造上のあらゆる変更に対して、CDRH の承認を得たことを保証することである。

本査察のもう一つの目的は、製造業者が PMA 対象機器における MDR 規則要件を遵守しているか判定することである（ガイダンスとして C.P. 7382.011 を参照）。

- a. 可能な限り、企業は市販後 PMA 査察開始前に通知されてはならない。
- b. 本査察を開始する前に、企業が、設計、製造工程、品質保証手順のいずれかにおける変更に関する補足情報を提出し、変更が承認されているか、CDRH に確認する。承認前査察割り当て時に確認した CDRH の連絡者に電話すること。
- c. 市販後査察の実施に関する特殊なガイダンスについては、付属書 B を参照する。

5. サンプルの収集

ルーチンのサンプル収集は、このプログラムでは計画されない。

[P.8]

C. 報告

報告要件は、カバー P.1 に列挙されている。

Part IV — 分析

サンプルの収集を要する割り当てでは、分析に使用すべき研究所が指示される。

Part V — 規則上／行政上の戦略

A. 承認前 PMA 査察

FDA は、製造施設（該当する場合、仕様作成者）が現在使用中のすべてのシステムについて、当該の機器の GMP 規則の要件を遵守するよう期待している。GMP 査察の分類に関するガイダンスは、GMP 遵守プログラム（C.P.7382.830）の Part V を参照する。製造業者は、機器の仕様、部品、梱包、表示に設計が正確に反映され、製造工程では、常に承認された設計に適合する機器が製造される（即ち、製造された機器の性能が臨床試験で使用されたプロトタイプと同一になる）ように手順を整備する。*また製造業者は、PMA を保留された特定の機器に関する必要なバリデーション試験をすべて終了していること。企業が、すべての生産工程

の妥当性を証明し終えていなければ、管区長は承認しないよう勧告する。*

GMP の遵守不履行を理由に申請が保留され、また市販されている製品の GMP が満たされていない場合は、その不備が確実に修正されるような措置が講じられなければならない。法的措置が直ちに正当化されるわけではない場合、警告書を発行し、管区が PMA 承認を保留し、然るべきフォローアップを実施するよう勧告した内容を企業に伝えるにとどめる。このような場合、管区による承認の延期または保留の勧告に加えて、警告書のコピーを HFZ-331 に送付する。

また、C.P. 7382.830 の Part V に記載された状況 I の基準を満たす逸脱が査察で確認された場合、その逸脱が当該施設で製造された他の機器に及んでいないため規制措置を模索する準備ができていなくても、管区は承認の保留を勧告する。GMP の重大な逸脱の中には以下が含まれるが、これらに限定されない。

- 正式な品質保証プログラムを構築、文書化していない。
- 品質保証および製造作業の妥当性が証明されておらず、工程または作業パラメータの変動によって、機器が悪影響を受けたり、あるいは結果的に仕様に準拠していない機器を発売したりしかねない。

[P.9]

- 部品、最終機器、工程規格の変更が文書化および承認されていない。
- 適切な記録（履歴簿、原簿など）管理手順が構築および実践されていない。
- 適切な苦情処理プログラムが構築および実践されていない。
- 適切な故障調査プログラムが構築および実践されていない。
- 販売前に機器が最終機器の仕様に適合しているか確認していない。
- 製造工程の拡張に関する書類がない。*
- 虚偽や偽装が示唆される矛盾がある。*

FDA 483 文書のモデルは、付属書 D を参照のこと。調査担当者が認めた逸脱が、市販前 PMA 対象機器に限定されている場合、このような文書を管区から送付する。*

PMA 対象機器が、契約製造業者／滅菌業者によって製造されている場合、PMA 査察に関わる全文書のコピーを申請者に送付する。既に生産されている機器に採用された GMP システムに関して FDA 483 が発行される際、企業プロフィールを更新すること。

B. 承認後 PMA 査察

FD&C 法第 515 項 (e) (1) (E) および第 515 項 (e) (1) (f) の規定に従い、製造業者は、自社の PMA 対象機器に GMP または表示違反が認められるという通知を FDA から受け取ってから「妥当な期間」内に、当該の違反を修正する機会が与えられなければならない。製造業者が「妥当な期間」内の修正を怠った場合、FDA は PMA の承認撤回措置を開始することもある。FDA による違反通知は、FDA-483、管区管理者との会議、警告書、また必要時、行政拘禁、押収、差止命令のいずれかをともなう可能性がある。

市販後査察で、GMP または表示規則違反が認められた場合、最初に選択される措置は、C.P. 7382.830 の Part V で概説されている通り修正である。すべての通知措置の実施後 6 ヶ月以内にフォローアップ査察を計画し、修正されたか判定を下すこと。フォローアップ査察で適切な修正が行われていないことが明らかになれば、管区長は、PMA の承認の撤回および／または法的制裁措置の発動を勧告することがある。

[P.10]

FD&C 法第 515 項 (e) (1) (D) の規定では、製造業者が「再三または故意に記録の保持や報告を怠った」場合に限り、PMA の承認が撤回される可能性がある。PMA 補足文書は、報告書とみなされる。21 CFR 814.39 で規定されている通り、正しく通知せず、PMA 補足文書で CDRH の承認も得ずに、製造業者が大幅な変更を行っていたことが査察で判明した場合、管区は、C.P. 7382.830 の Part V で概説されている通り、最も迅速に必要な措置を勧告する。6 ヶ月後のフォローアップ査察で、企業が、PMA 補足文書で承認を得ずに、安全性および有効性に影響しかねない変更を継続していたことが判明した場合、PMA の撤回が勧告されることもある。

企業が、PMA 対象機器は死亡または重大な傷害の一因になった可能性があるという苦情を 1 件以上受けたことが査察で明らかになった場合、管区は、C.P. 7382.830 の Part V で概説されている通り、苦情をとまなう深刻な問題に必要な最も迅速な措置を勧告する。その措置を実施した後に、管区長が、本法第 515 項 (e) (1) (B) に従い PMA の承認撤回および／または規制措置の実施を勧告することもある。

MDR 規則違反が判明した場合、ガイダンスとして C.P. 7382.011 の Part V を参照すること。

事例の作成

時宜を得た措置の実施を促進するため、規制措置策定における早期段階での然るべき執行課 (Division of Enforcement) との非公式協議が推奨される。

時宜を得た審査の一助とするため、必要とされるすべてのサンプルと他の関係書類に番号を振り、勧告の中でその場所を相互参照できるようにしておかなければならない。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一覧の作成が推奨される。また、以下の指令グループごとのコピーを提供すれば、審査期間が短縮されるであろう。

- 1) 502 (0) — (登録および／またはリスティング)、
- 2) 501 (f) または 502 (o) — (市販後通知)、
- 3) 501 (h)、
- 4) 502 (a) または 502 (f)

Part VI—参考文献、付属書、プログラムの連絡者

A. 参考文献

1. 遵守プログラム 7382.830、医療機器製造業者の査察 (GMP 遵守プログラム)
2. 遵守プログラム 7882.011、重大事故報告 (MDR) 規則の執行

[P.11]

3. 連邦規則集 (Code of Federal Regulation)、Title 21、Part 820 — 医療機器の適正製造基準：

医療機器の製造、梱包、保管、設置に関する適正製造基準の確立に関する規則

4. 改正連邦食品医薬品化粧品法、第 513 項 (a) (1) (c)
5. 連邦規則集、Title 21、Part 860—医療機器の分類手順
6. 現場管理指令 (Field Management Directive) No.135
7. 現場管理指令 No.142
8. IOM 552.2 および 555
9. GWOAP マニュアル、第 15 章、企業プロフィールシステム

B. 付属書

付属書 A — 承認前 PMA 査察の実施ガイダンス

付属書 B — 市販後 PMA 査察の実施ガイダンス

付属書 C — 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

付属書 D — FDA483 文書モデル

C. プログラムに関する問い合わせ先

1. ORA に関する問い合わせ先

- 査察手順や技術的な助言に関する質問は下記へ。
査察業務部 (Investigations Operations Branch、HFC-132)
TEL : (301) 443-3340
- 査察支援に関する質問は下記へ。
国際的プログラムおよび技術支援部 (International Programs and Technical Support Branch、HFC-134)
TEL : (301) 443-1855
または
技術部 (Engineering Branch) ディレクター

[P.12]

WEAC (HFR-NE480)

TEL : (617) 727-5700

2. CDRH に関する問い合わせ先

- 機器の GMP 規則、プロセスバリデーションのガイドライン、PMA の製造方法の欄に記載されている情報の解釈／適用性に関する質問は下記へ。
製造品質保証部 (Manufacturing Quality Assurance Branch、HFZ-332)
TEL : (301) 427-1128
- 遵守プログラムに関する質問は下記へ。

Mary Ann Fitzgerald または Jim Simpson
プログラム策定セクション (Program Development Section)、HFZ-331
プログラム策定および分析部 (Program Development and Analysis Branch)
TEL : (301) 427-1125

- 市販後承認規則の解釈や特殊な PMA 査察割り当てに関する質問は下記へ。

Mary Ann Fitzgerald または Jim Simpson
プログラム策定セクション、HFZ-331
プログラム策定および分析部
TEL : (301) 427-1125

Part VII — 責任官庁

A. 遵守および監視局 (Office of Compliance and Surveillance) の担当業務は以下の通り。

1. 特定機器の製造業者の遵守状態のモニタリング。
2. 必要時、査察割り当ての発行。
3. 現場／本部査察の調整。
4. PMA 申請書の製造方法の欄に、現場による評価を許可できる十分な情報が確実に含まれているようにする。
5. 適宜、違反を犯す事業所の申請書の承認が延期されるように、然るべき機器評価局 (Office of Device Evaluation) の審査スタッフに PMA 査察評価を必ず通知するようにする。

[P.13]

B. 管区／地域事務所の担当業務は以下の通り。

1. CDRH からの要請または管区の裁量に基づいて企業ファイルを審査し、特定企業の安全かつ有効な製品を確実に製造する能力を判定する。
2. 査察を実施して、情報を収集し、企業の安全かつ有効な製品を確実に製造する能力を判定する。
3. 企業の PMA 申請に関し、CDRH の承認、却下を勧告する。

付属書 A

プログラム : 7383.001

承認前 PMA 査察実施に関するガイダンス

1. 製造施設の GMP 査察

ガイダンスとして C.P. 7382.830 と 7382.830A (機器に滅菌済の表示がある場合) を用いて、包括的 GMP 査察を実施する。製造業者が管理状態にあるか判断する。

A. 一般要件

品質保証プログラムを準備し、文書化すること。その品質保証プログラムは、その企業の全

体的な管理の範囲内で、権限系統や通信網をはっきりと規定した上で明確に構築する。品質を左右するすべての業務が、適切かつ継続的に管理されるような方法で編成する。問題発生後の発見よりも、問題の回避を重視する。本プログラムの重要な要件には、以下が含まれる。

- 管理責任者は、品質システムの要件を確実に満たすための明確な権限と責任を持つ。
- 製造業者が品質保証プログラムに導入した基本、業務、要件、規定すべてを、系統的方法かつ、企業の方針や手続きに関する文書にある所定の方法で定義および文書化する。品質に影響する作業の管理、実施、検証を担当するスタッフの責任、権限、相互関係を明確化する。
- 品質目標の実践および達成に要する、十分かつ妥当な資源を確認する。
- あらゆる文書や記録物の正しい識別、配布、収集、保持に関する規定を設ける。

[P.14]

- 機器、製造工程、QA プログラムにおける変更の管理および証明に関する手順を整備する。
- 記録管理の種類と性質を明確にする。

条件を満たした品質プログラムを策定および実行した後は、上層部が参加意欲を保つとともに、機器の生産に携わるすべての人々に品質の重要性を伝えることが、プログラムの継続に重要である。

当該企業について、以下を判断すること。

1. 品質方針を確立しているか。またその方針は上層部が署名しているか。その方針は高品質の機器のみを生産することについて企業の意図を明確化しているか。
2. 品質方針が理解、実践、維持されるような対策を講じているか。例えば、企業は、使用適合性、性能、安全性、有効性、信頼性といった重要な要素に関する目標を決める。
3. 管理者が、然るべき頻度でプログラムの適切性および有効性を査定する手順を確立しているか。管理者の審査には、品質監査の結果に関するアセスメントを含める。

B. 予測的プロセスバリデーション

バリデーションの Protokol、データ、要約を見直し、以下の点を考慮すること。

1. 製造業者の言う、予測的バリデーションを必要とする重要な工程とは何か。製造業者は、他の重要な工程を見落としていないか（重要な工程とは、作業パラメータが不安定で、工程の結果が設定仕様を満足しない可能性があり、また結果をその後の査察または検査で完全にバリデーションできないような、あらゆる作業を指す）。
2. 適格な工程管理が確立されているか（製造工程のモニタリング、統計的工程管理など）。
3. 製造業者が実行回数または製品数の選択に用いている論理的根拠は、条件を満たすバリデーションの実施に相応か。そのバリデーションでは、その工程が再現可能であることが判明したか。すべての許容基準は満たされたか。

4. 企業は、その機器の安全性および有効性に不可欠な製品特性を認識しているか。その製品特性は正しく仕様に反映されているか。仕様が適切であることを保証するために用いられている手段は何か。

[P.15]

5. 製造業者は、各仕様における許容範囲または制限を裏付ける論理的根拠や試験データを持っているか。
6. 様々な製造工程にある機器や最終機器の試験は、信頼性が高く、有意義な結果を確実に取得するために繰り返し実施されたか。
7. 実際に提案された製造工程で製造された機器は、実際または同様の使用状態で性能試験を受け、承認された性能規格と同等であると認められているか。
8. 工程用装置は評価を受け、その工程に必要な範囲内で稼動できることが証明されているか。
9. PMA を保留された機器に工程用装置が必要な場合、較正、メンテナンス、調整に関し、装置操作手順書が作成されているか。工程に影響しかねない極めて重要な装置の特徴を認識しているか。
10. 機器に使用されている梱包は、模擬または実際の出荷、格納、輸送状況で妥当性が証明されているか。その梱包工程は妥当性が証明されているか。
11. 耐用年数がある場合、安定性試験は実施されているか。
12. バリデーションには、SOP や他の文書の検証も含まれていたか。
13. 適正な訓練を受けた適切な人材が特定されているか。

C. 回顧的プロセスバリデーション

「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」は、1987 年 5 月に発表された。1987 年以前は、承認の条件として、プロセスバリデーションは必要とされなかった。PMA が現在保留されている一部の機器は、承認済の PMA 機器に類似しており、承認済の PMA 機器と同一または同様の方法で製造されるであろう。

保留 PMA 機器が、市販機器に類似しており、同一施設の同一工程で製造されるのであれば、市販機器に使用されていた製造工程の回顧的プロセスバリデーションが容認されることもある。そのような場合、製造業者は、製品や使用された製造工程に関する蓄積データを検討することによって、工程や品質保証システムの適切性を検証することを選択した可能性がある。回顧的バリデーションは、予測的バリデーションと同等に複雑になる場合もある。調査対象となるすべての工程と試験を明確にするプロトコルを準備しなければならない。バリデーション試験自体は、調査対象の各工程、試験パラメータ、変数に関し、全データが仕様の範囲内であるかを決定するものである。バリデーション・プロトコル、バリデーション・データ、結論は、すべて EIR に記載して提出しなければならない。

[P.16]

回顧的バリデーションの適切性を検討し、以下の点を考慮すること。

1. 製造業者は、重要な作業をすべて認識し、それにバリデーション試験も含めていたか。
2. 製造工程および品質保証システムに使用されている装置は、適格とされているか。確立された一連の作業仕様と較正スケジュールを合わせる必要があるか。製造工程モニタリングは行われているか、製造工程における各変数に関するデータは存在するか。
3. 機器履歴簿から得られた試験データは定量的か（結果が合否とは逆に別個の数字で表わされているか、など）。製造工程にある機器と最終機器のロットの試験結果をすべて、3回に分けて調査する（異なる3日間または3週間など）。特定の試験の結果にかなり違いがある場合、製造工程の前段階が、再現不可能になることもある。必要書類を収集すること。
4. 1年以上前に市販された、同様の数種の PMA 機器の管理変更履歴を調べる。設計または製造工程における重大な変更はすべて、実施される前に妥当性が証明されていたか。製造業者は、変更が原因と考えられる新たな問題を認識していたか。
5. 1年以上前に市販された、同様の数種の PMA 機器の苦情ファイルと修理サービスについて調べる。製造業者は、修理、返却、苦情に関する動向分析を行っているか。製造業者による動向分析に、品質保証システムの1種類以上の処理手順の様式または適切性を再検討する必要性を示す分析はあるか、あれば製造業者は再検討したか。再検討していなければ、製造業者がそうしないことを正当とする理由は何か。

付属書 B

プログラム：7383.001

市販後 PMA 査察実施に関するガイダンス

- 市販後 PMA 査察は、PMA 承認後 8 ヶ月以降 12 ヶ月以内に実施される。市販後査察の主要目的は、PMA 機器の製造業者が機器の設計、表示（新しい、または異なる用途）、製造工程設計における重大な変更について（補足文書により）承認を得たことを保証することにある。もう 1 つの重要な側面は、苦情記録、修理／サービス記録、返却、信用記録に記載されている機器の故障が有るか判断することである。

[P.17]

I. 査察の準備

- A. PMA 承認後約 7 ヶ月後に、HFZ-331 は、PMA の製造方法の欄（企業が承認前査察で受け取らなかった場合）のみならず、企業から提出された設計、製造方法、品質保証のいずれかの変更に関する PMA 補足文書を管区に送付する。また HFZ-331 は、PMA 対象機器に関係するあらゆる MDR 報告のコピーも送付する。調査担当者は査察直前の MDR データベースのチェックも検討すること。
- B. 通常の状態では、査察の準備目的で製造業者に連絡してはならない。市販後査察は抜き打ちで実施する。

II. 査察ガイダンス

- A. 製造業者の苦情ファイルを見直すこと。企業が、苦情ファイルに含まれない苦情を保持している場合、保証書ファイル、修理／返却物ファイル、法律ファイルといったその他潜在的な苦情の温床を調査する。製造業者が苦情、修理、その他返却された PMA 機器に

関する動向分析を行っているか判断する。

製造業者が動向分析をどの程度実施できるかは、ユーザーから受けた報告の数次第である。数件の報告しか受けていなければ、主要部品の問題、製造方法の問題、設計または製造工程が変更される必要があったであろう元の機器の設計の問題のいずれかを示唆する報告に関する企業の評価について調査する。設計、部品、製造工程、または品質保証システムにおけるいかなる変更についても説明し、文書化する。機器の稼動部品、あるいは製造方法および／または品質保証における管理機構として使用されているソフトウェアの変更には特に留意すること。

製造業者の苦情処理の再検討や MDR 手順の手引きとして MDR 報告を使用するには、ガイダンスとして C.P. 7382.011 を参照のこと。

- B. PMA 承認以後、製造業者が行った変更について調査する。各変更には、その理由が記録されている必要がある。
1. 製造業者は、経済的事由、製造方法の単純化、または機器の外観の変更を目的として、変更を行ったか。
 2. そうした変更を行った場合、製造業者は、機器の安全性および有効性に影響が及ばないような適切な段階を踏んだか。その変更が安全性や有効性に悪影響を及ぼすおそれがある则认为る根拠があれば、それを文書化する。
- C. 製造業者が、設計、製造工程、品質保証システムをいずれも変更していなければ、限定型 GMP 査察を実施する。製造業者は変更を行っていたが、その文書化および管理が不適切と思われる場合、包括型 GMP 査察を実施する。限定型および包括型査察に関するガイダンスは、C.P. 7382.830 を参照のこと。
- D. CDRH に提出するため、現在の市販機器に貼付されている表示のコピーを収集する。

[P.18]

付属書 C

プログラム : 7383.001

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、1987 年 5 月
(1990 年 5 月再版)

作成: 医薬品評価研究センター、生物製剤評価研究センター、医療機器・放射線保健センター、
食品医薬品局

保管: 食品医薬品局

医薬品評価研究センター

遵守局

製造方法および製品品質課 (Division of Manufacturing and Product Quality) (HFD-320)

5600 Fishers Lane

Rockville, Maryland 20857

プロセスバリデーションの一般原則

I. 目的

本ガイドラインでは、FDA が、ヒトや動物の医薬品および医療機器の製造におけるプロセスバリデーションの望ましい要素と考える一般原則について概説する。

II. 範囲

本ガイドラインは 10.90 項 (21 CFR 10.90) に基づいて公布され、医薬品や医療機器の製造に適用されている。法的要件ではなく、FDA に容認される一般的な適用性の原則および慣行について述べたものである。FDA の受容性を確認するために本ガイドラインに頼ってもよいし、異なる手順に従ってもよい。異なる手順を用いる場合、後に容認できないと決定される可能性もあるその業務に要する金銭や労力の浪費を防ぐため、事前に FDA とその件について議論してもよいが、これは義務ではない。要するに、本ガイドラインには、医薬品や医療機器のプロセスバリデーションで、FDA に容認される原則と慣行が記載されており、あらゆる場合において、法律を遵守するために使用される原則および慣行について述べたものではない。

[P.19]

本ガイドラインは時折改正される。本文書および以後の修正について関係者からの意見を募集している。意見書は、食品医薬品局記録管理部門 (Dockets Management Branch、HFA-305 : Room 4-62, 5600 Fishers Lane Rockville, Maryland 20857) へ提出する。受理された意見は、同部門で閲覧できる (月～金曜の午前 9 時～午後 4 時)。

III. 導入

プロセスバリデーションは、21 CFR Part 210、211 の最終医薬品に関する現行適正製造基準規則、21 CFR Part 820 の医療機器の適正製造基準規則の要件であることから、医薬品や医療機器の製造に適用可能である。

複数の企業が、プロセスバリデーションの要件の遵守について具体的に示すべきことを示す明確なガイダンスを、FDA に求めていた。本ガイドラインは、FDA にバリデーションプログラムで容認される部分とみなされている、プロセスバリデーションの要素や概念について論じたものである。本文書に掲載されているバリデーションの構成要素は、すべてを包括するものではない。FDA は、非常に多様な医療品 (薬剤や医療機器)、工程、製造施設があるため、適用可能な特定のバリデーション要素のすべてを、1 つの文書にまとめるのは不可能であると認識している。しかし、広範な概念の中には一般的な適用性を持つものが幾つかあり、製造業者が製造工程の妥当性を検証するガイドとして十分利用することができる。一部のプロセスバリデーションの要件は、医薬品の性質 (例、滅菌対非滅菌) や工程の複雑さなどの要素によって変わるが、本文書で述べる広範な概念は、一般的な適用性を持ち、プロセスバリデーションに対する包括的なアプローチを構築する、許容範囲の枠組みを提供するものである。

定義

据え付けの適格性確認 (Installation Qualification) — 工程装置や補助システムが、設定された制限および範囲内で、一貫して稼動できるという信頼性を確立する。

工程稼動適格性の確認 (Process performance qualification) — 工程が効率的で再現可能であるという信頼性を確立する。

製品性能適格性の確認 (Product performance qualification) — 然るべき検査により、規定の工程で生産された最終製品が、発売に必要な機能性や安全性の条件をすべて満たしているという信頼性を確立する。

予測的バリデーション — 新製品、または製品の特徴に影響する可能性のある修正を行った製造工程で生産された製品について、販売前に実施されるバリデーション。

[P.20]

回顧的バリデーション — 蓄積された生産、検査、管理データに基づく、既に販売されている製品の工程に関するバリデーション。

バリデーション — 規定の工程で、所定の仕様および品質特性に適合する製品を一貫して生産することを高度に保証する、裏付けられた証拠を明らかにする。

バリデーション・プロトコル — 試験パラメータ、製品の特徴、製造装置、容認される試験結果の構成要素に関する決定点を含めた、バリデーションの実施方法について述べた計画書。

最悪の場合 — 理想的な状況に比べて、工程の不備または不良品が生じる可能性を最も高めるような、標準実施要領の範囲内も含めた、上下の処理限界や環境を網羅する一連の状況。そのような状況が、必ずしも不良品や工程の不備をもたらすとは限らない。

付属書 D

医療機器製造業の経営者の氏名

医療機器製造業者の名称

100 FDA Drive

New York, NY 55555

****殿

1991年9月5～11日の期間に、FDAのNester Butinsky調査技術官が貴社の査察を実施しました。査察は、ニューヨーク管区がGianturco-Roubin Coronary Flex-Stent (GRBS)のPMA730000承認に同意するかを判断するために実施しました。現在このPMAは、FDAの医療機器・放射線保健センターで検討中です。

Butinsky調査技術官による所見の結果、FDAニューヨーク管区は、CDRHは今回のGRBSの承認を保留するよう勧告しています。これは、FDA 483の査察観察結果 (Inspectional Observations)の欄に記載され、品質保証管理者 R.U. Readyに提示された所見を踏まえています。ご参考までにFDA 483のコピーを同封しました。

FDA 483の査察観察結果の欄で、貴社に通知された問題を修正、解決したことを文書で証明する必要があります。当方は、貴社から証明書を受理した後、その状態の修正を確認する査察を計画する予定です。修正が行われたことが書面で確認されなければ、貴社の申請の承認は引き続き保留されます。

管区長

[P.21]

ニューヨーク管区

同封物

CC:

IV. 一般概念

製品の品質は、良質な部品や素材の選択、適切な製品および工程設計、工程管理、工程上や最終製品の試験といった数多くの要素に対する細心の注意によって保証される。現在の医療機器は複雑になっているため、いくつかの理由で、通常の最終製品試験だけでは製品の品質を十分保証できないことが多い。最終製品試験によっては、感度に限界がある（注1）。製造工程が適切であることを示すために破壊試験が必要な場合もあれば、最終製品試験では当該製品に含まれる安全性および有効性に影響を及ぼしかねない変動性が完全に明らかにならない場合もある（注2）。

品質保証の基本原則は、目標として、用途に合った商品を生産することである。そうした原則は、以下のような内容である。

- (1) 品質、安全性、有効性はその製品に設計され、備わっていなければならない。
 - (2) 最終製品で、品質を査察または試験することは不可能である。
 - (3) 製造工程の各段階を管理して最終製品があらゆる品質および設計仕様を満たす確率をできるだけ高めなければならない。
- プロセスバリデーションは、上記の品質保証目標を確実に達成するための極めて重要な要素である。

工程および工程管理の両方における念入りの設計とバリデーションによって、製造業者は、連続したロットから製造された全ユニットが仕様を満たしているという高い自信を形成できる。妥当性が証明された工程では、工程上の製品や最終製品の集中的な試験への依存度が低下する。ほとんどの場合、最終製品の試験は確実な品質保証目標の達成において最も重要である。即ち、バリデーションと最終製品の試験は互いに矛盾しない。

[P.22]

FDA は、プロセスバリデーションを以下のように定義している。

プロセスバリデーションとは、特定のプロセスが事前に定められた規格および品質特性に合致する製品を一貫して製造できることを高度に保証する根拠を示す文書の作成を指す。

製造業者が、実行すべき手順（や試験）および収集すべきデータを明記したバリデーション・プロトコルを文書で作成することが重要である。データ収集の目的を明確にし、事実を反映したデータを細心の注意を払って正確に収集しなければならない。プロトコルでは、再現性の実証に十分な反復工程運転回数を定めるとともに、連続運転における変動性の正しい指標を提示する。こうした運転の試験条件には、理想的な状況に比べて、工程の不備または不良品が生じる可能性を最も高めるような、標準実施要領の範囲内も含めた、上下の処理限界や状況を網羅すること。そのような状況は、「最悪の場合」の状況として広く知られる（時に「最適な挑戦」の状況と呼ばれる）。バリデーションの記録には、原料の適切性、装置およびシステムの性能や信頼性を示す証拠を盛り込むこと。

重要な工程の変動をモニタリングし文書化する。モニタリングによって収集したデータを分

注1 例：USP XXI は「滅菌済み製品から選んだ個別ユニットの特定の割合について滅菌試験のサンプリングを行っても、試験されていないすべてのユニットが完全に滅菌済みであることの証明にはならない」としている。

注2 例：目視による査察で、結果として幼児保温器の故障に繋がった構造上の溶接不備を発見できなかったという事例がある。その不備は、破壊試験または高価な試験装置でなら発見できたかもしれない。

析すれば、運転ごとの工程パラメータの変動性が明らかになり、その装置や工程管理が製品仕様を満たすのに適切か否かははっきりするだろう。

プロセスバリデーションでは、特に品質特性や変動性が容易に判断できるような場合、最終製品および製造工程試験のデータが有用となる可能性がある。最終（または工程上の）試験である特性が適切に測定できない場合、プロセスバリデーションは、まず製造に採用されている各システムの適格性と、各種システムの相互作用の検討から始める。

V. 最終医薬品における CGMP 規則

プロセスバリデーションは、最終医薬品における現行適正製造基準規則、21 CFR Part 210、211 で総括的および具体的に要請されている。その要件の例を情報として下記に挙げるが、すべてを網羅しているわけではない。

プロセスバリデーションの要件は、211.100 項「手順書；逸脱」で総括的に規定されている。以下はその一部である。

「医薬品にあると主張または断言される特性、強み、品質、純度が確実に備わるように設計された生産および工程管理に関する手順を文書化すること。」

[P.23]

CGMP 規則の幾つかのセクションでは、バリデーションの要件が具体的に述べられている。以下は、当該セクションの一部からの抜粋である。

211.110 項、工程上の原料や医薬品のサンプリングおよび試験。

- (a) 「... 生産物のモニタリングと、工程上の原料や医薬品の性質にばらつきが生じる原因になると考えられる製造工程の性能のバリデーションを行うために、管理手順を確立すること。」（太字部分は強調として追加）

211.113 項、微生物学的汚染の管理

- (b) 「滅菌済とされている医薬品の微生物学的汚染を予防するために考案された、然るべき手順書を作成し、準拠する。そのような手順には、あらゆる滅菌工程のバリデーションも含めること。」（太字部分は強調として追加）

VI. 医療機器における GMP 規則

プロセスバリデーションは、医療機器の GMP 規則で要請されている (21 CFR Part 820)。820.5 項では、すべての最終機器製造業者に以下を求めている。

「... 製造された特定の機器に適した品質保証プログラムを準備し導入する...」

820.3 項 (n) で定義されている品質保証は以下の通りである。

「... 最終機器の製造に使用された工程の質に対する信頼を検証するために必要なあらゆる活動。」

特定の工程に適用する場合、プロセスバリデーションは、意図された品質特性に合致する製品を常に生産できる工程であるという信頼を構築するのに不可欠な要素である。