

## 品質およびコンプライアンス I

### 複合製品の品質システム

Michael Gross, PhD, RAC

本論文は、米国における複合製品の規制シリーズ第 5 弾であり、複合製品の品質システム薬事体制の状況を考察する。本論文は、複合製品の品質システムに関して先ごろ発表された規定案<sup>1</sup> や過去に発表されたドラフトガイダンス<sup>2</sup> の解説ではない。むしろ、最終規定を予測して、複合製品の製造に対応する品質システムの確立に用いられる可能性のある既存の規制に基づいたアプローチについて説明する。

メーカーは、複合製品の品質システム規制が成立する日に備えなければならない。最終版規則の発表 6 ヶ月後には、その最終版規則は法的拘束力を持つ必要事項となる。それまでに、FDA は、単一体やキット複合製品のメーカーが複数の品質規格からの要素を組み合わせた品質システム (つまり合理化した品質システム) を、どのように実施するかを解説する追加ガイダンスを発行するものと思われる。

現在、複合製品の品質システムに関する必要事項を説明した最終版規制やガイダンスはない。提案された規則、およびドラフトガイダンスに記載されている原則は似ている。これらは最終版ではないが、FDA の現在の考察を反映している。

#### 複合製品の品質システムの原則

複合製品の構成部分が別々に製造され、別々のままである場合、各構成部分はその種類の構成成分 (医薬品、生物学的製剤、医療機器) に関する品質システム規則にのみ従う。通常、医薬品、生物学的製剤、医療機器に適用される品質システム規制は、こうした品目が最終製品用、または治験用の添付文書記載情報を介して形成される複合製品の一部である場合にも適用される (つまり、横断的な添付文書記載情報を伴う複合製品の定義に合う複合製品<sup>3</sup>、または治験用添付文書記載情報を介して形成される複合製品<sup>4</sup>)。ただし、治験用の構成部分は通常、品質システム要件の正規の範囲には該当しない点に注意する。

複合製品の構成部分が単一体、またはキット複合製品を形成するためにまとめられた際、構成部分に対する規制条件は、組み合わせの前後でも維持される。複合製品の構成成分の一部であっても、医薬品、生物学的製剤、医療機器としての個別の薬事規制の独自性は失われない。個々の構成成分に適用される品質システム要件は、複合製品全体に対しても適用される。

多くの製造設備は、品質システム 1 種類のみで稼働している。医薬品および生物学的製剤メーカーは通常最新の医薬品の製造管理、および品質管理に関する基準 (CGMP)<sup>5</sup> に従い、医療機器メーカーは通常、品質システム規制 (QSR)<sup>6</sup> に従う。いずれの規制においても、メーカーが規制の要件となる特定の業務のみに従事し、他の業務は行わない場合は、当該メーカーは従事している業務に適用される要件のみに従えばよい、と規定されている。FDA は、双方にはかなりの重複があり、いずれも適用に柔軟性があることから、2 つの規制は類似していると考えている。各規制は意図する製品の種類の特性に応じて調整されているため、一方の規制では概括的に記載されているものが、もう一方ではより具体的な要件として扱われる。ただし、規制が重複していない部分もある。

医薬品および機器の双方の構成部分を有する単一体およびキット複合製品の場合、複数の冗長的になりうる品質システムを実施するよりは、特定の条件下で、CGMP または QSR のいずれか 1 つに準じることで要件の大部分は満たすことができる。医薬品および機器の構成部分を有する単一体またはキット複

合製品の品質システム要件すべてを確実に順守するには、既存の QSR ベースの品質システムに CGMP 規制の要素を追加するか、あるいはその逆を行ってもよい。FDA は、こうした品質システムの種類を「合理化システム」と呼んでいる。具体的には CGMP ベースの品質システムで製造された単一体またはキット複合製品の場合、順守すべき QSR 規制からの追加要素は以下のとおりである。

Y 820.20 管理責任

Y 820.30 設計コントロール

Y 820.50 購入コントロール

Y 820.100 是正・予防措置

Y 820.170 設置

Y 820.200 サービス

同様に、医薬品および機器構成部分を有し、QSR ベースの品質システム下で製造される単一体またはキット複合製品は、CGMP 規制の以下のような特定の項目の順守が必要な場合がある。

Y 211.84 部品、医薬品容器、密閉容器の試験および合否判定

Y 211.103 収率の計算

Y 211.132 市販 (OTC) のヒト用製品の不正開封防止包装

Y 211.137 有効期間

Y 211.165 流通のための試験および出荷

Y 211.166 安定性試験

Y 211.167 特別な試験要件

Y 211.170 予備サンプル

CGMP および QSR 間の相違を満たす必要性は、実施されている製造作業および製造されている複合製品の性質によって異なる。簡易キットに再包装するなどの業務を行う企業への要件は、一般に薬剤コーティング心臓ステントなどの複雑な機器のメーカーに対する要件より厳しくない。

QSR および CGMP は書面による手順を確立し維持することで、製造、処理、保持される規制対象製品が該当する品質システムの要件を満たすことを求めている。したがって、合理化した品質システムのための書面による手順は、企業が適用される品質システム要件すべてに、コンプライアンスを示すことを確保するものでなければならない。FDA は、規制の 1 連 (CGMP など) の要件へのコンプライアンスと、もう一方の品質システム規制 (QSR など) からの指定された規定要件へのコンプライアンスを立証することで、後者の規制のあらゆる要件へのコンプライアンスが立証されたものと見なすものと思われる。

複合製品の構成部分に公衆衛生法で規制される血液、血液成分、アレルギー惹起製品、その他の生物学的製剤が含まれる場合、そのメーカーは追加の品質システム要件を順守する必要がある<sup>7</sup>。ヒト細胞製品またはヒト組織製品 (HCT/P) が複合製品の構成部分の場合は、医薬品、機器、生物学的製剤として規制されるが、追加の必要事項 (細胞組織の取扱い基準)<sup>8</sup> も適用される。

構成部分が他の構成部分と同じ施設で製造されていない場合は、その構成部分の製造に関する品質システムは、当該構成部分に適用される品質システム規制すべてに従っていることが示されなければならない。たとえば、ある施設で製造される医薬品は CGMP の対象であり、他の施設で製造される機器は QSR の対象となる。同一施設で 2 つ以上の構成部分が製造される場合、合理化した品質システムアプローチを用いてもよい。ただし、構成部分が他の構成部分の製造から離れた施設で製造される場合、当該

構成部分に直接適用される品質システム要件に従って製造されなければならない。単一体またはキット複合製品に取り入れられる 2 つ以上の種類の構成部分が、同じ施設に到着した場合、またはこうした構成部分の製造が同じ施設内で進められる場合は、同一施設内で製造されない構成部分を除いては、合理化した品質システムを用いてもよい。こうした状況下では、当該構成部分の製造に関する品質システムは、当該構成部分に適用される品質システム規制すべてに従っていることが示されなければならない。

## 考察

2004 年ドラフトガイダンスと2009 年提案規則には、記載されている原則に若干の相違点がある。提案規則は、CGMP および QSR 規制間の相違のリストを拡張している。そこでは、異なる施設が関与する場合、企業が複合製品の構成部分に、どのように品質システム要件を適用させるべきかが指示されている。また、提案規則では、メーカーは複合製品を製造する際の品質システムが、特定の複合製品に関連する適用可能な品質規制すべてを扱うことを証明する文書記録を、確立し維持しなければならないと示唆されている。

## 結論

複合製品品質システム規則が完成し発効するまで、おそらく1 年以上かかると思われる。その後、複合製品および複合製品構成部分のメーカーは、新規制に完全に準拠するために自社の品質システムを変更するための期間が約 6 ヶ月間与えられる。複合製品を開発中、あるいは販売中のメーカーは、この事態に備えなければならない。まず企業は提案規制をよく理解し、自社業務における潜在的影響を評価し、そこから生じる疑問や明確化すべきことを確認しなければならない。FDA は、提案規制に関するパブリックコメントの締め切りを、2009 年 12 月 22 日から2010 年 2 月 5 日に延長している。コメントは、FDA 審理予定番号 2009-N-0435 に送付のこと。

提案規則に基づき、複合製品のメーカーは、最終版規則が自社の製造や品質システム、および自社ベンダーや契約者の製造や品質システムに、どのような潜在的影響があるのか評価しなければならない。ベンダーおよび契約者も同様の評価を行うべきである。リスクに基づく相違評価には、購入契約および SOP の審査、ならびに施設監査が含まれる。製造業務の性質によって、合理化した品質システムの実施が適切な場合がある。追加 SOP およびトレーニング計画の確立や、主力ではない品質システム規定へのコンプライアンスを示すための戦略開発が、必要となる場合がある。これは、かなりの計画策定の労力および時間を費やすものになると思われる。

## 参考文献

1. 複合製品のための最新の医薬品の製造管理、および品質管理に関する基準要件 (74 FR 48423)
2. 産業用ドラフトガイダンス : 複合製品のための最新の医薬品の製造管理、および品質管理に関する基準 (69 FR 59239)
3. 21 CFR 3.2(3)
4. 21 CFR 3.2(4)
5. 21 CFR 210.211
6. 21 CFR 820
7. 21 CFR 606-608
8. 21 CFR 1271

## 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を始め、医薬品、生物学的製剤、医療機器メーカーと業務を行っている。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)。

米国食品医薬品局は、以下の領域の医療機器に関するFDA品質システム規制に経験のある外部専門家を募集しています。心臓学、一般外科および病院、歯科、耳鼻咽喉および眼 OB/GYN、消化器病学、泌尿器科製品、心拍リズムおよび電気生理学、血管循環サポート、整形、物理療法医学、放射線医学 麻酔学、神経学。

ご興味がおありの方は、当局採用のため、[www.bpn.gov/ccr](http://www.bpn.gov/ccr) の中央受託登録センターに登録してください。

応募の際には以下に電子メールか郵送で履歴書を送付ください。

Collin L. Figueroa, Program Management Officer, OC 10903 New Hampshire Avenue, White Oak Bldg. 66, Room 3438  
Silver Spring, Maryland 20903-0002

電子メール :[collin.figueroa@fda.hhs.gov](mailto:collin.figueroa@fda.hhs.gov)。

Copyright 2009 by the Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS). Reprinted from the December 2009 issue of Regulatory Focus with the permission of RAPS.