

承認申請に関する質疑応答 《事前質問に関する回答》

独立行政法人

医薬品医療機器総合機構(PMDA)

医療機器審査第一部・第二部

はじめに

- 今回の内容は、業界から事前に寄せられた各種のご質問に対して、PMDAの医療機器審査第一部・第二部その他関連部署の現時点の考え方をまとめたものです。
- 内容に情報が不足している等のご質問については、基本的な考え方を示しました。
- 回答内容は今後発出される予定の通知・事務連絡等に基づいて変更される可能性があることを予めご了解ください。

Q1 原材料記載について

- 1) 原材料記載において、事務連絡医療機器審査No.19に基づくに必要な情報が多すぎる。原材料特定には、一般名、メーカー名、品番があれば特定ができると考えるが、それでよいか。
- 2) 事務連絡医療機器審査No.19では構造式記載を求められるが、ポリウレタンやシリコンなどは製造業者の機密事項であり開示されない場合が多い。他で特定できる場合は記載しないでよいか。
- 3) 色素や添加剤など情報入手が困難な場合がある。どのように申請書に記載していったらよいか。

A1 1)–3)について、まとめて回答する。

- ・医療機器製造業者における原材料管理方法等も踏まえ、原材料が特定できる情報を記載すること。
- ・合同作業部会WG1において検討した結果をPMDAのホームページで公表しているので、参照していただきたい。

○医療機器の製造販売承認申請書における原材料の記載と変更について(案)

○「医療機器の製造販売承認申請書における原材料の記載と変更について」に関する質疑応答集(Q&A)(案)

○「医療機器の製造販売承認申請書における原材料の記載と変更について」に関する具体的事例

Q2 金属原材料と生物学的安全性評価について

一般的な金属材料について、臨床上でも多くの知見があるにも関わらず、自社で初めて医療機器に使用する原材料というだけで生物学的安全性試験、安定性・耐久性等のデータを杓子定規に求められます。これでは申請が非常に困難ですがデータは取得しなければなりませんか。

A2

- 安全性が既知の金属材料であれば、生物学的安全性試験の実施は必須ではない。
- 当該医療機器の有効性・安全性を説明する上で、試験の実施を省略するのであればその妥当性を十分説明すること。

Q3 試験規格の設定根拠について

自社で承認前例のある後発医療機器の申請において、試験規格の設定根拠の説明を「承認前例と同様に設定」と記載したところ、その承認前例の試験規格設定根拠についての説明を求められました。このケースでは使用目的、使用方法も承認前例と同じであり、検証方法も承認前例と同じ方法が適用できるのですが、なぜ既に承認された内容に対する説明まで必要なのでしょうか。

A3

- 申請品目の試験規格の設定根拠の妥当性を確認する際に、必要に応じて承認前例について参考にする場合がある。

Q4 歯科用インプラント承認基準について

1) 歯科用インプラント承認基準4.4.1物理的性質a)表面処理3)最終処理品の写真の項目に「2)-7及び2)-8の粗面化以外の表面処理については、最終製品全体の鮮明なカラー写真のみを提示する」とあるのは、「2)-7及び2)-8については、最終製品全体の鮮明なカラー写真のみを提示する」と理解してよいか。

A4

1) 着色や干渉色の発現のみを目的とした場合は貴見のとおり。

2) 歯科用インプラント承認基準の内容から、例えば1項目だけ合致しない品目を承認申請する場合、多数の項目で合致しない品目を承認申請する場合に比べて、審査期間は短いと考えてよいか。

A4

2) 一般論としては貴見の通りだが、不適合の程度等、内容にもよる。

Q4 歯科用インプラント承認基準について(続き)

3) 歯科用インプラント承認基準が制定される以前に承認された品目に関しての一部変更承認申請を行う場合、品目仕様の設定には歯科用インプラント承認基準の内容を反映させなければならないか。又は、承認時の品目仕様を踏襲して(歯科用インプラント承認基準の内容を反映させずに)申請することで問題ないか。

A4

3) 「基準あり」品目として申請する場合には、反映させる必要がある。

4) 別紙2の基本要件適合性チェックリストの「当該機器への適用・不適用」に関して、すべての項目が一致していないと「基準あり」として申請できないのでしょうか。

A4

4) 「基準あり」として申請するのであれば、原則一致させる必要がある。

Q5 認証基準への適合性未確認品目について(移行承認品)

平成18年12月28日付事務連絡「旧法の規定に基づき製造又は輸入していた医療用具の新法に係る取り扱い等に関するQ&Aについて(その2)」のQ12、A12に従い、認証基準への適合性が未確認により認証基準に不適合として承認品として維持していた品目を一変申請したところ、現在は「認証基準への適合性が未確認であることは認証基準に不適合には該当しない」として、認証基準への適合性確認を必ず実施し、その上で不適合である点を示さない限り承認品としての申請は受けられないと指導され、申請の取り下げをおこなった。どのような経緯で、このような判断がなされたのか、また、その旨の連絡が正式になされていないと思われるが、その理由は何か。

A5

- 当該事務連絡のQ12及びA12は、移行承認申請時の特例的な取扱いを示したものである。
- 通常、認証基準が制定されている品目を申請する際、認証基準への適合性が未確認である場合は、まずは当該認証基準への適合性を確認すること。

Q6 適合性書面調査について

1) 後発医療機器の一変申請において、適合性書面調査で「添付資料のリスクマネジメントの組織体制」についての資料提出を求められている。従前、医療機器の承認申請資料の適合性書面調査は臨床試験と非臨床試験に係る資料について行われ、「非臨床試験」の意味するところは、人を対象としない試験、すなわち動物実験、その他、前臨床で行う「試験」と理解されていたと思われる。いつから、どのような経緯で「非臨床試験」の意味するところが「臨床試験以外の全ての資料」と言う解釈に変更になったのか。また、変更になったのであれば、適合性書面調査でどのような資料を提出すべきなのか。

A6 1)

- 医療機器の適合性書面調査については、原則として、薬事法施行規則第40条第1項第5号のロ、ハ、ニ、ホ、ヘ及びトが調査の対象となる。
(平成18年3月8日薬食機発第0308002号医療機器審査管理室長通知の別添の3.(1)を参照)
- 個別の調査において提出すべき資料については、信頼性保証部の担当まで問い合わせていただきたい。

Q6 適合性書面調査について(続き)

2)従前、適合性書面調査において海外に原本が存在し、日常業務等で使用することから原本の提出が困難な資料についてコピーを提出しようとした場合、信頼性保証部より「コピーでは信頼性の確認ができない」と言う理由で提出不要と指導されており、海外製造元、海外試験実施施設等にも事情の説明を行ってきた。最近になってコピーの提出が求められるようになり、大量のコピーの作成が必要となり、作業量が増加したため、海外より事情の説明を求められている。過去においてコピーの提出無く、適合性書面調査が完了していたにもかかわらず、最近になってコピーの提出が義務づけられた経緯を説明していただきたい。

A6 2)

- 根拠資料の原本の提出が困難な場合には、原本を提出できない理由、原本と相違ない旨及びコピーの提出を求め、原本にかえることを許容することがある。

Q7 対面助言関連

1) 相談を利用するとどのようなメリットがあるのか。具体例で示してほしい。

A7 1)

- 申請前に主な問題点の抽出、早期の段階での解決が可能。
- 相談時の助言への適切な対応による、承認申請後の照会事項数の減少の期待。
等

2) 相談メニューの中に医療機器追加相談があり、その説明には「以下の相談区分において相談を行った上で、同じ相談区分の相談を再度受け、指導及び助言を行うものです。・医療機器治験相談 ・医療機器申請前相談」とありますが、医療機器治験相談、医療機器申請前相談以外の追加の相談はどの区分で受ければよいのでしょうか。(たとえば医療機器臨床評価相談1026600円の追加を医療機器追加相談1130100円で受けると追加の方が高くなってしまいます)

A7 2)

- ご質問のケースで再度相談を希望する場合は、同じ区分で相談を受けることが必要である。

3) 相談の手数料が高い。「人件費、物件費等の実費を勘案して設定」とのことだが、どのように算出しているか、具体的な算出方法を教えてほしい。

A7 3)

- 業務を適切に実施するために必要な業務量に対する、人件費、物件費等を積み上げて積算している。

Q8 申請書関連

1) 製造所が「表示等」から「一般」区分に変更になった場合であっても、実際の行為が表示保管のみである場合は、既承認書の製造所区分は「表示等」のままでよいか？

A8 1)

- 包装等区分から一般区分へ、許可(認定)区分変更するのであれば軽微変更届を提出。
(許可／認定台帳と整合させる必要があるため)
- 包装等区分を残し、一般区分を許可(認定)区分追加するのであれば手続き不要。

2) FDの貯蔵方法及び有効期間欄について、厚生労働省 医薬食品局 審査管理課が提供している「FD申請ソフト 簡易入力ガイドライン -E04 (医療機器製造販売承認申請書)の事例-」に従って、空欄にしたところ、「-」を入力するよう指摘を受けましたが、どちらの記載が宜しいでしょうか。

A8 2)

- 簡易入力ガイドラインの通り、空欄で差し支えない。

Q9 資料概要、STED関連

1) 一部変更承認申請の際に、当該変更該当しない部分はSTED内の記載も省略してよいか。また省略するにあたり、注意しなければならないところはあるか。

A9 1)

- 各項目を記載した上で、内容を省略することは可能である。その場合、省略理由を記載すること。

※注意 基本要件の適合宣言書、基本要件チェックリスト、リスク分析は省略不可。

2) 1.1品目の概要の備考欄に、外観写真について、「製品外観写真：医療機器製造販売承認申請書 別添1のとおり」と記載したところ、申請書の備考欄(別紙)に添付済みである旨を記載するよう指摘がありました。申請書の「外観写真」と「添付文書(案)」については、「別紙」に統一した方が宜しいのでしょうか。もしくは、「別添」でも宜しいのでしょうか。

A9 2)

- 特に別紙、別添等の表記の統一は求めている。申請書類内で整合がとれていること。

Q9 資料概要、STED関連(続き)

3) 厚労省通知にて、申請書、STED及び添付資料に同様の記載内容を要求されている項目があるが、重複記載を無くしていただきたい。

A9 3)

- 後発医療機器については、対応済み。(平成21年3月27日 薬食機発第0327004号 参照)
- 改良の医療機器についても、合同作業部会WG8で検討中。

Q10 品目仕様関連

1) 品目仕様に設定した項目については、必ず検証結果を添付しなければなりませんか。例えば、エックス線不透過性に関しては、エックス線不透過の使用前例のあるマーカなどを用いていることを説明すれば、検証結果を添付する必要はないと思いますが。

A10 1)

- 原則、検証結果については、添付資料として提出が必要である。
- 使用前例との同等性が十分に説明できる場合は、添付資料の提出が不要となる場合もある。

2) 品目仕様について既承認品目と同じ項目を設定し申請しましたが、他社の類似品に設定されているとの理由で新たな項目の設定を求められました。品目仕様が他社の類似品と全て同じである必要はないと思います。品目仕様への設定に関して、審査部の考えをお聞きしたい。

A10 2)

- 貴見のとおり、他既承認品目の品目仕様と申請品の項目が同一である必要はない。
- ただし、有効性・安全性を担保する上で必要と判断された場合には、新たな項目の検討を求める場合がある。

Q11 特定一変関連

- 1)-①今年12月末までが当面の期限となっているが、期限の延長はあるのか。
- 1)-②また申請手続相談ではなく、事前面談や簡易相談で特変の該当性について確定できるようにはならないか。
- 1)-③申請手続き相談をした場合、書面適合性調査対象資料は申請前に特定することは可能か。

Q11 1)

- ① 延長の方向で検討中である。
- ② 特定一変への該当性の判断には資料の評価が必要であるため、申請手続き相談を利用していただきたい。
- ③ 申請前の手続き相談で特定することは不可能である。

2) 認証基準はあるものの基準に不適合のため承認を維持している製品についての取り扱い方は？対応時期は？

Q11 2)

- 認証基準に不適合である旨を申請書備考欄に記載し、申請することが可能である。

今後、認証基準の制定や改定が検討されているので、留意すること。

Q11 特定一変関連(続き)

3) 特定一変にて、事前の相談時、もしくは申請後に特定一変の対象外として判断されたものには、どのようなケースがありますか。差し支えのない範囲で教えてください。

Q11 3)

- 原材料の変更に加え、形状・構造の変更を伴うもの。
- 原材料の変更ではなく、構成品の追加に該当したもの。
- 原材料の変更が性能に及ぼす影響が小さい、と判断できないもの。
- 性能の変更を意図して原材料の変更が行われているもの。
- 変更の内容についてQMS調査が必要であったもの。
- 変更予定の内容が、軽微変更届で対応可能であったもの。 等

Q11 特定一変関連(続き)

4) 特定一変の際に、例えば旧法の記載であった無菌試験や生物学的安全性試験を、現在の記載方法に基づいた品目仕様へ変更してもよいか。もし変更できる場合、当該変更に関与しない原材料の生体適合性については、承認前例がある(変更なし)ことから新たな生物学的安全性資料の添付は不要と考えてよいか。

Q11 4)

- 旧法記載の無菌試験や生物学的安全性試験等に関して、現在の記載方法に基づいた品目仕様への変更は可能である。
- 変更のない原材料に関しては、評価を行って新たな品目仕様とすること。

Q11 特定一変関連(続き)

5) 特定一変の際に、手続き不要の範囲や軽微変更届の範囲についても、いっしょに変更することはできますか？

A11 5)

- 原則として、変更可能である。
なお、変更を希望する場合は、事前に審査担当に確認することが望ましい。

Q12 後発医療機器関連

1) 後発区分における添付資料 ”4.2 機器の設計検証及び妥当性確認の概要” について、平成21年1月28日に開催された「医療機器の製造販売承認申請に関する説明会」においては、各安全項目に対する項立て(物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性等)は不要であり、必要な項目のみを設定するよう説明を受けたため該当箇所の項立てのみを行ったところ、「物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、放射線に関する安全性、安定性及び耐久性についても項立てし、省略する理由を記載してください。」との指摘を受けた。後発区分においても改良区分と同様に各安全項目に対する項立てを行い、省略の理由を記載する必要があるのか？

A12 1)

- 後発医療機器として申請する場合、基本的に記載を省略する場合は項立ては要しない。
- なお、省略の妥当性が不明確な場合は、その理由に関して照会する場合がある。

Q12 後発医療機器関連(続き)

2)後発区分と考えて申請したら改良区分であると判断された事例を経験しました。審査分野や担当者によって後発区分か改良区分かの判断基準が統一されていない印象を受けましたが、審査部内で申請区分の判断基準を設けているのでしょうか。

A12 2)

- 通知(平成21年3月27日薬食発第0327006号)を踏まえ、後発チームで部内横断的に検討し、申請区分の適切性の判断にばらつきがないように配慮している。

Q13 承認基準関連

制定されている承認基準には構成品Aと構成品Bが規定されていますが、承認基準内で規定のない構成品Cも組み合わせられた「品目ア」の申請を検討しています。

構成品A、B、Cが組み合わせられたものは既に承認品が複数あり、申請を検討している「品目ア」はこれらの既承認品との同等性もあります。「品目ア」を申請する場合、「後発医療機器(承認基準あり)」でなく「後発医療機器(承認基準なし)」の申請区分になるのでしょうか。

A13

- 貴見のとおり、本ケースは「後発医療機器(承認基準あり)」には該当しないと考えられる。
- 適切な申請区分については個別に検討すること。

Q14 整形インプラント関連

平成20年10月8日付 薬食機発第1008001号「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについて」に関して、II-2. 生体適合性を向上させる目的の特殊表面処理における、申請品目の特殊表面処理の表面特性、機械的安全性及び固定に係る性能等は申請書のどの項目に示すのが適当か？

また、既承認品目との同等性の説明は類似医療機器との比較の項目でのみ行えばいいのか？

A14

- STED 1項の比較表に加え、添付資料ホに相当する試験成績書をもって説明する場合は、STED 4.2項に記載するのが適当である。

Q15 照会事項関連

1) 審査員により、照会事項の内容が異なるケースがあります。例えば、形状/構造及び原材料の情報等について、過去になかったような詳細な情報を申請書に記載するよう照会事項を受けることがあります。今後の照会事項を減らしたいと考えても、照会事項にばらつきがあると対応できず、また過度な情報記載は不要な一変の要因になります。このような照会事項のばらつきをなくしていただくことはできないか？ また承認申請書間でばらつきのない照会事項を出すために、どのような方法をとっているのか教えて頂けないか。チーム審査を行っている等の一般的な回答ではなく、可能な限りで具体的な回答を希望します。

A15 1)

- 審査の平準化に関して、チーム内での適宜打合せ、定期的に部内/分野内勉強会を実施している。
- 合同作業部会WG8では、業界との品目勉強会を通して、審査側と申請者側の意見の調整を随時行っている。

2) 確認照会とはどのような位置づけの照会でしょうか。主要照会、照会事項とどのような違いがありますか。

A15 2)

- 後発医療機器において、ファイリングの前に資料の不足等について申請者に確認を行い、ファイリング後の照会回答を円滑に進めるための照会である。

Q16 回答書関連

特定分野において、審査終了時に、提出したすべての照会回答書のコピーの提出を求められる。これらの資料はすべて機構には保管されているものであり、他分野との整合も取れていない。重複した資料の提出となるので、提出は不要であることをPMDA内での共通の認識としていただきたい。

Q17 正誤表関連

特定分野において、申請時の資料(本文、STED、添付資料)と照会回答時および差換時の正誤表の提出を都度求められる。これらの資料はすべて機構には保管されているものであり、他分野との整合も取れていない。重複した資料の提出となるので、提出は不要であることをPMDA内での共通の認識としていただきたい。

A16、17

- これまでの回答書のコピーや申請時の資料との正誤表は、必ずしも求めている。
- 申請内容の修正が広範囲にわたる場合には、審査の効率化のために正誤表の提出を求めることがある。
- 分野間で異なる取り扱いとならないよう周知していく。

申請者の皆様へのお願い

- 照会事項の内容でご不明な点があれば、電話等で担当者、担当分野の審査役(代理)に遠慮なくお問い合わせ下さい。
- 必要に応じて申請前に相談を有効に利用して下さい。

PMDAのホームページにて公開している情報をご参考にして下さい

The screenshot shows the PMDA website interface. At the top, there is a navigation bar with the PMDA logo and the text "独立行政法人 医薬品医療機器総合機構" and "Pharmaceuticals and Medical Devices Agency". Below this, there is a breadcrumb trail: "ホーム > PMDAの業務 > 承認審査業務 > 承認審査業務情報 > 医療機器".

The main content area is titled "医療機器" (Medical Devices). Underneath, there is a section "製造販売について" (About Manufacturing and Sales) which contains a list of links to various documents and guidelines, such as "製造販売手順について(PDF形式)", "認証基準・承認基準・審査ガイドライン", "FD申請ソフト簡易入力ガイドライン", and "承認申請に係る関連通知等".

On the left side, there is a vertical navigation menu with the following items: "PMDAの紹介", "情報公開・個人情報保護", "PMDAの業務", "承認審査業務", "安全対策業務", "健康被害救済業務", "健康被害救済制度", "国際関係業務", "レギュラトリーサイエンス推進業務", "採用情報", "調連情報", "パブリックコメント", "ご意見・ご要望", "お問い合わせ", "国民の皆様の声", "リンク集", "サイトポリシー", "プライバシーポリシー", "サイトマップ", "ホーム".

At the bottom of the page, there is a section "承認申請について" (About Approval Applications) with a link "承認申請、申請前相談等を検討されている皆様へのお知らせ(一部追加)".

At the very bottom, there is a section "医療機器・体外診断用医薬品の相談" (Consultation for Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medicines).

ご清聴ありがとうございました。