

事務連絡
平成30年2月9日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
信頼性保証部

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
留意事項について

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（以下、「留意事項」という。）は、医療機器審査迅速化のための協働計画の信頼性調査における取り組みで、医療機器の適合性書面調査（非臨床）における調査のポイントとなる事項として、関連団体と協議を積み重ね平成29年1月26日に作成しました。その後、関連団体より要望があった英語版についても作成し、別添1及び別添2を（独）医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載し、関連団体を通じて周知をしてまいりました。今般、留意事項及び当該英語版の更なる周知を行うため、改めて事務連絡とします。

（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ掲載ページ：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/gcp/0002.html>

留意事項は、信頼性調査の透明性を高めるとともに、行政側と申請者側双方の質の向上等により医療機器の審査期間の更なる短縮を図ることを目的に作成されたものです。つきましては、申請者への助言にご活用頂けますよう、参考までにお知らせ致します。

なお、留意事項につきましては、今後も適宜見直しを行う予定であることを申し添えます。

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

(Tentative translation)

This English document has been prepared for reference purpose only. In the event of inconsistency and discrepancy between the Japanese original document and the English document, the Japanese original document shall prevail.

Office of Non-clinical and Clinical Compliance, Pharmaceutical and Medical Devices Agency
Prepared on January 26, 2017 Version 1.0

Points to consider for implementation of document-based conformity inspection for medical devices (non-clinical studies)

Documents for approval application related to non-clinical studies of a medical device are required to be collected and prepared in accordance with the "Standard of Reliability of Application Data" under ordinances related to the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical devices. During the review of a medical device, a document-based conformity inspection is conducted to ensure that documents for approval application related to non-clinical studies of a medical device are compliant with the above standards. In the inspection, the primary data (supporting data and documents) that have served as the base of documents for approval application such as study protocol and testing records are inspected directly.

The matters listed in this document consist of important points in the supporting data and documents (hereinafter referred to as documents) subjected to a document-based conformity inspection to ensure smooth implementation of the concerned inspection on non-clinical studies after approval application. Please pay attention to these matters even at the stage of preparation for approval application. Because the matters listed in this document have been prepared for non-clinical studies of various medical devices, all the matters may not be uniformly applicable to a non-clinical study. Please select the matters according to characteristics of each non-clinical study, and apply the selected ones. Please note that an actual inspection may require information or explanation other than the matters listed in this document depending on the characteristics of the study inspected and implementation method.

PMDA plans to review the matters listed in this document as appropriate to improve their usefulness continuously. Please refer to the latest version when applying these matters. If there is anything unclear in the matters listed, or if you want to consult us, PMDA, about results of the preliminary check performed according to the matters, please use our consultation services (please refer to PMDA website: <https://www.pmda.go.jp/english/index.html>).

1. Control of supporting documents

- 1-1 Have you confirmed that the following supporting documents are maintained (for all the studies to be inspected)?
- A) Records related to the study plan (documents that demonstrate that an appropriate study plan has been established before implementation of the study, such as study protocol, testing procedures, and analysis procedures)
 - B) Records related to a study (documents in which study results generated during the study are recorded correctly, such as experiment notebooks, worksheets, charts, and checklists; primary records)
 - C) Records related to control and inspection of equipment used to obtain the study results and/or control precision of the testing conditions.
 - D) Records related to study reports
- 1-2 Have you confirmed that supporting documents can be submitted within approximately 4 weeks after receipt of request for their submission?
- 1-3 Have you confirmed that original copies of supporting documents owned by a party other than the applicant can be obtained immediately (if only duplicate copies are available, information about the place where the original copies are retained)?

This English document has been prepared for reference purpose only. In the event of inconsistency and discrepancy between the Japanese original document and the English document, the Japanese original document shall prevail.

2. Contents in each piece of supporting documents

A. Records related to the study plan

- [1] Does a record such as study protocol clearly state the date of preparation (date of revision)? And is the concerned date before implementation of the study?
- [2] Does a record such as study protocol clearly state purpose of the study, specific test methods, testing conditions, analysis method, etc.?

B. Records related to a study (primary records)

- [1] Does a record clearly state date of testing and testing operators?
- [2] Does a corrected part have information about date of correction, person in charge of the correction, and reason for the correction? For a part corrected long after implementation of the study, is a clear rationale for the correction available?
- [3] Does a record have information for identification of test specimens (Lot No., serial No. or other unique identification)?
- [4] Are all the primary records that support results in study reports, etc. (including non-numerical results such as findings and observation records) available?
- [5] Are records stored electronically in which data can be modified after study, under quality control to prevent damage or unauthorized access to or amendment of these records.
- [6] In a case where study records are directly entered in a study report, etc., is a flow chart in place to explain procedures for implementation of the study, record keeping during the study, and preparation of the study report, including QC/QA system (see Reference 3)?
- [7] Has software used in measurement, analysis, etc. been suitably validated as being adequate for use?
- [8] Can the primary records demonstrate that the study has been conducted according to the testing conditions specified in the study protocol, etc.?
- [9] In a case where a specimen was pre-treated (sterilized, accelerated aging, acclimated to simulated use condition, etc.), can the primary records demonstrate such pre-treatment?
- [10] In a case where study results are presented as photographs, is information for identification of the test specimens available in the photograph?
- [11] Is information about identification of equipment used to obtain study results (product name, manufacturing No., serial No., etc.) available?
- [12] Is information about identification of equipment necessary for precision control of the testing conditions (product name, manufacturing No., serial No., etc.) available?
- [13] In a case where a study deviated from the study protocol, are the content and reason of the deviation documented?

<Studies using animals>

- [14] Are records on purchase (procurement) and rearing of animals, etc. available?
- [15] Are surgery records with individual animals, surgery site, details of the surgery, and implant and implantation site in a case of implantation procedure clearly described available?
- [16] In a case where a test device is implanted for a certain period, are records demonstrating the implantation for the planned period available?

This English document has been prepared for reference purpose only. In the event of inconsistency and discrepancy between the Japanese original document and the English document, the Japanese original document shall prevail.

C. Records related to control and inspection of equipment

- [1] Are records on control and inspection of equipment used to obtain study results available?
- [2] Are records on control and inspection of equipment necessary for precision control of the testing conditions available?
- [3] Are these records linked with "information about identification of equipment" in the above B. Records related to a study?
- [4] Do the records demonstrate that the equipment was appropriately controlled and inspected during the study, which means that the records include the date when last calibrated and the date or expiration criteria when recalibrations due (whether calibration expired or not)?
- [5] Is traceability to the national or international standard ensured for applicable equipment?

3. Preparation of a study report

D. Records related to a study report

- [1] Do records on a study report clearly state the date of preparation (date of revision)? And is the concerned date at the same time as implementation of the study or after that?
- [2] Does a study report reflect information presented in the primary records in a correct and comprehensive manner?
- [3] Does a study report reflect results from an analysis performed using the primary records by a specified method?
- [4] Does a study report reflect results on all the specimens specified in the study protocol, etc.?
- [5] In a case where the study was conducted using a condition or method different from that in the study protocol, etc., is such a matter documented in the study report as a deviation, etc.?

This English document has been prepared for reference purpose only. In the event of inconsistency and discrepancy between the Japanese original document and the English document, the Japanese original document shall prevail.

Reference: Concept of Standard of Reliability of Application Data

Standard of Reliability of Application Data

Data prescribed by the second sentence of paragraph 3 of Article 23.2.5 (including where (paragraph 11 of the same Article applies mutatis mutandis) shall be collected and prepared using the following methods as well as the ones set forth in the Ordinance on Standards for Non clinical Studies concerning Safety of Medical Devices (Ordinance of the Ministry of Health, Labour and Welfare No. 37 of 2005) and the Ordinance on Standards for Clinical Studies of Medical Devices (Ordinance of the Ministry of Health, Labour and Welfare No. 36 of 2005).

- (i) The data shall be correctly prepared based on results of the investigation or the test conducted for the purpose of preparing the data.
- (ii) In case where results of the investigation or the test in the preceding item cast a doubt on whether medical devices concerning an application have sufficient quality, efficacy, or safety pertaining to said application, results of the investigation and the test shall be reviewed and evaluated and the results shall be described in the data.
- (iii) Data on which the data is based shall be preserved until the date of disposition when the approval stipulated in paragraph 1 or 11 of Article 23.2.5 of the Law is provided or not provided. However, this shall not apply to the case where it is recognized that the nature of the data makes it extremely difficult to preserve.

(see Article 114-22 of the Enforcement Regulations of the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical Devices)

This English document has been prepared for reference purpose only. In the event of inconsistency and discrepancy between the Japanese original document and the English document, the Japanese original document shall prevail.

References

1. Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical devices
2. Enforcement Regulations of the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical Devices
3. PMDA Notification No. 0410024, by the Chief Executive of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, dated April 10, 2015: Partial revision of "Procedure for implementation of document-based conformity inspection on documents for approval application related to non-clinical studies of medical devices."
4. PMDA/CPE Notification No. 0410025, by the Director of Center for Product Evaluation, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, dated April 10, 2015: Partial revision of "Questions & Answers for procedure for implementation of document-based conformity inspection on documents for approval application related to non-clinical studies of medical devices"
5. PMDA Notification No. 1121009, by the Chief Executive of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, dated November 21, 2014: Procedure for implementation of document-based conformity inspection on documents for approval application related to non-clinical studies of medical devices
6. PFSB/MDRMPED Notification No. 1121-27, by the Director of Medical Device and Regenerative Medicine Product Evaluation Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW, dated November 21, 2014: Partial revision of "Procedure, etc. for implementation of document-based conformity inspection on documents for approval application related to non-clinical studies of medical devices"
7. PFSB/ELD/OMDE Notification No. 1112-1, by Director of Office of Medical Devices Evaluation, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW, dated November 12, 2014: Partial revision of "Guidance for implementation of medical device standard document-based conformity inspection and on-site GCP conformity inspection" and "Procedure for implementation of document-based conformity inspection on documents for approval application related to non-clinical studies of medical devices"
8. Joint PFSB/ELD Notification No. 1121-9 and PFSB/MDRMPED Notification No. 1121-13, by the Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau and by the Director of Medical Device and Regenerative Medicine Product Evaluation Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW, dated November 21, 2014: Handling of documents and data related to non-clinical studies for the safety of drugs, medical devices, and regenerative medicine products to be attached in the marketing approval application of drugs, medical devices, and regenerative medicine products
9. Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing and Quality Controls for Medical Devices and In-vitro Diagnostics (QMS Ordinance)
10. PFSB/CND Notification No. 0827-4, by the Director of Compliance and Narcotics Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW, dated August 27, 2014: "Revision of the Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing and Quality Controls for Medical Devices and In-vitro Diagnostics in association with enforcement of the law of partial revision of the Pharmaceutical Affairs Law"
11. PFSB/MDRMPED Notification No. 0120-9, by the Director of Medical Device and Regenerative Medicine Product Evaluation Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW, dated January 20, 2015: "Points to consider for preparation of data and documents to be attached to the marketing approval application form of medical devices"
12. ISO 13485
13. ISO 17025
14. JIS Q 17025