

薬生機審発 0816 第 6 号
平成 29 年 8 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

再製造単回使用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

医療機器の製造販売承認申請書添付資料の取扱い及び作成上の留意点については「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」（平成 27 年 1 月 20 日付け薬食機参発 0120 第 9 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知。以下「添付資料留意事項通知」という。）にて示しているところです。

今般、単回使用医療機器の再製造に係る制度を設けたことに伴い、再製造単回使用医療機器の製造販売承認申請書添付資料の取扱いについては、下記によることとしましたので、御了知の上、貴管下関係団体、関係機関等に周知いただきますよう、御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会委員長宛て送付することとしています。

記

添付資料の構成及び各項目における留意事項は、別添及び関連通知のとおりとする。また、添付資料の基本的な考え方については添付資料留意事項通知第 1 を、一般的留意事項については添付資料留意事項通知第 2 を、共同開発における添付資料等の取扱いについては添付資料留意事項通知第 4 を、「医療機器の製造販売承認申請について」（平成 26 年 11 月 20 日付け薬食発 1120 第 5 号医薬食品局長通知）別表 1 と本通知の別添に示す各項目との関係については、添付資料留意事項通知別表を参考とすること。

別添

再製造単回使用医療機器の製造販売承認申請書添付資料の構成 及び各項目における留意事項

1. 品目の総括

1. 1 品目の概要

添付資料留意事項通知別紙様式1により、品目の概要を記載すること。

1. 2 開発の経緯

(1) 申請品目を開発するに至った背景から申請までの経緯について、申請品目の開発及び設計の概要を説明すること。記載に当たっては、以下に留意し、申請品目ごとに適切な項目を設け、わかりやすい構成とすること。

① 申請品目の開発コンセプトを簡潔に記載すること。開発のコンセプトの説明に当たっては、原型医療機器に係る一般的な臨床使用の状況を簡潔に述べるとともに、申請品目がどのような意図、経緯、理由において開発されたものであるのかを記載すること。

② 開発及び設計の各過程（設計開発の着手、原型医療機器及び再製造単回使用医療機器の外国における申請及び許認可、リバースエンジニアリングに基づく設計要求事項の確定、設計の検証、妥当性の確認及び開発過程における設計の変更等）において、再製造単回使用医療機器としてどのように検討を進めてきたものであるのか、リスクマネジメントの実施状況も踏まえて分りやすく説明すること。その際、申請品目の品質、耐久性、信頼性、安全性、使用目的又は効果、性能、使用価値等を評価するために必要となる全ての項目を記載すること。

また、開発及び設計過程において問題になったことがあった場合や当初の計画を変更した場合には、その内容、理由と対応の妥当性について説明すること（例：原型医療機器の一部のバリエーションのみを再製造すること、それに関連して使用目的や対象患者等が一部に限定されることや、洗浄や耐久性等の観点から交換部品を一部用いること等）。

③ 既に製造販売承認等を取得している再製造単回使用医療機器の製造販売承認事項一部変更承認申請の場合は、その変更理由等の背景情報について説明すること。

(2) 設計開発の経緯に関する記載に当たっては、以下に主な留意事項を示

したので参考とすること。

- ① 申請品目の設計開発に着手した経緯に関すること。
 - ア) 原型医療機器に係る一般的な臨床使用の状況を簡潔に述べるとともに、申請品目について、どのような意図、経緯、理由で再製造単回使用医療機器として設計開発したのか、記載すること。
 - イ) 原型医療機器の一部のみを再製造する場合や再製造単回使用医療機器の構造を原型医療機器の構造と一部異なるものとする場合には、その異なる部分（以下「差分」という。）の概要について記載するとともに、差分と設計開発のコンセプトとの関連について説明すること。
- ② 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による対面助言を利用した場合は、その助言に基づく対応を付記するとともに、対面助言の記録を参考資料として添付すること。
- ③ 既に製造販売承認等を取得している再製造単回使用医療機器の製造販売承認事項一部変更承認申請の場合は、その理由等の背景情報について説明すること。
- ④ 申請品目の設計仕様の概要及び当該設計仕様を定めるに当たって考慮した事項に関すること。
 - ア) 設計開発のコンセプトに基づいて、申請品目の設計仕様（「再製造単回使用医療機器の製造販売承認申請書の作成に際し留意すべき事項について」（平成29年8月16日付け薬生機審発0816第3号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知。以下「再製造単回使用医療機器の申請書留意事項通知」という。）第3の6（1）、（2）及び（4）による「性能及び安全性に関する規格」欄の記載事項を含む。）をどのように定めたかについて記載すること。
 - イ) 原型医療機器の技術要件等を説明しつつ、申請品目の技術要件等との差分がある場合には、その理由も含めて差分を具体的に記載すること。
 - ウ) 原型医療機器との差分については、必要に応じて図示又は差分の技術要件等を数値化する等して、具体的に記載すること。
 - エ) 申請品目の設計仕様（技術要件等）を定めるに当たって、リスクマネジメントの観点から講じた措置がある場合にはその内容を簡潔に記載すること。
 - オ) 安全性等の確保のために参照した基準又は規格等があり、それを設計仕様を含めた場合は、その旨を記載すること。

- ⑤ 設計仕様に基づき、申請品目の品質、有効性及び安全性が確保されていることを検証した結果に関すること。
- ア) 機器の設計検証及び妥当性確認の概要について、期待する検証結果が得られていることについて簡潔に記載すること。
 - イ) 設計検証及び妥当性確認に関する各試験の開始及び終了の年月日を年次順に記載した経緯図を作成すること。なお、原則として、各試験で使用する検体は、申請品目の原型医療機器又は申請品目と同一の機器を用いること。申請品目の原型医療機器又は申請品目とは異なる機器を試験検体として用いた場合は、検体の変更の経緯と変更内容の概要について付記すること。
 - ウ) 共同開発の場合は、作業分担表（参加・参画業者名、承認申請形態、作業分担）を作成すること。なお、作業分担に関する記載を本項⑤イの経緯図中に入れても差し支えない。
 - エ) 設計開発のコンセプトの達成に関する考察を記載すること。

1. 3 類似医療機器との比較

原型医療機器との比較を行い、実質的に同等であると判断した理由、差分の有無及び差分の程度が明確になるように記載すること。承認基準又は認証基準に適合する原型医療機器を原材料とする場合は、承認基準又は認証基準に規定される事項構造、使用方法等について比較を行い、同等性を説明すること。原型医療機器との同等性を示す際に、原型医療機器と実質的に同等であると思われる類似医療機器との比較による説明が必要な場合にあつては、その妥当性を示した上で、原型医療機器との比較に係る記載と同様の記載をすること。なお、その際にも、申請品目の差分は原型医療機器との同等性の範囲を超えないものであることに留意すること。なお、記載に当たっては、下表を参考とし、できるだけ最新の情報に基づき、医療上の有用性を考慮して記載すること。

- (1) 申請品目の特性に応じて適切な項目を選択して、比較すること。構造・原理、原材料、有効性及び安全性に関する規格については、必ずしも原型医療機器と同じ設定を求めるものではないが、十分に比較できる項目の設定について留意すること。なお、比較対象とした資料の出典等を記載すること。類似医療機器との比較を行った際は、類似医療機器の情報、資料の出典等を記載すること。
- (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（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 23 条の 2 の 9 第 1 項に規定する使用成績評価又は薬事法等の一部を改正する法律（平成 25 年法律第 84 号）による改正前の薬事法第 14 条の 4 に規定する再審査が

終了している場合は、その終了年月日を記載すること。

- (3) 適応追加等において、対照機器を用いた比較臨床試験（盲検試験を含む。）を実施した場合にあっては、下表の作成に当たり、原則として、対照機器として使用した医療機器を申請する医療機器の次に記載し、備考欄に比較臨床試験の種類とその試験における対照機器である旨を記載すること。
- (4) 承認事項一部変更承認申請の場合において、当該申請に係る変更が変更前の製品から特段の差別化を意図するものでない場合（「医療機器の有効期間の設定と安定性試験について」（平成20年9月5日付け薬食機発第0905001号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）（別添）4.（1）の一部変更申請（いわゆるマル貯申請）等）である場合、原料供給元の事情による原材料の変更である場合等）には、その旨を適切に記載すること。なお、この場合には、下表において、原型医療機器との比較の次に、変更前の再製造単回使用医療機器との比較を記載すること。

表. 原型医療機器との差分に関する情報

| (注1) | 申請品目 | 原型医療機器 (又は類似医療機器) | 差分に関する情報 |
|----------|------|----------------------|----------|
| 一般的名称 | | | |
| 販売名 | | | |
| 製造販売業者等 | | | |
| 承認番号 | | | |
| 承認年月日 | | | |
| 使用目的又は効果 | | | |
| 形状、構造 | | | |
| 原理 | | | |
| 原材料 | | | |
| | | | |
| | | | |

注1：比較する項目は、申請品目の特性に応じて、類似医療機器等との差分があれば、それが明確になるように選択すること。

1. 4 外国における使用状況

- (1) 外国において、申請品目に係る原型医療機器の再製造（欧州等で医療

機関からの委託を受けて行われている、単回使用医療機器の再処理（Reprocess）を含む。）が行われている場合は、米国、欧州等の主要な国・地域における再製造の状況について記載すること。

- (2) 国・地域名、当該国・地域における原型医療機器及び再製造単回使用医療機器の販売名、許認可の年月日及び使用目的又は効果、使用開始年、年間使用概数について、表形式を用いて簡潔に記載すること。
- (3) 外国での使用に関し、製造販売業者等から規制当局に報告されている不具合の発現状況について、原型医療機器と再製造単回使用医療機器ごとに、不具合の種類、発生頻度等の概略を一覧表として記載すること。
- (4) 既に製造販売承認等を取得している再製造単回使用医療機器の製造販売承認事項一部変更承認申請の場合は、既承認品目の国内における不具合の発生状況を記載すること。
- (5) 記載に当たっては、調査年月を明らかにすること。
- (6) 製造販売承認申請書添付資料提出後に、申請中の主要国で認可又は不認可の決定があった場合、回収等の措置があった場合、申請品目に関してリファレンスとなる再製造に係る基準の見直しがあった場合等は、審査担当に速やかに文書で報告すること。
- (7) 専門協議の前には、必要に応じて上記の情報を最新情報に改定すること。

2. 基本要件基準への適合性

- (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第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準」（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件基準」という。）への適合性を示すために用いた規格について、出典、年号、規格番号等とともに一覧表として記載すること。
- (2) 基本要件適合性チェックリストとして表形式にまとめ、項目ごとにその適合性を説明すること。説明に当たっては、基本要件基準の項目ごとに、当該機器への適用又は不適用、適合の方法（不適用の場合はその理由）、特定文書の確認、該当する添付資料又は文書番号等の内容について記載すること。
- (3) 基本要件基準に適合することを説明するために利用する試験成績書又は試験結果については、「4. 設計検証及び妥当性確認文書の概要」、「6. リスクマネジメント」、「7. 製造に関する情報」等に記載されるものであるため、本項では、基本要件基準の項目ごとにその試験成績書又は試験結果がどこに記載されているかについて示すこと。

- (4) 基本要件基準への適合性を説明するために用いた規格及び基準等を申請品目に適用することの妥当性を説明するとともに、得られた試験結果により基本要件基準への適合性を説明すること。
- (5) 適切な規格及び基準等がない場合は、基本要件基準への適合性を説明するために行う試験の方法等を記載し、その妥当性を説明するとともに、得られた試験結果により基本要件基準への適合性を説明すること。
- (6) 申請品目が、基本要件基準、医療機器の製造管理及び品質管理基準に適合して製造されるものである旨の自己宣言書を別途添付すること。

3. 機器に関する情報

申請書に記載した内容に補足して申請品目に関する情報がある場合(※)、本項目において説明すること。

なお、特に記載を要する情報がない場合には、この項目全体を省略しても差し支えない。

(※) 原材料に関する補足事項がある場合、医用電気機器における付带的機能等について特段に記載すべき情報がある場合や再製造において特筆すべき流通形態(特定の病院に流通を限定する等)がある場合等をいう。

4. 設計検証及び妥当性確認文書の概要

申請品目に係る設計検証及び妥当性確認のために実施した機器の有効性及び安全性を裏付ける試験等の結果について、以下により簡潔に記載し、試験成績書を別途添付すること。

なお、

- ・ International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) 又は Asia Pacific Laboratory Accreditation Cooperation (APLAC) に加盟する認定機関によって国際標準化機構の定める試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項 (ISO17025) 適合の認定を受けた機関
- ・ 工業標準化法 (昭和 24 年法律第 185 号) 第 57 条第 1 項に基づく登録 (JNLA 登録) を受けた機関

のいずれかによって規格への適合が確認されている場合は、その旨記載の上、その適合証明書を添付することで差し支えない。

- (1) 「総括」として、申請品目に係る設計検証並びに妥当性確認のために実施した有効性及び安全性を裏付ける試験等について、試験項目、試験方法、試験結果、実施施設、資料番号等を一覧表にし、試験ごとに概略を記載すること。

また、申請時点における科学技術との水準に照らし、実施した試験項

目をもって有効性及び安全性に関する評価が必要かつ十分に行えると判断した根拠を併せて記載すること。

- (2) 「総括」には、有効性及び安全性を裏付ける試験等の結果と性能及び安全性に関する規格との関連についての考察も記載すること。
- (3) 原型医療機器において通常実施する試験等を行わなかった場合は、その理由を「総括」に記載すること。
- (4) 申請品目に係る設計検証及び妥当性確認は、必ずしも試験による検証を求めるものではなく、入手できる情報に基づき合理的かつ科学的に評価できる場合にあっては、その評価結果を説明することで差し支えないこと。ただし、洗浄による汚染の除去及び再製造に伴う劣化に係る評価等の再製造単回使用医療機器に特有の品質、有効性及び安全性の確保のために必要となる検証試験を除く。
- (5) 原則として、申請品目の原型医療機器及び申請品目と同一の機器を試験検体として用いること。なお、申請品目とは異なる機器を試験検体として用いた場合、異なる部分（設計仕様、再製造に係る工程等）及び当該機器を試験検体として用いて試験を行うことの妥当性を説明すること。
- (6) 「総括」に続いて、試験ごとに、試験方法及び試験結果を一覧表として要約するとともに、必要な考察を記載すること。試験結果はできる限り図表化して説明すること。
- (7) 以下に試験ごとの主な留意事項を示したので、参考とされたいこと。また、各試験の試験方法や試験項目の設定等については他の関連通知等を参考とすること。なお、各試験については、再製造に伴う再生部品の特性の劣化を考慮し、最大再製造回数においても原型医療機器と同等の品質、有効性及び安全性が担保されていることを示す観点で行う必要があること。

① 物理的・化学的特性

配合成分の特性が医療機器の本質に係るもの（例えば、高分子材料等を応用した医療機器など）にあっては、当該材料の特性に応じて、物理的・化学的特性について記載する。

② 電気的安全性及び電磁両立性

電気を用いた能動型医療機器にあっては、電気的安全性及び電磁両立性に関する試験結果を記載する。

③ 生物学的安全性

血液、体液等に直接又は間接に接触する再製造単回使用医療機器にあっては、原型医療機器との差分に基づき必要な生物学的安全性について評価する。なお、再製造に係る再生部品の洗浄・滅菌等において、

洗浄剤等が原材料の材質に影響を及ぼす場合（ただし、最終製品の性能に影響を及ぼさない場合に限る。）にあつては、その影響に係る評価も行う必要があること。

④ 放射線に関する安全性

放射線を用いる医療機器にあつては、放射線に関する安全性について評価する。

⑤ 機械的安全性

機械的安全性に関して評価した場合に記載する。

⑥ 安定性及び耐久性

安定性及び耐久性について評価を行い、その結果に基づき適切な保管方法及び有効期間を設定すること。当該評価は、医療機関での使用、血液等の付着、再製造に係る工程（輸送、分解、洗浄及び滅菌等を含む。）等による再生部品の材料劣化を考慮して適切に設定したワーストケースの試験検体を用いて行うこと。

安定性については、実時間試験による性状、強度試験等材質劣化に関する評価資料を添付し、製品性能が担保されることを考察すること。ただし、既に材質の劣化に関する知見が知られている場合等、上記の評価方法によらず安定性の評価を行う場合は、当該評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を説明すること。

⑦ 性能

使用目的又は効果を実現するために、申請品目に求められる性能について、原型医療機器との同等性の観点から評価し、その結果を記載すること。

また、再製造単回使用医療機器の申請書留意事項通知第3の6における「性能及び安全性に関する規格」欄の再生部品に係る記載事項についての評価も記載すること。これには、次に掲げる事項が含まれる。

ア) 再生部品の洗浄バリデーションに係る評価結果（原型医療機器の使用方法から推定される汚染のワーストケースの設定根拠、洗浄剤及び洗浄方法の設定根拠、滅菌方法の設定根拠、清浄性に係る規格及び試験方法の設定根拠並びに試験結果等）

イ) 再生部品の原材料の同定に関する試験結果及び試験方法の妥当性

ウ) 再製造単回使用医療機器の品質、有効性及び安全性に影響を与える原型医療機器の変更があつた場合にそれを検知するための試験等の方法及びその妥当性

⑧ 使用方法

原型医療機器の使用方法の範囲内で、原型医療機器の使用方法と同様に記載すること。

5. 添付文書（案）

- (1) 法第 63 条の 3 の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医療機器を申請する場合は、本項に添付文書（案）を添付すること。なお、添付文書（案）の記載については、「再製造単回使用医療機器に係る留意事項について」（平成 29 年 7 月 31 日付け薬生機審発 0731 第 8 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、薬生安発 0731 第 5 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長、薬生監麻発 0731 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知）記 5 に基づくこと。
- (2) 添付文書（案）のうち、「警告」欄、「禁忌・禁止」欄及び「使用上の注意」欄について、非臨床試験、臨床試験の成績又は文献、類似医療機器等の添付文書、実施したリスクマネジメント結果等に基づき、設定根拠を記載すること。
- (3) 「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第 2 条第 5 項から第 7 項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（告示）及び医薬品、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第 2 条第 8 項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器（告示）の施行について」（平成 16 年 7 月 20 日付け薬食発第 0720022 号厚生労働省医薬食品局長通知）において、
 - ・ クラスⅣに分類される医療機器に該当する品目
 - ・ クラスⅢに分類される医療機器に該当する品目であって、埋込み又は留置を行うもの若しくは不具合が生じた場合生命の危険に直結する可能性が相対的に高いと考えられるものにあつては、主たる使用国の類似医療機器等及び再製造単回使用医療機器の添付文書等と比較し、「警告」欄、「禁忌・禁止」欄、「使用上の注意」欄及び設計開発した国の添付文書等と異なる記載箇所について、それぞれ設定根拠を記載すること。なお、比較する添付文書等は別途添付し、設定根拠を説明する箇所以外は、比較する添付文書等の邦訳は必要ないこと。

6. リスクマネジメント

申請品目について、JIS T14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」又は当該規格の原典である ISO14971 “Medical devices — Application of risk management to medical devices” を参照して実施

されたリスクマネジメントの概要を説明すること。申請品目のリスクマネジメントについては、「医療機器及び体外診断用医薬品の製造業の取扱いについて」（平成26年10月3日付け薬食機参発1003第1号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）記1.（1）①のイにより選定した設計開発を行う施設による説明を基本とするが、申請者（製造販売業者）においてその内容を評価し、追加の考察を加えること。

6. 1 リスクマネジメントの実施状況

リスクマネジメントの実施者によって、どのような組織及び文書に基づいてリスクマネジメント活動が行われたのかについて、表形式を用いて概要を簡潔に記載すること。

6. 2 安全上の措置を講じたハザード

申請品目に係るリスクマネジメントにおいて安全上の観点からリスクの低減措置を実施した事項について簡潔に記載すること。

(1) 申請品目に関連性のあるハザード（原型医療機器及び類似医療機器に係るものを含む。）であって、厚生労働省等から安全対策上の対応を求められたハザードがある場合には、当該ハザードに係るリスク分析の結果（必要な場合には実施したリスク低減措置も）について、表形式等を用いて簡潔に記載すること。

(2) 国内の製造業者等であって、設計開発時に既に関連する自主点検通知等が発出されていた場合には、リスク分析を行うに際して当該通知に示されたハザードを考慮することが可能である。

一方で、設計開発後に関連する通知が発出された場合や、外国で設計・製造された医療機器の場合等にあつては、設計開発時のリスクマネジメントが完了している段階においても、改めて本項の考察を行う必要が生じることに留意すること。

この場合、製造販売業者又は製造業者が、設計開発時に実施されたリスクマネジメントの結果等を踏まえ、適正な考察を行うとともに、上記の表形式等を用いてその内容を簡潔に記載すること。

(3) 設計開発時に実施したリスクマネジメントにおいて、リスクマネジメント計画で設定したリスクの受容可能性に関する判断基準を用いて残留リスクを受容できないと判断した場合は、その内容を記載するとともに、当該医療機器の使用目的におけるベネフィットが全体的な残留リスクを上回ると最終的に判断した理由を記載すること。

7. 製造に関する情報

製造販売承認申請書に記載した性能及び安全性に関する規格項目に対し、検査工程にて確認している事項（再製造に係る洗浄及び滅菌、分解、組立て等の工程前後の検査事項もこれにあたる。）について、添付資料留意事項通知別紙様式2を参考に説明すること。なお、内容理解の効率化の観点から、申請書の製造方法欄に記載した工程フロー等を利用して説明すること。その他、申請書に記載した内容に補足して製造工程及び製造所に関する情報がある場合、本項目において説明すること。

7. 1 滅菌方法に関する情報

最終製品に施される滅菌バリデーション等について、記載が求められるものであり、部品再生プロセスにおける再生部品に係る滅菌及び洗浄等のバリデーションについては、本通知4.に記載すること。

- (1) 滅菌バリデーションの実施状況を記載すること。無菌性保証水準(SAL)を担保するためのバリデーションに関する宣言書を添付すること。なお、当該宣言書には滅菌パラメータ等の滅菌条件を記載すること。
- (2) エチレンオキサイド滅菌を行う品目の場合は、滅菌後に残留するエチレンオキサイド及びエチレンクロロヒドリンの試験結果を記載し、その結果報告書等を別途添付すること。
- (3) ウシ等由来原材料を使用する場合は、その原材料の原産国、部位、処理方法、必要に応じ TSE 資料に関する情報その他の品質・安全性確保の観点から必要な事項を記載すること。

また、ヒト及び動物由来材料を使用する場合にあっては、その起源（ドナースクリーニングの内容を含む。）の妥当性を明らかにすることを含め、ウイルスその他の病原体の製造工程中での除去又は不活化方法のバリデーションに関する試験についても併せて記載すること。

8. 臨床試験の試験成績等

臨床試験において使用された医療機器について、原型医療機器、再製造単回使用医療機器の別を明示すること。その他については、添付資料留意事項通知別添1の8.を参照すること。