

体外診断用医薬品の  
承認申請資料の信頼性確保のための留意事項  
説明会



第二部  
留意事項内容の説明  
第三部  
Q&Aについて

2019年12月10日  
法規委員会  
信頼性基準WGリーダー  
宇野 司(アボットジャパン)

 **JACRI** 一般社団法人  
日本臨床検査薬協会  
Japan Association of Clinical Reagents Industries

1



第二部  
留意事項内容の説明

2



- ① 説明に入る前に、『信頼性』について
- ② 留意事項内容の本文について

3



説明に入る前に、『信頼性』について



4

**これまでも、信頼性の確保された資料の提出を求められています。**

体外診断用医薬品の製造販売承認申請資料については、「体外診断用医薬品の製造販売承認申請について」（平成28年2月22日付 薬生発第0222第5号通知）の第1総則において

「承認申請に当たっては、その時点における医学、薬学等の学問水準に基づき、倫理性、科学性及び**信頼性の確保された資料**により、申請に係る体外診断用医薬品の品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠が示される必要がある。」

とされており、体外診断用医薬品の製造販売業者において申請資料の信頼性を確保する必要があります。

5

## 『信頼性』という言葉の意味は？

本留意事項が言及している、『**信頼性**』とは・・・

- ・ 臨床性能試験、もしくは非臨床試験が科学的に妥当なデザインであること？
- ・ 試験が倫理的に正しく行われていること？
- ・ 試験実施計画書、実験ノート、元データ、症例報告書、試験報告書等が揃っていること？

6

## (参考)体外診断用医薬品は対象外 医療機器に適用される申請資料の信頼性の基準



医薬品、医療機器などの品質、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

- 法第二十三条の二の五第三項後段（同条第十一項において準用する場合を含む。）に規定する資料は、医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令（平成十七年厚生労働省令第三十七号）及び医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成十七年厚生労働省令第三十六号）に定めるもののほか、

次に掲げるところにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

1. 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. 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、有効性及び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. 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。

7

## 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

（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）

#### 1. 正確性（→正確に）

- 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（→漏れなく）

- 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、有効性及び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（→根拠が保管されていること）

- 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。

8

## 『信頼性』という言葉の意味は？

- 臨床試験、もしくは非臨床試験が科学的に妥当なデザインであること（科学性）
- 試験が倫理的に正しく行われていること（倫理性）
- 試験実施計画書、実験ノート、元データ、症例報告書、試験報告書等が揃っていること（信頼性）：**正確に、漏れなく、根拠が保管されている**

9

## 医療機器における留意事項との違い

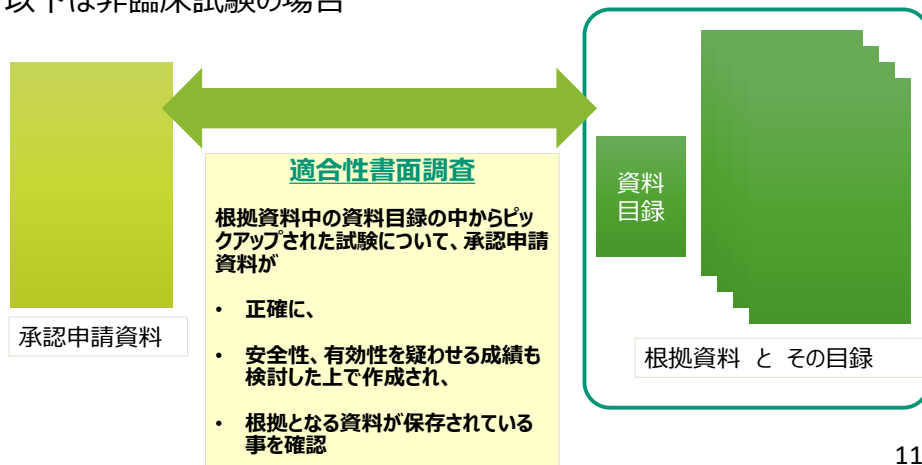
- 本留意事項は、『医療機器 適合性書面調査（非臨床試験）の円滑な実施のための留意事項』を参考に作成した。  
(<https://www.pmda.go.jp/files/000216184.docx>)

- しかし、医療機器では信頼性保証のための適合性書面調査を前提としており、そのための留意事項（調査を念頭に置いた資料整備）
  - これに対し、書面調査の規定がない体外診断用医薬品では前提が異なる
- **自主的な担保のための留意事項**

10

## (参考) 医療機器における適合性書面調査

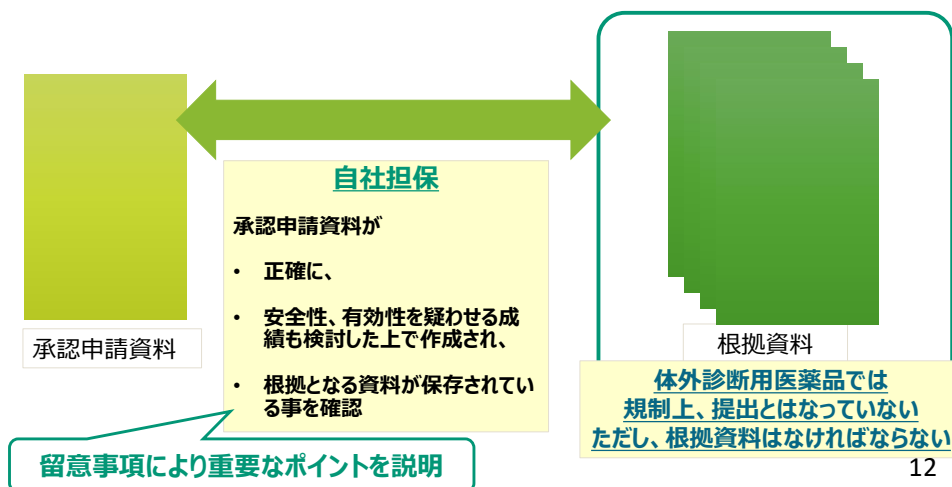
- 施行規則第114条の22に記載された申請資料の信頼性の基準に基づき、医療機器では適合性書面調査が行われている。
- 以下は非臨床試験の場合



11

体外診断用医薬品には適合性書面調査はなく、  
規制上、根拠資料の提出は言及されていませんが、

- しかし、求められる要点は同じ
- 同様の仕組みで考えていただくのが分かり易いかと思います



12

10月30日（水）に行われた、医療機器センター主催『令和元年度医療機器・体外診断薬製造販売承認等に係る講習会』  
PMDA審査官による説明

体外診断用医薬品の添付資料作成におけるその他留意事項として以下があった。

- **チ. 臨床性能試験の試験成績に関する資料**に係る試験実施計画書及び試験結果報告書の提出をお願いします。
- **ホ 4. 既存体外診断用医薬品との相関性に関する資料**に係る試験実施計画書及び試験結果報告書についても、可能な限り提出をお願いします。
- 試験実施計画書及び試験結果報告書については、照会事項への回答として、電子媒体での提出をお願いします。

⇒ 上記試験については、（規制上提出とはなっていないものの）PMDAより提出依頼があると思われる

13

## 留意事項内容の本文について

14

本留意事項の位置づけとしては、

- 臨薬協、AMDD、EBCの**業界自主基準**（行政発の資料ではありません）
- **信頼性の自主的な担保**のための留意事項です。
- 臨薬協会員企業のみだけでなく、会員外企業へも周知すべき内容であるため、行政からの事務連絡としても発出されました。
- **体外診断用医薬品**の承認申請資料の信頼性を確保するためのものです。
- 製造販売認証申請及び製造販売届出に関する自社保管の根拠資料についてもご活用下さい。

15

## 留意事項の作成に当たっての基本方針

- （何度も申し上げますが）**信頼性を自主的に担保**するためのもの
  - ✓ 体外診断薬では適合性書面調査の制度はないため、PMDAに資料提出するために作成されたものではない
  - ✓ 信頼性を確保するための要点を記載していますが、それを確認するための方法は、各企業にお任せいたします

16



1. 根拠資料として担保すべき文書の範囲
2. 各根拠資料について確認すべき内容
3. 臨床性能試験において考慮すべき事項
4. 申請資料全体について確認すべき内容
5. 資料の保存

17

## 1.根拠資料として担保すべき文書の範囲

以下の根拠資料が**存在すること**（申請資料の元となった全ての試験について。電磁的記録も含む）。

### A) 試験実施計画書

- 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) 試験に関する記録

- 試験実施時に発生する試験結果を（正確に）記録した資料
- 例示：実験ノート、機器から出力された測定結果の記録もしくはそのデータ一覧、試験に使用した測定機器の較正記録等

### C) 試験報告書

18

## 2.各根拠資料について確認すべき内容



### A) 試験実施計画書

原則として、以下を**担保すること**を当該資料の確認、または**契約、手順書等**の手段で確認する。

外部への試験委託等により、  
当該資料が入手できない場合

- ① 試験実施計画書の作成日（改定日）の記録がある
- ② 試験実施計画書から、試験の目的、試験方法、試験条件、解析方法等が確認できる
- ③ 試験実施計画書の確認（レビュー）が行われている
- ④ 承認者のサイン・日付の記録がある

19

## 2.各根拠資料について確認すべき内容



### B) 試験に関する記録

原則として、以下を**担保すること**を当該資料の確認、または**契約、手順書等**の手段で確認する。

外部への試験委託等により、  
当該資料が入手できない場合

- 得られたデータが改ざんされる事なく、正確に記録されている
- 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。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

20

## 2.各根拠資料について確認すべき内容



### C) 試験報告書

申請資料の基になる情報であるため

試験報告書を入手し、以下について確認する。

- ① 作成日（改訂日）が確認でき、試験実施と同時又はその後である
- ② 試験実施時期の記録がある
- ③ 試験品を識別する情報（ロット番号等）の記録がある
- ④ 報告書の確認（レビュー）が行われている
- ⑤ 承認者のサイン・日付の記録がある

試験実施計画書の内容が含まれるため

以下を担保することを当該資料の確認、または契約、手順書等の手段で確認する。

- ⑥ 試験実施計画書等で規定された全ての結果が正確かつ網羅的に反映されている
- ⑦ 試験実施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

21

## 3.臨床性能試験において考慮すべき事項



以下の資料があること。 → **生データチェックの際に必要な資料を列記した。**

- 試験実施計画書
- 試験実施施設との契約関連書類
- 症例報告書
- 外部機関に検査を依頼した場合、当該検査結果及び当該機関との契約関係書類
- 同意説明文書の雛形
- 倫理委員会の承認書
- 症例一覧表：症例報告書の内容が正しく転記されていること。
- 試験実施報告書
- その他、申請品目ごとに必要と判断された資料（コンパニオン診断薬の申請において確認が必要な資料等）

➤ 上記は『欧州IVDR及び体外診断用医薬品の承認申請等に関する説明会（2018年3月13日）』においてPMDAより言及された生データチェックに必要な資料、および試験実施報告書

➤ **臨床性能試験特有の留意すべき事項については、別WGにて検討中**

22

## 4. 申請資料全体について確認すべき内容



試験報告書の内容が、添付資料に正しく反映されていることを確認する。

(確認の例)

- 添付資料作成者以外により内容の確認を行う
- ダブルチェック、読み合わせの実施
- 誤字、脱字がないことの確認

確認するための方法は、各企業が決めてよい

23

## 5. 資料の保存



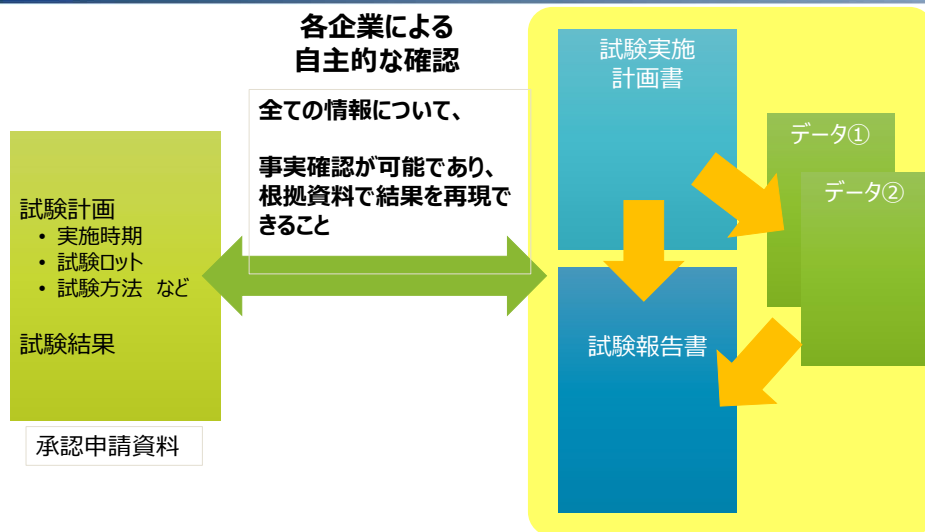
- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 第114 条の71(資料の保存)に基づき、以下の期間とする。
- 申請資料およびその根拠となった資料の保存期間：承認を得た日から5年

(補足)

- QMS省令では、5年間（当該製品の有効期間に1年を加算した期間が5年より長い場合にあっては、当該有効期間に1年を加算した期間）となります。

24

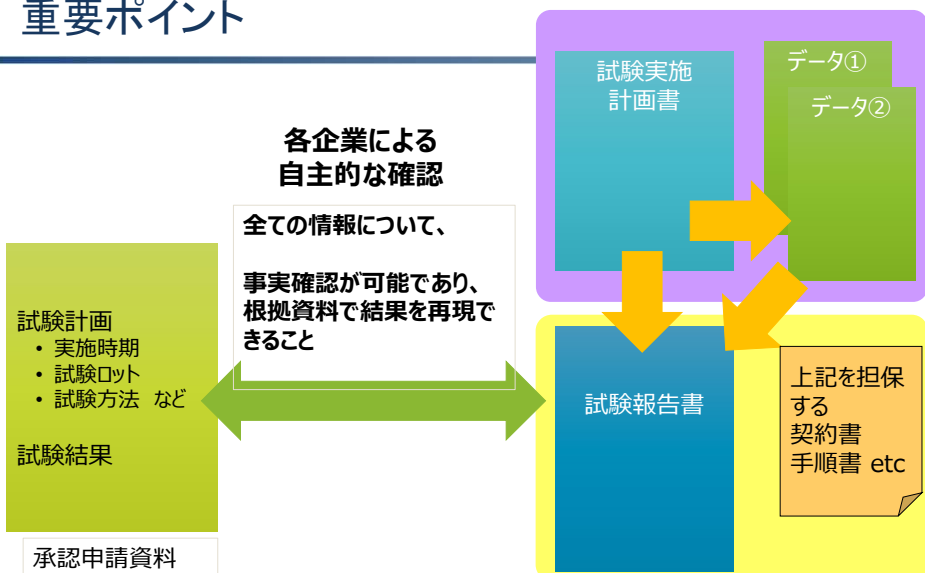
## 重要ポイント



- すなわち、申請資料に記載した試験計画、データ、試験結果に対応する根拠資料があることです（試験を外部委託し、委託先に資料がある場合には、それを担保していること）

25

## 重要ポイント



- すなわち、申請資料に記載した試験計画、データ、試験結果に対応する根拠資料があることです（試験を外部委託し、委託先に資料がある場合には、それを担保していること）

26

## 第三部

### Q&Aについて



27

#### Q&A について

- 本留意事項に係るご質問を受け付け、後日必要に応じてQ&Aを作成する予定です。
- 審査に関連するような質問に当たっては、PMDAにも見解を得た上で回答作成を進めます。
- 従いまして、本日の時点で口頭での質疑応答は控えさせていただきますが、質問に関してはお手元の質問票にご記入の上提出いただければ、本WG内およびPMDAとの協議も踏まえた上、Q&A作成の参考とさせていただきます。
- 説明会前に募集した質問票に対してWGで回答案を作成し、PMDAに見解を共有、合意できているものを、本日は紹介させていただきます。

28

Q. この留意事項は、あくまで申請者側が担保すべき文書についての信頼性の確保のために作成されたものであり、承認申請において提出が必要な資料ではないということでしょうか？

A. 貴見のとおり。

29

Q. 試験開始が事務連絡の発出（2019年9月9日）以前のものは、対象外と理解してよいか。

A. 留意事項を参考としていただき、これから整備を進めていくことで構いません。

30

- Q. 審査の際、添付資料の作成根拠資料を提示することは必須ではないと理解してよいか。海外での実施記録について、他社で試験実施した委託開発品である場合、報告書等の提出について委託先に事前同意が必要な場合が想定されるが、同意が得られなかった場合は提出しないことでよいか。
- A. 本留意事項は審査の際に提出することを想定したものではなく、申請者側で信頼性を担保するために作成されたものです。作成根拠資料なしに申請者が添付資料を作成することは不可能ですので、根拠資料は保持しておく必要があります。根拠資料が作成される際に用いられた資料やデータの確認は、委託先で確認しておくことで構いません。

31

①

- Q. 報告書の確認（レビュー）の記録、承認者のサイン・日付（計画書も同様）は、直筆の必要がありますか。電子承認でも構いませんか。

A. 各社が決めて構いません。

②

- Q. ①を電子承認とした場合、PMDAに提示する資料には承認の記録が残りますが、どのように提示すれば宜しいでしょうか。

A. 承認日付、承認者が分かる記録を提示してください。

32



## Q&A : 2.各根拠資料について確認すべき内容



Q. 試験実施計画書においては、「試験の目的、試験方法、試験条件、解析方法等が確認できること」を確認すべきとなっているが、例えば海外の製造元がほかの目的で実施した試験の結果を国内での申請資料として用いるケースが存在する。その場合、解析方法が添付資料の記載内容と異なる場合がある。

例)

- 安定性試験の規格に国内の品目仕様の記載がない、
- 海外製造元で実施された臨床感度試験と臨床特異性試験の測定結果をもって相関性の一致率を求めた場合 など

このような場合に、国内で実施する解析方法を記載した試験実施計画書と、それに対応した試験報告書を作成・保持することが必要か。

また、この場合でも試験記録は製造元が測定等を実施した際に記録したものがそれに該当するという理解でよい。

A. このような場合、本邦での承認申請に当たってどのような試験で得られたデータを基に解析が行われたのかを申請資料中で示すこと。このような場合の試験記録は、製造元が測定等を実施した際に記録したものが該当します。

33

## Q&A : 3.臨床性能試験において考慮すべき事項



Q. 臨床性能試験の試験実施計画書及び試験実施報告書は、「1. 根拠資料として担保すべき文書の範囲」、「2. 各根拠資料について確認すべき内容」における試験実施計画書及び試験報告書にそれぞれ該当するのでしょうか。該当しない場合、試験実施計画書及び試験実施報告書を含めた臨床性能試験の資料についてはどのようなことに留意すればよろしいでしょうか。

A. それぞれ信頼性確保のための参考となりますが、臨床性能試験に特有の事項が多く存在するため、その点に留意して作成してください。  
別途業界団体のワーキンググループで臨床性能試験におけるガイドラインを検討中であり、将来的にはそちらを参照してください。

34

### Q&A : 3.臨床性能試験において考慮すべき事項



- Q. 「コンパニオン診断薬の申請において確認が必要な資料等」とは、具体的にどのようなものであるか、発出されている関連通知等と含めてご教示いただけたらと思っております。
- A. 本記載は『欧州IVDR及び体外診断用医薬品の承認申請等に関する説明会（2018年3月13日）』においてPMDAより言及された生データチェックに必要な資料 に基づいて作成しています。

具体的には、平成30年7月3日付の事務連絡のQ&A 1 の③に記載されている「各症例の検出・測定結果の原資料」、Q&A 2に記載されている「同等性試験における陽性検体、陰性検体、判定不能検体の測定結果の原資料」を指します。

35

### Q&A : 4.申請資料全体について確認すべき内容



- Q. ダブルチェックや読み合わせを行った際には、担当者だけでなく、一緒に読み合わせを行った者のサインが必要か？
- A. 各社が定めて実施することで構いません。

36

Q. 申請書の確認については記録として保管する必要がありますか。

A. 各社が決めて構いません。

37

- 本日の口頭での質疑応答は控えさせていただきますが、質問に関しては  
お手元の質問票にご記入の上提出いただければ、本WG内および  
PMDAとの協議も踏まえた上、Q&A作成の参考とさせていただきます。

38

ご清聴ありがとうございました

