

- と、
- (2) 当該治療の実施にあたって
- ① 基準を逸脱した場合は、当該治療法を直ちに中止すること。
  - ② ET 濃度は 2 週に 1 回以上測定すること。
  - ③ 重篤な有害事象発症時は適切な対応をとるとともに、病院管理者に直ちに報告すること。また、医薬品当安全基準情報報告制度に基づき対処するとともに、日本透析医学会へも報告すること。

解説：これまでの透析液水質基準に比較して、血液透析における ET 濃度基準を透析用水、透析液とも 50 EU/L 未満とした。先に述べたように現在使用されている大半の II 型ダイアライザの透水性は高く、逆濾過現象が発生している可能性を考慮した結果である。またパイロジェンカットフィルターの有無にはあえて触れず、最も末端であるコンソールカプラジョイント出口部での測定とした。

さらに大量液置換型血液透析濾過と内部濾過促進型血液透析とを分けて基準を決定した。大量液置換型血液透析濾過では透析液・置換液の基準はパイロジェンカットフィルターのいかににかかわらず検出限界未満とした。

内部濾過促進型血液透析（血液浄化器の新機能分類 II-b 相当）の内部濾過量の推定は後述を参照にされたいが、35 mL/min 以上のものと定義した。すなわち 4 時間では 8.4 L 以上の逆濾過が発生しているものであり、厳しい透析液水質基準が要求される。そのため透析液 ET 濃度基準値を 10 EU/L 未満とした。なお、この値はあくまで管理基準であり検出感度未満が標準とされるべきである。

諸外国の基準を参考に示すと、2004 年に提示された AAMI (American Association of Medical Instrumentation)<sup>5)</sup>では conventional HD では ET 濃度 2,000 EU/L 未満(目標値 1,000 EU/L 未満)(その後、国際的な論議があり ISO 2005 では 250 EU/L が推奨されている)、菌体数 100 CFU/mL 未満(目標値 50 CFU/mL 未満)とこれまでの基準に比して厳しくなり、さらに ultrapure HD で ET 濃度検出限界未満(アメリカでの検出限界は 30 EU/L である)、菌体数 0.1 CFU/mL 未満、on-line HDF 置換液で ET 濃度検出限界未満、菌体数  $1 \times 10^{-6}$  CFU/mL 未満と厳格な基準を示している。これまで欧米では ET 分析キットの感度が低かったこともあり細菌数測定が主流であり、本邦に比して緩やかなものとの認識があった。しかし新しい

AAMI の基準によると高度の清浄化レベルが要求されている。今後、この基準は ISO(International Organization for Standardization)においても採択されるものである。

本邦では菌体数に関しては、1995 年基準では透析液で 100 CFU/mL 未満<sup>1)</sup>、1998 年の「ガンプロ社 AK100-Ultra のための透析液安全基準」<sup>2)</sup>では透析液で 100 CFU/mL 未満、置換液で  $1 \times 10^{-6}$  CFU/mL 未満としているが、現時点において透析液菌体数測定手技が確立されておらず、臨床現場での測定が困難なため今回の水質基準には含めないこととした。今後、測定手技の確立により菌体数基準を追加すべきと考える。

## II. 血液浄化器の機能分類

血液浄化器の機能分類はこれまで 1996 年<sup>5)</sup>ならびに 1999 年<sup>3)</sup>に報告された。その骨子は、1) 個々の患者に対し適正な治療法が選択されること、2) 個々の治療法に適した血液浄化器が使用されること、におかれている。一方、透析療法ならびにその周辺分野の技術革新にはめざましいものがあり、新しい血液浄化器や透析液清浄化技術の進歩により、患者病態に及ぼす影響も少しずつ変化している。具体的には、1) II 型ダイアライザである「ハイパフォーマンスダイアライザ」のうち高い透水性を有するものでは、相当量の内部濾過現象が生じていることが明らかとなっており、透析液清浄化対策の不十分な施設においてこれらダイアライザを用いた血液透析(HD)を施行した場合、逆濾過透析液による患者への侵襲が危ぶまれている。2) 従来、血液透析濾過(HDF)には専用浄化器はなく、ハイパフォーマンスダイアライザが流用されてきた。高い透水性/溶質透過性を有するダイアライザでは HD に使用されるために大孔径化が図られているが、これを HDF に流用した場合アルブミン漏出量の増大が懸念される。3) 2003 年 11 月、旭メディカル社製 PAN 膜浄化器が HDF フィルタとして正式に認可された。これにより、HDF に使用される膜型浄化器に制限が設けられる可能性が出てきており、ダイアライザと HDF フィルタの本来あるべき性能をはっきり機能区分しておく必要がある。4) HD 用ダイアライザ内部で生じる内部濾過現象を意識的に促進して HDF に近い治療効果を発揮させる「内部濾過促進型血液透析」が新しい血液浄化法として注目されている。本法に使用される内部濾過促進型ダイアライザの性能基準とそれを利用できる施設管理基準を明確にする必要があ

表 2 '04 血液浄化器の機能分類

治療法		HD			HDF		HF
血液浄化器		I 型 血液透析器 スタンダード	II-a 型 血液透析器 ハイパフォーマンス	II-b 型 血液透析器 内部濾過促進型	III-a 型 血液透析濾過器 少量液置換型 <sup>#1</sup>	III-b 型 血液透析濾過器 大量液置換型 <sup>#2</sup>	IV型 血液濾過器
測定 条件	血流量 (mL/min)	200±4			250±4	300±6	250±4
	透析液流量 (mL/min)	500±15			500±15	500±15	
	濾液流量 (mL/min)	15			45	90	60
性能 基準	限外濾過率 (mL/mmHg/hr)	3*	10*		20*	30	30
	尿素クリアランス (mL/min)	125*	150*		185*	230	55
	Cr クリアランス (mL/min)	110*	130*		155*	200	55
	$\beta_2$ -m クリアランス (mL/min)	0*	10*		40*	80	35
	最大内部濾過流量 (mL/min)**	<35	<35	>=35			
透析液または置換液水質基準	'04 JSDT 通常透析液水質基準 <sup>#3</sup>			'04 JSDT 内部濾過促進型血液透析液水質基準 <sup>#4</sup>	濾過型人工腎臓用補充液または'04 JSDT 大量液置換型血液透析濾過透析液水質基準 <sup>#5</sup>		濾過型人工腎臓用補充液
適応疾患	腎不全. 特に, 不均衡症候群, ならびにアミノ酸や蛋白の損失が栄養学的に有害と考えられる病態.		腎不全. 特に透析アミロイド症その他の QOL を著しく低下させる病態.		II 型浄化器による治療によっても改善の得られない透析アミロイド症, 透析困難症, 掻痒, いらいら感, 不眠, 末梢神経障害, rHuEPO, 不応性腎性貧血, 栄養障害, その他の QOL を著しく低下させる病態.		同左. その他緑内障, 心包炎, 心不全.

\* 1.5 m<sup>2</sup> の下限値 (他の面積は勘案して読み替える), III-b 型, IV 型の priming volume (血液側充填量) は 200 mL 以下とする.

\*\* 最大内部濾過流量の推定法は別に定めるものとする.

<sup>#1</sup> 少量液置換型 HDF:  $5 L \leq V_s$  (置換液量)  $\leq 15 L$

<sup>#2</sup> 大量液置換型 HDF:  $15 L < V_s$

<sup>#3</sup> エンドトキシン濃度 基準値 50 EU/L 未満, 達成目標測定感度未満. 細菌数については別途定める.

<sup>#4</sup> エンドトキシン濃度 基準値 10 EU/L 未満, 達成目標測定感度以下. 細菌数については別途定める. この水質基準を満たすことのできない施設は内部濾過促進型血液透析を行うべきではない.

<sup>#5</sup> エンドトキシン濃度 基準値測定感度以下. 細菌数については別途定める. この水質基準を満たすことのできない施設は大量液置換型血液透析濾過療法を行うべきではない.

実際の臨床治療条件においてはアルブミン損失は 1 回治療あたり 4 g 以下であることが望ましい.

る, などである.

以上の背景をもとに, 今回, 内部濾過と透析液水質管理を視野に入れた血液浄化器の新分類を提示する (表 2). 1999 年の機能分類<sup>3)</sup>と主な相違点は以下である.

1) II 型ダイアライザを内部濾過の程度によって, II-a 型 (ハイパフォーマンス) と II-b 型 (内部濾過促進型) の 2 つに細分類し, 内部濾過が相当量生じる II-b 型ではより厳格な透析液清浄化技術が要求されることとしている.

2) II-b 型としては, 内部濾過を促進することによって, HDF 療法に匹敵する溶質除去効果をもたらすダイアライザと考え, 1999 年の機能分類で定めた HDF の定義「HDF は拡散と濾過を積極的に利用した

血液浄化法」に準拠した考え方を適用している. すなわち, 透析液を流し 5 liter 以上の置換液を要する HDF に匹敵する内部濾過が生じていると考え, 逆濾過流量で 35 mL/min 以上とした. この値は, 本機能分類のために, あらかじめ日本医療器材工業会 (通称 医器工) の会員会社より提供いただいた市販サンプルダイアライザに対する性能評価試験, 超音波ドブラー法を用いた内部濾過流量の測定結果<sup>7)</sup>ならびにダイアライザ内物質移動モデルを用いた理論解析の結果を基に定めた<sup>8)</sup>.

この機能分類の境界値として他の浄化器と同様,  $\beta_2$ -microglobulin のクリアランス値をもって表現することも一時検討されたが, 超音波ドブラー法を用いた内部濾過流量との間に相関関係が得られなかったことに

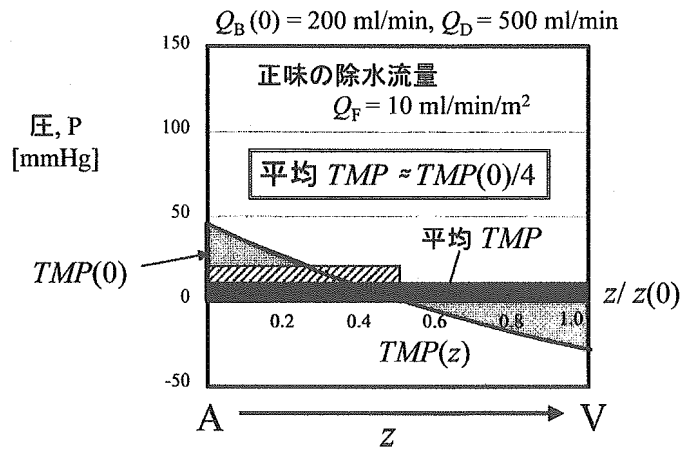


図1 内部濾過流量 ( $Q_{IF}$ ) の簡便な推定法

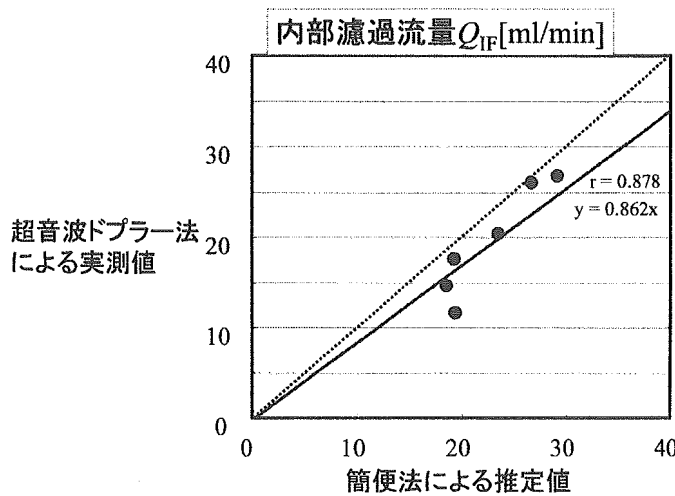


図2 内部濾過流量 ( $Q_{IF}$ ), 超音波ドプラ法による実測値と簡便法による推定値

よりこれを断念し、内部濾過流量 ( $Q_{IF}$ ) の値を直接採用することとした。一方、超音波ドプラ法による内部濾過流量測定法は、臨床施行時にベッドサイドで測定できるという長所はあるものの、超音波診断装置ならびに専用スライダ（超音波プローブをダイアライザに平行移動させる治具）を要するなど必ずしも汎用的でないため、今回、以下に示す内部濾過流量の簡便推定法を提案した。

図1に示すようにダイアライザ内任意位置における膜間圧力差 TMP は血液流れ方向で低下する。正味の除水流量 ( $Q_{UF}$ ) がそれほど大きくない時 ( $< 10 \text{ mL/min/m}^2$ )、血液上流側で正の値 (正濾過)、下流側で負の値 (逆濾過) となりダイアライザのほぼ中央において濾過の方向が逆転する。正濾過領域と逆濾過領域では膜の透水性能より、TMP 分布曲線の形状が若干異なるが、血液入口部膜間圧力差 TMP (0) のおよそ 1/4 の値が  $Q_{UF} = 10 \text{ mL/min/m}^2$  時の平均 TMP にほぼ等しいことが、理論解析の結果から予想されている<sup>9)</sup>。

これを式で表すと、

$$Q_{IF} = UFRP \times TMP(0) / 4 \dots\dots\dots (1)$$

$$TMP(0) = P_{BI} - P_{DO} - \pi_{P1} \dots\dots\dots (2)$$

となる。ここで、UFRP は血流量  $Q_{BI} = 200 \text{ mL/min}$ 、透析液流量  $Q_{DI} = 500 \text{ mL/min}$ 、 $Q_{UF} = 10 \text{ mL/min/m}^2$  時の限外濾過率、 $P_{BI}$ 、 $P_{DO}$ 、 $\pi_{P1}$  は血液入口圧、透析液出口部圧、血中コロイド浸透圧をそれぞれ意味している。図2に市販サンプルダイアライザに対する超音波ドプラ法<sup>7)</sup>による実測  $Q_{IF}$  値と本簡便法による推定  $Q_{IF}$  値の関係を示す。若干推定法が高値を示すものの高い相関が得られており、本推定法の有用性が示唆されている。

3) II-b 型の透析液水質基準については、逆濾過による汚染リスクを回避させるため II-a 型と区別し、新たな透析液水質基準を適用させる。

### III. 今後の問題点

透析液の清浄化は、すなわち透析療法の生体適合性の向上に他ならない。ダイアライザの透過性能の向上に従って基準もおのずと厳しくする必要があり、現時点でもっとも微細な汚染物質をカットするのはRO膜である。このRO膜を透過した水質をそのまま末端まで維持することが重要となる。これまでは透析液配管中にパイロジェンカットフィルターを装着させて清浄化を達成してきた。今回の水質基準においてもパイロジェンカットフィルターの有無、管理基準に関してはあえて触れていない。理想的な状態とはパイロジェンカットフィルターを用いなくてもRO透過直後と同等の清浄化が維持されることが必要である。最近、このようなROから透析配管末端までを完全に清浄化したシステムを用いることで、高感度CRPの低下<sup>9)</sup>やAGEs産生の抑制<sup>10)</sup>が報告されている。この後、ETよりさらに微細な菌体毒素<sup>11)</sup>の除去の有用性に関する臨床証拠の集積が必要である。

さらに、生菌に関しての問題がある。ETは生菌よりも死菌状態の方が活性値（濃度）が高い。これは菌の外膜に存在するリポポリサッカライドが菌の死滅によって無数に遊離し、ET分析の反応試薬（LAL）と反応しやすくなるためである。また、ETはグラム陰性菌から得られるので、その他の菌種からのETは分析結果に表れにくい。Ledebor<sup>12)</sup>によると透析液ET濃度が低値であって水棲菌培養を行うと、かなりな確率で陽性となると報告している。そのため透析液生菌培養が必要となる。しかし生菌培養には培養条件・サンプリング・汚染など多くの問題が残っている。今後、すべての透析施設で確実な測定が可能となるシステムの構築が急務である。

### おわりに

第49回日本透析医学会コンセンサスカンファレンス「血液浄化器の新分類～内部濾過と透析液水質による再評価」での討議をもとに、血液浄化器の新分類とそれに適合する透析液水質基準を提示した。特記すべき点は、内部濾過促進型血液透析を完全に分類しその

水質基準を決定したことである。水質基準の細菌数に関する項においては測定方法の確立と新たな基準作成が急務である。

### 文献

- 1) 山上征二：透析液安全基準策定報告。透析会誌 28：1487-1493, 1995
- 2) 森井浩世, 浅野 泰, 内藤秀宗, 竹澤真吾：ガンプロ社 AK100-Ultra のための透析液安全基準・施設基準について。透析会誌 31：1107-1109, 1998
- 3) 川口良人, 斎藤 明, 内藤秀宗, 金 成泰, 峰島三千男：血液浄化器の新たな機能分類—血液浄化法, 適応との対応。透析会誌 32：1465-1469, 1999
- 4) 鈴木正司, 秋澤忠男：透析液の生物学的清浄度基準案平成12年11月12日, 日本透析医会雑誌 16：33-34, 2001
- 5) 佐藤 威, 斎藤 明, 内藤秀宗, 鈴木正司, 秋澤忠男, 篠田俊雄, 峰島三千男, 金 成泰, 秋葉 隆：報告各種の血液浄化法の機能と適応—血液浄化器の性能評価法と機能分類。透析会誌 29：1231-1245, 1996
- 6) ANSI/AAMI RD 52：2004, Dialysate for hemodialysis, AAMI, VA USA, 2004
- 7) Sato Y, Mineshima M, Ishimori I, Kaneko I, Akiba T, Teraoka S：Effect of hollow fiber length on solute removal and quantification of internal filtration rate by Doppler ultrasound. International Journal of Artificial Organs 26：129-134, 2003
- 8) Mineshima M, Ishimori I, Ishida K, Hoshino T, Kaneko I, Sato Y, Agishi T, Tamamura N, Sakurai H, Masuda T, Hattori H：Effect of internal filtration on solute removal efficiency of a dialyzer. ASAIO Journal 46：456-460, 2000
- 9) 川原和彦, 水口 潤, 鈴江信行, 水口 隆, 川島 周：血液透析液清浄化の効果。腎と透析 53 別冊ハイパフォーマンスメンブレン'02：11-15, 2002
- 10) Izuhara Y, Miyata T, Saito K, Ishikawa N, Kakuta T, Nangaku M, Yoshida H, Saito A, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C：Ultrapure dialysate decreases plasma pentosidine, a marker of “carbonyl stress”. Am J Kidney Dis 43：1024-1029, 2004
- 11) Schindler R, Beck W, Deppisch R, Aussieker M, Wilde A, Gohl H, Frei U：Short bacterial DNA fragments：detection in dialysate and induction of cytokines. J Am Soc Nephrol 15：3207-3214, 2004
- 12) Ledebor I, Nystrand R：Defining the microbiological quality of dialysis fluid. Artif Organs 23：37-43, 1999

添付資料 8  
血液透析器、血液透析濾過及び血液濾過器承認基準



薬食発第 0401040 号  
平成 17 年 4 月 1 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制定について

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、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）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（法第 14 条第 9 項（第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。）に基づく変更の場合を含む。）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したので、ご了知の上、貴管下関係団体、関係業者等に対し周知をお願いしたい。

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、在日米国商工会議所医療機器・I V D 小委員会委員長及び欧州ビジネス協会協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。

### 記

#### 1. 制定の内容

##### (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

血液透析器等に関する平成 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のうち、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（平成 14 年法律第 96 号）第 2 条による改正前の薬事法において承認されたものであって、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（以下「基準適合化一変申請」という。）を別途行う必要はないものとする。

なお、基準適合化一変申請を行わない場合であって、今後、基準適合化一変申請以外の承認事項一部変更承認申請を行う際は、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、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。

## 5. 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「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」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扱いについては下記のとおりとする。

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β<sub>2</sub>-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β<sub>2</sub>-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β<sub>2</sub>-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。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

薬事法第 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 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 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

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。

## 別紙 1

### 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。

- 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。）
- 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、中空糸及びヘッダ一部の容量を含む。

- 3.2 クリアランス (Clearance) : 単位時間あ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。  
－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  
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」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. 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  $\mu$ 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（例えば、YYYY-MM。）
- 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（例えば、YYYY-MM。）
- 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 取扱い及び貯蔵に関する注意・警告
- 12.3.7 使用期限（例えば、YYYY-MM。）

別紙 2

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

第一章 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>(設計)</p> <p>第1条 医療機器（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下同じ。）は、当該医療機器の意図された使用条件及び用途に従い、また、必要に応じ、技術知識及び経験を有し、並びに教育訓練を受けた意図された使用者によって適正に使用された場合において、患者の臨床状態及び安全を損なわないよう、使用者及び第三者（医療機器の使用にあたって第三者の安全や健康に影響を及ぼす場合に限る。）の安全や健康を害することがないように、並びに使用の際に発生する危険性の程度が、その使用によって患者の得られる有用性に比して許容できる範囲内にあり、高水準の健康及び安全の確保が可能ないように設計及び製造されていないなければならない。</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>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令169号）</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>(リスクマネジメント)</p> <p>第2条 医療機器の設計及び製造に係る製造販売業者又は製造業者（以下「製造販売業者等」という。）は、最新の技術に立脚して医療機器の安全性を確保しなければならない。危険性の低減が要求される場合、製造販売業者等は各危害についての残存する危険性が許容される範囲内にあると判断されるように危険性を管理しなければならない。この場合において、製造販売業者等は次の各号に掲げる事項を当該各号の順序に従い、危険性の管理に適用しなければならない。</p> <p>一 既知又は予見し得る危害を識別し、意図された使用方法及び予測し得る誤使用に起因する危険性を評価すること。</p> <p>二 前号により評価された危険</p>	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

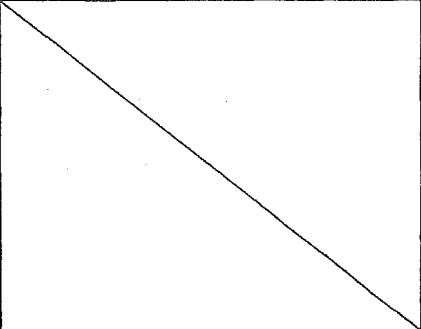


<p>性を本質的な安全設計及び製造を通じて、合理的に実行可能な限り除去すること。</p> <p>三 前号に基づく危険性の除去を行った後に残存する危険性を適切な防護手段（警報装置を含む。）により、実行可能な限り低減すること。</p> <p>四 第二号に基づく危険性の除去を行った後に残存する危険性を示すこと。</p>			
<p>（医療機器の性能及び機能）</p> <p>第3条 医療機器は、製造販売業者等の意図する性能を発揮できなければならない。医療機器としての機能を発揮できるように設計、製造及び包装されなければならない。</p>	適用	要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。	医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令169号）
<p>（製品の寿命）</p> <p>第4条 製造販売業者等が設定した医療機器の製品の寿命の範囲内において当該医療機器が製造販売業者等の指示に従って、通常の使用条件下において発生する負荷を受け、かつ、製造販売業者等の指示に従って適切に保守された場合に、医療機器の特性及び性能は、患者又は使用者若しくは第三者の健康及び安全を脅かす有害な影響を与える程度に劣化等による悪影響を受けるものであってはならない。</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>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令169号）</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>（輸送及び保管等）</p> <p>第5条 医療機器は、製造販売業者等の指示及び情報に従った条件の下で輸送及び保管され、かつ意図された使用方法で使用された場合において、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>	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>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令169号）</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：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>（医療機器の有効性）</p> <p>第6条 医療機器の意図された有効性は、起こりうる不具合を上回るものでなければならない。</p>	適用	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。	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>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 3250 : 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 血液透析器及び血液透析ろ過器のクリアランス</li> <li>(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</li> <li>(3) 限外ろ過率 (UFR)</li> <li>(4) 血液側容量 (充てん量)</li> <li>(5) 圧力損失</li> </ul>
--	--	---	--

第二章 設計及び製造要求事項

(医療機器の化学的特性等)			
<p>第7条 医療機器は、前章の要件を満たすほか、使用材料の選定について、必要に応じ、次の各号に掲げる事項について注意が払われた上で、設計及び製造されていなければならない。</p> <p>一 毒性及び可燃性</p>	適用	<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>認知された規格の該当する項目に適合していることを示す。</p>	<p>JIS T 3250：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 4.1 生物学的安全性</p> <p>JIS T 0993-1：医療機器の生物学的評価－第1部：評価及び試験</p>
	適用	<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>二 使用材料と生体組織、細胞、体液及び検体との間の適合性</p>		<p>認知された規格の該当する項目に適合していることを示す。</p>	<p>JIS T 3250：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 4.1 生物学的安全性</p> <p>JIS T 0993-1：医療機器の生物学的評価－第1部：評価及び試験</p>
	適用	<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>三 硬度、摩耗及び疲労度等</p>		<p>認知された規格の該当する項目に適合していることを示す。</p>	<p>JIS T 3250：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 4.4 機械的特性 4.4.1 全体的な構造 4.4.2 血液側の構造</p>
	適用	<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>
2 医療機器は、その使用目的に応	適用	<p>認知規格に従って</p>	<p>JIS T 14971：医療機器－リス</p>

<p>じ、当該医療機器の輸送、保管及び使用に携わる者及び患者に対して汚染物質及び残留物質（以下「汚染物質等」という。）が及ぼす危険性を最小限に抑えるように設計、製造及び包装されていなければならない。また、汚染物質等に接触する生体組織、接触時間及び接触頻度について注意が払われていなければならない。</p>		<p>てリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p> <p>使用材料について、認知された規格に適合することを示す。</p>	<p>クマネジメントの医療機器への適用</p> <p>JIS T 3250：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 4.1 生物学的安全性</p> <p>JIS T 0993-1：医療機器の生物学的評価－第1部：評価及び試験</p>
<p>3 医療機器は、通常の使用手順の中で当該医療機器と同時に使用される各種材料、物質又はガスと安全に併用できるよう設計及び製造されていなければならない。また、医療機器の用途が医薬品の投与である場合、当該医療機器は、当該医薬品の承認内容及び関連する基準に照らして適切な投与が可能であり、その用途に沿って当該医療機器の性能が維持されるよう、設計及び製造されていなければならない。</p>	<p>適用</p> <p>不適用</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>医薬品の投与が目的ではない。</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>4 医療機器がある物質を必須な要素として含有し、当該物質が単独で用いられる場合に医薬品に該当し、かつ、当該医療機器の性能を補助する目的で人体に作用を及ぼす場合、当該物質の安全性、品質及び有効性は、当該医療機器の使用目的に照らし、適正に検証されなければならない。</p>	<p>不適用</p>	<p>医薬品を含有していない。</p>	
<p>5 医療機器は、当該医療機器から溶出又は漏出する物質が及ぼす危険性が合理的に実行可能な限り、適切に低減するよう設計及び製造されていなければならない。</p>	<p>適用</p>	<p>認知された規格に適合することを示す。</p> <p>認知された規格の該当する項目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：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 4.1 生物学的安全性</p> <p>JIS T 0993-1：医療機器の生物学的評価－第1部：評価及び試験</p>
<p>6 医療機器は、合理的に実行可能な限り、当該医療機器自体及びその目的とする使用環境に照らし</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</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>