

# PMDA に提出しなかった

## 第 23 回 GLP 研修会に対する事後質問

— 業界 4 団体（製薬協・医機連・安研協・JSQA）による回答 —

### 目次

<b>『最近の GLP 適合性調査について』に対する事後質問</b> .....	<b>2</b>
1. GLP 適合性調査手数料の「1 件につき」の考え方 .....	3
<b>『医療機器の審査について』に対する事後質問</b> .....	<b>4</b>
1. 高度管理医療機器の規制区分について .....	5
2. コンビネーション製品の生物学的安全性評価について .....	6
3. 製造過程で材料が化学的に変化する場合の生物学的安全性評価について .....	7
<b>『GLP 適合性調査における留意事項について』に対する事後質問</b> .....	<b>8</b>
1. CSV/電子記録の取扱いに関する PMDA の見解・方針について .....	9
<b>『逸脱の基準と考え方について』に対する事後質問</b> .....	<b>10</b>
1. CSV/電子記録の取扱いに関する PMDA の見解・方針について .....	11
<b>『「逸脱事項紹介」及び「事前質問事項への回答」』に対する事後質問</b> .....	<b>12</b>
1. 逸脱事例 5（被験物質容器への表示）について .....	13
2. 事前質問 1（複数場所試験における情報伝達体制）について .....	14

## 『最近の GLP 適合性調査について』に対する事後質問

## 1. GLP 適合性調査手数料の「1 件につき」の考え方

GLP研修会テキストページ番号：10	スライド番号：17
質問事項： 対象試験加算の「1件につき」という記載はどのように考えればよいでしょうか。	
背景： 例えば一般毒性試験について、1件につき419,600円とあるが、げっ歯、非げっ歯の2種類の試験を実施すると倍額になるのか。また、生殖発生毒性、安全性薬理に関しても試験種や動物種が異なれば2件、3件・・・とカウントするのか。「1件」の意味するところを確認したい。	
業界 4 団体による回答： 動物種を複数実施していた場合も「一般毒性試験として 1 件」という理解で問題ありません。生殖発生毒性試験，安全性薬理試験についても同様で，動物種や試験種が複数該当する場合もそれぞれ 1 件と考えて問題ありません。	
参考資料：	

## 『医療機器の審査について』に対する事後質問

## 1. 高度管理医療機器の規制区分について

GLP研修会テキストページ番号：15	スライド番号：8
質問事項： 高度管理医療機器について、申請しようとする医療機器が「第三者認証」の「指定高度管理医療機器」、「大臣承認」の「高度管理医療機器」、どちらに該当するかをどのように判断すればよいでしょうか。	
背景： 規制区分が分かれる「高度管理医療機器」について、申請者が規制区分を確認する方法を確認したい。	
業界4団体による回答： 高度管理医療機器のうち、第三者認証となるか大臣承認となるかは、“認証基準”が存在するか否かで識別され、認証基準がない高度管理医療機器は、すべて“承認”が必要です。“認証基準”が存在するクラスⅢの医療機器(現時点ではクラスⅣで認証基準が作成されたものはありません)は、第三者認証機関による“認証”を取得することで製造販売ができるようになります。  現在、高度管理医療機器の認証基準は順次進められておりますが、まだ多くはありません(現時点で11文書)。 PMDAのホームページに、「医療機器基準等情報提供」が掲載されており、“認証基準”がある医療機器は別表第一から第三まで列挙されています。ご質問の件(指定高度管理医療機器)は、別表第一をご確認いただくこととなりますが、新たな認証基準の作成も進められており、その都度リストは更新されるのでご注意ください。ご不明な点は、PMDAと事前相談されることをお勧めいたします。  1)指定高度管理医療機器(別表第一) 2)指定管理医療機器(別表第二) 3)指定管理医療機器(別表第三)  下記リンク参照 <a href="http://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index.html">http://www.std.pmda.go.jp/stdDB/index.html</a>	
参考資料：	

## 2. コンビネーション製品の生物学的安全性評価について

GLP研修会テキストページ番号：15	スライド番号：--
質問事項： 薬物と機械器具を組み合わせたコンビネーション製品を医薬品として本邦で承認申請する際、機械器具部分に関しては、「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」（薬食機発0301第20号）に従って生物学的安全性を評価することで問題ないでしょうか。	
背景： コンビネーション製品の開発のため、薬物の非臨床毒性評価に加えて、機械器具成分の生物学的安全性評価が必要と考えている。その際に参照すべき考え方について確認したい。	
業界4団体による回答： その通りです。 国内ガイダンス（薬食機発0301第20号）は、国際規格であるISO 10993シリーズに準拠しています。ガイダンスに記載されている各試験法は、国内で推奨される代表的な手法を例示したものであり、ISO 10993シリーズを参考に設定しても構いません。当該コンビネーション製品における機器該当部分の臨床適用やリスクに応じ、適した試験方法を選択することが肝要です。	
参考資料：	

### 3. 製造過程で材料が化学的に変化する場合の生物学的安全性評価について

GLP研修会テキストページ番号：18	スライド番号：26
<p>質問事項：</p> <p>医療機器の生物学的安全性評価について、②項に「製造過程において材料が変化する場合には、～」とありますが、製造過程の製品での評価が必要となるのは具体的にどのような化学的変化でしょうか。</p>	
<p>背景：</p> <p>最終製品での評価において安全性が確認された場合、製造過程の製品の評価は必要ないと思うが、どのような場合に評価が必要となるかを確認したい。</p>	
<p>業界 4 団体による回答：</p> <p>評価が必要と考えられる材料変化の例として、代表的なものに放射線照射（材料改質工程または滅菌工程）による樹脂の分解/架橋の進行及び酸化劣化が挙げられます。医療機器の製造過程において大なり小なりこの種の化学変化はあることを想定して最終製品の生物学的安全性を考える必要があります。医療機器の生物学的安全性を評価するにあたり、その「試験試料」は、最終製品、最終製品の一部、原材料のいずれもが試験対象となりえます（①の説明）が、最終製品で安全性評価がされていれば、製造過程も考慮されているので、仰る通り、追加評価は必要ありません。</p> <p>一般的に、医療機器は複数の原料メーカーから多くの原材料提供を受け、組み合わせ、複雑な工程を経て加工することで 1 つの製品を設計します。それら原材料が未来永劫、同一のものであれば良いのですが、医療機器業界では比較的頻繁に原料グレードの統廃合や製造プラント・製法の変更等があることが通常です。医療機器の安全性評価には多くの検体を使用するため、軽微な変更案件においては最終製品にまで成型して再度すべての生物学的安全性試験を行うことは少ないです。そのような背景があるため、①項では最終製品のみならず、最終製品の一部や原材料での安全性評価が許容されています。</p> <p>ご質問の②項では、最終製品を用いない場合の留意点が記載されており、製造過程で起こりうる変化（加熱や混練による高分子や添加剤等の化学的変化や溶出、洗浄溶媒や製造上付着する試液・加工油等との化学的変化、滅菌工程でのガス・温度・放射線が及ぼす影響等）や、製品の表面状態、材料同士の相互作用等に対して影響がある（あるいは、影響を否定できない）場合は、最終製品の一部や製造過程を加味した試験検体で評価することを推奨しています。よって、軽微な変更であっても、これら留意点に対し、評価に用いる試験試料の妥当性が説明できなければ、最終製品での評価が必要となります。</p>	
<p>参考資料：</p>	

## 『GLP 適合性調査における留意事項について』に対する事後質問

## 1. CSV/電子記録の取扱いに関する PMDA の見解・方針について

GLP研修会テキストページ番号：25	スライド番号：20
質問事項： OECD AD No.17の発出、Data Integrityに関するガイダンス文書の公表等、CSV及び電子記録の取扱いのグローバル化が加速していると思われます。PMDAの見解・方針を明確にいただける時期について伺いたい。	
背景：	
業界 4 団体による回答： OECD No.17 については研修会のテーマ要望のほうが適切と考えます。 Data Integrity については OECD でも検討が始まったばかりであり、PMDA から回答は得られないと考え、別の機会に質問することにしました。	
参考資料：	

## 『逸脱の基準と考え方について』に対する事後質問

## 1. CSV/電子記録の取扱いに関する PMDA の見解・方針について

GLP研修会テキストページ番号：37	スライド番号：11
質問事項： 「枚数確認、封緘等、何らかの方法で散逸や紛失等を把握できるようになっている場合、逸脱事項にはならないこともある。」とあるが、資料貸し出しの前後で確認せずに散逸や紛失を把握する方法の具体例について教えて頂きたい。	
背景： 枚数確認、封緘以外の当局が認める方法があれば教えて頂きたい。	
業界 4 団体による回答： PMDA から、具体的な方法論の説明はないと判断し、提出しませんでした。	
参考資料：	

『「逸脱事項紹介」及び「事前質問事項への回答」』に対する事後質問

## 1. 逸脱事例 5（被験物質容器への表示）について

GLP研修会テキストページ番号：44	スライド番号：15
質問事項： 事例5 被験物質の管理票については、別のところでの保管、例えば、被験物質管理責任者がまとめて台帳保管しているなどでも、十分に管理が行えている状況下であれば、問題ないのではないのでしょうか。	
背景： 被験物質そのものに各担当者レベルでフリーアクセスできない状況であることが前提です。	
業界 4 団体による回答： 事例 5 では、管理票の管理体制を問題にされていたのではなく、一部の被験物質に表示が全くなかったために、容器に必要な表示がないこと、つまり識別できないことを逸脱事項として紹介されていました。	
参考資料：	

## 2. 事前質問 1（複数場所試験における情報伝達体制）について

GLP研修会テキストページ番号：46	スライド番号：27
質問事項： 1. 複数場所試験における情報伝達体制の運営管理者の確認について 「合意した内容を文書化する1つの方法として試験計画書に記載することでも問題ない。」と回答されていますが、運営管理者が試験計画書に署名する時点では「あらかじめ」にならないのではないのでしょうか。	
背景： 試験施設と試験場所とのやり取りは試験開始前（試験計画書案作成段階）から既に始まっていることから、運営管理者が試験計画書に記載された伝達方法を承認(確立)することでは、時期が遅いのではないか。	
業界4団体による回答： 質問のケースは、試験開始前に連絡が取り交わされ（合意）、文書化されるタイミングが試験計画書作成時となる場合と理解しています。実際に両方で連絡を取ることができ試験が問題なく進められている状況であれば時期として遅くはないと考えます。	
参考資料：	