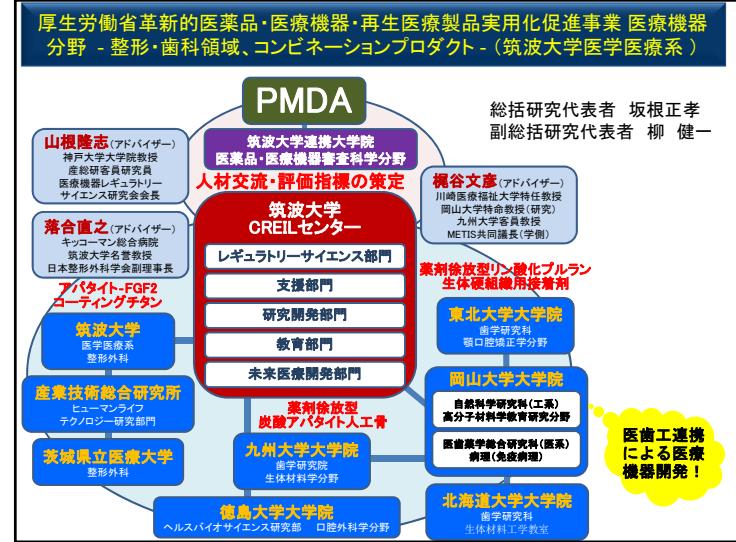


コンビネーション製品(薬物・機器組み合わせ製品)に関する体系的ガイドライン素案作成の試み

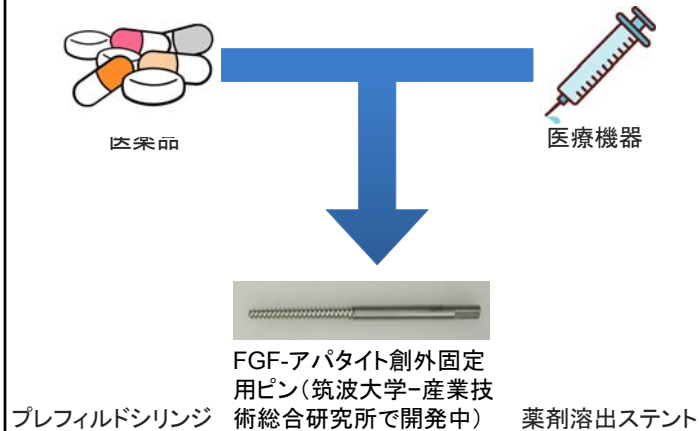
○伊藤敦夫¹, 澤田賢則², 柳健一³, 橋本幸一³, 坂根正孝³

- 1産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門
- 2筑波大学大学院人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻
- 3筑波大学医学医療系
次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センター

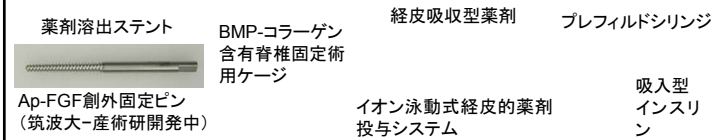
本研究は厚生労働省平成24年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 医療機器分野(実施機関:筑波大学医学医療系(整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト))により実施された。



薬物・機器コンビネーション製品とは?

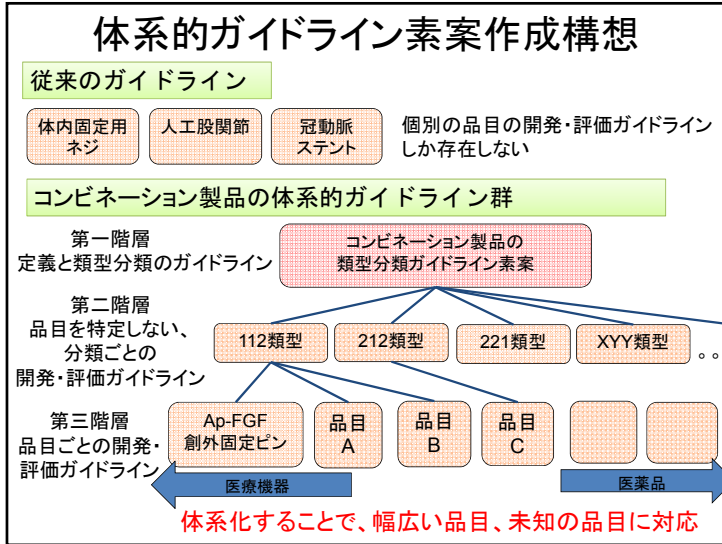


薬物・機器コンビネーション製品を取り巻く環境



- (1) 医療機器開発時の不用意な医薬品使用 (開発側)
- (2) 開発したくてもどうしたら良いか判らない (開発側)
- (3) 特定の分野以外ではまだ馴染みが薄い
- (4) 海外での先進的開発

ガイドライン作成の必要性



定義と類型分類ガイドライン素案作成 (第一階層)

方法

以下の資料を参考に検討を行った。

- 日本の医薬品および医療機器の関連法規、通知
- 米国FDAの「薬物・機器組合せ製品」に関する資料
- 欧州の「薬物・機器組合せ製品」に関する資料
- 関連学会収集資料
- 添付文書、インタビューフォーム、Package insert

コンビネーション製品の 類型分類ガイドライン素案の目的

(1) コンビネーション製品の定義の提案
我が国には定義がない。

(2) 品目によって適切な開発と規制が行われることを期待した類型分類

用語の定義の提案

- ・ 薬物
- ・ 機器
- ・ コンビネーション製品

「薬物」と「機器」の定義提案(1)

- 海外の考え方を参考に「薬物」と「機器」という新たな用語を定義

【医薬品(薬事法)】

(i) 日本薬局方に収められているもの。(ii) 人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、機械器具、歯科材料、医療用品及び衛生用品(以下「機械器具等」という。)でないもの(医薬部外品を除く。)(iii) 人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、機械器具等でないもの(医薬部外品及び化粧品を除く。)

【薬物】

人の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること又は人の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことができる(目的とする)物であって、その主たる作用が薬理学的作用、免疫学的作用、代謝に依存する作用によるもの。

「薬物」と「機器」の定義提案(2)

- 海外の考え方を参考に「薬物」と「機器」という新たな用語を定義

【医療機器(薬事法)】

人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等であって、政令で定めるもの。

【機器】

人の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること又は人の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことができる(目的とする)物であって、その主たる作用が薬理学的作用、免疫学的作用、代謝に依存する作用のいずれにもよらないもの。

コンビネーション製品の定義提案

(FDAでの定義を参考に定義した)

薬物、または、成分・作用等が薬物として分類されるべき物質と機器の2つ、または、それ以上の組合せからなる製品で、次のようなものをいう。

1. 物理的、化学的、または、それ以外の方法、もしくは混合で組合わされ単一の製品として存在するもの
⇒薬剤溶出性ステント、FGF-アパタイト創外固定用ピン
2. 単一の製品ではないが、一つのユニットとして包装され、同時使用、もしくは、順次使用を意図されて製造されたもの
⇒プレフィルドシリンジ
3. 単一の製品ではなく、別々に包装されているが、それぞれが同時使用、もしくは、順次使用を意図されて製造されたもの
⇒MRIと造影剤

コンビネーション製品の類型分類(第一階層)

分類項目の内容

- A) 薬物と機器の分離可能かどうか
- B) 機器の目的・作用がPrimary Mode of Actionであるか、Secondary Mode of Actionであるか
- C) 薬物の目的・作用がPrimary Mode of Actionであるか、Secondary Mode of Actionであるか
- D) 機器部が既承認か、未承認か
- E) 薬物部が既承認か、未承認か
- F) 薬物が存在しない場合の機器のクラス分類
- G) 生体吸収性材料の使用の有無
- H) 生体由来製品の該当性
- I) 毒・劇物の該当性
- J) バイオ医薬品の該当性
- K-M) 薬効分類 (3ケタ)

備考

Primary Mode of Action→主たる作用
Secondary Mode of Action→補助的な作用

なお、個別の製品が医薬品であるか、医療機器であるか、又は両方に該当するかの判断は厚生労働省によってなされる。

大項目F)には6つの中項目がある

F) 機器のクラス(薬物なしの場合の機器のクラス分類)
 0.該当なし 1.クラスⅠ 2.クラスⅡ 3.クラスⅢ 4.クラスⅣ

F-1) 侵襲性
 0.該当なし 1.侵襲 2.非侵襲

F-2) 接触部位
 0.該当なし
 1.体表面接触(皮膚、粘膜、損傷皮膚)
 2.体内と体外を連結
 (血流路間接的、組織/皮膚/骨/歯質、循環血液)
 3.体内植込み(組織/骨、血液)、 4.非接触

F-3) 生命維持中枢への接触
 0.該当なし
 1.中枢神経系
 2.心臓・中心循環系
 3.中枢神経系および心臓・中心循環系
 4.なし

大項目F)には6つの中項目がある

F) 機器のクラス(薬物なしの場合の機器のクラス分類)
 0.該当なし 1.クラスⅠ 2.クラスⅡ 3.クラスⅢ 4.クラスⅣ

F-4) 再使用
 0.該当なし 1.あり 2.なし

F-5) 人体へ、あるいは人体からのエネルギーの投与または交換
 0.該当なし 1.あり 2.なし

F-6) 組織との接触期間
 0.該当なし
 1.一時的接触(24時間以内)
 2.短・中期的接触(1~30日)
 3.長期的接触(30日を超えるもの)
 4.非接触

大項目E)には4つの中項目がある

E) 薬物部分の承認
 0.該当なし、1.既承認、2.未承認

E-1) 薬物部分の期待する効能・効果の適応
 0.該当なし、1.適応あり、2.適応なし

E-2) 薬物部分の用法の適応
 0.該当なし、1.適応あり、2.適応なし

E-3) 薬物部分の用量の適応
 0.該当なし、1.適応あり、2.適応なし

E-4) 薬理作用の範囲
 0.該当なし、1.全身作用、2.局所作用

24桁の数字で類型を表現(1)
 (医療機器の一般的名称に相当)

インスリン注射用プレフィルドシリンジ(針付き)

A	B	C	D	D1	E	E1	E2	E3	E4	F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G	H	I	J	K	L	M
2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	4	2	2	1	3	3	2	1	2	4	9

薬剤溶出ステント(mTOR阻害剤コーティング)

A	B	C	D	D1	E	E1	E2	E3	E4	F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G	H	I	J	K	L	M
1	1	2	1	1	1	1	2	2	4	1	3	2	2	2	3	2	3	2	2	3	9	9	

特に重要と思われる分類項目

A) 薬物と機器の関係

0. 該当なし
1. 薬物と機器が分離不可能 → **112類型**
2. 薬物と機器が分離可能(同一製品)
3. 薬物と機器が分離可能(別製品)

B) 機器の目的・作用

0. 該当なし
1. コンビネーション製品の主たる作用 → **112類型**
2. コンビネーション製品の補助的な作用

C) 薬物の目的・作用

0. 該当なし
1. コンビネーション製品の主たる作用 → **112類型**
2. コンビネーション製品の補助的な作用

例: 薬剤溶出ステント ⇒ 112類型

薬物・機器組合せ製品の類型分類例

薬物・機器組合せ製品

主たる作用- 機器 分離不可能 112類型	主たる作用- 機器 分離可能 (同一製品) 212類型	主たる作用- 薬物 分離不可能 121類型	主たる作用- 薬物 分離可能 (同一製品) 221類型
---	--	---	--

薬剤溶出ステント

Ap-FGF創外固定ピン
(筑波大学-産業技術総合研究所で開発中)

経皮吸収型薬剤

BMP-コラーゲン含有
脊椎固定術用ケージ

イオン泳動式経皮的薬剤
投与システム

プレフィルドシリンジ

吸入型
インスリン

第1階層ガイドライン素案

コンビネーション製品の類型分類(案) Ver 2013/12/09

抜粋

C) 薬物の目的・作用

0. 該当なし
1. 薬物の目的・作用がコンビネーション製品のPrimary Mode of Actionである。
2. 薬物の目的・作用がコンビネーション製品のSecondary Mode of Actionである → **条文**

【参考⑪】例えば、プレフィルドシリンジでは、シリンジはコンビネーション製品の補助的作用をなすもので、製品の主たる作用はあくまで薬物にあるので、大項目Bが2、大項目Cは1が選択される。

薬物の作用が「使用目的、効能又は効果欄」若しくは「効能・効果欄」に謳われず、「形状、構造、原理欄」にのみ謳われるようなコンビネーション製品の場合は、大項目Bが1、大項目Cは2が選択される。「使用目的、効能又は効果欄」若しくは「効能・効果欄」に薬物の作用と機器の作用の両方が謳われる場合は、大項目Bが1、大項目Cは1が選択される。機器の作用が「使用目的、効能又は効果欄」若しくは「効能・効果欄」に謳われず、機器が「用法・用量欄」や「性状欄」に記載されるか、若しくは「添加物欄」に徐放基材として薬物放出速度を制御するものとして記載されるだけの場合は、大項目Bが2、大項目Cは1が選択される。 → **将来のQ&A用**

品目を特定しない類型ごとの概念的評価指標ガイドライン素案(第二階層)

対象

以下の類型の薬物・機器組合せ製品を対象にした。

- ・主たる作用が機器である分離不可能な埋植型薬物・機器組合せ製品

A	B	C	D	D1	E	E1	E2	E3	E4	F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G	H	I	J	K	L	M
1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	3, 4	1	2, 3	-	-	-	2, 3	-	-	-	-	-	-	-

- ・主たる作用が機器である分離可能な埋植型薬物・機器組合せ製品

A	B	C	D	D1	E	E1	E2	E3	E4	F	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G	H	I	J	K	L	M
2	1	2	-	-	-	-	-	-	-	3, 4	1	2, 3	-	-	-	2, 3	-	-	-	-	-	-	-

品目を特定しない類型ごとの概念的評価指標ガイドライン素案(第二階層)

方法

以下の資料から共通事項を抽出して一般化

- PMDAで公開されている主に薬剤溶出ステントの審査報告書及び申請資料
- 骨形成因子(BMP)含有人工骨に関する評価指標骨子案(平成20年3月)
- ハイブリッド型人工骨・骨補填材開発ガイドライン 2008 経済産業省
- 添付文書、Package insert
- その他米国FDA等で公開されている「薬物・機器組合せ製品」に関する承認資料

機器部、薬物、薬物担持部、製品全体の4対象について何が評価されているか分析

評価に使用されたサンプルは機器部、薬物、薬物担持部、製品全体のいずれであるかを分析

	品質評価	有効性評価	安全性評価
機器部	4x3x4の3次元マトリックスに割り付け		
薬物			
薬物担持部		?	
製品全体			

類型112(埋植型)の第2階層ガイドライン素案(非臨床評価指標) 主たる作用を機器が有する分離不可能な埋植型 薬物・機器組合せ製品における評価指標(案) Ver 2013/11/08

基本的考え方

- (1) 評価は、機器部、薬物、薬物担持部、製品全体の4つを対象にする。
 (2) 評価は、上記4対象について品質評価、有効性評価、安全性評価を行う。

1. 品質評価事項

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 1.1 機器部の品質評価 機器部 製品 | 1.2 安定性および保存方法 製品 |
| 1.3 耐久性 製品 | 1.4 薬物の品質評価 製品 |
| 1.5 薬物担持部の品質評価 製品 | 1.6 滅菌の評価 製品 |

2. 有効性評価事項

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 2.1 薬物使用の妥当性 | 2.2 薬物の有効性評価 薬物 |
| 2.3 製品の薬物活性 製品 | 2.4 製品の有効性評価 製品 |

3. 安全性評価事項

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 3.1 製品の安全性評価 製品 | 3.2 機器部の安全性評価 機器部 |
| 3.3 薬物担持部の安全性評価 担持部 | 3.4 薬物動態(の安全性評価) 薬物 |
| 3.5 薬物の安全性評価 薬物 | |

23

類型212(埋植型)の第2階層ガイドライン素案(非臨床評価指標) 主たる作用を機器が有する分離可能な埋植型 薬物・機器組合せ製品における評価指標(案) Ver 2013/11/08

基本的考え方

- (1) 評価は、機器部、薬物、製品、埋植時製品の3つを対象にして、品質評価、有効性評価、安全性評価を行う。製品を評価対象にして安定性及び保存方法、及び滅菌の評価を行う。

1. 品質評価事項

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1.1 機器部の品質評価 機器部 埋製品 | 1.2 安定性および保存方法 製品 |
| 1.3 耐久性 埋製品 | 1.4 薬物の品質評価 埋製品 |
| 1.5 滅菌の評価 製品 | |

2. 有効性評価事項

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| 2.1 薬物使用の妥当性 薬物 | 2.2 薬物の有効性評価 薬物 |
| 2.3 埋植時製品の薬物活性 埋製品 | 2.4 埋植時製品の有効性評価 埋製品 |

3. 安全性評価事項

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| 3.1 埋植時製品の安全性評価 埋製品 | 3.2 機器部の安全性評価 機器部 |
| 3.3 薬物動態(の安全性評価) 薬物 | 3.4 薬物の安全性評価 薬物 |

24

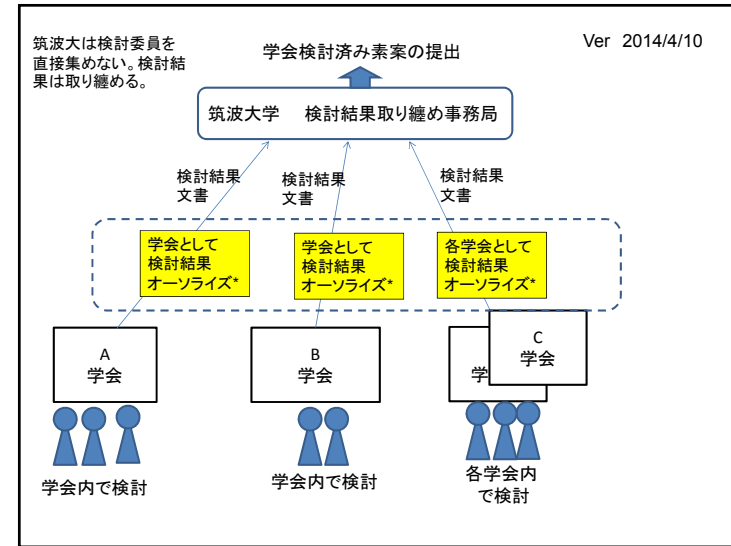
類型212(埋植型)の第2階層ガイドライン素案(非臨床評価指標)
 主たる作用を機器が有する分離不可能な埋植型
 薬物・機器組合せ製品における評価指標(案) Ver 2013/11/08

抜粋

1.4 薬物の品質評価
 埋植時製品を用い、含有薬物の確認、薬物含量、薬物分布、薬物の溶出性(溶出速度等)の評価を行う。評価は、期待する薬物の効果持続時間を留意したものである必要がある。また、必要があれば、類縁物質の評価^{4,5,6,7}も行う。 ➡ 条文

【参考④】含有薬物の評価は、製造工程中若しくは薬物と機器の一体化工程中に薬物に変性していないか、また、確実に薬物が埋植時製品に存在しているかを確認するためである。含有薬物の確認試験は、埋植時製品中の原薬を確認するものであり、存在すると考えられる非常に類似した構造をもつ化合物同士を識別できるような試験とすべきである。類縁物質については、含有薬物が製造工程中や薬物と機器の一体化工程に変性した可能性が疑われる場合や類縁物質にも薬理作用が存在していることが考えられる場合等に、必要に応じて行う。埋植時製品に含まれる薬物は、期待する効果が短期的でよいもの、長期的である必要があるもの、或いは体内で失活するもの等の可能性が考えられるため、それらを考慮した評価である必要がある。 ➡ 将来のQ&A用

25



ご静聴有難うございました。