

製造販売承認申請に係る 「原材料記載」に関する説明会

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医療機器審査部 鈴木由香

(2006. 8. 8)

説明内容

1. 原材料記載の意義
2. 製造販売承認申請資料と審査の基本的考え方
3. 原材料記載要領について

1. 原材料記載の意義

質問1:なぜ、原材料を記載するのか。

- 申請された医療機器がどのような原材料からできているのかを明確にするため。

質問2:

なぜ、申請された医療機器がどのような原材料からできているか明確にしなければいけないのか。

- 原材料が変わることで、何が変わる？

有効性の面から考える

■ 原材料が変わると、性能が変わる

例)

- カテーテルの原材料の変更:カテーテルの強度向上、柔軟性の向上 (ポリウレタン⇔シリコーン)
- 安定性の向上 (ポリウレタンへの紫外線吸収剤の追加、変更)
- 生体適合性の向上 (機器表面へのコーティングの追加、変更)

安全性の面から考える

■ 原材料が変わると安全性に影響がある

■ 生物学的安全性

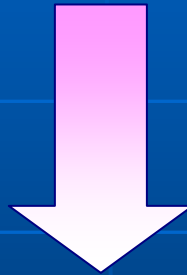
- 溶出量が変わる:塩化ビニルの可塑剤であるDEHPを変更→精巣毒性のリスクの低減
- アレルギーのリスクの低減:天然ゴム→合成ゴム
- 金属の毒性のリスク:触媒の使用など

■ 機械的安全性

- 強度の変化:バルーンカテーテルの接着剤の変更
- 柔軟性の変化:原料化学物質の配合比の変更

結論1

原材料が変わる



有効性への影響？

安全性への影響？



2. 製造販売承認申請資料と審査 の基本的考え方

製造販売承認申請資料

■ 構成：

- 承認申請書
- 添付資料概要(平成17年度よりSTED導入)
- 添付資料
- 参考資料

承認申請書と添付資料

承認申請書

- 類別
- 名称
- 使用目的、効能又は効果
- 形状・構造及び原理
- 原材料又は構成部品
- 品目仕様
- 操作方法又は使用方法

申請品目の特定

添付資料

有効性:

性能、効能効果、使用方法を裏付ける資料、臨床試験成績

安全性:

電気的安全性、機械的安全性、生物学的安全性、放射線その他の安全性、臨床試験成績

品質:

品質を担保する試験等

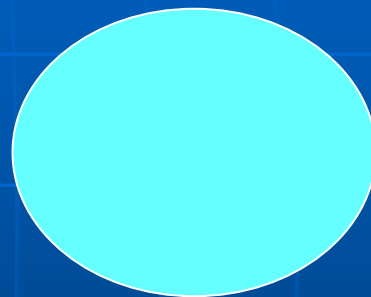
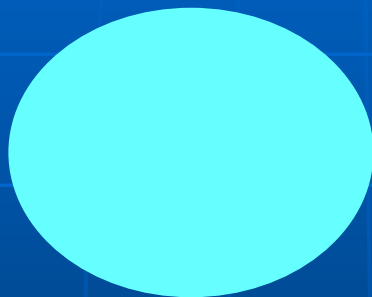
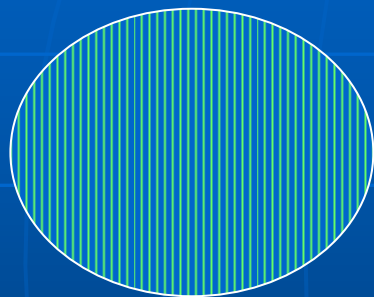
根拠データ

承認申請書と添付資料

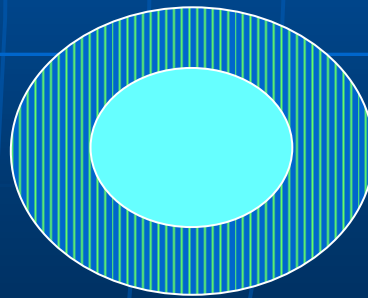
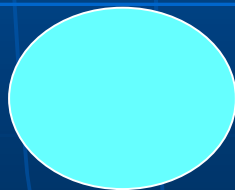
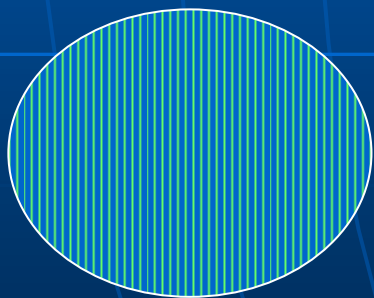
承認申請書

添付資料

承認の可否



可



不可

承認申請書と添付資料

(原則)

- 承認申請書で品目を十分に特定すれば、添付すべき根拠データは少なくなる場合がある。
- 広い範囲で承認取得したければ、示すべき範囲も広くなる。

例:

- ・複数の疾患に用いる機器:各疾患での有効性及び安全性の証明が必要
- ・原材料の特定が不十分:原材料の範囲での有効性及び安全性の証明が必要

承認審査の基本的考え方

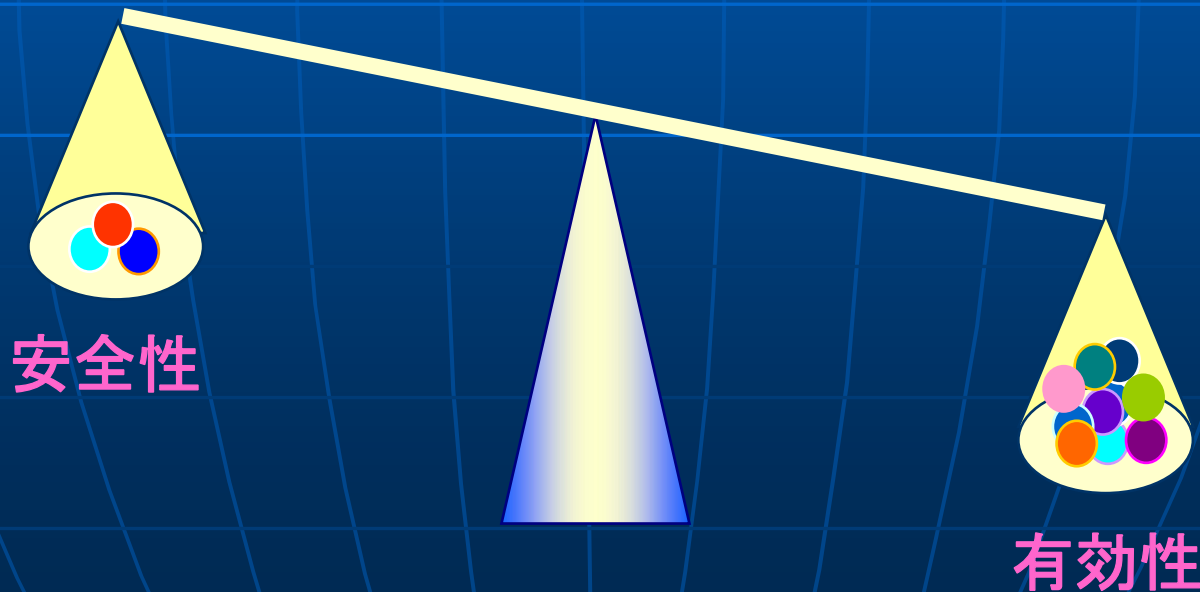
- 申請書で、申請範囲を確認し、申請範囲における有効性、安全性及び品質を評価する。



原材料記載のみ特別ではない

有効性と安全性

審査では、申請資料に基づき、**有効性・安全性**のリスクベネフィット バランスを評価し、使用目的又は効能・効果、操作方法、使用方法、使用上の注意の妥当性が判断される。



結論(2)

- 原材料の範囲で有効性・安全性を担保する資料が必要
 - 原材料の特定が不十分: 広い範囲での有効性及び安全性の確認が必要
 - 原材料特性が十分: 限定された範囲での有効性及び安全性データ

原材料を実際に使用する範囲に特定することが現実的



原材料の特定の方法は？

3. 原材料記載要領について

原材料記載 参考資料

ISO/TC194国内委員会作成：記載案

平成11年3月29日

国立医薬品食品衛生研究所 Web saite にて公表

- 原材料特定に関する基本的な考え方と金属、高分子材料に関する原材料記載方法を示したもの

問題点

- (1) 記載案であった
- (2) 原材料毎の記載要領がなかった
- (3) 記載例がなかった

医療用具の有効性、安全性評価手法
に関する国際ハーモナイゼーション研
究「医療用具の製造(輸入)承認申請
書における原材料記載について」の
報告書の送付について

事務連絡 医療機器審査No.19

平成16年11月15日

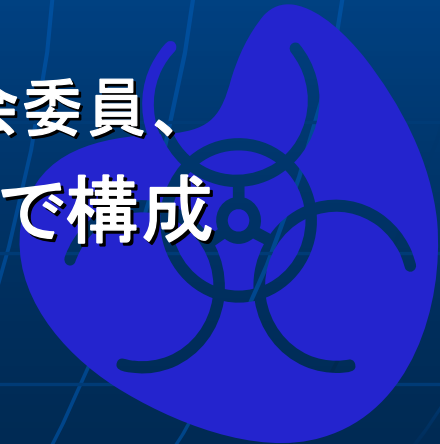
検討の母体

厚生科学研究

「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究」

の一環としての分担研究として、平成13年度より実施

研究者、試験機関関係者、ISO国内委員会委員、
日医機協・ACCJ・EBC関係者で構成



ISO/TC194国内委員会作成：記載案
平成11年3月29日
国立医薬品食品衛生研究所 Web site



医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際
ハーモナイゼーション研究「医療用具の製造(輸入)承認
申請書における原材料記載について」の報告書の送
付について

事務連絡 医療機器審査No.19
平成16年11月15日



改訂のポイント

原材料特定に関する基本的考え方の変更はない

より使用者に利用されるように、

- 案から事務連絡へ
- 原材料毎の記載要領を記載
- 参考となる公的規格を記載
- 記載例

平成13年から厚生科学研究として、医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーションを目的とした研究を行ってきたが、今般、その研究のうち「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」について別添のとおり取りまとめられたので、参考までに送付する。今後申請される医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料の記載方法については、本報告書を参考に記載するよう、貴管下関係団体及び関係事業者に周知をお願いしたい。

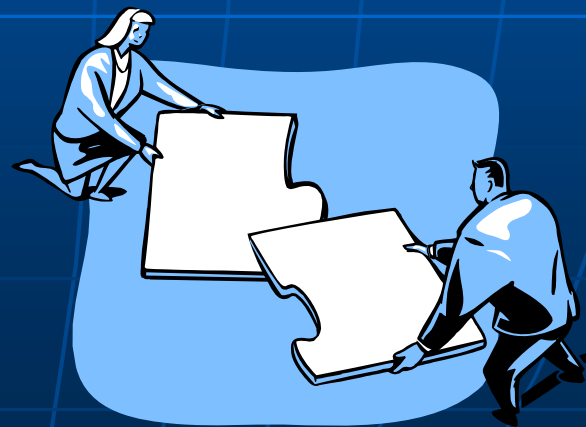
記載の意義と目的

- 医療用具の有効性、安全性及び品質を担保するためには、製品の設計から製造、市販後に至る全ての段階における総合的な品質システムの構築が必須である。
- 申請書において申請品目がどのような原材料を用い、どのような製造工程と検査、確認を経て出荷されるのかが、適切に特定され、添付資料では申請書中で特定された当該申請品目の有効性、安全性及び品質が科学的データに基づいて評価される。
- このため、当該申請品目の各部位に用いられている材料を特定し、それらの材料に必要な品質や特性を規定することは、承認申請書その他項の記載と同様、当該申請品目の有効性、安全性及び品質を担保するうえで重要な意義を持つ。

記載に関する原則

- 医療用具の原材料特定に関する国際規格は存在しない。
- 関連する国際規格として、ISO10993-18を参考に原材料を特定するために十分な情報を承認申請書原材料欄に記載することを原則とする。
- 必要に応じて物理的・力学的特性についても記載する

本記載要領は原材料記載をこの要領に完全に一致させることを目的としてものではなく、適切な理由を踏まえたとうえで、柔軟に活用されるべきものである。



一般的な記載要領の原則(1)

- 医療機器は多様であるので、原材料の特定あるいは品質・特性の規定に必要なレベルも多様にならざるを得ない。
 - 当該医療機器の人体侵襲の度合い
 - その機器の臨床上の人体接触期間
 - その機器の性能を発揮するのに必要な材料の特性に応じて、適切な記載とする。

一般的な記載要領の原則(2)

- 原材料の品質や特性が当該医療機器の性能・有効性・安全性・品質に重要な影響をもたらす可能性がない部品に使用される原材料について:
 - 一般名並びに化学名及び／又はCAS番号以外の情報を記載する必要はない

一般的な記載要領の原則(3)

- 人体や体液に直接接触する部品の原材料、中でも、インプラント機器や長期留置機器、繰り返し血液等に接触する機器の原材料については、特に、生物学的安全性に関連することから、配合情報などの科学的特性に関する情報が重要である。
- 機器の使用時に応力がかかる部品の原材料については、特に機械的及び物理的特性に関する情報が重要である。

例： 特に形状記憶合金の特性を利用した製品等は、AF
温度等、特性の規定が必要

一般的な記載要領の原則(4)

- 原材料の品質や特性が当該医療機器の性能・有効性・安全性・品質に重要な影響をもたらす可能性がある部品に使用される原材料について：
 - 一般名並びに化学名及び／又はCAS番号以外に必要な情報を記載する必要がある。
 - (1) 化学的・物理的特性そのものを規定する方法
 - (2) 製品名、製造番号等で規定する方法
 - (3) 公的規格によって規定する方法
 - (4) 原材料マスターファイル番号で規定する方法
 - (5) これらの組み合わせ

対象となる原材料

熱硬化性樹脂及び2液性ポリウレタン

記載オプション

クラス分類

規 格 項 目		クラスⅡ			クラスⅢ、Ⅳ					
		1	2	3	1	2	3	4	5	
定 性 情 報	A. 一般名または通称	○	○	○	○	○	○	○	○	
	B. 一般的な化学情報									
	1. 化学名	-	△	△	△	△	△	△	△	
	2. CAS番号、USAN名、化審法届出番号	-	△	△	△	△	△	△	△	
	3. 構造式	-	-	○	-	○	○	○	○	
	4. 分子量、その他	-	-	○	-	-	-	○	○	
	5. 低分子量成分量	-	-	-	-	-	-	○	○	
	6. 水溶性成分量	-	-	-	-	-	-	○	○	
	C. 原材料製造者等からの情報									
	1. 製造業者名	-	○	-	-	○	○	-	-	
	2. 製品名(または商品名)	-	○	-	-	○	○	-	-	
	3. 製造番号あるいは記号	-	△	-	-	△	△	-	-	
	4. 原材料規格、製品仕様	-	○	○	-	○	○	○	○	
	5. 添加剤成分の種類と配合量*1	-	○	○	-	○	-	○	-	
	D. 公的規格名と番号									
	1. JIS、ISOおよびASTMの医療用具材料規格	○*2	-	-	○*2	-	-	-	-	
2. JP、USP、EPの医療用具又は医薬品規格	-		-	-		-				
3. その他の公的規格	-		-	-		-				
E. マスターファイル登録番号	-		-	-		-				
F. 化学分析										
1. 有機溶媒抽出物の同定と定量	-	-	-	-	-	○	-	○		
2. 材料化学試験	-	-	-	-	-	○	-	○		
3. ポリマー構造の解析	-	-	-	-	*3	*3	*3	*3		

○:記載が必須 △:該当する場合に記載する

*1 造影剤等の製品機能に必要な添加剤、重点剤、着色剤を含めて記載する。

*2 公的規格及びマスターファイル登録番号のいずれか又は両者を記載する。

*3 構造式が記載できない場合に行う。

注意事項

(1) 化学的・物理的特性そのものを規定する方法

熱硬化性樹脂及び2液性ポリウレタン

規 格 項 目		クラスⅡ			クラスⅢ、Ⅳ				
		1	2	3	1	2	3	4	5
定 性 情 報	A. 一般名または通称	○	○	○	○	○	○	○	○
	B. 一般的な化学情報								
	1. 化学名	—	△	△	△	△	△	△	△
	2. CAS番号、USAN名、化審法届出番号	—	△	△	△	△	△	△	△
	3. 構造式	—	—	○	—	○	○	○	○
	4. 分子量、その他	—	—	○	—	—	—	○	○
	5. 低分子量成分量	—	—	—	—	—	—	○	○
	6. 水溶性成分量	—	—	—	—	—	—	○	○
	C. 原材料製造者等からの情報								
	1. 製造業者名	—	○	—	—	○	○	—	—
	2. 製品名(または商品名)	—	○	—	—	○	○	—	—
	3. 製造番号あるいは記号	—	△	—	—	△	△	—	—
	4. 原材料規格、製品仕様	—	○	○	—	○	○	○	○
	5. 添加剤成分の種類と配合量*1	—	○	○	—	○	—	○	—
	D. 公的規格名と番号								
	1. JIS、ISOおよびASTMの医療用具材料規格	○*2	—	—	○*2	—	—	—	—
	2. JP、USP、EPの医療用具又は医薬品規格		—	—		—	—		
3. その他の公的規格	—		—	—		—			
E. マスターファイル登録番号	—		—	—		—			
F. 化学分析									
1. 有機溶媒抽出物の同定と定量	—	—	—	—	—	○	—	○	
2. 材料化学試験	—	—	—	—	—	○	—	○	
3. ポリマー構造の解析	—	—	—	—	*3	*3	*3	*3	

○:記載が必須 △:該当する場合に記載する

*1 造影剤等の製品機能に必要な添加剤、重点剤、着色剤を含めて記載する。

*2 公的規格及びマスターファイル登録番号のいずれか又は両者を記載する。

*3 構造式が記載できない場合に行う。

(2) 製品名・製造番号等で規定する方法

熱硬化性樹脂及び2液性ポリウレタン

規 格 項 目		クラスⅡ			クラスⅢ、Ⅳ				
		1	2	3	1	2	3	4	5
定 性 情 報	A. 一般名または通称	○	○	○	○	○	○	○	○
	B. 一般的な化学情報								
	1. 化学名	—	△	△	△	△	△	△	△
	2. CAS番号、USAN名、化審法届出番号	—	△	△	△	△	△	△	△
	3. 構造式	—	—	○	—	○	○	○	○
	4. 分子量、その他	—	—	○	—	—	—	○	○
	5. 低分子量成分量	—	—	—	—	—	—	○	○
	6. 水溶性成分量	—	—	—	—	—	—	○	○
	C. 原材料製造者等からの情報								
	1. 製造業者名	—	○	—	—	○	○	—	—
	2. 製品名(または商品名)	—	○	—	—	○	○	—	—
	3. 製造番号あるいは記号	—	△	—	—	△	△	—	—
	4. 原材料規格、製品仕様	—	○	○	—	○	○	○	○
	5. 添加剤成分の種類と配合量*1	—	○	○	—	○	—	○	—
	D. 公的規格名と番号								
	1. JIS、ISOおよびASTMの医療用具材料規格	○*2	—	—	○*2	—	—	—	—
	2. JP、USP、EPの医療用具又は医薬品規格		—	—		—	—	—	
3. その他の公的規格	—		—	—		—	—		
E. マスターファイル登録番号	—		—	—		—	—		
F. 化学分析									
1. 有機溶媒抽出物の同定と定量	—	—	—	—	—	○	—	○	
2. 材料化学試験	—	—	—	—	—	○	—	○	
3. ポリマー構造の解析	—	—	—	—	*3	*3	*3	*3	

○:記載が必須 △:該当する場合に記載する

*1 造影剤等の製品機能に必要な添加剤、重点剤、着色剤を含めて記載する。

*2 公的規格及びマスターファイル登録番号のいずれか又は両者を記載する。

*3 構造式を記載できない場合に記す。

(3) 公的規格によって規定する方法

金属

規 格 項 目		クラスⅡ～Ⅳ		
		1	2	3
定 性 情 報	A. 一般名または通称	○	○	○
	C. 原材料製造者等からの情報			
	1. 製造業者名	—	○	—
	2. 製品名(または商品名)	—	○	—
	3. 製造番号あるいは記号	—	○	—
	4. 原材料規格、製品仕様	—	○	—
	D. 公的規格名と番号			
	1. JIS、ISOおよびASTMの医療用具材料規格	○	—	—
	2. JP、USP、EPの医療用具又は医薬品規格		—	—
	3. その他の公的規格		—	—
	E. マスターファイル登録番号		—	—
	F. 金属材料についての一般的な情報			
	1. 化学成分	—	○	○
	2. 機械的性質	—	—	○
	3. 金属組成	—	○	○
	4. 熱処理・加工の履歴	—	—	○

○:記載が必須

(4) 原材料マスターファイル番号で規定する方法

軟質ポリ塩化ビニル

規 格 項 目		クラスⅡ			クラスⅢ、Ⅳ			
		1	2	3	1	2	3	4
定 性 情 報	A. 一般名または通称	○	○	○	○	○	○	○
	B. 一般的な化学情報							
	1. 化学名	○	○	○	○	○	○	○
	2. CAS番号、USAN名、化審法届出番号	△	△	△	△	△	△	△
	3. 構造式	—	○	○	—	○	○	○
	4. 分子量、その他	—	—	○	—	—	○	○
	C. 原材料製造者等からの情報							
	1. 製造業者名	—	—	—	—	○	—	—
	2. 製品名(または商品名)	—	—	—	—	○	—	—
	3. 製造番号あるいは記号	—	—	—	—	○	—	—
	4. 原材料規格、製品仕様	—	○	○	○	○	○	○
	5. 添加剤成分の種類と配合量*1	—	○	—	—	○	○	—
	D. 公的規格名と番号							
	1. JIS、ISOおよびASTMの医療用具材料規格	○*2	—	—	○*2	—	—	—
	2. JP、USP、EPの医療用具又は医薬品規格		—	—		—	—	—
3. その他の公的規格	—		—	—		—	—	
E. マスターファイル登録番号		—	—		—	—	—	
定 量 情 報	F. 化学分析							
	1. 有機溶媒抽出物の同定と定量	—	—	○	—	—	○	
	2. 材料化学試験	—	—	○	—	—	○	
	3. ポリマー構造の解析	—	*3	*3	—	*3	*3	*3

○:記載が必須 △:該当する場合に記載する

*1 造影剤等の製品機能に必要な添加剤、重点剤、着色剤を含めて記載する。

*2 公的規格及びマスターファイル登録番号のいずれか又は両者を記載する。

*3 構造式が記載できない場合に行う。

(5)これらの組合せ

熱硬化性樹脂及び2液性ポリウレタン

規 格 項 目		クラス II			クラス III、IV					
		1	2	3	1	2	3	4	5	
定 性 情 報	A. 一般名または通称	○	○	○	○	○	○	○	○	
	B. 一般的な化学情報									
	1. 化学名	-	△	△	△	△	△	△	△	
	2. CAS番号、USAN名、化審法届出番号	-	△	△	△	△	△	△	△	
	3. 構造式	-	-	○	-	○	○	○	○	
	4. 分子量、その他	-	-	○	-	-	-	○	○	
	C. 原材料製造者等からの情報									
	1. 製造業者名	-	○	-	-	○	○	-	-	
	2. 製品名(または商品名)	-	○	-	-	○	○	-	-	
	3. 製造番号あるいは記号	-	△	-	-	△	△	-	-	
	4. 原材料規格、製品仕様	-	○	○	-	○	○	○	○	
	5. 添加剤成分の種類と配合量*1	-	○	○	-	○	-	○	-	
	D. 公的規格名と番号									
	1. JIS、ISOおよびASTMの医療用具材料規格	○*2	-	-	○*2	-	-	-	-	
	2. JP、USP、EPの医療用具又は医薬品規格		-	-		-	-			
3. その他の公的規格	-		-	-		-				
E. マスターファイル登録番号	-		-	-		-				
F. 化学分析										
1. 有機溶媒抽出物の同定と定量	-	-	-	-	-	○	-	○		
2. 材料化学試験	-	-	-	-	-	○	-	○		
3. ポリマー構造の解析	-	-	-	-	*3	*3	*3	*3		

○:記載が必須 △:該当する場合に記載する

*1 造影剤等の製品機能に必要な添加剤、重点剤、着色剤を含めて記載する。

*2 公的規格及びマスターファイル登録番号のいずれか又は両者を記載する。

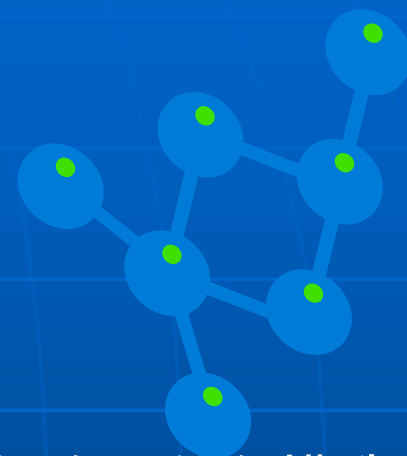
*3 構造式が記載できない場合に行う。

一般的な記載要領の原則(5)

- 記載目的と記載に関する原則を理解して、原材料欄を記載する必要がある。
- 具体的な記載要領が以下の部に記載されている場合は、それを参考にする。具体的な記載要領が記載されていない場合であっても、記載の考え方を基本として適切な例を参考に記載する。

記載要領概要(1)

- 一般名又は通称
- 一般的な化学情報
 - 化学名
 - CAS番号、USAN名、化審法届出番号
 - 構造式: 高分子化合物においては架橋など3次元的な構造や共重合体を適切に示す方法がないため、通常用いられる置換基「R」、反復ユニット数「m、n」などを用いた略式記載方法等で当該原材料の主要骨格構造を一般的な化学情報として記載することもできる。
 - 分子量、その他: 分子量と相関性の高い重合度、メルトフローレートやメルトインデックス等の流れ性、熔融解粘度、溶液粘度、膨潤係数を用いてもよい。
 - 低分子量成分量
 - 水溶性成分量



記載要領概要(2)

■ 原材料製造業者からの情報

- 製造者名
- 製品名
- 製造番号あるいは記号
- 材料規格、製品仕様
- 添加剤成分の種類と配合量: 原材料に添加(又は配合)されている添加剤(又は配合剤)(たとえば、酸化防止剤、UV吸収剤、安定剤、可塑剤、色素・含量、充填剤など)の種類と添加(又は配合)量について記載可能な情報は全て記載し、それらを特定する。

■ 公的規格名と番号



記載要領概要(3)

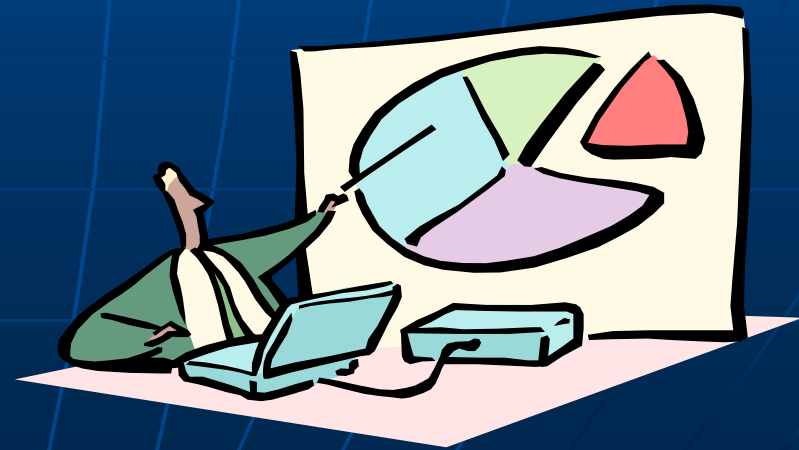
- マスターファイル登録番号

従来は、PP、PE、PVCについてのマスターファイルであった。

現在範囲を拡大することを厚生労働省が検討中。

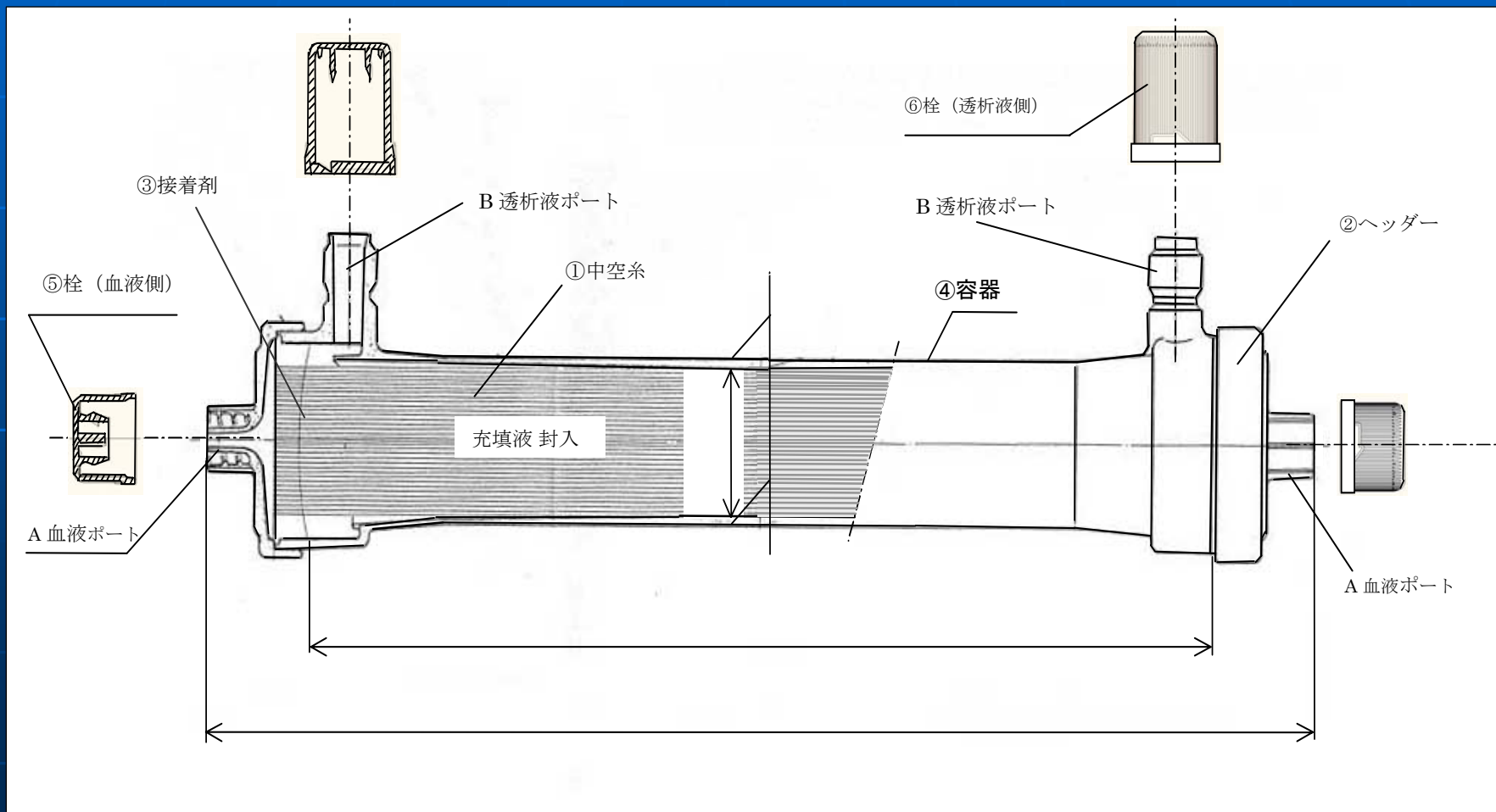
- 化学分析

- 溶媒抽出物などの同定と定量: 有機溶媒による抽出物のHPLC/MS分析等によって主なピークの同定をし、その量と定量する。
- 材料化学試験
- ポリマー構造の解析



ダイアライザー(例示)

形状及び寸法



記載の手順

1. 原材料を記載すべき部位の明確化

- ①中空糸
- ②ヘッダー
- ③接着剤
- ④容器
- ⑤栓

2. 部位毎に人体侵襲の程度、人体接触時間、性能への寄与の程度を勘案して、必要な記載レベルを検討する

- ①～④ クラスⅢ
- ⑤ 接触なし

3. 記載要領、記載例を参考に記載する

留意点1

- 原材料記載の目的は原材料を特定することである。
- 当該事務連絡の記載方法は記載要領の参考のために提示したものであり、完全に一致させることを目的としているものではない。
- 以上をふまえ、当該事務連絡に従えない場合であっても、原材料を特定するのに適切なものであることを説明できれば受け入れることは可能。

留意点2

- 当該原材料が使用されている部位に注意する
 - クラスⅢ、Ⅳの医療機器であっても、当該原材料が使用されている部位が生体に非接触であったり、生体に対するリスクがクラスⅡであることもある。
 - 使用されている部位のリスクに応じた特定のレベルでよい

留意点3

- 公的規格と番号で特定しようとする場合の留意点
 - 金属は材料自体の公的規格が存在するものが多い。
 - 高分子化合物については、材料自体の公的規格はほとんど存在しない。
 - 高分子化合物で、公的規格と番号で特定する場合は、その公的規格が材料自体を特定しているものであるかを確認する必要がある。(多くの場合、試験方法の公的規格であり、試験法は特定されていても、その試験を行った際の基準値が設定されていないため、このような公的規格のみで原材料を特定することは困難である)

留意点4

- 原材料記載要領には、部品に対する記載例は載せられていない。部品を原材料として受け入れている場合の記載については、医療機器製造メーカーの実際の受け入れ工程、受け入れ検査等を確認したうえで、原材料としてどのような特定の方法があるのかを、個別に判断する必要がある。

留意点5

- 添加剤成分の種類と配合量について情報が得られない場合は、「(2)製品名、製品番号等で規定する方法」で記載とし、製造者名、製品名、(製造番号あるいは記号)、原材料規格、製品仕様及び原材料変更ないことを原材料製造元との契約等で担保されていることが必要。
 - 原材料欄において必要な情報は、使用される原材料が市販後も変わらないとする情報であることから、添加剤等の詳細が明確でない場合であっても、製品名等で物が特定できれば、受け入れることが可能であると考える。

留意点6

- 記載要領に従って記載できない場合は、個別の対応が必要。
 - 製造業者が、原材料をメーカーに注文するとき何が必要条件としているのか、原材料受け入れに際して何を確認しているのか。以上をふまえ、適切な記載を検討する。
 - わからない時は、個別に審査担当に相談

最後に！

- 安全でより良い医療機器をより早く医療現場へ提供するために、皆様のご協力が必要です。
- 不明点、疑問点等ございましたらお尋ねください。

