

医療機器・体外診断用医薬品に関する実務レベル合同作業部会
審査標準化・情報公開の推進 WG (WG3)作成

参考資料6

医療機器・体外診断用医薬品に関する実務レベル合同作業部会 審査標準化・情報公開の推進WG(WG3)にて、医療機器の承認審査における審査のポイントとなる事項について議論をして参りました（別紙の内容は、平成21年3月16日に開催された医療機器・体外診断用医薬品に関する実務レベル合同作業部会にて報告された内容）。

なお、平成24年3月28日改正(第一次)においては、対象となる医療機器の申請区分の記載方法を見直しました。今後も承認審査関連通知の改廃等を踏まえ、別紙の内容については、適宜、見直しを行う予定です。

新医療機器等の承認申請資料に関する留意事項について

1. 今般、医療機器（「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（平成12年12月26日付医薬発第1314号医薬安全局長通知）等に対する製造確認に関する事前審査を要する医療機器以外の医療機器に限る。）の承認申請書（2. において単に「医療機器の承認申請書」という。）のうち、申請区分が「新医療機器等」（「医療機器の製造販売承認申請について」（平成21年3月27日付薬食発第0327006号）の1. の(2)において規定する「新医療機器等」をいう。以下同じ。）であるものを対象として、別添のとおり「新医療機器等の承認申請資料に関する留意事項」を取りまとめたので、新医療機器等の承認申請にあたり参考としていただくようお願いします。

本留意事項は、平成17年2月16日付薬食発第0216002号医薬食品局長通知「医療機器の製造販売承認申請について」（平成21年3月27日付薬食発第0327006号において改正）、平成17年2月16日付薬食機発第0216001号医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」、平成17年2月16日付薬食機発第0216003号医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」等の承認審査関連通知に基づく新医療機器等の承認審査における審査のポイントとなる事項を列記したものであり、一般に新医療機器等の承認申請資料を作成する場合に留意すべき事項であります。承認申請の区分、添付資料の内容、申請に係る医療機器の性質等により審査の視点は一様ではないことから、個別品目の承認審査に必要なポイントの全てを網羅しているものではありません。更に、承認申請の区分、添付資料の内容、申請に係る医療機器の性質等により、必ずしも全ての項目が適用されるものではなく、また、科学的に合理的な説明等がなされていれば、必ずしも特定の項目における留意事項を満たしていなくても承認して差し支えないものと判断される場合があります。

新医療機器等の承認申請資料等に関する留意事項

目 次

1	添付資料全体に係る事項.....	1
2	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料（添付資料イ） ...	1
2.1	個別事項.....	1
2.1.1	起原又は発見の経緯.....	1
2.1.2	外国における使用状況.....	2
2.1.3	原理、特性等、類似医療機器との比較	3
3	仕様の設定に関する資料（添付資料ロ）	3
3.1	全体に係る事項.....	3
3.2	個別事項.....	3
3.2.1	仕様.....	3
4	安定性及び耐久性に関する資料（添付資料ハ）	4
4.1	全体に係る事項.....	4
4.2	個別事項.....	5
4.2.1	安定性及び耐久性.....	5
5	法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料（添付資料ニ）	5
5.1	基本要件への適合宣言に関する資料.....	5
5.2	基本要件への適合に関する資料.....	5
5.2.1	参照規格一覧.....	5
5.2.2	基本要件及び適合性証拠.....	5
6	性能に関する資料（添付資料ホ）	6
6.1	全体に係る事項.....	6
6.2	個別事項.....	6
6.2.1	安全性.....	6
6.2.1.1	物理的、化学的特性.....	6
6.2.1.2	電気的安全性及び電磁両立性.....	6
6.2.1.2.1	電気的安全性.....	6
6.2.1.2.1.1	医用電気機器.....	6
6.2.1.2.1.2	医用電気システム.....	7
6.2.1.2.1.3	情報技術機器(患者環境下で使用しないもの).....	7
6.2.1.2.1.4	医療用物質生成器、放射性医薬品合成設備、消毒薬合成 設備、医用検体検査機器等(患者環境下で使用しないの).....	7
6.2.1.2.1.5	家庭用及びこれに類する電気機器.....	7
6.2.1.2.2	電磁両立性.....	7
6.2.1.2.2.1	医用電気機器.....	7
6.2.1.2.2.2	情報技術機器(患者環境下で使用しないもの).....	8
6.2.1.2.2.3	医療用物質生成器、放射性医薬品合成設備、消毒薬合成 設備、医用検体検査機器等(患者環境下で使用しないもの).....	8
6.2.1.2.2.4	家庭用及びこれに類する電気機器.....	8
6.2.1.3	生物学的安全性.....	8
6.2.1.3.1	全体に係る事項.....	8
6.2.1.3.2	個別事項.....	9

6.2.1.3.2.1	細胞毒性試験.....	9
6.2.1.3.2.2	感作性試験.....	9
6.2.1.3.2.3	刺激性試験／皮内反応試験.....	9
6.2.1.3.2.4	急性全身毒性試験.....	9
6.2.1.3.2.5	亜急性毒性試験.....	9
6.2.1.3.2.6	遺伝毒性試験.....	9
6.2.1.3.2.7	発熱性試験.....	9
6.2.1.3.2.8	埋植試験.....	10
6.2.1.3.2.9	血液適合性試験.....	10
6.2.1.3.2.10	慢性毒性試験.....	10
6.2.1.3.2.11	発がん性試験.....	10
6.2.1.3.2.12	生殖／発生毒性試験.....	10
6.2.1.3.2.13	生分解性試験.....	10
6.2.1.3.2.14	歯科用医療機器における使用模擬試験.....	11
6.2.1.4	放射線に関する安全性.....	11
6.2.1.4.1	電離放射線に関する安全性.....	11
6.2.1.4.2	非電離放射線に関する安全性.....	12
6.2.1.5	機械的安全性.....	12
6.2.2	性能、効能・効果、使用方法等.....	12
7	リスク分析に関する資料（添付資料へ）.....	13
7.1	リスク分析.....	13
8	製造方法に関する資料（添付資料ト）.....	13
8.1	個別事項.....	13
9	臨床試験の試験成績に関する資料（添付資料チ）.....	14
9.1	全体に係る事項.....	14
9.2	個別事項.....	14
9.2.1	治験実施計画書.....	14
9.2.1.1	試験の目的.....	14
9.2.1.2	対象患者（選択・除外基準）.....	14
9.2.1.3	試験デザイン.....	15
9.2.1.4	有効性及び安全性の評価項目（測定項目、頻度）.....	15
9.2.1.5	治験機器の操作方法又は使用方法.....	15
9.2.1.6	前治療、併用療法.....	16
9.2.1.7	統計解析.....	16
9.2.1.8	治験実施計画書の改訂.....	16
9.2.2	結果（総括報告書及び症例一覧表）.....	16
9.2.2.1	治験実施計画書の遵守状況.....	16
9.2.2.2	患者背景.....	16
9.2.2.3	被験者数の確保.....	16
9.2.2.4	有効性.....	16
9.2.2.5	安全性.....	17
9.2.2.6	統計的側面.....	17

1. 添付資料全体に係る事項

- 1) 添付資料は、申請資料の信頼性の基準（薬事法施行規則第43条）に適合しているか。
- 2) 添付資料は、現在の科学的水準に基づいて作成されているか。
- 3) 添付資料は、邦文で記載されているか。原資料が邦文以外の場合、邦文の概要が添付されているか。
- 4) 添付資料は、基本要件（「薬事法第41条第3項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準」（平成17年厚生労働省告示第122号）。以下同じ。）中の該当項目に対する適合性を裏付けているか。また、これらの資料は、添付資料概要（STED）の「2.2基本要件及び適合性証拠」において記載される「基本要件適合性チェックリスト」中の「適合性の確認」欄及び「該当する添付資料・資料概要」欄において特定されているか。
- 5) 添付資料と参考資料が適切に区別されているか。
- 6) 承認申請書の「使用目的、効能又は効果」欄、「形状、構造及び原理」欄、「原材料又は構成部品」欄、「品目仕様」欄、「操作方法又は使用方法」欄、「製造方法」欄及び「貯蔵方法及び有効期間」欄は、添付資料の内容に基づいて設定されているか。また、それらの根拠となるデータは十分か。

2. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料（添付資料イ）

2.1 個別事項

2.1.1 起原又は発見の経緯に関する資料

- 1) 当該医療機器の開発の発想から臨床利用に至るまでの経緯が、その技術の歴史と発展を理解できるように時系列的に簡潔に示されているか。また、これとの関連に言及しながら当該医療機器の開発の経緯が説明されているか。
- 2) 「いつ、どこで、誰が、いかなる発想のもとに開発したか、開発のきっかけとなったものは何であるか、その後こういう目的で製品開発し、このように検討し、こういうものができた。そして最終的にはこういうデータから十分に有効性、安全性が確認され、このように有用なものである。」という基調で説明されているか。
- 3) 当該医療機器について、外国における最新の開発状況が記載されているか。
- 4) 開発の各過程（設計要求事項の確定、設計結果に関する文書の作成、設計結果の審査、設計の検証、妥当性の確認、開発過程における設計の変更）において、いかに検討を進めてきたものであるのか、要領よく説明されているか。
その際、開発の対象となった医療機器の品質、耐久性、信頼性、安全性、効能又は効果、性能、使用価値等を評価する上で必要となるすべての項目について記載されているか。
- 5) 非臨床試験及び臨床試験を開始した時期並びに非臨床試験から臨床試験に移行した判断根拠が説明されているか。また、類似の医療機器における通常の進め方と異なる場合には、相違点及びその妥当性が説明されているか。

- 6) 開発過程において問題になったこと及び計画を変更した場合には、その内容・理由と対応の妥当性について説明されているか（例:導入先国の使用目的や対象患者、品目仕様などが著しく異なる場合）。
- 7) 設計検証及び妥当性の確認における各試験について、開始及び終了の年月日を年表形式に記載した開発の経緯図が記載されているか。
- 8) 申請品目の過去の申請、承認、取り下げ等の履歴が適切に記載されているか。
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言等を利用した場合は、その内容と助言に対する申請者の対応が適切に記載されているか。
- 10) 共同開発の場合には、作業分担表（参加・参画会社、承認申請形態、作業分担）が記載されているか（作業分担については、7)の開発の経緯図中に入れても差し支えない。）。
- 11) 申請医療機器と構造・原理は同一で型式、エネルギー出力、適用部位、使用目的等の異なる医療機器を開発している場合には、その概略が記載されているか。

2.1.2 外国における使用状況

- 1) 外国での申請、認可、使用状況等について、申請／認可／使用国数及び主要な申請／認可／使用国の国名、販売名（原語）、申請年月日、認可年月日、販売開始年月日、年間の使用概数、使用目的、効能又は効果、使用方法等に関して、最新の情報を国別に一覧表として記載しているか。また、米国FDAからPMA/510（k）を取得している場合には、申請に含まれるすべての品目について、その許認可番号が記載されているか。
- 2) 外国の使用においてこれまでに報告されている不具合の発現状況について、不具合の種類、発生頻度等の概略が一覧表として記載されているか。不具合データの収集期間が特定されているか。可能であれば、年度ごとに集計されているか。また、米国FDAからPMA/510（k）を取得している場合には、MAUDEの報告内容と申請資料の記載内容が適切に反映されているか。
- 3) 輸入先国で使用されていない場合又は使用実績が少ない場合には、その理由が記載されているか。
- 4) 調査年月が記載されているか。
- 5) 資料作成後に1) から3) までの記載事項に変更のあった場合、独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ適宜報告されているか。特に、申請中の主要国で認可又は不認可の決定があった場合、生命の危険に直結する蓋然性が相対的に大きいと考えられる重要な不具合の発生頻度に変更があった場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査マネジメント部に速やかに文書により報告されているか。その他の不具合の発生状況については、当該資料を改訂する際に、その都度最新情報に改訂されているか。
- 6) 既に製造販売承認を取得している品目で一部変更承認申請を行う場合には、国内における使用状況、不具合の発生状況が記載されているか。

2.1.3 原理、特性等、類似医療機器との比較

- 1) 背景情報として、対象疾患の自然歴（既存療法の有無及び既存療法による治療経過）が適切に記述されているか。
- 2) 対象疾患の既存療法等の現状及び問題点は記述されているか。
- 3) 申請品目の特徴としてあげられた項目は、当該医療機器の新規性、改良点等を明確に示しているか。
- 4) 類似医療機器の情報（一覧表）は適切に記載されているか。

3. 仕様の設定に関する資料（添付資料口）

3.1 全体に係る事項

3.1.1 仕様と仕様の設定に関する資料

- 1) 42条基準（薬事法第42条第2項の規定に基づき、医療機器の性状、品質、性能等に関して定められた基準。以下同じ。）が定められている医療機器にあつては、当該基準に対する適合性が説明されているか。
- 2) 要求仕様は具体的な判定基準に基づいて規定されているか。
- 3) 測定値が具体的な数値として得られる場合には、試験報告書において、測定結果、計測結果等は（規格等への適／不適の記載だけではなく）具体的な数値が示されているか。
- 4) 「設計検証及び妥当性の確認」で担保された品目全体の仕様が規定されているか。
- 5) 「品目仕様」を裏付ける資料（試験成績書）が、「性能に関する資料」において示されているか。

3.2 個別事項

3.2.1 仕様

- 1) 設定した「品目仕様」で、当該医療機器の品質、有効性（性能・機能）及び安全性（物理的・化学的・生物学的安全性を含む。）を確保するために必要かつ十分であることが説明されているか。
- 2) 当該医療機器の特性に応じた項目が「品目仕様」として設定されているか。
- 3) 国内外の規格を採用している場合には、採用することの妥当性が説明されているか。また、廃止された規格が引用されている場合には、当該規格を採用することの妥当性が説明されているか。規格値又は具体的な判定基準が設定されていない(試験方法だけが規定されている)規格を引用する場合には、その品目で適切な規格値又は具体的な判断基準が別途設定されているか。
- 4) 設定した試験項目について、使用環境（組み合わせて使用する機器であれば接続した状態など）を踏まえたものとし、検体（構成品・組み合わせた状態でのワーストケース）、検体数、試験条件（使用環境からみて最も過酷な状態）、規格値又は具体的な判定基準等の試験系の妥当性が説明されているか。
- 5) 規格値又は具体的な判定基準の設定の根拠は、実測値に基づいた妥当なものであるか（3）において国内外の規格を採用することの妥当性が説明されている場合を除

く。)

- 6) 規格値又は具体的な判定基準の設定根拠を類似医療機器に求める場合は、現在の医療実態に照らして汎用されている最適な類似医療機器を選定しているか、またはその選定根拠の妥当性が示されているか。
- 7) 既に外国で製造されている機器を申請する場合であって、国内で未承認である類似医療機器を比較対照として外国で試験が実施された類似医療機器の機械強度データ等を評価に用いる場合には、比較対照として用いた当該本邦未承認類似医療機器と本邦既承認品との関係について科学的根拠をもって説明されているか。
- 8) 高分子材料、吸収性材料、歯科材料等を応用した医療機器であって、その原材料又は配合成分が当該医療機器の性能や安全性に係わる場合は、原材料又は配合成分の化学構造等の物理的・化学的性質に関連する仕様が設定されているか。
- 9) 歯科材料の物理的・化学的性質に関する項目の設定にあたっては、「歯科材料の製造販売承認申請等に必要な物理的・化学的及び生物学的試験の基本的考え方」（平成19年8月31日薬食機発第0831002号）を参考に設定されているか。
- 10) 類似医療機器において通常設定対象となる項目を設定していない場合、その理由と根拠が説明されているか。

4. 安定性及び耐久性に関する資料（添付資料ハ）

4.1 全体に係る事項

- 1) 測定値が具体的な数値として得られる場合には、試験報告書において、測定結果、計測結果等は（規格等への適／不適の記載だけではなく）具体的な数値が示されているか。
- 2) 資料として添付する試験成績書については、JIS Q17025「試験所及び校正機関の能力に関する一般的要求事項」又はISO/IEC 17025「General requirements for the competence of testing and calibration laboratories」の5に定められている「試験報告書」に対する要求事項を満たしているか。

4.2 個別事項

4.2.1 安定性及び耐久性

- 1) 貯蔵方法及び有効期間の設定において、生物由来原料（アルブミン、ヘパリン等）、生理活性の高い医薬品成分等経時変化が早い又は大きいおそれがあるもの及び安定性についての知見がない全く新しい原材料を使用している場合、原則として長期保存試験を用いているか。
- 2) 加速試験を用いる場合には、加速試験で評価が可能な試験であることが説明されているか。また、適切な加速条件で行われているか。
- 3) 安定性試験を行う際に、当該医療機器の品目仕様に照らし、当該機器の特性を考慮した試験項目が設定され、適切な試験方法が用いられているか。
- 4) 当該医療機器の特性を考慮した適切なスケールで製造されたもの（原則として、検

体数 $n \geq 3$) を用いて安定性試験が実施されているか。

- 5) 放射線滅菌を行う医療機器にあつては、最大照射線量（ワーストケースに相当する線量）で滅菌したもの又は2倍の効果を持つ滅菌条件（例えば、線量、時間）で滅菌したものについて、滅菌直後及び6ヶ月以上経過後（有効期間が6ヶ月未満のものを除く。）の性状、強度等の材質劣化状況が評価されているか。
- 6) 再滅菌を行うことによって繰返し使用することを前提とする医療機器にあつては、推奨する滅菌条件のワーストケース下で、当該医療機器の使用状況を勘案した上で設定した繰返し回数で滅菌した場合の耐久性について示されているか。

5. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料（添付資料二）

5.1 基本要件への適合宣言に関する資料

- 1) 基本要件等への適合性に関する自己宣言書が添付されているか。
- 2) 自己宣言書は、ISO 17050-1「Conformity assessment - Supplier's declaration of conformity - Part 1 : General requirement」に準じて作成されているか。

5.2 基本要件への適合に関する資料

5.2.1 参照規格一覧

- 1) 基本要件への適合性を示すために用いた規格一覧については、規格番号、年号、出典などが記載されているか。
- 2) 使用した規格、試験方法等の妥当性について説明されているか。

5.2.2 基本要件及び適合性証拠

- 1) 基本要件の項目ごとに、その適合性を示すための適切な規格・基準が設定されており、その説明が記載されているか。また、根拠となる試験成績書又は試験結果がどこに記載されているのか示されているか。
- 2) 「参照規格一覧」と「基本要件及び適合性証拠」との間で整合性がとれているか。

6. 性能に関する資料（添付資料ホ）

6.1 全体に係る事項

- 1) 42条基準が定められている医療機器にあつては、当該基準に対する適合性が示されているか。
- 2) 測定値が具体的数値として得られる場合には、試験報告書において、測定結果、計測結果等は（規格等への適／不適の記載だけではなく）具体的な数値が示されているか。
- 3) 国内外の規格に対する適合性の評価を、試験機関（ILAC又はAPLACに加盟する認定機関から ISO 17025 に対する適合認定を受けた機関、又は工業標準化法第57条第1

項の規定に基づく登録（JNLA登録）を受けた機関）から受けている場合には、当該規格に対する適合証明書（又は試験成績書）が添付されているか。

- 4) 資料として添付する試験成績書については、JIS Q17025「試験所及び校正機関の能力に関する一般的要求事項」又はISO/IEC 17025「General requirements for the competence of testing and calibration laboratories」の5に定められている「試験報告書」に対する要求事項を満たしているか。

6.2 個別事項

6.2.1 安全性

6.2.1.1 物理的、化学的特性

- 1) 高分子材料、吸収性材料、歯科材料等を応用した医療機器にあつては、当該材料の特性に応じて、化学構造、赤外吸収、紫外吸収、原子吸光、融点、沸点、耐久性、硬度、色調、溶出物、表面特性等の適切に選択された項目が評価されているか。
- 2) 歯科材料の物理的・化学的性質に関する項目については、「歯科材料の製造販売承認申請等に必要となる物理的・化学的評価の基本的考え方について」（平成24年3月1日薬食機発0301第5号）に従って評価されているか。

6.2.1.2 電気的安全性及び電磁両立性

- 1) 当該医療機器の特性に応じた項目が評価されているか。

6.2.1.2.1 電気的安全性

6.2.1.2.1.1 医用電気機器

- 1) 医療機器の電気的安全性については、原則として、JIS T0601-1「医用電気機器 - 第1部：安全に関する一般的要求事項」又はIEC 60601-1「Medical electrical equipment Part1：General requirements for safety」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して電気的安全性が評価されているか。

6.2.1.2.1.2 医用電気システム

- 1) 医用電気システムの電気的安全性については、原則として、JIS T0601-1-1「医用電気機器 - 第1部：安全に関する一般的要求事項 - 第1節：副通則 - 医用電気システムの安全要求事項」又はIEC 60601-1-1「Medical electrical equipment - Part1-1：General requirements for safety - Collateral standard：Safety requirements for medical electrical systems」に対する適合性が評価されているか。

6.2.1.2.1.3 情報技術機器(患者環境下で使用しないもの)

- 1) 患者環境下で使用しない情報技術機器については、原則として、JIS C6950「情報技術機器の安全性」又はIEC 60950「Safety of information technology equipment」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して電気的安全性が評価されているか。

6.2.1.2.1.4 医療用物質生成器（一般家庭で使用するものを除く）、放射性医薬品合成設備、消毒薬合成設備、医用検体検査機器等(患者環境下で使用しないもの)

- 1) 患者環境下で使用しない医療用物質生成器、放射性医薬品合成設備、消毒薬合成設備、医用検体検査機器等については、原則として、JIS C1010-1「測定、制御及び研究室用電気機器の安全性 - 第1部：一般的要求事項」又はIEC 61010-1「Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - Part 1: General requirements」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して電気的安全性が評価されているか。

6.2.1.2.1.5 家庭用及びこれに類する電気機器

- 1) 家庭用及びこれに類する電気機器の電気的安全性については、原則として、JIS C 9335-1「家庭用及びこれに類する電気機器の安全性 - 第1部：一般的要求事項」又はIEC 60335-1「Household and similar electrical appliances - Safety - Part 1: General requirements」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して電気的安全性が評価されているか。

6.2.1.2.2 電磁両立性

6.2.1.2.2.1 医用電気機器

- 1) 医療機器の電磁両立性については、原則として、JIS T0601-1-2「医用電気機器 - 第1部：安全に関する一般的要求事項 - 第2節：副通則 - 電磁両立性 - 要求事項及び試験」又はIEC 60601-1-2「Medical electrical equipment Part1: General requirements for safety- 2.Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して電磁両立性が評価されているか。

6.2.1.2.2.2 情報技術機器(患者環境下で使用しないもの)

- 1) 患者環境下で使用しない情報技術機器の電磁両立性については、電気用品の技術上の基準を定める省令（昭和37年通商産業省令第85号）第2項の規定に基づく基準J55022、電気通信技術審議会答申諮問第3号「国際無線障害特別委員会（CISPR）の諸規格について」「情報技術装置からの妨害波の許容値と測定法」又はCISPR22「Information technology equipment – Radio disturbance characteristics – Limits and methods of measurement」及びCISPR24「Information technology equipment - Immunity characteristics – Limits and methods of measurement」の要求事項に対する適合性が評価されているか。

6.2.1.2.2.3 医療用物質生成器（一般家庭で使用するものを除く）、放射性医薬品合成設備、消毒薬合成設備、医用検体検査機器等(患者環境下で使用しないもの)

- 1) 医療用物質生成器、放射性医薬品合成設備、消毒薬合成設備、医用検体検査機器等の電磁両立性については、原則として、JIS C1806-1「計測・制御及び試験室使用の電気装置 - 電磁両立性 (EMC) 要求」又はIEC 61326-1「Electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - EMC requirements」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して電磁両立性が評価されているか。

6.2.1.2.2.4 家庭用及びこれに類する電気機器

- 1) 家庭用及びこれに類する電気機器の電磁両立性については、電気用品の技術上の基準を定める省令（昭和37年通商産業省令第85号）第2項の規定に基づく基準 J55014-1（ただし無線周波エネルギーを意図的に発生する機器については、J55001）の要求事項に対する適合性が評価されているか。

6.2.1.3 生物学的安全性

6.2.1.3.1 全体に係る事項

- 1) 医療機器 G L P への適合が必要な生物学的安全性試験に関する非臨床試験は、医療機器 G L P に従って実施されているか。
- 2) 歯科材料以外の医療機器にあつては、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成24年3月1日薬食機発0301第20号）に従って評価されているか。
- 3) 歯科材料にあつては、「歯科用医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成24年3月1日薬食機発0301第1号）に従って評価されているか。
- 4) 生物学的安全性に関する評価項目、試験方法、試験検体の選択は適切か。
- 5) 必要な毒性所見、試験結果の解析等が示されており、それらは適切に考察されているか。
- 6) 抽出物を用いる試験にあつては、ISO 10993-12「Biological evaluation of medical devices - Part 12 : Sample preparation and reference materials」中の抽出溶媒に関する規定に基づき、適切な抽出溶媒が選択されているか。
- 7) 陽性対照及び陰性対照の必要性が考察されているか。
- 8) 陽性対照及び陰性対照を用いた場合は、それらの値が適切か。

6.2.1.3.2 個別事項

6.2.1.3.2.1 細胞毒性試験

- 1) ISO 10993-5「Biological evaluation of medical devices - Part 5 : Tests for in vitro cytotoxicity」を参照して評価されているか。

6.2.1.3.2.2 感作性試験

- 1) ISO 10993-10「Biological evaluation of medical devices - Part 10 : Tests for irritation and sensitization」を参照して適切に評価されているか。

6.2.1.3.2.3 刺激性試験／皮内反応試験

- 1) ISO 10993-10「Biological evaluation of medical devices - Part 10 : Tests for irritation and sensitization」を参照して評価されているか。

6.2.1.3.2.4 急性全身毒性試験

- 1) ISO 10993-11「Biological evaluation of medical devices - Part 11 : Tests for systemic toxicity」を参照して評価されているか。
- 2) 急性全身毒性試験に代えて、埋植試験又は使用模擬試験が実施されている場合には、当該試験に急性全身毒性試験で必要とされる観察項目及び生化学データが含まれているか。

6.2.1.3.2.5 亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）

- 1) ISO 10993-11「Biological evaluation of medical devices - Part 11 : Tests for systemic toxicity」を参照して評価されているか。
- 2) 亜急性毒性試験に代えて、埋植試験又は使用模擬試験が実施されている場合には、当該試験に亜急性毒性試験で必要とされる観察項目及び生化学データが含まれているか。

6.2.1.3.2.6 遺伝毒性試験

- 1) ISO 10993-3「Biological evaluation of medical devices - Part 3 : Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity」を参照して評価されているか。

6.2.1.3.2.7 発熱性試験

- 1) ISO 10993-11「Biological evaluation of medical devices - Part 11 : Systemic toxicity」を参照して評価されているか。
- 2) 天然物由来材料においてはエンドトキシン試験が評価されているか。

6.2.1.3.2.8 埋植試験

- 1) ISO 10993-6「Biological evaluation of medical devices - Part 6 : Tests for local effects after implantation」を参照して評価されているか。

6.2.1.3.2.9 血液適合性試験

- 1) ISO 10993-4「Biological evaluation of medical devices - Part 4 : Selection of tests for interactions with blood」を参照して評価されているか。
- 2) 臨床での使用状況を想定した試験項目が設定されているか。

6.2.1.3.2.10 慢性毒性試験

- 1) ISO 10993-11「Biological evaluation of medical devices - Part 11 : Tests for

systemic toxicity」を参照して評価されているか。

- 2) 慢性毒性試験に代えて、埋植試験又は使用模擬試験が実施されている場合には、当該試験に慢性毒性試験で必要とされる観察項目及び生化学データが含まれているか。

6.2.1.3.2.11 発がん性試験

- 1) ISO 10993-3「Biological evaluation of medical devices - Part 3 : Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity」を参照して評価されているか。

6.2.1.3.2.12 生殖／発生毒性試験

- 1) ISO 10993-3「Biological evaluation of medical devices - Part 3 : Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity」を参照して評価されているか。

6.2.1.3.2.13 生分解性試験

- 1) 高分子材料製医療機器の分解生成物の同定及び定量については、ISO 10993-13「Biological evaluation of medical devices - Part 1 3 : Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices」を参照して評価されているか。
- 2) セラミックス製医療機器の分解生成物の同定及び定量については、ISO 10993-14「Biological evaluation of medical devices - Part 1 4 : Identification and quantification of degradation products from ceramics」を参照して評価されているか。
- 3) 金属及び合金製医療機器の分解生成物の同定及び定量については、ISO 10993-15「Biological evaluation of medical devices - Part 1 5 : Identification and quantification of degradation products from metals and alloys」を参照して評価されているか。
- 4) 医療機器からの分解生成物及び浸出物の毒性動態については、ISO 10993-16「Biological evaluation of medical devices - Part 1 6 : Toxicokinetic study design for degradation products and leachables」を参照して評価されているか。
- 5) 浸出物質の許容限度値の設定については、ISO 10993-17「Biological evaluation of medical devices - Part 1 7 : Establishment of allowable limits for leachable substances」を参照して評価されているか。

6.2.1.3.2.14 歯科用医療機器における使用模擬試験

- 1) 象牙質に接触する歯科用医療機器において、歯髄・象牙質使用模擬試験が必要な場合にあっては、JIS T6001「歯科用医療機器の生体適合性の前臨床評価－歯科材料の試験方法」の6に定められている試験法を参照して、歯科用医療機器又はその成分が象牙質を透過して歯髄に到達する場合の歯髄への影響が評価されているか。

- 2) 歯髄に直接接触する歯科用医療機器において、覆髄試験が必要な場合にあっては、JIS T6001「歯科用医療機器の生体適合性の前臨床評価－歯科材料の試験方法」の 6 に定められている試験法を参照して、歯科用医療機器による歯髄への影響が評価されているか。
- 3) 根管充填に使用される歯科用医療機器において、根管充填使用模擬試験が必要な場合にあっては、JIS T6001「歯科用医療機器の生体適合性の前臨床評価－歯科材料の試験方法」の 6 に定められている試験法を参照して、歯科用医療機器による根尖周囲組織への影響が評価されているか。
- 4) 骨内に埋込まれる歯科用インプラント材料においては、ISO/TS 22911「Dentistry－Preclinical evaluation of dental implant systems－Animal test methods」を参照して、咬合による歯科用インプラント材料の周囲組織（硬組織）への影響が評価されているか。

6.2.1.4 放射線に関する安全性

6.2.1.4.1 電離放射線に関する安全性

- 1) 電離放射線に関する安全性については、「エックス線装置等の防護基準」（医療法施行規則（昭和23年厚生省令第50号）第4章第2節）中の該当条文に対する適合性が評価されているか。さらに、医療用エックス線装置については、「医療用エックス線装置基準」（平成13年厚生労働省告示第75号）に対する適合性が評価されているか。
- 2) 関連するICRP勧告（例:ICRP Publication 33,44,60等）に対する適合性が考慮されているか。
- 3) 当該医療機器の特性に応じた電離放射線に関する安全性が評価されているか。
- 4) 診断用X線装置の放射線に関する安全性については、原則として、JIS T0601-1-3「医用電気機器 - 第1部：安全に関する一般的要求事項 - 第3節：副通則 - 診断用X線装置における放射線防護に関する一般的要求事項」又はIEC 60601-1-3「Medical electrical equipment - Part1：General requirements for safety－3.Collateral standard：General requirements for radiation protection in diagnostic X-ray equipment」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して放射線に関する安全性が評価されているか。

6.2.1.4.2 非電離放射線に関する安全性

- 1) 当該医療機器の特性に応じた非電離放射線に関する安全性が評価されているか。
- 2) レーザに関する安全性（発光ダイオード（LED）が発する光の安全性を含む。）については、原則として、JIS C6802「レーザ製品の安全基準」又はIEC 60825-1「Safety of laser products－Part1：Equipment classification, requirements and user's guide」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して非電離放射線に関する安全性が評価されているか。

6.2.1.5 機械的安全性

- 1) 当該医療機器の特性に応じた機械的安全性が評価されているか。
- 2) 医用電気機器の機械的安全性については、原則として、JIS T0601-1「医用電気機器 - 第1部：安全に関する一般的要求事項」の第4章「機械的危険に対する保護」又はIEC 60601-1「Medical electrical equipment Part1 : General requirements for safety」の「Section Four – Protection against mechanical hazards」に対する適合性が評価されているか。個別規格がある場合には、個別規格の規定を優先して機械的安全性が評価されているか。

6.2.2 性能、効能・効果、使用方法等

- 1) 当該医療機器の特性に応じた性能、効能・効果、使用方法等の項目が評価されているか。
- 2) 国内外の規格に適合している医療機器であっても、新たな効能等を標榜する場合には、当該効能等が非臨床試験等により評価されているか。
- 3) 検査、診断等に使用される計測用医療機器については、計測の測定範囲、感度、特異性、再現性等の項目が評価されているか。

7. リスク分析に関する資料（添付資料へ）

7.1 リスクマネジメント

- 1) 当該医療機器のリスク分析は、JIS T14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」又はISO 14971「Medical devices – Application of risk management to medical devices」を参照して実施されているか。
- 2) 当該医療機器について行ったリスクマネジメントの実施体制及びその実施状況の概要が示されているか。
- 3) 以下の事項については、リスク分析の結果として実施されたリスク軽減措置の妥当性（軽減後のリスクが臨床上の有用性と比較して受容可能であること。）が説明されているか。
 - ・当該医療機器のハザードのうち、厚生労働省等から安全対策上の対応を求められたハザード（類似の医療機器に関するハザードであって、当該医療機器に関連性のあるハザードを含む。）
 - ・実施されたリスク分析の結果、判明した重大なハザード

8. 製造方法に関する資料（添付資料ト）

8.1 個別事項

8.1.1 製造方法

- 1) 製造方法について、構成部品等（医療機器QMS第2条第2項）の受入れ工程から出荷判定に至るまでの工程が検査項目も含めて明らかにされているか。

- 2) 製造条件によって製品の品質、物性等が異なる品目にあつては、申請品目の品質、安全性に大きな影響を与える工程（添加物質、溶媒、ブラスト処理等のメディア、処理条件、反応条件、精製法、コーティング厚、滅菌方法、滅菌条件等）について、その製造条件が示されているか。
- 3) 工程等を担う製造所の情報が、工程フロー図との関連に対応させて記載されているか。
- 4) 委託検査を行う場合、委託する検査項目ごとに外部試験検査施設に関する情報が記載されているか。
- 5) 主たる設計を行った事業所及び当該申請者との関係に関する情報が記載されているか。
- 6) 当該医療機器の構成部品又は構成品を単品として流通させることがあるとして承認を取得する場合であつて、当該構成部品又は構成品の製造方法及び品質検査項目が1)から5)までの事項と異なる時は、別途、当該構成部品又は構成品について、1)から5)までの事項が記載されているか。
- 7) 構成部品又は構成品を単体で医療機器として承認若しくは認証を取得しているもの、又は製造販売届出を行っているものを組み込む場合には、当該構成部品又は構成品を示す箇所に当該構成部品又は構成品の製造販売業者に関する情報、承認番号等の許認可状況に関する情報及び販売名・品目名に関する情報が記載されているか。
- 8) マスターファイル登録を受けた医療機器の原材料等については、当該原材料を示す箇所に、マスターファイル登録を行なった原材料業者等に関する情報が記載されているか。
- 9) 滅菌医療機器にあつては、滅菌バリデーションの実施期間、滅菌パラメータに関する宣言書が添付されているか。
- 10) ウシ等由来原材料を使用する場合は、その原材料の原産国、部位、処理方法、必要に応じTSE資料に関する情報その他の品質・安全性確保の観点から必要な事項が記載されているか。また、ヒト及び動物由来原料を使用する場合については、その由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法、その他の品質・安全性確保の観点から必要な事項が記載されているか。
- 11) 品質検査項目ごとに、検査の目的、検査概要、品目仕様との関連が説明されているか。

9. 臨床試験の試験成績に関する資料（添付資料チ）

9.1 全体に係る事項

- 1) 試験は医療機器GCPに従って実施されているか。
- 2) 海外の臨床試験成績を評価資料としている場合、受入れ基準（「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」（平成9年3月31日薬発第479号）及び「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」（平成18年3月31日薬食機発第0331006号））に適合しているか。

- 3) 試験結果の解析は統計手法を用いて適切に実施されているか。
- 4) 治験の実施状況について、適切に記録され原資料にアクセスすることができるか。
- 5) モニタリングにより、質の監視が適切に行われており、問題点が発見された場合には適切な処置が講じられているか。

9.2 個別事項

9.2.1 治験実施計画書

9.2.1.1 試験の目的

- 1) 医学、歯学等の学術的観点から妥当であるか。
- 2) 治験実施計画書において、試験の目的は明確に記述されているか。

9.2.1.2 対象患者（選択・除外基準）

- 1) 治験実施計画書において、対象患者は明確に記述されているか。
- 2) 選択、除外基準は妥当であるか。

9.2.1.3 試験デザイン

- 1) 目的に応じ適切な試験デザイン（並行群間試験、クロスオーバー試験等）が選択されているか。
- 2) 比較試験の場合、目的に応じ臨床的に適切な対照群（実機対照、プラセボ、保存療法、外科治療等）が選択されているか。
- 3) 単群試験の場合、設定した（ヒストリカル）コントロールは、現時点の治療法を反映した適切な客観的評価基準を基に設定されているか。また、コントロールを設定しない場合には、その妥当性が示されているか。
- 4) 試験のデザイン（探索的試験、検証的試験等）は開発計画全体の中での位置づけを適切に反映したものであるか。
 - 5) 偏りを最小化するための適切な方法（ランダム化、盲検化等）が採用されているか。
- 6) 試験の実施に際して対象となる疾患において、通常懸念される安全性上の問題点又は被験機器若しくは対照機器に関して予想される安全性上の問題点を捉えることができるよう、予め安全性の評価を行うための統計的な検討も含めた十分な配慮が予めなされているか。
- 7) 開発者による偏り（conflict of interest など）が排除されているか。
- 8) 評価項目として主観的要素の強い項目や評価者のバイアスが排除できない項目を設定せざるを得ない場合には、直接の利害関係を有しない複数の第三者による評価を行うなど、結果判定の偏りを最小化するための配慮がなされているか。
- 9) 構成品の種類やサイズが多岐にわたる場合、被験機器は申請品目全体を代表し得るものであるか。
- 10) 前治療の影響を排除するだけのwash out期間が設けられているか。
- 11) 登録方法・割付方法は適切であるか。

9.2.1.4 有効性及び安全性の評価項目（測定項目、頻度）

- 1) 主要評価項目、副次評価項目に対応した、適切な評価項目及び評価時期が設定されているか。
- 2) 主要評価項目に代替評価項目を用いる場合、臨床的評価項目に繋がる評価項目が設定されているか。
- 3) 評価項目の定義とその測定法が、盲検の開錠前、統計データ解析前に確定されているか。
- 4) バイタルサイン、臨床症状、臨床検査値に異常を認めた場合の経過観察の規定（正常に回復するまでフォローする規定となっているか等）は適切か。

9.2.1.5 治験機器の操作方法又は使用方法

- 1) 使用方法・使用量・適用期間（治療期間）等が明確に記載されているか。
- 2) 治験実施計画書において、使用方法・使用量・適用期間等の変更、中止等の基準は明確に記述されているか。
- 3) 専門性が要求される手技、新規性が高い手技が必要な場合、安全性の配慮がされているか。また、ラーニングカーブに起因するデータの偏りが排除されるための配慮がなされているか。

9.2.1.6 前治療、併用療法

- 1) 治験実施計画書において、許容される前治療、併用療法の内容は、明確に記載されているか。

9.2.1.7 統計解析

- 1) 治験実施計画書違反、中止・脱落症例の理由、経緯、解析時の取扱い（解析への採否）が明確に規定されているか。
- 2) 被験者数の設定根拠が示されており、その数は目的を達成するために適切であるか。
- 3) 評価項目の比較等に関する統計解析手法及び解析時期が予め規定されているか。
- 4) 統計解析手法の詳細な説明が記載されているか。
- 5) 統計解析手法は妥当か。
- 6) 独立してデータモニタリングを行う委員会等が設置されている場合、その活動手順が明確に記述されているか。

9.2.1.8 治験実施計画書の改訂

- 1) 試験途中で治験実施計画書を変更している場合、その内容と時期、妥当性が示されているか。

9.2.2 結果（総括報告書及び症例一覧表）

9.2.2.1 治験実施計画書の遵守状況

- 1) 治験実施計画書に規定されたとおりに治験が実施されているか。
- 2) 被験者の割り付け及び盲検化は治験実施計画書に予め規定されていたとおりに実施

されているか、また、その実施方法は適切であるか。

- 3) データ・クリーニングが行われている場合、そのクライテリアは明確に記載されているか。治療群間で均等になされているか。

9.2.2.2 患者背景

- 1) 選択・除外基準に従って適格者がエントリーされているか。
- 2) 比較試験の場合、群間で患者背景に偏りがみられないか。

9.2.2.3 被験者数の確保

- 1) 事前に設定したとおりの被験者数が確保されているか。

9.2.2.4 有効性

- 1) 有効性評価結果は治験実施計画書に規定されたとおりに記述されているか。
- 2) 「最大の解析対象集団を用いた解析」、「評価可能症例を用いた解析」、「治験実施計画書を完全に満たした被験者のみの解析」等の異なる解析対象集団間で結果の差が考察されているか。
- 3) 中止・脱落例が、治療効果不足、不具合等に関連していないか。
- 4) 主要評価項目について、学会や臨床評価ガイドライン等により策定された評価基準に基づかない場合には、その妥当性について適切な説明がなされているか。
- 5) 有効性と使用方法・使用量・適用期間等、患者背景（年齢、性別、人種など）、重症度との関係は考察されているか。
- 6) 同等性（非劣性）の検証は適切に行われているか。
- 7) 主要評価項目で統計的に有意な結果が得られている場合、それは臨床的に見ても意義のある差と解釈できるか。
- 8) 副次評価項目に基づく解析結果は、主要評価項目の結果を支持する結果となっているか、又は別の視点から有効性を示す結果となっているか。

9.2.2.5 安全性

- 1) 死亡例、及び重篤な有害事象について適切に評価されているか。
- 2) 臨床検査値異常：
 - ・はずれ値を示す症例について考察されているか。
 - ・臨床検査値異常に起因する除外・脱落例について考察されているか。
 - ・臨床検査値異常を呈した患者の経過観察が適切になされているか。
- 3) 有害事象（不具合によるものを含む）一覧表が作成され、解析されているか。
- 4) 臨床検査値異常変動一覧表が作成され、解析されているか。
- 5) 有害事象と患者背景の関係：安全性と使用方法、使用量、適用期間、患者背景（年齢、性別、人種など）、重症度等の関係について考察されているか。
- 6) 有害事象の発生時期について考察されているか。
- 7) 有害事象の持続時間について考察されているか。
- 8) 過剰使用の可能性がある場合には、過剰使用について考察されているか。

9.2.2.6 統計的側面

- 1) 統計解析は治験実施計画書又は解析計画書に規定されたとおりに実施されているか。
- 2) 統計的解析結果が提示されているか。
- 3) 統計解析は、キーコードの開示後に適切に実施されているか。
- 4) データ・クリーニングは適切に行われているか。その際、盲検性は担保されているか。
- 5) 統計解析の結果を示す記述には、用いた統計解析手法、有意水準、具体的な p 値、片側・両側検定の区別が記載されているか。