

平成29年7月25日・8月7日 登録認証機関向けトレーニング

# 立入検査時に発見された不適切事例紹介 & 原材料記載について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部 登録認証機関監督課

- 平成26年11月（登録認証機関監督課設置）以降に実施した登録認証機関に対する立入検査において、生物学的安全性に関する評価が不適切に省略されているなど、製品認証過程における不適切事例が散見されている。

生物学的安全性に関する不適切事例は、以下のとおり。

平成26年度：3件（6機関調査）

平成27年度：8件（13機関調査）

平成28年度：4件（13機関調査）

（内訳：循環器系3件、消化器系3件、歯科材料9件）

- 再発防止のために、生物学的安全性に関する不適切事例を紹介し、適切な審査のあり方を改めて周知したい。

# 不適切事例の紹介

- ・「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)  
(以降、「生物学的安全性評価通知」という。)
- ・「医療機器の製造販売認証申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」(平成27年2月10日 薬食機参発0210第1号)  
(以降、「認証申請STED通知」という。)

## <事例>

- 新規原材料について生物学的安全性試験が実施されていたが、添付資料に各評価項目の結果が「適合」と記載されているのみで、「適合」と判断された試験結果の詳細を確認した旨が審査の記録上確認できなかった。

## <留意点>

- 生物学的安全性の試験結果の概略は、添付資料該当欄 (STED 4項) に試験毎に記載させること。
- 生物学的安全性評価がJIS T0993-1あるいはISO10993に準拠して適切に行われているか確認し、その妥当性の判断根拠を審査記録に残すこと。

認証申請STED通知別添 4. (1)

生物学的安全性評価通知別紙 3.

## <事例>

- 循環血液に短期的接触(24時間を超える30日以内)する体内と体外とを連結する機器に使用される新規原材料にも係わらず、血液流路間接的に短期的接触する体内と体外とを連結する機器として評価され、「亜急性(又は亜慢性)全身毒性」、「遺伝毒性」及び「埋植」の評価が省略されていた。

## <留意点>

- 該当製品がどのように使用されるのか明確でなければ、接触部位及び接触期間を正しく認識できず、不適切な評価項目を選択することになり、生物学的安全性の担保が困難となる。
- 使用方法を確認し、接触部位と接触期間を正しく選択すること。

生物学的安全性評価通知別紙 5. & 表1

## <事例>

- 血液流路間接的に一時的接触(24時間以内)する体内と体外とを連結する機器に使用される新規原材料について、「発熱性」の評価が省略されていた。

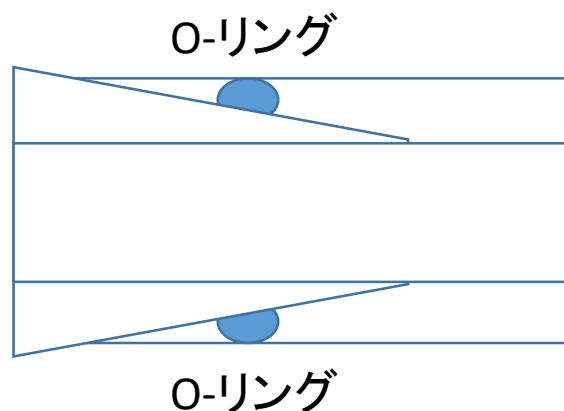
## <留意点>

- 接触部位及び接触期間を正しく認識し、適切な評価項目が選択されているか確認すること。

生物学的安全性評価通知 別紙 5. & 表1

## <事例>

- カテーテルのコネクタ部に使用されている「O-リング」について、非接液部材の扱いとなっており、生物学的安全性の評価そのものが省略されていた。



## <留意点>

- 「O-リング」は、液漏れを防ぎ密閉性を高める目的で使用されることを踏まえ、接液部材と考えるべきである。

## <事例>

- 既認証(承認)品と同一の原材料が用いられていることが申請書において明確に確認できなかった。

▶ 添付資料において、既認証(承認)品と差分があることだけが記載され、具体的な差分が記載されていない。既認証(承認)品との差分の検証が不十分。

## <留意点>

- STED1.3「類似医療機器との比較」において、既認証(承認)品と異なる点を明確にすることは極めて大切である。
- 原材料(滅菌方法含む)について、同等性比較を行う対象となる既認証(承認)品はすべて比較表に追加し、差分に関する内容を具体的に記載させること。
- 既認証(承認)医療機器の資料の出典を明記し、出典元である認証書(承認書)又は添付文書を確認し、既認証(承認)品と同一の原材料が用いられていることを確認した旨を審査記録に残すこと。

認証申請STED通知 別添 1.3 (4)



## <事例>

- 生物学的安全性試験を省略可能と判断した妥当性や根拠が審査記録として残っていなかった。

## <留意点>

- 既認証(承認)品との同一性をもって、原材料の生物学的安全性試験を省略する場合、申請された品目と同等以上のリスクレベルを有する既認証(承認)品の前例を確認した旨を審査記録に残すこと。
  - 原材料の使用部位の同等性
  - 接触する部位、接触期間の同等性
  - 滅菌方法や加工方法の同等性
  - 原材料規格(特定情報)の同等性(添加剤等の量を含めて同等(あるいは前例以下))
  - 前例において、原材料に由来する有害事象は起きていないか

生物学的安全性評価通知 別紙 4.

# 原材料欄記載において注意すべき事項

- ・「医療機器の製造販売認証申請書の作成に際し留意すべき事項について」(平成26年11月20日 薬食機参発1120第4号)  
(以降、「認証申請参事官通知(機器)」という。)
- ・「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」の報告書の送付について」(平成16年11月15日 医療機器審査No.19 事務連絡)  
(以降、「事務連絡No.19 」という。)
- ・「医療機器の製造販売承認申請書における原材料記載に関するQ&Aについて」(平成19年8月15日 事務連絡)  
(以降、「原材料記載Q&A」という。)

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・粘膜等に直接・間接を問わず接触する部分)
  - 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の原材料(例:ヘパリン)に関しては、既承認品と同一の記載にする。当該原材料については、ヒト・動物審査が終了して承認されていることを、機構に問い合わせをしていただきたい。
- 特に記載を要する原材料がない品目においては空欄にする。

認証申請参事官通知(機器)記第25、事務連絡No.19 報告書p.2 4.

- 形状、構造及び原理欄に記載された構成品の名称・番号等と原材料との対応関係が明確になるように記載し、その原材料規格を明らかにする。
- 血液・組織等に接触するものについては区別して記載すること。
- 機器の部位毎に必要な性能及び安全性に関する規格を設定していく方法も選択肢として検討可能である。
- 事務連絡No.19及び原材料記載Q&Aを参考に記載すること。

認証申請参事官通知(機器)記第25  
事務連絡No.19 報告書p.2~6 4.  
原材料記載Q&A Q&A1

# 原材料の特定方法③

取扱注意



原則、実際の製造現場において当該原材料を識別し、特定するために用いている情報を利用すること。

例えば、以下のいずれかを品目に応じて適切に選択して特定することでも差し支えないこと。

情報の種類	説明	選択		
一般名又は通称	例えば、説明資料の別表 1 に記載された名称	○	○	○
化学的情報	化学名、CAS 番号、分子量、添加剤成分の種類と配合量など、当該原材料に適切な情報を記載	○		
物理的情報	硬さ、引張強度、伸びなどの物性値、測定方法を含めて記載	○		
公的規格	例えば、説明資料の別表 1 の金属にあるような含有成分が規定された規格など		○	
原材料(部材)情報	原材料の製造業者名、製品名、製造番号・記号など			○

「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)Q&A5  
<http://www.pmda.go.jp/files/000159981.pdf>

## ＜高分子に含まれる添加剤に関する留意点＞

- 添加剤が使用されている場合、添加剤の成分・配合量を特定すること。  
事務連絡No.19 報告書p.5 4-2. C. 5.
- 特に、ポリ塩化ビニルは、毒性が高いフタル酸系可塑剤が使用されている可能性があるため、可塑剤の成分・配合量は記載すること。  
原材料記載Q&A Q&A33
- 原材料情報が原材料メーカーから開示されない場合の対応は、原材料記載Q&Aを参照すること。原材料記載Q&A Q&A8～11, 22～28

## ＜金属に関する留意点＞

- 力学的特性を担保する必要がある場合、製造方法欄(もしくは原材料欄)において金属の熱処理・加工の履歴について記載すること。

原材料記載Q&A Q&A29, 30

- 生物学的安全性の観点からは、化学的成分(金属組成)が特定されていることが重要である。(例外:組成を特定している公的規格、特殊な表面加工がされている埋植機器の場合は表面加工方法 etc.)

原材料記載Q&A Q&A31, 32

## <事例>

- 構成品の原材料が、血液・体液・粘膜等に接触する部材であるにも係わらず一般名でしか特定されていなかった。

## <留意点>

- 一般名だけの特定では、原材料が適切に特定されているか判断することは困難であり、当該原材料の生物学的安全性が担保されたとする妥当性も判断できない。
- 原材料の特定情報として、実際の製造現場において特定・管理されている情報を利用すること。

事務連絡No.19 報告書p.2～6 4.  
原材料記載Q&A Q&A14



## <事例>

- 原材料の特定情報として、“成型済み部材”（組合せ医療機器として特定されるケースを除く）の型番を規定しているケース

（原材料情報が設定されずに申請されやすい構成品）

- カテーテル
- 活栓 等

## <留意点>

- “成型済み部材”の型番を規定しても、原材料が適切に特定されていることにはならない。
- 原材料の特定情報として、実際の製造現場において特定・管理されている情報を利用すること。

事務連絡No.19 報告書p.2～6 4.

原材料記載Q&A Q&A12, 13

## <事例>

- 原材料の一般名が同一であっても、配合剤等の差分があり、既認証(承認)品の原材料と同等ではないものが使用されていたが、差分について、適切に生物学的安全性の評価がなされていないかった。

## <留意点>

- 既認証(承認)品の原材料と同等ではない場合は、生物学的安全性の評価が必要となる。

生物学的安全性評価通知 別紙 4.  
原材料記載Q&A Q&A16, 18

## <不適切事例紹介>

- 生物学的安全性の試験結果の概略は、添付資料該当欄（STED 4項）に試験毎に記載させること。
- 生物学的安全性評価がJIS T0993-1あるいはISO10993に準拠して行われているか確認すること。
- 生物学的安全性の評価が適切であったか、認証機関の判断根拠・理由を審査記録に残すこと。

## <原材料欄記載の注意点>

- 接液部材の特定に関しては、既認証（承認）品の前例との同等性評価ができるよう、実際の製造現場において当該原材料を識別し、特定するために用いている情報を利用すること。