

血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準（案）

血液透析器の承認基準は、昭和 58 年 6 月 20 日薬発第 494 号厚生省薬務局長通知「透析型人工腎臓装置承認基準について」に示されてきたところであるが、改正薬事法施行後における薬事法第 14 条第 1 項又は第 19 条の 2 第 1 項に基づく血液透析器、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おける承認審査については、下記のとおり取り扱うこととする。

記

1. 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り扱いについて」を示す。

(2) 血液透析器等の承認基準について

平成 17 年〇月〇日付け薬食発第〇〇号「医療機器の製造販売承認申請の取り扱いについて」における承認基準として、別添 3 に示す「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準」を定めるものであること。

2. 承認基準等の不適合品の取り扱いについて

承認基準の「適用範囲」に該当する血液透析器等であって、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レベルにあることを示す資料が提出されれば、これに基づき審査を行うものであること。

3. 既承認品の取り扱いについて

承認基準の「適用範囲」に該当する血液透析器等であって、旧法において承認されたものであって、薬事法第 14 条第 1 項又は第 19 条の 2 第 1 項の規定に基づく承認を受けているものとみなされたもののうち当該承認基準に適合しないものについては、当該承認基準に適合するための承認事項一部変更承認申請を別途行う必要はないものとする。

なお、この場合、今後、承認事項一部変更承認申請は、平成 17 年〇月〇日付け薬食発第〇〇号「医療機器の製造販売承認申請の取り扱いについて」における、承認基準なし（承認基準不適合）の取り扱いとなることに留意すること。

4. 通知の廃止等

昭和 58 年 6 月 20 日薬発第 494 号厚生省薬務局長通知「透析型人工腎臓装置承認基準について」の「V 透析器の品質及び試験法」は削除する。また、昭和 58 年 6 月 20 日薬審第 401 号厚生省薬務局審査課長通知「透析型人工腎臓装置の製造（輸入）承認申請に際しての留意事項について」は廃止する。

**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り扱いについては下記のとおりとする。

記

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 B₁₂ 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? 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? 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、既承認品目の同一面積品（同等面積品間の面積換算値も含む）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 B₁₂ 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? 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? 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? 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。

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り扱いについて

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。項目としては例えば、白血球数、血小板数、活性化補体 C3a 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について(案)

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 2 条の第 5 項から第 7 項までの規定に基づき、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）別表第 1 第 555 号、第 556 号、第 579 号及び第 589 号に規定する中空糸型透析器、積層型透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器について、次のように承認基準を定め、平成 17 年 4 月 1 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

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）に適合する血液透析器等。

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

本基準に適合するものであっても、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

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。

- 2.1 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
- 2.2 ISO 8637:2004, Cardiovascular implants and artificial organs - Haemodialysers, haemodiafilters, haemofilters and haemoconcentrators
- 2.3 JIS T 0993-1 医療用具の生物学的評価－第1部：評価及び試験
- 2.4 ISO 10993-4 Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood
- 2.5 ISO 10993-7 Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
- 2.6 ISO 10993-11 Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
- 2.7 ISO 594-2 Conical fittings with 6 % (Lure) taper for syringes, needles and certain other medical equipment - Part 2: Lock fittings
- 2.8 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
- 2.9 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。）
- 2.10 平成9年7月1日医薬監第1号「滅菌バリデーション基準について」（以下「滅菌バリデーション基準」という。）
- 2.11 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り扱いについて」（以下「残留ガス濃度の限度値」という。）

3. 定義

用語の定義は、日本工業規格 T 3250 を参照する。ただし、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) : 血液透析器、血液透析濾過器又は血液濾過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血液透析器、血液透析濾過器若しくは血液濾過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。
- 医療機器の容器及び包装に貼付されたもの。
- 医療機器に同封されているもので製品識別に関するもの。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。
- 血液透析器又は血液透析濾過器の、血液側の入口・出口の圧力の算術平均と透析液側圧力の算術平均との差。
- 血液濾過器の、血液側の入口・出口の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、透析液ポートキャップ、ポッティング剤等からなる。

5. 物理的又は化学的要求事項

日本工業規格 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

日本工業規格 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

日本工業規格 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、日本工業規格 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」に基づき、無菌性の担保を図ること。

10. 残留エチレンオキサイド試験

エチレンオキサイドガスで滅菌された血液透析器等の残留ガス濃度の限度値は、「残留ガス濃度の限度値」に従い、次のいずれをも越えてはならない。

(1) 1 医療機器当たり 20mg

(2) 25? g/g

試験方法は、本通知「残留ガス濃度の限度値」及び ISO10993-7 又は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。

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、通常取り扱い、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、取り扱い、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日本工業規格 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

機器本体には、次の事項を表示しなければならない。

12.1.1 製造販売業者の名称

12.1.2 販売名

12.1.3 製造販売業者の規定する機器の識別コード

12.1.4 ロット番号

12.1.5 必要であれば、血液及び透析液の流れる方向

12.1.6 最大 TMP

12.1.7 使用期限（mm/yyyy 又は yyyy/mm で表記：例えば、01/2005 又は 2005/01）

12.1.8 滅菌方法

12.1.9 再使用禁止の表示

12.2 一次包装（機器の個包装）

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。

- 12.2.1 製造販売業者の名称及び所在地
- 12.2.2 販売名
- 12.2.3 製造販売業者の規定する機器の識別コード
- 12.2.4 ロット番号
- 12.2.5 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。
- 12.2.6 滅菌方法
- 12.2.7 使用期限（mm/yyyy 又は yyyy/mm で表記。）
- 12.2.8 再使用禁止の表示
- 12.2.9 “使用前に添付文書を読むこと”という表示
- 12.2.10 妥当な場合、UF コントローラ装置が必要であるという記述

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。

- 12.3.1 製造販売業者の名称及び所在地
- 12.3.2 販売名、内容物の説明及び外箱の中に納められている機器の数量
- 12.3.3 製造販売業者の規定する機器の識別コード
- 12.3.4 ロット番号
- 12.3.5 滅菌済及び非発熱性であるという表示
- 12.3.6 取り扱い及び貯蔵に関する注意・警告
- 12.3.7 使用期限（mm/yyyy 又は yyyy/mm で表記：例えば、01/2005 又は 2005/01）

(別紙)

血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器基本要件適合性チェックリスト (案)

(1) 一般的要求事項

基本要件	当該機器への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
<p>1. 医療機器又は体外診断薬は、その医療機器又は体外診断薬を使用するに際して、必要な技術知識や経験を有し、教育・訓練を受けた使用者によって、定められた条件の下、その医療機器又は体外診断薬の意図した用途に従って適正に使用された場合、患者の臨床状態又は安全を損なわないよう、そして使用者や、該当する場合、第三者の安全や健康を害しないよう、設計及び製造されていなければならない。安全や健康を害しないということは、当該医療機器又は体外診断薬の使用に関連して発生するリスクの程度が、その使用によって患者の得られる有用性に比し、許容できる範囲内にあり、高水準の健康と安全性の確保が可能ないように、設計及び製造されていることである。</p>	適用	<p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p> <p>認知規格に従ってリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p>	<p>「医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準（仮称）」</p> <p>JIS T 14971：医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用</p>
<p>2. 医療機器又は体外診断薬の設計及び製作に携わっている製造業者・製造販売業者が解決すべき最重要課題は、最新技術に立脚した医療機器又は体外診断薬の安全性を確保することである。リスク低減が要求される場合、製造業者・製造販売業者は各ハザードについての残存リスクが許容範囲内と判断されるようにリスクを管理しなければならない。製造業者・製造販売業者は下記の原則を記載の順序で適用しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 既知又は予見し得るハザードを識別し、そして意図した使用方法及び予測し得る誤使用に起因するリスクを評価する、 ・ それらのリスクを本質的な安全設計及び製造を通じて、合理的に実行可能な限り除去する、 ・ 残存するリスクを適切な防護手段（警報装置を含む）をとることで、実行可能な限り低減する、 ・ すべての残存するリスクを使用者に知らせる。 	適用	認知規格に従ってリスク管理が計画・実施されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用

<p>3. 医療機器又は体外診断薬は、製造業者・製造販売業者の意図する性能を達成できなければならない。医療機器又は体外診断薬としての機能を発揮できるよう設計、製造及び包装されなければならない。</p>	<p>適用</p>	<p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p>	<p>「医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準（仮称）」</p>
<p>4. 製造業者・製造販売業者が設定した医療機器又は体外診断薬の耐用期間内で当該医療機器又は体外診断薬が製造業者・製造販売業者の指示に従って、通常の使用条件下において発生しうる負荷を受け、かつ、製造業者・製造販売業者の指示に従って適切に保守された場合、第1、2、3項で規定した医療機器又は体外診断薬の特性及び性能は、患者又は使用者及び、第三者の健康や安全を脅かす程に悪影響を受けるものであってはならない。</p>	<p>適用</p>	<p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p> <p>認知規格に従ってリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p>	<p>「医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準（仮称）」</p> <p>JIS T 14971：医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用</p>
<p>5. 医療機器又は体外診断薬は当該医療機器又は体外診断薬が製造業者・製造販売業者の指示及び情報に従った輸送及び保管条件（例えば、温度及び湿度の変動）の下で輸送及び保管された場合、その医療機器又は体外診断薬の意図した使用において、その特性及び性能が低下しないよう設計、製造及び包装されていなければならない。</p>	<p>適用</p>	<p>認知規格に従ってリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p>	<p>JIS T 14971：医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用</p> <p>JIS T 3250（制定中）：血液透析器、血液透析ろ過器、血液ろ過器及び血液濃縮器の要求事項 4.6 使用期限</p>
<p>6. 意図した有効性が起こりうる不具合を上回っていなければならない。</p>	<p>適用</p>	<p>認知規格に従ってリスク分析が計画・実施されていることを示す。</p> <p>便益性を検証するために、認知された規格に適合していることを示す。</p>	<p>JIS T 14971：医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用</p> <p>JIS T 3250（制定中）：血液透析器、血液透析ろ過器、血液ろ過器及び血液濃縮器の要求事項</p> <p>(1) 血液透析器及び血液透析ろ過器のクリアランス</p> <p>(2) 血液透析ろ過器、血液ろ過器及び血液濃縮器のふるい係数</p> <p>(3) 限外ろ過率（UFR）</p> <p>(4) 血液側容量（充てん量）</p> <p>(5) 圧力損失</p>