

医療機器 適合性書面調査（非臨床試験）の円滑な実施のための留意事項

医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料は、医薬品医療機器法関連法令により、「申請資料の信頼性の基準」に従って収集され、かつ作成されたものであることが求められます。医療機器の審査では、同法の規定により、非臨床試験に係る承認申請資料について、上記の基準への適合性を確認するため、試験計画書、試験記録等の承認申請資料の根拠となった一次資料（根拠資料）を直接確認する適合性書面調査を行います。

本留意事項は、承認申請後の非臨床試験に係る適合性書面調査を円滑に実施できるよう、適合性書面調査の対象となる根拠資料について留意しておく重要なポイントをまとめたものです。承認申請の準備の段階から、本留意事項をご活用ください。なお、本留意事項は、多種多様な医療機器の非臨床試験を想定して作成したものであるため、全ての非臨床試験に一律に適用できるものではない項目も含まれています。個々の非臨床試験の特性に応じて選択的に活用してください。また、実際の調査では、調査対象の試験の特性や実施方法によって、本留意事項に示した事項以外の情報や説明を求める場合があることに留意してください。

本留意事項は適宜見直し、継続的にその充実を図っていくことを計画しています。ご活用の際は、その時点での最新版をご参照ください。留意事項に掲げる事項について不明な点がある場合、本留意事項を用いて事前に確認した結果について相談したい場合は、全般相談（必要に応じて他の対面助言）をご活用ください。お申込みの際には、担当分野は信頼性保証部とご記入をお願いします。

1. 根拠資料の保存状況について

- 1-1 以下の根拠資料が存在することを確認しているか（調査対象となる全ての試験について）
- A) 試験計画に関する記録（試験計画書、試験手順書、解析手順書等、試験実施前に適切な試験計画が立てられていたことを確認できる資料）
 - B) 試験の記録（実験ノート、ワークシート、チャート、チェックリスト等、試験実施時に発生する試験結果を正確に記録した資料：一次記録）
 - C) 試験に使用した機器の管理・点検の記録
 - D) 試験報告に関する記録
- 1-2 根拠資料の提出依頼を受理してから概ね4週間以内に、根拠資料を提出可能であることを確認しているか
- 1-3 根拠資料の所有者が申請者以外の場合、速やかに根拠資料の原本（写しの場合には根拠資料の原本の保管場所に関する情報）を入手可能であることを確認しているか

2. 各根拠資料の内容について

A 試験計画に関する記録

- ① 試験計画書等の作成日（改定日）が確認でき、試験実施より前か
- ② 試験計画書等から、試験の目的、具体的な試験方法、試験条件、解析方法等が確認できるか

B 試験の記録（一次記録）

- ① 試験実施日、試験実施者が確認できるか
- ② 修正されている場合は、修正日、修正者、修正理由が確認できるか、また、試験実施から期間を経て修正されている場合は修正内容の根拠を明確に示すことができるか
- ③ 試験検体を識別する情報（ロット番号等）は確認できるか
- ④ 試験報告書等に記載されている結果（観察所見等の、数値ではないものも含む）の一次記録を全て確認できるか
- ⑤ 電磁的媒体など、試験後にデータの変更改が可能な媒体の場合は、試験データの破損・改竄等の防止のための品質管理が行われているか
- ⑥ 試験の記録を試験報告書等に直接記録している場合、試験の実施から試験の記録、試験報告書等の作成までの手順について、QC/QA 体制を含めて説明するフロー図を作成しているか（参考資料3参照）
- ⑦ 測定・解析等に使用したソフトウェアは必要に応じてバリデーションが行われているか
- ⑧ 試験計画書等に定められた試験条件で実施されたことを確認できるか
- ⑨ 検体を前処理（滅菌、加速劣化、模擬使用状況への馴化等）した場合、それら前処理を行ったことを確認できるか
- ⑩ 写真等が試験結果である場合には、写真の識別の根拠が確認できるか
- ⑪ 試験結果を得るために使用した機器を特定する情報（製品名、製造番号、シリアル番号等）を確認できるか
- ⑫ 試験条件の精度管理に必要な機器を特定する情報（製品名、製造番号、シリアル番号等）を確認できるか
- ⑬ 試験計画書等と異なる方法で試験を実施した場合、その内容と理由が確認できるか

<動物を用いた試験の場合>

- ⑭ 動物の購入（入手）記録、飼育記録等が確認できるか
- ⑮ 動物個体、手術部位、手術の内容、埋植する場合は埋植物や埋植部位等が明確な手術記録が確認できるか
- ⑯ 被験機器を一定期間埋植する場合、計画された期間埋植したこと確認できるか

C 機器の管理・点検の記録

- ① 試験結果を得るために使用した機器の管理・点検の記録が確認できるか
- ② 試験条件の精度管理に必要な機器の管理・点検の記録が確認できるか
- ③ 試験の記録に示された「機器を特定する情報」と紐付けできるか
- ④ 試験実施時点で適切に管理・点検されていたことを確認できるか（校正の有効期間を過ぎていないか）
- ⑤ 国家標準又は国際標準へのトレーサビリティが必要な機器については、それが確保されているか

3. 試験報告書の作成状況について

D 試験報告に関する記録

- ① 作成日（改訂日）が確認でき、試験実施と同時又はその後か
- ② 一次記録に示された情報が正確かつ網羅的に反映されているか
- ③ 一次記録から規定の方法で解析した解析結果が反映されているか
- ④ 試験計画書等で規定された検体数全ての結果が反映されているか
- ⑤ 試験計画書等と異なる条件や方法で試験を実施した場合、逸脱事項等として記載されているか

参考：申請資料の信頼性の基準の考え方

申請資料の信頼性の基準

1. 正確性

当該資料は、これを作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること。

2. 完全性、網羅性

前号の調査又は試験において、申請に係る医療機器についてその申請に係る品質、有効性又は安全性を有することを疑わせる調査結果、試験成績等が得られた場合には、当該調査結果、試験成績等についても検討及び評価が行われ、その結果は当該資料に記載されていること。

3. 保存性

当該資料の根拠になった資料は、法第二十三条の二の五第一項 又は第十一項 の承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていること。ただし、資料の性質上その保存が著しく困難であると認められるものにあつてはこの限りではない。

(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22 参照)

参考資料

1. 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
2. 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
3. 平成 27 年 4 月 10 日付薬機発第 0410024 号 「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて」の一部改正について
4. 平成 27 年 4 月 10 日付薬機審長発第 0410025 号 「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きに関する Q&A について」の一部改正について
5. 平成 26 年 11 月 21 日付薬機発第 1121009 号 医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続きについて
6. 平成 26 年 11 月 21 日付薬食機参発 1121 第 27 号 「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続き等について」の一部改正について
7. 平成 24 年 11 月 12 日付薬食機発 1112 第 1 号 「医療機器基準適合性書面調査及び医療機器 GCP 実地調査に係る実施要領について」及び「医療機器の非臨床試験に係る承認申請資料の適合性書面調査の実施手続き等について」の一部改正について
8. 平成 26 年 11 月 21 日付薬食審査発 1121 第 9 号薬食機参発 1121 第 13 号 医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認申請等の際に添付すべき医薬品、医療機器及び再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験に係る資料の取扱い等について
9. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（QMS 省令）
10. 平成 26 年 8 月 27 日付薬食監麻発 0827 第 4 号通知「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について」
11. 平成 27 年 1 月 20 日 薬食機参発 0120 第 9 号「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」
12. ISO 13485
13. ISO 17025
14. JIS Q 17025