

薬食発0729第4号

平成23年7月29日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の改正について

血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準については、平成17年4月1日付け薬食発第0401040号厚生労働省医薬食品局長通知「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準」により示してきたところ、今般、日本工業規格であるT 3250が改正されたことに伴い、下記のとおり当該承認基準を改正しましたので、御了知の上、貴管下関係団体、関係業者等への周知方お願いします。

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、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・IVD工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長宛て送付することを申し添えます。

記



1. 改正の内容

(1) 臨床試験成績に関する資料の添付の有無について

別添1に示す「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器の製造販売承認申請に添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の添付が不要の範囲」に適合するものについては、臨床試験成績に関する資料の添付を不要とするものであること。

なお、別添2に「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器の製造販売承認申請に添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の添付が必要な場合の臨床試験の取扱いについて」を示す。

(2) 血液透析器等の承認基準について

平成17年2月16日付け薬食発第0216002号「医療機器の製造販売承認申請について」に規定する承認基準として、血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器に

関する基準を別添3のとおり定めるものであること。

## 2. 承認基準の不適合品の取扱いについて

承認基準の「適用範囲」に該当する血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器であって、当該承認基準に適合しないものについては、個別に品質、有効性及び安全性が十分なものであることを示す資料が提出されたときには、当該資料に基づき審査を行うものであること。

## 3. 既承認品の取扱いについて

既に承認を受けている血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器のうち、今般改正する承認基準に適合しないものについては、承認基準に適合させるための承認事項の一部変更申請を別途行う必要はないものとする。

なお、この場合において、当該品目について今後行われる承認事項の一部変更申請は、平成17年2月16日付け薬食発第0216002号「医療機器の製造販売承認申請について」における承認基準なし（承認基準不適合）の取扱いとなることに留意すること。

## 4. 基本要件適合性チェックリストの取扱いについて

承認基準の別紙2に示す基本要件適合性チェックリストの取扱いについては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による承認審査においても、平成17年3月31日付け薬食機発0331012号「指定管理医療機器の適合性チェックリストについて」と同様の取扱いとすること。

血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器の製造販売承認申請に添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の添付が不要の範囲

血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器（以下「血液透析器等」という。）の製造販売承認申請に添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについては以下のとおりとする。

次に該当する製造販売承認申請（承認事項一部変更承認申請を含む。）の場合には臨床試験の試験成績に関する資料の添付は必要ないこと。

- (1) 一般的名称が同一であること
- (2) 半透膜素材の同等性が認められる場合
- (3) 性能特性の同等性が認められる場合
  - ア 血液系による限外濾過率
  - イ 水系による尿素、クレアチニン、リン酸及びビタミン B<sub>12</sub> のクリアランス（血液透析器、血液透析濾過器の場合）
  - ウ 血漿系によるアルブミン、イヌリン、及び  $\beta_2$ -ミクログロブリン又はミオグロビンのふるい係数（血液透析濾過器、血液濾過器の場合）
  - エ その他（個々の透析器毎に個別の性能特性がある場合にはその項目。例えば血液系  $\beta_2$ -ミクログロブリンクリアランス）

注： (2)の同等性とは、既承認品目の先行（新規申請の場合）又は当初（一部変更承認申請の場合）申請内容と比較して、半透膜製造時の原液ポリマー仕込み分量が、ポリマー仕込み組成が5%以上の成分については仕込み分量の5%以下、1%以上5%未満の成分については仕込み分量の15%以下の違いをいう。1%未満成分は同等性判断の対象としない。

ただし、新たな使用目的、効能又は効果を付与する目的で半透膜素材が変更される場合は同等と見なせない。

(3)の同等性とは、既承認品目の同一膜面積品（膜面積換算値も含む。）を比較対照として、JIS T 3250 に示された試験により性能特性を比較する。個々の医療機器及び試験項目別の判断基準は以下のとおりである。

1) 血液透析器

JIS T 3250 4.5.3 による限外濾過率 (UFR) (mL/hr/mmHg) の違いが 25% 以下であり、かつ、JIS T 3250 4.5.1 による尿素、クレアチニン及びビタミン B<sub>12</sub> のクリアランスの違いが 10% 以下、リン酸クリアランスの違いが 15% 以下である場合には同等と見なす。更にその他の性能として血液系  $\beta_2$ -ミクログロブリンクリアランスを用いる場合はその違いが 20% 以下である場合には同等と見なす。

2) 血液透析濾過器

血液透析器の項目に加え、JIS T 3250 4.5.2 によるアルブミン、イヌリ

ン及び $\beta_2$ -ミクログロブリン又はミオグロビンのふるい係数の違いが50%以下である場合には同等と見なす。

3) 血液濾過器

本承認基準にある JIS T 3250 4.5.3 による限外濾過率 (UFR) (mL/hr/mmHg) の違いが25%以下であり、かつ、JIS T 3250 4.5.2 によるアルブミン、イヌリン及び $\beta_2$ -ミクログロブリン又はミオグロビンのふるい係数の違いが50%以下である場合には同等と見なす。

血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器の製造販売承認申請に添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の添付が必要な場合の臨床試験の取扱いについて

第 1 臨床試験の試験成績に関する資料の添付が必要であるが簡略臨床試験の試験成績の添付で差し支えない範囲について

(1) 半透膜素材又は性能特性のいずれかで同等性が認められない場合

既承認品目（新規申請の場合）又は当初（一部変更承認申請の場合）の申請内容に同等性が認められない場合は、以下のとおりの臨床試験を実施し同等性又は非同等性を示す資料の外に、簡略臨床試験の試験成績に関する資料が必要である。

ア 別添 1 で定義した性能特性に同等性が認められ、半透膜素材に同等性が認められない場合には、申請品目の安全性を評価する。評価に当たっては、原則 2 施設以上で、各 5 症例以上を対象とし、各 2 週間使用の間の急性的不具合状況及び血液適合性（各症例につき 1 回の透析中変化）を観察し、文献データ等と比較し考察する。

イ 半透膜素材に同等性が認められ、性能特性に同等性が認められない場合には、申請品目の性能特性を評価する。性能が向上する方向にある場合には例えば蛋白喪失量を評価項目に加えるのが望ましい。評価に当たっては、原則 2 施設以上で、各 5 症例以上を対象とし、各 1 週の使用の間に各 1 回性能特性を測定する。

第 2 臨床試験の試験成績に関する資料の添付の必要な範囲について

(1) 半透膜素材及び性能特性に同等性が認められない場合

既承認品目（新規申請の場合）又は当初（一部変更承認申請の場合）申請内容に同等性が認められない場合は、申請品目の有効性及び安全性を評価するために必要な症例数、施設数及び観察期間は、血液透析器等に関する過去の実績から、原則 2 施設以上で、各 7 症例以上を対象とし、1 ヶ月間、有効性及び安全性の観察を行うことで妥当と判断される。

## 血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準

薬事法第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（平成16年厚生労働省告示第298号。以下「クラス分類告示」という。）別表第1第711号に規定する中空糸型透析器、第712号に規定する積層型透析器、第741号に規定する血液濾過器及び第753号に規定する血液透析濾過器について、次のとおり承認基準を定め、平成23年7月29日から適用する。

### 血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準

#### 1. 適用範囲

クラス分類告示に規定する、中空糸型透析器、積層型透析器、血液濾過器及び血液透析濾過器であって、血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器の製造販売承認申請に添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の添付が不要の範囲（別添1）に適合すること。

#### 2. 技術基準

別紙1に適合すること。

#### 3. 使用目的、効能又は効果

使用目的、効能又は効果は、慢性または急性腎不全など腎機能が著しく低下した症例を適用とし、尿毒症によって体内に貯留した水、尿毒物質を除去するものであること。

#### 4. 基本要件への適合性

別紙2に示す基本要件適合性チェックリストに基づき基本要件への適合性を説明するものであること。

#### 5. その他

構造、使用方法、性能等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、本基準に適合しないものとする。

## 血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準における技術基準

### 1 適用範囲

この基準は、慢性または急性腎不全など腎機能が著しく低下した症例を適用とし、尿毒症によって体内に貯留した水、尿毒物質を除去するために使用される血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器（以下「血液透析器等」という。）のうち、既存品との同等性を有する血液透析器等に適用する。

### 2 引用規格

この基準は下記の規格又は基準（以下「規格等」という。）を引用する。引用する規格等が下記の規格等と同等以上の場合には、本邦又は外国の規格等を使用することができる。

- ・ JIS T 3250, 血液透析器, 血液透析ろ(濾)過器, 血液ろ(濾)過器及び血液濃縮器
- ・ ISO 8637:2004, Cardiovascular implants and artificial organs - Haemodialysers, haemodiafilters, haemofilters and haemoconcentrators
- ・ JIS T 0993-1, 医療用具の生物学的評価—第 1 部：評価及び試験
- ・ ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood
- ・ ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices — Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
- ・ ISO 10993-11, Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity
- ・ ISO 594-2, Conical fittings with 6 % (Lure) taper for syringes, needles and certain other medical equipment — Part 2: Lock fittings
- ・ JIS T 0307, 医療機器—医療機器のラベル, ラベリング及び供給される情報に用いる図記号
- ・ 平成 15 年 2 月 13 日医薬審発第 0213001 号, 「医療用具の製造（輸入）承認に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について（以下「生物学的安全性試験の基本的考え方」という。）
- ・ 平成 17 年 3 月 30 日薬食監麻発第 0330001 号, 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」第 4 章 第 4 滅菌バリデーション基準（以下「滅菌バリデーション基準」という。）
- ・ 平成 10 年 3 月 31 日医薬審第 353 号, 「エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて」（以下「残留ガス濃度限度値通知」という。）
- ・ 平成 22 年 10 月 12 日薬食機発 1012 第 2 号, エチレンオキサイド滅菌における滅菌残留物の許容限度の取扱いについて（以下「滅菌残留物許容限度値通知」という。）

### 3 定義

用語の定義は、JIS T 3250 を参照する。ただし、当該規格の血液濃縮器に関する定義は除外する。

#### 3.1 血液側 (blood compartment)

該当機器の血液を流す部分。中空糸型機器においては、中空糸及びヘッダー部の容量を含む。

### 3.2 クリアランス (Clearance)

単位時間当たりに溶質が完全に除去された溶液の量。

### 3.3 濾過 (convection)

濾液とともに生じる、圧力勾配又は膜間圧力差による半透膜を介した溶質の移動。

### 3.4 透析液 (dialysate; dialysing fluid)

血液透析又は血液透析濾過したとき、血液中の溶質及び/又は水と交換するための溶液。

### 3.5 透析液側 (dialysate compartment)

血液透析器又は血液透析濾過器の透析液を流す部分。

### 3.6 拡散 (diffusion)

濃度勾配による半透膜を介した溶質の移動。

### 3.7 濾液 (filtrate)

半透膜間の圧力勾配によって血液から半透膜を介して該当機器の透析液側又は濾液側に移動する流体。

### 3.8 血液透析濾過器 (haemodiafilter)

血液透析濾過を目的とする機器。

### 3.9 血液透析濾過 (haemodiafiltration)

半透膜を介し拡散と濾過とを同時に行い、また、適切な生理的溶液との置換によって患者の血液中の溶質不均衡を是正するプロセス。

備考 通常、このプロセスは除水を伴う。

### 3.10 血液透析器 (haemodialyser)

血液透析を目的とする機器。

### 3.11 血液透析 (haemodialysis)

主に半透膜を介し拡散によって患者の血液中の溶質不均衡を是正するプロセス。

備考 通常、このプロセスは除水を伴う。

### 3.12 血液濾過器 (haemofilter)

血液濾過を目的とする機器。

### 3.13 血液濾過 (haemofiltration)

主に半透膜を介した濾過と適切な生理的溶液との置換によって患者の血液中の溶質不均衡を是正するプロセス。

備考 通常、このプロセスは除水を伴う。



### 3.14 表示 (labeling)

記載, 印刷, 図表化又は電子化された次のものをいう。

- 一医療機器の容器及び包装に貼付又は印刷されたもの。
- 一医療機器に同封されているもので製品識別に関係するもの。添付文書, 技術的説明書及び取扱説明書。ただし, 出荷案内書は含まない。

### 3.15 ふるい係数 (sieving coefficient)

同時点での血漿と濾液の同一溶質の濃度比。

### 3.16 膜間圧力差 (transmembrane pressure) (以下 TMP という。)

半透膜を介して生じる圧力差。

備考 実用的には, 平均 TMP は一般に次のいずれかである。

- 一血液透析器又は血液透析濾過器の, 血液側の入口・出口における圧力の算術平均と透析液側圧力の算術平均との差。
- 一血液濾過器の, 血液側の入口・出口における圧力の算術平均と濾液圧力との差。

## 4 材質及び形状・構造

本品は容器、中空糸膜又は平膜、血液ポート、血液ポート用キャップ、透析液ポート用キャップ、ポッティング材等からなる。

## 5 物理的又は化学的要求事項

JIS T 3250 (血液透析器,血液透析ろ(濾)過器,血液ろ(濾)過器及び血液濃縮器) の 4.4 「機械的特性」による。

## 6 生物学的要求事項

JIS T 3250 (血液透析器,血液透析ろ(濾)過器,血液ろ(濾)過器及び血液濃縮器) の 4.1 「生物学的安全性」による。

## 7 性能に関する要求事項

JIS T 3250 (血液透析器,血液透析ろ(濾)過器,血液ろ(濾)過器及び血液濃縮器) の 4.5 「性能特性」による。

## 8 安定性に関する要求事項

最終包装の滅菌済み血液透析器等の使用期限を決定するために, JIS T 3250 (血液透析器,血液透析ろ(濾)過器,血液ろ(濾)過器及び血液濃縮器) の 4.6 「使用期限」による。

## 9 無菌性の保証

「滅菌バリデーション基準」又はこれと同等以上の基準に基づき, 無菌性の担保を図ること。

## 10 エチレンオキサイド滅菌における滅菌残留物試験

エチレンオキサイド滅菌を行った血液透析器等は, 以下のいずれか一方に適合しなければならない。

- 1) 平成10年3月31日医薬審第353号、「エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて」の透析器の残留エチレンオキサイドガス濃度

試験方法は、残留ガス濃度限度値通知及び ISO 10993-7:1995 又はこれと同等の国際規格等を参考に設定する。また、荷置期間等の測定条件を定めること。

- 2) ISO 10993-7:2008 の Annex C の Table C.1 blood purification devices (hemodialysers)

分析方法等については、ISO 10993-7:2008 を参照すること。

## 11 包装

### 11.1 一次包装

一次包装は、使用前に容易に破損及びピンホールを生ずるおそれがなく、微生物の侵入を防止することができ、通常の手扱い、輸送、保管中に内容製品を適切に保護できるものであること。

### 11.2 二次包装

二次包装は、手扱い、輸送、保管中に内容製品及び一次包装を適切に保護できるものであること。

## 12 表示

薬事法で求められる表示事項に加え、本体、一次包装及び二次包装に対して JIS T 3250 (血液透析器、血液透析ろ(濾)過器、血液ろ(濾)過器及び血液濃縮器) の 6.1 「本体の表示」、6.2 「機器の個包装」及び 6.3 「外箱の表示」の事項を表示すること。但し、次の事項が薬事法上の記載事項と重複する場合にはこの限りではない。

### 12.1 本体の表示

該当機器本体には、次の事項を表示しなければならない。

- a) 製造販売業者の名称
- b) 販売名
- c) 製造販売業者の規定する該当機器の識別コード
- d) ロット番号
- e) 必要であれば、血液及び透析液の流れる方向
- f) 最大 TMP
- g) 使用期限 (例えば、YYYY-MM。)
- h) 滅菌方法
- i) 再使用禁止の表示

### 12.2 一次包装 (該当機器の個包装)

該当機器の個包装上又は個包装を通し、次の事項を表示しなければならない。

- a) 製造販売業者の名称及び所在地
- b) 販売名
- c) 製造販売業者の規定する該当機器の識別コード
- d) ロット番号
- e) 無菌性と非発熱性の表示。次の三つの可能性がある。

- ・包装の中全体が滅菌されている。
- ・液体の流路（血液側及び透析液側）が滅菌されている。
- ・血液の流路だけが滅菌されている。

f) 滅菌方法

g) 使用期限（例えば、YYYY-MM。）

h) 再使用禁止の表示

i) “使用前に添付文書を読む”旨の記載、又は同等の内容の記載

j) UF コントローラ装置が必要である旨の記載（該当する場合）

### 12.3 二次包装（外箱）

外箱上には、次の事項を表示しなければならない。

- a) 製造販売業者の名称及び所在地
- b) 販売名、内容物の説明及び外箱の中に納められている該当機器の数量
- c) 製造販売業者の規定する該当機器の識別コード
- d) ロット番号
- e) 滅菌済及び非発熱性である旨の表示
- f) 取扱い及び貯蔵に関する注意・警告
- g) 使用期限（例えば、YYYY-MM。）