

医薬品を搭載した コンビネーション医療機器の 承認審査について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)

医療機器審査第一部

田中 謙成

PMDAについて



開発段階でのご相談(開発計画、試験設計等)にも対応しています。

PMDAは、医薬品・医療機器・再生医療等製品の
承認審査・市販後安全対策・健康被害救済業務を行っています。

承認審査とは

有効性・安全性・品質に関するデータを基に、
ベネフィットがリスクを上回ることを確認すること。



また、既に類似品や既存治療が存在する場合、
ベネフィット・リスクバランスはそれらと同等以上でなければいけない。 3

申請書と添付資料を基に審査される

申請書

一般的名称
使用目的又は効果
形状・構造及び原理
原材料
性能及び安全性に関する規格
使用方法
・
・
・

製品の特定

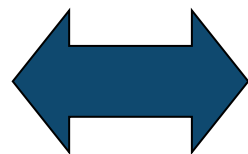
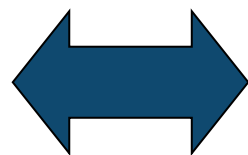
申請範囲に見合った
データが求められる。

添付資料

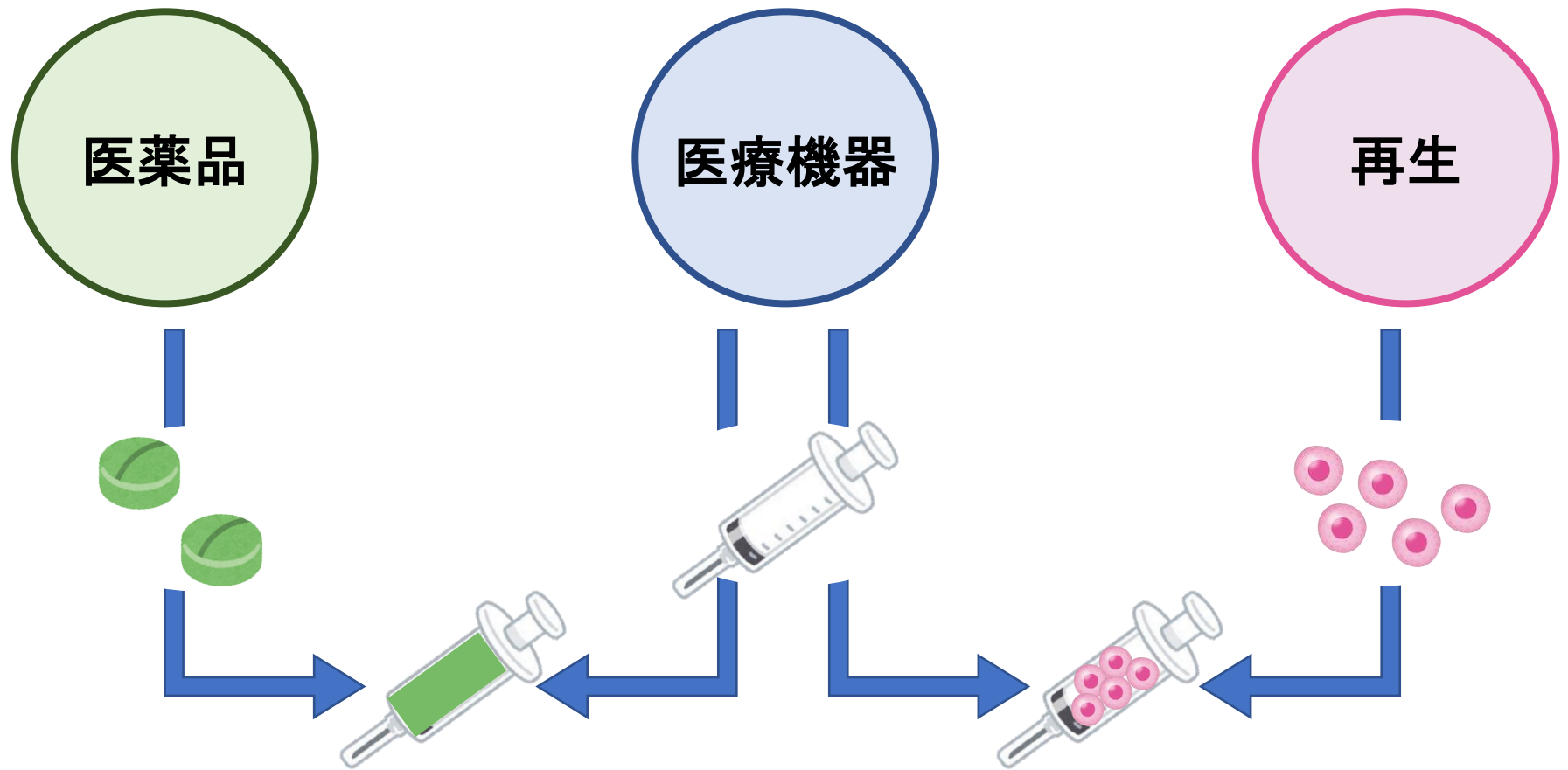
有効性
安全性
品質

根拠データ

データに見合った
申請範囲での承認となる。



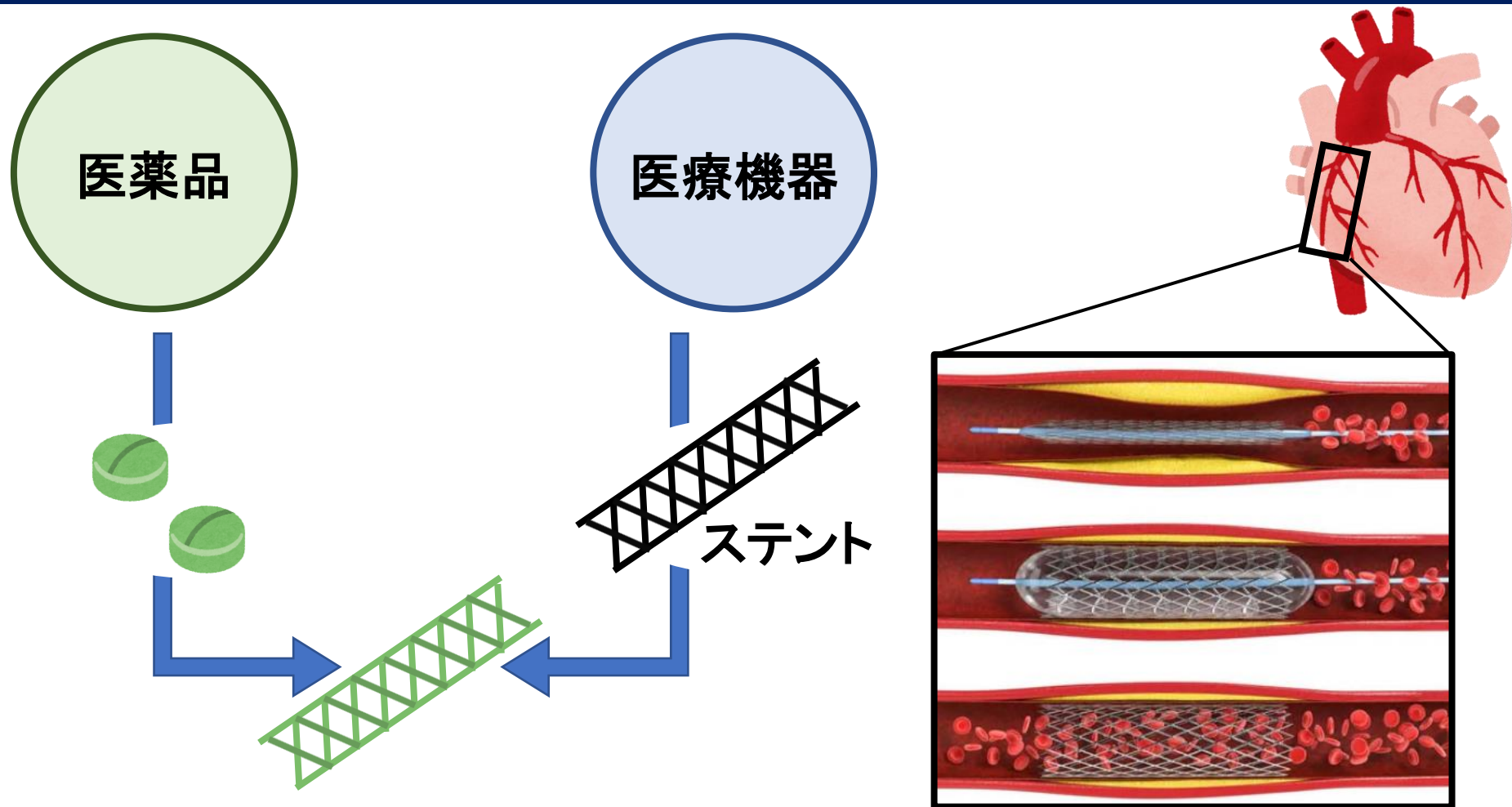
コンビネーション製品とは



コンビネーション製品における医療機器って、「入れ物」ということ？



医療機器が主役のコンビネーション製品も



薬剤溶出型ステント

- 心筋梗塞等の患者の血管狭窄部の治療に使用される。
- 手技後の新生内膜の過形成による再狭窄を予防するため、細胞増殖を抑制する薬剤(シロリムス等)が、ステント表面に塗布される。

コンビネーション製品は主たる機能に基づき規制される

① 医薬品たるコンビネーション製品の例

プレフィルドシリンジ入り注射剤、医薬品ペン型注入器(容量調整機能付き)付き注射剤、吸入器(吸入量調整機能付き)付き喘息用薬剤



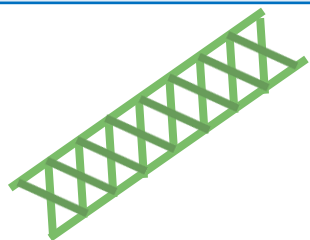
主たる機能は薬効であり、
注入器はその補助をするもの。



基本的に
医薬品の規制に従う。

② 医療機器たるコンビネーション製品の例

薬剤溶出型ステント、ヘパリンコーティングカテーテル、抗菌剤入り骨セメント



主たる機能は血管拡張・支持
であり、薬剤はその効果を補助
をするもの。



基本的に
医療機器の規制に従う。

③ 再生医療等製品たるコンビネーション製品の例

プレフィルドシリンジ入り細胞懸濁液、細胞浮遊液と足場材料をセットにして医療現場で含浸させて使用する製品



主たる機能は細胞の効果であり、
注入器はその補助をするもの。



基本的に
再生医療等製品の規制に従う。

審査や市販後安全対策は柔軟に



審査



注入器が特殊...



医薬品
審査部門

主な審査

審査協力



医療機器
審査部門

市販後安全対策



薬剤の副反応...



医薬品
安全部門

内容に応じて
連携



医療機器
安全部門

注入器に不具合...



注入器として不具合報告等の適切な対応も求められる。

審査や市販後安全対策は柔軟に



審査

薬剤の審査...

医療機器
審査部門

審査協力

医薬品
審査部門

主な審査

市販後安全対策

薬剤の安全性情報...

医療機器
安全部門

連携

医薬品
安全部門

安全性情報の内容や波及性によって相互協力。

コンビネーション医療機器とは

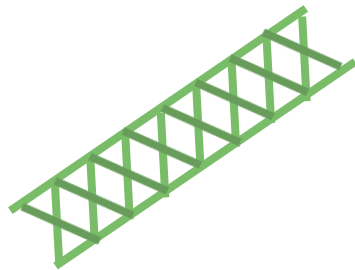
つまり、俗に言う「コンビネーション医療機器」とは…

(正式には「医療機器たるコンビネーション製品」)

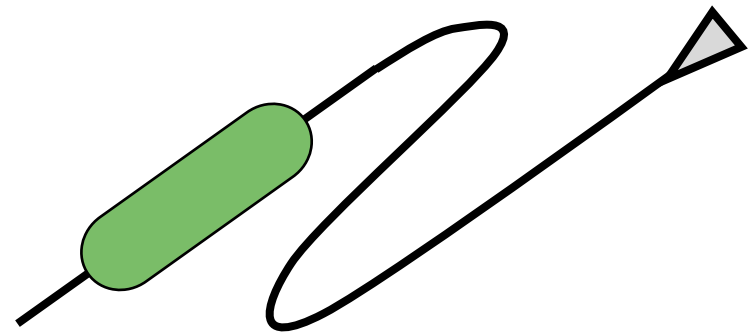
「コンビネーション製品のうち、主たる機能が医療機器にあるもの」

本日は、コンビネーション医療機器の審査について、
「**医薬品を搭載したコンビネーション医療機器**」を例に挙げてお話しします。

「医薬品を搭載したコンビネーション医療機器」の代表例

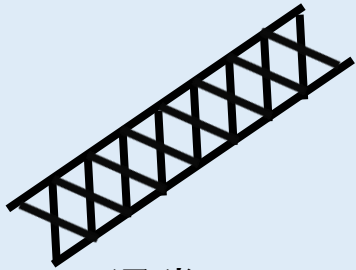


薬剤溶出型ステント
(Drug Eluting Stent: DES)



薬剤塗布型バルーンカテーテル
(Drug Coated Balloon: DCB)

薬剤溶出型ステントの開発コンセプト

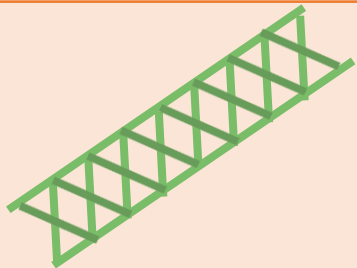


通常のス TENT
(薬剤のない金属のみのス TENT)

手技後の新生内膜の過形成による再狭窄が課題に。



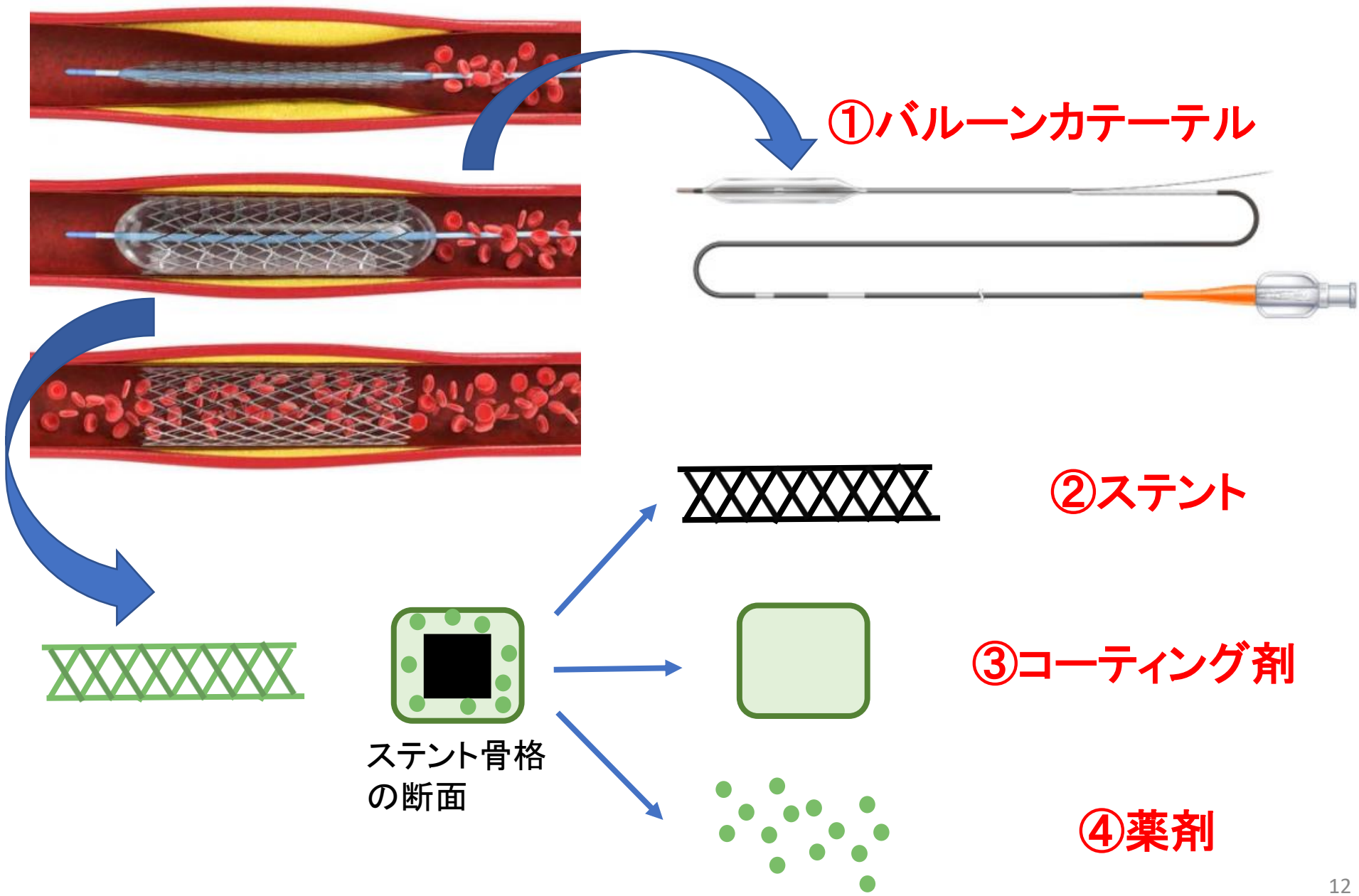
再狭窄予防効果により…



薬剤溶出型ス TENT

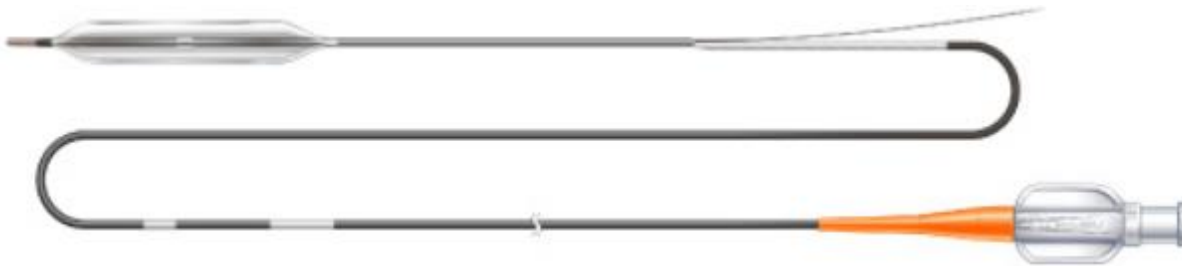
通常のス TENTに対して臨床的アウトカム(心臓死、心筋梗塞、再手術等)が優れていることを検証する。
→薬剤という追加リスクに見合ったベネフィットがあるか。

薬剤溶出型ステントに求められる評価



薬剤溶出型ステントに求められる評価

①バルーンカテーテル



求められる事項の一例

- 生体適合性があり、
- X線で視認でき、
- バルーンの破裂耐性やカテーテルの引張強度が十分。

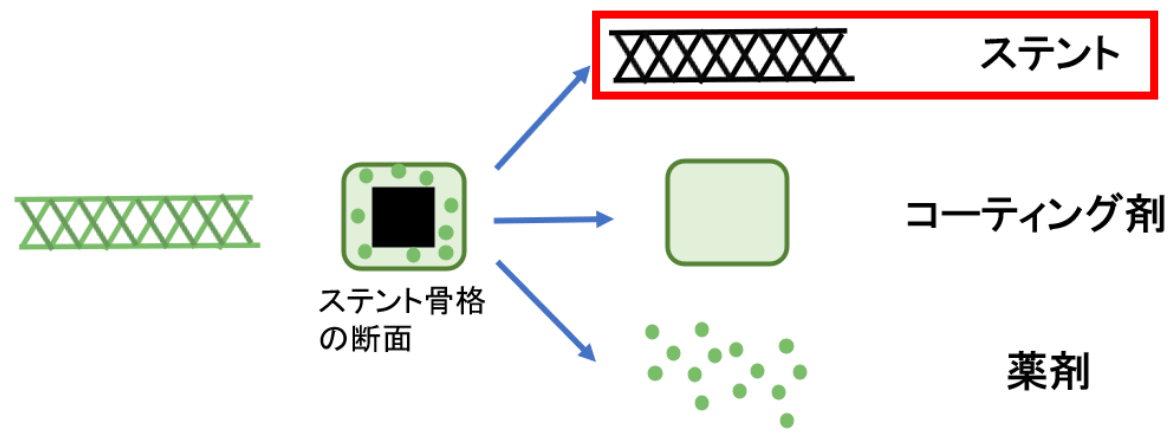


評価項目の一例

- 生物学的安全性(原材料の毒性)
- X線不透過性
- バルーン破裂強度
- バルーン反復拡張耐久性
- カテーテル引張強度 等

薬剤溶出型ステントに求められる評価

②ステント



求められる事項の一例

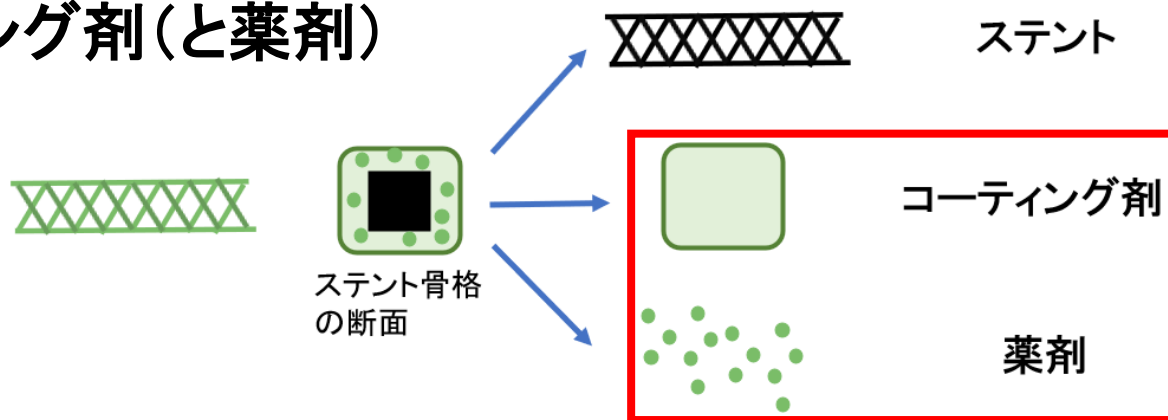
- 生体適合性があり、
- X線で視認でき、
- 病変部の拡張と維持ができ、
- 長期間の埋植に耐える。

評価項目の一例

- 生物学的安全性(原材料の毒性)
- 金属溶出
- X線不透過性
- 圧縮に対する強度
- 展開均一性
- 腐食抵抗性
- 有限要素解析
- 拍動耐久性
- MRI適合性 等

薬剤溶出型ステントに求められる評価

③コーティング剤(と薬剤)



求められる事項の一例

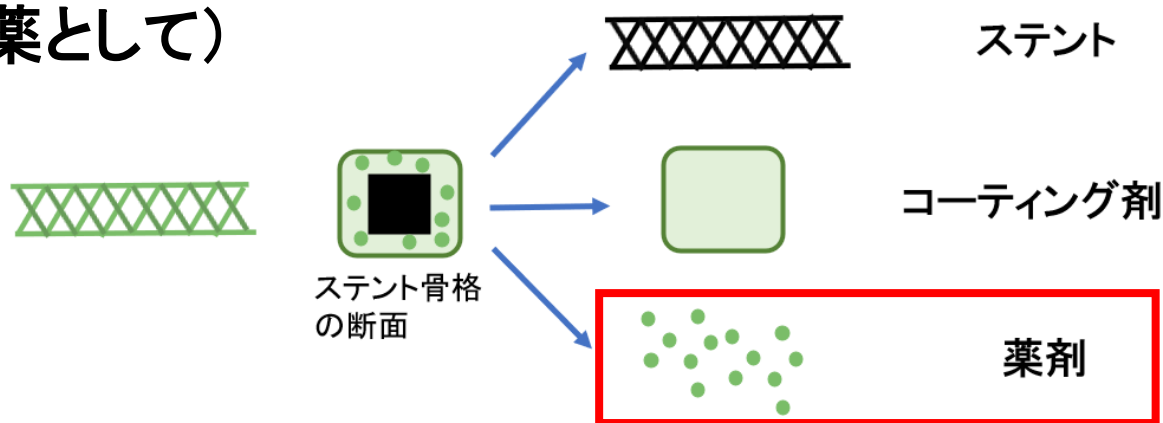
- 生体適合性があり、
- 手技中に剥がれることなく、
- 留置後は必要な期間、必要な量の薬剤を放出する。

評価項目の一例

- 生物学的安全性(原材料の毒性)
- コーティング完全性
- 薬剤含量均一性
- 残留溶媒
- 薬剤の安定性
- 薬剤放出 等

薬剤溶出型ステントに求められる評価

④ 薬剤(原薬として)



求められる事項の一例

- 期待する効果が得られることを支持する薬理が認められ、
- 毒性が許容できるレベルであり、
- 十分な品質が担保されている。

評価項目の一例

- 薬理、薬物動態
- 医薬品相当の毒性 (ICH)
- 医薬品相当の品質規格 (ICH)

等

既承認医薬品であるか未承認医薬品であるか、有効成分は既承認だが原薬は異なるか、非臨床でどのようなデータが得られているか等、ケースバイケースで、例えば、文献評価で試験省略できたり、薬剤単独での臨床試験は不要になる等があり得る。

薬剤に対する医薬品としての承認は必須ではない

既承認医薬品を用いると、評価のうえで便利なことは多いですが・・・

医療機器でしか使用されていない薬剤もありますし、

そもそも適応も使い方も異なり、評価したいことも異なるので、

(例:シロリムス)

	適応・薬理作用	使い方
シロリムス (医薬品)	難治性リンパ管疾患等	飲み薬
シロリムス 溶出型ステント	血管狭窄部の再狭窄予防	血管内カテーテル治療

医薬品としても承認されなければいけない、ということはありません。

(その物質が単独で使用されたときに医薬品相当のものであるかによって、
コンビネーション製品として評価するかを判断しているだけです。)

薬剤溶出型ステントに求められる評価

⑤製品全体



求められる事項の一例

- ステントを病変部まで送達でき、
- 留置後の血管組織に異常なく、
- 日本人での長期の有効性及び安全性が認められる。



評価項目の一例

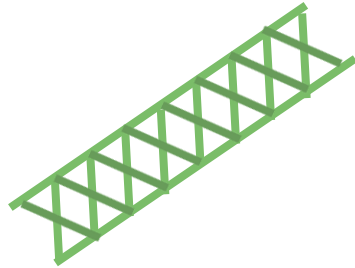
- デリバリー性能
- 動物病理
- 薬物動態(薬剤溶出型ステントとして)
- 臨床試験(通常9~12か月成績で申請)等

<+α:場合によって>

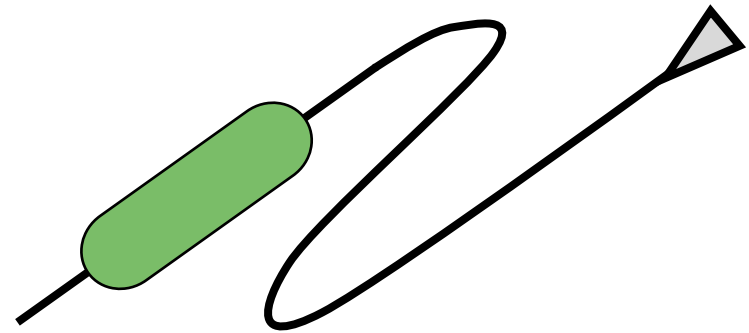
- 承認条件として臨床試験の患者の長期予後に関する経年報告
- 使用成績調査(PMS)

薬剤塗布型バルーンカテーテル

「医薬品を搭載したコンビネーション医療機器」の代表例



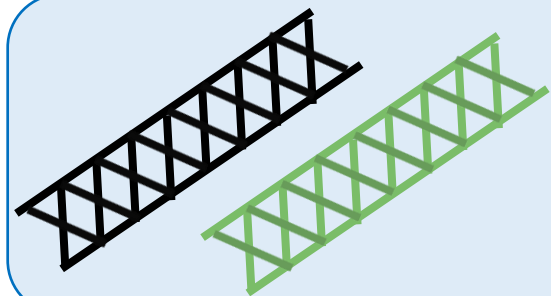
薬剤溶出型ステント
(Drug Eluting Stent:DES)



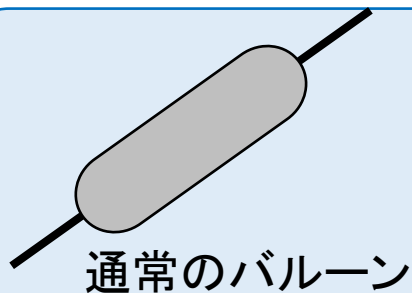
薬剤塗布型バルーンカテーテル
(Drug Coated Balloon:DCB)

心筋梗塞等の患者の血管狭窄部の治療に使用される。
手技後の新生内膜の過形成による再狭窄を予防するため、
細胞増殖を抑制する薬剤(パクリタキセル等)が、バルーン表面に塗布される。
ステント内再狭窄や小血管の新規病変に使用される。

薬剤塗布型バルーンの開発コンセプト



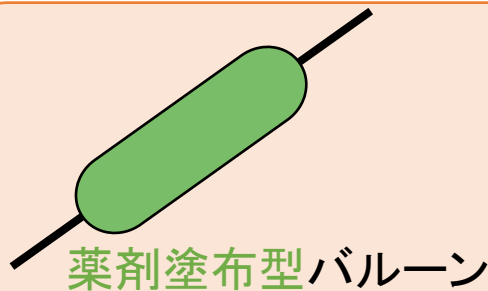
ステント内再狭窄に対してさらにステントで治療することは、血管の可動性を制限する等のリスクも想定され、かつその場合の有効性及び安全性も十分に確立されていない。
小血管の新規病変ではステント留置が好ましくないケースがある。
長期の抗血小板薬2剤併用療法が困難な患者も。



しかし、通常のバルーンでは、再狭窄のリスクが高い。



再狭窄予防効果により...

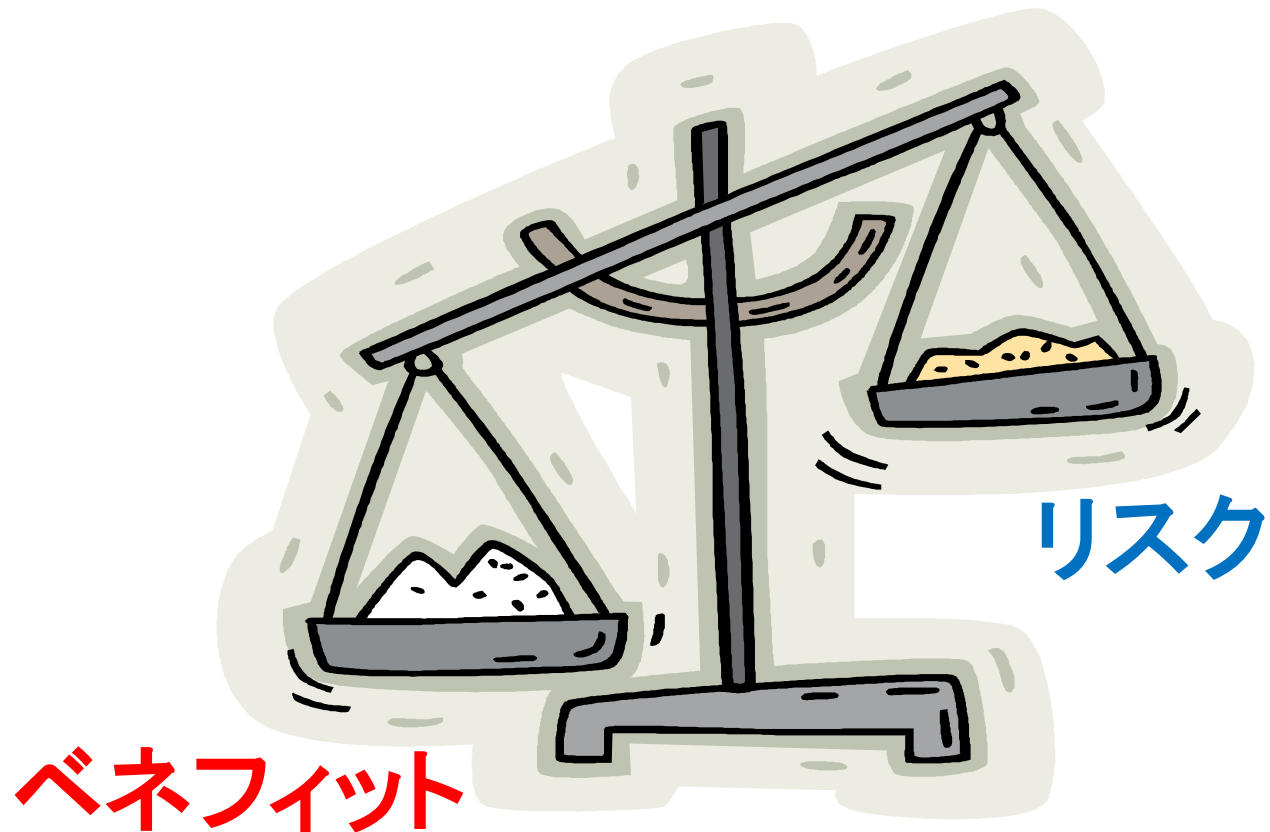


バルーン拡張時に病変部に薬剤を移行させ、再狭窄を低減させる。

通常バルーンに対して臨床的アウトカム(心臓死、心筋梗塞、再手術等)が**優れている**ことを検証する。

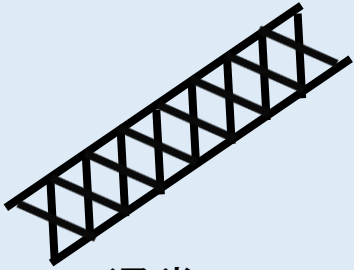
【再掲】 承認審査とは

有効性・安全性・品質に関するデータを基に、
ベネフィットがリスクを上回ることを確認すること。



また、既に類似品や既存治療が存在する場合、
ベネフィット・リスクバランスはそれらと同等以上でなければいけない。

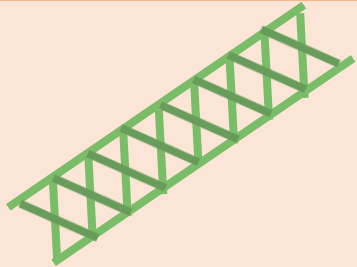
薬剤溶出型ステントの臨床評価の歩み



通常のス TENT
(薬剤のない金属のみのス TENT)

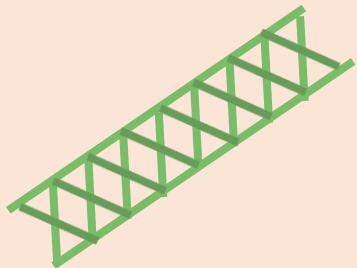
手技後の新生内膜の過形成による再狭窄が課題に。

再狭窄予防効果により…



初期の薬剤溶出型ス TENT
(開発時期の近かった複数品目を含む)

通常のス TENTに対して臨床的アウトカム(心臓死、心筋梗塞、再手術等)が優れていることを検証する。
→薬剤という追加リスクに見合ったベネフィットがあるか。

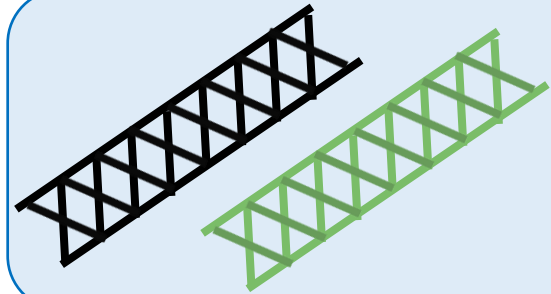


後続の薬剤溶出型ス TENT

薬剤溶出型ス TENTに対して臨床的アウトカム(心臓死、心筋梗塞、再手術等)が非劣性であることを検証する。

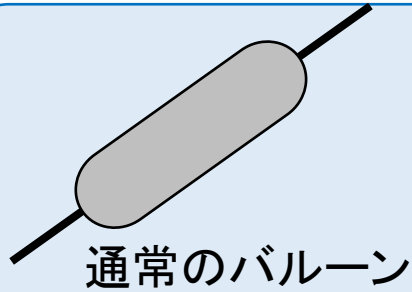
※もちろん優越性を示せるに越したことはないが、現状、そこまでの改良は実現されていない。

薬剤塗布型バルーンの内臨床評価の歩み



ステント内再狭窄に対してさらにステントで治療することは、血管の可動性を制限する等のリスクも想定され、かつその場合の有効性及び安全性も十分に確立されていない。

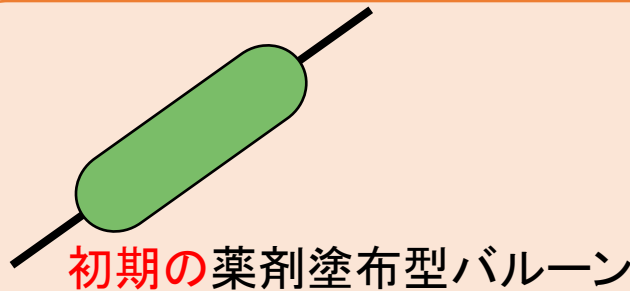
小血管の新規病変ではステント留置が好ましくないケースがある。**長期の抗血小板薬2剤併用療法が困難な患者**も。



通常バルーン

しかし、通常バルーンでは、再狭窄のリスクが高い。

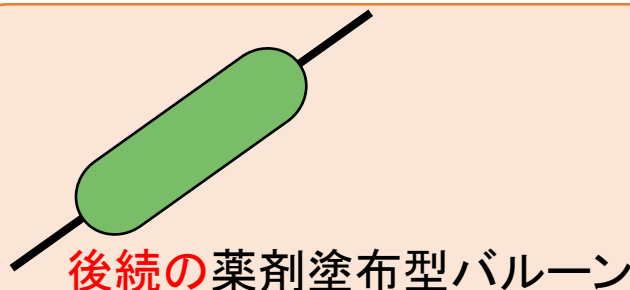
再狭窄予防効果により...



初期薬剤塗布型バルーン

バルーン拡張時に病変部に薬剤を移行させ、再狭窄を低減させる。

通常バルーンに対して臨床的アウトカム(心臓死、心筋梗塞、再手術等)が**優れている**ことを検証する。



後続薬剤塗布型バルーン

現在、日本で使用可能な冠動脈用の薬剤塗布型バルーンは1品目のみ。**薬剤塗布型バルーン**に対して臨床的アウトカム(心臓死、心筋梗塞、再手術等)が**非劣性である**ことを検証することが求められるであろう。

実際の審査をもっと知りたい(審査報告書)



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

[本文へ](#)

PMDAについて

安全性情報
回収情報等

添付文書等検索

医療用医薬品

医療機器

再生医療等製品

一般用・要指導医薬品

体外診断用医薬品

医療機器 情報検索

ご利用にあたっての注意事項

表示件数を選ぶ

10件

検索

医療機器の添付文書等を調べる

検索条件消去

※添付文書が公開されている品目について、その記載内容から検索を行い、検索された、医療機器に関連する文書を一覧表形式で表示します。

一般的名称・販売名 (医療機器の名称)

冠動脈ステント

- 一般的名称及び販売名 一般的名称のみ 販売名のみ
 部分一致 前方一致

特定の

※「特定
外の特
きま
検索

添付
と合

実際の審査をもっと知りたい(審査報告書)

検索結果 検索結果43件/全5ページ

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 次へ

表示する文書を変更

表示件数を選ぶ

10件 ▼

新規性の程度等によって、
審査報告書がないものもあります。

一般的名称	販売名	製造販売業者等	添付文書	改訂指示 反映履歴	審査報告書/ 再審査報告書等
冠動脈ステント	BMX-J薬剤溶出ステント	製造販売/テルモ株式会社	HTML PDF (2015年08月20日)		
冠動脈ステント	BioFreedom Ultra 薬剤コーテッドステント	製造販売/日本バイオセンサーズ株式会社	HTML PDF (2022年04月21日)		
マウス抗体使用冠動脈ステント	COMBO Plus コロナリーステント	製造販売/オーパスネイチメディカル株式会社	HTML PDF (2019年12月02日)	2019年10月10日	
冠動脈ステント	Coroflex ISAR Neo コロナリーステント	製造販売/ニプロ株式会社	HTML PDF (2020年08月01日)		
冠動脈ステント	MULTI-LINK ビジョン コロナリーステントシステム	製造販売/アボット バスキュラー ジャパン株式会社	HTML PDF (2020年04月01日)	2011年07月20日薬食安発0720第2号	
冠動脈ステント	MULTI-LINK ピクセル ステント	製造販売/アボット バスキュラー ジャパン株式会社	HTML PDF (2020年04月01日)	2011年07月20日薬食安発0720第2号	再審査報告書(2016年10月14日) 審査報告書(2005年01月25日)
冠動脈ステント	MULTI-LINK ミニビジョン コロナリーステントシステム			2011年07月20日薬食安発0720第2号	
冠動脈ステント	PROMUS 薬剤溶出ステント			2014年07月28日薬食安発0728第1号 2011年07月20日薬食安発0720第2号	再審査報告書(2019年12月18日) 審査報告書(2010年01月08日) 申請資料概要
冠動脈ステント	XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント	製造販売/アボット バスキュラー ジャパン株式会社	HTML PDF (2020年04月01日)	2014年07月28日薬食安発0728第1号	
冠動脈ステント	XIENCE PRIME 薬剤溶出ステント	製造販売/アボット バスキュラー ジャパン株式会社	HTML PDF (2020年04月01日)	2014年07月28日薬食安発0728第1号	

通常型にも薬剤溶出型にも共通の一般的名称「冠動脈ステント」が設定されているため、販売名に「薬剤」等とある品目をご覧いただくのがおすすめです。

実際の審査をもっと知りたい(審査報告書)

検索結果 検索結果43件/全5ページ

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 次 >

表示する文書を変更

表示件数を選ぶ

10件 ▼

一般的名称	販売名	製造販売業者等	添付文書	改訂指示 反映履歴	審査報告書/ 再審査報告書等
冠動脈ステント	BMX-J薬剤溶出ステント	製造販売/テルモ株式会社	HTML PDF (2015年08月20日)		
冠動脈ステント	BioFreedom Ultra 薬剤コーテッドステント	製造販売/日本バイオセンサーズ株式会社	HTML PDF (2022年04月21日)		
マウス抗体使用冠動脈ステント	COMBO Plus コロナリーステント	製造販売/オーバスネイチメディカル株式会社	HTML PDF (2019年12月02日)	2019年10月10日	
冠動脈ステント	Coroflex ISAR Neo コロナリーステント	製造販売/ニプロ株式会社	HTML PDF (2020年08月01日)		
冠動脈ステント	MULTI-LINK ビジョン コロナリーステントシステム	製造販売/アボット バスキュラ	HTML	2011年07月20日薬食安発	
冠動脈ステント	MULTI-LINK ピクセル ステント	製造販売/アボット バスキュラ	HTML	2011年07月20日薬食安発	再審査報告書(2016年10月14日) 審査報告書(2005年01月25日)
冠動脈ステント	MULTI-LINK ミニビジョン コロナリーステントシステム	製造販売/アボット バスキュラ — ジャパン株式会社	HTML PDF (2020年04月01日)	2011年07月20日薬食安発 0720第2号	
冠動脈ステント	PROMUS 薬剤溶出ステント	製造販売/アボット バスキュラ — ジャパン株式会社	HTML PDF (2020年04月01日)	2014年07月28日薬食安発 0728第1号 2011年07月20日薬食安発	再審査報告書(2019年12月18日) 審査報告書(2010年01月08日) 申請資料概要
冠動脈ステント	XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント	製造販売/アボット バスキュラ — ジャパン株式会社	HTML	2011年07月20日薬食安発	
冠動脈ステント	XIENCE PRIME 薬剤溶出ステント	製造販売/アボット バスキュラ — ジャパン株式会社	HTML PDF (2020年04月01日)	2011年07月20日薬食安発 0728第1号	

再審査報告書:
使用成績評価(旧:再審査)の結果報告

審査報告書:
承認時の審査の結果報告

まとめ

- コンビネーション製品は主たる機能に基づき規制される。
- 例えば「医薬品を搭載したコンビネーション医療機器」であれば、あくまでも医療機器として評価される。
- ただし、医薬品相当の共通する評価項目もあるので、要注意。
- 例として薬剤溶出型ステントや薬剤塗布型バルーンを挙げられるが、既に類似品が存在する場合、たとえ異なる医薬品を搭載したとしても、達成したい臨床効果が同じであれば、少なくとも類似品との非劣性が求められる。

最後に

- PMDAは、承認／不承認を機械的に振り分ける機関ではなく、いかに承認できるかを考える機関です。
- 開発段階でのご相談(開発計画、試験設計等)にも対応しております。
- より有効でより安全な医薬品・医療機器・再生医療等製品を、より早く国民の皆さまに提供することがPMDAのミッションです。



これからも
力を合わせていきましょう！

最後に

「PMDA 全般相談」で検索！

申請等について何かお困りのことがありましたら、

まずは全般相談をご利用ください（**手数料は無料**）。

受付方法等の詳細は機構HPをご覧ください。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0016.html>

- ✓ 全般相談では、個別の品目に関わらない通知や制度等についてもご紹介・ご案内させていただきます。
- ✓ また、対面助言（有料相談）に向けた論点整理、相談区分に関するご案内等もいたします。



現在、感染症対策のため、
Web面談で実施しております。

ご清聴ありがとうございました。

