
医療機器の製造販売後調査の 現状と留意点について

本日の内容

1. 関連法規
2. 信頼性適合性書面調査の業務の流れ
3. 適合性書面調査において確認された事例
4. 相談制度の導入

1. 関連法規

再審査に係る規定<旧法>

薬事法第14条の4(新医薬品、新医療機器等の再審査)

第1項

次の各号に掲げる医薬品又は医療機器につき第14条の規定による製造販売の承認を受けた者は、当該医薬品又は医療機器について、当該各号に定める期間内に申請して、厚生労働大臣の再審査を受けなければならない。

第3項

厚生労働大臣の再審査は、再審査を行う際に得られている知見に基づき、第1項各号に掲げる医薬品又は医療機器が第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないことを確認することにより行う。

● 薬事法第14条(医薬品等の製造販売の承認)

第2項第3号

(中略)

- イ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。
- ロ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療機器として使用価値がないと認められるとき。
- ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

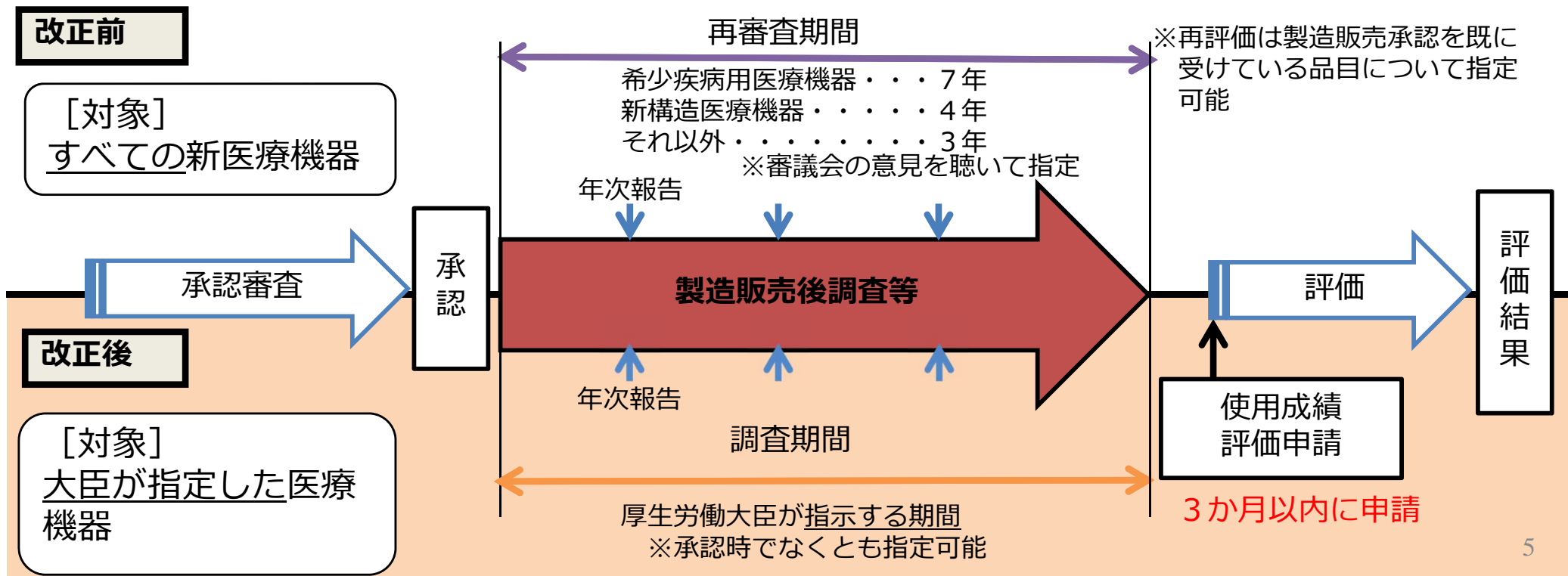
再審査・再評価→使用成績評価制度

再審査・再評価の課題

- 医療機器は短いサイクルで改善・改良が行われるものが多く、再審査期間の経過後には既に対象製品が市場に存在しない場合
- 植え込んで使用される医療機器では、一定の期間情報を収集する必要がある場合がある。



再審査・再評価に代えて、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定する医療機器について、製品の特性に応じて調査期間を設定し、当該期間中に使用成績に関する調査を行い、有効性や安全性を確認する。



使用成績評価に係る規定<改正法>

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

第23条の2の9（使用成績評価）

第1項

厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定する医療機器又は体外診断用医薬品につき第23条の2の5の承認を受けた者又は当該承認を受けている者は、当該医療機器又は体外診断用医薬品について、厚生労働大臣が指示する期間（次項において「調査期間」という。）を経過した日から起算して3月以内の期間内に申請して、厚生労働大臣の使用成績に関する評価を受けなければならない。

第3項

厚生労働大臣の使用成績に関する評価は、当該評価を行う際に得られている知見に基づき、第1項の指定に係る医療機器又は体外診断用医薬品が第23条の2の5第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないことを確認することにより行う。

- 第23条の2の5（医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売の承認）

第2項第3号

（中略）

- イ 申請に係る医療機器又は体外診断用医薬品が、その申請に係る効果又は性能を有すると認められないとき。
- ロ 申請に係る医療機器が、その効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医療機器として使用価値がないと認められるとき。
- ハイ又はロに掲げる場合のほか、医療機器又は体外診断用医薬品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

使用成績評価制度

医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売承認に係る使用成績評価の取扱いについて

薬食機参発1121第44号（平成26年11月21日）

第4 経過措置

1 法施行前に承認申請され、施行後に承認される品目については、改正前の薬事法による再審査の対象ではなく、法が適用されるため、使用成績評価の対象となるかどうか薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて判断されるものであること。

2 法施行前に再審査を受けなければならないこととされた品目については、従来の取扱いのとおり、再審査期間を経過した日から起算して3か月以内の期間内に再審査申請すること（改正法附則第13条）。

厚生労働大臣の定める基準

- 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)
- 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)
- 信頼性の基準
〈旧法〉 薬事法施行規則 第61条(第43条の規定を準用)
〈改正法〉 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 第114条の42 (第114条の22の規定を準用)
- 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)

GPSP省令

GPSP

一部改正

薬事法等の一部を改正する法律及び薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令

H26.7.30 厚生労働省令第87号

第1条 (趣旨)

第2条 (定義)

第3条 (製造販売後調査等業務手順書)

第4条 (製造販売後調査等管理責任者)

第5条 (製造販売後調査等の実施)

第6条 (使用成績調査)

第7条 (製造販売後臨床試験)

第8条 (自己点検)

第9条 (製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練)

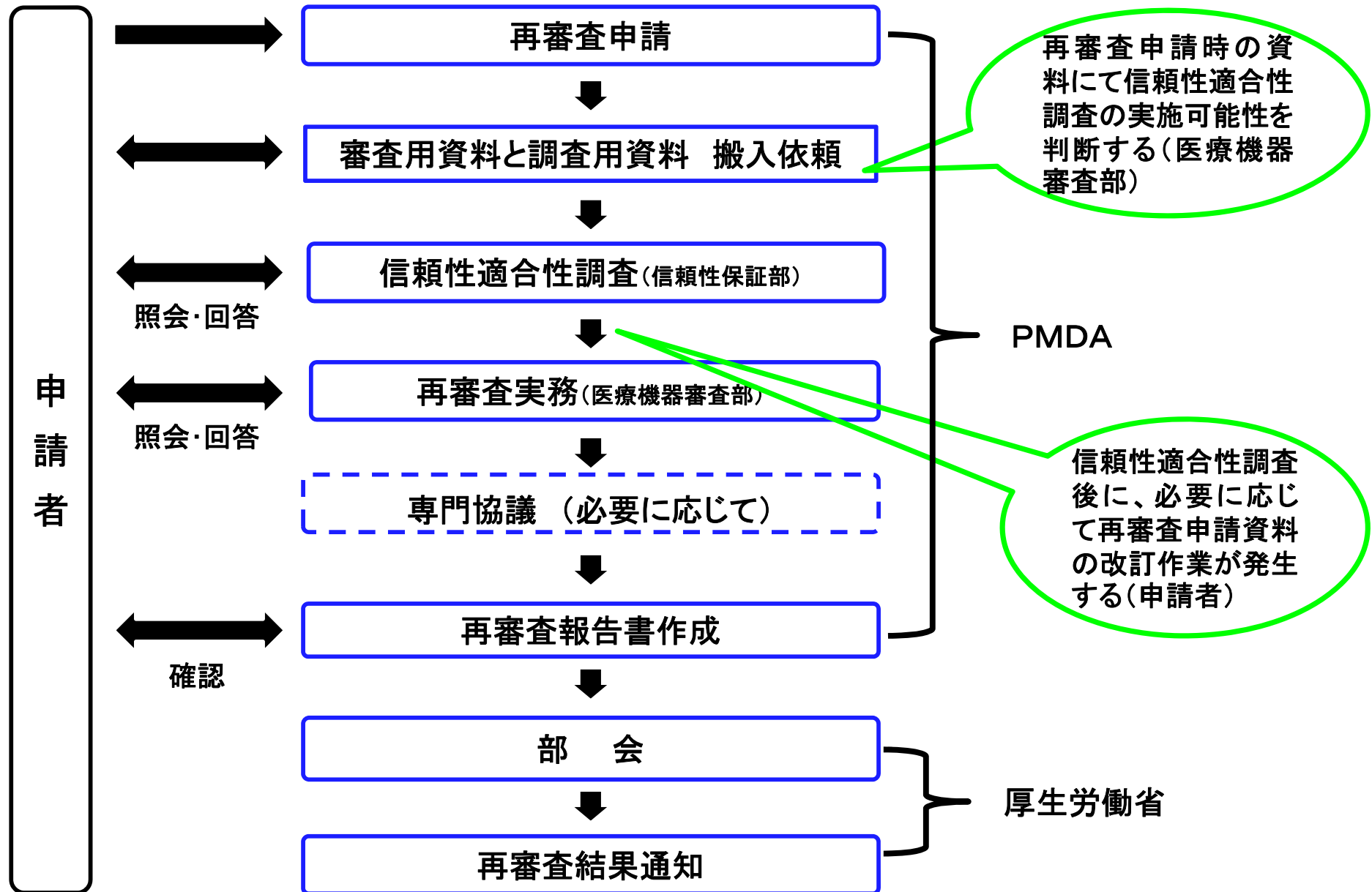
第10条 (製造販売後調査等業務の委託)

第11条 (製造販売後調査等業務に係る記録の保存)

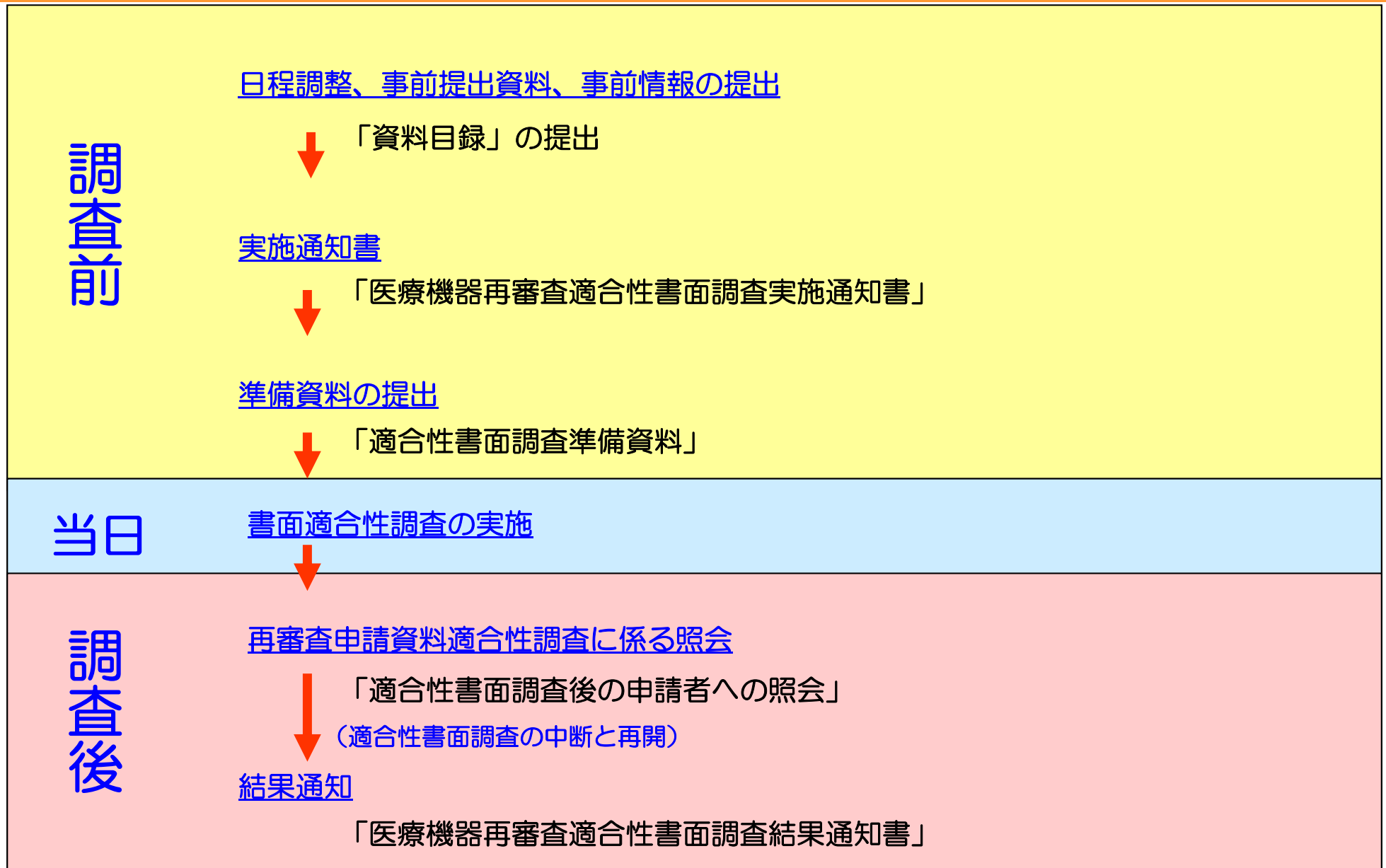
第12条 (製造販売後調査等に係る使用成績評価の資料の基準)

2. 信頼性適合性書面調査の業務の流れ

申請から結果通知までの流れ



適合性書面調査の標準的な流れ



適合性書面調査の標準的な流れ

- 書面調査は原則、機構内にて行います。

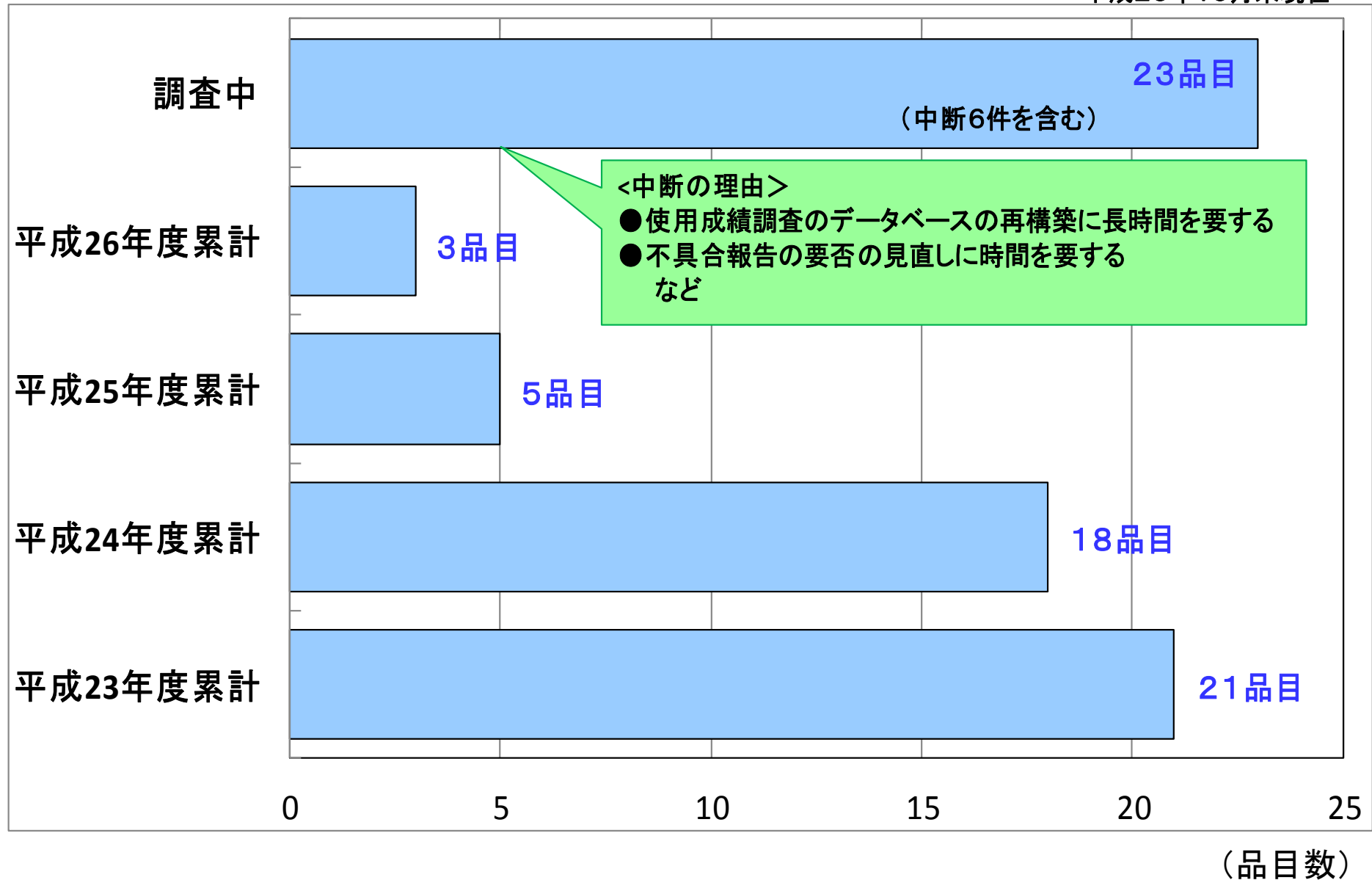
書面調査のスケジュール例

PMDA: 3~6名体制

第1日午前	第1日午後	第2日 (予備日)
組織体制等	文献・学会報告	第1日にて調査が終了 しなかった場合
使用成績調査等	自発報告	

医療機器再審査適合性書面調査実績

平成26年10月末現在



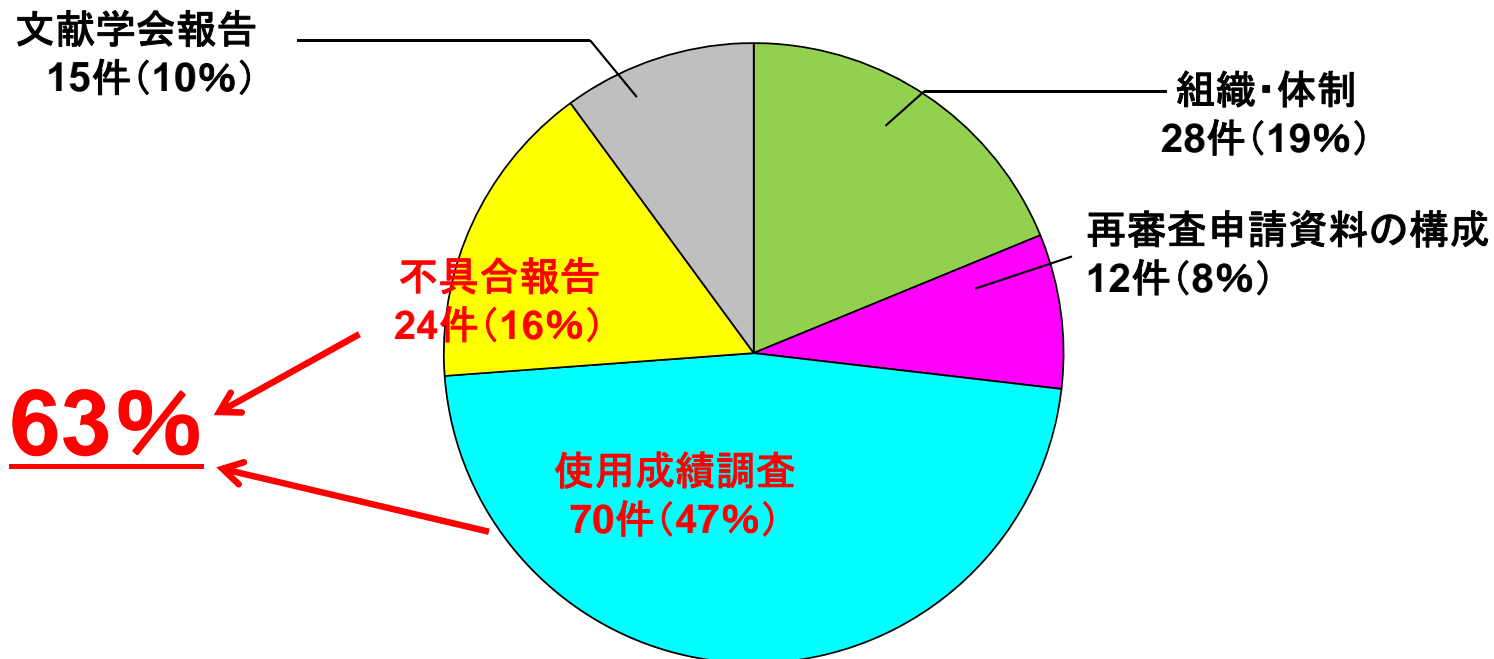
3. 適合性書面調査において確認された事例

適合性書面調査後の照会事項

◆平成24年度～26年度 適合性書面調査終了品目のうちGPSP適用品目 (19品目)について集計

全19品目において
照会事項あり・再審査申請資料修正あり

◆適合性書面調査照会事項の大分類



適合性書面調査結果通知(1)

◆平成24年度～26年度 適合性書面調査終了品目のうちGPSP適用品目 (19品目)について指摘した主な改善を要する事項

- 製造販売後調査等業務手順書が製造販売業者により適切に作成(または改訂)されていないこと。

(医療機器GPSP省令第3条第1項)

- 使用成績調査の企画、立案及び調整が適切に行われていないこと。

(医療機器GPSP省令第5条第1項第1号)

- 使用成績調査結果が製造販売業者に文書により報告されていないこと。

(医療機器GPSP省令第5条第1項第3号)

- 使用成績調査において、製造販売後調査等業務手順書及び製造販売後調査等基本計画書に基づき再調査が適切に行われていないこと。

(医療機器GPSP省令第6条第1項)

- 自己点検が適切に行われていないこと。

(医療機器GPSP省令第8条第1項)

- 自己点検の結果が製造販売業者に文書により報告されていないこと。

(医療機器GPSP省令第8条第2項)

適合性書面調査結果通知(2)

◆平成24年度～26年度 適合性書面調査終了品目のうちGPSP適用品目 (19品目)について指摘した主な改善を要する事項

- 製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練の研修計画が適切に作成されていないこと。

(医療機器GPSP省令第9条第1号)

- 製造販売後調査等業務に従事する者に対する教育訓練に関する記録が適切に作成されていないこと。

(医療機器GPSP省令第9条第3号)

- 受託者において、当該業務に係る業務が製造販売後調査等業務手順書及び製造販売後調査等基本計画書等に基づいて適正かつ円滑に行われているかどうかの確認の結果の記録が作成されていないこと。

(医療機器GPSP省令第10条第3項第1号)

- 受託者における委託業務が適正かつ円滑に行われているかどうかの確認の結果について、製造販売業者に文書により報告されていないこと。

(医療機器GPSP省令第10条第4項)

調査時に確認された問題事例①

◆症例登録

- 登録票が適切に管理されておらず、適合性書面調査時に確認できなかった。
→症例登録の方法、登録票の管理等について手順書等に適切に規定してください。

◆再調査

- 調査票の回収の遅延により、再調査依頼が遅れた結果、計画書に規定した重要な調査項目の情報を収集することができなかった。
→調査票の回収や修正依頼等について、進捗管理を徹底し、再調査が必要な症例については遅滞なく実施してください。

調査時に確認された問題事例②

◆安全管理部門との連携の不備

- 使用成績調査を管理する部門と安全管理部門の業務の連携について、必要な手順が定められておらず、適切に連携できていなかった。その結果、使用成績調査で得られた情報が安全管理部門に速やかに伝達されず、安全管理部門での評価が遅延した事例が認められている。

→安全管理部門との連携に係る手順を定めるなど、安全管理部門との密接な連携を図り、使用成績調査を適切に実施してください。

(参考)

「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の施行について

(薬食発第0331040号 平成17年3月31日)」より

(2)第3条関係

第1項第7号の「その他製造販売後調査等を適正かつ円滑に実施するために必要な手順」には、次のようなものがあること。

① 製造販売後安全管理に係る部門やその他関連する部門との相互の密接な連携を図るため、以下に掲げる事項を含んだ連携に必要な手順

イ 製造販売前における役割とその実施に必要な手順

ロ 開発部門、製造販売後安全管理に係る部門やその他関連する部門間で必要な情報を共有するための手順

② 再審査及び再評価の申請添付資料の作成に関する手順

調査時に確認された問題事例③

◆有害事象・不具合の取扱い

使用成績調査(再審査期間中の自発報告を含む)において収集された有害事象・不具合について不適切な事例が多々確認されている。

- 医師が因果関係「有り」又は「不明」と評価した重篤な不具合・有害事象を報告していなかった事例
- 事象発生の原因が適応外使用によるものかについての評価をせず、適応外使用の症例という理由のみで不具合報告の対象外としていた事例
- 機器使用中の健康被害について、手技に問題がなかったことから報告をしなかった事例
- 患者要因や操作上やむを得ない要因により発生した不具合事象については、類似のどの製品を使用しても同様に発生する事象であるとの理由で報告していなかった事例
- 医師等の報告者の判断のみを一律に適用し報告対象としていない事例
(製造販売業者において重篤性及び因果関係等の判断をしていない)

調査時に確認された問題事例④

◆有害事象・不具合の取扱い(続き)

- 不具合発生時の医療従事者の介入により重篤な健康被害に至ることを未然に防ぐことができた事例を非重篤や健康被害なしと判断していた事例
- 治療直前に不具合が発生し当該医療機器が使用できなかった事例において、使用していないため健康被害の発生なし及び因果関係なしと判断している事例
- 手術に伴い一般的に起こりうる事象として、感染症、臨床検査値の変動等を有害事象として取り扱っていなかった事例
- 入院等を要している症例(入院期間の延長を含む)や死亡症例を重篤症例として取り扱っていない事例

不具合等報告と不具合の定義

【不具合等報告】(改正法第68条の10第1項、改正法施行規則第228条第2項に基づく)

- ・不具合報告 **不具合**の発生であって健康被害が発生するおそれのあるもの
健康被害発生のうち医療機器の**不具合**による影響であると
疑われるもの
- ・感染症報告
- ・外国措置報告・研究報告

【不具合の定義】

(医療機器安全管理情報 不具合報告書等の手引書(第5版))

- 1.仕様上の問題 : 設計コンセプト等の問題
- 2.不良品 : 製造、流通における不良
- 3.故障 : 一定期間使用後の医療機器の動作不良
- 4.添付文書の不十分な記載 : 不十分な記載内容
- 5.副作用 : **適正使用していた場合に発生する可能性がある不可逆的な患者等への健康被害(患者の病態や使用者の取扱いによるものも含む)**

不具合の定義を踏まえ、適切な時期に不具合等報告書を提出すること

不具合等報告の不備事例

H23年4月1日からH26年10月31日までに適合性調査が終了した47品目のうち、不具合報告の報告漏れがあった品目数は21品目で、不具合報告が必要となった報告件数は900件以上であった。

収集された有害事象・不具合情報については、医師等の報告者の判断のみを一律に適用するのではなく、企業側において重篤度、因果関係の評価を行い、当局報告の要否を判断することをお願いします。

不具合等報告の対象について正しい理解をお願いします！

文献学会報告に関する問題事例と留意点

- 学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報の収集において「承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告」に関する文献等を収集可能な検索条件(検索式)が適切に設定されていない事例が多々確認されている。
- 収集された研究報告等が保存されていなかった事例も見られている。

→再審査期間中に薬事法施行規則第253条第1項第2号 ロに規定する文献等を収集可能な検索条件(検索式)を設定し、安全管理情報の収集を行うこと。

また、収集した安全管理情報は適切に評価して、記録を保存してください。

承継品目の留意点

- 品目の承継の際に、承継元の製造販売業者から使用成績調査、安全管理情報に係る資料等が適切に承継されていない事例が見られている。
 - 承継時に資料が承継されていることを十分確認してください。
(旧施行規則第69条、改正施行規則第114条の46)
 - また、承継後の製造販売業者においても、使用成績調査に関する資料、安全管理情報等の内容についても十分に確認を行い、必要に応じて適切な対応をお願いします。

EDC利用に関する留意事項①

運用手順(とその実施)

適切に稼働するEDCシステムを選定/開発し、製造販売後調査情報を適切に設定することが前提ではあるが、以下の点にも留意することが重要！

- ◆ 適切なユーザーが適切なタイミングで正確に入力すること。
- ◆ 入力者・修正者を特定できる環境を構築すること
 - ① 監査証跡機能を有するシステムを使用
 - ② 適切なユーザーに対するID・パスワードの交付
 - ③ 適切なユーザーによるID・パスワードの管理・使用

※この大前提が崩れてしまうと申請資料の信頼性を保証できなくなり、その結果、製造販売後調査情報の電子化の妨げとなる。

調査終了後のデータの保存

電子署名が用いられていたが、署名者の氏名、署名が行われた日時、署名の意味(作成、確認、承認等)が記録されていなかった。

EDC利用に関する留意事項②

EDCシステムの構築・運用業務等を委託する場合の GPSP省令、GCP省令における契約の取扱い

- EDCシステムはすべて標準化されたもののみ利用するのではなく、調査ごとにカスタマイズされたシステムであって、その構築及び運用等を管理する必要があり、製造販売後調査等業務の一部委託と考えることができる。
- 申請者は法令に基づく契約の下、EDCシステムの品質管理・保証を行う必要がある。

現在の対応

EDCシステムの構築・運用業務等を委託する場合には、GPSP第10条第2項またはGCP第12条第1項に基づく委受託契約締結が必要。

PMDAも必要に応じ、受託者に対しても調査・指導を行う場合がある。

EDC利用に関する留意事項③

円滑な適合性書面調査のために、EDC管理シートの作成を調査開始前に求めることがあります。ご協力をお願いします。

[PMDAホームページ](#) > [PMDAの業務](#) > [承認審査業務](#) > [審査関連業務の概要](#) > [信頼性保証業務について](#) > [チェックリスト・管理シート等](#)
(<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/checklist.html>)

相談制度（再審査/使用成績評価関係）の導入

◆医療機器GCP/GLP/GPSP相談

- ・個別品目のGPSPに関する事、その他使用成績調査、製造販売後臨床試験等のGPSP適合性について指導及び助言を行うもの。
- ・個別品目のその他の信頼性基準に関する事について指導及び助言を行うもの。

◆簡易相談

医療機器GCP/GLP/GPSP調査

機構が実施するGCP、GLP、GPSP又は適合性書面調査に関する簡易な相談で、治験実施計画書等を読み込む必要がなく資料が数枚程度の相談、資料等を必要としない一般的な簡易な相談であって相談記録の作成を希望する相談。

- ア GCP、GLP、GPSP又は適合性書面調査の規定の解釈及び適合の必要性に関するもの
- イ GCP、GLP、GPSP又は適合性書面調査に係る手続きに関するもの

※簡易相談で応じることができない相談内容

- ア GCP、GLP、GPSP又は適合性書面調査以外の関連法規に関するもの
- イ 都道府県又は登録認証機関が調査権者となるもの

医療機器GCP/GLP/GPSP相談の申込みの前に、まず全般相談、準備面談を申し込んでください。

引き続き、再審査/使用成績評価に関する適合性書面調査へのご協力をお願いします。

ご清聴ありがとうございました。