

事 務 連 絡

平成17年7月20日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局

審査管理課医療機器審査管理室

血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器の承認基準に関するQ&Aについて

平成17年4月1日薬食発第0401040号医薬食品局長通知「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の制定について」（以下「承認基準通知」という。）により、血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器の承認基準を示したところであるが、今般、承認基準通知に係るQ&Aを、別添のおりとりまとめたので参考とされたい。

なお、本事務連絡の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本医療機器産業連合会、在日米国商工会議所医療機器・IVD小委員会及び欧州ビジネス協会協議会医療機器委員会あて送付することとしている。

## I. 全般的事項

(目的)

Q 1. 血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の基本的考え方は何か。

A 1. 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。）は高度管理医療機器（クラスⅢ）に分類される医療機器であり、その承認基準を定めるものである。「血液透析器」については、昭和58年6月20日薬務局長通知薬発第494号「透析型人工腎臓装置承認基準について」において「透析器」として承認基準が示されていたところである。一方で「血液透析濾過器」及び「血液濾過器」は構造及び機能の類似性から、薬発第494号が準用されていたが、今般、国際的な基準に整合化させ、これらの医療機器を包含した基準とし、適用品目とその取り扱いを明確にした平成17年4月1日薬食発第0401040号医薬食品局長通知「血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器承認基準の制定について」（以下「承認基準通知」という。）において、承認基準を制定したものである。

(同等性の区分の定義)

Q 2. 血液透析器等の同等性の区分が定義されたが、その背景は何か。

A 2. 平成17年2月16日薬食機発第0216001号医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」により、新医療機器に該当する透析器については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要とされているところである。

本承認基準通知において、既承認血液透析器等との相違の程度に応じて、その血液透析器等の臨床試験の試験成績の添付の必要性を見直すこととした。その背景には、薬事法改正による医療機器の基本要件の導入等により、臨床試験の試験成績の添付を求める範囲の考え方が整備されたことに加え、過去数10年に渡る血液透析での実績により、血液透析器等についてインビトロ及び臨床で得られる性能に相関があることが認識されてきたこと（例えば日本透析医学会雑誌、29(8): 1231-1245, 1996）等が挙げられる。

(表示事項の扱い)

Q 3. 「4. 通知の廃止等」では、薬発第494号の「I 適用範囲(5)透析器（ダイアライザー）」、「V 透析器の品質及び試験法」及び「X 表示 4 透析器」を削除するとなっている。JIS T 3250での表示事項には透析面積（以下「膜面積」という。）が含まれておらず、従来表示しなければならないとしてきた膜面積が脱落することになる。今後、膜面積を表示するの必要がなくなるのか。同様に従来表示が求められていた「滅菌年月日」に代わってJIS T 3250では「使用期限（例えば、YYYY-MM）」の表示が求められている。滅菌年月日あるいは使用期限の表示は、今後どのように行

えばよいのか。

A3. 膜面積は、国外でも一般的に表示されている事項であり、使用者も膜面積を参考としている。また本邦では膜面積による償還価格の区分もある。よって膜面積は、承認審査上では求めない表示であるが、「X 表示 4 透析器」の廃止以降でも表示することは差し支えない。滅菌年月日あるいは使用期限の表示については、「使用期限（例えば、YYYY-MM）」の表示は必須であるが、滅菌年月日を併記しても、また、使用期限に「日」まで表示することも、差し支えない。

(同等性資料の構成)

Q4. 承認申請書において、同等性を示す資料はどのような構成とすればよいか。

A4. 承認申請書においては、以下の資料により、既承認医療機器との同等性を示す必要がある。

(1) 半透膜素材の同等性に関する資料

半透膜製造時の原液ポリマー仕込み分量を示し、既承認品目との同等性を示すこと。

(2) 生物学的安全性に関する資料

材料又は最終製品について、本承認基準に従って実施された生物学的安全性の試験成績。ただし、半透膜素材及び性能特性が共に同等である区分において、合理的理由があれば、既承認品目での試験成績をもって替えることができる。

(3) 性能特性の同等性に関する資料

以下に示す性能特性項目についての既承認品目との比較試験成績。

性能特性項目	血液透析器	血液透析濾過器	血液濾過器
血液系による限外濾過率 *1	○	○	○
水系によるクリアランス *2	○	○	—
血漿系によるふるい係数 *3	—	○	○
その他（個々の血液透析器等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 *4）	△（性能特性とする場合）	△（性能特性とする場合）	△（性能特性とする場合）

\*1：限外濾過率の同等性範囲 25%以下

\*2：クリアランスの対象溶質及び同等性範囲

尿素、クレアチニン及びビタミンB<sub>12</sub> 10%以下、リン酸 15%以下

\*3：ふるい係数の対象溶質及び同等性範囲

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 50%以下

\*4： $\beta_2$ -ミクログロブリンクリアランスの同等性範囲 20%以下

なお、「その他」で $\beta_2$ -ミクログロブリンクリアランス以外の項目を対象とする場合は、その項目についての同等性範囲を、別途定める必要がある。

(4) その他の承認項目の同等性に関する資料

次の項目についての既承認医療機器との比較。

- ・形状、構造及び寸法
- ・使用目的、効能又は効果
- ・操作方法又は使用方法

各区分の必要添付資料は以下のようになる。

資料番号	(1)	(2)	(3)	(4)
半透膜素材、性能特性、共に同等性あり	○	○	○	○
半透膜素材：同等性なし、性能特性：同等性あり	—	○	○	○
半透膜素材：同等性あり、性能特性：同等性なし	○	○	—	○
半透膜素材、性能特性、共に同等性なし	—	○	—	○

(同等性の評価)

Q 5. 同等性を評価する際の留意事項は何か。

A 5. 以下のことに留意すること。

- (1) 性能、使用目的、効能又は効果を考慮して既承認の血液透析器等のうち最も適切であると考えられる一品目を選択し、承認基準に示す項目について当該品目との同等性を評価すること。なお、検討項目毎に比較対照品目を選択することは適切でない。
- (2) 原則として同等性のすべての項目について試験・評価を行う。
- (3) 同等性の裏付けとして、本基準に含まれていない試験項目を求めることがある。例えば品質管理試験として行っている項目等。
- (4) 各試験結果の考察に加え、総合的に申請品目が既承認品目と同等と判断できる根拠を明記すること。

## II. 個別的事項

(一般的名称が異なる品目との同等性)

Q 6. 血液透析器、血液透析濾過器及び血液濾過器が一つの基準に包含されたが、一般的名称が異なる既承認品目を対照にして、同等性を主張することができるか。

A 6. 同一の一般的名称の既承認品目との同等性を示す必要がある。

(半透膜素材の同等性)

Q 7. 半透膜素材の同等性を判断する際の留意点、注意点にはどのようなものがあるか。また、具体例ではどういう扱いになるのか。

A 7. 半透膜素材の同等性を判断する以前に、A 4でも示したように生物学的安全性が担保されていることが必要である。

半透膜素材の同等性を具体例でもって説明すると、以下のようになる。

先行する承認申請

半透膜素材成分の仕込み量 A素材：120 kg B素材：5 kg C素材：1 kg

ポリマー仕込み組成 A素材：95.2 % B素材：4.0 % C素材：0.8 %

A素材は組成 5 %以上成分、B素材は1%以上5%未満成分、C素材は1%未満成分。

新たな申請での半透膜素材成分の同等性の範囲

仕込み量 A素材：同等性の範囲は仕込み量の5%以下であるので、114～126 kg

B素材：同等性の範囲は仕込み量の15%以下であるので、4.25～5.75 kg

C素材については、ポリマー仕込み組成として1%を越えない限り、同等性の範囲の判断の対象にはしない。

(性能特性の同等性)

Q 8. 既承認品目に同一膜面積品が無い場合の性能特性の同等性を判断する時にどのように扱えばよいか。

A 8. 既承認品目に同一膜面積品が無い場合には、膜面積を換算して比較する。限外濾過率については、例えば面積比例で扱いうる。クリアランスについては、実測クリアランスから総括物質移動係数を算出し、その総括物質移動係数を用いて他の面積の場合のクリアランスを算出する方法、膜面積の異なる複数の実測クリアランスを用いて内挿する方法等が考えられるが、申請品目の同等性を説明する妥当な方法を選択すること。また、 $\beta_2$ -ミクログロブリンの血漿クリアランスについても同様に扱いうる。

(品目仕様記載要求事項と品質管理試験項目との関係)

Q 9. 承認基準通知の別紙 1にある各種の要求事項のうち、どれを承認申請書の「品目仕様」欄に記載すべきか。また、「品目仕様」欄への記載項目と品質管理試験項目との関係はどう考えるべきか。さらに品質管理試験項目として推奨される項目には、どのようなものがあるか。

A 9. 承認申請書の「品目仕様」欄には、承認基準通知の別紙 1の 5. 物理的又は化学的要求事項 (引用している JIS T 3250の 4. 4機械的特性の血液側接続部分、透析液側接続部分及び濾液側接続部分を除く。なお、これらは承認申請書の「形状、構造及び原理」欄に記載する。)、 6. 生物学的要求事項、 7. 性能に関する要求事項、 9. 無菌性の保証、及びエチレンオキサイド滅菌の品目においては、 10. 残留エチレンオキサイド試験を記載すること。製品の有効性を担保するのに $\beta_2$ -ミクログロブリンクリアランスが必要な場合には、「品目仕様」欄に $\beta_2$ -ミクログロブリンクリアランスも記載すること。これらの品目仕様及び基本要件への適合性を保証し、製品の品質、有効性及び安全性を担

保するのに必要な試験項目を品質管理試験項目として設定し、添付資料の7. 製造に関する情報（平成17年4月1日薬食機発第0401003号医療機器審査管理室長通知「承認基準に適合するものとして申請される医療機器の製造販売承認申請書添付資料作成に際し留意すべき事項について」参照。）に記載すること。品質管理試験項目としては、「品目仕様」欄にある項目そのもの又はその他の項目を申請者が設定する。具体的な品質管理試験項目としては、JIS T 3250にある無菌性の担保、非発熱性試験、性能特性試験の一部、その他の試験項目としては中間製品の気密漏洩試験等が考えられ、さらに、日本薬局方（平成13年厚生労働省告示第111号）にあるプラスチック製医薬品容器試験法の溶出物試験の一部等を実施することが考えられる。

半透膜等の重要な部材を他から供給を受ける場合には、受け入れ検査管理試験項目として、前記の溶出物試験の中から適切な項目を選択し、安全性を担保しなければならない。

#### （製造工程条件の相違と同等性）

Q10. 半透膜素材の仕込み量においては同等範囲内であるが、滅菌法を変更した場合、製造工程で用いる溶媒を変更した場合等の製造工程条件の一部を変えた時に、製品に残存するポリマー組成が変わることがありうる。そのような場合の扱いはどのようになるのか。

A10. 製造工程条件を変更した場合には、構成品又は製品についての生物学的安全性の担保が必要であるが、さらに溶出物試験等での同等性が求められることがある。

#### （安定性試験項目との関係）

Q11. 有効期間を裏付けるための安定性試験の試験項目は何を選択すべきか。また、留意事項は。

A11. 有効期間を裏付けるための安定性試験の試験項目として、製品の品質、有効性及び安全性を担保するために必要と判断する試験項目を選択すること。品目仕様に挙げた項目を必ずしもすべて設定する必要はない。具体的な評価項目としては、機械的特性、無菌性、生物学的安全性、性能特性等が挙げられ、これらの試験結果が規格内にあることを検証し、その経時的変化を考察すること。なお、申請時には短期間の安定性試験結果に止まっていることがあり得るが、以降の有効期間延長の一部承認事項変更申請に備えて、安定性試験計画をあらかじめ申請書に添付することも推奨される。

#### （性能特性の同等性判断）

Q12. 性能特性に関する同等性について、既承認品目の値に対し、 $\times\times\%$ 以下の範囲ならば同等、としているが、サンプル数やデータのばらつきを含めて、どのように判断したら良いか。

A12. 承認申請書で申請品目の性能特性については、平均値±標準誤差又は標準偏差等が記載されることが想定されるが、この値は、原則として、3ロット以上各3回以上の測定値を基に記載することになる。

同等性評価の対照とする既承認品目の性能特性は、代表膜面積品についての評価項目の測定値の平均値（n=5以上）をもって比較検討することで差し支えない。

なお、過去の測定値との同等性を判断する場合には、両測定値は同等の測定条件下で得られたものでなければならない（Q 1 5 参照）。

（膜面積複数の場合の扱い）

Q 1 3. 新規申請時に複数膜面積品を合わせて申請する場合、品目仕様の設定に当たり、全部の膜面積品での実測データが必要なのか、またそのデータ数はどれだけ必要なのか。

A 1 3. 品目仕様の記載は、原則として実測に基づいて記載されるべきである。この主旨で記載されていれば良く、個々の事例、膜面積で申請者が適正であると判断できるだけのデータを取得する必要がある。血液透析器等では過去の実績から、以下の方法も併用し得る。

限外濾過率については、例えば面積比例で扱いうる。クリアランスについては、実測クリアランスから総括物質移動係数を算出し、その総括物質移動係数を用いて他の面積の場合のクリアランスを算出する方法、膜面積の異なる複数の実測クリアランスを用いて内挿又は外挿する方法等がある。 $\beta_2$ -ミクログロブリンの血漿クリアランスについても同様に扱いうる。

Q 1 4. 本基準が準拠すべきとしているJIS T 3250の4.5「性能特性」では、クリアランスにおいて「指定された範囲の血液側流量と透析液側流量とで．．．試験液を採取する」、限外濾過率において「製造業者が定めた範囲で．．．最小から最大のTMPで行う」、血液側の圧力損失において「製造業者の定めた血液流量の範囲で測定を繰り返す」、透析液側の圧力損失において「製造業者の定めた透析液流量の範囲で測定を繰り返す」と記載されている。すなわち、設定血液流量範囲、設定透析液流量範囲を包含する性能特性の提示が求められている。具体的にはどのようなデータ提示、データ採取が必要なのか。また、承認申請書のどこに記載すればよいのか。

A 1 4. クリアランスを例に挙げて説明する。血液及び透析液の両流量範囲を包含したマトリックス点でのクリアランスを測定するには及ばない。標準的な透析液流量（例えば500 mL/min）で、血液流量を3点以上変えた時のクリアランス、また、標準的な血液流量（例えば200mL/min）で、透析液流量を3点以上変えた時のクリアランスを測定する。測定に当たっては、これらすべての条件での実測値を提示することが望ましいが、血液透析器等での過去の実績から、実測クリアランスから総括物質移動係数を算出し、その総括物質移動係数を用いて他の流量条件の場合のクリアランスを算出する方法、流量条件の異なる複数の実測クリアランスを用いて内挿又は外挿する方法等を併用することも可能である。ただし、どのような方法で得られた値であるのかを申請書に記載する必要がある。

承認申請書の「品目仕様」欄では、代表的な条件下でのデータを記載し、すべての条件下でのデータは、添付資料の3. 3品目仕様に性能特性として記載すること。なお、同等性の判断

は「品目仕様」欄に記載された代表的な条件下でのデータをもって行う（Q 1 2 参照）。また、申請者が定めた使用条件は、承認申請書の「操作方法又は使用方法」欄に記載すること。

以上の例における測定、記載要領をまとめると、下表のようになる。

「操作方法又は使用方法」欄	「品目仕様」欄	添付資料
血液流量100～400 mL/min、透析液流量400～600 mL/min を記載する場合	血液流量200 mL/min、透析液流量500 mL/minでの値を記載	透析液流量500 mL/min、血液流量100～400 mL/minでの値、及び血液流量200 mL/min、透析液流量 400～600 mL/minでの値を記載

（測定条件依存性のある性能特性の扱い）

Q 1 5. 性能特性の中には、ふるい係数等、測定条件によって変わる項目がある。このような場合の同等性は、どのように判断するのか。

A 1 5. 測定条件も同等にした条件下での実測値をもって、性能特性の同等性を判断する必要がある。JIS T 3250では、流量など測定条件が規定されていない性能特性項目がある。測定条件については、日本透析医学会雑誌，29(8):1231-1245，1996に推奨される条件が記載されているので参考にすると良い。ただし、試験液の総蛋白濃度等にJIS T 3250と異なる点があるので、そのような条件についてはJIS T 3250の条件で行う必要がある。

以上