

# 薬物と機械器具が一体不可分で主たる作用が機械器具にある埋植型コンビネーション製品、及び薬物と機械器具が一体不可分 でなく主たる作用が機械器具である埋植型コンビネーション製 品（セット製品）における評価指標（案）

## 注意

この文章の内容は、検討の進展や新たな知見に基づき予告なく変更される場合があります。

この文章は厚生労働省 平成 24 年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 医療機器分野に採択された研究（整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト。実施機関：筑波大学医学医療系。）に基づき原案が作成され、日本バイオマテリアル学会で検討されたものです。この事業による人材交流の一環で、（独）医薬品医療機器総合機構医療機器審査第二部の職員が筑波大学に派遣され、その原案作成過程で一部助言等を行ったものです。なお、その際の助言及びこの文章は（独）医薬品医療機器総合機構の公式見解ではありません。

備考：この文章で用いられている「品質評価」という用語については、概念的に分り難いという意見が WG 内に残っており、文案をさらに修正する必要がある。

平成 26 年 11 月 7 日

## 原案提案者

伊藤敦夫 産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門

柳 健一 筑波大学次世代医療研究開発・教育統合センター

橋本幸一 筑波大学次世代医療研究開発・教育統合センター

坂根正孝 筑波大学次世代医療研究開発・教育統合センター

澤田賢則 筑波大学大学院人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻

オブザーバ

岡本吉弘 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第二部

## 原案検討者

日本バイオマテリアル学会コンビネーション製品ガイドライン素案検討ワーキンググループ (WG)

委員 (○: 委員長)

○山脇 昇 いわて産業振興センター

伊藤 嘉浩 (独)理化学研究所

今里 聡 大阪大学大学院歯学研究科

内山 潔 (株)アイジー研究所

太田 信 東北大学 流体科学研究所

大塚 雄市 長岡技術科学大学

兼子 博章 帝人(株)

志村 賢一 テルモ(株)

杉野 篤史 メドトロニックソファモアダネック(株)

谷岡 寛子 京セラメディカル(株)

田畑 泰彦 京都大学再生医科学研究所

鄭 雄一 東京大学工学系研究科

新見 伸吾 国立医薬品食品衛生研究所

袴塚 康治 オリnpas(株) 技術開発センター

古菌 勉 近畿大学生物理工学部

松尾 隆史 (株)クラレ メディカル事業部

丸山 一雄 帝京大学薬学部

本村 昇 東邦大学佐倉医療センター

## WG 事務局

伊藤 敦夫、中村 真紀 (独) 産業技術総合研究所

## 学会事務局

中村 成秀 日本バイオマテリアル学会事務局

## 1. 序文

薬剤溶出ステントやプレフィルドシリンジの出現により、薬物と機械器具を組み合わせたコンビネーション製品の臨床現場におけるニーズおよび期待は非常に高まっている。これをふまえ、先の「薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類（案）」により、当該製品の類型分類法が示されたところである。

本評価指標は、薬物と機械器具が一体不可分で主たる作用が機械器具にある埋植型コンビネーション製品、及び薬物と機械器具が一体不可分ではなく主たる作用が機械器具である埋植型コンビネーション製品（セット製品）における品質評価、有効性評価、安全性評価、臨床評価に関し、留意すべき事項を、品目特定せずに概念的に示すものである。

## 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、「薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類」ガイドライン素案の分類において、下記の類型に該当する製品を対象とする。

薬物と機械器具が一体不可分で主たる作用が機械器具にある埋植型コンビネーション製品

A	B	C	D	D1	E	E1	E2	E3	E4	F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G	H	I	J	K	L	M
1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	3or4	2	3or4	-	-	-	3or4	-	-	-	-	-	-	-

薬物と機械器具が一体不可分ではなく主たる作用が機械器具である埋植型コンビネーション製品  
（セット製品）

A	B	C	D	D1	E	E1	E2	E3	E4	F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G	H	I	J	K	L	M
2	1	2	-	-	-	-	-	-	-	3or4	2	3or4	-	-	-	3or4	-	-	-	-	-	-	-

なお、開発する製品が上記の類型製品に該当するかどうか判断し難い場合は、厚生労働省〇〇〇局〇〇〇課〇〇〇室に相談すること。

## 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、多種多様な薬物・機械器具コンビネーション製品を対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。したがって、本評価指標が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もあり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

薬物・機械器具コンビネーション製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、国内外のその他の適切な関連ガイドラインを参考にすることも考慮す

べきである。

#### 4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は「薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類（案）」の定義による他、以下のとおりとする。

(1) 機械器具部

上記類型の薬物・機械器具コンビネーション製品において薬物、薬物担持部を除いた機械器具単体のこと。

(2) 薬物担持部

上記類型の薬物・機械器具コンビネーション製品において、薬物を担持し、薬物徐放作用、薬物安定作用等を意図しているもの。場合によっては、機械器具部自体がその役割を担う場合もある。

(3) 製品

上記類型の薬物・機械器具コンビネーション製品として、治療に使用されるために流通する状態のもの。

(4) 埋植時製品

上記類型の薬物と機械器具が一体不可分でないコンビネーション製品であって、薬物と機械器具を一体化した後の埋植直前、及び埋植中の状態のもの。薬物と機械器具が一体不可分な埋植型コンビネーション製品にあっては、「製品」と「埋植時製品」は同一である。

(5) 類縁物質

この素案で類縁物質とは、薬物のなかに混在している物質であって、薬物と受容体特性が類似している等で薬物と同様の生物活性がある物質、及び薬物の分解等で生成した生物活性のない物質（薬物由来不純物）の両方を指す。例えば、薬物が生物薬品であれば、類縁物質とは目的物質関連物質<sup>1</sup>（生物活性あり）及び目的物質由来不純物（生物活性なし）のことである。

(6) 表面の微細構造

本指標においては、薬物と薬物担持部のコーティングを伴う薬物・機械器具コンビネーション製品におけるコーティング表面の微細な構造とする。

(7) コーティングの完全性

本指標においては、機械器具にコーティングされている薬物担持部のはがれにくさやコーティングの剥離・損傷の有無をさす。

#### 5. 評価に当たって留意すべき事項

##### 5-1 薬物と機械器具が一体不可分で主たる作用が機械器具にある埋植型コンビネーション製品

## (1) 非臨床評価事項

- 機械器具部、薬物、薬物担持部、製品の4つの評価対象について、品質評価、有効性評価、安全性評価を行う。

表1 評価対象と実施すべき評価事項

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部	○		○
薬物	○	○ (有効性に関わる生物的作用を評価)	○
薬物担持部	○		○
製品	○	○	○

- 品質評価のうち、機械器具部における品質評価とは機械器具部の物理化学的特性等を評価すること、薬物における品質評価とは搭載薬物の確認、含有量、溶出性等を評価すること、薬物担持部における品質評価とは薬物担持部からの溶出物等を評価すること、製品における品質評価とは安定性、耐久性、無菌性を評価することである。
- 製品によっては、薬物担持部がない場合（製品全体に薬物が混合されている場合等）がある。
- 評価試験を実施する場合には、製品を用いて機械器具部の品質を評価することが可能な場合がある等、評価試験に使用するサンプルと評価対象は必ずしも一致しない。

## 1 品質評価事項

### 1.1 機械器具部の品質評価

機械器具部または、製品全体を用い、機械器具部の機械的特性や物理化学的特性評価を行う。機械器具部単独で評価する場合は、製品全体の特性評価が必要ないことの妥当性を示す。

### 1.2 安定性および保存方法

製品を用い、製品の安定性および保存方法の評価を行う。製品に担持された薬物の安定性について留意することが必要であること。

### 1.3 耐久性

製品全体を用い、模擬使用試験等により、製品の使用時における耐久性を評価する。製品全体の耐久性は、機械器具部、薬物担持部、薬物に分けて評価するこ

ともできるが、その場合は、コンビネーション化による相互作用で生じる影響に留意すること。

#### 1.4 薬物の品質評価

製品を用い、含有薬物の確認、薬物含量、薬物分布、薬物の溶出性（溶出速度等）の評価を行う。評価は、期待する薬物の効果持続時間を留意したものである必要がある。また、製品を用い、薬物の類縁物質や不純物についても含有量の評価<sup>1,2,3,4,5</sup>を行う。

#### 1.5 薬物担持部の品質評価

製品を用い、溶出物、表面の微細構造、コーティングの完全性の評価を必要に応じて行う。

#### 1.6 滅菌の評価

製品を用い、製品の滅菌方法を示し、無菌性の評価を行う。各種の滅菌方法については、滅菌に関する他のガイドラインに従う<sup>6,7,8,9,10</sup>。

### 2 有効性評価事項

#### 2.1 薬物使用の妥当性

薬物使用の妥当性の証明として、薬物を機械器具に組み合わせることによって期待される効果の裏付けとなる試験データを示す。

#### 2.2 薬物の生物的作用

薬物を用い、*In vitro* または *In vivo* で、期待される効能や薬理作用を薬物が有していることを示す。

#### 2.3 製品の薬物活性

製品全体を用い、薬物定量による薬物活性の評価、もしくはバイオアッセイ等による薬物活性の評価を行う。

#### 2.4 製品の有効性評価

製品を用い、*In vivo* 試験で製品の有効性評価を行う。薬物の適正用量を検討するため、用量割り振りで行うことを考慮する。

### 3 安全性評価事項

製品全体を使用した安全性評価を行うことが基本であるが、例えば、ワーストケースのひとつである薬物放出後の状態は機械器具部を使用して評価の方が合理的等の可能性があることから、3.1~3.3の安全性評価においては、サンプルに製品、薬剤担持部、機械器具部を使用して、合理的な組み合わせで実施することが必要である。

### 3.1 製品の安全性評価

製品全体を用い、製品の生物学的安全性評価<sup>11,12</sup>、その他の安全性評価（機械的安全性評価、電気的安全性評価等）、および薬物安全性評価（用量割振り評価、薬物動態評価、使用量を考慮した評価）を行う。なお、複数使用や経時的反復使用がある製品については、最大使用量を考慮した評価を行う。

### 3.2 機械器具部の安全性評価

機械器具部を用い、機械器具部の生物学的安全性評価<sup>11,12</sup>を行う。

### 3.3 薬物担持部の安全性評価

薬物担持部のみをコーティングした製品もしくは薬物担持部単体を用い、薬物担持部の生物学的安全性評価<sup>11,12</sup>を行う。

### 3.4 薬物動態

薬物を用い、薬物動態を評価する。

### 3.5 薬物の安全性評価

薬物の安全性評価を行う。なお、薬物の全身に対する暴露量と局所に対する暴露量を考慮した評価を行う。

## (2) 臨床評価事項

- 薬物単体の安全性評価を行う。
- 製品の有効性と安全性を評価する。
- 製品の臨床的な有効性および安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績または既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験の実施が必要となる<sup>13</sup>。
- 安全性評価のための、製品を用いた薬物動態試験が必要になる場合もあるが、他のデータで安全性が評価できる場合は、この限りではない。また、製品の重複使用における薬物量の増加も考慮する。

## 5-2 薬物と機械器具が一体不可分でない主たる作用が機械器具である埋植型コンビネーション製品（セット製品）

### (1) 非臨床評価事項

- 機械器具部、薬物、埋植時製品の3つの評価対象について、品質評価、有効性評価、安全性評価を行う。製品を評価対象にして安定性及び保存方法、及び滅菌の評価を行う。

表1 評価対象と実施すべき評価事項

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機械器具部	○		○
薬物	○	○ (有効性に関わる生物的作用を評価)	○
埋植時製品	○ (安定性、保存方法、滅菌を除く)	○	○
製品	○ (安定性、保存方法、滅菌の評価)		

- 品質評価のうち、機械器具部における品質評価とは機械器具部の物理化学的特性等の評価すること、薬物における品質評価とは搭載薬物の確認、含有量、溶出性等を評価すること、埋植時製品における品質評価とは耐久性を評価すること、製品における品質評価とは安定性、無菌性を評価することである。
- 評価試験を実施する場合には、埋植時製品を用いて機械器具部の物理化学特性を評価することが可能な場合がある等、評価試験に使用するサンプルと評価対象は必ずしも一致しない。

### 1 品質評価事項

#### 1.1 機械器具部の品質評価

5-1 (1) 1.1の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

#### 1.2 安定性および保存方法

5-1 (1) 1.2と同じ。

#### 1.3 耐久性

埋植時製品を用い、模擬使用試験等により、埋植時製品の使用時における耐久

性を評価する。埋植時製品の耐久性は、機械器具部、薬物に分けて評価することもできるが、その場合は、コンビネーション化による相互作用で生じる影響に留意すること。

#### 1.4 薬物の品質評価

5-1 (1) 1.4の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

#### 1.5 滅菌の評価

5-1 (1) 1.6と同じ。

### 2 有効性評価事項

#### 2.1 薬物使用の妥当性

5-1 (1) 2.1と同じ。

#### 2.2 薬物の生物的作用

5-1 (1) 2.2と同じ。

#### 2.3 埋植時製品の薬物活性

5-1 (1) 2.3の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

#### 2.4 埋植時製品の有効性評価

5-1 (1) 2.4の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

### 3 安全性評価事項

埋植時製品を使用した安全性評価を行うことが基本であるが、例えば、ワーストケースのひとつである薬物放出後の状態は機械器具部を使用して評価する方が合理的等の可能性があることから、3.1~3.2の安全性評価においては、サンプルに埋植時製品、機械器具部を使用して、合理的な組み合わせで実施することが必要である。

#### 3.1 埋植時製品の安全性評価

5-1 (1) 3.1の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

#### 3.2 機械器具部の安全性評価

5-1 (1) 3.2と同じ。

3.3 薬物動態

5-1 (1) 3.4 と同じ。

3.4 薬物の安全性評価

5-1 (1) 3.5 と同じ。

(2) 臨床評価事項

5-1 (2) の「製品」を「埋植時製品」と読み替える。

## 参考資料

### 「評価」と「試験」について

「評価を行う」とは、新たに試験を行う、もしくは既に行った試験のデータを示す、もしくは文献等により既知の知見を引用することによって、品質や有効性、安全性を説明することである。なお、文献等により既知の知見を引用する場合には、十分な妥当性を示す必要がある。例えば、安全性評価において、最終製品の溶出物が化学的に特定され、その溶出物の量が毒性学的見地から無視し得る場合や、その毒性が既知のものであって受け入れられるものである場合は、必ずしも試験を実施する必要はない可能性がある。in silico（シミュレーション）で評価する場合にも、十分な妥当性を示す必要がある。「試験を行う」とは、新たに試験を行う、もしくは既に行った試験のデータを示すことにより、品質や有効性、安全性を説明することである。

薬物・機械器具コンビネーション製品の使用目的又は効果を達成する際の薬物の貢献は、(i)機械器具の貢献に比較して十分小さい場合、(ii)probable benefit の域に留まる場合、(iii)機械器具の貢献度により近い場合等がある。そのため、製品の使用目的又は効果を達成する際の薬物の貢献度が高くなれば、薬物に関連する評価の比重は高まる。(iii)は例えば骨形成促進薬物担持人工骨（仮想）のように、機械器具による Primary mode of action と薬物による Secondary mode of action が同質で尚且つコンビネーション製品の使用目的又は効果を達成する際の機械器具の貢献と薬物の貢献が拮抗するような製品が相当する。(i)は(iii)と対照をなす製品である。薬物・機械器具コンビネーション製品の薬物と機械器具部は、それぞれ単独で安全性が担保されている必要がある。

#### 5-1 1.1 機械器具部の品質評価について

機械器具部の品質評価は、機械器具として意図した性能を発揮するための仕様設定に必要な特性評価である。例えば、薬剤溶出ステントであれば、ステントとしてのラディアル強度、X線不透過性、柔軟性、均一展開性、疲労強度等の評価が相当する。抗菌剤入り骨セメントであれば、骨セメントとしての硬化時間、強度等の評価が相当する。該当する医療機器ガイドライン等があれば、それらに基づいた評価を行う。また、薬物を担持させることによって機械器具の特性が変わる可能性についても留意する。

#### 5-1 1.2 安定性および保存方法について

製品の保存期間および保存方法を設定するための安定性試験を行う。流通するために包装された製品を用い、関連する安定性ガイドライン<sup>14,15,16</sup>を参考に評価する。

#### 5-1 1.3 耐久性について

臨床使用のシミュレーションとなる In vitro 模擬試験を行い、耐久性、についての評価を行う。該

当する医療機器ガイドライン等があれば、それらに基づいた評価を行う。機械器具部、薬物担持部、薬物に分けて評価する場合は、薬物の担持や放出薬物が製品の耐久性に与える影響、薬物担持部が製品の耐久性に与える影響等、コンビネーション化による相互作用で生じる影響に留意する必要がある。力学的耐久性等、製品の安全性に関わる耐久性については 3.1 製品の安全性評価とデータが重複していても良い（例：人工股関節の疲労強度等）。

#### 5-1 1.4 薬物の品質評価について

含有薬物の評価は、製造工程中に薬物に変性していないか、また、間違いなく薬物が製品に存在しているかを確認するための評価である。含有薬物の確認試験は、製品中の原薬を確認するものであり、存在すると考えられる非常に類似した構造をもつ化合物同士を識別できるような試験とすべきである。製品に含まれる薬物は、期待する効果持続時間が短期的でよいもの、長期的である必要があるもの、或いは体内で失活するもの等の可能性が考えられるため、溶出性評価はそれらを考慮した評価である必要がある。類縁物質や不純物はもともとの薬物において含有量が規格として設定されている場合が多い。製品の製造工程で薬物が類縁物質に変化し、類縁物質や不純物含有量が変化する可能性があることから、製品中の薬物の類縁物質や不純物の含有量を評価する必要がある。

#### 5-1 1.5 薬物担持部の品質評価について

薬物担持部の溶出物の評価は、薬物担持部の溶出産物による生体への影響が懸念される場合に必要となる可能性がある。微細構造の評価については、製品表面のコーティングの影響により、生体になんらかの影響（例えば血流に接触する製品であれば血栓形成等）が生じることが考えられる場合に安全性の観点から必要となる可能性がある。コーティングの完全性については、コーティング表面の傷、又は治療中や治療後の薬物担持部の剥がれにより、期待される効果が得られない、若しくは、安全性に支障をきたした可能性が考えられる場合に必要となる可能性がある。

#### 5-1 2.2 薬物の生物的作用について

薬物の効能や薬理作用が評価できるのであれば、「2.1 薬物使用の妥当性」のデータと重複してもよい。

#### 5-1 2.3 製品の薬物活性について

製造工程中に、薬物活性が低下、もしくは失活している可能性が考えられるため、製品を用いて薬物活性を評価する必要がある。薬物活性の測定法については、科学的に妥当な方法を用いる必要がある。例えば、化学合成により製造される薬物の薬物活性は含量（物質質量）で評価可能と考えられるが、バイオテクノロジー応用医薬品や生物起源由来医薬品に該当する薬物の薬物活性は物質質量ではなくバイオアッセイが必要になる可能性が高い<sup>1</sup>。

#### 5-1 2.4 製品の有効性評価について

製品の有効性評価の一部を機械器具部や薬物担持部を用いて評価する場合は、十分な妥当性を示す必要がある。

#### 5-1 3.1 製品の安全性評価について

製品の生物学的安全性評価の一部を 3.2 機械器具部の安全性評価や 3.3 薬物担持部の安全性評価で代用する場合は、十分な妥当性を示す必要がある。

「その他の安全性評価」は、1.1 機械器具部の品質評価及び 1.3 耐久性と重複する場合はそれらのデータ等で評価しても差支えない（例：人工関節の疲労強度）。

製品全体を用いた薬物の安全性評価は、2.4 製品の有効性評価と同時に行うこともできる。また、適正用量を決定するための用量割振り評価、安全性確認を目的とする薬物動態評価、および使用量を考慮した評価を行う。使用量を考慮すべき場合の例としては、薬剤溶出ステントを 2 本繋げて使用する場合、顆粒状製品を患部に合わせて充填する場合等がある。

#### 5-1 3.2 機械器具部の安全性評価について

製品使用時に、薬物放出が完了して薬物担持部も消失した場合等、機械器具部と生体との直接接触が生じる可能性があることを考慮し、機械器具部を対象にした生物学的安全性評価を行う必要がある。

#### 5-1 3.3 薬物担持部の安全性評価について

薬物担持部の生物学的安全性評価を行う。なお、薬物担持部の安全性評価は、3.1 製品の安全性評価における製品全体を用いた生物学的安全性評価で代用する場合は、十分な妥当性を示す必要がある。

#### 5-1 3.4 薬物動態について

ここでの薬物動態は、薬物単体の動態であり、その試験方法は、製品の使用状況や特性を考慮したものである必要がある。薬物単体の動態は 3.5 薬物の安全性評価で得られた無毒性量で評価し、これと 3.1 製品の安全性評価で得られた製品を用いた薬物動態評価を組み合わせること等により、製品に搭載された薬物の安全性を評価する。

#### 5-1 3.5 薬物の安全性評価について

薬物の安全性評価は、薬物の非臨床安全性試験<sup>17,18,19,20</sup>のデータを示すことである。当該非臨床安全性試験<sup>17,18,19,20</sup>が適用できず、これに代わる試験法等で安全性評価を行う場合は、製品の目的とリスク、医療機器の基準のリスク段階<sup>21</sup>、薬物の使用目的と機序、第一階層の類型分類をもとに、十分な妥当性を示す必要がある。

#### 5-1 (2) 臨床評価事項について

使用する薬物が未承認の場合は、薬物の安全性を担保するため、薬物の単回投与試験及び反復投与試験による安全性評価と薬物動態評価を考慮する。

#### 【関連規格及び参考資料】

1. 平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 571 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」
2. 平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 568 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」
3. 平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」
4. 平成 18 年 12 月 4 日付け医薬審発第 1204001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について
5. 平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」
6. 平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 347 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取扱いについて」
7. 平成 12 年 7 月 18 日付け医薬審第 877 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取扱いについて（その 2）」
8. 平成 10 年 5 月 1 日付け医薬監 69 号厚生省医薬安全局監視指導課長通知「医療用具の滅菌バリデーションに関するガイドライン」
9. 平成 24 年 11 月 9 日付け厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について
10. 平成 23 年 4 月 20 日付け厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について
11. 平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号厚生労働省医薬食品局審査管理課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等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」
12. ISO 10993
13. 平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」
14. 平成 20 年 9 月 5 日薬食機発第 0905001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の有効期間の設定と安定性試験について」
15. 平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「安定性試験ガイドラインの改定について」

16. ASTM F1980 - 07(2011) Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices
17. 平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」
18. 平成 24 年 4 月 2 日付け薬食審査発 0402 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知『『医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス』について』
19. 平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審発第 326 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」
20. 平成 22 年 6 月 4 日付け薬食審査発 0604 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」
21. 平成 17 年 3 月 29 日付け厚生労働省告示第 122 号 - 医療機器の基準 第 7 条 3～5

#### 関連文献

1. 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン 2008、平成 20 年 6 月 経済産業省
2. ISO/TS 12417:2011 Cardiovascular implants and extracorporeal systems -- Vascular device-drug combination products
3. Guidance for Industry and FDA Staff: Technical Considerations for Pen, Jet, and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological Products, June 2013
4. Guidance for Industry and FDA Staff: Glass Syringes for Delivering Drug and Biological Products: Technical Information to Supplement International Organization for Standardization (ISO) Standard 11040-4, Draft Guidance, April 2013
5. Guidance for Industry and FDA Staff: Submissions for Postapproval Modifications to a Combination Product Approved Under a BLA, NDA, or PMA, Draft Guidance, January 2013
6. Guidance for Industry and FDA Staff: Classification of Products as Drugs and Devices and Additional Product Classification Issues, Draft Guidance, June 2011
7. Guidance for Industry and FDA Staff: Interpretation of the Term "Chemical Action" in the Definition of Device Under Section 201(h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Draft Guidance, June 2011
8. How to Write a Request for Designation (RFD), U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Office of the Commissioner  
Office of Combination Products, April 2011
9. Guidance for Industry: New Contrast Imaging Indication Considerations for Devices and Approved Drug and Biological Products, December 2009

10. Guidance for Industry and FDA Staff: Early Development Considerations for Innovative Combination Products, September 2006
11. Guidance for Industry and FDA Staff: Application User Fees for Combination Products, April 2005
12. Current Good Manufacturing Practice for Combination Products (Draft Guidance), DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Food and Drug Administration, 21 CFR Part 4, January 2013
13. Guidance for Industry and FDA Staff: Submission and Resolution of Formal Disputes Regarding the Timeliness of Premarket Review of a Combination Product, May 2004
14. Guidance on Fixed Combination Medical Products, European Medicines Agency, February 2008

この行までがガイドライン素案