

医療機器と医薬品（生物製品を含む）を 組み合わせたCombination Productsに 関する議論

科学委員会医療機器専門部会
鄭 雄一

総論

---FDAの例を参考に---

<http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/default.htm>

Combination Products とは

1. 2つまたはそれ以上の規制製品で構成される製品。物理的、化学的またはその他の方法で組み合わせられ、もしくは混合され、単一体として生産される医薬品＋機器、機器＋生物製品、医薬品＋生物製品、医薬品＋機器＋生物製品
2. 単一のパッケージと一緒に包装またはユニットとして包装され、医薬品と機器、機器と生物製品、または生物製品と医薬品から構成される2つまたはそれ以上の別々の製品
3. 次のような場合の別々に包装される医薬品、機器、生物製品
一緒に使用することを意図し、意図する使用、適応、または効果を達成するためにその両方を必要とする、そして製品の承認に関して意図する使用、剤形、投与経路、または用量の重要な変更を反映させるため、既承認の製品表示の変更を必要とする
4. Investigationalの医薬品、機器、生物製品に関しては省略

Combination Products の例

1の例

- 治療薬と結合したモノクローナル抗体
- 医薬品または生物製品で被覆または充満した機器
 - ✓ 医薬品溶出ステント、ステロイド被覆リード線、抗菌被覆カテーテル、殺精子薬塗布コンドーム
 - ✓ 細胞成分を含む皮膚代替物、成長因子を含む人工埋込材
- プレフィルドシリンジ、インスリン注入ペン、定量吸入器、経皮パッチ

2の例

- 送達機器とともに包装される医薬品または製品
- 外科用器具、滅菌布、局麻あるいは抗菌綿棒を含む外科用トレー

3の例

- 光感作薬剤と活性化レーザー／光線源
- イオントフォーシス薬剤送達パッチとコントローラー

どこで審査を行うか

「主要な作用モード」(Primary mode of action, PMOA)により審査の所管が決まる

- 「作用モード」の定義: 製品が意図する治療効果または治療作用を達成する手段
Combination Productsは2つ以上の規制製品で構成され、またそれぞれの構成成分がそれらの作用モードに貢献しているため、Combination Productsは一般的に2つ以上の作用モードを持つ
- 「治療効果」「治療作用」の定義: 病気を診断、治癒、緩和、治療もしくは予防する
かもしくは身体の構造または機能に影響を与える意図のCombination Productsの
効果または作用
- 「主要な作用モード」の定義: Combination Productsの最も重要な治療作用を与え
る単独の作用モード
「最も重要な治療作用」の定義: Combination Products全体の意図する治療効果
に対して最大の貢献を与えると考えられる作用モード

米国では、「Combination Products部」が責任をもって判断

どこで審査を行うかの例

■ 薬剤溶出ステント

- 主要な作用モード: ステントが動脈を開くこと
- 二次的な作用モード: 薬剤が動脈の炎症と再狭窄を防ぐこと

→ 医療機器として審査

■ 薬剤溶出ディスク

- 主要な作用モード: 脳腫瘍に対する化学療法
- 二次的な作用モード: 機器による薬剤の局所送達

→ 医薬品として審査

各論

---本邦での審査例を参考に---

抗菌性換気用気管チューブ

■ 品目の概要

- 呼吸管理に用いられる気管内チューブに、挿管時におけるチューブへの微生物の付着を抑制することを目的に親水性銀コーティングを施している
- 銀のもつ抗菌性により、人工呼吸器関連肺炎（VAP）の発症率の低減、発症期間の遅延を意図

■ 海外における使用状況

- 承認・使用状況：米国 2007年 510(k)取得；他、カナダ（2007）、メキシコ（2009）、韓国（2009）
- 販売数：26834本
- 不具合及び有害事象：0.034%（カフの収縮拡張不良、チューブ折れ、コネクタ外れなど）

抗菌性換気用気管チューブ

■ 審査における主な論点

- 銀コーティングの安全性: 細胞毒性試験において、仕様の範囲内にもかかわらず細胞毒性が見られている
 - 他の生物学的安全性試験、動物を用いた試験の結果では異常所見は見られていない。また、実際の製品では使用量はこれよりも低く、臨床試験成績、市販後臨床使用を含めて銀に由来すると思われる有害事象なし
 - ただし、仕様に設定している銀コーティング量が実際のコーティング量の範囲よりも広いことから、安全性を担保する上では、銀コーティング量の規格値を、実コーティング量へ狭めることが望ましいと判断。しかしながら、現状の製造方法では規格値を厳密に設定困難。早急に本品の銀含有量の規格値の幅を見直し、銀コーティングの影響を市販後調査において情報収集することで許容。
- 銀コーティングの有効性: インビトロ実験、動物実験ともに、気管チューブ表面への微生物付着の抑制効果が見られているが、動物での使用模擬試験は長期間行っていない。仕様最低値の長期的な有効性の十分なエビデンスがない。
 - 安全性において述べた、銀含有量の規格値の範囲の見直しにおいて、長期的な抗菌性能が確認されている範囲に調整すべき

抗菌性換気用気管チューブ

- 臨床試験(単盲検比較対照試験)
- 実施施設: 米国およびカナダ54施設
- 対象患者: 24時間以上の人工呼吸を要すると予測される18歳以上の患者
- 症例数: 有効性試験 766例 vs 743例
安全性試験 968例 vs 964例
- 主要評価項目: 微生物学的VAP
- 副次評価項目: 臨床的VAP、微生物学的VAP発症までの期間、挿管後10日間での微生物学的VAP発症率、死亡率など
- 結果: 有意差が出たのは、微生物学的VAP、微生物学的VAP発症までの期間、挿管後10日間での微生物学的VAP発症率のみで、臨床的VAPではでなかった

抗菌性換気用気管チューブ

■ 審査における主な論点

● 主要評価項目を微生物学的VAPとしたことについて

- ✓ 臨床現場への外挿が容易なのは臨床的VAP
- ✓ しかし、臨床的VAPは、感染以外のノイズを拾いやすい

→ 本品が、気管チューブ表面での微生物の増殖を抑制することにより効果を発揮することから、それを直接確認できる指標である微生物学的VAPの発症率を主要評価することはおおむね妥当とした。

● 死亡率や、臨床的VAPに有意差ができなかった点

- ✓ 重篤な疾患を併発していることが多く、臨床的VAPに感染以外の原因が入っている可能性
- ✓ 臨床試験のデザインが十分な検出力を有していない可能性

→ 临床上の有用性は期待できるが、死亡率や臨床的VAPの低減が観察されなかったため、VAP発症リスクの高い患者を選択する

- ✓ 長期的な挿管による呼吸管理が必要な患者
- ✓ 添付文書で、死亡率低下、臨床的VAPの低下は見られていないので、リスクベネフィットを勘案し適切に使用する旨を添付文書で注意喚起
- ✓ 通常行う感染予防措置を軽減することなく使用する旨を添付文書で注意喚起

感染症治療は目的としないが、抗菌性を前提に使用することを容認

承認条件

- 国内医療環境での有効性・安全性は未確認
 - 有効性と安全性を確保するためには患者を適切に選択することが必要
- 製造販売後、一定の症例数に達するまでの間は、全症例を対象として使用成績調査を実施。安全性・有効性に関する情報を収集し、必要により適切な措置を講じる

総合評価

- 使用目的
 - 微生物学的確定診断に基づくVAPの発症率の低減と発症の遅延を期待して、親水性銀コーティングを施した気管チューブ
 - 挿管時間が24時間以上と推定かつ、VAP発症のおそれがある患者
 - 気管内に挿入し、気道を確保するために使用
- 再審査
 - 新性能医療機器
 - 再審査期間 3年

抗菌性創傷被覆・保護材

- 使用目的: 感染を引き起こす可能性が高く、滲出液を伴う創傷部位に使用
 - 製品概要
 - 繊維状カルボキシシルメチルセルロースナトリウムのナトリウムイオンを銀イオンで部分的に置換して製造した不織布。
 - 滲出液を吸収保持してゲルを形成し、創部を外部から保護し、自然治癒力を促進させる湿潤環境を形成。
 - 滲出液を吸収・保持した際、その被覆材内の滲出液中に銀イオンを遊離し、存在する細菌に対して抗菌効果を示す
 - 臨床試験(単盲検比較対照試験)
 - 対象患者: 褥瘡を有する患者49例
 - 有用以上の判定は95.9%だったが、コントロール群との有意差はでなかった。
 - 審査における主な論点【私見】
 - 臨床試験で抗菌効果は証明されなかったものの、抗菌剤による細胞毒性を疑わせる創傷治癒遅延の報告なく、有害事象に問題なし。
 - 非臨床で被覆材の抗菌効果を確認している。
- Probable benefitで評価。ただし、臨床的創感染を明らかに有する患者には慎重使用する旨、添付文書に明記。

骨セメントと抗生物質の組み合わせ

■ 使用目的

人工関節置換術における感染症抑制

■ 審査における主な論点 【私見】

- 感染症抑制は確認されていない
 - 起炎菌の同定と、感受性テストを行わない抗生物質の投与は、耐性菌の発生や、アレルギーのリスクを正当化できない可能性
 - 感染合併症のない、初回の人工関節置換術に予防的に投与するには、無理がある
- 感染症発症事例の、再置換に限定する方向で検討。

主要な作用モードに基づく分類の考え方 (HIFUと他の医薬品との組み合わせ)

【私見】

組み合わせ	詳細な機序	主要な作用モードに基づく分類の考え方
HIFU単独	熱もしくはキャビテーションなどの機械作用により細胞死を実現	機器
マイクロバブルを増感剤に用いたHIFU	マイクロバブルを用いて局所的な超音波熱変換効率を高め、治療の選択性を高めたHIFU	機器
HIFU Blood Brain Barrier open治療	HIFUの機械的作用により、一時的にBBBに隙間を明け、脳血管から脳組織への薬剤送達効率を向上	医薬品
SonoDynamic Therapy	PhotoDynamicTherapyの超音波版。薬剤単体では作用が無い、もしくは少ない。超音波で活性化された薬剤が作用。	医薬品
超音波血栓溶解 (tPAの効果増強)		医薬品
超音波血栓溶解 (マイクロバブル利用)	マイクロバブルにより局所的体積振動を励振し、血栓を機械的に破砕	機器
温度感受性DDS	“温度が上がると薬剤を放出するキャリア”+“局所的な超音波照射による温度上昇”を組み合わせた治療	医薬品
シェルを圧壊させるDDS	キャビテーションなどの作用により薬剤キャリアを破壊してキャリア内部の薬剤を放出	医薬品

主要な作用モードに基づく分類の考え方 (人工骨と他の医薬品の組み合わせ)

【私見】

組み合わせ	詳細な機序	主要な作用モード に基づく分類の考え方
人工骨＋抗菌物質	人工骨による欠損部の補てんと治癒の補助	機器
人工骨＋骨形成誘導薬剤 (薬剤が溶出)	人工骨による欠損部の補てんと薬剤による骨再生促進	医薬品
人工骨＋骨形成誘導薬剤 (薬剤固定)	人工骨による欠損部の補てんと薬剤による骨再生促進	医薬品
人工骨＋幹細胞	人工骨による欠損部の補てんと幹細胞による骨再生促進	医薬品

流通形態と規制区分

例) “線維芽細胞増殖因子製剤”+“人工皮膚”の組み合わせ使用

【私見】

	個別製品流通	Pre-Mix製品製造販売
製造販売業者	<p>線維芽細胞増殖因子(医薬品) 人工皮膚(医療機器)</p>	<p>線維芽細胞増殖因子を 含浸させた人工皮膚 (医薬品) ※主要な作用モード に基づく分類</p>
医療機関	<p>医療機関での操作により 医薬品を医療機器に 含浸させて使用</p>	<p>Pre-Mix製品を そのまま使用</p>
製品の機序	人工皮膚による治癒環境の保持と薬剤による線維芽細胞増殖促進	
承認審査	いずれの製品形態でも承認審査における評価は共通	

考え方の体系化のための論点例 【私見】

- SonoDynamic Therapyのように発生する化学物質による効果発現がある場合には医薬品としての評価となることは当然であろう。ただし、PDTのような、薬剤と機器が別途流通し、使用時にCombinationで使用される製品の場合には、医薬品と医療機器、各々の承認審査が行われる。
- 物理的刺激がない限り薬剤の効能が生じない場合、たとえば効能発生が体内の限局的な部分に限られており、その他の部位では濃度が低いということが動物実験で示されていれば、そのデータに基づきヒトを用いた安全性確認に必要な科学的試験は何か？
- 人工骨＋骨形成誘導薬剤(薬剤固定)の場合も薬剤はデバイスに固定されているので、その薬剤の安全性確認には上記のような考え方が適用できるのか？