

事 務 連 絡
平成19年8月15日

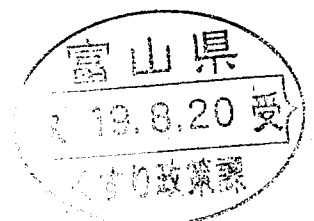
各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

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

医療機器の製造販売承認申請書における原材料の記載方法については、平成16年11月15日医療機器審査No.19医療機器審査管理室事務連絡「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」(以下「事務連絡」という。)において示したところであるが、今般、事務連絡に係わるQ&Aを、別添のとおりとしたので、貴管下各関係業者、関係団体等に周知をお願いしたい。

なお、本事務連絡の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本医療機器産業連合会、在日米国商工会議所医療機器・IVD小委員会及び欧州ビジネス協会医療機器委員会あて送付することとしている。



<事務連絡の位置付けについて>

Q1

事務連絡の「はじめに」に記載されているとおり、事務連絡はあくまで「参考」であり、法的拘束力、強制力のあるものではないと考えてよい。また、改正薬事法下においても事務連絡は適用されると考えてよい。

A1

事務連絡に記載されている原材料記載の方法については、事務連絡の本文や別添報告書の「はじめに」に記載されているとおり、あくまで参考であり、法的拘束力、強制力のあるものではない。

また、旧法下で発出された事務連絡は、現在でも廃止されたわけではなく、現行法(改正薬事法)下においても原材料欄の記載にあたって参考にさせていただきよう願っている。

<リスクレベル>

Q2

事務連絡への適合を必要とする原材料は具体的にどのようなものか。

A2

事務連絡の別添報告書は、申請品目の有効性、安全性及び品質を担保する上で必要となる材料特定のためのガイダンスであり、適合することを求めるものではない。

Q3

接着剤や製造工程中で使用する研磨剤、洗浄剤は記載を要するか。

A3

製品の有効性及び安全性に影響するものであれば記載が必要である。

接着剤については、接着強度や生物学的安全性が有効性及び安全性に影響があると考えられることから、使用されている部分のリスクを勘案したうえで、原則として詳細に記載をしていただきたい。ただし、製造工程でのみ使用し、最終製品に残らないものについては記載不要である。

Q4

申請品目のリスクレベル(クラス分類、使用部位、接触時間等)や品目固有の要求事項に

応じた記載として差し支えないか。長期留置やインプラントの原材料について詳細な記載が必要であることは理解できるが、24 時間以内の一時的接触の医療機器についてはインプラントほどの詳細な記載は不要であると考えてよい。

A4

事務連絡の別添報告書中「一般的な記載要領の原則」に記載されているとおり、当該医療機器の人体への侵襲の度合い、接触期間等リスクに応じた適切な記載とすることになっている。

Q5

血液、体液等に接触しない部品については、簡略記載でよい。正常な皮膚以外に接触しない医用電気機器等の場合は、原材料欄は空欄でよい。また、何万点という部品がある装置も全て記載する必要があるか。

A5

血液、体液等に接触しない部品であって、原材料の特性等が性能、有効性、安全性に重要な影響をもたらす可能性がないものについては、一般名並びに化学名及び／又はCAS番号でよいとされている。従って、簡略記載はできても空欄では十分ではない。

なお、一般電気部品等についてはその旨記載することで差し支えない。

Q6

原材料のクラス分類の基準はどのように判断するのか。

A6

原材料のクラス分類については、事務連絡発出当時の医療機器のクラス分類の基本的考え方に従っている。参考までに当該クラス分類の考え方を添付する。(別紙参照)

Q7

クラスⅣの製品であっても、製品の接触部位によって異なる記載でよい。例えば、クラスⅣに相当する医療機器のキット品の場合で、その構成品のうちクラスⅡに相当する医療機器については、その用途に応じてクラスⅡのパターンでの原材料記載でよい。

A7

クラスⅣの製品であっても、製品の部位によってはリスクが異なることがあり、それぞれのリスクと有効性への影響を考えて適切な記載とすることで差し支えない。

<原材料メーカーからの情報入手が困難な場合について>

Q8

添加剤の種類と配合量については、原材料メーカーによっては企業秘密に当たるとして開示してもらえないがどうしたらよいか。

A8

添加剤の成分及び配合量については、原材料製造業者から開示されない事例がある。原材料記載の目的は原材料を適切に特定することにある。このため、添加剤の情報なしで、特定できる方法を考えていただきたい。

例えば、原材料製造業者名、製品名(又は商品名)、製造番号あるいは記号[※]、原材料規格及び製品仕様で規定したうえで、この規定の範囲において添加剤を含め原材料が変わらない旨の契約等で説明する方法が考えられる。

注:「製造番号あるいは記号」は原材料製造業者によってはない場合もある。

Q9

開示されない情報については、「開示されない」等と記載することでよいか。

A9

「開示されない」「開示できない」は申請書に記載すべき内容として適切ではない。開示されない場合には、その情報がなくても原材料が特定できるとする妥当な説明が必要である。事務連絡の別添報告書中の各部の記載要領に規定されている他の選択肢又はA8に示す様な原材料が変わらないこと等の契約書を示す方法等を検討されたい。

Q10

原材料の特定方法については、製造所のQMSにおける基本的な管理監督の範囲に含まれるものであるため、これらの内容(たとえば、原材料製造業者との取り決め、購買管理等)を原材料特定情報として使用できないか。

A10

原材料製造業者との取り決め事項等については、原材料の特定のための情報も利用できる可能性はある。

ただし、原材料特定の方法が形状、外観等による原材料の識別のために行っている場合のように、事務連絡の別添報告書に示された記載要領の基本的考え方と大きく違う場合には、それらの情報は参考にはなってもその情報のみでは不十分な場合もあるので、原材料特定の趣旨を理解のうえ検討する必要がある。

Q11

外国製造業者から天然ゴム製品を輸入しているが、原材料情報がでないことから、申請

できない。製造元情報に頼らずに、日本での分析試験、QMS 調査での現地での確認等によい。

A11

医療機器の製造業者が原材料製造業者から情報が得られない場合においては、事務連絡の別添報告書中において原材料製造業者の情報に頼らない記載方法も例示されているので、そちらを参考に記載されたい。

<部品の原材料記載について>

Q12

チューブやシート等の仕掛品を受け入れる場合、受入れ規格又は仕掛品発注時の仕様書の内容をもってすれば、趣旨に合致するか。

A12

構成部品を受け入れている場合の原材料記載については、どの段階で受け入れているのか等多くの事例があり得るため、一概に受入れ規格又は仕掛品発注時の仕様書をもって十分であるとは判断できない。

むしろ個別に状況を勘案し、判断する必要があると考える。その際の基本的考え方は構成部品の原材料をどのように特定するかであるので、記載された情報で構成部品の原材料が特定できることを説明することが重要である。

事務連絡の別添報告書に示されている記載方法で特定が困難な場合には、製造管理の実態も踏まえ、別の適切な方法を検討されたい。

Q13

「色素マーカールをつけた部品」や「色素や添加物が既に配合されたチューブ」などを購入する場合、詳細情報の入手が困難である。部品メーカーとは「いかなる原材料でも変更が起こる前には発注メーカーの承認を得なければならない」旨の契約が結ばれる。発注者側はタイプテストとして当該部品や製品で生物学的安全性や物性等を確認している。この場合、製造業者名、製品番号で特定は十分であると考えてよい。

A13

提示された情報で物が特定でき変わらないことが確認できるのであれば、そのような記載方法も可能であるとする。

しかし、製造段階で行う生物学的安全性試験ではなく、物が変わった場合にタイプテストとして生物学的安全性試験を行う場合は、生物学的安全性に影響を及ぼす可能性のある変更があったことを意味する。このような場合においては、自社担保のみでは不十分で一部変更申請が必要となる。

なお、製造業者名、製品番号の特定により、生物学的安全性を確認するような変更は含まれないとの前提であれば、貴見のとおり。

<情報が不十分な場合の生物学的安全性試験について>

Q14

規格項目の必要情報が全て記載できない場合、生物学的安全性試験で欠落情報の代わりになるか。

A14

原材料記載の目的は原材料を特定することであり、生物学的安全性は特定された原材料の安全性を担保するものである。原材料を特定できない場合には、特定できない範囲での製品の有効性・安全性の評価が必要になり、生物学的安全性は必要な1要素ではあるが十分条件ではない。

Q15

MSDS も材料の安全性を評価しているデータの一つと思われるが、これとの整合性がとれる範囲で原材料情報の簡略記載できるか

A15

MSDSは原材料の安全性に関する情報である。安全性情報は必ずしも物を特定する情報の全てではないので、原材料記載の趣旨を理解のうえ、物を特定するのに必要な情報を検討されたい。

なお、MSDSの中の情報で物を特定するのに必要な情報があればこれを使用することは可能である。

<承認前例、同一性の証明と生物学的安全性試験について>

Q16

原材料記載の内容による材料の同定と生物学的安全性試験の省略の可否についてどう考えればよいか。例えば、原材料メーカーからの材料の同一証明で認めるなどの具体的な方法を示していただきたい。

A16

生物学的安全性については、平成 15 年 2 月 13 日医薬審発第 0213001 号審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」において、生物学的安全性評価を改めて行う必要がある場合が記載されている。

原材料が同一であることは、そのうちの 1 つの要件ではあるが、それだけでは十分ではない。

原材料メーカーは供給している原材料の同一性の証明はできるが、最終製品の生物学的安全性に関しての同等性についての説明はできない。例えば、その原材料が他社製品のどの医療機器のどの部分に使用されているのか、その医療機器の製造工程が自社の製造工程と比べてどうなのか、原材料に及ぼす変化も同じであるのか、滅菌法はどうか、最終製品の生物学的安全性リスクが同等かなどについて説明する必要がある。

Q17

自社の原材料にて承認前例があるものの古い承認書であるために記載が異なる場合は同一であることをどのように説明したらよいのか。

A17

自社製品の場合には、製造工程等についても同一であることの証明が可能なはずである。

このような事例においては、平成 15 年 2 月 13 日医薬審発第 0213001 号審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」を参照し、生物学的安全性評価を改めて実施する必要がない場合に該当することを説明のうえ、原材料、製造工程等が同一であることを、根拠を示して陳述することが可能であると考ええる。

Q18

原材料メーカーの都合で原材料が製造中止となり、配合や添加剤が異なる代替品を提示された場合、承認前例がないことから新規原材料になる恐れがある。生物学的安全性試験を省略する方法はないか。

A18

本件については、原材料の配合や添加剤が異なることから、平成 15 年 2 月 13 日医薬審発第 0213001 号審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」における新たに生物学的安全性評価を行う場合に該当すると考える。

なお、生物学的安全性評価が生物学的安全性試験を行うことでなければ証明できないかどうかについては、当該通知を参照のこと。

<組み合わせ医療機器、他社製品の組み込み医療機器について>

Q19

キット製品の場合、薬食機発第 0216001 号において、原材料及び構成部品欄の記載は承

認番号等を記載することで原則省略できることになっているが、セット製品についても同様な省略が認められるか。

また、並行輸入している製品について、原材料の簡略記載は可能か。(日本で承認を得ている製品を海外でキット製品にして輸入する場合)

A19

キット製品の場合とプレコネクトされたセット製品の場合とで、全く同一かどうかについては考える必要がある。

接続の方法等でも材料が追加されたり変化したりする可能性もあるので、そのような内容も考慮したうえで、材料、もしくは部品が特定できることが重要である。

同一であるとの説明に以上のような内容も考慮されており、妥当な説明が可能であれば、承認番号等を記載することでよいと考える。並行輸入の場合も同様である。

Q20

あらかじめ接続された他社の構成品については、他社のノウハウを含む情報開示がされないため、記載できる範囲にとどめ、開示できない項目については、他社品の使用部品及び部位を示して、これと同一であるとの記載内容でよい。

A20

情報が開示されない場合には、その情報がなくても物が特定できることを説明することが重要である。

他社品の使用部品及び部位が本品と同一であることを十分な妥当性を持って示し、さらに製造工程中で材料が追加されたり変化したりする可能性がないことも含めて説明する必要がある。

他社品の場合には、製造工程等について明確でないことから、適切な説明が困難な場合もある。

Q21

組み合わせ医療機器の承認申請の際、構成品となる既承認品についても、事務連絡に基づく記載が必要か。

A21

平成17年7月6日薬食機発第0706002号医療機器審査管理室長通知「組み合わせ医療機器に係る製造販売承認(認証)申請及び製造販売届出の取扱いについて」において、「構成品の原材料等、承認内容に係る事項が当該品目の承認(認証、製造販売届出)書又は承認(認証)申請書に記載のとおりである旨を記載することとし、具体的な内容は省略して差し支えないこと。」とされているので、当該通知に従って記載することで差し支えない。

<原材料が変わらないとする情報について>

Q22

A8に示されたように、添加剤成分の種類と配合量について情報が得られない場合は、製品名、製品番号等で規定する方法で記載することとなるが、留意すべき事項はあるか。

A22

原材料製造業者名、製品名(又は商品名)、製造番号あるいは記号^注、原材料規格、製品仕様及び原材料に変更がないことを原材料製造元との契約等で担保していることが必要である。

なお、原材料欄において必要な情報は、使用される原材料が市販後も変わらないとする情報であることから、添加剤等の詳細が明確でない場合であっても、製品名等で物が特定できれば、受け入れることが可能であると考ええる。

注:「製造番号あるいは記号」は原材料製造業者によってはない場合もある。

Q23

A22中の「使用される原材料が市販後も変わらない」の「使用される原材料」とは申請書に記載した製品に使用される原材料を指し、「市販後も変わらない」とは、申請書に記載した特定の製品が市販後必ず市販されるという契約等で確認するという意味か。

A23

「使用される原材料」とは、申請書に記載された製品に使用する原材料をいう。

「市販後も変わらない」とは、申請書に記載した特定の製品が市販後必ず市販されるということではなく、申請書に記載された特定の原材料と同一の原材料が原材料製造業者から市販後も供給されるという意味である。

Q24

A8において、「原材料を適切に特定すること」とあるが、例示以外の例があれば示していただきたい。

A24

原材料をどのように特定するかについては、原材料により、また医療機器製造販売業者等により異なることが考えられることから、実際に医療機器製造販売業者等の定める原材料受入れ規格等の情報を提示したうえで、審査の中で個別に判断する必要がある。したがって、例示以外の例を示すことは困難である。

Q25

A8において、「原材料規格、製品仕様」及び「原材料が変わらない旨の契約」とあるが、具体的にどのようなものを指すのか。例えば、輸入品の場合、海外原材料メーカーとの間で

の契約になると思うが、そのような契約書のコピー等を輸入元が入手することは困難である場合、契約を結んでいるという確約書でも認められるか。

A25

事実に基づき確認できる立場の者の確約書であることが重要である。適切なものであれば、確約書でも認められる。

Q26

クラスⅣ製品で使用するポリウレタンについて、事務連絡の表3-3又は表3-4に定める選択肢のうち2及び4で行う場合、添加剤成分の種類と配合量についての情報のみはどうしても得られないとき、原材料製造元との契約書のコピーを添付し市販後原材料配合量の変更がないことを示すことは可能か。

A26

記載が困難な場合には、その理由と共に当該原材料の使用部位等も勘案して審査において検討する必要がある。

Q27 添加剤成分の種類と配合量について情報が得られない場合の原材料メーカーとの契約はどのようなものがあればよいのか。また、申請書にはどのように記載すればよいのか。

A27

申請書の記載は以下のとおりとする。

ア. 原材料規格の記載内容

原材料を特定する上で必要な事項として、「原材料製造業者からの情報」による記載を選択し、「原材料製造業者名」、「製品名(又は商品名)」、「製造番号あるいは記号」(原材料製造業者によってはない場合もある。)及び「原材料規格、製品仕様」の記載が行われていること。

イ. 回答書の記載内容

アの内容により、確実に原材料の特定ができる旨の説明がなされていること。

ウ. 提出資料

アと同様に、原材料製造業者名、製品名、製造番号等を規定したうえで、この規定の範囲において添加剤を含め原材料が変わらないことについての契約等の写しが提出されていること。

Q28

製造番号とは製造ロットを意味しているのか。

A28

事務連絡における「製造番号」とは、原材料製造業者が特定の原材料を使用した商品に付した番号のことである。

<金属について>

Q29

金属の熱処理・加工の履歴とはどの時点からどの時点までの履歴を意図しているか。

A29

合金の塊から製品の原材料になるまでの熱処理・加工履歴を意図している。原材料受入れ後の加工工程は、製造方法欄に記載すること。

Q30

金属について、金属組織、熱処理・加工の履歴は必須項目か。

A30

製造業者等や公的規格など、他の方法で記載できない場合には原則必要である。当該情報がなくても原材料の特定が可能であるならば、その妥当性を説明すること。特に、金属の場合には、化学成分が同一であっても結晶状態が異なれば物性が異なるので留意されたい。

<公的規格について>

Q31

USPなどの公定規格に適合する場合、一般名とUSPの名称のみを記載すればよい。USPの内容を日本語訳して記載するなど不要と考えてよい。

A31

原材料そのものの公定規格であることを確認する必要がある。原材料そのものが公定規格に適合する場合には、当該規格を明確にすることで差し支えない。

Q32

試験の公的規格であっても、基準値が設定してあれば公的規格で特定できると考えてよい。

A32

原材料を特定するという観点から、公的規格において個別の原材料についての基準値が設定されていることが必要である。公的試験法を用いて自社で基準を設定する場合は、公的規格での特定にはあたらないので、事務連絡の別添報告書中の各部の記載要領に規定されている他の選択肢による記載を検討されたい。

<個別案件>

Q33

旧法で詳細記載が求められた原材料：ポリ塩化ビニル、熱硬化性ポリウレタン、天然ゴム以外は添加剤の成分と配合量の記載は不要としてよい。

A33

事務連絡の別添報告書に示されている記載要領は3つの原材料を区別していないので、添加剤の成分と配合量の記載が不要であるとは言えない。省略するのであれば、妥当な説明が必要である。

なお、上記3原材料の取り扱いについては、事務連絡の別添報告書中の「第3部 ゴム、熱硬化性樹脂、熱可塑性樹脂」において、記載要領が定まっているので参照されたい。

Q34

有効性及び安全性に影響を及ぼさない部分に使用されている原材料について、記載するものは、一般名と化学名又はCAS番号でよい。ゴムのCAS番号はないので、一般名のみでよい。

A34

事務連絡の別添報告書中の「一般的な記載要領の原則」によれば、申請品目の性能、有効性、安全性、品質に重要な影響をもたらす可能性がない部品に使用されている原材料の場合は、一般名ならびに化学名および／またはCAS番号を記載することとなっているので、化学名、CAS番号が存在するのであれば記載すること。

<その他>

Q35

事務連絡の表については、例えば、表3-3であれば、クラスⅡは1、2又は3のいずれかの方法、クラスⅢ、Ⅳは1～5のいずれかの方法の中で申請者が一番よい方法で記載すればよいという理解でよい。

A35

貴見のとおり。

Q36

原材料メーカーとの契約は、製造業者あるいは製造販売業者どちらの契約が適切か。

A36

事務連絡の別添報告書に沿った記載ができれば、原材料メーカーとの契約の内容についての説明は不要である。

事務連絡の別添報告書に沿った記載ができない場合に、原材料をどのように特定できるかについては検討する必要がある、その際の例示として、原材料メーカーとの契約がされており、それにより添加剤等も含めて原材料が変更されないことを説明することができれば、原材料特定の方法になり得ることが挙げられる。事務連絡に従った記載ができない場合には、製造元がどのように原材料を受け入れているのか、受け入れた原材料が問題ないことをどのように確認しているのかを調査していただきたい。

以上の考え方を基本とすると、契約については、原則、製造業者が締結していると理解しているが、その他の者が締結した契約書であっても妥当なものであれば、説明資料として利用できる可能性はある。

Q37

製造業者から物性値の情報をもらっているのに、測定方法まで記載を求められるのはなぜか。

A37

測定方法に依存して物性値が変わる場合には、測定方法を特定する必要があるためである。

Q38

医療機器として実績のある材料であっても、原材料メーカーから申請に必要な情報が得られない場合は使用できなくなるのか。事務連絡は参考とのことだが、記載要領の表には必須になっている。

A38

申請書において原材料を特定することは、当該原材料の医療機器としての実績の有無に関わらず必要である。事務連絡に従った記載ができない場合には、特定できる他の方法を提示していただきたい。

Q39

変更のない部分の原材料の整備は必要か。(例えば、滅菌包材のみの変更時の変更の

ない医療機器の原材料について)

A39

一部変更承認申請において、原材料又は構成部品に変更が全くない場合には、原材料又は構成部品欄は「変更なし」と記載することで差し支えない。

原材料等に変更がある場合には、変更がない原材料についても記載が必要となる。その際には、当該欄の記載は、最新の通知等に従った記載をお願いしているところである。

これは、原材料に限ったことではなく、申請書の各欄において同様であるので、ご理解いただきたい。

Q40

海外製造所で取得した「生物学的安全性試験」や「溶出物試験」等のデータは申請にそのまま使うことができるのか。

A40

薬事法第14条第3項前段の規定に基づき提出される資料(例:生物学的安全性に関する資料等)については、国内で実施されたか海外で実施されたかに係わらず、同項後段の規定を満足するものでなければならない。

(別紙)

