

医療機器の 審査と申請資料

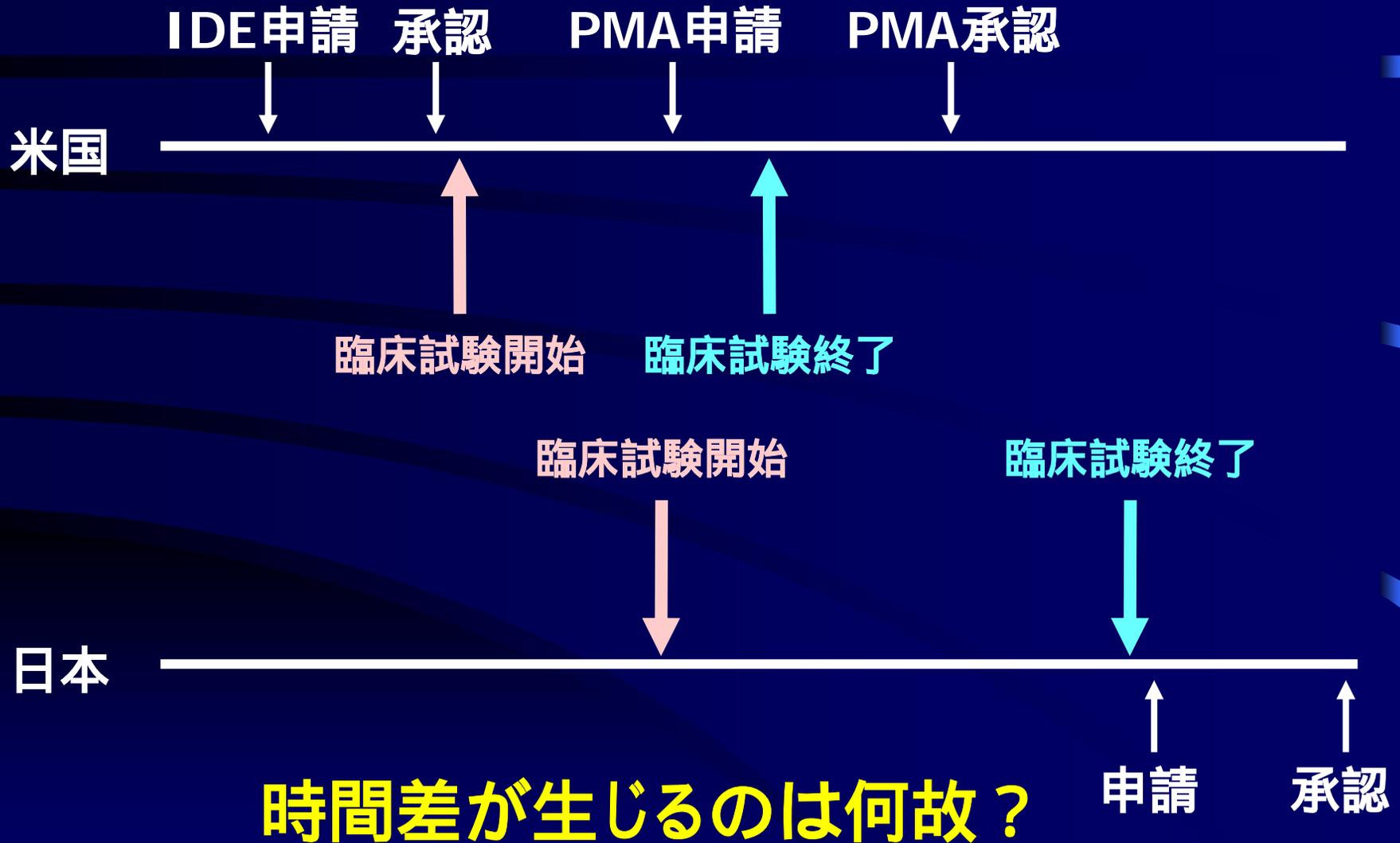
- 高品質の承認申請書類を準備するために -

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医療機器審査部

なぜ、あの医療機器が日本で 使えないのか？

- 薬事申請されていない
- 申請されているが承認されていない
- 承認されたが、市場に提供されていない

医療機器開発と申請の流れ



時間差が生じる理由

医療機関

- 日本での臨床試験に時間がかかる

医療機器製造(輸入)業者

- 日本に申請する時期が遅い

厚生労働省 / PMDA

- 日本の承認審査に時間がかかる

なぜ、承認されないのでしょうか？

- 期待される有用性が、その医療機器によるリスクを上回っているかどうか判断できない
 - 有効性が確認できる資料がない
 - 安全性が保証できる資料がない
- 申請資料の信頼性が無い
 - 申請書の記載ミスの多発
 - データの信頼性がない
 - 臨床試験におけるプロトコル逸脱

申請された資料から有効性/安全性が確認できない

どうしたら、申請から承認までの時間を短くできるでしょう？

- 審査体制の問題
 - 審査員の増員、第三者認証機関による審査の導入
- 審査の不透明性
 - 審査ガイドライン作成、審査報告書の公開
- 申請資料の質の問題
 - データの不足、審査に必要な情報の不足
 - 申請資料の信頼性
 - 資料整備を含めた照会・回答が頻回発生

どうしたら、申請から承認までの時間を短くできるでしょう？

- ご協力いただきたいこと
 - データの不足、審査に必要な情報の不足がないように、申請に必要な資料を理解する
 - 申請資料の信頼性を確保する
 - 資料整備を含めた照会・回答が頻回発生することを防ぐために、日本の法令、通知等を熟知して、申請の準備をする(通知の改正等も確認する)

内 容

- 申請資料について
 - 承認申請書
 - 添付資料概要
- 審査及び申請資料作成にあたっての留意点
- 問題事例

輸入・外国製造承認申請資料 の構成

- 承認申請書
- 添付資料概要(平成17年度よりSTED導入)
- 添付資料
- 参考資料

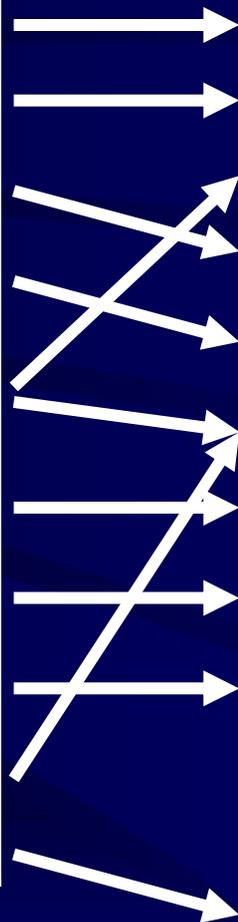
製造販売承認申請書(新申請書)と現申請書

現申請書

類別
名称
形状、構造及び寸法
原材料又は成分及び分量
性能、使用目的、効能又は効果
操作方法又は使用方法
製造方法
貯蔵方法及び有効期間
規格及び試験方法
備考

新申請書

類別
名称
使用目的、効能又は効果
形状、構造及び原理
原材料又は構成部品
品目仕様
操作方法又は使用方法
製造方法
貯蔵方法及び有効期間
製造販売する品目の製造所
原材料の製造所
備考



承認申請書と添付資料

承認申請書

- 類別
- 名称
- 使用目的、効能又は効果
- 形状・構造及び原理
- 原材料又は構成部品
- 品目仕様
- 操作方法又は使用方法
-
-

申請品目の特定

添付資料

有効性
安全性
品質

根拠データ

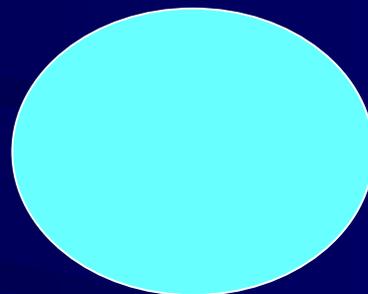
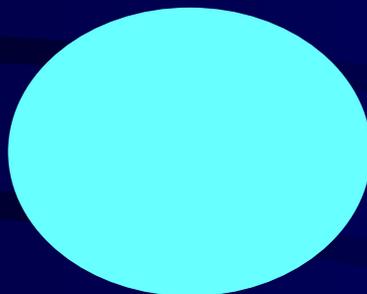
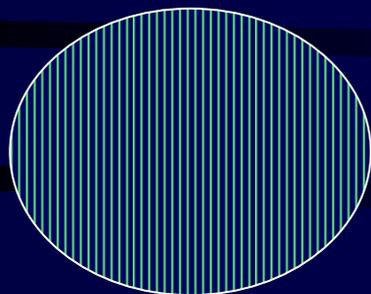


承認申請書と添付資料

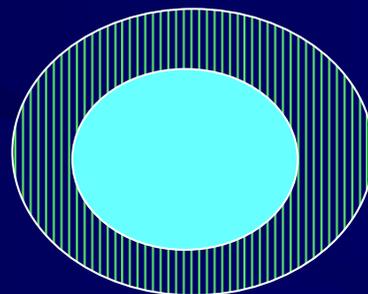
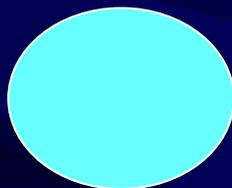
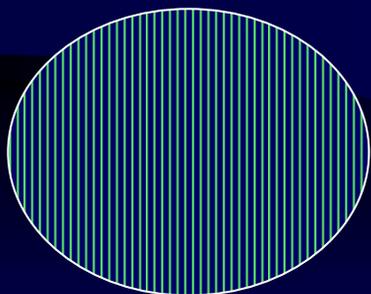
承認申請書

添付資料

承認の可否



可



不可

承認申請書と添付資料

- 承認申請書で品目を十分に特定すれば、添付すべき根拠データは少なくなる場合がある。
- 広い範囲で承認取得したければ、示すべき範囲も広くなる。

例：

- ・複数の疾患に用いる機器：各疾患での有効性及び安全性の証明が必要
- ・原材料の特定が不十分：原材料の範囲での有効性及び安全性の証明が必要

承認申請書の記載事項

使用目的、効能又は効果

(性能、使用目的、効能又は効果)

- 当該品目の使用目的として、適応となる患者と疾患名、使用する状況、期待する効果などについて適切に記載
- 必要に応じて効能又は効果を記載する
- 開発のコンセプトと矛盾しない
- 市販後の使用目的を考慮

形状、構造及び原理

(形状、構造及び寸法)

- 品目の外観形状、構造、各構成ユニット、電氣的定格、各部の機能等、どのような品目であるのかを具体的に記載する
- 機器の使用目的を果たす原理について、医用電気機器の場合はブロック図を用いて説明する
- 有効性又は安全性に影響を及ぼす部分の構造は詳細に記載
- 寸法は実際に製造する製品をふまえて記載(幅記載は原則不適)

原材料又は構成部品

(原材料又は成分及び分量)

有効性及び安全性に影響を及ぼす部分の
原材料については十分な特定が必要

- 安全性に影響を及ぼす部分
 - 生物学的安全性(血液、体液に直接・間接接触部分)
 - 物理的特性
- 有効性に影響を及ぼす部分
 - 性能に影響を及ぼす部分
- ヒトや動物の組織由来製品に関しては、病原体による感染の可能性を考慮し必要な原材料規格を設定する

品目仕様

(規格及び試験方法)

- 品質、安全性及び有効性の観点から、本品の要求事項として求められる設計仕様のうち、「形状、構造及び原理」に該当しない事項を記載する
- 品質、安全性及び有効性の観点から求められる規格等を設定する

規格及び試験方法において

- 製造元の品質管理の考え方、品質管理方法を十分に調査のうえ、申請品の品質を担保するために必要な項目を設定する
- 必ずしも、最終製品で行うことができる試験のみで、品質が担保できるとは限らない。

操作方法又は使用方法

- 準備段階から使用後の処置まで、手順に沿って記載する
- 有効性及び安全性に影響を及ぼす必要な手順は盛り込む
- 手順は図等も利用してわかりやすく
- 他の品目と組み合わせて使用する場合、組み合わせて使用する機器を含めた操作方法を記載する
- 用時滅菌するものによっては、推奨する滅菌法や滅菌条件を記載

製造方法

- 原則として、部品受け入れ工程から出荷判定を行うまでの工程を記載する
- 製造条件によって製品の品質、物性等が異なる品目にあっては、品質、安全性に大きな影響を与える工程についてはその製造条件を記載する
- 製造元の製造方法を調査して、有効性、安全性及び品質に影響を及ぼす重要工程を盛り込んで記載する。
- ヒトや動物由来原材料を使用して製造する場合は、ウィルス等の不活化 / 除去処理の方法等、品質・安全性確保の観点から必要事項を記載する。

貯蔵方法及び有効期間

- 有効性、安全性及び品質が保証できる期間を設定する
- 通常の保存条件で安定性が保証されているものにあつては、記載の必要はない
- 保存に特別な注意が必要なものにあつては、保存条件の詳細を記載する(温度・湿度条件、遮光など)

備考

- 高度管理医療機器、管理医療機器の別を記載
- 生物由来材料又はそれに相当するものを含有するものは、「生物由来材料等含有」と記載する
- 遺伝子組み換え技術を利用して製造する医療機器については、「遺伝子組み換え技術利用医療機器」と記載する
- クラス分類
- 新規原材料を使用したものはその旨記載
- 一部変更申請の場合は、変更理由、比較表
- 許可申請予定の都道府県名
- 外観写真(構成品全てについて添付する)
- その他

資料概要の記載内容

審査担当が知りたいことはなにか？

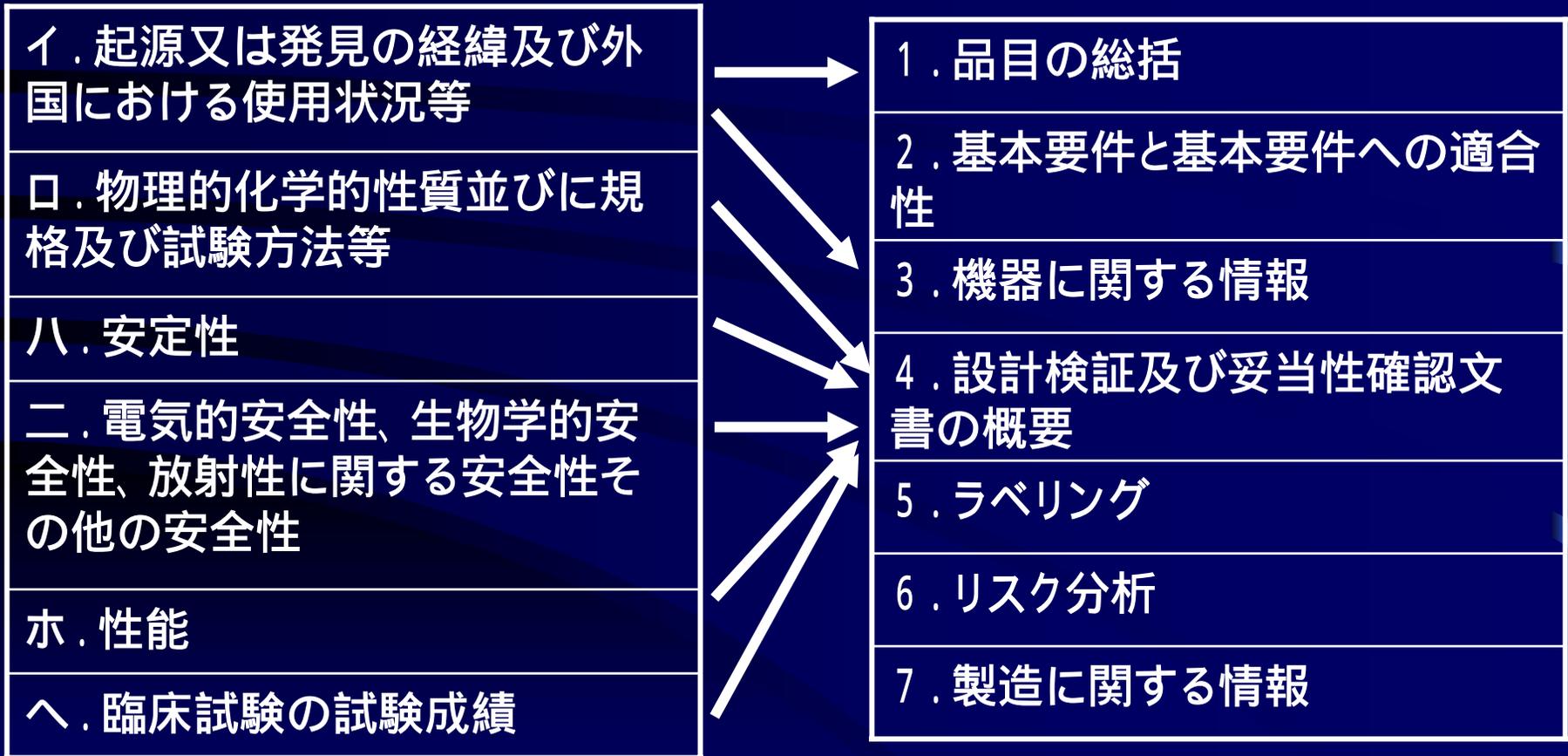
添付資料概要とは

- 添付資料の内容をまとめたものであるとともに、申請者の見解(試験の妥当性、なぜその試験結果で有効性及び安全性が確保されるのか等)を説明する資料
- 部会は資料概要で審査、専門協議においても資料概要の位置づけは重要である
- 提出された試験等の概要がわかるように、試験目的、方法、結果、考察などを記載する。

現資料概要とSTED

現在の資料概要

STED



起源又は発見の経緯及び開発の経緯 (起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等)

起源又は発見の経緯

- 何を目的に申請品目を開発したのか。
(開発のコンセプト)
- 申請品目の新規性、工夫や改良されている点
- 既存品(新医療機器の場合は現治療法
などを含む)との相違



設計要求事項、設計検証、妥当性の確認などを
要領よく説明する

起源又は発見の経緯及び開発の経緯

(起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等)

開発の経緯

- 申請品目の開発段階で行った検討内容を説明する。
- 開発の途中で問題になった点、設計変更された点についてその理由と対応の妥当性などを含める。
- 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全ての項目について記載する。
- 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を記載する。
- 開発段階での試験も含め、各試験の開始及び終了年月日を年表形式に記載する。

外国における使用状況に関する資料 (起源又は発見の経緯及び外国での使用状況等)

- 外国での認可及び使用状況当について、認可 / 使用国数及び主要な認可 / 使用国名、販売名(原語)、年間使用概数、効能・効果、使用方法当に関して、できるだけ**最新の情報**を国別一覧にして記載する。(申請中の場合も記載する)
- 不具合が生じ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ものについては、これまでに報告されている不具合の種類、発生頻度等の概略を一覧表として記載するとともに、主たる使用国での使用上の注意が確認できる資料を添付する。
- 調査年月日を記載するとともに、内容に変更があった場合は、報告すること。特に、不具合・有害事象情報については、審査中であってもアップデートすること。

類似医療用具との比較

(起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等)

- 有効性、安全性、使用上の特長、製品の特長等について、構造・原理的、臨床的に類似の既承認医療機器と比較した際の位置づけなども含めて記載する。
- 類似医療機器との比較は、同じ部分の比較のみでは不十分。原理、原材料、効能・効果、性能、使用方法等、申請する医療機器の特性に応じて、適切な項目を多角的に比較することが重要。類似医療機器が複数ある場合には、複数機器について記載する。
- 既存品(あるいは既存の治療法)に対する臨床的位置づけ、臨床上のメリット・デメリット等についても比較検討を行う。

基本要件に適合することを示すために用いた規格への適合性

(物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法)

物理的・化学的性質

- 歯科材料や高分子材料等を応用した医療機器のように、配合成分の特性が医療機器としての本質に係るものについては、当該原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、表面特性等について記載する
- 機器の特性に応じて、機械的及び電気的特性等の仕様を裏付ける根拠を説明する。

基本要件に適合することを示すために用いた規格への適合性

(電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性)

- 電気的安全性: IEC60601-1 (医用電気機器 - 第1部: 安全性に関する一般的要求事項) 等に規定する試験の結果に基づき、電気的安全性を説明する
- 電磁両立性: IEC60601-1-2 (医用電気機器 - 第1部: 安全性に関する一般要求事項 - 第2節: 電磁両立性 - 要求事項及び試験) に規定する試験の結果に基づき、電磁両立性を説明する



規定する試験に合致しないものにあっては、その箇所及び理由並びに当該試験の妥当性について記載する

基本要件に適合することを示すために用いた規格への適合性

(電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性)

- 放射線に関する安全性
- 機械的安全性
- 滅菌
 - わが国の滅菌バリデーション基準、滅菌バリデーションに関するガイドライン等を参考にバリデーションを行い、無菌性保証水準 10^{-6} が担保できることを説明する。
 - ウィルスバリデーション

基本要件に適合することを示すために用いた規格への適合性

(電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性)

生物学的安全性

- 以下の生物学的安全性ガイドラインに従って生物学的安全性を評価し、記載する。
 - 「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方」(平成15年2月13日 医薬審第0213001号)
 - 「歯科材料の製造(輸入)承認申請に必要な物理的・化学的及び生物学的試験のガイドラインについて」(平成8年10月28日薬機第419号)
- 生物学的安全性試験を省略する場合は、その妥当性を説明する。



規定する試験に合致しないものにあっては、その箇所及び理由並びに当該試験の妥当性について記載する

基本要件に適合することを示すために 用いた規格への適合性 (安定性)

- 既に安定性が十分に確認されているもの以外のものにあつては、安定性又は耐久性(滅菌済み医療機器にあつては、滅菌による材質劣化に関する事項を含む)に関する実際に貯蔵される状態及び苛酷条件における経時変化等の試験結果から、有効期間を設定する。

新規原材料については、原則、安定性に関する評価が必要

- 加速試験は十分にバリデートされたものがある場合は使用することが可能であるが、その妥当性を説明する必要がある。(新規材料については原則として、加速試験の妥当性を説明することは困難である)
- 特定の貯蔵方法によらなければ、品質を担保することが困難である場合は、貯蔵方法、条件をその根拠とともに説明する。

基本要件に適合することを示すために 用いた規格への適合性 (性能)

- 機器の特性と改良点(新規性)を考慮して、以下の検討を行い、
効能、使用方法、性能を評価する。
 - 効能を裏付ける試験
 - 使用方法を裏付ける試験
 - 性能を裏付ける試験
- 既承認品との比較により、本品の性能等を評価する場合には、
比較試験も必要
- 性能等の裏づけとなる資料として、機械的試験、物理学的試験、
in vitro試験、動物試験等が含まれる

非臨床試験 (有効性及び安全性)

- 臨床試験に移行する際の判断に重要
 - 非臨床で検出されたハザードからリスクを推定し、リスク・ベネフィット評価を行い、臨床試験に移行する妥当性を判断する
- 臨床試験のデザインを考える際に有用
 - 非臨床から得られた情報をもとに、臨床試験で示すべき内容が決まる場合もある
 - 非臨床でハザードが十分に検出されリスクが推定されれば、臨床試験で観察すべき項目が決まる場合もある
- 臨床試験結果を解析する際に有用
 - 有効性の考察
 - 不具合・有害事象の考察
- 市販後調査等の計画を考える際に有用
 - 臨床試験結果及び非臨床試験で確認が不十分な部分はどこかを明確にして、市販後臨床試験のデザインに反映させることも可能

臨床試験の添付の要否の基本的 考え方

医療機器は市販後人に使用される



人に使用された際の有効性及び安全性を審査で確認する

- 臨床試験 (直接的な証明)
- 非臨床試験 (間接的な証明)
 - 臨床使用における有効性及び安全性を確認するには、何を示す必要があるかについての知見が十分にある改良医療機器については、臨床試験を省略することも可能。逆に蓄積された知見が不十分なもの(例えば、医薬審1043号通知の別紙1に記載されている機器など)については、原則、臨床試験が必要

基本要件に適合することを示すために 用いた規格への適合性

(臨床試験の試験成績)

- 各試験ごとに試験目的、試験方法(試験の種類、対象選択基準、除外基準、症例数、使用方法、使用期間、観察期間、併用療法、観察項目及び時期、評価方法・評価基準等)及び試験成績(症例構成の内訳、患者背景、中止・脱落・プロトコール逸脱、有効性及び安全性)をまとめるとともに、試験方法の妥当性を説明する。



臨床試験で示されている有効性及び安全性の範囲は、開発のコンセプトと矛盾しないか？

- 本品の臨床的意義
- 効能・効果又は使用目的
- 対象患者
- 併用療法
- 観察期間(臨床試験でどこまで確認するのが妥当か)

総合評価

開発のコンセプト:新規性、改良点の明確化

新規性、改良点について:

- 非臨床試験:安全性(ハザード検出)、有効性(性能)、臨床の妥当性などの確認
- 臨床試験:臨床使用における有効性及び安全性の確認
- 規格及び試験方法:品質の確認

リスク・ベネフィット評価

リスクを明確にする

ベネフィットを明確にする

ベネフィットがリスクを上回ることを確認する

リスクマネジメント

残留リスクの有無(設計変更等で対応できるものは含まない)



リスクは許容できるか



承認時の条件:教育訓練、施設基準など
市販後調査:例えば、長期有効性及び安全性など
添付文書の使用上の注意で注意喚起

添付文書(案)

- 添付文書は、適正使用の観点から重要
- 添付文書において、承認された性能、効能効果、対象患者、使用方法、注意事項などを適切に使用者に情報提供する必要がある。



審査においても、重要なポイント
(PMDAの安全部とも連携)

添付文書(案)

外国で承認されている医療機器にあっては、使用上の注意の設定根拠をよく理解し、必要事項を日本での添付文書にも反映させる

まとめ

申請書： 申請品目はどんなものか？
申請品目の範囲は？



資料概要： 開発のコンセプト
(添付資料) 新規性、改良点
+
申請範囲 } → 有効性
安全性
品質



リスク・ベネフィット評価
申請範囲でリスク < ベネフィットの確認



残存リスクに対する対応



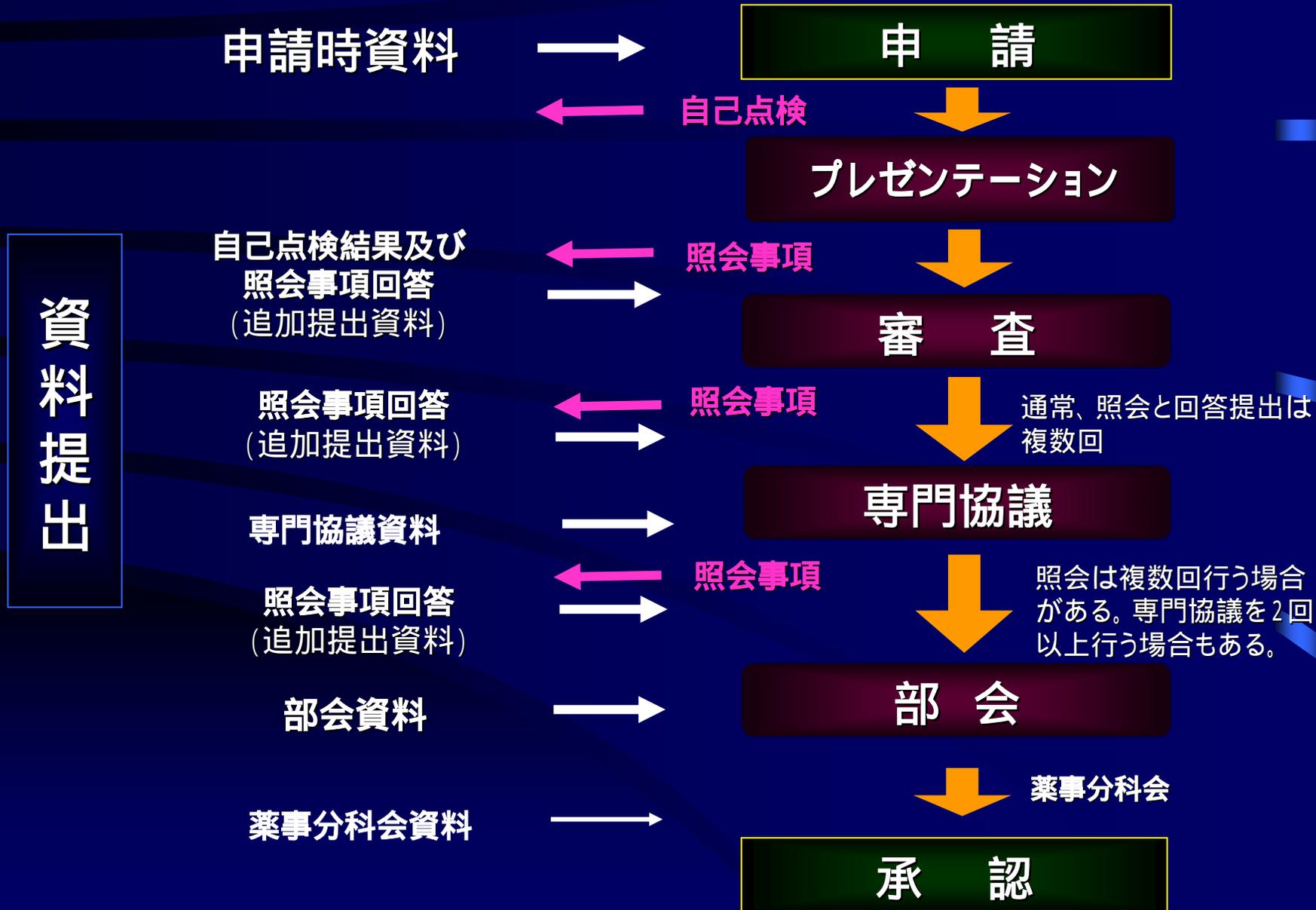
承認

- データの不足、審査に必要な情報の不足がないように、申請に必要な資料を理解し、
- 申請資料の信頼性を確保し、
- 資料整備を含めた照会・回答が頻回発生することを防ぐために、法制・通知等を熟知して、申請の準備をすることで、

審査時間を短くしましょう。

申請資料、回答書の提出にあたっての 留意点

審査プロセスにおける資料提出(新医療用具)の例



申請時の留意点

資料の充足性について

資料の質について

申請時の留意点

資料の充足性について

- 有効性、安全性、性能、品質等を評価するために必要かつ十分な資料が提出されているか？
- 日本での規制で要求されている資料は、全て提出されているか？
- 資料の提出を省略する場合においては、その正当性、科学的妥当性等が資料概要で説明されているか？



申請時

照会後

申請時の留意点

新医療用具
改良医療用具
新医薬品



承認申請の取下げに係る
通知の発出
(2004.6.4)

申請書に添付すべき資料が不足している
場合、取り下げを依頼する

申請時の留意点

米国で承認済み(または申請中)の医療機器を日本で申請する場合には、当該医療機器の有効性、安全性、性能等を評価するために実施され、FDAに提出された資料を、**最初から**提出することをお勧めします。

申請時の留意点

資料の質(ライティング)について

- 申請書には、申請品を特定するために必要な情報が十分に記載されているか？
- 提出された資料の情報は、申請書、資料概要等に適切に記載されているか？

不適切な資料の例

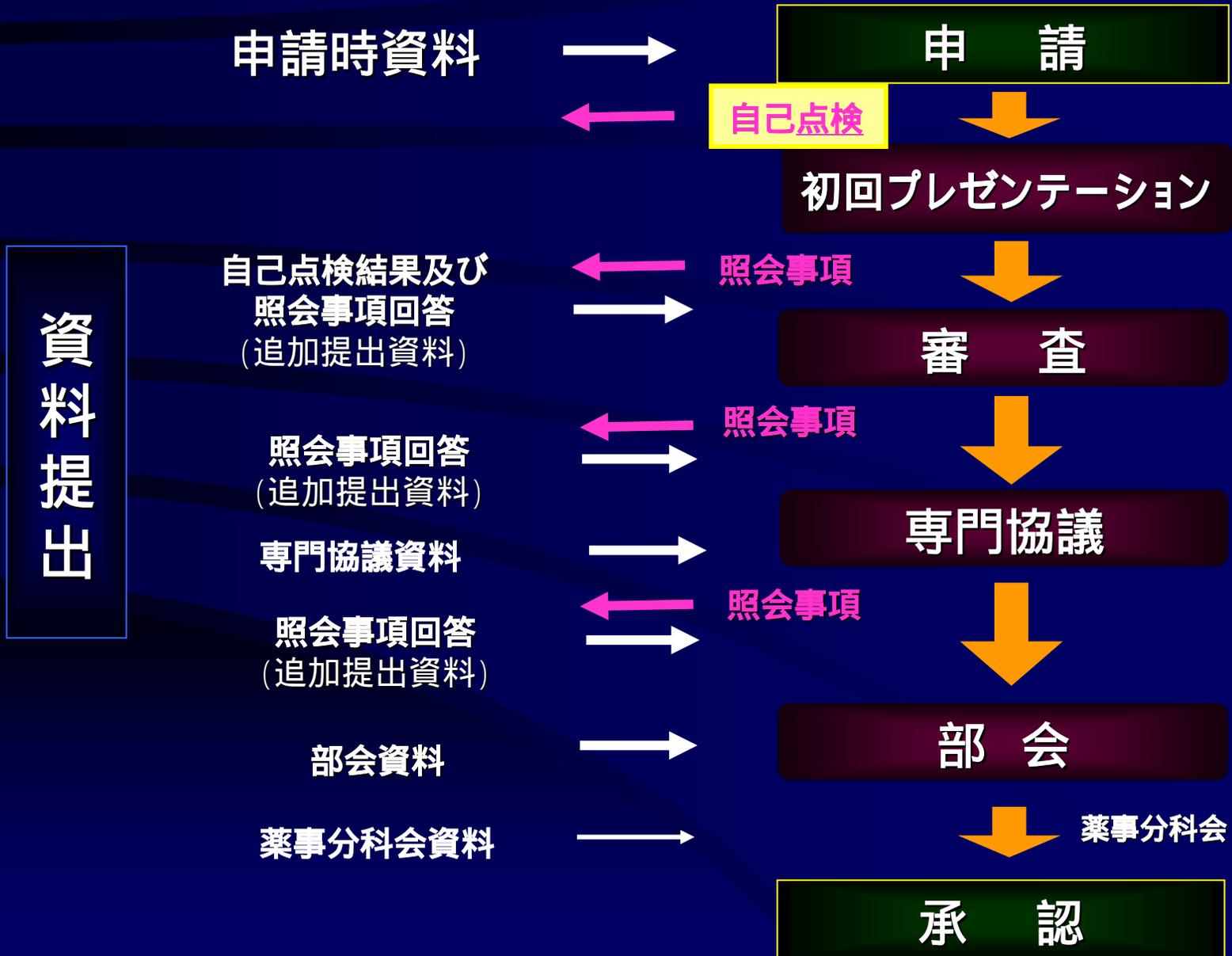
- 翻訳が日本語として通じない資料
- 明らかな誤訳
- ミスリードを誘因する意訳 など

申請時の留意点

申請する前に、

- ・十分なメディカルライティングがされているか
- ・必要な情報が適切に盛り込まれているか
- ・日本語として通じるかどうか
- ・誤記、転記ミス、誤訳等がないか
- ・落丁、コピーミス等がないか など

について十分なレビューを行い、クオリティーコントロールされた信頼性の高い資料の提出をお願いします。

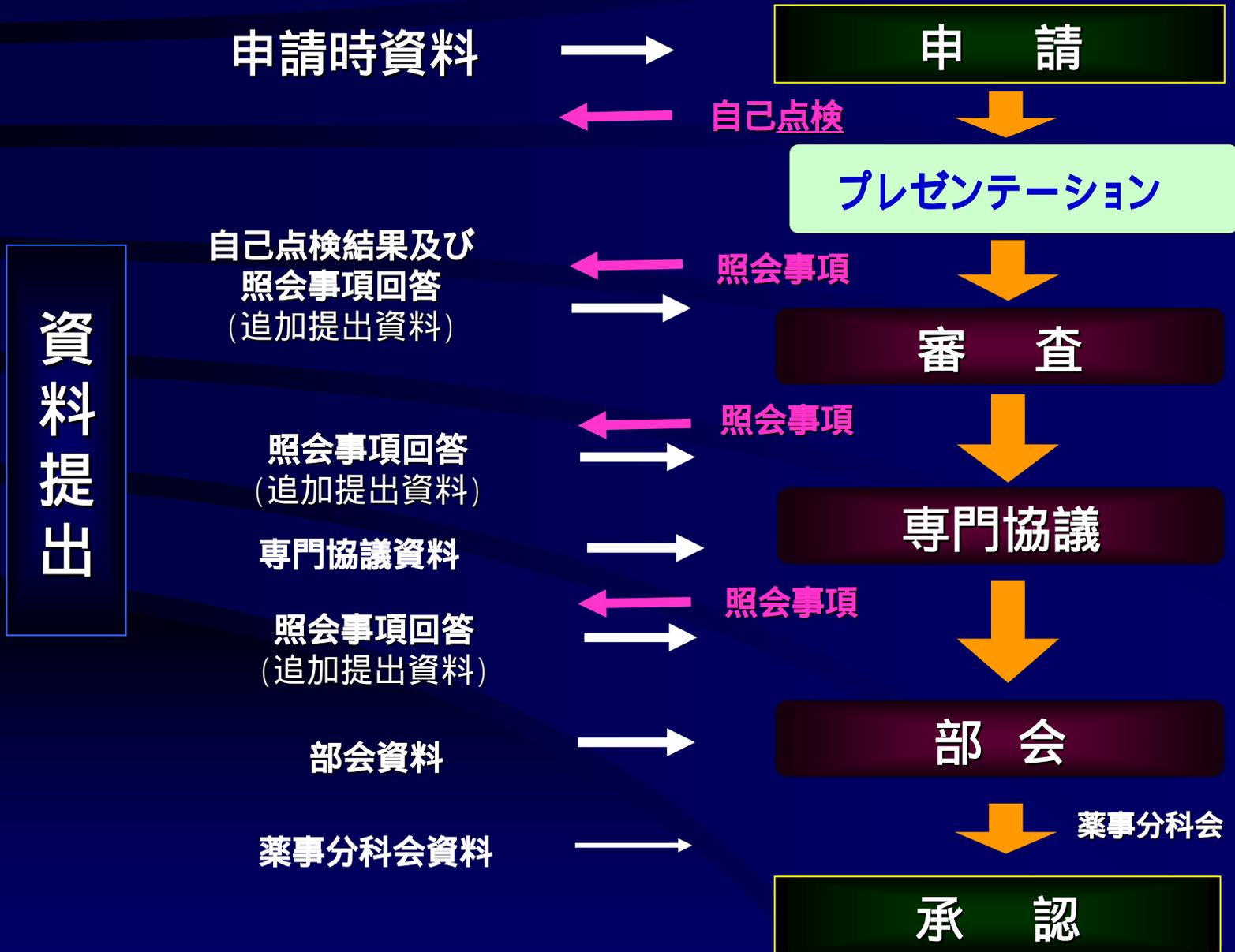


自己点検

- ・審査に入る前の段階において、通知等に沿った申請書類が提出されているか、誤記、転記ミスがないか等について、確認や書類整備などを行うことを指摘。

本来は、申請前に十分な確認がなされているべき。

審査の段階で、誤記や不備が発見されないように十分に点検を行ってください。



申請時資料



申請



自己点検



プレゼンテーション



照会事項



自己点検結果及び
照会事項回答
(追加提出資料)



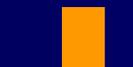
審査



照会事項



照会事項回答
(追加提出資料)



専門協議



照会事項



照会事項回答
(追加提出資料)



部会



部会資料



薬事分科会資料



薬事分科会

承認

資料提出

プレゼンテーション

主な目的

- ・申請された医療機器の全体像を審査担当者が把握する
- ・必要な申請資料が提出されていることの確認
- ・申請資料の整備状況について双方で認識する など

問題点について、審査初期の段階での指摘

問題点を早期解決し、審査時間の短縮へ

プレゼンテーション

説明のポイント

- ・申請品の見本(可能な限り)を提示
- ・品目の概要(現治療法、類似医療機器などの背景も含めて)
- ・申請品の特徴、新規性、改良点・工夫された点
- ・開発のコンセプト、改良した理由
- ・臨床上の位置づけ
- ・海外での承認状況(海外で承認された効能・効果、使用目的、PMA Number、510k Number など)
- ・海外での不具合発生状況、不具合対策
- ・有効性・安全性を裏付ける資料の概略 など

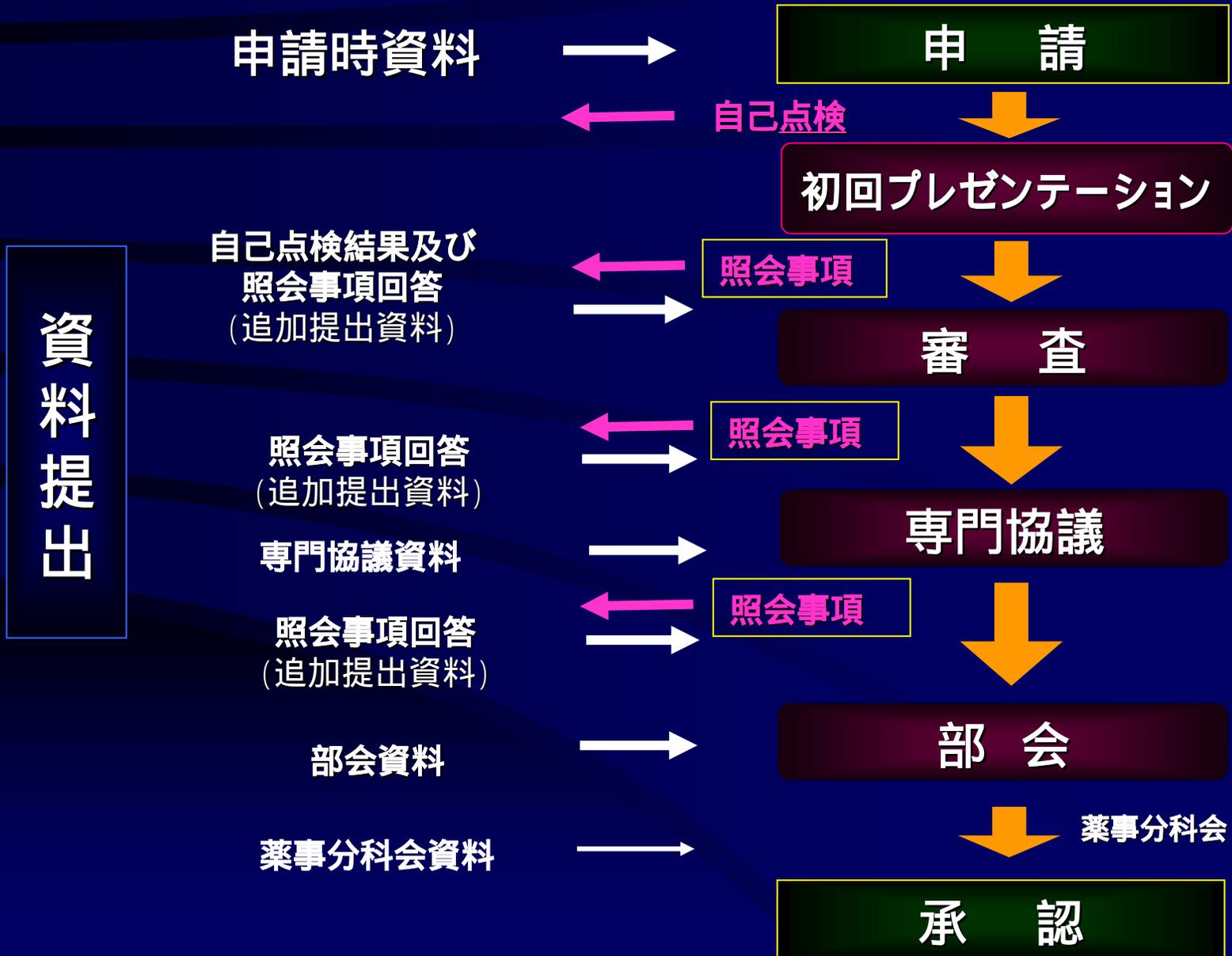
プレゼンテーション

プレゼンテーションで審査のポイントが絞られることは、審査時間の短縮のための鍵の一つである

申請品目、申請内容に熟知した担当者が要領よく説明することが重要

プレゼンテーション、面談等に輸入元の担当者が参加することは可能です

(但し、プレゼンテーション等は日本語で行うことを原則とします。通訳が必要な場合は同席可です)



照会事項に対する回答

- 照会事項の内容の正確な把握と正確な翻訳

照会内容の意味(意図)を申請者や国内管理人が十分に理解して、照会事項に対して適切な回答ができるように製造元に伝える必要がある

- 回答の正確な翻訳

照会事項に対する回答

- ・ 結論をわかりやすく
- ・ 必要な情報を、できれば簡潔に
- ・ 回答の論旨に直接関係しない情報は不要
 - ・ 原則として、回答内容は適切に資料概要に盛り込む
 - ・ 回答には盛り込む箇所、どのように盛り込むのかを含める



照会事項に対する回答

- ・ 回答において新たなデータを提出する場合、そのデータの根拠となる試験成績等を資料として提出すること

照会事項に対する回答

新医療用具
改良医療用具
新医薬品



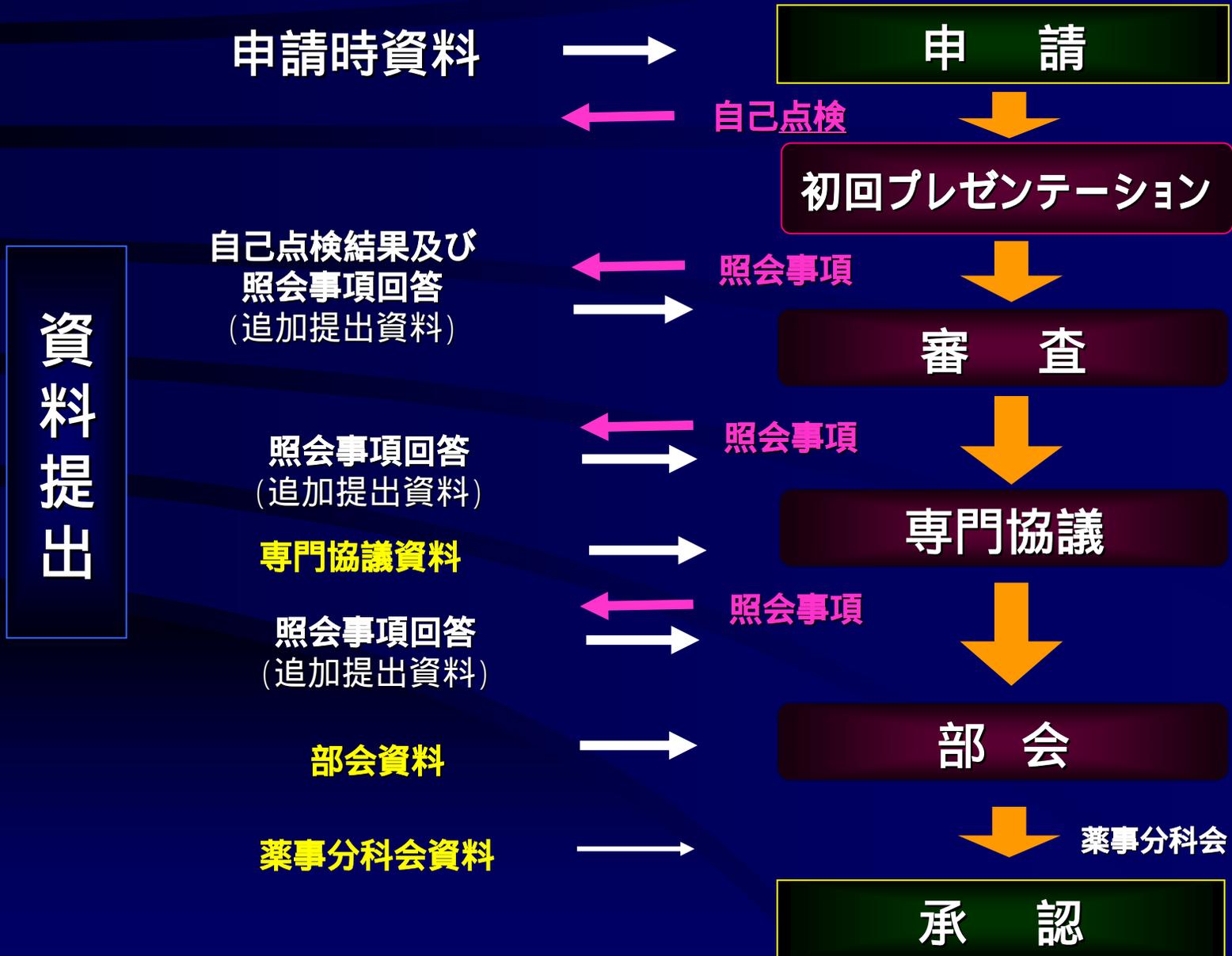
承認申請の取下げに係る
通知の発出
(2004.6.4)

- ・審査において有効性・安全性が満たされているとは考えられない場合
- ・審査において12ヶ月以上の再試験の実施を伴う照会事項がある場合
- ・審査において照会事項に対する回答期間が12ヶ月以上累積した場合

取り下げを依頼する

照会事項に対する回答

回答の提出時においても、提出前にその内容の十分なレビューを行い、クオリティーコントロールされた信頼性の高い資料の提出をお願いします



申請時資料



申請



自己点検

初回プレゼンテーション

自己点検結果及び
照会事項回答
(追加提出資料)



照会事項



審査

照会事項回答
(追加提出資料)



照会事項



専門協議

専門協議資料



照会事項回答
(追加提出資料)



照会事項



部会

部会資料



薬事分科会資料



薬事分科会

承認

資料提出

専門協議資料、部会資料、 薬事分科会資料の提出

- ・照会事項に対する回答内容を申請書、資料概要、添付文書案等に盛り込み、改訂を行う

問題事例

問題事例

- ・プレゼンテーションにおける事例
- ・資料の信頼性を損なう事例
- ・十分な評価資料が提出されなかった事例
- ・不具合情報に関する事例
- ・その他の事例

プレゼンテーションにおける事例

- 提示された申請品の見本が、申請書に記載された形状、構造と明らかに異なっていた。
- 申請者が申請品(の見本)を入手できておらず、プレゼンテーション時に提示ができなかった。
(現物を見ることなく、正確な申請書が作成できるのでしょうか?)

資料の信頼性を損なう事例

申請品目の申請書に、類似する別品目のデータを記載していたことが、申請者からの報告で発覚した。

このケースでは、自己点検を実施したのにもかかわらず、また、発覚する前に何度も照会・回答のやりとりがあったのにもかかわらず、申請者側はこの誤りを発見できなかった。

申請品目の申請書に、類似する別品目のデータを記載していたが、添付資料の邦訳において、申請品目が別品目であること断定される部分を訳していなかったことが、審査側からの指摘により発覚した。

このケースでは、別品目のデータを添付したことを隠蔽した可能性があり信頼性を大きく損ねた。

- ・審査の途中で、申請書の信頼性に関わる問題が生じたため、当該申請者が申請中の全品目について、申請書の記載内容と製造元が有している情報の間で相違がないことを確認し、報告することを求めた。
その結果、多数の品目において申請書の誤記等が発覚した。

確認期間中は審査停止、承認の遅延
(この間のタイムクロックは申請者側)

複数の申請者において、このような事態が発生している。

- ・ 外国臨床試験の総括報告書が正確に翻訳されていない。

具体例としては、

- ・ 試験の目的などの重要な項目において、原文の記載内容と全く異なる邦訳がなされていた。
- ・ 臨床試験において不具合があったのにもかかわらず、資料概要にはその記載がなかった。

十分な評価資料が提出されなかった事例

新規の使用方法のため、有効性・安全性を評価するために臨床試験成績の提出が必要な品目で、海外で臨床試験が行われており、FDAにもその試験成績が提出されていた。しかし、日本の申請には臨床試験成績が提出されなかった。

このケースは、審査の過程で審査サイドからの指摘により、資料の不備が発覚した。

効能・効果に新規性があり、有効性・安全性を評価するために臨床試験成績の提出が必要な品目であり、治験が実施された。しかし、当該治験が実施中であるのにもかかわらず日本で申請がなされた。

日本の通知において、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要な品目(クラス)であるが、国内外で臨床試験は実施されておらず、臨床試験成績が提出されなかった。

このケースでは、当該申請品の特性、有効性、安全性を評価するために必要と考えられた、動物試験等の非臨床試験成績も提出されなかった。

有効性、安全性を評価するために、海外では複数の臨床試験が実施され、FDAにも提出されたのにもかかわらず、日本の申請にはその一部の試験成績のみが提出された。

新規原材料を使用した申請品であるが、当該申請品の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられる新規原材料部分に関連する評価資料(性能試験、安定性データ等)が提出されていない。

このケースでは、製造元にはこれらを検討した試験成績が存在することが審査側からの指摘により発覚した。

承認申請内容及び照会事項に対する回答の根拠となる資料について、製造元からのletterのみが提出され、試験成績等のエビデンスが提出されなかった。

原材料の使用前例が確認できなかったことから、その原材料について生物学的安全性試験の提出が必要な品目であるのにも関わらず、これらの資料が提出されなかった。

なお、生物学的安全性を評価するために必要な試験等については、通知やガイドラインで明示されている。

このような不適切な申請を繰り返す申請者も見受けられる。

動物由来成分を原材料として使用している
のにもかかわらず、ウィルスバリデーション
についての資料が提出されなかった。

不具合情報において問題のあった例

審査の終盤において、海外での不具合情報に関する資料に不備が発覚した。

このケースは、審査側からの指摘に基づき発覚したものであり、不具合情報に基づき、改めて有効性・安全性の評価を行う必要があると判断した。

既承認品であるが、国内外で不具合が発生したことから、その販売名を変更するための申請がなされた。

販売名の変更理由に関して、不具合に関連する情報については申請資料では全く触れられていなかった。

不具合情報等について

- 申請者が海外での不具合情報を十分に把握していないケースが多い。
- 審査中の品目についても、重要な不具合の発生、海外で取られた措置等については、隠蔽することなく、タイムリーに機構へ報告すること。
- 海外での不具合発生状況については、回答の提出毎にアップデートをお願いします。

その他の例

- 専門協議資料に大幅な落丁がみられた。
- 部会資料において、審査で指摘された点が修正されていなかった。

最後に

- ・ 日本の申請者(国内管理人)に対して、正確な情報を遅滞なく提供すること。
- ・ 申請内容や回答内容について相互に十分な確認を行うなど、製造元と申請者の間の連携を密にすること
- ・ データの出し惜しみをせずに、FDAに提出した必要な資料は最初から提出すること
- ・ 日本での申請者(国内管理人)の質を見極め、科学的議論ができ、信頼のおける会社を選別することが重要である
- ・ 法改正により、市販後安全対策が強化されることから、市販後安全対策が万全にとれる会社を選別することが重要である