

## 品質およびコンプライアンス 複合製品の市販後安全性報告

Michael Gross, PhD, RAC

### はじめに

本論文は、複合製品に関する米国食品医薬品局 (FDA) 規制のシリーズ第 6 弾である。現在、複合製品の安全性報告に関しての FDA の規制やガイダンスはない。本論文では、医薬品、生物学的製剤、医療機器の既存の規制が市販後安全性報告に、どのように適用されるのかについて考察し、FDA が先ごろ発表した複合製品に関する規則案について検討する。規則案以前の複合製品に関する FDA 発行の市販後安全性報告の解説は、複合製品事務局による 2005 年のコンセプトペーパー<sup>1</sup>のみであり、これは「下位区分問題」の取扱いに関して FDA が検討中の選択枝について考察を加えたものである。<sup>2</sup> 複合製品の市販後安全性報告<sup>3</sup>に関する規則案では、FDA が現在考える市販後安全性報告書の提出要件についての見通しが示されている。複合製品に特化した新しい安全性報告体制を確立するよりも、FDA は既存の規制を足場とすることを選択している。本論文は、複合製品メーカーの多くが現在行っている市販後安全性報告書に対するアプローチについて検討し、最終版規制が発行されて法的拘束力を持つ要求事項となる際に、そうした方法をどのように変更しなければならないかについて考察する。本論文は発行済みの規定案の解説ではなく、また規定案を完全に解析したものでもない。

### 現在の薬事体制

医薬品、生物学的製剤、医療機器の市販後安全性報告書の FDA への提出に関する従前規制では、安全性報告書を提出しなければならない状況、提出する報告書の種類、報告の提出時期などが規定されている。複合製品へのこうした規制の適用は、製品の種類、主要作用機序、市販の裏づけとなる基本申請件数、有害事象の原因となった構成部分、報告された有害事象の種類などによって異なる。様々なタイプの医療製品の市販後安全性報告書に関して、複合製品の有害事象を報告する際に考慮すべき規則は、以下のとおりである。

- Y 医薬品の場合、21CFR 310.305 および 314.80
- Y 生物学的製剤の場合、21CFR 600.80 および 606.170
- Y 医療機器の場合、21CFR 803
- Y 血液および血液製剤の場合、21CFR 606.170

こうした規制には重要な類似点、および相違点がある。類似点は公衆衛生の保護という共通の目的から生じている。使用した医療機器に伴う死亡や重篤な有害事象の報告が義務付けられており、緊急報告が求められる状況についても、規定されている。相違点は、医療製品の種類に応じた独自の安全性問題から生じる。こうした規則を複合製品にどのように適用するのかが曖昧な場合、安全性報告書が報告されなかったり、矛盾したものになったりする恐れがあり、場合によっては、特定の種類や製品クラスの安全性を確保するための情報を収集した上での FDA による意思決定や対応措置を損なう恐れもある。

FDA から具体的な指示がない場合、ほとんどのメーカーは、製品の販売承認、認可、許可体制に関連する要求事項に従って、複合製品の市販後安全性報告書を提出する。ほとんどの単一体複合製品および多くのキット複合製品は、構成部分すべてを網羅する1件の販売承認で提出される。本シリーズの前の論

文で検討した理由のとおり<sup>4</sup>、異なる構成部分に対して別々の販売申請が提出されることがある。横断的な添付文書記載情報を伴う複合製品の市販後安全性報告書提出は、比較的容易である。複数の承認や許可がある場合、医薬品や生物学的製剤による有害事象は、新薬申請 (NDA)、または生物学的製剤承認申請書 (BLA) の規制に基づいて提出され、医療機器関連の有害事象の場合は、医療機器有害事象報告 (MDR) として提出される。

ひとつの申請書で承認、認可、許可された複合製品の場合に、規制によって有害事象の報告提出が求められる際には、有害事象の原因となった特定の構成部分が重要となる。有害事象が複合製品の主要作用機序を有する構成部分に起因する場合、通常、有害事象は市販承認、許可、認可に関連する規則に従って報告される。未だにはっきりしていないのは、こうした状況下で有害事象が副次的作用機序を有する構成部分に起因するものであった場合に、どのように報告するかということである。

## 規則案

FDA の規則案では、販売承認または許可が 1 件の申請によって提出された複合製品は、少なくとも当該申請に関連する安全性報告要件の対象となる。食品医薬品化粧品法の機器規定で承認、または許可された複合製品の場合は、有害事象は 21 CFR 803 に基づき、MDR として提出される。NDA に基づいて承認された複合製品の有害事象は、21 CFR 314.80 および 21 CFR 314.81 に従って医薬品有害事象として提出される。また、BLA に基づいて許可された複合製品の有害事象は、21 CFR 600.80 および 21 CFR 606.170 に従って医薬品有害事象として提出される。

規則案では、副次的作用機序を有する構成部分に関する市販後安全性報告規則の独自要素は、複合製品の市販承認または許可体制に基づいた報告計画においても、維持されることを勧告している。規則案は、こうした補足要件を 5 つ述べている。

- Y 21 CFR 803.53(a) 規定の MDR5 日報告。公衆衛生に実質的な危険性が及ぶ不当なリスクを避けるために是正措置を必要とする事象の発現後、5 営業日以内に遅滞なく MDR を提出しなければならない。
- Y 21 CFR 803.20(b)(3)(ii) 規定の MDR30 日機器不良報告。機器不良の報告を受領してから 30 日以内に遅滞なく提出しなければならない。本要件は、機器または関連機器の不良に再発の恐れがあり死亡または重篤な損傷に至る可能性がある場合、特定の永久インプラント機器、生命維持機器、延命機器のクラス II、クラス III 医療機器、および四半期報告要約の対象となっているクラス I 医療機器のみに適用される要件である。
- Y 21 CFR 314.80(c)(I)、21 CFR 314.8(e)、21 CFR 600.80(c)(I)、21 CFR 600.80(e) 規定の緊急医薬品・生物学的製剤 警告 15 日報告。医薬品または生物学的製剤による重篤、および予測していなかった有害事象の情報を得た日から、15 日以内に遅滞なく有害事象報告を提出しなければならない。15 日報告には重篤で予測できなかった事象の MDR 要件はないが、医療機器の使用に起因する重篤な損傷の場合は、30 日以内に報告する必要がある。
- Y 21 CFR 314.81(b)(1) 規定のフィールド・アラート・レポート 3 日報告。医薬品独自の規定。細菌性汚染、販売された医薬品における重要な化学的・物理的・その他の変化や悪化、販売申請で明らかにされた規格に合格しなかった 1 個以上の販売ロットの発生、医薬品またはその添付文書記載情報が、他の製品と間違えられたり、添付文書が別の製品に適用されたために生じた事象の場合は、フィールド・アラート・レポートの提出が必要となる。フィールド・アラート・レポートは、情報入手日から 3 営業日以内に電話またはその他迅速な手段で提出し、その後、FDA 担当地区事務所に速やかに書面報

告を提出しなければならない。

- Y 21 CFR 606.170 規定の緊急血液致死報告。血液および血液成分独自の規定。採血関連または輸血関連の死亡が確認され次第、速やかに電話、FAX、速達、電子メールで生物製剤評価センターに通知し、その後、書面による追跡報告を7日以内に遅滞なく提出しなければならない。

規則案によると、ある複合製品に関して1件のマーケティング申請が提出されている場合、報告対象の事象の性質によっては、複合製品の一部ではないかのように、有害事象が副次的作用機序を有する構成部分に起因する場合には、提出していたはずの追加の安全情報を提出する必要がある可能性がある。本追加情報は、リスクを適切に評価し、公衆衛生を促進し保護するためにFDAが必要とするすべてのデータの受領を確保するために必要である。規則案は、追加情報が有害事象の原因とされた構成部分に関する種類についての別々の安全性報告書として示されるかどうか、あるいは市販の複合製品の承認、認可、許可のタイプに関連する安全性報告書で示されるのかについて、すべてを明らかにしているわけではない。本情報は、他には報告なしの場合、または複合製品の市販許可に関する安全性情報よりも短い時間枠で必要とされる場合のみFDAに提出される。

メーカーが複数の申請を提出して承認、認可、許可を取得した場合、メーカーは各申請規制の要件に従う必要がある。しかしこうした状況下では、有害事象が複合製品の構成部分のひとつに起因する場合は、複数の安全性報告書を提出する必要はない場合もある。

また、規則案では、単一体複合製品の構成部分に対する市販承認、認可、許可を複数申請した場合（つまり構成部分ひとつに1枚の申請提出、他の構成部分には別の申請提出）、それぞれが構成部分の市販後安全性報告書の適用要件対象となることも示唆している。加えて、複数の申請で承認、認可、許可された複合製品の構成部分のメーカーが有害事象を知った際は、当該情報入手から5日以内にFDAまたは他の構成部分のメーカーに報告しなければならない。規則案では、どの構成部分が有害事象の原因となったか不明な場合にどのように対応するかについては具体的に規定していない。

規則案は、構成部分に関する許可、承認、認可を得ていない簡易キットのメーカーが、報告書を提出する方法については規定していない。おそらく、キットの構成部分のいずれかひとつに関連する有害事象は、その部分に関する承認、認可、許可に従って報告される。

それぞれの種類に応じて、安全性報告書は、MedWatch フォーム、CIOMS、ワクチン有害事象報告システムなどの形態で提出される。1件のマーケティング申請に基づいて承認、許可、認可された複合製品については、有害事象に関与する構成部分にかかわらず、複合製品の規制について主たる管轄を有するFDAセンター（リードセンター）が審査の主たる責任を負う。

## 考察

現在、複合製品メーカーのほとんどは、特定の製品の承認、認可、許可に関する要件に従って、市販後安全性報告書を提出している。最近まで、ひとつの市販承認に基づいて承認、認可、許可された単一体複合製品のメーカーは、市販許可に関連する要求事項に加えて当該安全性報告の要件に従って、どの程度まで市販後安全性報告書を提出しなければならないのかが、明らかにされていなかった。その結果、副次的作用機序を有する構成部分に起因する有害事象の報告方法には、整合性がみられていない。現在は、単一体複合製品の場合は、有害事象が副次的作用機序を有する構成部分に起因するのであれば、FDAがメーカーに市販許可体制以上の要件に従い、追加情報を提出することを求めていることが明らかであるように思われる。

## 結論

ひとつの申請で承認、認可、許可された単一複合製品体市販後安全性報告要件についての FDA の考え方を明確にする以外にも、複合製品の安全性報告書に関する新規則の最も大きな影響として、医療業界および FDA における市販後安全性報告システムの再構築を求められることになるであろう。こうした変更のための計画策定とその実施は、かなりのリソースや時間を費やすものになると思われるため、メーカーは最終的な規則へのコンプライアンスのための準備を始めるべきである。

## 参考文献

1. 構想文書 :複合製品の市販後安全性報告書、ワシントン DC、FDA 複合製品事務局、2005 年。
2. Gross M. 「複合製品の問題」Regulatory FOCUS.2009:14(6):43-46.
3. 提案規制 :複合製品の市販後安全性報告書 (74 FR 50744 ) FDA、2009 年 9 月 22 日。
4. Gross M. 「複合製品マーケティング申請の構造」Regulatory Focus. 2009:14(9): 46-48.

## 著者

Michael Gross、PhD、RAC は、Biologics Consulting Group の上級コンサルタントで、複合製品の品質、薬事、技術問題の専門家である。

30 年以上のキャリアがあり FDA をはじめ、医薬品、生物学的製剤、医療機器メーカーでの勤務経験がある。

Gross 氏は、20 年以上にわたり 複合製品問題に取り組んでいる。

同氏の連絡先は、[mgross@bcg-usa.com](mailto:mgross@bcg-usa.com)。

Copyright 2010 by the Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS). Reprinted from the January 2010 issue of Regulatory Focus with the permission of RAPS.