

品質およびコンプライアンス¹

複合製品のラベル表示

Michael Gross, PhD, RAC

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 4 弾であり²、複合製品のラベル表示について考察する。連邦食品医薬品化粧品法のセクション 201(m) では、「ラベル表示」は、品目や内容、その包装や付随品における文書、印刷、図画など」と定義している。本論文では、「ラベル表示」は製剤やその包装に添付される表示ラベルとは区別し、主に使用方法 (添付文書や取扱説明書 (IFU)) について述べる。主要ラベル上の指示、保管に関する記述、注意書きなどもラベル表示と考えられる。本論文は、ラベル表示の定義に含まれる複合製品広告や販促資材に関する規制については対象としない。FDA が複合製品のラベル表示に関して公的に検討している課題のほとんどは、「相互ラベル表示問題」に関するものである³。使用方法表記が不適切な場合、複合製品は不当表示になるという事実以外は、FDA は概して複合製品のラベル表示要件についてはあまり語っていない。FDA は複合製品の安全性および有効性を確保するために必要と思われる規制リソースはどんなものでも適用する可能性がある。⁴ 本論文は、複合製品がどのようにラベル表示されるか、従前ラベル表示規制がどのように適用されるか、複合製品のラベル表示に関して FDA がどのように述べているかをまとめる。

現在の薬事体制

安全で効果的な使用を確保するため、メーカーは、ラベル表示のドラフトの際には、複合製品の各構成部分について従前ラベル表示規制を考慮しなければならない。医薬品、生物学的製剤、医療機器の従前ラベル表示規制では、こうしたラベルおよびラベル表示の様式や内容の要件を記載している。逆に規制がない場合、複合製品の構成部分が個別の場合 (相互ラベルの複合製品)、共同梱包されている場合 (キット複合製品)、物理的に組み合わせられている場合 (単一体複合製品) にも、こうした要件が適用される。ヒトに対する処方薬および生物学的製剤のラベルおよびラベル表示の内容や様式の要件は、21 CFR 201 で定義されている。また、医療機器ラベルの内容を記載している規制は、21 CFR 801.1 に記載されている。機器ラベル表示様式要件は、21 CFR 801.15 に記載されている。最後に、21 CFR 801.5 は、医療機器の使用 방법에必要な要素を定義している。複合製品の安全で効果的な使用を確保するため、そのラベルおよびラベル表示には使用の際に必要な情報がすべて含まれていなければならない。したがって、各構成部分のラベルおよびラベル表示要件のコンプライアンスは、複合製品の種類にかかわらず、すべての複合製品のラベルおよびラベル表示に反映されていなければならない。医薬品評価研究センター (CDRH) と医療機器・放射線保健センター (CDER) との間のセンター間合意 (ICA) は、1 つのパッケージ内に単一体として 2 つ以上

の機器や医薬品を含み、主な用途が機器としての機能であるキット(外科キットやトレイなど)の場合、簡易キットと呼ばれる複合製品であると示唆している。こうした簡易キットにどのようにラベルをつけるのかに関する暫定の薬事規制ガイダンスが1997年にCDRHから発行された。⁶ガイダンスは、構成部品が正規に市販されている変更前機器、市販前届出が免除されている機器、市販前届出処理と実質的に同等であると確認された機器の簡易キットのみに適用される。マーケティングに関してFDAの許可を得たら、こうした構成部品は市販前届出許可に準じてラベル付けされなければならない。そうした簡易キットのラベルは相対的に単純な傾向があり、キットのアセンブラやメーカー、およびその使用目的を識別するものである。簡易キットに正規市販の複合製品が含まれ、アセンブラやメーカーによるキットの追加処理や構成部品が、その構成部品の安全性や有効性に大きな影響を与えないことをアセンブラやメーカーが合理的に結論付けた場合には、現在、FDAは、暫定ガイダンスで確認された簡易キットの市販前追加許可を要求しないことにより、施行判断を行っている。こうした「機器」キットに承認済み医薬品(局所麻酔剤など)が含まれる場合は、CDERによる諮問審査がありうる。医薬品の承認済み添付文書は、しばしば、キットの一部として提供される。CDERとCDRHとの間のICAは、特定の薬物送達機器のラベル表示も扱っており、その多くは複合製品である。⁷未充填薬物送達機器の場合、開発期間中に市販医薬品とともに使用した機器を一般の市販機器と代替可能とする適切な医薬品ラベル表示を作成することが不可能な場合で、医薬品とともに用いる安全で有効な使用のために求められる機器の特性が特定できない場合、当該機器および医薬品は、個別の単一体として規制され、そのラベル表示は「相互適合」となる。この用語の意味の不確実性については、異なる種類を同時に使用する医療機器メーカー間の協力、あるいは協力欠如に関する法的薬時規制問題を検討する2005年のワークショップで、一部検討された。⁸この検討では「相互適合」、「個別指定」、「相互ラベル」という用語間の相違にも言及し、複合製品と定義された場合の「既承認製品のラベル表示は変更が必要」の意味についても検討された。複合製品であるかどうかにかかわらず、製品を併用する場合の状況、およびその製品のメーカー間に協力が必要かどうかの状況に関して、ある程度の明確性は得られた。多目的機器(ポンプ、輸液セット、カテーテル、噴霧器など)の場合は、当該機器が異なる医薬品、および生物学的製剤とともに使用され、特定の医薬品や生物学的製剤との使用を求めない限り、相互適合ラベル表示がなくても問題にはならない。単一体の機器・医薬品複合製品のラベル表示に関するFDAの考えについては、CDRHとCDERが2008年3月に発行した、薬剤溶出冠動脈内ステントに関するドラフトガイダンスから、見通しが得られるとみられる。⁹このドラフト提案は、FDAが薬剤溶出冠動脈内ステントのラベル表示を組み入れるのは適切である、と考えている情報が記載されている。提案されたラベル表示の内容は、機器IFUと、医薬品や生物学的製剤の添付文書とを混在させたものである。

考察

「適合ラベル表示」と「相互ラベル」との構成について多少の不確実性が残る中、21 CFR

3.2(e)(3)に記載の複合製品の種類は、構成部分のラベルおよびラベル表示が分離されているため、最もシンプルなラベル表示の例となっている。機器×医薬品の複合製品、機器×生物学的製剤の複合製品、医薬品×機器の複合製品、生物学的製剤×機器の複合製品は、いずれも機器構成部分には機器 IFU を、医薬品または生物学的製剤の構成部分には、添付文書を別々に用いることになる。これは、医薬品×生物学的製剤、および生物学的製剤×医薬品の複合製品の場合にも同じであるが、こうした場合には、個別の添付文書のみである。いずれの場合も、構成部分のラベル表示は、互いに他方の構成部分について参照するものとなる。不確かなのは、この参照をどのような形式で行うのかということである。たとえば、相互参照には商標名や薬理学的クラスなどを載せる必要があるのか、IFU や添付文書内に相互ラベルを記載する特定のセクションがあるのかどうか、などである。通常、キットのラベル表示¹⁰は、より容易である。FDA は簡易キットに関するガイダンスをいくつか出しており、ほとんどの追加ラベル表示は関与していない。その他の機器+医薬品、機器+生物学的製剤キットにどのようにラベルをつけるかについては、やや不明確である。CDRH 審査部による指示がない限り、治験依頼者は追加主要(全体)ラベルをキットに添付し、キット使用の指示を提供しなければならない。慣例に基づき(シリンジまたは測定機器と共同梱包されたバイアル医薬品・生物学的製剤など)、薬剤+機器複合製品の主要ラベルには、必ずしも機器構成が記載されるわけではない。ただし、添付文書には、最低限、「提供方法」セクションで機器の説明を、また「用法および用量」セクションでは、共同梱包医薬品・生物学的製剤と一緒に使用する機器の取扱説明を記載する必要がある。それ自体が 510(k)許可を得ている機器構成(シリンジ、バイアルアダプター、針安全装置など)については、医薬品および生物学的製剤の FDA 審査員は、機器メーカーが通常提供する添付文書や IFU に矛盾がない場合でも、さらに詳細なものを求める可能性があることに注意したい。主たる規制が CDER または CBER の管轄となるキット内の機器は、一般的使用として許可されているのであれば、より特化したラベル表示によって、より特化した使用が「許可」される。機器構成を含む複合製品で相互ラベルがついているものと同様、医薬品+生物学的製剤または生物学的製剤+医薬品の複合製品に対する添付文書は、最低限、「提供方法」セクションおよび「用法および用量」セクションで、もう一方の構成品の使用について具体的に説明しなければならない。単一体複合製品のラベル表示は最も複雑である。薬剤溶出冠動脈内ステントのラベル表示はひとつのモデルとなる。こうした機器-医薬品および機器-生物学的製剤の複合製品のラベル表示は、通常、包装に添付されている主要ラベルの機器要件に適合しており、その IFU は機器および医薬品(または生物学的製剤)ラベル表示の混成である。単一体の医薬品-機器または生物学的製剤-機器の複合製品は、使用機器の「提供方法」セクションおよび使用方法、ならびに添付文書または服薬ガイド内の医薬品・生物学的製剤の「用法および用量」セクションにおける機器構成の説明追加を反映する混成ラベル表示を含む。医薬品-生物学的製剤または生物学的製剤-医薬品の単一体複合製品のラベルおよびラベル表示は容易である。必要なものは添付文書 1 種類のみで、準じるべき様式および内容要件も 1 セットのみである。

概要および勧告

現在、複合製品のラベル表示をどのように構築するかに関しては、FDAの規制や一般的ガイダンスはない。相互ラベル付き複合製品のラベル表示の構造は比較的容易であり、キットのラベル表示構造はやや複雑であるが、単一体複合製品のラベル表示は非常に複雑となる。複合製品のラベル構造は、個々の構成ラベルおよびラベル表示の様式や内容に関する既存の規則を一部考慮して決定しなければならない。複合製品のラベル表示を草案する際には、メーカーは、薬事情報によって過去の同一 / 類似 / 相似製品も確認し考慮しなければならない。特定の複合製品のラベル表示は、市販申請の提出が近づいた際には、複合製品の治験依頼者と主たる管轄を有するFDAセンターとで検討することが自然である。

参考文献

1. 本論文および本シリーズの以降の論文で用いるシンボルは以下のとおりである。「X」= 相互ラベルつき複合製品、「+」= キット複合製品、「-」= 単一体複合製品。
2. 本論文中で用いる用語および協定は、本シリーズの最初の2論文に定義する。「複合製品の問題」Regulatory Focus 14(6) 43-45, 2009、「複合製品用語」Regulatory Focus 14(8) 44-46 (2009)。
3. Gross M. 「複合製品の問題」Regulatory Focus, 14 (6) 43-46 (2009)
4. 21 CFR 3.1.
5. 医薬品評価研究センターと医療機器・放射線保健センターとのセンター間合意 (ICA), 1991年。
6. 「簡易キットの暫定薬事ガイダンス」, CDRH, 1997年5月20日。
7. 同書5。
8. FDA/DIA ワークショップ記録「複合製品と相互適合ラベル表示」(2005年5月10日)。
9. 業界用ドラフトガイダンス独立文書「冠動脈薬剤溶出ステント---非臨床試験および臨床試験」(2008年3月)。
10. 21 CFR 3.2(e) (2)

謝辞 :セントコア社 Douglas Mead 氏の原稿校閲および有用な助言に感謝を表す。

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む。同氏の連絡先は、mgross@bcg-usa.com。

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