

## 品質およびコンプライアンス 複合製品マーケティング申請の構造

Michael Gross, PhD, RAC

本論文は、複合製品のFDA規制に関するシリーズ第3弾であり、複合製品申請の構造、および下位区分の薬事規制問題への影響を考察する。複合製品規制<sup>1</sup> および複合製品関連用語の問題<sup>2</sup> について検討した前述の2論文とともに、本シリーズにおける他の論文の基礎として役立つ。

申請構造は、複合製品に関して複雑な問題となる場合がある。申請構造という用語は申請件数、2件以上が関与する場合の相互の関係性およびそうした申請の内容のことである。複合製品について1件のマーケティング申請で十分のように思われるかもしれないが、常にそうであるとは限らない。一定の状況下では、新規申請の提出が不要という場合もある。また、他の状況下では、2件以上の申請が必要もしくは望ましいという場合もある。

### 現在の薬事体制

#### 医薬品および生物学的製剤

医薬品または生物学的製剤のマーケティング申請を扱うFDAの従前規制には、新薬申請 (NDA)<sup>3</sup> および生物学的製剤承認申請書 (BLA)<sup>4</sup> の様式および内容が記載されている。様式および内容は、さらにFDA様式356hに規定されている。こうした規制も、複合製品申請の医薬品 / 生物学的成分に関連している。複合製品が変更新薬申請 (ANDA) で承認されているかどうかは不明だが、薬剤の主要な作用機序を伴う複合製品には505(b)(2)承認が適用されている。

#### 医療機器

医療機器構成部を含む複合製品のマーケティング申請は、市販前承認申請 (PMA)<sup>5</sup> または市販前届出申請 (510(k))<sup>6</sup> の様式および内容に記載の規制に一部準じる。

#### 複合製品

こうした従前規則が、複合製品の申請構造の構築にどの程度適用されるかについては、FDAの薬事規制文書には規定されていない。FDAは、複合製品用に提出されるとみられるマーケティング申請書の件数に関するコンセプトペーパーを発行している。<sup>7</sup> コンセプトペーパーは、主要投資者の資財投入を刺激するために発行されたものであるが、複合製品のマーケティング認可用に申請が必要となりうる申請の件数のみを考察したものである。

FDAは、複合製品の承認、許可、認可について、1件のマーケティング申請の提出で取得できる場合もあれば、構成部について別々のマーケティング申請で取得される場合もあることについて認識している。コンセプトペーパーは、複合製品のほとんどは1件のマーケティング申請で十分であるが、申請者は2件以上の申請提出を選択しても差し支えないと示唆している。また、コンセプトペーパーでは、個別提示ができない構成部を含む単一体の複合製品やキットについては、1件の申請書提出が適切であることも示唆している。ただし、複合製品の構成部が別々かつ複合体である場合、または構成部に複合製品以上の添付文

書記載の用途がある場合は、複数の申請の提出が必要となる場合もある。しかしながら、1件申請および複数申請の評価を行う際はいずれも、FDAは、主要作用機序を有する構成部と、副次的作用機序の構成部の双方についての既存の薬事体制を考慮する。

コンセプトペーパーにおいて、特定の種類のマーケティング申請に伴う特定の薬事規制上の利点を得るために、FDAは治験依頼者が複数の申請提出を選択するという状況がありうることを認めている。複数申請は、FDAが要求する特定情報の機密を保護するために提出される場合もある。あるいは、FDAは特定の方法で構築される申請を要求する場合もある。例として複合製品の構成部の1つが既に別の用途に承認済みであって、新たな目的用途を反映するためにその添付文書記載情報に変更が必要な場合、FDAは2件の申請が必要と判断することがある。また、薬事規制の一貫性を維持するため、FDAが特定の申請構造を課す場合もある。

FDAが先ごろ発行した薬物送達注射器<sup>8</sup>のドラフトガイダンスからは、複合製品申請構造におけるFDAの考えについて新たな知見がうかがえる。ドラフトガイダンスは、単一体複合製品である医薬品または生物学的製剤を充填した注射器に関するマーケティング申請提出は1件とすることを推奨している。しかし、注射器が一般用途の医療機器であり、注射システムがシリンジまたはカートリッジの使用者自身が組み立てるものである場合、2件の申請が関与する場合があり、1件は医薬品申請、もう1件は注射器用申請となる。ドラフトガイダンスは、機器の構成部を組み入れたNDAやBLA申請の内容に関するFDAの考えについても一定の手がかりを提供している。同ガイダンスでは、ICHコモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)様式に準拠した場合は、一部の申請書のモジュール3のサブセクションに注射器情報が含まれていたとしている。おそらく注射器情報は、容器密閉情報として取り入れられたり、仕様、製造、安定性、適合性、医薬品開発、プロセス検証に拡張されたり、他のモジュール3医薬品セクションに拡張される可能性もある。

### 申請構造および複合製品の種類

単純な例では、横断的に添付文書が記載されている単一体複合製品の申請構造は容易である。横断的に添付文書が記載されている複合製品には、添付文書記載情報で関連付けられた異なる医療製品の個別の提示が含まれる。ここでは、個別のマーケティング申請の提出が見込まれる。こうした申請が関連付けられるのかどうか、また、どのように関連付けられるのかは不明である。少なくとも構成部同士はその添付文書記載情報および記載されている用途を介して関連付けられるが、現在のFDAの複合製品用薬事体制では、マーケティング申請の内容がどのように申請同士を関連づけるのかは規定されていない。横断的な添付文書記載情報を伴う複合製品の安全性、有効性、品質を確保するためには、構成要素申請間の関連性をなんらかの方法で確立しなければならないように思われる。単一体複合製品はほとんどが1件のマーケティング申請になると思われるが、それが望ましくなく、複数の申請提出が考慮されるという状況もありえる。単一体複合製品用の1件の申請の例としては、薬剤充填済み薬物送達システム用のNDAおよびBLA、ならびに薬剤溶出性ステント用のPMAがある。

申請構造の点では、キットはより複雑である。キットには新規申請をする場合と新規申請が不要の場合という2つの可能性がある。FDAのコンセプトペーパーでは、キットについて、構成部分を切り離せない場合には新しいマーケティング申請が必要であることが示唆されている。医療機器・放射線保健センター

(CDRH)が管理する特定の簡易キットが目的の用途に用いられる既承認または許可済みの構成部分から成る場合、CDRHは規制上の裁量権を行使し、結果としてのキット複合製品の新規申請提出を必要としない場合がある。<sup>9</sup> キット製造によって構成部分の安全性や有効性が著しく変化する場合は、申請が必要となることがある。<sup>10</sup> CDRH申請要件が免除されないキット複合製品も新規マーケティング申請が必要である。新製品が共同梱包で成形される場合でも新規申請は当然に必要である。たとえばフィブリンシーラント<sup>11</sup>は通常、アプリケーションと共同梱包されるフィブリンクロットを形成する生物学的製剤から成る。こうした生物学的+生物学的+機器複合製品は通常、BLAとして提出される。

薬物送達機器が既承認の医薬品や生物学的製剤と共同梱包される場合は、そのことを提示記載するために申請が必要である。薬物送達機器が既存の既承認医薬品または生物学的製剤に共同梱包で追加される場合は、添付文書記載情報の追補を提出することにより承認済み添付文書の「用法および用量」および「提供方法」セクションを変更する必要がある (sNDAまたはsBLA)。

### 下位区分の問題

下位区分の問題の管理は申請がどのような構造かによって影響される。横断的添付文書記載情報を伴う複合製品の構成部の製造または設計変更報告で2件の申請で行うことは容易である。構成部分1カ所の変更は、申請に伴う報告規定に従って当該構成部を説明する申請を提出して行う。しかし、構成部分の申請に含まれる製造説明や仕様において変更との関連性が含まれる場合は容易ではなくなることがある。

1件の申請で単一体複合製品を提出する状況は、より複雑である。主要作用機序を有する構成部の変更規定は、副次的作用機序を伴う構成部の変更規定と異なる場合がある。キット複合製品の変更の場合は、変更の報告は申請構造によって異なる。キットのマーケティングを支援する申請がない場合は、キット製造の変更を報告する余地はない。キット複合製品の構成部分の1つに製造変更がある場合、基本申請書への変更報告に関する規則に従って、基本申請書に報告される。製造変更の報告は、本シリーズの今後の論文でさらに検討予定である。

1件の申請に複数の申請書が関与する場合、複合製品の安全性報告の提出はさらに容易になることが考えられる。複合製品の安全性報告に関しては待ち望まれているFDAガイダンスで明確になるものと思われる。同様に、複合製品の品質システムの構造は、構造部分の1つが1件の申請で説明され、他の構成部分が他の申請で説明されている場合には容易である。この特定の下位区分の説明についても、FDA規制案が待たれるところである。

### その他の考察

医療機器メーカーが医薬品や生物学的製剤と組み合わせたプラットフォーム機器技術の許可承認の取得や確立を望む場合に、当該機器に関して個別の申請の提出を希望する場合があるかもしれない。機器に関する記載情報は機器マスターファイル (MAF) の形式で提出することができるが、独立したマーケティング承認や許可の取得の方がマーケティング上は有利であるかもしれない。

特別な薬事規制上の便益を得ようとするには、複合製品用に複数の申請を提出する必要があるかもしれない。たとえば申請構造がPMAおよびNDAの双方の提出を認めている場合は、主要作用機序を有する

機器がある複合製品の薬剤成分の特別な使用について、ハッチ・ワックスマン法やオーファンドラッグのステータスの下で独占権を獲得できる可能性がある。PMAを提出しただけではこうした独占権が得られるわけではない。

複合製品に複数の申請を提出する場合は、使用者手数料を考慮しなければならない。申請者が複数の申請を行う場合は、FDAは複数分の使用者手数料を徴収するであろう。

## 概要および勧告

現在、複合製品の申請をどのように構築するかについてのFDAの規制やガイダンスはない。特定の複合製品の低位区分問題の管理は、一部には複合製品の種類や申請構造によって異なる。単一体で横断的な添付文書記載情報を伴う複合製品の申請構造は比較的容易であるが、キットの申請構造はより複雑である。

いずれの薬事機関に申請提出を行う場合でも、実施計画を立てることは重要なステップである。申請者が複合製品のマーケティング申請の構築をどのように計画するかは、部分的には個々の構成部に関連する申請の様式や内容を規定した既存の諸規則を考慮することによって決定される。申請者は薬事情報業務を通して、過去の同一／類似／相似薬事規制を確認・考慮しなければならない。また当初の目的では、特定種類の医療製品を申請するための一定の市販後、要件を特定するための複合製品への適用方法に対して、特定の提出戦略や申請構造が、どのような影響を与えるのかということも考慮すべき点である。複合製品の申請構造については、提出前に主な権限を有するFDAセンターの適切な審査スタッフと必ず検討すべきである。

## 参考文献

1. Gross M. 「注射器に関するFDA問題のドラフトガイダンス」Regulatory Focus 14 (6)、41-42(2009)。
2. Gross M. 「複合製品用語」Regulatory Focus 14 (7)、44-46 (2009)。
3. 21 CFR 315.50。
4. 21 CFR 601.2。
5. 21 CFR 814.20。
6. 21 CFR 807.90。
7. 「コンセプトペーパー：複合製品のマーケティング申請件数」複合製品事務局、2005年9月。
8. 業界およびFDAスタッフのためのドラフトガイダンス：ペン／ジェット／関連注射器用の技術的考察、医薬品および生物学的製剤の使用目的、複合製品事務局、2005年4月。
9. 簡易キットの中間薬事ガイダンス。CDRH、1997年5月20日。
10. 産業用ガイダンス：臨床・外科用滅菌簡易キット、CDRH、2002年1月7日。
11. 産業用ガイダンス：市販用製造のフィブリンシーラント製品マーケティングを支援する有効性試験、CBER、1999年5月。

## 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 September 2009 issue of Regulatory Focus with the permission of RAPS.