

信頼性調査における注意点

医療機器調査・基準部

医療機器信頼性保証課

調査専門員

水上 真喜

本日の内容

1. 関連する法規及び通知について
2. 非臨床試験信頼性適合性書面調査の業務の流れ
3. 適合性書面調査の確認内容について
4. 通知改正による変更点について
5. 適合性書面調査において確認された事例

1. 関連する法規及び通知について

厚生労働省令で定める基準

1. 医療機器GLP

「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」

(平成17年3月23日 厚生労働省令第37号、改正平成20年厚生労働省令第115号、平成26年7月30日 厚生労働省令第87号)

2. 医療機器GCP

「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」

(平成17年3月23日 厚生労働省令第36号、改正平成21年厚生労働省令第68号、平成24年12月28日厚生労働省令第161号、平成25年2月8日厚生労働省令第11号、平成26年7月30日厚生労働省令第87号、平成28年7月21日厚生労働省令第128号)

3. 医療機器GPSP

「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」

(平成17年 3月23日厚生労働省令第38号)

4. 申請資料の信頼性の基準

(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（以下、施行規則）の第114条の22、第114条の42)

- **正確性**：試験結果に基づき正確に作成されていること
- **完全性、網羅性**：有効性・安全性等を疑わせる調査結果が得られた場合、当該結果について検討され、記載されていること
- **保存性**：根拠となった資料が保存されていること

調査の方法

薬食機参発1121第27号 平成26年11月21日 「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続き等について」の一部改正について

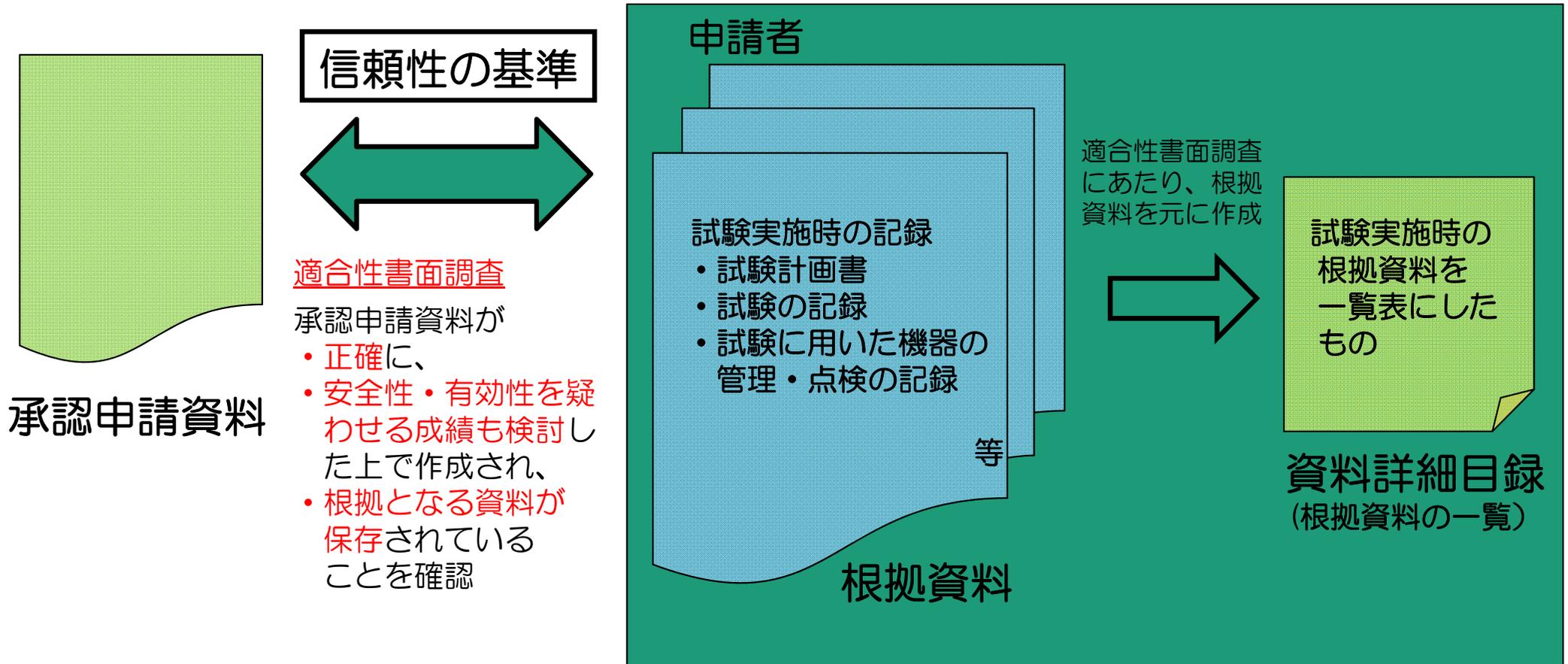
(別添) 医療機器承認申請資料適合性書面調査実施要領 (その2)

2. 調査の方法

厚生労働省及び機構は、承認申請資料が医療機器GLP及び申請資料の信頼性の基準に従って収集され、かつ、作成されたものであるか否かについて、当該資料の根拠となった資料（以下「**根拠資料**」という。）に基づき、調査を実施する。

2. 非臨床試験信頼性適合 性書面調査の業務の流れ

適合性書面調査（非臨床試験）とは



適合性書面調査の実施にあたり、根拠資料及び資料詳細目録を申請者から機構に提出することが必要

非臨床試験の適合性書面調査について

適合性書面調査実施

信頼性基準を満たしていることが確認できる

なるほど！



信頼性基準を満たしていることが確認できない



チーム検討会で検討

チーム検討会とは？

調査員が確認した疑義事項等を課長補佐も含めて検討・共有するために行われる（原則週2回）

- 調査方針の確認
- 照会事項回答の検討
- 相談案件の回答方針の決定 などなど



信頼性基準を満たしていることが確認できる

適合性書面調査終了

調査方針・照会回答等に関する判断は全て医療機器調査・基準部として対応しております

3. 適合性書面調査の確認内容 について

医療機器 適合性書面調査（非臨床試験）の 円滑な実施のための留意事項

（平成30年2月9日 事務連絡）

機構HPで公開中

<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0002.html>

※日本語版、英訳版

「医療機器審査迅速化のための協働計画」より
信頼性調査については、申請者側は信頼性調査が円滑に実施できるよう、必要な関係資料を申請前に準備するなどの対応を行うとともに、行政側は審査の過程で速やかに調査を実施する。

○概要

- ・非臨床試験の適合性書面調査の対象となる根拠資料について、申請者が特に事前に確認できるように、重要なポイントをまとめたもの

○目的：適合性書面調査の円滑な実施（準備段階から調査終了まで）

①調査内容の理解の普及：調査内容の見える化



②申請前の自己点検：必要な根拠資料等の準備

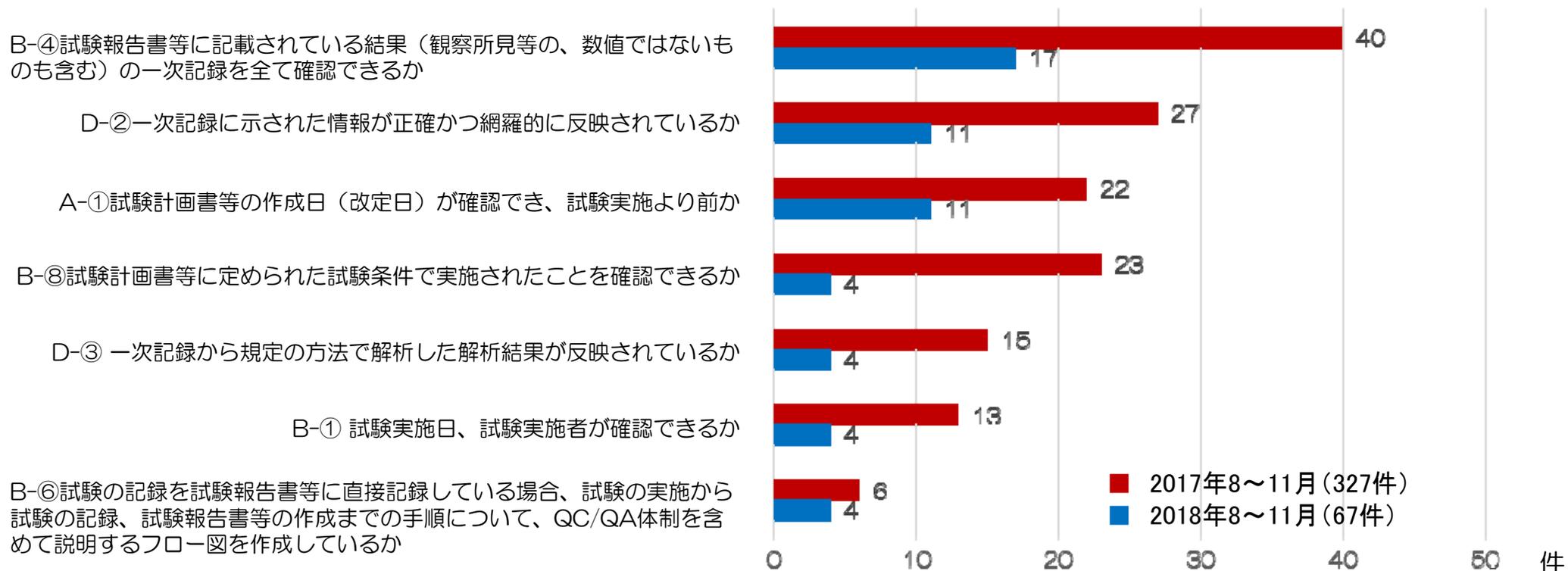


③調査に要する時間の短縮化：調査に係る照会事項の軽減

※留意事項について不明な点は、全般相談等の対面助言制度で対応可能

医療機器 適合性書面調査（非臨床試験）の円滑な実施のための留意事項に係る照会事項について

留意事項別の照会事項発出件数（上位項目）



	2017年8～11月	2018年8～11月
調査対象品目数	242	226
照会事項発出品目数	144	48
留意事項別の照会事項件数	327	67

2017年と2018年の同時期を比較して、照会事項件数は大幅に減少しています。

PMDA信頼性保証業務のホームページ①

 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

文字サイズ 標準 大 特大 > 日本語 > English

サイトマップ

PMDAについて

安全性情報 回収情報 等 添付文書等 検索

医療用医薬品 医療機器 一般用・要指導医薬品 体外診断用医薬品

サイト内検索 検索

よくみるページ一覧 問い合わせ窓口 各種様式ダウンロード 地図・交通案内

訪問者別メニュー
おすすめのコンテンツをご案内します

製品種類別メニューに切替

一般の方向け 医療従事者向け アカデミア向け 企業向け

医薬品副作用被害 救済制度

お薬を使うすべての方に
知ってほしい制度です。



医薬品副作用被害 救済制度

出前講座 受付中 医薬品副作用被害 救済制度

PMDAで働く。 技術専門職職員募集

第1回一般向け公開シンポジウム 2018年10月21日(日)
知っておきたい「くすり」の話

承認審査関連業務 安全対策業務 健康被害救済業務 レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 国際活動 (ICH・IMDRF・HBD)



PMDA信頼性保証業務のホームページ②



このページをよくみるページ一覧に追加する

ホーム > [審査関連業務](#)

審査関連業務

審査関連業務の概要

■ [PMDAで行う審査関連業務](#)

詳細な情報はこちらからご覧ください

相談業務

治験計画や申請時に必要な資料等について、開発段階から様々な助言を行っています。大学やベンチャー企業等向けに開発ロードマップや開発初期から必要な試験・治験に関する助言(RS総合・戦略相談)も行っています。

治験関連業務

被験者の安全確保の観点から、治験計画届に対する調査を行っています。

承認審査業務(申請、審査等)

医薬品、医療機器、再生医療等製品などの製造販売承認に関する審査を行っています。

信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP)

製造販売承認等が申請された品目について、試験・治験がGLP・GCP等に基づき実施されているか、申請資料の信頼性の基準に適合しているかを調査しています。



PMDA信頼性保証業務のホームページ③



このページをよくみるページ一覧に追加する 本文のみ印刷する

ホーム > 審査関連業務 > 信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP)

ホーム→審査関連業務→信頼性保証業務 (GLP/GCP/GPSP)

→GCP実地調査/適合性書面調査

① 医療機器のGCP実地調査/適合性書面調査

- ・調査の手順、留意事項 など

② チェックリスト、管理シート等

- ・医療機器GCP適合性調査チェックリスト
- ・資料詳細目録記載例
- ・医療機器 適合性書面調査 (非臨床試験) の円滑な実施のための留意事項 など

③ 各種関連通知

- ・医療機器GCP省令 など



れら... 信頼性保証業務となっております。なお、優先相談品目に該当する品目は、承認申請前に基準適合性に関する対面助言である「信頼性基準適合性相談」の申し込みができます。

図1. 信頼性保証業務のフローチャート

PMDA相談業務のホームページ

ホーム > 審査関連業務 > 相談業務 > 対面助言・事前相談(治験相談・簡易相談)等 > 医療機器・体外診断用薬

審査関連業務
■ 審査関連業務の概要
■ 相談業務
■ 対面助言・事前相談(治験相談・簡易相談)等
■ 医薬品・医薬部外品
■ 医療機器・体外診断用薬
■ 相談区分一覧
■ 対面助言のうち対面助言準備相談
■ 対面助言のうち治験相談等
① ■ 対面助言のうち信頼性保証部関連
■ 対面助言のうち品質管理部関連
■ 簡易相談
② ■ 全般相談、同時申請相談、対面助言フォローアップ相談

医療機器

はじ

医療機器

・ [革

PMD

療機器

る革

・ [独

成24

・ [独

区

相談

・ 対面

・ 対面助

・ 対面助言の

・ 対面助言のうち信頼性保証部関連

対面助言のうち品質管理部関連

ホーム→審査関連業務→相談業務

→対面助言・事前相談（治験相談・簡易相談）等

→医療機器・体外診断薬

① 医療機器対面助言

- 医療機器GCP/GLP/GPSP相談
- 医療機器信頼性基準適合性調査相談
- 医療機器使用成績評価適合性調査相談
- 医療機器レジストリ活用相談
- 医療機器レジストリ信頼性調査相談

② 医療機器の全般相談

4. 通知改正による変更点について

改正通知

【理事長通知】

「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて」（令和元年5月7日付け薬機発第0507011号）

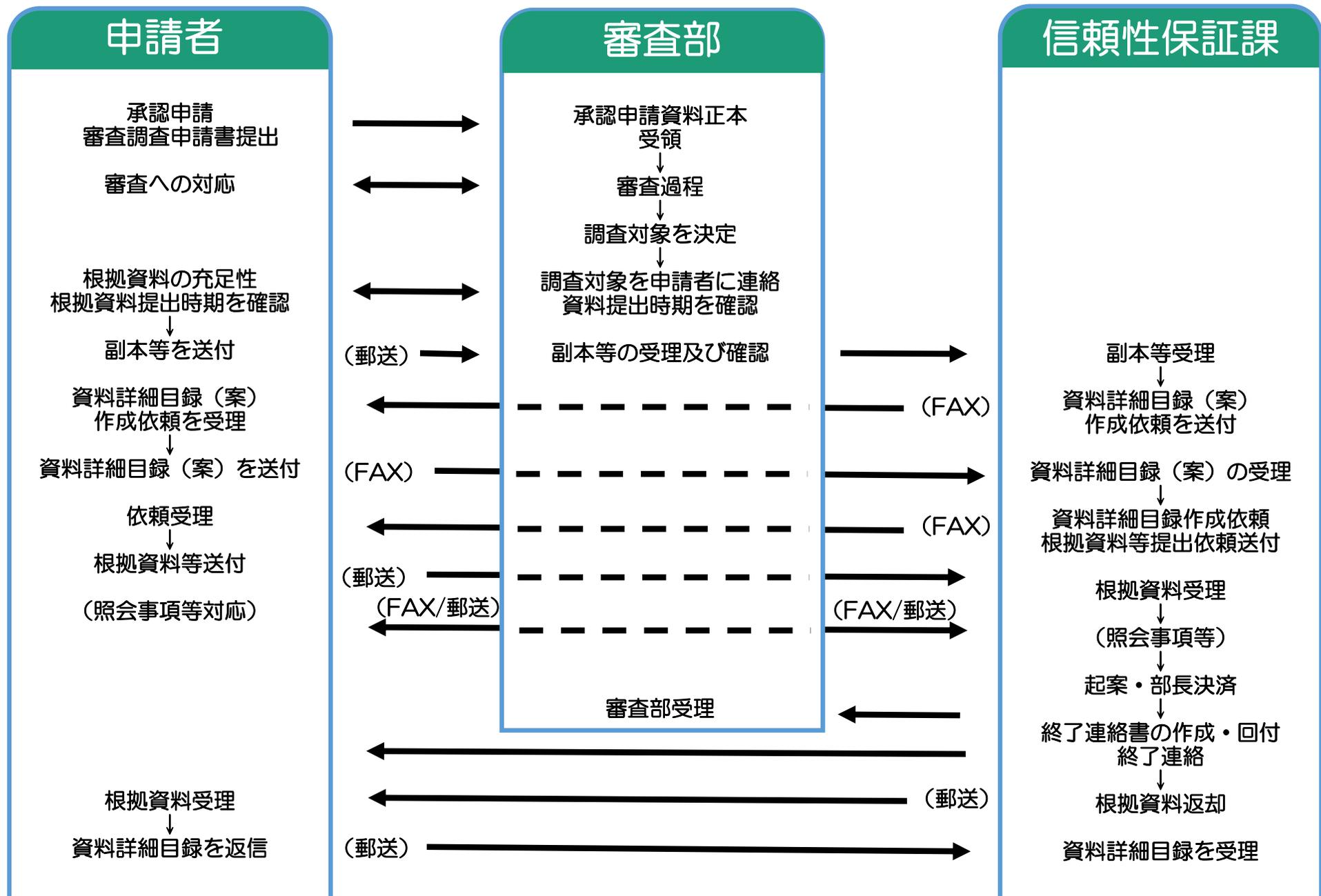
「医療機器の臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて」（令和元年5月7日付け薬機発第0507012号）

「医療機器の再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及びGPS実地調査の実施手続きについて」の一部改正について（その3）（令和元年5月7日付け薬機発第0507013号）

【センター長通知】

「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きに関するQ&A」について（令和元年5月7日付け薬機審長発第0507001号）

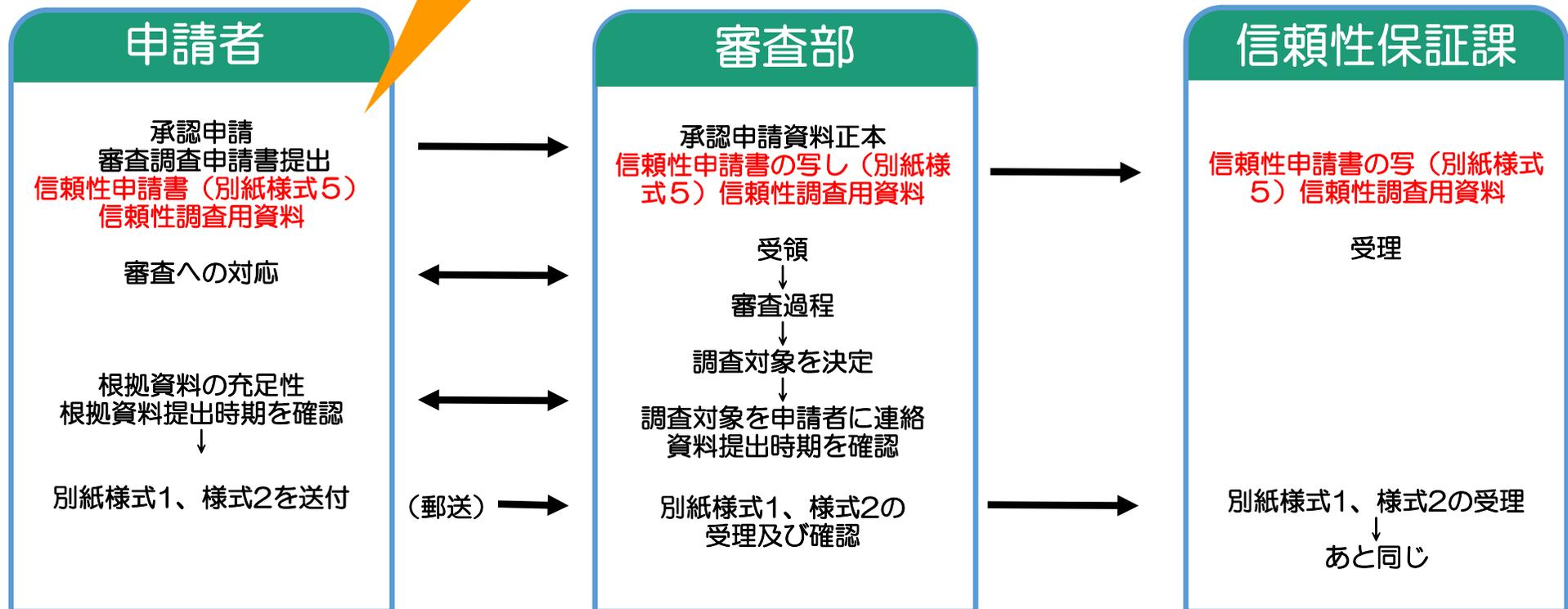
医療機器信頼性調査のフローチャート（これまで）



注) 資料詳細目録（案）を省略する場合は、本作業を省略する。

信頼性調査のフローチャート（申請時に提出パターン：選択制）

信頼性調査用資料を申請時に提出することを可能にしました。
（選択制）



「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて」
（令和元年5月7日付け薬機発第0507011号）

様式等の変更点（その1：別紙様式5（新様式））

別紙様式5

(元号)〇年〇月〇日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査業務部 業務第二課 宛

[申請者名]

改良医療機器（臨床なし）及び後発医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施に係る信頼性調査用資料の提出について

(元号)〇年〇月〇日付で医療機器製造販売承認申請（承認事項一部変更承認申請を含む。）しました【販売名】に係る適合性書面調査に際して、以下に示す信頼性調査用資料を別添のとおり提出いたします。

<信頼性調査用資料等>

信頼性調査用資料（審査用資料の写し）

ア 添付資料	1部
イ 別添資料（試験成績書等）	1部

上記ア及びイをCD-ROM等の電磁的記録媒体で提出するため、ウイルスチェック済であることを説明した文書も併せて提出致します。

<連絡先>

会社名	:
部署名	:
担当者名	:
TEL	:
FAX	:

審査業務部受領

申請時に別紙様式5及び下記資料を提出することにより、信頼性調査の資料を作る手間を削減できます。

信頼性調査用資料
（審査用資料の写し）

- ア 添付資料
- イ 別添資料（試験成績書等）

業務部で受領印を押印することにより、提出されたことを確認します。

「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて」
(令和元年5月7日付け薬機発第0507011号)

目録案の省略

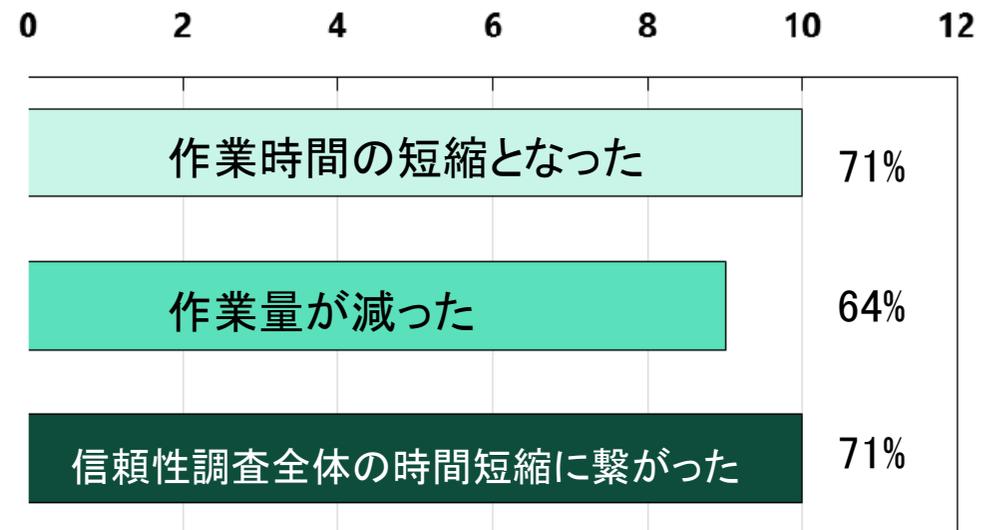
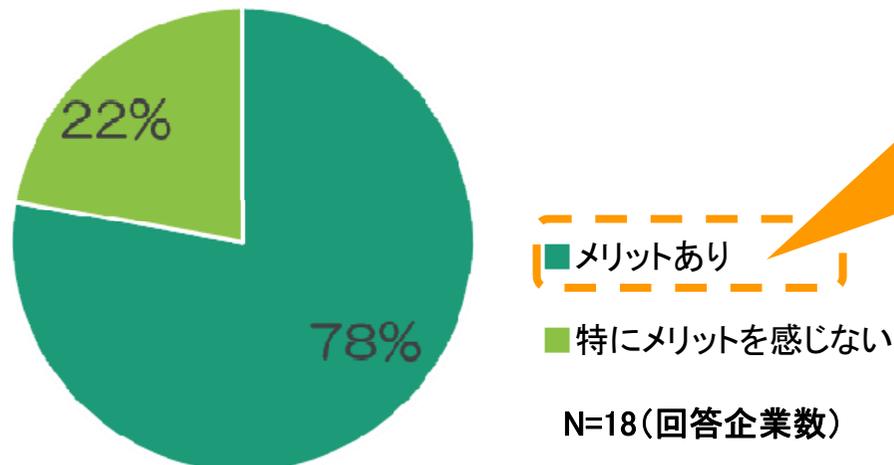
背景・目的

非臨床試験に対する適合性調査の効率化を目的として、医療機器業界と信頼性調査ワーキンググループを設置し具体的施策を検討してきた。

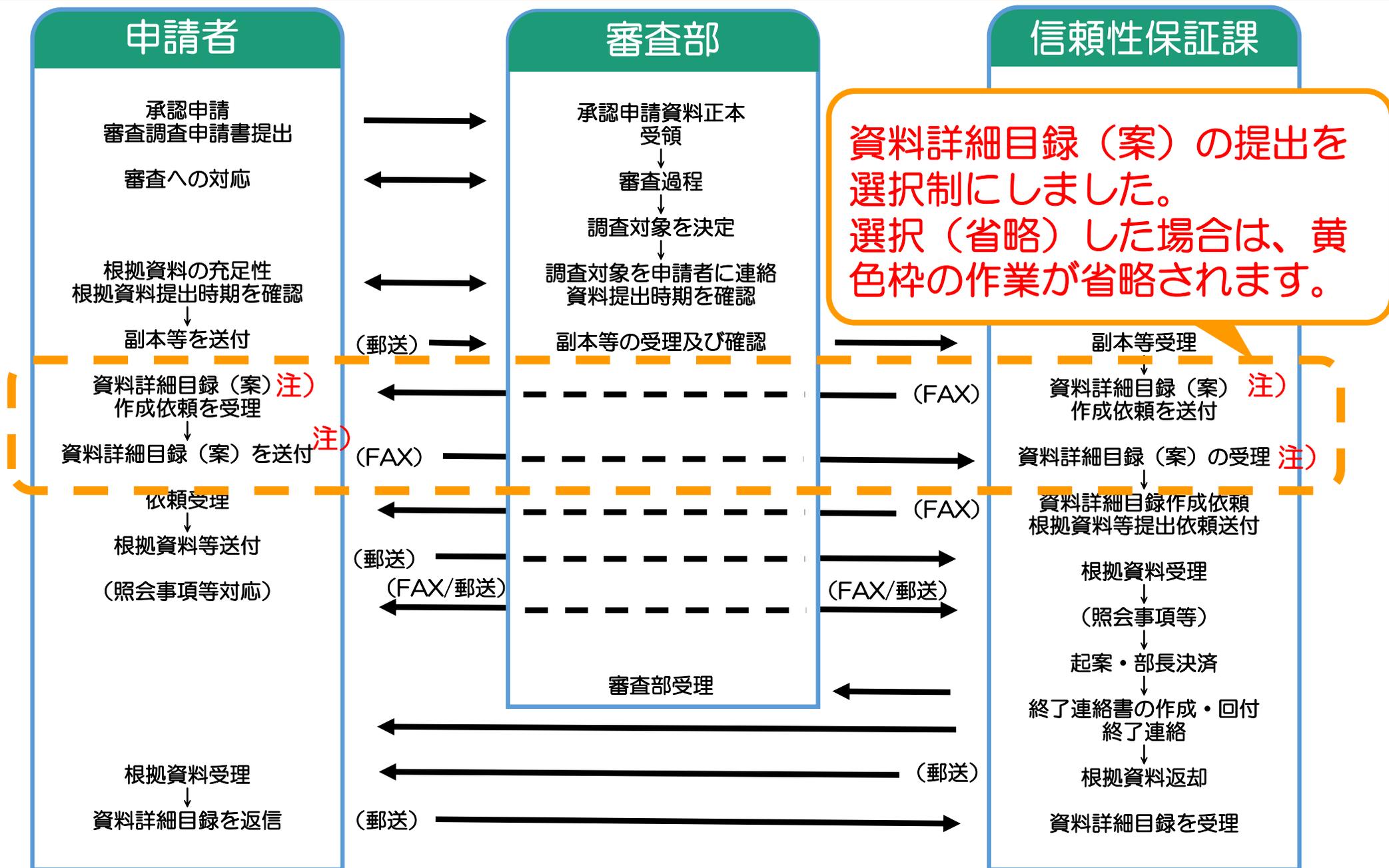
その中で、これまでは資料詳細目録の提出に先立ち、資料詳細目録(案)の提出を依頼しているが、当該資料詳細目録(案)の作成及び提出については、過去に同様な調査を受けているなどの理由から作成ステップは不要という意見をいただいた。一方、適合性調査に不慣れな企業においては、提出資料を把握する意味合いとして必要ではないかという意見も頂戴した。

そのため、非臨床試験に関する適合性調査において、資料詳細目録(案)の省略（任意）を試行的に行い、参加された企業に対してアンケートを実施した。

結果



目録案の省略パターン



注) 資料詳細目録 (案) を省略する場合は、本作業を省略する。

資料詳細目録（案）省略

様式2

(元号) 年 月 日 作成

信頼性調査依頼書

申請者記入欄 (太枠内にご記入・ご選択下さい。)	
受付番号	*該当する場合はチェックをつけてください。 <input type="checkbox"/> 後発医療機器
申請者名 販売名 調査対象の資料名 試験実施施設名 試験実施時期	
資料詳細目録(案)の提出予定時期	<input type="checkbox"/> 資料詳細目録(案)省略 *過去に同様な調査を受けているなどの理由から資料詳細目録(案)の作成を不要と判断する場合は、上記ボックスにチェック印を記入して下さい。 *製造工程等の問い合わせ中の場合は、「現在〇〇への確認中」と記載することも可也。
従属資料*の提出予定時期	*製造工程等の問い合わせ中の場合は、「現在〇〇への確認中」と記載することも可也。
<input type="checkbox"/> 初回提出の劇本等 <input type="checkbox"/> 劇本等の提出が2回目以降	
備考	以下に該当する場合、○で囲んでください。 優先審査品目（オーファン含む）、迅速審査品目、特定一家、○貯 信頼性調査用資料提出済み

*本表申請資料の従属資料として、試験計画に関する記載（試験操作の手順書）試験の記録（試験ノート、ワークシート、チャート、チェックリスト、試験成績を記入したメモ等）、機器の管理・点検の記録（校正証明書等）等が添付される。

機構審査部記入欄		①～⑧を記入▼
迅速審査への該当性	①迅速審査に該当する（○貯・特定一家・迅速審査等） ②迅速審査に該当しない。	
同時承認の品目の有無	③同時承認の申請品目はない ④同時承認の申請品目がある（備考欄参照）	
調査対象の種類	⑤生物学的安全性の評価を行う試験 ⑥製造工程中に含まれる試験 ⑦上記以外の試験	
内容確認	⑧劇本等に信頼性調査を受けるべき資料がすべて含まれている（申請時に信頼性調査資料提出済みとなっている）。 ⑨劇本等に信頼性調査を受けるべき資料が含まれていない（あるいは改訂を要する）ので、再提出を要請中である。	
確認日（審査担当者）	()	
備考		

□ 資料詳細目録(案)省略

* 過去に同様な調査を受けているなどの理由から資料詳細目録(案)の作成を不要と判断する場合は、上記チェックボックスにチェック印を記入して下さい。

資料詳細目録（案）の提出を省略する場合、チェックボックスにチェックをすることとしました。

「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて」

（令和元年5月7日付け薬機発第0507011号）

「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きに関するQ&A」について（令和元年5月7日付け薬機審長発第0507001号）

校正記録の取扱い・GLP適合施設での試験の取扱い^{注)}

Q8:

「機器の管理・点検の記録」とは、例えばどのような場合に資料の提出が求められるのか。

A8:

例えば、特殊な測定機器を使用する場合や検量線などにより測定結果の妥当性を示す場合などは、校正証明書や校正の記録などを必要に応じ求める場合があります。また、日常的な点検により信頼性を担保している場合には、点検記録等を必要に応じ求める場合があります。なお、これらの記録は、試験実施時に有効であったものを提出してください。

Q10:

GLP適合施設でのGLP試験が選定された際には、どのような資料を提出する必要があり、資料詳細目録にはどのような記載が必要か。

A10:

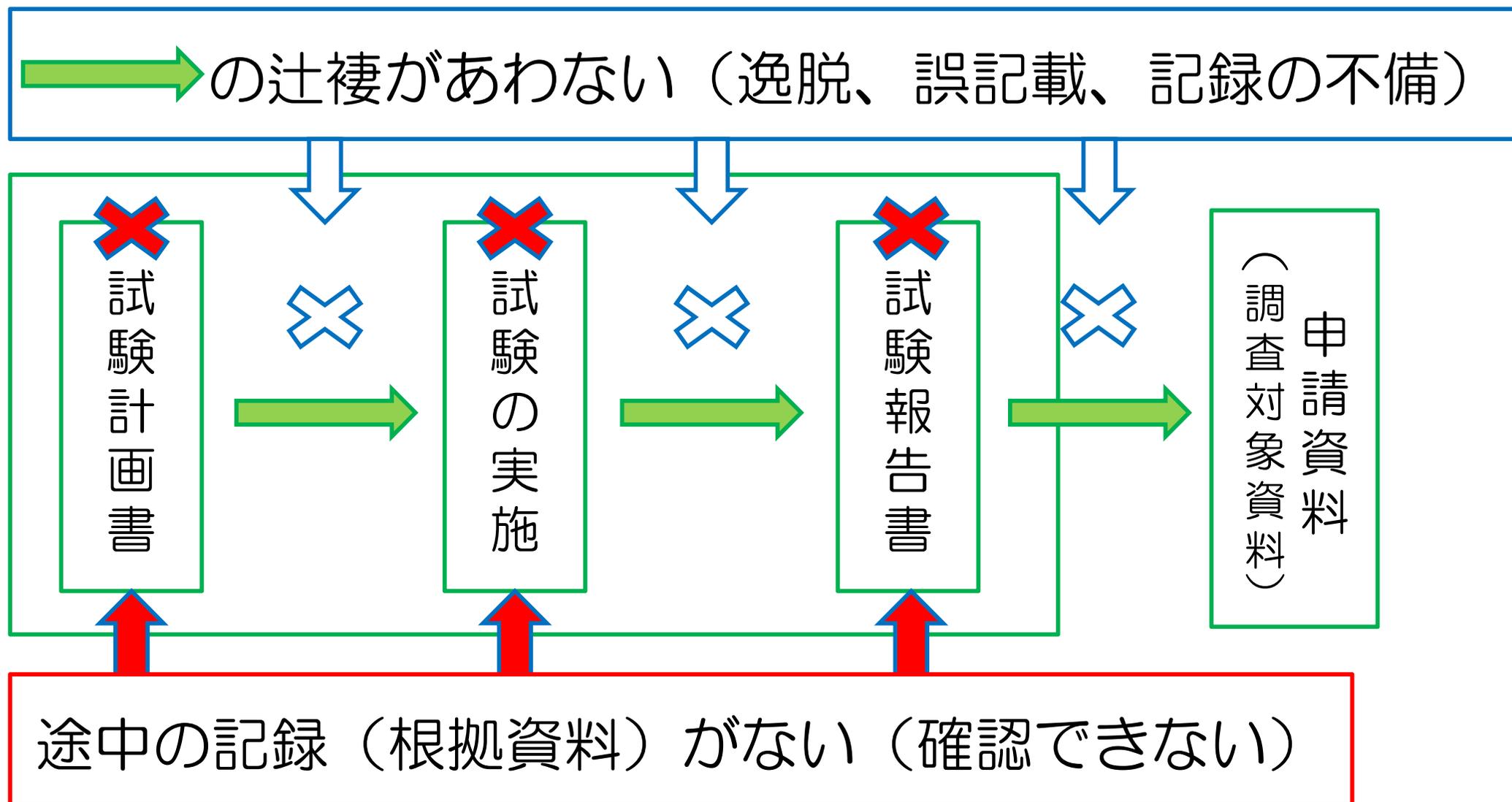
「医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について」（平成26年11月21日付け）に従い、GLP適合性調査の結果を示す報告書や最終報告書（写）などを通知に従い提出すること。なお、目録の記載は、提出した最終報告書（写）などを記載すること。

注)センター長通知(令和元年5月7日付け薬機審長発第0507001号)

5. 適合性書面調査において 確認された事例

どこで問題が起こるのか？

【試験の流れから考える】



試験の記録に関する事例

- 試験結果の一次記録（生データ）が提出できない

- 古い試験のため、生データは既に廃棄してしまった。
- 施設移転等により資料を移動する際に紛失してしまった。
- データを保存していたハードディスク等の故障により、破損してしまった。

廃棄、紛失、破損

- データはあるが、ファイルを開くためのソフトウェアを廃棄してしまった。

データの見読性の不保持

試験の記録に関する留意点

- 試験時に発生する記録はすべて適切に保存し、調査時に提出できるようにしてください

施行規則の第114条の22（申請資料の信頼性の基準）

当該資料の根拠になった資料は、法第23条の2の5第1項又は第11項の承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていること

根拠資料を紛失・破棄した場合の確認事項

- 現存する他の記録で試験の根拠について説明可能か
- 紛失・廃棄の範囲の特定（一部の記録かすべての記録か）
- 紛失・廃棄による影響の範囲（他の申請資料にも影響を及ぼす可能性があるか）

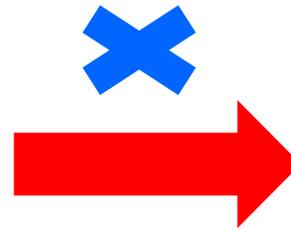
これらの確認と並行して、速やかに
PMDA医療機器調査・基準部へ報告を！！

試験報告書（申請資料）に関する事例①

試験を実施した複数の検体結果から、申請資料に採用するデータを抽出している

根拠資料

試験結果1.○○○○○
試験結果2.○○○○○
試験結果3.○○○○○
試験結果4.○○○○○
試験結果5.○○○○○
試験結果6.○○○○○
試験結果7.○○○○○
試験結果8.○○○○○



申請資料

試験結果1.○○○○○
試験結果2.○○○○○
試験結果3.○○○○○

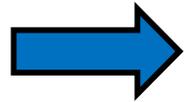
試験結果4～8の結果が反映されていない

試験報告書（申請資料）に関する留意点①

いわゆる「良いとこ取り」ではないのか？



検体数、試験結果の判定方法は妥当なのか？



これらを説明するために・・・

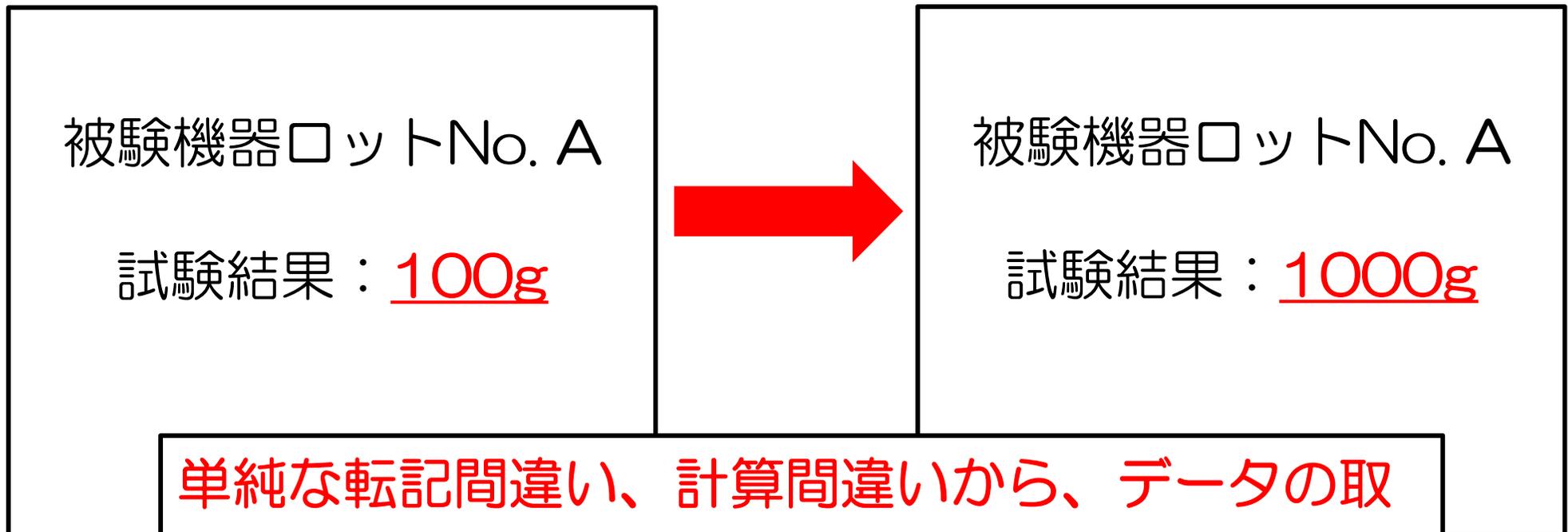
- 検体数・結果の判定基準→試験計画書で規定
- 規定された検体すべての試験成績を報告する
- 試験計画書で定められた検体数以上の数で試験を実施した場合は、逸脱事項として取り扱い、また、結果についてもすべて申請資料に反映させる

試験報告書（申請資料）に関する事例②

根拠資料と申請資料に、記載の不整合がみられる

根拠資料

申請資料



単純な転記間違い、計算間違いから、データの取り間違いなどの重大な間違いに至るまで、原因は様々であるが非常に多くみられる事例である

試験報告書（申請資料）に関する留意点②

根拠資料と申請資料の不整合は、申請後に発見されると、申請全体に影響を及ぼす場合があります！！

- 申請前に、根拠資料と申請資料の整合性を確認してください。

➡ もし間違いが見つかったら・・・

- 原因を究明し、対策を講じること
(次回申請時に同じ問題を繰り返さないように)
- 間違いを起こしても発見・修正できるQC体制作りが重要

まとめ（非臨床調査）

- 適切な試験計画を立て、文書化する
- 試験を行う上での手順、教育が整備されている
- 試験実施にあたり、過不足ない情報を記録し保存する
- 試験条件、測定機器の管理がなされていることを記録し保存する
- 試験計画書、試験の記録、試験報告書（申請資料）が相互に正しく反映されていることを確認する

最後に・・・

- 承認申請時には、信頼性調査に対応できるように根拠資料等の「事前の準備、確認」をお願いします。
- 懸念点や疑問があれば「全般相談」を利用し、医療機器調査・基準部 医療機器信頼性保証課にご相談ください。

