コンビネーションデバイス審査の基本的考え方

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
医療機器審査第三部

方　眞美

DIA

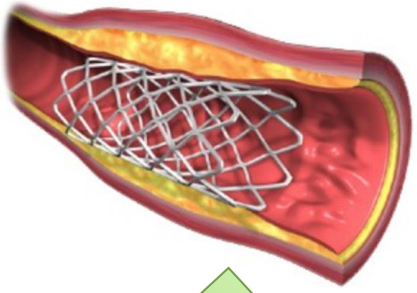
本日のAgenda

- コンビネーションプロダクトとは
- 抗菌作用物質付加デバイス審査の基本的な考え方

© 2014 DIA, Inc. All rights reserved.

コンビネーションプロダクトとはなにか？

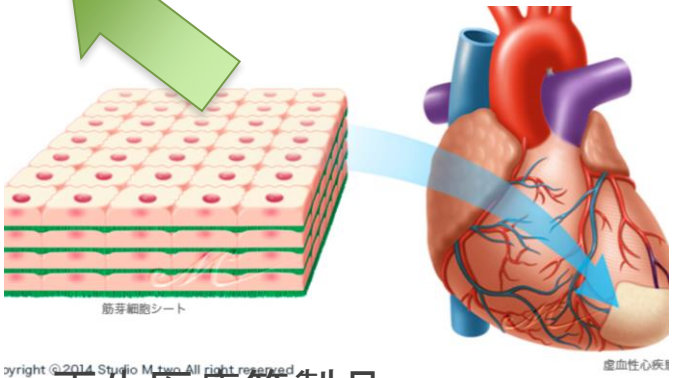
医薬品



医療機器

2つ以上が組み合わされた製品

原則として、Primary mode of actionを示すものの規制を受ける



再生医療等製品

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

コンビネーションプロダクト＝通知における定義

- 本通知は、単独で流通した場合には医薬品、医療機器又は再生医療等製品に該当することが想定される薬物、機械器具又は加工細胞等（以下「薬物等」という。）のうち、二以上の異なる種類のものを組み合わせて一の医薬品、医療機器又は再生医療等製品として製造販売する製品（以下「コンビネーション製品」という。）を対象とする。

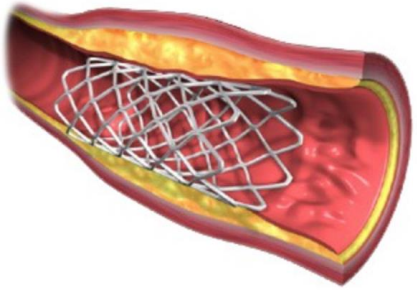
（「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」（平成26年10月24日付け薬食審査発1024第2号・薬食機参発1024第1号・薬食安発1024第9号・薬食監麻発1024第15号医薬食品局審査管理課長・大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）・医薬食品局安全対策課長・医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知。）「コンビネーション製品の承認申請における取り扱いについて」の改正等について（平成28年11月22日付け薬生薬審発1122第4号、薬生機審発1122第10号、薬生安発1122第7号、薬生監麻発1122第4号医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、医薬・生活衛生局安全対策課長、医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知）

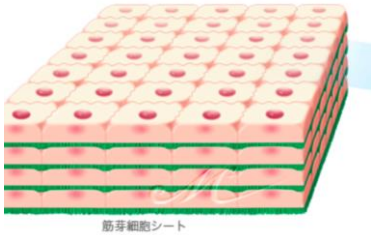
http://wwwhourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T161125I0010.pdf

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

Primary Mode of Actionとは？





使用目的に対して、効果が得られる主な作用

- 薬理作用
- 物理的作用
- 培養細胞による組織再生

例

プレフィルドシリンジ製剤：注射剤の薬理効果→医薬品

DES：金属ステントによる血管内腔拡張を維持→医療機器

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

医療機器として規制される様々なコンビネーションデバイス

- 薬剤溶出型ステント
- 薬剤塗布型バルーンカテーテル
- ステロイド塗布ペースメーカーリード
- 成長因子＋骨伝導基質
- ヘパリン塗布型バルーンカテーテル
- 抗菌作用物質＋カテーテル等

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

抗菌作用物質を付加したデバイス 審査の基本的な考え方

＜背景＞

- 一定期間あるいは恒久的に体内に挿入して使用する医療機器は、感染症の原因となりうる

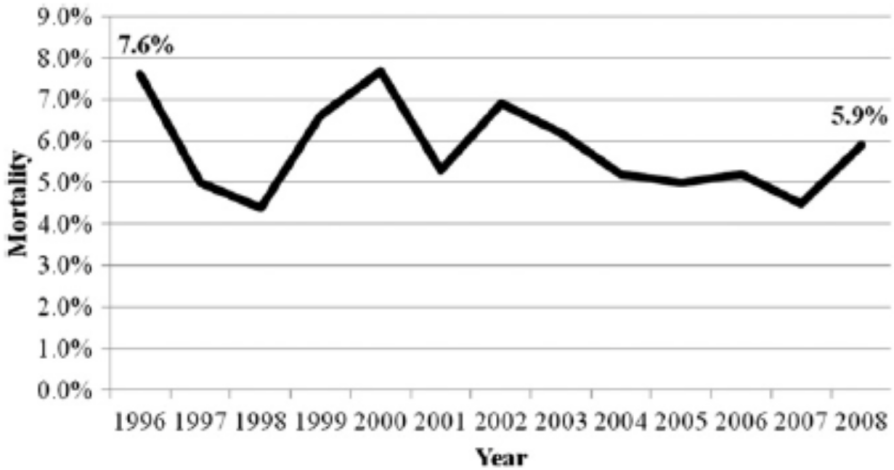
JHAIS　ICU部門　中心ライン関連血流感染　2009年4月から2015年9月データ

感染率 Central line-associated BSI rate					パーセンタイル Percentile				
ICUの種類	施設数 No. of units	感染件数 No. of CLAB	中心ライン使用日 Central line-days	pooled mean	10%	25%	50% (median)	75%	90%
JHAIS(臨床的敗血症含む)	81	490	228,287	2.1	0.0	0.9	1.7	2.7	4.7
JHAIS(臨床的敗血症無し)	81	384	228,287	1.7	0.0	1.0	2.0	3.0	5.7
NHSN Medical/surgical major teaching	358	908	800,019	1.1	0.0	0.0	0.9	1.6	2.4
Medical/surgical all others ≦ 15 beds	1,647	1,032	1,260,781	0.8	0.0	0.0	0.0	1.0	2.4
Medical/surgical all others ＞ 15 beds	807	1,752	2,132,226	0.8	0.0	0.0	0.6	1.2	2.0

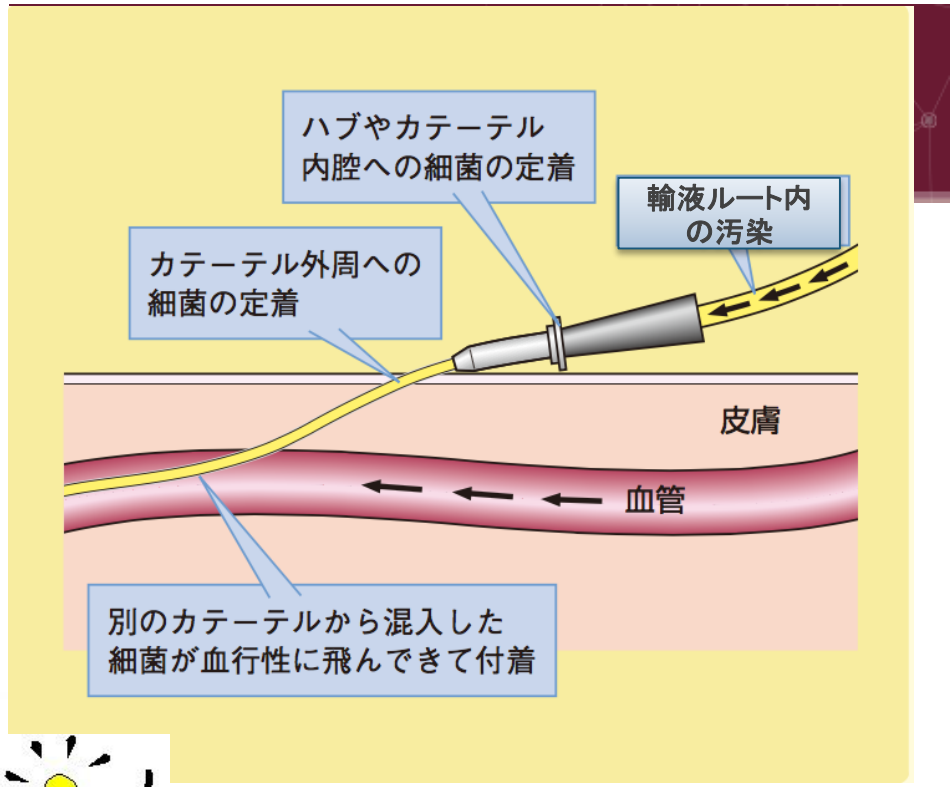
日本環境感染症学会　医療器具関連感染症サーベイランス部門
（http://www.kankyokansen.org/modules/iinkai/index.php?content_id=6）

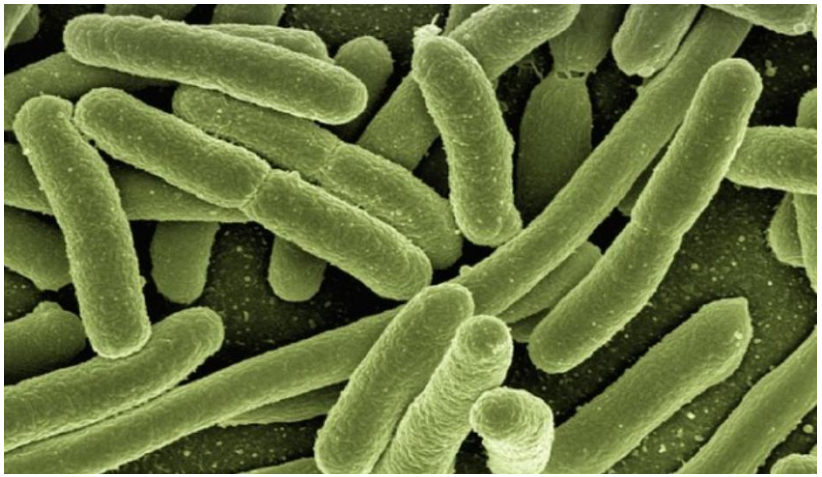
© 2016 DIA. All rights reserved.

死亡率



The United States' progress toward eliminating catheter-related bloodstream infections: Incidence, mortality, and hospital length of stay from 1996 to 2008. 2013 Am J Infect Control 41:118-121.





カテーテルに菌が
付着しないようにす
れば良いのでは？

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

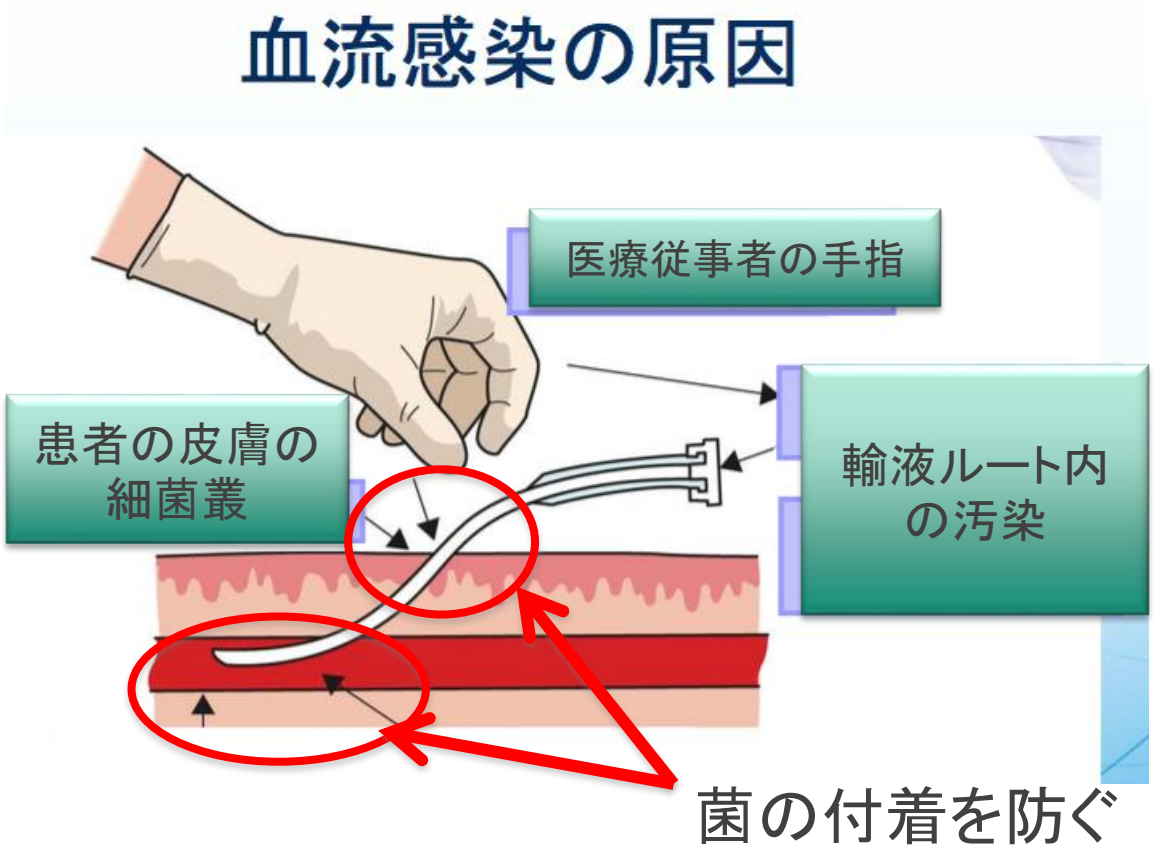
感染症発生率低減を評価された医療機器

販売名	一般名	抗菌作用物質	使用目的	臨床試験
バードアジェンドIC	抗菌性換気用気管チューブ	銀	本品は、微生物学的な確定診断に基づく人工呼吸器関連肺炎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であり、挿管時間が24時間以上と想定され、かつ人工呼吸器関連肺炎の発症のおそれがある患者の気管内に経口、経鼻的に挿入し、気道を確保するために使用する	24時間以上にわたる人工呼吸を要すると予測される患者を対象に、銀コーティングが施されていない気管チューブを対照群としたRCT（2003例登録、有効性解析：被験群766例、対照群743例）
バイオパッチCHG含浸スポンジドレッシング	穿刺部保護パッチ	クロルヘキシジングルコン酸塩（Chlorhexidine gluconate：CHG）	各種経皮デバイスの刺入創を被覆するとともに浸出液等を吸収し、保護する。また、中心静脈あるいは動脈カテーテルを挿入した患者において、カテーテル関連血流感染症（CRBSI）及び局所感染を低減する。	24時間以上CVC等の挿入を必要とする成人患者を対象とし、標準療法を対照としたRCT（687例登録、カテーテル挿入部位1699）と、同様の対象、対照で行われた1653例が登録されたRCT
CookSpectrum M/R含浸中心静脈カテーテルキット	抗菌作用中心静脈用カテーテルイントロデューサキット	ミノサイクリン、リファンピシン	本品は、中心静脈へ挿入留置し、継続的又は一時的、単独又は複数のルーメンによる薬剤（薬液）の注入、静脈圧測定、高カロリー輸液療法、採血、輸血もしくは血液製剤の輸注等を行うためのカテーテルセットである。カテーテルシャフトの内腔と表面にはミノサイクリン及びリファンピシンが含浸され、カテーテル由来血流感染症のリスクを低減する	メタアナリシス5報を含む58報の論文、ガイドラインを用いた臨床評価

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

抗菌作用物質は、医療機器関連感染症発生率を低減させられるか？

- 中心静脈用カテーテル、穿刺部保護パッチ



カテーテル関連感染症発生率低減

DIA

抗菌作用物質は、医療機器関連感染症発生率を低減させられるか？

- 縫合糸

手術因子

- 手術時手洗い、皮膚消毒、術前除毛、手術時間、予防的抗菌薬、手術室換気、器具の滅菌、異物挿入、手術手技

菌の付着を防ぐ

数多くの感染リスク因子のひとつを低減

患者因子

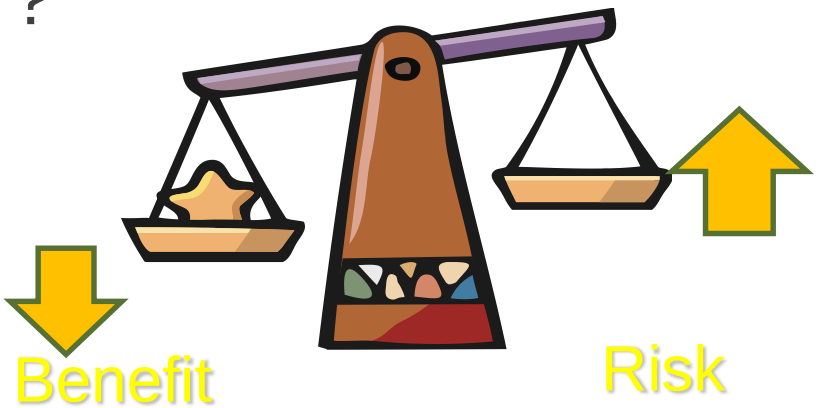
- 年齢、性別、栄養状態、糖尿病、喫煙、肥満、既にある感染巣、保菌、免疫応答、術前入院期間

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

審査はリスク・ベネフィットバランスの評価

抗菌作用物質の
ベネフィットは？

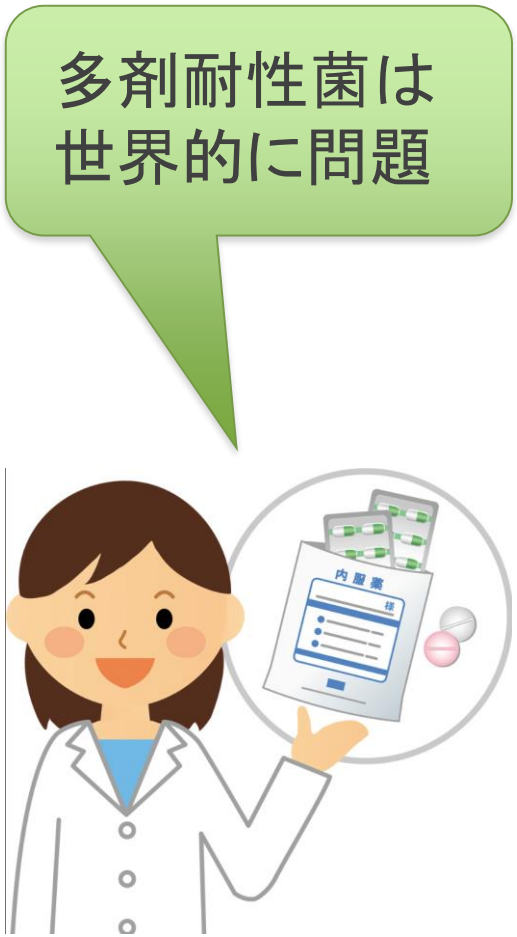


抗菌作用物質の
リスクは？

**ベネフィットがリスクを上回る
ものを承認する**

DIA

抗菌作用物質を付加したデバイス 審査の基本的な考え方　1



- 付加されている抗菌作用物質により耐性菌が生じる懸念があれば、抗菌作用により感染症発生率が低減することを示す必要がある（リスク・ベネフィットバランス）
- 使用部位に発生する感染症の原因菌に対して付加されている抗菌作用物質が有効であることを、非臨床試験により確認する。
- 原則として臨床試験において目的とする感染症の発生率低減を確認する
- 付加されている抗菌作用物質のリスク分析（医療現場でroutine使用された場合も含め）を十分に行う 。

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

DIA

抗菌作用物質を付加したデバイス 審査の基本的な考え方　２

こういう場合はどうすれば？

付加した抗菌作用物質（あるいは原材料）が
・耐性菌を生じる可能性がほとんどない
・性能上、あるいは交絡因子が多く、抗菌作用物質による感染症発生率低減の上乗せ効果は証明できない

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

薬事承認とは
ー承認拒否要件に合致しないものを承認するー

承認拒否要件（薬機法第二十三条の二の五第二項抜粋）

・申請にかかる医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき

・申請にかかる医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医療機器として使用価値がないと認められるとき

承認のための基本的考え方

申請にかかる医療機器・体外診断薬が、その申請に係る**“効能、効果又は性能”を有しており**、その“効能、効果又は性能”に比して著しく**有害な作用を有していないこと**を確認する

DIA

抗菌作用物質を付加したデバイス 審査の基本的な考え方 3

- 非臨床試験等にて対象デバイスの使用部位に発生する感染症の原因菌に対し、感染リスク因子の1つを減らすというコンセプトが達成されていることを示す。
- 目的とする感染症について、リスク因子と交絡因子を明確にし、感染症発生予防効果が期待できることを合理的に説明した上で、当該デバイスの臨床的位置づけ（デバイスのみで感染症発生率低減が困難であることの説明）を明確にする。

使用目的に感染症低減は記載できませんが、、、

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

抗菌作用物質を付加したデバイス 審査の基本的な考え方　4

- 臨床上の安全性について＝抗菌作用物質を使用することで、臨床上のリスクが増えないか

(1)基本的には臨床評価が必要

(2)抗菌作用物質が臨床上のリスクを増やさないことが原理等、合理的に説明可能であれば、臨床評価なしも可能（尿道カテーテル、気管内チューブ等）

ベネフィットが明確に示せない場合は、リスクが既存品と同等以下であることを示す

付加されている抗菌作用物質の種類、濃度によっては、耐性菌発生等のリスクが懸念される場合には、感染症発生率低減を示さなければならない

© 2015 DIA, Inc. All rights reserved.

Ask

方　眞美

ho-mami@pmda.go.jp

http://www.pmda.go.jp/