

人工肺承認基準における技術基準

1. 適用範囲

この基準は、開心術時、呼吸不全及び心肺不全の治療を適応とし、滅菌済みで単回の、血液への酸素付加及び血液からの二酸化炭素除去を目的とする体外式膜型人工肺 及びヘパリン使用体外式膜型人工肺（以下、人工肺という。）のうち、既存品と同等性を有するものに適用する。

抗血栓性を期待したコーティングを施した人工肺の場合、既に承認された人工肺と同一原材料のコーティングを施したものに限る。

ただし、以下のコーティングを施した場合は、本基準の適用外である。

－薬理効果（抗血栓性を除く）を期待したコーティング。

－既に承認されたコーティング原材料とは異なる化学構造式からなるコーティング。

－既に承認されたコーティングとは異なる効能・効果を期待したコーティング。

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。

- ・ **JIS T 3230:20XX** 人工肺
- ・ **JIS T 3231:20XX** 人工心肺回路用貯血槽
- ・ ~~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~~

3. 定義

3.1 人工肺

肺の呼吸機能（ガス交換機能）の補助又は代用として設計された体外循環用機器をいう。ガス交換機能を有するもの、~~ガス交換機能とのほか、熱交換機能の両方を有するもの、貯血槽の機能を有するもの~~ 及び血液フィルタ機能のうちいずれか、又は両方を有するものがある。

また、貯血槽及び3.49に示す構成部品を有するものがある。

例示

- ① ガス交換機能を有するもの
- ② ガス交換機能 と及び 熱交換機能 ~~の両方~~ を有するもの
- ③ ガス交換機能及び血液フィルタ機能を有するもの
- ④ ガス交換機能、熱交換機能及び血液フィルタ機能を有するもの
- ⑤ 上記①、~~②~~ から④に加えて貯血槽、構成部品、及び 貯血槽と構成部品の両方を有するもの

3.2 血液経路

臨床で使用する間、人工肺の血液が通過する部分をいう。

3.3 試験用血液

ヒト、ウシ又はブタから採取して、ヘパリン 抗凝固 処理した全血又は これを 生理食塩液で希釈した 血液もの をいう。

3.4 ガス経路

臨床で使用する間、人工肺のガスが通過する部分をいう。

3.5 熱交換器

本基準においては人工肺の熱交換機能を有する部分に該当し、循環中の血液又はプライミング液の温度を制御する部分をいう。

3.6 熱交換性能係数、R

熱交換器の水流入口と人工肺の血液流入口の温度差に対する人工肺の血液流入口と血液流出口との血液の温度差の比率をいう。計算式は以下のとおりである。

$$R = \frac{B_{To} - B_{Ti}}{W_{Ti} - B_{Ti}}$$

ここに B_{To} : 人工肺の血液流出口における血液の温度(°C)

で、

B_{Ti} : 人工肺の血液流入口における血液の温度(°C)

W_{Ti} : 熱交換器の水流入口における水の温度(°C)

3.7 構成血液フィルタ

凝血塊、血液の組織片、空気そく(塞)栓などの粒子をろ過することを目的とした部分をいう。

3.8 ろ過効率

血液模擬液から、粒子を除去する血液フィルタの性能で、百分率(%)で示す。

3.79 構成部品

人工肺に接続され、通常使用者によって分離できない部品をいう。血液ガス性状を測定するためのサンプリングライン(チューブに活栓が付いているもの)や貯血槽内の過陽圧状態を防ぐためのライン(チューブに陽圧開放弁が付いているもの)等がある。

3.810 操作可変範囲

機器の機能に影響を及ぼす制御部分の設定をいう。

3.911 血小板減少率

人工肺を組込んでいる回路に含まれている血小板の経時的な減少率から、人工肺を使わない同様の対照回路での減少率を引いた数値の経時変化をいう。

3.102 血しょう(漿)遊離ヘモグロビン生成濃度

人工肺を組込んでいる回路のに含まれている血しょう(漿)遊離ヘモグロビンの経時的な濃度変化と、人工肺を使用しない同様の対照回路での濃度の差異の経時変化をいう。

3.13 溶血指数、NIH

100 L の送血後に排出された血しょう（漿）遊離ヘモグロビン量をいう。計算式は以下のとおりである。

$$NIH(g/100L) = \Delta f_{Hb} \times V \times \frac{100 - Hct}{100} \times \frac{100}{Q \times t}$$

ここで、 Δf_{Hb} ： サンプリング間における血しょう（漿）遊離ヘモグロビン濃度 (g/L) の増加量

V ： 循環血液量 (L)

Q ： 流量 (L/min)

Hct ： ヘマトクリット値 (%)

t ： サンプリング間隔 (min)

3.14 白血球減少率

人工肺を組み込んでいる回路のに含まれている白血球の経時的な減少率から、人工肺を使用しない同様の対照回路での減少率を引いた数値の経時変化をいう。

3.15 残血量

プライミング量と排出した血液量との差をいう。

3.16 血液模擬液

血液を模擬するために粘度を $2.0 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ (2.0 cP) ~ $3.5 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ (3.5 cP) の間に調整して準備した試験液をいう。

3.17 対照人工肺

試験に使用するために同一の使用目的で既に承認されている類似の人工肺をいう。

3.18 表示

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 及び若しくは 包装に貼付 又は印刷 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。

3.19 コーティング

原材料を製品表面に物理的又は化学的に接着させる又は染み込ませることをいう。また、構成部品として混合する処理も含む。

ただし、以下を施した場合は、本基準の適用外である。

— 薬理効果（抗菌性、抗血栓性を含む）を期待したコーティング。

— 既に承認されたコーティング原材料とは異なる化学構造式からなるコーティング。

— 既に承認されたコーティングとは明らかに異なる効能・効果を期待したコーティング。

4. 要求事項

人工肺には、ガス交換機能 ~~を有するもの、ガス交換機能と~~ に 熱交換機能 ~~の両方を有するもの及び貯血槽の機能、血液フィルタ機能~~ を有するものがあり、対象となる製品の機能に応じて、以下の要求事項の適応非適応を定めること。なお、貯血槽及び構成部品に関する要求事項は 4.6 に従うこと。

また、試験は臨床で使用する状態に近い状態で行えばよく、例えば、ガス交換機能、熱交換機能、血液フィルタ機能、貯血槽及び構成部品の全ての機能を有する製品（一体型製品）においては、妥当な理由がある場合、全てが組み付けられた状態で試験を行えばよい。

4.1 物理的又は化学的要求事項

日本工業規格 JIS T 3230（人工肺）の 5.4.2 「物理的特性」による。

4.2 生物学的要求事項

日本工業規格 JIS T 3230（人工肺）の 5.4.1 「生物学的特性」による。

4.3 性能に関する要求事項

日本工業規格 JIS T 3230（人工肺）の 5.4.3 「性能特性」による。

なお、性能特性の同等性は、以下に示す既承認品の各性能値を比較対照として、JIS T 3230 に示された試験により、以下の基準を用いて適合性を判断するものとする。測定値は、最大 推奨血液流量で測定した値を用い、以下の基準を全て満たすこと。なお、臨床試験を目的として製造 販売 業者が指定した血液流量の操作可変範囲が、既承認品の範囲（0.1～8.0 L/min）から外れる場合は、本基準に適合しないものとする。

a) ガス交換能及び経時的性能変化

JIS T 3230 の 5.4.3.1 によるガス交換能及び 5.4.3.4.7 による経時的性能変化は酸素及び二酸化炭素を 6 時間後に測定を行うとき、各測定時間のガス交換能は単位流量あたりのガス移動量（単位：mmL/min/L）で示したとき、酸素にあつては 45 mL/min/L 以上、二酸化炭素にあつては 38 mL/min/L 以上であること。そのときのガス流量は、血液流量と同一流量（ $V/Q=1.0$ ）とする。

$$\text{単位流量あたりの酸素移動量 (mL/min/L)} = \left(\frac{SaO_2 - SvO_2}{100} \times 1.34 \times Hb + 0.00314 \times (PaO_2 - PvO_2) \right) \times \frac{Qb}{100} \times \frac{1}{Qb^2}$$

【参考（計算式）】

SaO ₂	: A 側血液酸素飽和度 (%)
SvO ₂	: V 側血液酸素飽和度 (%)
PaO ₂	: A 側血液酸素分圧 (mmHg)
PvO ₂	: V 側血液酸素分圧 (mmHg)
Hb	: ヘモグロビン濃度 (g/dL)
Qb	: 血液流量 (mL/min)
1.34	: ヘモグロビン酸素容量 (mL/g)
0.00314	: 酸素溶解度 at 37°C (v%/mmHg)
Qb ²	: 単位血液流量 (L)

$$\text{単位流量あたりの炭酸ガス移動量 (mL/min / L)} = \frac{C_v\text{CO}_2 - C_a\text{CO}_2}{100} \times \frac{Q_b}{100} \times \frac{1}{Q_{b2}}$$

$C_v\text{CO}_2$: V 側血液二酸化炭素ガス含量 (mL/dL)

$C_a\text{CO}_2$: A 側血液二酸化炭素ガス含量 (mL/dL)

Q_b : 血液流量 (mL/min)

Q_{b2} : 単位血液流量 (L)

b) 熱交換能係数

JIS T 3230 の 5.4.3.2 による熱交換能係数は、~~6.6~~ 時間後に測定を行うとき、0.43 以上であること。このときの冷温水流量は、最大 推奨冷温水流量とする。

4.4 コーティングに関する要求事項

コーティングを有する場合は、使用期間におけるコーティングの耐久性を評価する。

4.4.5 製造販売業者から提供される情報

製造販売業者は、別に定める事項（法定表示事項）以外に、以下の情報を提供する。

4.4.5.1 製品

人工肺には、次の事項を表示する。

- a) 血液、ガス、及び 水の流れ方向（必要な場合）
- b) 貯血槽の 最小および操作最大及び最小 貯血量（該当する場合）

4.4.5.2 包装に表示する情報

4.4.5.2.1 一次包装

一次包装には、次の事項を表示する。

a) 内容物

b) 品番

e) 無菌性及び非発熱性に関する記載

d) 有効使用 期限

e) バッチ、ロット、又はシリアル番号

f) “使用前に取扱説明書をお読み下さい” 情報提供文書を確認する” の記載、又は同等の内容の記載

g) 特別な取扱い、又は保管条件

h) “再使用禁止” の旨 (“ディスポーザブル” の表現を除く)

4.4.5.2.2 二次包装

二次包装 の場合 には、次の事項を表示する。ただし、二次包装を用い ず ないで、一次包装を最小販売単位の包装として用いる場合は、次の事項を一次包装に表示する。

a) 製造販売業者の氏名 又は名称、及び住所

b) 内容物（入数を含む）

e) 品番

dc) 無菌性及び非発熱性に関する記載

ed) 有効使用 期限

fe) 特別な取扱い、保管条件又は開こん（梱）に関する指示

4.45.3 添付文書に記載する情報 情報提供文書

流通単位ごとに、一次の情報を記載した“添付文書”を 附属 用意する。

a) 製造販売業者の氏名 又は名称、住所及び電話番号又はファックス番号

b) 品番 販売名

c) 必要な附属 機器 品

d) 必要な特別又は独自の手順に 関する についての 指示（該当する場合）

e) 補助又は操作用装置での人工肺の設置方向

f) チューブ接続の設置、種類、及び締付け

g) 追加の 流 入口 ポート 又は 流 出口 ポート の位置及び目的

h) 熱交換器（熱交換器部分）のプライミング及び操作手順

i) プライミング手順

j) 血液、ガス、水の流れ方向

k) 通常使用時の一般的な操作手順

l) 人工肺の術中交換に関する推奨手順

m) 最 高 大 推奨血液流量及び最 低 小 推奨血液流量

n) 一体型貯血槽を含む血液経路における最大 及び使用時 血液容量、最小血液 容量

o) 最大及び最小ガス流量

p) 熱交換能係数 （性能評価は6時間で実施されている旨を記載）

q) 気泡除去性能

qr) 残血量

rs) ガス交換能 （性能評価は -6 時間 を超えるガス交換機能については確認されていない で実施されている旨を記載）

st) 血液経路、水経路、及びガス経路における圧力限度 —(最高使用圧力)—

tu) 要求に応じて、次の事項を提供できるという記載

1) 滅菌方法

2) 血液経路 に使用されている原 の材料リスト

3) 半透膜の血しょう漏れに関するデータ（該当する場合）

4) 臨床使用を目的として 製造 販売 業者が指定 した する意図した臨床用途の 最大血液流量 における での 血液経路 の圧力損失

5) 臨床使用を目的として 製造 販売 業者が指定 した する意図した臨床用途の 最大血液及びガス流量 における での ガス経路 の圧力損失

6) 血球損傷に関する情報

7) 人工肺からの微粒子放出に関する情報

8) 提供されたデータの許容 範囲 差

~~注記1 4.4.1~4.4.3の要件は、JIS T 0307に指定する適切な記号を使用することによつてこれに替えてもよい。~~

~~注記2 JIS T 0307に規定する主な記号の例を表1に示す。~~

~~表1—JIS T 0307に規定する主な記号の例~~

滅菌済み	再使用禁止	製造番号又は製造記号	使用期限	注意、添付文書参照
STERILE		LOT		

4.45.4 ~~添付文書で目立つように提供しなければならない情報~~ **情報提供文書に記載される重要情報**

次の情報は、**添付文書内**で、目立つように記載する。

- a) 圧力限度
- b) 流量限度
- c) 血液量限度
- d) 他の機器の制限

4.56 包装

4.56.1 一次包装

一次包装は、~~使用前に容易に破れるおそれなく、~~微生物の侵入を防止することができ、通常の手扱い、輸送及び保管中に、~~内容製品を適切に保護でき~~ **るものとするなければならない**。~~一次包装は、~~一度開封したら ~~包装は~~簡単に再シールできず、開封されたことが **容易明確に分から判断でき**なければならない。

4.56.2 二次包装

二次包装は、~~通常の手扱い、輸送及び保管中に内容製品を保護~~ **するために十分強いものとする** ~~できる強度がなければならない~~。

4.67 その他

4.67.1 貯血槽（適用される場合）

貯血槽を有するものについては、~~日本工業規格~~ JIS T 3231 (~~人工心肺回路用~~ 貯血槽)の ~~54.1~~ 「生物学的特性」、~~54.2~~ 「物理的特性」、及び ~~54.3~~ 「性能特性」による。

なお、貯血槽の性能の同等性は、以下に示す既承認 **・認証** 品の各性能値を比較対照として、JIS T 3231 に示された試験により、以下の基準を用いて適合性を判断するものとする。測定値は、~~最高~~ **大** 推奨血液流量で測定した値を用い、以下の基準を全て満たすこと。なお、臨床試験を目的として製造 ~~販売~~ **・** 業者が指定した血液流量の操作可変範囲が既承認 **・** ~~認証~~ **・** 品の範囲 (0.1~8.0 L/min) から外れる場合は、本基準に適合しないものとする。

JIS T 3231 (人工心肺回路用貯血槽) の 5.4.2 「物理的特性」及び 5.4.3 「性能特性」は、以下に示した事項を満たすこと。

- a) 物理的特性 (ソフトバッグ静脈血リザーバ及びシールドハードシェルリザーバの血液経路の耐圧性)
 - ・既承認・認証品 目の規定値の 1.5 倍の圧に耐えること。
 - ・陽圧開放弁を設置するなど、陽圧がかからない構造となっている貯血槽においては、その旨を説明すること。
- b) 性能 (ポリリューム表示、気泡除去性能、消泡特性)
 - ・ポリリューム表示：貯血槽に目盛りが施されていること。
 - ・気泡除去性能及び消泡特性：空気を混入した血液を試験液とし、製造販売業者が規定した最大流量で 60 分間循環させ、泡立てた血液が貯血槽よりあふれ出ないこと。

4. 6.7.2 構成部品 (適用される場合)

構成部品を有するものについては、次の耐圧試験及び接続性試験に適合すること。

a) 耐圧試験

構成部品を人工肺に組み付けた状態で、最 高 大 使用圧力の 1.5 倍の圧力にて 6 分 間保持し、構成部品自体及び構成部品と人工肺の接続部から漏れが無いこと。

b) 接続性試験

構成部品と人工肺の接続部は、15 N の引張強度をかけるとき、15 秒間 以上 はずれないこと。

附属書 (参考)

参考規格

- ~~ISO 7199:1996, Cardiovascular implants and artificial organs - Blood-gas exchanger (oxygenators)~~
- ~~ISO 15674:2001, Cardiovascular implants and artificial organs - Hard-shell eardiotomy/venous reservoir systems (with/without filter) and soft venous reservoir bags~~
- ~~JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価—第1部：評価及び試験~~
- ~~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~~
- ~~ISO 10993-11 Biological evaluation of medical devices — Part 11: Tests for systemic toxicity~~
- ~~平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号「医療用具の製造(輸入)承認申請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。)~~
- ~~平成17年3月30日付け薬食監麻発第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。)~~
- ~~平成10年3月31日付け医薬審第353号「エチレンオキシ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。)~~