

承認内容変更にあたって必要な手続きの 判断に利用する、ディシジョンツリーに ついて

変更ディシジョンツリーについて



ツリーの位置づけ：

承認又は認証を受けた医療機器について、何らかの変更を行う場合に、一変申請、軽微変更届の手続きが必要とされていますが、当該ディシジョンツリーは、**どの手続きが必要なのかを判断する際の基本的な考え方として整理したものです。承認又は認証事項の記載にとらわれるのではなく、機器本来の変更を主軸に必要な薬事手続きを検討するためのツリー**であり、ここには機器の設計に係わる事項（意図する使用目的、操作方法、品目の技術基準など）を含みます。

ツリーにて表現しきれない事象：

- 明らかに承認又は認証事項に該当しない箇所の変更
- 組合せなど複数の承認・認証が関連している場合、商標に関連した販売名の変更、製造所・主たる設計を行った事業者の変更など、既に通知にて対応が明確になっている場合の変更
- 一品目の範囲を超える場合の変更（新たな承認・認証申請が必要なケース）
- 認証品における認証基準から逸脱した場合（新たな承認申請が必要なケース）

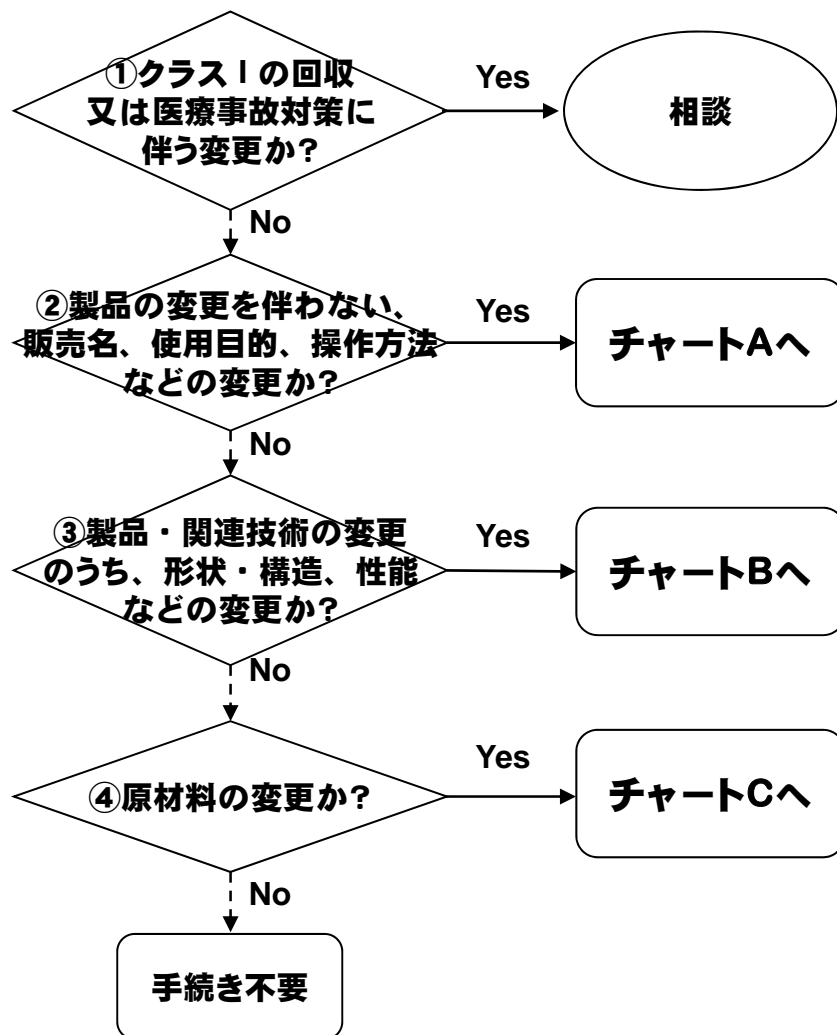
ツリーの利用方法：

- 複数の変更内容がある場合、もしくは一つの変更で複数の項目に影響が及ぶ場合は、それぞれのチャートを用いて検討すること。またその結果が異なる場合は、より重い（一変＞軽変＞手続き不要）対応を選択すること。
- 実際の変更における対応について検討する場合は、当該ディシジョンツリーと平成20年10月23日付通知（薬食機発第1023001号）を参考にして検討すること。
- 「品質、有効性及び安全性に影響のおそれのある変更か」の解釈事例については、「医療機器・体外診断用医薬品に関する実務レベル合同作業部会-審査・申請の質向上WG（WG8）」にて検討している勉強会を通じて事例を収集していく予定。
- ツリーは基本的な考えを示したものであり、多種多様な全ての医療機器の個別の変更を網羅した物ではない。判断がつきにくい場合は、総合機構又は登録認証機関に相談をすること。

変更ディシジョンツリー



メインチャート



ツリーの構成：

メインチャートより、3つのチャート（A～C）に展開する。全ての変更について、対応する全ての**チャート**にて判定した上で、**上位の対応（軽微変更と一部変更になった場合は、一部変更）**をすること。

チャートA：

医療機器の変更を伴わない、使用目的・操作方法など標ぼうする内容が変更する場合

チャートB：

医療機器もしくは設計・製造に関連する技術（基準、滅菌など）の変更のうち、形状・構造、性能、滅菌方法、滅菌包装、有効期間などが変更（他の変更により、これらに影響がある場合を含む）する場合。同時に原材料も変更される場合は、チャートCにおいても検討すること。

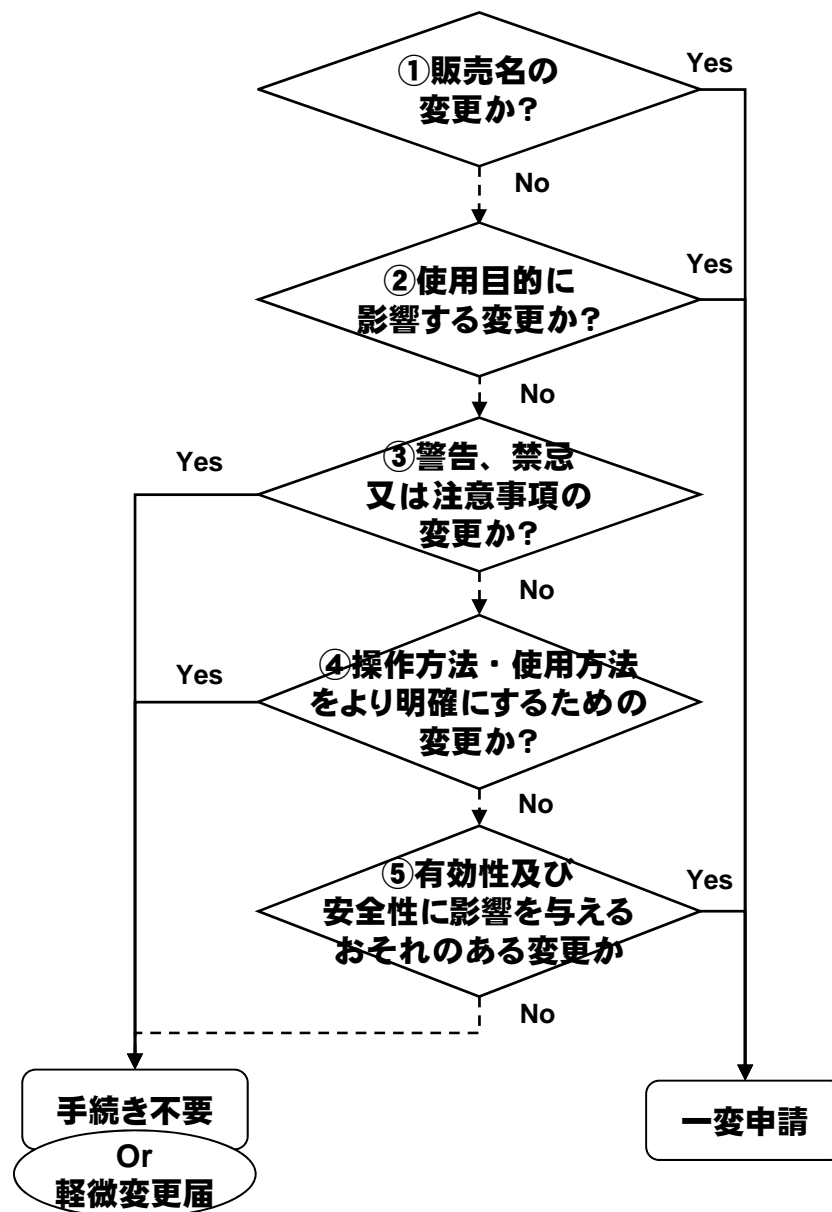
チャートC：

原材料を変更する場合

①.クラスIの回収又は医療事故対策に伴う変更か

- ・ クラスIの回収において、承認・認証事項に影響するようなプロセス・品目を変更する場合にYesとなる。対応について、総合機構又は登録認証機関に相談すること。

チャートA: 表示・効能関連の変更



*原則、社内文書管理のみの対応であるが、通知などで示されている事例は、軽微変更届にて変更すること。

チャートA:表示・効能関連の変更



① 販売名の変更か

- 販売名が変更になる場合は、一部変更承認申請が必要。追加の場合は、別品目での申請になるため注意すること。
- 合併時の商標など、不可抗力の事由の場合は、既に通知されているとおり、軽微な変更届の対応が可能。

② 使用目的に影響する変更か

- 当該変更が使用目的(コンタクトレンズにおける使用区分、末梢適用から中枢適用などを含む)に影響するのか、承認事項の「使用目的、効能効果欄」への記載のみならず検討すること。
- 例えば、コンタクトレンズにおける乱視用などの変更がここに該当する。

③ 警告、禁忌又は注意事項の変更か

- 警告・禁忌、並びに注意事項は、通常、承認・認証事項外であるため、承認・認証上の手続きは不要であるが、PMDA安全部への相談を検討すること。

④ 操作方法・使用方法をより明確にするための変更か

- 承認・認証申請書の「操作方法又は使用方法」欄は、基本的な操作方法を記載すればよいため、より明確に、わかりやすくするための記載の追加・変更は、**「手続き不要」であるが、社内文書管理は必要**となる。
- 使用方法をより明確にしたレベルを越える変更には、侵襲性が異なる使用方法への変更などがあり、**この場合はNoになる。**

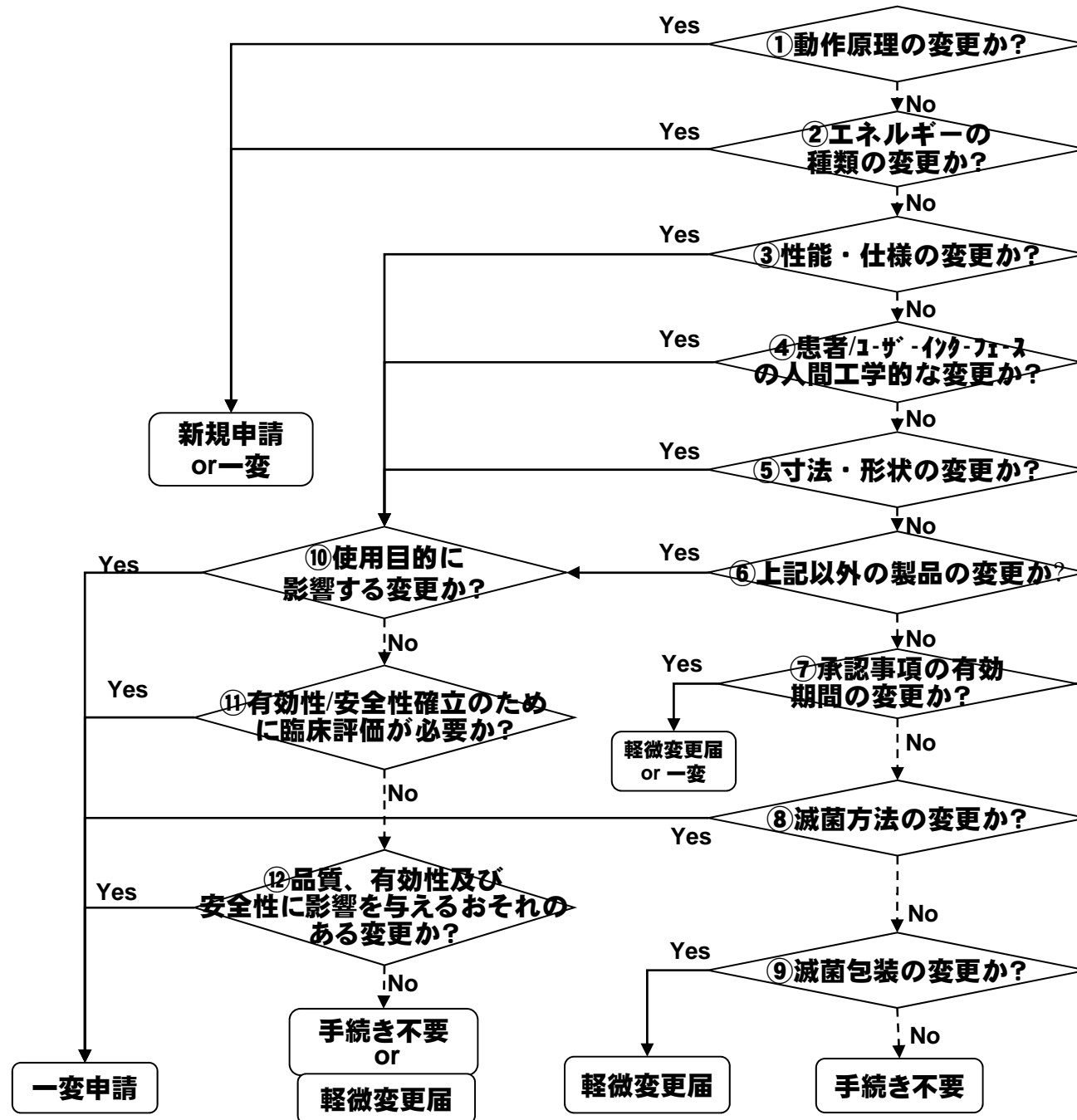
チャートA:表示・効能関連の変更



⑤ 有効性及び安全性に影響を与えるおそれのある変更か

- 有効性及び安全性に影響を与えるおそれがないのであれば「手続き不要」、そのうち通知などで示されている事例などは軽微変更届出になる。
- おそれがある場合の事例としては、使用にあたり患者への侵襲性が異なる使用方法への変更があり、これは安全性に影響がある。また、コンタクトレンズにおける連続装用の追加は、有効性・安全性に影響がある。
- おそれがない場合の事例としては、通知に示されているとおり、承認書に組み合わせ医療機器が記載されている場合で、新たな機器の審査にて当該機器との組合せが評価されている場合における新たな機器の追加などがある。その他、承認事項外であるものの、ロゴマーク、添付文書の説明文章の変更、品名（販売名ではない呼称など）の変更なども、有効性、安全性に影響のおそれがないため、手続き不要になる。

チャートB:製品・技術の変更 (原材料を除く)



① 動作原理の変更か

- 機器が意図された目的を達成する際の動作モードまたは動作の仕組み（原理）の変更であるか。機器の性能に大きく影響する動作原理の変更か検討する。また、電気機械制御からマイクロプロセッサ制御への変更など、機器の制御機構の変更についても検討する。
- 例えば、人工心臓のポンプ機能にておける定常流か拍動流の相違、内視鏡の光源にてランプの光をファイバで導く方法から、先端で直接発光させる方式への変更、などがある。

② エネルギーの種類の変更か

- 機器の動力源、もしくは機器から出力する動力の種類の変更。例えば、ACから内部電源への変更や、身体特性の測定における電離放射線から超音波への変更がある。

③ 性能・仕様の変更か

- 機器が意図された目的を達成するための性能・機能、及び仕様に変更があるのか検討する。想定する機器が使用される環境の大幅な変更などについても含む。
- 例えば、医用電気機器における付帯機能の追加、人工股関節における曲げ強度、カテーテル類における引張強度、バルーンカテーテルにおけるバルーン耐圧、繰り返し拡張、透析器におけるクリアランス値、またはMRIに対する耐性を向上させる場合などが該当する。

④ 患者/ユーザーインターフェースの人間工学的な変更か

- 機器と患者/ユーザーのインターフェース部分の変更があるか検討する。
- 例えば、危険な状態をユーザーに知らせるための各種の警告音、点滅アラーム、コントロールパネルのレイアウト、ユーザーへの情報提示方法が挙げられる。

⑤ 寸法・形状の変更か

- ・ 機器の物理的な寸法や形状が変更するのか。寸法仕様には、機器の長さ、幅、厚み、または直径、および機器のパーツや構成部品的位置が含まれる。

⑦ 承認事項の有効期間の変更か

- ・ 品目の安定性に基づく有効期間が3年を越えないとして、承認・認証事項に期間を設定している場合、その期間を延長する場合はYesとなる。軽微変更届出に該当するかは、薬食機発第0905001号(平成20年9月5日付)を参考にすること。

⑨ 滅菌包装の変更か

- ・ 薬食機発第1023001号(平成20年10月23日付)の別紙1に記載のとおり、滅菌バリデーション基準にて保証される範囲の包装材料、厚さ又は形態の変更か検討する。

⑩ 使用目的に影響する変更か

- チャートA ②と同様に、医療機器そのものも変更が使用目的(コンタクトレンズにおける使用区分、末梢適用から中枢適用の変更などを含む)に影響するのか、承認事項の「使用目的、効能効果欄」への記載のみならず検討すること。

⑪ 有効性/安全性確立のために臨床評価が必要か

- 新しい設計の安全性と有効性を評価する際、非臨床試験データのみでは妥当性確認が不十分である場合は、少なくとも一部変更承認申請が必要である。例えば、植込み型ペースメーカーにて新規性の高い治療機能を追加する場合などがYesとなる。臨床試験の要否については、必要に応じて機構に相談すること。

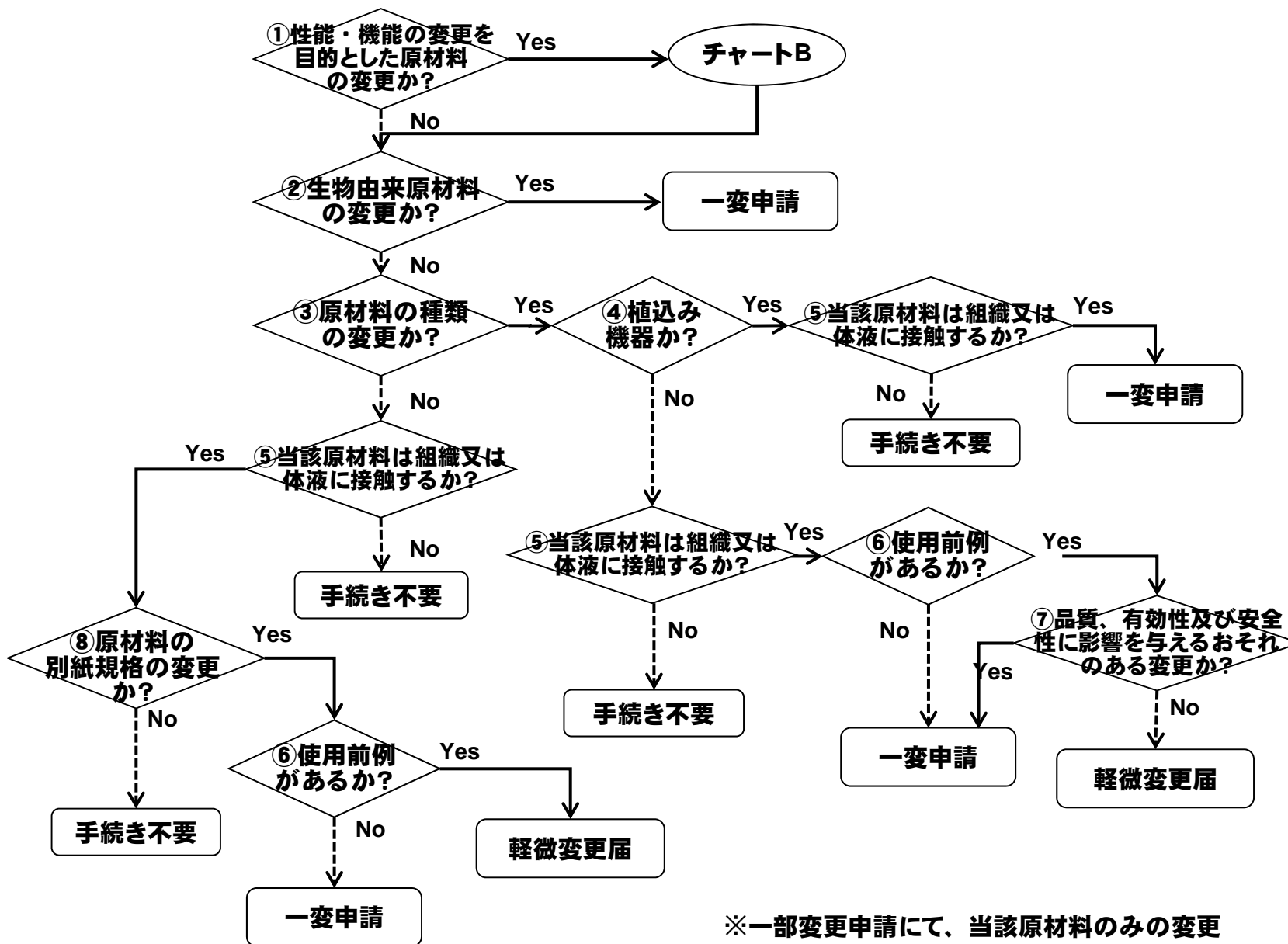
チャートB:製品・技術の変更 (原材料を除く)



⑫ 製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのある変更か

- 施行規則47条に規定されている軽微変更届出の範囲外になるのか、検討する。
- 例えば、変更に係わるリスク評価の結果、新たなリスクやリスクの増大が想定される場合は、「おそれのある変更」に該当する。
- 「影響を与えるおそれがない」には、例えば以下の例がある。そのほか、薬食機発第1023001号(平成20年10月23日付)の別紙1にて事例が示されており、これ以外については、事前に相談すること。
 - 承認範囲内のカテーテル類の寸法・サイズ変更で、新たな品目仕様の発生や、ワーストケースに該当しない場合
 - ※他は事例追加作業にて、検討していく予定。
- 品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがない場合のうち、薬食機発第1023001号 (平成20年10月23日付)の別紙2に列記されている例においては、手続き不要に該当する。

チャートC:原材料変更



※一部変更申請にて、当該原材料のみの変更
の場合は、特定迅速一変になる

チャートC:原材料変更



① 性能・機能の変更を目的とした原材料の変更か

- 原材料を変更する目的、理由を明らかにし、性能・機能の変更を目的とした原材料の変更の場合は、意図する変更内容に応じた一部変更承認申請等を行うことが必要であり、チャートBにても判断すること。
- 原材料毎に別品目扱いになる品目における原材料変更は、当該ツリーの対象外である。

② 生物由来原材料の変更か

- 生物由来製品として指定されているヘパリン、ウロキナーゼ、細胞組織などの原材料の変更は、一部変更承認申請が必要。ただし、通知等にて軽微変更届出などの対応が明確になっている場合を除く。

③ 原材料の種類の変更か

- 「原材料の種類の変更」は、一般名又は通称のレベルでの変更を意味する。例えば、次頁以降の一覧表に例示された名称を用いる。
- 「原材料の種類」に変更がない場合であって、原材料供給元の変更、添加剤の変更などにあっては、承認書にて既定されている内容に応じて対応する。
- 植込み機器においては、原材料規格に相当する内容を承認書に既定すること。

④ 植込み機器か

- ・ 当該医療機器が植込み機器なのか、もしくは30日を超える長期的接触が想定されている医療機器なのかを判断する。

⑤ 当該原材料は、組織又は体液に接触するか

- ・ 生物学的安全性のリスクを鑑み、直接又は間接に組織又は体液に接触する部品の原材料であるのかを確認する。
- ・ 植込み製品であっても、組織又は体液に接触しない部位に使用される原材料については、手続き不要になる。

⑥ 使用前例があるか

- ・ 変更後の原材料が既承認(認証)品に用いられている原材料で、かつ原材料の生体への接触部位、生体への接触時間が同程度又はそれ以上である原材料か否か確認する。
- ・ 原材料の変更はなく、記載上のみの変更においては、この質問にて使用前例ありとなる。

⑦品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのある変更か

- ・品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのある変更であるのかを確認する。施行規則第47条に規定されているとおり、「製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの」については、軽微な変更には該当しない。

⑧原材料の別紙規格の変更か

- ・原材料を詳細に規定した場合にあっては、原材料の種類に変更がないものの、承認（認証）書の「原材料又は構成部品」欄に記載された原材料の別紙規格の内容を変更する必要があるかないか確認する。

一般名又は通称の事例 (1)

分類	種類 (一般名又は通称)	細分化された名称の事例
1)熱可塑性樹脂	ポリエチレン	高密度ポリエチレン
		低密度ポリエチレン
		超高分子量ポリエチレン ASTM F648
	ポリプロピレン	
	ポリプロピレン-ポリエチレン共重合体	
	ポリアセタール	
	エチレン-酢酸ビニル共重合体	
	エチレン-ビニルアルコール共重合体	
	ポリスチレン	
	ポリメチルメタクリレート	
	メチルメタクリレート-スチレン共重合体	
	メチルメタクリレート-ヒドロキシエチルメタクリレート共重合体	
	ポリ塩化ビニル	軟質ポリ塩化ビニル(可塑剤の種類)
		硬質ポリ塩化ビニル(添加している場合、可塑剤の種類)
	ポリ塩化ビニリデン	
	ポリアクリロニトリル	
	アクリロニトリル-スチレン共重合体	
	アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体	
	スチレン-エチレン-ブタジエン-スチレン共重合体	
	ポリアミド	ナイロン-66
		ナイロン-6
		ナイロン-12
		ポリアミドエラストマー
	ポリエステル	ポリエチレンテレフタレート
		ポリブチレンテレフタレート
		ポリエステルエラストマー
	ポリウレタン	ポリエーテルウレタン
ポリエステルウレタン		

一般名又は通称の事例 (2)

分類	種類 (一般名又は通称)	細分化された名称の事例
1)熱可塑性樹脂	ポリカーボネート	
	ポリスルホン	
	ポリエーテルスルホン	
	ポリフェニレンエーテル	
	ポリテトラフルオロエチレン	
	エチレン-テトラフルオロエチレン共重合体	
	ポリフッ化ビニリデン	
	テトラフルオロエチレン-ヘキサフルオロプロピレン共重合体	
	ポリビニルピロリドン	
	ポリエーテルエーテルケトン	ASTM F2026
	天然ゴム	
2)熱硬化性樹脂	イソプレンゴム	
	エチレン-プロピレンゴム	
	クロロプレンゴム(ネオプレンゴム)	
	ネオプレン	
	二液性ポリウレタン	
	シリコーンゴム	
	エポキシ樹脂	
3)その他の 高分子系材料	ポリジメチルシロキサン	
	シアノアクリレート	

一般名又は通称の事例（3）

分類	種類(一般名又は通称)	細分化された名称の事例
4)金属 ※	ステンレス鋼系金属	ASTM F138
		ASTM F139
		ASTM F621
		ASTM F1314
		ASTM F1586
		SUS 316L
		SUS 301
		SUS 303
		SUS 304
		SUS 420J
	チタン系金属	ASTM F67
		ISO 5832-2
		ASTM F136
		ASTM F620
		ASTM F1108
		ASTM F1295
		ASTM F1472
		ASTM F1580
	コバルトクロム合金系金属	ISO 5832-3
		ISO 5832-11
ASTM F75		
ASTM F90		
ASTM F562		
タンタル系金属	ASTM F799	
	ASTM F1537	
5)セラミック	ASTM F560	
	ハイドロキシアパタイト	ASTM F1185
	TCP(テトラカルシウムフォスフェート)	ASTM F1088
	アルミナ	ISO 6474
	ジルコニア	ASTM F603
		ISO 13356

※ グレードがある場合は、細分化された名称にグレードも記載すること。