

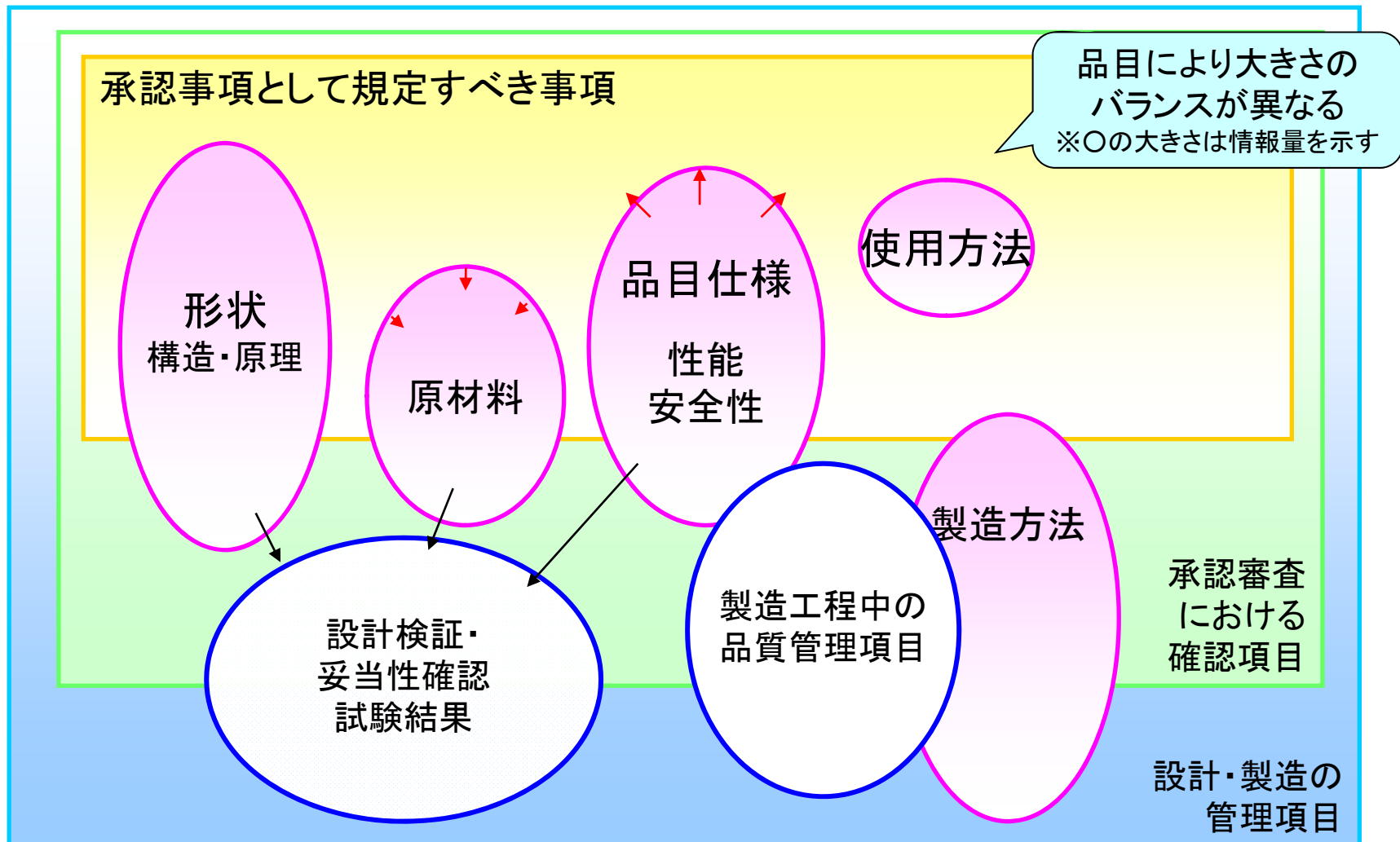
「医療機器の製造販売承認申請書に おける原材料の記載と変更について」 に関する具体的事例

本資料は、2010年2月3日に開催された、日本医療機器産業連合会（医機連）主催の「医療機器の承認・認証申請等に関する説明会」にて用いた資料より、原材料の記載要領に関する部分を一部、抜粋・改訂したものです。

既に勉強会を実施した、PTCAカテーテル、人工心肺回路のチューブ・コネクタの具体的事例について記載しております。

承認事項の原材料情報と品目仕様のバランス

(今後のあるべき姿：ディスポ機器)



原材料から医療機器を特定するのではなく、機器の性能・安全性を重視して品目仕様を充実させることによって特定する考え方はできないか？

>>詳細レベルの原材料変更は、品目仕様が確保されていれば手続き不要にて変更が可能。 3

医療機器としての設計 アウトプットや特定

承認事項としてどのように
特定するのか?



オプション①

機器の部位毎に
形状・原材料を
中心に特定

| |
|--------------|
| 形状・構造 |
| 原材料 |

オプション②

機器の部位毎に
必要な機能を
中心に特定

| |
|--------------|
| 性能・機能 |
| 原材料 |



医療機器の特性・リスクから、オプション①が適性な場合もある品目もある。また、どちらの特定方法でも申請者が選択できる。

承認事項〔原材料と品目仕様〕の基本的な考え方



| 対象原材料 | 植込機器、長期的接触の組織体液接触部位* | 一時的接触又は短・中期的接触の医療機器 | |
|-------------------|---|---|--|
| | | オプション① | オプション② |
| 承認書 原材料記載 | 製造に供される原材料を適切に特定 | 製造に供される原材料を適切に特定 | 種類（一般名若しくは細分化された名称） |
| 承認書 品目仕様 記載 | 現状どおり | 現状どおり | 原材料に要求される特性、品質が最終製品の 各部品の性能として評価 され、品目仕様などとして承認申請書に適切に設定されている |
| 変更時の 担保の方法 | 原材料の種類変更： ▶変更届or一変 別紙規格レベルの変更： ▶原材料規格の変更内容に応じ、変更届or一変が必要 | 原材料の種類変更： ▶変更届or一変 別紙規格レベルの変更： ▶原材料規格の変更内容に応じ、変更届or一変が必要 | 原材料の種類変更： ▶変更届or一変 同一種類内の変更： ▶品目仕様からの逸脱がないことを、製造販売業者が確認できれば、手続き不要 |

* コンタクトレンズ、眼内レンズ、歯科用ボンディング材等、原材料の成分・分量の些細な相違が最終製品の有効性に影響がある原材料の場合、並びに生物由来原材料の場合は、原材料の適切な特定が必要

原材料を特定する場合の記載方法 (オプション①)



実際の製造現場において特定・管理されている情報を利用して特定する

例えば、以下のいずれかを品目に応じて適切に選択して特定することも差し支えないこと。

| 情報の種類 | 説明 | 選択 | | |
|-----------|---|----|---|---|
| 一般名又は通称 | 例えば、説明資料の別表1に記載された名称(細分化された名称) | ○ | ○ | ○ |
| 化学的情報 | 化学名、CAS番号、分子量、添加剤成分の種類と配合量など、当該原材料に適切な情報を記載 | ○ | | |
| 物理的情報 | 硬さ、引張強度、伸びなどの物性値、測定方法を含めて記載 | ○ | | |
| 公的規格 | 例えば、説明資料の別表1の金属にあるような含有成分が規定された規格など | | ○ | |
| 原材料(部材)情報 | 原材料の製造業者名、製品名、製造番号・記号など | | | ○ |

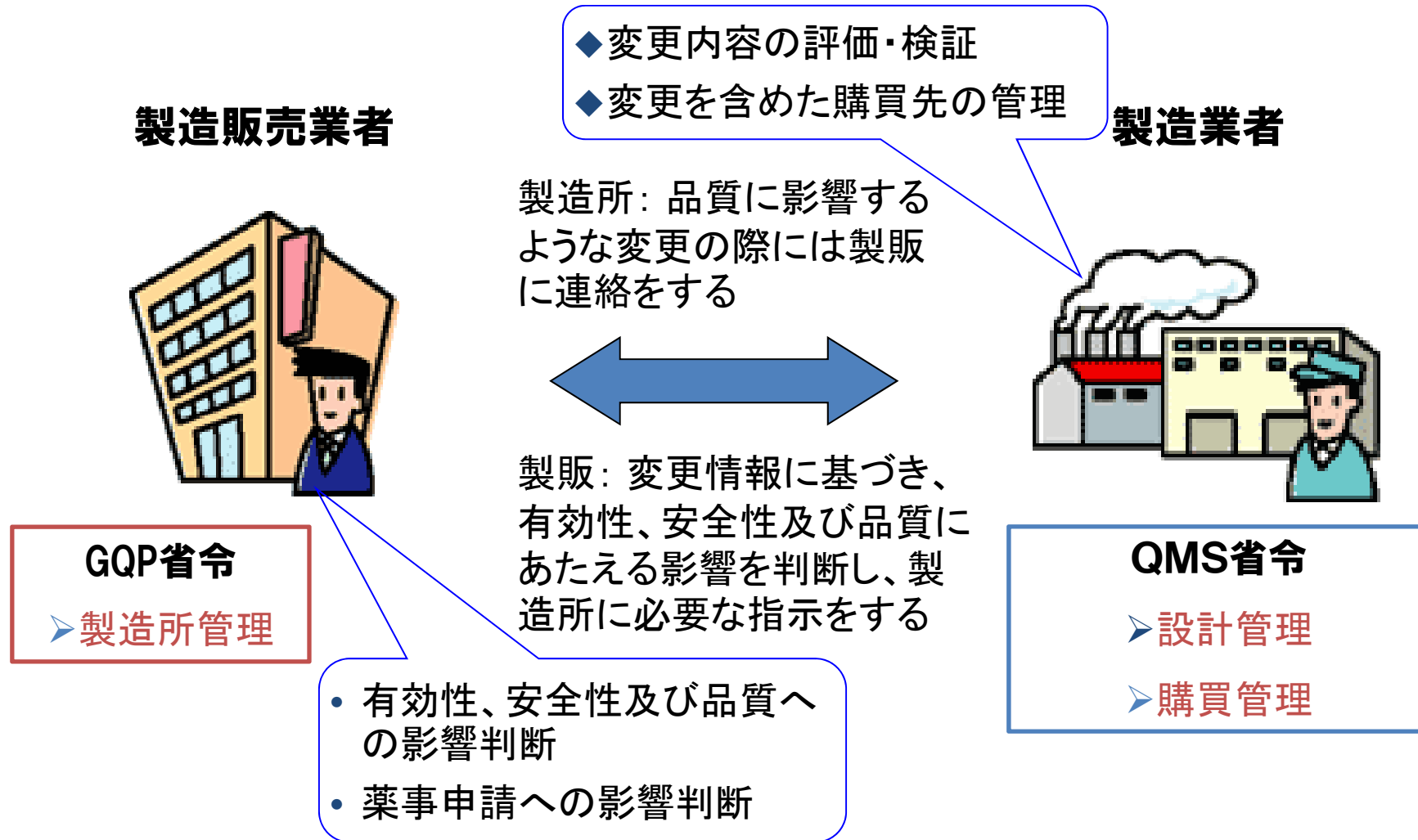
一般名又は通称の事例（説明資料の別表1）



| 分類 | 種類（一般名又は通称） | 細分化された名称の事例 |
|------------|--------------------------------|----------------------------|
| 1)熱可塑性樹脂 | ポリエチレン | 高密度ポリエチレン |
| | | 低密度ポリエチレン |
| | | 超高分子量ポリエチレン ASTM F648 |
| | ポリプロピレン | |
| | ポリプロピレン-ポリエチレン共重合体 | |
| | ポリアセタール | |
| | エチレン-酢酸ビニル共重合体 | |
| | エチレン-ビニルアルコール共重合体 | |
| | ポリスチレン | |
| | ポリメチルメタクリレート | |
| | メチルメタクリレート-スチレン共重合体 | |
| | メチルメタクリレート-ヒドロキシエチルメタクリレート共重合体 | |
| | ポリ塩化ビニル | 軟質ポリ塩化ビニル(可塑剤の種類) |
| | | 硬質ポリ塩化ビニル(添加している場合、可塑剤の種類) |
| ポリ塩化ビニリデン | | |
| ポリアクリロニトリル | | |

細分化された名称： 原材料の種類に示された材料の中で、さらに密度、化学構造、慣用名、あるいは公的規格により、客観的に識別が可能なものの名称

変更管理における製造所と製販の関係



製造販売業者が製造業者における設計管理・変更管理が十分に把握できている場合に、オプション②が効果を発揮する

性能・機能を特定して原材料を特定すること (オプション②)が可能な場合



【適切な場合の条件】

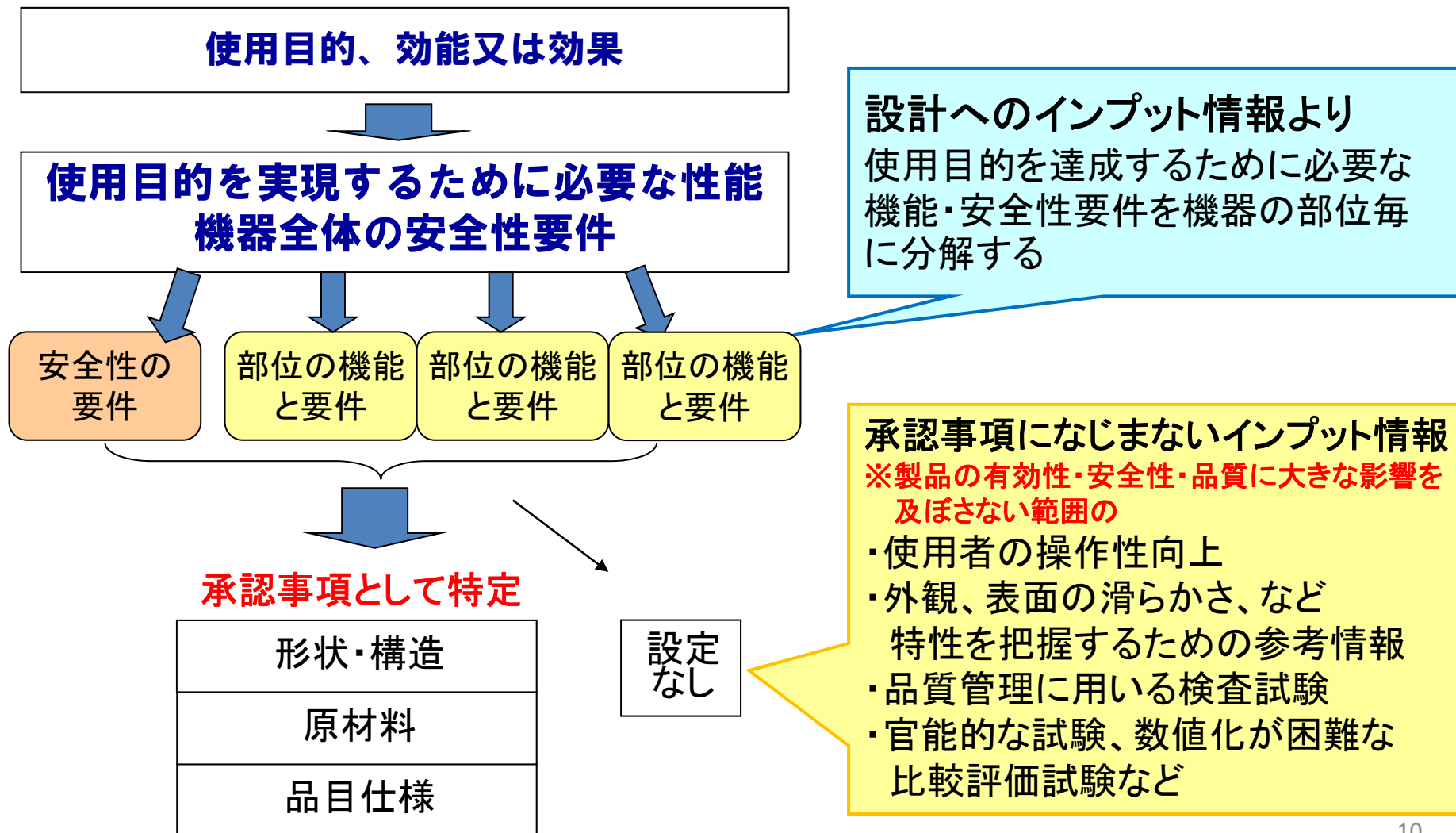
- 一時的接触又は短・中期的接触の医療機器であること
(植込、長期的に組織体液接触する部位でないこと。生物由来材料でないこと)
- 原材料の成分・分量の些細な相違が、最終製品の有効性に影響がある原材料でないこと
- **品目仕様を適切に設定すること**で、最終製品の品質、有効性及び安全性を担保できること
- QMSにおいて原材料等の**購買管理（変更管理）**が適切に行われていること

【原材料詳細情報の変更時】

- 変更後の製品が品目仕様の範囲内にあることで、最終製品の品質、有効性及び安全性を確認する。
⇒ **品目仕様に明確な判断基準や規格値が必要**

機能重視時の品目仕様の説明方法

✓ 当該機器の使用目的、効能、効果等を実現するために必要な性能・安全性



原材料を特定するにあたっての品目仕様の充足性については、PMDAと申請者側の双方の理解と認識を合わせるため、具体的な事例を用い、品目群毎に勉強会の実施を予定しています。

そのため、この記載方法を用いた申請については、勉強会を行った品目群毎に運用を開始するなど、段階的な運用を予定しておりますことをご了承下さい。1年間ほどの運用状況の結果を踏まえ、記載の内容、並びにQ&A等についても見直しを行う予定です。

また、今回説明させて頂くような記載様式を以て承認申請を行う場合は、申請後に審査担当にその旨をお伝え下さいますよう、お願いいたします。

機能重視時の品目仕様の説明方法(例)

使用目的

経皮的冠動脈形成術(PTCA)における狭窄性冠血管の拡張及びステント留置時の後拡張に用いる



必要な性能・安全性(例)

- ・バルーンが期待どおりの安定な拡張をすること
- ・生体適合性があること
- ・無菌性保証が確保されていること



部位の機能と要件

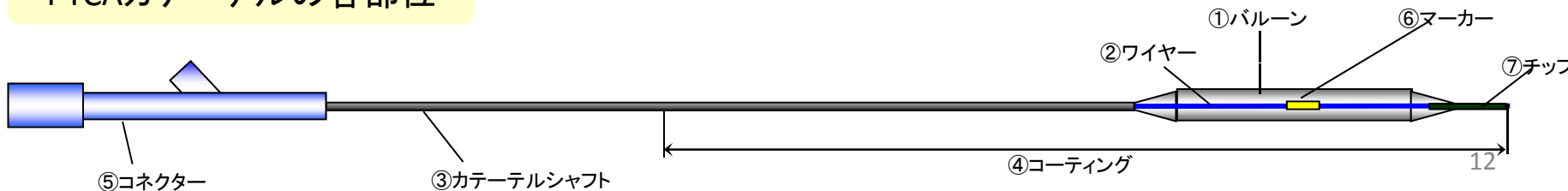
PTCAカテーテルの事例

| 部位 | 期待する各部の機能 |
|-----------|--------------------------------|
| バルーン部分 | バルーンを拡張させることにより、冠動脈の閉塞部分を拡大させる |
| マーカ | 放射線不透過 |
| カテーテルシャフト | バルーンを拡張させるときの支持体(気密性、強度)になる |
| コネクタ | 気密性保持のために、併用する機器との整合性 |
| チップ | なめらかであること 先端接合部が落下しないこと |
| コーティング | すべり性の向上 |

安全性の要件

| | |
|----|-----------|
| 全体 | 無菌性 |
| | 生体適合性 |
| | 金属材料の腐蝕抵抗 |

PTCAカテーテルの各部位



設計管理と承認事項の関係 ＜PTCAの事例＞

| 要求事項 | 関連する部材 | 要求事項に影響する設計要素 (金属部材は購入、樹脂部材は全て社内成形と仮定) | | | 承認事項 | | 備考 | |
|----------|---------------|---|----------------------|-------------|--------------------------|---------|------------------|-----------------|
| | | 形状、寸法 | 原材料 | 製造工程 | 品目仕様 | 形状・寸法 | | |
| 4.1.1 | 無菌性保証水準の担保 | 全体 | 形状 | 滅菌バッグ | 製造環境／滅菌条件 | 無菌性保証水準 | | |
| - | パイロジェンフリー | 全体 | | | 製造工程(洗浄方法/水質) | | | |
| 4.1.2 | 生物学的安全性の担保 | 全体 | | 樹脂の種類 | 成形／製造用物質 | 生体適合 | | |
| 4.1.3 | カテーテルの表面状態 | 全体 | | | 組立工程、ダイ、成形機 | 適合確認 | 外観 | |
| 4.1.4 | 金属材料の腐食抵抗性 | ②③ | | 金属の種類(組成) | 外観検査 | 適合確認 | | |
| 4.1.5 | カテーテルシャフトの強度 | ③(⑤) | 形状(太さ、厚み)(外径、内径) | 樹脂の種類／(接着剤) | ダイ、成形機、計測方法、計測頻度、組立工程 | 強度 | 形状(太さ、厚み)(外径、内径) | |
| 4.1.6 | 気密性/バルーン拡張操作性 | ①③ | 形状(体積) | 樹脂の種類 | ダイ、成形機、計測方法、計測頻度、組立工程 | 最大拡張圧 | 形状(径×有効長) | |
| 4.1.7 | ハブの嵌合性 | ⑤ | 形状 | (樹脂の種類) | 嵌合検査 | 適合確認 | 形状 | |
| 4.2 | X線不透過性 | ⑥ | 部材形状、位置 | 金属の種類 | 受入検査／工程内検査 | 適合確認 | 部材形状、位置 | |
| 4.3.1 | カテーテル外径 | ③ | 寸法、公差 | | 成形機、計測方法、頻度 | | 寸法、許容差 | |
| 4.3.2 | カテーテル有効長 | ③ | 寸法、公差 | | 計測方法 | | 寸法、許容差 | |
| 4.3.3 a) | 拡張時バルーン直径 | ① | 寸法、公差 | 樹脂の種類 | 金型、成形機、計測方法、頻度 | 推奨拡張圧 | 寸法 | |
| 4.3.3 b) | バルーン有効長 | ① | 寸法、公差 | 樹脂の種類 | 金型、成形機、計測方法、頻度 | | 寸法 | |
| 4.3.3 c) | 最大ガイドワイヤー径 | ②③ | 寸法、公差 | | (挿通試験) | 適合GW径 | 寸法 | |
| 4.4 | チップ構造 | ⑦ | 形状 | 樹脂の種類 | 金型、成形機、計測方法、頻度 | 適合確認 | 形状 | |
| 4.6 a) | コーティング | ④③ | 範囲 | 樹脂／試薬の種類 | コーティング条件、監視方法 | | 範囲 | |
| 4.6 b) | バルーン最小破裂強度 | ① | 外径(厚み) | 樹脂の種類 | 成形工程、工程内サンプル検査方法(サンプル数) | 最大拡張圧 | 外径 | 気密性・バルーン拡張性にて担保 |
| 4.6 c) | バルーンコンプライアンス | ① | 外径(厚み) | 樹脂の種類 | 成形工程、計測方法、計測頻度 | | 外径 | 製品の特徴のひとつとして試験 |
| 4.6 d) | バルーン拡張／収縮性能 | ③ | 形状(体積) | | 組立工程 | | 形状(径×有効長) | 参考値として、他品目との比較 |
| 4.6 e) | バルーンプロファイル | ① | 寸法、公差、外径(厚み)、ラッピング方法 | | 計測方法、計測頻度 工程内サンプル検査方法 | | | |
| 4.6 f) | バルーン準備の容易性 | 全体 | カテーテル構造 (パッケージ構造) | | | | | |
| 4.6 g) | 先端接合強度 | ①②⑦ | | 接着剤など | 接合方法のバリデーション | | | |
| 4.6 h) | オーバーサアーク強度 | ②③ | ワイヤー太さ | 金属の種類(組成) | 受入検査方法 | | ワイヤー太さ | |
| 4.6 l) | オーバーサアーク反応 | ②③ | ワイヤー太さ | 金属の種類(組成) | 受入検査方法 | | ワイヤー太さ | |
| 4.5 | 製造販売業者からの情報 | - | | | | | | |

機器の性能重視の品目仕様特定

品目仕様の設定根拠 (STED説明) 事例 <PTCAの事例>

STED3.5 品目仕様の設定根拠(例)

本品の使用目的を達成し、品質、安全性及び有効性の観点を考慮し、当該品目の各部の機能ごとに必要な技術要件を表にまとめた。また実施した先端接合部については、参考試験のため品目仕様に設定しない。なお、接合部に用いる接着剤については、原材料欄に規定。

| 部位 | 期待する各部の機能 | 技術要件 (検証試験の内容) | 関連する部材 | 承認事項として規定していく内容 | |
|-----------|--------------------------------|-------------------|--------|-----------------|--------------------------------|
| | | | | 品目仕様 | 備考 |
| バルーン部分 | バルーンを拡張させることにより、冠動脈の閉塞部分を拡大させる | 気密性/バルーン拡張操作性 | ①③ | 最大拡張圧 | |
| | | 拡張時バルーン直径 | ① | 推奨拡張圧 | |
| | | バルーン最小破裂強度 | ① | 最大拡張圧 | |
| マーカ | 放射線不透過 | X線不透過性 | ⑥ | (適合確認) | 放射線不透過の原材料を用いることで規定 |
| カテーテルシャフト | バルーンを拡張させるときの支持体(気密性、強度)になる | 気密性/バルーン拡張操作性 | ①③ | 最大拡張圧 | |
| | | カテーテルシャフトの強度 | ③(⑤) | 強度 | |
| コネクタ | 気密性保持のために、併用する機器との整合性 | ハブの嵌合性 | ⑤ | (適合確認) | 形状欄にて規定 |
| チップ | なめらかであること | チップ構造 | ⑦ | (適合確認) | 形状欄にて規定 |
| | 先端接合部が落下しないこと | 既存品目と先端接合強度比較 | ①②⑦ | | 参考試験のため、仕様設定不可 |
| コーティング | すべり性の向上 | 既存と同等 | ④ | 外観 | 客観的指標の設定がなく、すべり性向上の経験のある原材料を規定 |
| 全体 | 無菌性 | 無菌性保証水準の担保 | 全体 | 無菌性保証水準 | |
| | 生体適合性 | 生物学的安全性の担保 | 全体 | 生体適合 | |
| | 金属材料の腐蝕抵抗 | 金属材料の腐食抵抗性 | ②③ | 適合確認 | |

※1)PTCAの承認基準にある技術要件を、設計のインプット情報としてとらえ、上記はカテーテル系で品目仕様の設定が必要と思われる内容を抜粋して説明をした事例です。品目仕様への設定は、部品の構成、製造工程における管理方法などにより異なるため、上記に限定されるものではありません。

※2)承認基準ありの場合は、要求事項全てにて、要否とその理由説明が必要。

申請書における品目仕様欄の記載例 <PTCAの事例>

I. 性能・機能に関する項目

| 項目 | 仕様 | 試験又は確認方法 |
|----|---|---|
| 1 | バルーンの推奨拡張圧 0.6MPa | 承認基準 別紙1 4.3.3 a)拡張時のバルーン直径 試験方法:ISO10555-4附属書A |
| 2 | バルーン最大の拡張圧 1.2MPa | 承認基準 別紙1 4.1.6 気密性・反復バルーン拡張操作性 試験方法:ISO10555-4附属書Aに示す方法に従って試験し、バルーン及びシャフトが破裂、漏れ及び破断を生じずこれに耐えること。 |
| 3 | カテーテルシャフトの強度 カテーテル各部の破断強度:ON以上 測定位置:ハブシャフト、シャフトバルーン(品目毎に規格値を設定) | 承認基準 別紙1 4.1.5 カテーテルシャフトの強度 試験方法:ISO 10555-1 附属書Bに示す方法に従って試験し、カテーテル各部の破損を生じる時の引っ張り強度を測定する。 |
| 4 | 最大ガイドワイヤー径 0.36mm(0.014インチ) | 承認基準 別紙1 4.3.3 c)最大ガイドワイヤー径 |
| 5 | エックス線不透過性 カテーテルが体内にあるとき、バルーン的位置はエックス線により検知できる。 | 承認基準 別紙1 4.2 X線不透過性 本品を目視にて観察するとき、バルーン部分のカテーテルシャフト上にエックス線不透過マーカが組み付けられていること。 |
| 6 | ハブ ISO594又はEN1707に適合すること。 | 承認基準 別紙1 4.1.7 ハブ 試験方法:ISO594又はEN1707 |
| 7 | チップ構造 チップの先端部はテーパ処理がされていること。 | 承認基準 別紙1 4.4 チップ構造 |
| 8 | 表面(外観) 目視等で観察するとき、カテーテル有効長の外表面に付着物や使用中に血管へ外傷を与えるような異常を認めない。 | 承認基準 別紙1 4.1.3 表面 |

申請書における品目仕様欄の記載例 <PTCAの事例：続き>

II. 安全性に関する項目

| | 項目 | 仕様 | 試験又は確認方法 |
|---|--------------------|--|---|
| 1 | 生物学的安全性 | JIS T0993-1 に規定する生物学的安全性評価を行ったとき、陰性であること ¹⁾ 。 | 承認基準 別紙1 4.1.2 生物学的安全性 試験方法:ISO10993 |
| 2 | 無菌性保証水準 | 無菌性保証水準(SAL): 10^{-6} | 試験方法:滅菌バリデーション基準又はこれと同等の海外の基準(EN又はISO11135) |
| 3 | 残留エチレンオキシドガス濃度の限度値 | 25 μ g/g以下 | 試験方法:ISO10993-7 |
| 4 | 腐食抵抗性(金属材料の場合) | 金属部位に腐食の兆候を認めない。 | 試験方法:ISO10555-1附属書A |

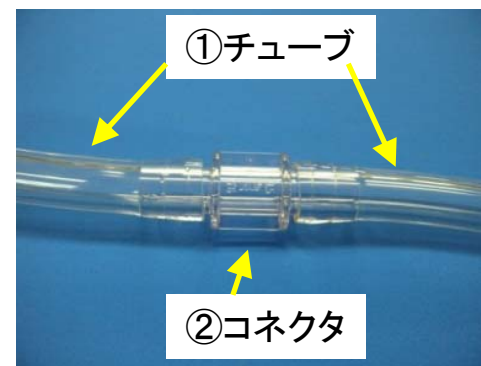
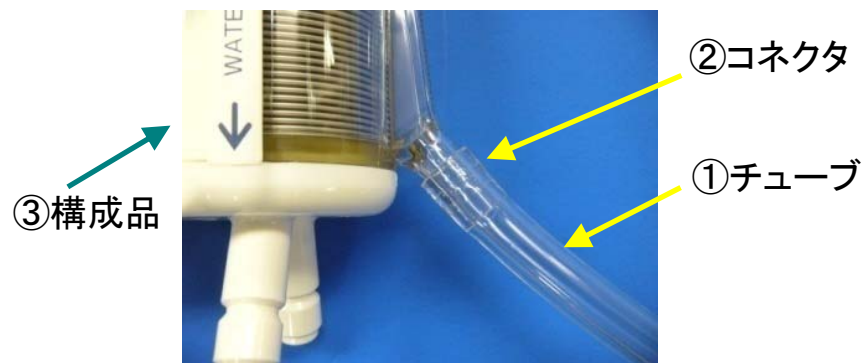
1)陽性を示す場合においては、各生物学的安全性試験における許容値、幅等の具体的な基準を設定することが必要となる。

設計管理と承認事項の関係

<人工心肺回路のチューブとコネクタの事例>



人工心肺回路の全体(例)



今回の事例の対象： チューブとコネクタ

設計管理と承認事項の関係

<人工心肺回路のチューブとコネクタの事例>

| 要求事項 | | 関連する部材 | 要求事項に影響する設計要素 (金属部材は購入、樹脂部材は全て社内成形と仮定) | | | 承認事項 | |
|-------|---|--------|--|-------------|--------------------|----------------|--|
| | | | 形状、寸法 | 原材料 | 製造工程 | 品目仕様 | 形状・寸法 |
| 4.1.1 | 無菌性保証水準の担保 | 全体 | 形状 | 滅菌バッグ | 製造環境／滅菌条件 | 無菌性保証水準 | |
| - | パイロジェンフリー | 全体 | | | 製造工程(洗浄方法/水質) | | |
| 4.1.2 | 生物学的安全性の担保 | 全体 | | 樹脂の種類 | 成形／製造用物質 | 生体適合性 | |
| 4.1.3 | 残留EO | 全体 | 形状(複雑さ) | 樹脂の種類 | 滅菌条件／荷置期間 | 20mg/医療機器 | |
| 4.2.1 | 接続部の引張り強度 | ①② | コネクタの形状(太さ) チューブの形状(内径、 外径(肉厚)) | 樹脂の種類／(接着剤) | 成形機、計測方法、計測頻度、組立工程 | 接続部の引張り強度 | コネクタの形状(太さ) チューブの形状(内径、 外径(肉厚)) |
| 4.2.2 | 耐圧性 | ①② | コネクタの形状(太さ) チューブの形状(内径、 外径(肉厚)) | 樹脂の種類／(接着剤) | 成形機、計測方法、計測頻度、組立工程 | 耐圧性 | コネクタの形状(太さ) チューブの形状(内径、 外径(肉厚)) |
| 4.2.3 | チューブの形状(つぶれていないこと) | ① | チューブの形状(内径、 外径(肉厚))、 “チューブはつぶれていないこと”の記載 | 樹脂の種類 | 成形機、計測方法、計測頻度 | | チューブの形状(内径、 外径(肉厚))、 “チューブはつぶれていないこと”の記載 |
| 4.3.1 | 個別機能品の要求事項 【詳細記載の場合】 例 人工肺の場合は適切なガス交換ができることなど | ③ | 形状(中空系寸法など) | 樹脂の種類／(接着剤) | 成形機、計測方法、計測頻度、組立工程 | 人工肺の場合はガス交換能など | 形状(中空系寸法など) |
| 4.3.2 | 個別機能品の要求事項 【簡略記載の場合】 既承認申請書の記載のとおり | ③ | 既承認申請書の承認範囲 | 既承認申請書の承認範囲 | 既承認申請書の承認範囲 | 既承認申請書の記載のとおり | 既承認申請書の記載のとおり |

機器の性能重視の品目仕様特定

品目仕様の設定根拠(STED説明)事例 <人工心肺回路のチューブとコネクタの事例>

STED3.5 品目仕様の設定根拠(例)

本品の使用目的を達成し、品質、安全性及び有効性の観点を考慮し、当該品目の各部の機能ごとに必要な技術要件を表にまとめた。なお、接合部に用いる接着剤については、原材料欄に規定。

| 部位 | 期待する各部の機能 | 技術要件 (検証試験の内容) | 関連する部材 | 承認事項として規定していく内容 | |
|------|------------------------------|--|--------|------------------------------|---------|
| | | | | 品目仕様 | 備考 |
| チューブ | 各構成品と確実に接続でき、耐圧性があり、循環に耐えうる | 使用時に外れないこと | ①② | 接続部の引張り強度 | |
| | | 使用時の回路内圧力に耐えること | ①② | 耐圧性 | |
| | | 嵌合性 | ①② | | 形状欄にて規定 |
| | | つぶれないこと | ① | | 形状欄にて規定 |
| コネクタ | 各構成品と確実に接続でき、耐圧性がある | 使用時に外れないこと | ①② | 接続部の引張り強度 | |
| | | 使用時の回路内圧力に耐えること | ①② | 耐圧性 | |
| | | 嵌合性 | ①② | | 形状欄にて規定 |
| 各構成品 | 個別に品目仕様を設定する(若しくは既承認品目を使用する) | 【詳細記載の場合】 例 人工肺の場合は適切なガス交換ができること など | ③ | 【詳細記載の場合】 例 人工肺のガス交換性能 など | |
| | | 【簡略記載の場合】 既承認申請書の記載のとおり | ③ | 【簡略記載の場合】 既承認申請書の記載のとおり | |
| 全体 | 無菌性 | 無菌性保証水準の担保 | 全体 | 無菌性保証水準 | |
| | 生体適合性 | 生物学的安全性の担保 | 全体 | 生体適合 | |
| | 残留EO | 残留EOの濃度が限度値を越えないこと | 全体 | 20mg/医療機器 | |

※1)人工心肺回路の一般的な技術要件を、設計のインプット情報としてとらえ、品目仕様の設定が必要と思われる内容を抜粋して説明をした事例です。品目仕様への設定は、部品の構成、製造工程における管理方法などにより異なるため、上記に限定されるものではありません。

※2)承認基準ありの場合は、要求事項全てにて、要否とその理由説明が必要。

申請書における品目仕様欄の記載例 ＜人工心肺回路の事例＞

| 品目仕様 | | |
|-------|------------|--|
| 4.1.1 | 無菌性保証水準の担保 | 薬食監麻発第0330001号，平成17年3月30日，“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 第四章 第4 滅菌バリデーション基準”に適合すること。無菌性保証水準は 10^{-6} とする。 |
| 4.1.2 | 生物学的安全性の担保 | JIS T0993-1 に規定する生物学的安全性評価を行ったとき、陰性であること ¹⁾ 。 |
| 4.1.3 | 残留EO | ISO 10993-7に従って測定するとき、残留EO値は20mg/医療機器を越えないこと。 |
| 4.2.1 | 接続部の引張り強度 | 血液経路の接続部は、ONの引張強度をかけるとき、15秒間以上はずれないこと。 (品目毎に適切な値を設定する) |
| 4.2.2 | 耐圧性 | 血液経路の空気を除去した後、水を用いて取扱い説明書に示された最大圧の○倍の圧又は最大圧が指定されていない場合には○kPaの圧をかけ、取扱い説明書に示された時間又は最大使用時間が指定されていない場合には6時間保ち、目視で検査するとき、水漏れを生じないこと。 (品目毎に適切な値を設定する) |

1)陽性を示す場合においては、各生物学的安全性試験における許容値、幅等の具体的な基準を設定することが必要となる。

※構成部品（人工肺、血液濃縮器等）の品目仕様については別途、適切に記載すること