

平成 21 年度中小企業支援調査
(再生・細胞医療ビジネスの基盤整備に関する調査)
報告書

平成 22 年 2 月

委託元 経済産業省

委託先 株式会社三菱化学テクノリサーチ

目 次

第1章 調査の概要	1
1. 調査の名称	1
2. 事業目的	1
3. 事業内容	1
4. 事業実施方法	2
第2章 米国	3
第1節 米国の法体系の概要	3
第2節 米国の再生・細胞医療関連法制度	4
1. 米国連邦政府での医薬、健康に関する統治体系	4
2. United States Code (合衆国法典)	5
3. Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)	6
4. Public Health Service Act (PHS Act)	7
5. Code of Federal Regulations (CFR)	7
6. Guidance	7
第3節 米国における再生・細胞医療関連製品の法的な取り扱い	8
1. HCT/Ps (Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-derived Products)の取り扱いに関する規定	8
2. Public Health Service Act と HCT/Ps	10
3. Minimal manipulation の範囲	12
第4節 米国の再生・細胞医療の臨床試験に関する規制・ガイドライン等	14
1. 法的規制	15
2. 幹細胞を用いる治験に関連するガイドライン	16
3. 体細胞・遺伝子療法を用いる治験に関連するガイドライン	18
第5節 米国の再生・細胞医療に関連する治験薬生産と CGMP 基準	18
第6節 米国の再生・細胞医療の治験薬の製造委託に関する規制	23
第7節 米国の医療行為に関する法・規制等	25
第8節 米国の医療保険制度等	26
1. 米国の医療保険制度	26
2. 医薬品の保険償還	26
3. 再生・細胞医療製品の価格と保険償還	27
第3章 欧州	30
第1節 欧州 (EU) の意思決定と法体系	30
1. EU の主な意思決定機関	30
2. 欧州の法体系	31
第2節 欧州の再生・細胞医療に係わる法制度	31
1. 医薬品関係の法制度	31
2. 先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products)	32
第3節 欧州における臨床試験に関する規則・指令等	35
第4節 EU における細胞生産と GMP 基準調査	40
第5節 欧州における医師の医療行為に関する法・規制等	41

第4章	イギリス	43
第1節	イギリスの臨床試験	43
1.	経緯	43
2.	ATMP 臨床試験に関する規制	45
第2節	イギリスの医療保険制度等	50
1.	医療保障制度	50
2.	薬価	50
3.	薬価の設定にあたり製薬企業の利益率を規制する手法	51
4.	混合診療	52
5.	診療報酬	53
6.	医師制度等	53
7.	再生医療製品の価格	54
第5章	ドイツ	54
第1節	ドイツにおける先端医療臨床試験	54
1.	ドイツにおける先端医療医薬品の開発の際の臨床試験に関する法規制	55
第2節	ドイツの医療保険制度等	59
1.	ドイツの医療保障制度	59
2.	診療報酬	60
3.	薬価制度	60
4.	再生・細胞医療製品の保険償還	60
第6章	フランス	61
第1節	フランスの法体系	61
1.	フランス公衆衛生法典 (Code de la santé publique : CSP)	61
第2節	フランスの医療保険制度等	63
1.	フランスの医療保険制度	63
2.	薬価の決定制度	65
3.	診療報酬	66
第7章	韓国	66
第1節	韓国における医薬品規制の概要	66
1.	規制官庁等	66
2.	薬事法関連	67
3.	臨床試験関連	67
第2節	韓国の再生・細胞医療に係る法制度	68
第3節	韓国の医療保険制度等	69
1.	医療保険制度	69
2.	診療報酬等	70
3.	薬価制度	70
第8章	その他	72
第1節	現地調査	72
第2節	委員会	72

資料編.....	73
第2章 米国.....	73
資料 2-1 合衆国法典 (United States Code) の編 (Title) リスト	73
資料 2-2 Code of Federal Regulations の Title リスト.....	74
資料 2-3 21 USC の Chapter リスト.....	75
資料 2-4 21 USC の CHAPTER 9 > SUBCHAPTER V > Part A Drugs and Devices の § のリス ト.....	76
資料 2-5 42 USC の Chapter のリスト.....	77
資料 2-6 21 CFR, CHAPTER I -- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES の詳細	80
資料 2-7 42 CFR, CHAPTER I -- PUBLIC HEALTH SERVICE, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES の詳細	85
資料 2-8 FDA Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Product List.....	87
資料 2-9 American Stem Cell Therapy Association のガイドライン.....	88
資料 2-10 NIH より発行されている幹細胞に関する Statement およびガイドライン... ..	89
資料 2-11 NIH Guidelines on Human Stem Cell Research (2009, July)	90
資料 2-12 E0-13505 が発令されるに至った経緯.....	92
資料 2-13 FDA、NIH より発行されている Somatic Cell/Gene Therapy に関するガイドライ ン.....	93
資料 2-14 Guidance for Industry : Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events (CBER, November 2006) (資料 2-13、F12) .	96
資料 2-15 Draft Guidance for Industry : Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (資料 2-13、F2)	96
資料 2-16 21 CFR 211 : CGMP FOR FINISHED PHARMACEUTICALS	97
資料 2-17 21 CFR 1271 CGTP	104
資料 2-18 Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drug	108
資料 2-19 Guidance for Industry : Cooperative Manufacturing Arrangement for Licensed Biologics (CDER, CBER / FDA : 2008 年 11 月発行)	111
第3章 欧州.....	117
資料 3-1 EudraLex Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use の掲載内容	117
資料 3-2 REGULATION (EC) No 1394/2007 の部分訳.....	119
資料 3-3 欧州臨床試験指令 DIRECTIVE 2001/20/EC.....	125
資料 3-4 ISSCR ガイドライン : 幹細胞の臨床試験のためのガイドライン.....	132
資料 3-5 Guideline on Human Cell-Based Medicinal Product	138
資料 3-6 欧州 GMP ガイドライン Part I	147
資料 3-7 欧州 GMP ガイドライン Part II	154
資料 3-8 欧州 GMP ガイドライン Annex	158
第4章 イギリス.....	161
資料 4-1 Statutory Instrument 2004 No.1031	161

資料 4-2	Medical Act 1983 の構成.....	163
第 5 章	ドイツ.....	165
資料 5-1	MEDICINAL PRODUCTS ACT (THE DRUG LAW) (ARZNEIMITTELGESETZ – AMG) ..	165
資料 5-2	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen.....	173
資料 5-3	Notification on the clinical trial of medicinal products for human use.	175
第 6 章	フランス.....	176
資料 6-1	フランス公衆衛生法典の関連部分の目次 ..	176
第 7 章	韓国.....	178
資料 7-1	薬事法目次 ..	178
資料 7-2	薬事法施行令 ..	180
資料 7-3	薬事法施行規則 ..	181
資料 7-4	薬事法の関連部分訳 ..	185
資料 7-5	薬事法施行規則の関連部分訳 ..	186
資料 7-6	医薬品臨床試験計画承認指針訳 ..	189
資料 7-7	医薬品臨床試験管理基準訳 ..	197
資料 7-8	生物学製剤等許可及び審査に関する規定訳 ..	219

第1章 調査の概要

1. 調査の名称

平成21年度中小企業支援調査（再生・細胞医療ビジネスの基盤整備に関する調査）

2. 事業目的

iPS細胞等の幹細胞を活用した再生・細胞医療技術は、近年目覚ましい発展が見られ、新しい治療法として実用化と普及が強く望まれているが、新規技術である再生・細胞医療技術を医療現場に円滑に普及させるためには、再生・細胞医療がビジネスとして適切かつ継続的に発展していくことが不可欠である。

このため、再生・細胞医療について、海外主要国（欧州、米国、韓国）における関連法制度に関する調査を行うことにより、国内における再生・細胞医療の実用化・普及に必要な基盤整備について検討を行う。

3. 事業内容

本事業においては、再生・細胞医療に関する以下の項目について調査・検討を行う。

（1）海外主要国（欧州、米国、韓国）における関連法制度とその整備並びに運用状況に関する調査

① 調査内容

下記の項目について、関連法制度とその整備並びに運用状況に関する調査を行い、海外主要国（欧州、米国、韓国）における基盤整備の状況について俯瞰的に把握・分析する。

（a）再生・細胞医療に限定されない医療・薬事制度全般に関する情報

- ・臨床研究制度の仕組み
- ・診療報酬制度の仕組み 等

（b）再生・細胞医療に特化した情報

- ・再生・細胞医療に係わる規制体系
- ・臨床試験における外部製造委託に関する規制
- ・手技としての再生・細胞医療
- ・企業・臨床機関における製造・品質管理の実態
- ・臨床研究／臨床試験の要件
- ・承認の形態
- ・再生・細胞医療への保険償還の有無
- ・再生・細胞医療の薬価・診療報酬制度とその実態 等

（c）その他

- ・本調査事業の目的を達成するために、追加的に調査すべき事項

（2）国内における再生・細胞医療の実用化・普及に必要な基盤整備の検討

（1）の調査結果及び平成20年度に実施した「再生医療ビジネスの市場拡大に向けた課題に関する調査」の成果等を踏まえ、国内における再生・細胞医療の実用化・普及に必要な基盤整備について検討及び提言を行うために、国内有識者からなる委員会を組織し委員会を

開催する。

4. 事業実施方法

3. 事業内容で示された内容について、海外主要国（欧州、米国、韓国）を対象に、文献等による調査や、再生・細胞医療企業及び再生・細胞医療関連の公的機関等への現地調査を実施する。

その調査結果及び「再生医療ビジネスの市場拡大に向けた課題に関する調査」の成果等を踏まえ、国内有識者からなる委員会において、国内における再生・細胞医療の実用化・普及に必要な基盤整備についての検討を行い取りまとめ、提言を行う。

① 文献等による調査

(a) 再生・細胞医療に限定されない医療・薬事制度全般に関する情報、(b) 再生・細胞医療に特化した情報、(c) その他、に関する関連法制度とその整備並びに運用状況について、文献およびインターネット等を用いて調査を行う。

関連法制度とその整備並びに運用状況、それに関連する再生・細胞医療企業、医療機関、関連する団体（企業団体、学会等）等の動向については、当該国・地域の規制官庁のホームページ、ニュースサイトを中心に文献収集を行う。

② 現地調査

現地調査は、委員会の意向等をふまえ、実施する。

③ 委員会

調査を実施するにあたり、国内有識者による委員会を組織し、国内における再生・細胞医療の実用化・普及に必要な基盤整備について検討および提言を行う。

第2章 米国

第1節 米国の法体系の概要

米国は連邦制を採用しているため、米国連邦政府と州政府が存在する。特定の分野（国際条約/協定の締結、特許権など）については連邦政府が独占管轄権を有し、その他多くの一般的分野では各州が独自の行政・司法・立法権を有している。また、租税や環境保護など、州政府と連邦政府の双方に関係する分野もあり、米国の法律情報調査を複雑なものにしている。

米国の一次的法源（「法」そのものを指し、憲法、制定法、判例などが含まれる）は以下の4種類からなる。

- ・連邦および州の憲法
- ・連邦および州の制定法
- ・連邦および州の行政庁による規則、決定
- ・連邦および州の裁判所による判決

米国憲法：U. S. Constitution

米国憲法第6条には、“shall be the supreme law of the Land”という記述があり、憲法が米国の最高法規であることを明確にしている。従って、制定法や判例など憲法以外の一次法と憲法との間にコンフリクトが生じた場合、裁判所は憲法と対立する一次法が無効であり法的拘束力を有しないと宣告することができる。

連邦制定法：Federal Statute

連邦議会は法を制定する権利を有している。憲法第6条の規定（憲法が最高法規である）は連邦制定法にも適用されるが、憲法第1条8項で議会が立法権を有する分野（subject）を定義している。連邦議会により制定された法律は、連邦・州のあらゆる裁判所に対して強制的な位置付けを有し、連邦憲法以外の一次法源に対して優勢となる。

一方、各州にも立法機関があり、連邦議会が特定の分野における立法機能を有するのに対し、州の立法機関はあらゆる分野において法（州制定法；State Statute）を制定することができる。州の制定法は、連邦制定法などより上位にある法と対立しない限りにおいて、当該州における全ての裁判所に対して強制的な法となる。他州においては効力をもたない。

連邦制定法は合衆国法典（United States Code）に編纂されている。合衆国法典は連邦議会で成立した法律を主題別に分類したもので、主題別に50の編（title）と呼ばれるものから構成されている。合衆国法典の50のTitleのリストを資料2-1に示した。

United States Code の階層

Title（編）

（Subtitle）

Chapter（章）

（Subchapter）

Part

(Subpart)
Section (条)
(Subsection)
Paragraph
(Subparagraph)
Clause
(Subclause)

連邦行政庁による規則・決定

連邦行政庁は連邦議会により設立されるもので、連邦制定法の施行を目的とした規則を発行する。Food and Drug Administration (FDA) は、Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act) の施行を目的として連邦議会によって設立された省庁である。連邦行政庁による規則は、裁判所に対して強制的な位置付けを有し、連邦憲法、制定法を除くその他の一次法源に対して優勢となる。

これらの規則は Code of Federal Regulations (CFR) に編纂されている。CFR は、行政法とも呼ばれ、一般的、恒常的な規則を法制化したもので、Federal Register (FR) で発表される。従って CFR ナンバーで呼ばれることもあるが、FR でのナンバーで称されることもある。Code of Federal Regulations の 50 の分野 (Title) に分かれているが、これを資料 2-2 に添付した。

第 2 節 米国の再生・細胞医療関連法制度

1. 米国連邦政府での医薬、健康に関する統治体系

Department of Health and Human Services (HHS) は、連邦政府の省の一つで日本の厚生労働省に相当する。HHS は、11 の政府機関 (Agency) と、10 以上の Office より成り立っており、11 の政府機関の中に FDA、National Institutes of Health (NIH)、Center for Disease Control and Prevention (CDC) などが含まれる。

FDA は、FDA 長官のもとに 11 の Office、5 ヶ所の Center より成り立っているが、これらの Center のうち、以下の 3 つで医療関連品の開発、製造承認、販売承認などに関連する業務を担当している。

- ・The Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
- ・The Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
- ・The Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

CDER では、FD&C Act で定義される医薬品に関して全般的に監視を行う機関で、新薬、ジェネリック医薬品、OTC 医薬品 (一般用医薬品) のみならず、化粧品、歯磨き粉などの一部の化合物群もカバーする。これら医薬品の開発、臨床開発 (Investigational New Drug : IND) から NDA (New Drug Application、新薬製造承認申請) までを審査し、安全性、効力を評価するとともに製造承認許可を与える機関である。また、市販後の医薬品の安全性に関する監視の責任も持つ。

CBER では、生物学的製剤の安全性、純度、効力、有効性の評価審査を行い、開発からこれら製剤の製造販売までの許認可権を持つ。カバーされる生物学的製剤は主として以下のようなものがある。

- ・血液：輸血用血液から、医薬品製造の原料としての血液までを含めてカバーする
- ・ヒト細胞、組織およびそれらに関連する製品（移植用の血管、臓器を除く）
- ・ヒト用のワクチン
- ・抗原抽出物
- ・輸血供給者の血液スクリーニング用の HIV テストキット、及び血液バンク関連商品
- ・異種動物からの細胞、組織、臓器の移植に関連するもの
- ・遺伝子治療、およびヒトのクローニング

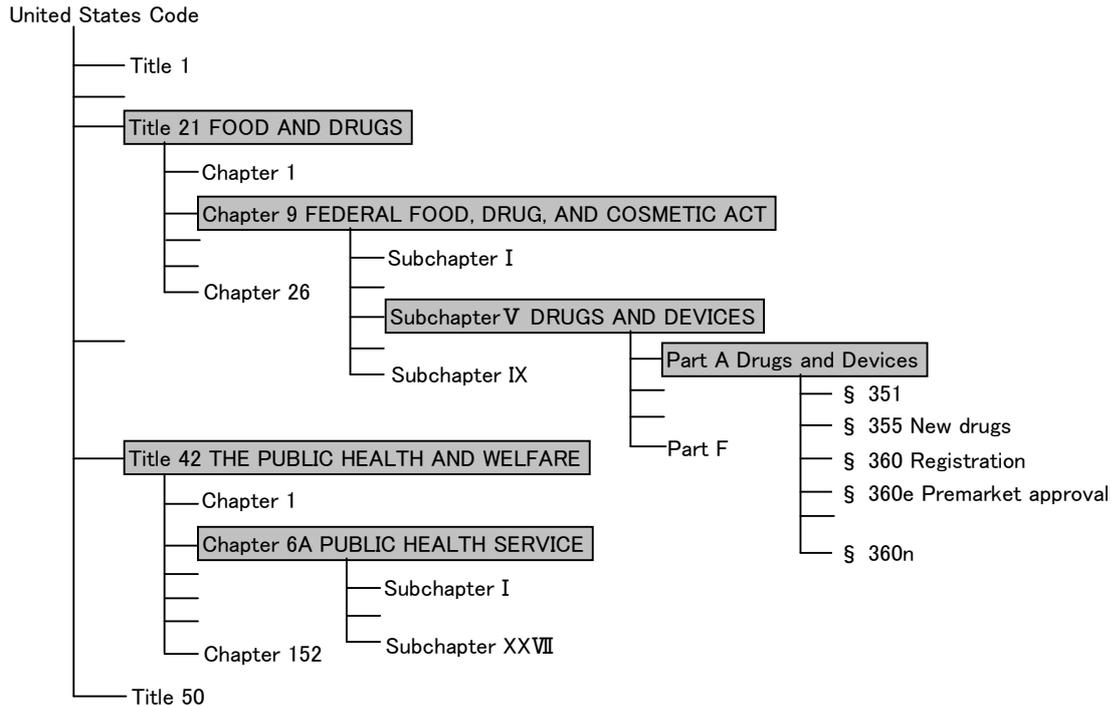
CDRH では、すべての医療機器に関する上市前許認可に関する責任とともに、これら医療機器の安全性、製造能力の監視などの業務を行う。また、医療機器以外の機器、たとえば携帯電話、マイクロウェーブなどからの電磁波の放射などについても監視を行っている。医療機器に関しては、次の3つのクラスに分類されており、クラスにより許認可の態様が異なっている。

- ・Class 1：歯ブラシのような日用品で、間違いがあったとしても重大な結果を引き起こさないような器具。製造者は ISO9000 にマッチするような“general control”に従うよう求められている。製造販売を行う場合、FDA に登録する必要がある。
- ・Class 2：中程度の安全性リスクを伴う製品で、例えば、歯牙充填剤とか、再構成手術の際に用いられる骨粉など。臨床試験を伴うような完全な承認を得る必要はないが、“510k”の承認を必要とする。
- ・Class 3：ペースメーカーのように、人体に重大な事故を引き起こす可能性のある機器で、医薬品の NDA のように、臨床試験を行い、安全性と有効性を明確にして PMA (Pre-market Approval) を得る必要がある。

医療機器製品の法規制としては、すべてのクラスで General Control に従い、更に、Class 2 では 510k による審査、Class 3 では PMA による審査承認を必要とする。Class 3 対応の医療機器ではヒトでの安全性有効性を担保するための臨床試験が必須で PMA のもとに承認されるが、例外的に、患者数が十分でない疾患の場合には HDE (humanitarian device exemption) で申請することが可能で、HDE のもとでは臨床試験を実施せずそのデータを含めず申請することが可能である。

2. United States Code (合衆国法典)

United States Code の中で Title 21 (Food and Drugs) が医薬品・食料に関する部分であり、Title 42 (The Public Health and Welfare) が、健康・衛生・感染・労働安全など幅広い福祉問題をカバーしている部分である。Title 21 と Title 42 の体系図を以下に示す。



3. Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)

United States Code の Title 21 は、26 の Chapter (章) より成り立っているが (資料 2-3)、本規定は、そのうちの Chapter 9 (FD&C Act) に登録されている。FD&C Act は 1938 年に制定された法律で、9 つの Subchapter からなり、医薬および機器に関しては Subchapter V (Drugs and Devices) で規定されている。資料 2-4 に Subchapter V の Part A Drugs and Devices の § のリストを示す。

United States Code では FD&C Act (Title 21, Chapter 9) の階層構造は SUBCHAPTER (I ~IX) の SUBCHAPTER V (DRUGS AND DEVICES) が Part (A~F) に分れ、その Part A (Drugs and Devices) が § (351~) となっている。

USC TITLE 21 FOOD AND DRUGS

CHAPTER 9—FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT	
SUBCHAPTER I	SHORT TITLE
SUBCHAPTER II	DEFINITIONS
SUBCHAPTER III	PROHIBITED ACTS AND PENALTIES
SUBCHAPTER IV	FOOD
SUBCHAPTER V	DRUGS AND DEVICES
SUBCHAPTER VI	COSMETICS
SUBCHAPTER VII	GENERAL AUTHORITY
SUBCHAPTER VIII	IMPORTS AND EXPORTS
SUBCHAPTER IX	MISCELLANEOUS

Part A	Drugs and Devices
Part B	Drugs for Rare Diseases or Conditions
Part C	Electronic Product Radiation Control
Part D	Dissemination of Treatment Information
Part E	General Provisions Relating to Drugs and Devices
Part F	New Animal Drugs for Minor Use and Minor Species

§ 351. Adulterated drugs and devices
§ 352. Misbranded drugs and devices

Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

Chapter I	Short Title
Chapter II	Definitions
Chapter III	Prohibited Acts and Penalties
Chapter IV	Food
Chapter V	Drugs and Devices
Chapter VI	Cosmetics
Chapter VII	General Authority
Chapter VIII	Imports and Exports
Chapter IX	Miscellaneous

Subchapter A	Drugs and Devices
Subchapter B	Drugs for Rare Diseases and Conditions
Subchapter C	Electronic Product Radiation Control
Subchapter D	Dissemination of Treatment Information 1
Subchapter E	General Provisions Relating To Drugs And Devices
Subchapter F	New Animal Drugs for Minor Use and Minor Species

SEC. 501. Adulterated Drugs and Devices
SEC. 502. Misbranded Drugs and Devices

一方、FD&C Act を単体で見ると、その階層は Chapter (I~IX) の CHAPTER V (Drugs and Devices) が Subchapter (A~F) に分れ、その Subchapter A (Drugs and Devices) が SECTION (501~) となっており、numbering が異なっている。

新薬の開発から臨床試験での安全性、有効性の確認を経て製造販売の承認にいたる過程に関する法的な考え方は、§ 355 の “New Drug” によって規定され、新薬の開発から承認に至る FDA の監督責任が権限化されている。

4. Public Health Service Act (PHS Act)

United States Code, Title 42 (Public Health and Welfare) は、152 の Chapter より成り立っており (資料 2-5)、Chapter 1 に The Public Health Service の考え方について記載されているが、米国の安全・福祉を守り、発展させるために作られた法律集である。Chapter 6A に Public Health Service Act が記載されており、臨床試験での被験者の人権保護のあり方などが規定されている。

5. Code of Federal Regulations (CFR)

CFR の Title 21 (21 CFR) が医薬品・食品分野での行政法律で、3 つの Chapter に分かれ、以下のそれぞれの行政府によって管轄されている。

- Chapter I – Food and Drug Administration
- Chapter II – Drug Enforcement Administration
- Chapter III – Office of National Drug Control Policy

医薬に関する事項は FDA によって管轄され、その法律集は 21CFR Chapter 1 と呼ばれている。21CFR Chapter 1 の中のそれぞれの規定は Part とよばれ、日常的に追加、削除、修正の改定が行われている。21CFR Chapter 1 の Part を資料 2-6 に示す。

同様に Public Health に関しては 42 CFR Public Health に、3 つの Chapter に分かれて存在する (II および III は取り消されて存在しない)。

CHAPTER I -- PUBLIC HEALTH SERVICE, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES の内容を資料 2-7 に示す。

6. Guidance

Guidance は、FDA 内の部局 (CDER、CBER など) のみならず、HHS の他の Agency (NIH、CDC など) や Office (PHS など)、加えて学会などの学術団体からもたくさん発行されている。FDA Guidance は、一般的に FDA の考え方を示すひとつの指針であり、法的な拘束力はなく、正当・妥当な理由があれば FDA Guidance を必ずしも遵守する必要はない事になっている。

第3節 米国における再生・細胞医療関連製品の法的な取り扱い

1. HCT/Ps (Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-derived Products) の取り扱いに関する規定

再生・細胞医療の中心となる Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-derived Products (HCT/Ps) の定義およびその法的な取扱いを規定している法規について調査しまとめた。関連する法規、ガイドラインとしては、次のものがある。

*21CFR1271: Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-derived Products

*Guidance for Industry and FDA Staff: Minimum Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update (CBER/FDA, 2006)

*Public Health Service Act Section 361 (PHS Act361, Title 42 USC Section 264)

これらの規定の意図するところは、ヒト細胞・組織およびそれらに由来する製品の取扱いを明確にすることにより、伝染性疾患の導入、伝播、拡散を阻止することであり、そのための考え方、手順を規定している。

(1) HCT/Ps の定義 (21CFR1271.3 (d))

ヒトの細胞または組織を含む、あるいはそれらからなる製品で、ヒトに対して移植 (implantation および transplantation)、輸液 (infusion)、Transfer (ヒト受容者にヒト生殖細胞を移植すること) を目的とするもので、例として骨、靭帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、ヒトの末梢および臍帯血から得られた造血幹細胞/前駆細胞、manipulate された自家軟骨細胞、合成マトリクス上の上皮細胞、精液及び他の生殖組織などがあげられるが、これに限らない。

原文: Human cells, tissues, or cellular or tissue-based products (HCT/Ps) means articles containing or consisting of human cells or tissues that are intended for implantation, transplantation, infusion, or transfer into a human recipient. Examples of HCT/Ps include, but are not limited to, bone, ligament, skin, dura mater, heart valve, cornea, hematopoietic stem/progenitor cells derived from peripheral and cord blood, manipulated autologous chondrocytes, epithelial cells on a synthetic matrix, and semen or other reproductive tissue.

尚、FDA は、HCT/Ps について、FDA Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Product List を公表しており、CBER 取扱い (Biologics)、CDRH 取扱 (医療機器) 及び Combination と分類して HCT/Ps のリストを例示している。資料 2-8 にまとめる。

以下の物は HCT/Ps とはみなされない。

- (1) 血管が形成されている移植用臓器 [vascularized human organs]
- (2) 全血または血液成分、または血液由来製品 (21CFR607, 207 に製品リストが記載)
- (3) 分泌されたあるいは抽出されたヒトの成分、例えばミルク、コラーゲン、細胞因子などであるが、HCT/P と見なされる精液は含まれない。

- (4) 自家移植に用いられる目的で minimally manipulate された骨髄で他の物とは結合していないもの（水、クリスタロイド[生理食塩溶液、乳酸リンゲル液、ブドウ糖溶液、等張塩類など]、または殺菌剤、保存剤を除く、もし何かを加えられている場合は、骨髄に係る安全性につき新たな問題の生じることのないものの場合）。
- (5) HCT/P の製造のための補助製品
- (6) ヒト以外の異種動物由来の細胞、組織、臓器
- (7) § 809.3(a) に規定の体外診断製品
- (8) 臓器から回収された血管で、臓器移植のためだけに用いられることが明記されているもの。

(2) HCT/P 製造事業者が順守しなければならない法規 (21CFR1271.10、15、20)

1. (a) 以下の(1)～(4)項の全てに適合する HCT/P を製造する事業者 (establishment) は、PHS Act 第 361 項、および本 Part1271 によってのみ規制される：(21CFR1271.10)
 - (1) HCT/P が、最小限の加工がされたもの [minimally manipulated] である場合；
 - (2) HCT/P が、相同性使用 [homologous use] のみに限られたものであり、ラベル、宣伝、または他の指標に製造業者の目的意図が示されている場合；
 - (3) HCT/P が、他の物質（HCT/P に関係した新たな臨床上の安全性の問題を起こさないような水、クリスタロイド、または滅菌、保存、保管剤を除く）と混合されていない。および
 - (4) 以下の何れかに該当する場合：
 - (i) HCT/P に、全身的な影響がなく、その一次的機能として生きた細胞の代謝作用に依存することがない場合
 - (ii) HCT/P に、全身的な影響がある、または一次的機能として生きた細胞の代謝作用に依存することがある場合で、かつ
 - (a) 自家使用 [autologous use] のためである場合；
 - (b) 第 1 親または 2 親等の血縁関係 [blood relative] の同種のための使用 [allogeneic use] である場合；または
 - (c) 生殖目的の使用 [reproductive use] である場合
 - (b) 上記 (a) 項に該当する HCT/P を製造する国内、国外の事業者は、
 - (1) FDA に登録しなければならない、
 - (2) 製造する各 HCT/P のリストを FDA に提出する、および
 - (3) 本 Part1271 項のその他の要求事項を遵守しなければならない。
2. 以下の HCT/P を製造する事業者は、21CFR1271 が要求する項目を遵守する必要はない (21CFR1271.15)。
 - (a) HCT/P を非臨床的研究、または教育の目的のみに使用する場合
 - (b) HCT/P を個人から採取し、同じ外科手術の経過として同一の人物に移植する事業所である場合
 - (c) 輸送業者であって、HCT/P 製品を受諾、受取、輸送、または配達する場合
 - (d) 同一施設内で、挿入、移植、注入、または transfer (ヒト生殖細胞または組織を受

容者に移すこと)のみの目的で受取、および保管を行い、回収、スクリーン、試験、プロセス、表示、包装、または流通を行わない事業所の場合

(e) 生殖細胞または組織の回収のみを行う事業所であり、それらを直ちに細胞または組織のドナーの性的近親パートナーに移す場合

(f) 登録された事業所との契約、合意、または他の約束による細胞または組織の回収のみを行う個人であり、回収した細胞または組織を登録された事業所に送付する場合は、登録、または個別のリスティングを要求されることはないが、Part 1271 項の他の規定については遵守しなければならない。

3. 21CFR1271.10(a)に示した基準に適合しない HCT/P を製造し、また 1271.15 に示した除外規定にも適応しない HCT/P の製造事業者である場合は、その HCT/P は FD&C Act の規制による医薬品、医療機器、または生物学的製剤として、または PHS Act351 項、および Title 21 Chapter I の該当する規則による規制を受ける (21CFR1271.20)。

適用される規則には、§ 207.20 (f)、§ 201.1 (c)、§ 201.2、§ 211.01 (b)、§ 807.20 (d)、および § 820.1 (a)があり、Part 1271 の Subparts B、C および D の手順に従わねばならないが、これらに限定されるものではない。

ここで用いられている用語の定義は 21CFR1271.3 によると、

(b) establishment : HCT/P の製造に従事する一つの管理の下にある事業の場所 (place of business under one management) で一つの物理的な場所 (one general physical location) にあり、(1) HCT/P 製造に従事する個人、提携、法人、協会その他の法的な実態 (any individual, partnership, corporation, association, or other legal entity) および(2) HCT/P 製造の受託製造サービスに従事する施設が含まれる

(c) homologous use : 受容者の細胞または組織が HCT/P で修復、再構築、代替、補足され、提供者で果たしていたと同じ機能が受容者でも機能することによりおこる

(f) minimal manipulation :

(1) 構造体組織の場合、組織の再構築、修復または置換に関係する本来の性状を変更することのない加工

(2) 細胞または非構造体組織の場合、細胞または組織の関係する生物学的特性を変更することのない加工

となっている。

2. Public Health Service Act と HCT/Ps

HCT/P が minimally manipulated であり、かつ homologous use などである場合は、当該 HCT/P の製造者は PHS Act 第 361 項、および 21CFR1271 の規制を受け、事業者登録および HCT/P 製品リストの FDA 提出が求められ (21CFR1271.10)、それ以外の HCT/P を製造し、除外規定にも適応しない製造者の製造する HCT/P は、FD&C Act の規制による医薬品、医療機器、または生物学的製剤として、または PHS Act351 項、および Title 21 Chapter I の該当する規則による規制を受ける (21CFR1271.20)。ここで PHS Act361 の内容について記す。

(1) Public Health Service Act

United States Code では PHS Act は TITLE 42, CHAPTER 6A-PUBLIC HEALTH SERVICE に相当する。21CFR1271 では HTC/Ps に関連して Public Health Service Act の Section 351 および 361 が重要となっている。

PHS Act の Section 351 および 361 は United States Code ではそれぞれ、SUBCHAPTER II-GENERAL POWERS AND DUTIES の「Part F-Licensing of Biological Products and Clinical Laboratories, subpart 1-biological products, § 262.Regulation of biological products」および「Part G-Quarantine and Inspection, § 264.Regulations to control communicable diseases」に相当する。

Public Health Service Act の Section 351 (USC の § 262.Regulation of biological products) では、

(a) Biologics license として、

その biological product が有効な biologics license を取得しており、かつ製品の個々の包装に(i)製品名、(ii)製造者の名前、住所、登録番号、(iii)製品の有効期限、が簡潔に記載されていない限り、州をまたがる通商に載せてはならない。

(j) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act の適用として、

このセクションの規制の対象となる biological product には Federal Food, Drug, and Cosmetic Act が適用されることなどが記載されている。

一方、Public Health Service Act の Section 361 (USC の § 264.Regulations to control communicable diseases) は、

(a) Surgeon General による発布と施行

Surgeon General は、外国からアメリカ合衆国またはその属領への、あるいは一つの州または属領から他の州または属領への、感染性疾患の導入、伝染、あるいは蔓延を防止するのに必要であると判断した場合、長官の承認のもとで、そのために必要な規制を立法し施行する権限を有する。そのような規制を実行し施行する目的で、Surgeon General は必要と判断した場合、感染あるいは汚染しておりヒトへの危険な感染源となりうる動物あるいは製品[原文では article] を検査、燻蒸、消毒、清掃、害虫駆除、破棄、およびその他の措置を講じることがある。

Surgeon General は、Department of Health and Human Services の Public Health Service Commissioned Corps の司令官で、大統領が上院の承認を得て任命する。米国の「chief health educator」として、米国民に健康を改善し、疾病や傷害のリスクを減少させるための得られる限りの科学的な情報を提供する任務を有する。

FDA の Compliance Program Manual のうち Biologics に関するものの一つである「7341.002-Inspection of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)」(Implementation Date : July 1, 2005, Completion Date : September 30, 2009) に、HCT/Ps

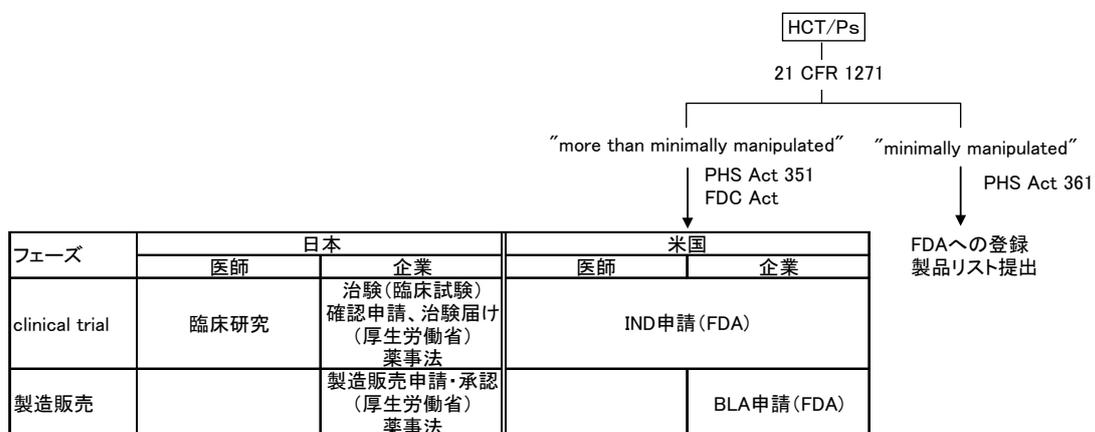
の規制と PHS Act section 361 との関係について、背景も含めて詳しく説明されている。この Compliance Program は、PHS Act Section 361 にのみ規制される HCT/Ps (361HCT/Ps) に関するコンプライアンス活動および監視活動についての情報を提供している (21CFR1271. 10 (a) の全ての基準を満たさず、医薬品、医療機器、生物製剤として規制される HCT/Ps は別の Compliance Program でカバーされる)。

この資料によると、1990 年代初めにヒト組織の移植による HIV 感染が報告されるとともに、潜在的に安全ではない骨が輸入されていることも報告されたため、FDA は即座に調査を行った。その結果、不適切な組織の移植による HIV や B 型、C 型肝炎への感染から人々を守ることが早急に必要であると認識され、1993 年 12 月に FDA は、移植用のヒト組織に関して特定の感染症のテスト、提供者のスクリーニング、記録の保存を具体的に要求する暫定規則を発表した (最終規則は 1997 年 7 月に公布)。そして FDA は、感染症の導入、伝染、拡大を防ぐことに焦点を当てている PHS Act Section 361 の法的権限に基づいてヒト組織を規制することを選択した。

参考文献

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ComplianceActivities/Enforcement/CompliancePrograms/ucm095207.htm>

以上の状況を日米で比較してまとめると以下のようなになる。



3. Minimal manipulation の範囲

minimal manipulation については、「構造体組織の場合、組織の再構築、修復または置換に関係する本来の性状を変更することのない加工」、「細胞または非構造体組織の場合、細胞または組織の関係する生物学的特性を変更することのない加工」と定義されている (21CFR1271. 3(f))。

構造体組織の場合の“本来の性状を変更しない”という表現は、どこまでが変更ないとみなされるのか不明確であり、数多くの RFD (Request for Designation) が FDA に寄せられた。これに呼応して、2006 年に構造組織体に対する manipulation が minimum なのか否かに関する

る Guidance を発表している。それによれば、組織に加えられる操作の及ぼす効果が negative であれ positive であれ、組織の利用性に関する性状を変えたとき FDA が判断する時は、その操作は minimum manipulation 以上とみなされ、その HCT/P は FD&C Act および PHS Act 351 に準拠して取り扱われるとのことである。まだ解釈に疑義があるので、FDA は“Tissue Reference Group” と称される委員会を立ち上げて、RFD の処理を行っている。

参考文献

Guidance for Industry and FDA Staff: Minimal Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/ucm073396.htm>

米国に American Stem Cell Therapy Association (International Cellular Medicine Society と称している) という団体がある (<http://www.stemcelldocs.org/>)。自家成人幹細胞 (autologous adult stem cells) を利用した医療行為を行う医師の団体で、minimally manipulated な自家成人幹細胞は FDA の管理する biologics ではないとの立場をとっている。

創設メンバーは以下の通りである。

創設メンバー	所属団体名
Christopher J. Centeno, M.D.	The Centeno-Schultz Clinic
Valerie Donaldson, M.D.	Therapeutic Alternatives
Frank J. E. Falco, M.D.	Mid Atlantic Spine and Pain Physicians
Michael D. Freeman, Ph.D.	Clinical Associate Professor Oregon Health & Science University
Robert D. Kramberg, M.D.	Rehabilitation Medicine Center of New Jersey PA
Neal Taub, M.D.	The Center for Musculoskeletal Medicine
John R. Schultz, M.D.	The Centeno-Schultz Clinic
Robert Sutherland, M.D.	Texas Spine & Joint Hospital

であり、そのミッションを

- ・自家成人幹細胞の使用に関するガイドラインの策定による患者利益の最大化
 - ・自家成人幹細胞の最小限の培養と再移植に関する標準の提供
 - ・自家成人幹細胞の最小限培養が biologics ではなくヒト組織であることの確立
 - ・自家成人幹細胞の最小限培養が医療行為であることの確認
 - ・自家成人幹細胞の最小限培養、移植操作を行う医師の教育、best clinical practice に沿ってそのような行為が安全に行われるための標準の設定
 - ・自家成人幹細胞治療の一般への啓蒙
 - ・最小限培養した自家成人幹細胞を利用した治療結果の自主的レジストリーの確立
 - ・自主的レジストリーへ蓄積された結果の査読雑誌への定期的投稿
- などとしている。

自家成人幹細胞の採取、最小限培養、再移植に関する clinical practice 標準を自主的に定めた「ASCTA Clinical Guidelines」の「C-Clinical Translation of Adult Stem Cell Lines」

の中で、「通常の生理的状态を模した技術を用いて最小限に培養増殖させた細胞 (cells which have been minimally culture expanded using techniques which mimic normal physiology) に使用を限定、「最小限の培養増殖」は幹細胞の「培養時間と培養継代の回数」双方により規定される」として、「培養時間で 60 日を超えない、培養継代の回数としてコロニー形成後、10 継代を超えない」細胞を治療に用いるとしている。2009 年 5 月に発表した 2 つの臨床ガイドラインの目次を資料 2-9 に示す。

これらの Standards 作成に関与した者の所属する企業のホームページを調べた。

企業	概要
Moraga Biotechnology Corp. Los Angeles, CA, USA http://www.moragabiotech.com/	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2004 年設立の成人幹細胞ベースの企業 ・ 成人幹細胞 Blastomere-Like Stem Cells を利用したハイスループット医薬探索 (抗癌剤) および細胞治療法の開発
Regenocyte Therapeutic Bonita Springs, FL http://www.regenocyte.com/	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自家成人幹細胞 Regenocyte を用いた心臓疾患の細胞治療クリニック ・ 米国内で患者から血液を採取、培養増殖、患者と細胞をドミニカ共和国に送り治療
Regenerative Sciences, Inc. Broomfield, CO http://www.regenexx.com/	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自家骨髄由来間葉系幹細胞を自家の血液成分を利用してコロラドの施設で培養 (Regenexx™ procedure)、患者に再移植、腰部椎間板、腱/靭帯、非癒合骨折、末梢関節等の治療 ・ 「Frequently Asked Questions」欄に、「当社の行う自家幹細胞に関する術技は FDA の法的権限の行使の対象とはならず、「医療行為」として行われ、個々の医師の判断と経験に任されるものであり、Colorado Board of Medicine の監督の下にある」という意味の記載がある (http://www.regenexx.com/about-regenexx/common-questions/, 2009.08.19 アクセス) ・ 同じく、「術技として新しいものであるため、保険の対象とはなっていない」、治療費は治療の対象部位にもよるが「\$7,000-\$8,500 (骨髄液吸引、血液採取、細胞の培養増殖、preinjection, reinjection, post injection(s)含む)」 ・ 前述の ASCTA のガイドラインに基づき実施

FDA の著した HCT/P リスト (資料 2-8) では、CULTURED CARTILAGE CELLS (培養軟骨細胞) および CULTURED NERVE CELLS (培養神経細胞) は FDA が 21 CFR 1271.10. (a) の基準に適合せず、医薬品あるいは Biologics と判断した製品であるとの記述があるが、現実に医師の責任の下で医療行為として培養した自家成人幹細胞を用いた移植医療が行われているという実態もあり、minimal manipulation に関しては、対象となる細胞、培養の条件により”case by case”で判断されるというところではないかと思われる。

第 4 節 米国の再生・細胞医療の臨床試験に関する規制・ガイドライン等

米国において、再生・細胞医療の治験を実施する際の留意点、特に疾患分野、疾患の悪性度、対象患者の状態など、治験プロトコールに関して何らかの制限が加えられているかどうか調査した。方法として USC、CFR などの連邦政府の法・規則に関しては調査済みなため、FDA、NIH が発行している Guideline、Guidance について、FDA、NIH のホームページをインターネット検索することにより調査した。調査するキーワードとして、Regeneration (再生) /Guideline を用いたときには有効なヒットを得る事が出来なかった。再生・細胞医療に最も関連のある胚性幹細胞 (ES 細胞)、体細胞医療 (somatic cell therapy)、遺伝子療法 (gene

therapy) と Guideline、Guidance の単語を組み合わせる事により検索を行った。対象は 2000 年～現在までとした。疾患関連学術団体は、それぞれの疾患に対応するガイドラインを発行しているが、再生・細胞医療全般について調査するのが目的であり、特定疾患について深部まで調査するのが今回の目的ではないこと、再生・細胞医療は可能性としてすべての疾患に応用があり特定の疾患を絞り込むことは困難なので今回は調査を行わなかった。

1. 法的規制

USC、CFR などの連邦政府の法・規則の中で、臨床試験を実施する際に関連のある規則としては次のものが上げられる。

- * 42USC § 289 Institutional review boards ; ethics guidance program
- * 45CFR Part 46 Protection of Human Subjects
- * 21CFR Part 56 Institutional Review Boards (IRB)
- * 21CFR Part 54 Financial Disclosure by Clinical Investigators
- * 21CFR Part 50 Protection of Human Subjects
- * 21CFR Part 312 Investigational New Drug Application
- * PHS Act361

45CFR Part 46 は、米国 DHHS が発行している規則で、治験対象者の人権を保護するための基本的な規則となっている。本規則により、治験を総括した監督するための機関として IRB (Institutional Review Board) を設置することを義務づけ、また治験対象者からの Informed Consent (IC) の取得を義務付けている。21CFR Part 50 も同様の趣旨であり、これに基づき IRB、IC に関する詳細が決められている。IC に関しては、治験に参加する被験者の場合も全く同様の過程と内容により IC を書面で取得することが 21CFR Part 50 などで規定されている。

IRB は治験の内容について承認し、また場合により中断を命ずることもできる最高の意思決定機関である。21CFR Part 56.108 には、IRB の機能として次のように記載されている。

- a) IRB は次の事項に対して書面で記載された手順に従う。
 - 1) 研究の最初の、及び継続的な総括を行い、それにより見出した事項を研究者および機関に報告する。
 - 2) どのプロジェクトに対してより頻度の高い総括をしなければならないか、どのプロジェクトが前回に総括して以来、実質的な変化が起きていないかどうか証明するために研究者以外からの情報を必要とするかどうかを決定する。
 - 3) 研究活動での変化を IRB に迅速に報告できることを保証する。
 - 4) IRB が承認した期間中に、被験者に対する緊急事態の場合を除いて、なんらかの変更が IRB の承認なしに開始されないことを保証する。
- b) IRB は書面で記載された手順に従い、IRB、研究機関、FDA に次の事項を迅速に報告できることを保証する。
 - 1) 被験者あるいは他に対する危険を含む予想をしていない問題点
 - 2) IRB による決定、要求に遵守しないような重大なあるいは継続的な事例
 - 3) IRB 承認のいかなる中断あるいは停止
- c) 促進総括手順の場合を除き、科学的領域が専門でない IRB メンバーが少なくとも一人を

含む大部分のメンバーが参加している召集された会議で提案された研究を総括する。研究が承認されるためには、会議に参加している過半数の承認を得なければならない。

また § 56.111 Criteria for IRB approval of research には、IRB による研究承認の要件として以下の全てを満たすことが求められている。

- (1) リスクの最小化
- (2) 期待される benefit に関連してリスクが妥当である。
- (3) 被験者の選抜が公正である。
- (4) Informed consent の取得
- (5) Informed consent が適切な文書となっている。
- (6) 必要に応じてデータのモニタリングにより安全性が確認できる。
- (7) 必要に応じて被験者のプライバシーとデータの機密性が保護される。

21CFR Part 54 では、治験に参加する研究者は、その研究のスポンサーからいかなる経済的な利害関係があってはならない事を規定している。

21CFR Part 312 Investigational New Drug Application では、「スポンサーが investigational new drug を用いた臨床試験 (clinical investigation) を開始しようとする場合は、FDA に IND を提出しなければならない」、また「スポンサーは IND が有効とならない限り、臨床試験を開始してはならない」ことが規定されている。

以上、連邦政府が定めている規制は、臨床試験に関して Good Clinical Practice (GCP) 実施の際の一般的遵守事項を定めるもので、その中に再生・細胞医療に特化して治験を取り進める際の遵守事項、治験の要件等の記載はなかった。

2. 幹細胞を用いる治験に関連するガイドライン

基本的なガイドラインとして、2002年に OHRPD (Office for Human Research Protections Department) が定めた「ヒト胚幹細胞、生殖細胞、幹細胞由来の試験物質を取り扱う研究に関する研究者、および IRB へのガイドライン (2002年3月) (Guidance for Investigators and Institutional Review Boards Regarding Research Involving Human Embryonic Stem Cells, Germ Cells and Stem Cell-Derived Test Articles (March, 2002))」がある。

<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/stemcell.pdf>

本ガイドラインの第1節では、最初に適応される法規について述べられ、主として3つの法規を挙げており、ヒトを対象にする研究の場合には、IRB によるレビューとその承認を必要とし、さらに研究に参加し対象となる個人の同意 (Informed Consent) を必要とすることを規定している。

第2節では連邦政府からの研究資金サポートを得る条件が規定され、

- ・ US 大統領 (Bush) の基準に合致すること
 - ・ NIH のリストに載っていないヒト ES 細胞を取り扱うときは援助の対象にならない
- の2つの条件に合致しなければいけない事が規定されている。

第3節では勧告が記載されているが、提供者を同定できる情報にリンクされているような細胞を使用するときは、ヒトを対象とする試験とみなされて 45CFR46 を順守しなければならないが、試験管内研究で、提供者の個人情報にアクセスできない場合、あるいは個人情報の漏洩禁止に同意している場合、ヒト対象者を含む研究とはみなされないが、IRB がその研究は IRB レビューを必要とするかどうか決定する。

また、胚幹細胞あるいはそれから分化した細胞をヒトに移入する場合は、ヒトを対象にする試験とみなされ、IRB 総括が必要としている。さらに、胚組織をヒトに移入する場合の規制である Public law103-43 もまた、適応されることが規定されている。

幹細胞を用いる治験の際に適応されるかもしれない他のガイドラインについて NIH、FDA の HP を検索したが、FDA の HP からは Stem Cell をキーワードにした時には関係あると思われるガイドラインを見つける事が出来なかったが、NIH の HP からは、資料 2-10 に示すようなガイドラインを抽出することができた。

直近のガイドライン（資料 2-10 の文献番号 1）については、その全訳を資料 2-11 に記載した。本ガイドラインでは、研究者がヒト ES 細胞を用いる研究に対して NIH グラントを申請する場合、使用するヒト ES 細胞に関して適格性を判断する NIH での基準が示されている。基準によれば、ヒト ES 細胞のソースとしては 2 つ考えられ、1 つは NIH にすでに登録されている幹細胞と、新たに作製されるヒト ES 細胞である。新たに作製される場合には、胚のソースとしては余剰胚でなくてはならず、詳細に定められた統一手続き（インフォームド・コンセントの内容、倫理委員会の形式など）に沿うことで、生殖医療の余剰胚からのヒト ES 細胞株の新規樹立が可能になった。しかしながら、その他の樹立方法（研究目的の受精、核移植、単為生殖など）で作製されたヒト ES 細胞を用いる研究の場合は NIH グラント申請の適格性を欠くとされた。本ガイドラインが作製されたのは Obama 大統領命令 E0-13505 を実行したものである。E0-13505 が発令されるに至った経緯は資料 2-12 の通りである。

NIH は資料 2-10 文献番号 1 のガイドラインにより、ヒト ES 細胞樹立の範囲を広げ、さらに NIH により NIH に認定されたヒト ES 細胞株のレポジトリが作製されることになるが、このガイドライン制定は新規樹立を行う研究者よりも、むしろ広く一般の医学・生物学系研究者に大きなインパクトを与え、研究リソースとしてヒト ES 細胞株は一気に commodity 化すると予想される。一方、余剰胚からの樹立以外の方法は認められなかった。これは疾患特異的 ES 細胞株の樹立・そのための技術の確立を極めて困難にするが、カリフォルニアの CIRM グラントなど、連邦政府以外の私的あるいは公的な研支援が補完することになるであろう。

2002 年に発行された Guidance for Investigators and Institutional Review Boards Regarding Research Involving Human Embryonic Stem Cells, Germ Cells and Stem Cell - Derived Test Articles（資料 2-10 文献番号 5,6）は、同じく 2002 年に発行された OHRPD からのガイドラインを NIH として確認するガイドラインであり、内容的には全く同じである。

以上、幹細胞を使用する臨床試験に関連するガイドラインを調査したが、一般の GCP 基準

を遵守する要件を求めるガイドラインはあったが、幹細胞に特異的な遵守要件を求めるガイドラインを見つけることはできなかった。

3. 体細胞・遺伝子療法を用いる治験に関連するガイドライン

体細胞・遺伝子療法を用いる治験の際に適応されるかもしれないガイドラインについて NIH、FDA の HP を検索し、それぞれ資料 2-13 に示されるガイドラインを抽出した。体細胞治療と遺伝子療法が分離されていないのは、1900 年代には遺伝子を何らかの体細胞に挿入して遺伝子治療として用いていたため、この二つが一体化していたためで、2009 年の現在でもこの方向性は変わっていないと思われる。

FDA ガイドラインとして、本調査の目的に最も近く見えるものは、2006 年に発行された資料 2-13 中の文献番号 F12 (Guidance for Industry : Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events (CBER, November 2006)) と思われたので、その目次を資料 2-14 に示した。本ガイドラインが勧告しているのは、遅延型の有害事象に関するものであり、治療方法、治療プロトコールに関するものではない。体細胞あるいは遺伝子をヒト体内に移入した時に、長くその活性を維持しながら体内に貯留されることから、有害事象が移入した直後ではなく、遅延的に発現される懸念がある。このような懸念を解決する、またはそのリスクを予測するためには何をしなければいけないかを支持している。リスク予測のための、前臨床試験で把握しておくべき項目、あるいは治験で薬剤投与後の長期追跡調査のあり方などについて勧告している。

資料 2-13 文献番号 F2 (Draft Guidance for Industry : Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines) は、特定疾患（癌）に対する遺伝子療法の取り組み方に関するガイドラインであるので、これについても資料 2-15 にその目次を示した。癌疾患で遺伝子療法の治験を行う際にデザイン、プロトコール、エンドポイントなど、実際の治験実行上の留意すべき事項について勧告されており、特に、遺伝子療法であることによって課される制限などが勧告されているものではなかった。

他に、FDA から発行されたガイドライン、NIH から発行されたガイドラインの中で、体細胞・遺伝子療法に特化して臨床試験に何らかの制限を加えており、留意すべき事項を示唆しているようなガイドラインを見つける事はできなかった。

第 5 節 米国の再生・細胞医療に関連する治験薬生産と CGMP 基準

米国において、再生・細胞医療治験薬の製造に対してどのような CGMP 基準が適応されるのか、通常の CGMP、生物製剤に適応される CGTP、及び P1 治験に用いられる治験薬（以下、P1CGMP と略）に関する FDA 法令およびそのガイドラインを比較しながら調査した。通常の CGMP として、1978 年に最初に制定された 21CFR210 及び 210 の内容を精査し、生物製剤の製造に適応される基準として 21CFR1271、P1CGMP として 2008 年制定の以下のガイダンスを精査してそれぞれ比較した。

・ 21CFR210/211 : Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing,

Packing, or Holding of Drugs : General and for Finished Pharmaceuticals
(CGMP)

- 21CFR1271 : Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products (CGTP)
- Guidance for Industry : CGMP for Phase 1 Investigational Drugs (PICGMP)

CGMP は、Current Good Manufacturing Practice の略号であるが、Current はその時点で最新のという意味で用いられている。CGMP は、製造工程を適切にデザインし、モニタリングし、管理することを保証するシステムを提供することにより、これを遵守することにより医薬品としての同一性、純度、強度、質が保障されることになる。

(1) FD&C Act

FD&C Act 501 [21USC § 351] では、医薬品は製造、処理、梱包、保管等に関して CGMP に則って行われなければならないことが明記されている。これに則り、1978 年に 21CFR210、211 が制定され、CGMP の細則が決められるに至った。その後、原薬 (API, Active Pharmaceutical Ingredient) の製造に関する CGMP 指針、細胞治療に関する指針 (Good Tissue Practice) など、特定物質に関する GMP 指針が制定されるようになってきた。また、開発初期の段階である P1 臨床試験用の治験薬に対する CGMP ガイドラインが 2008 年に発行されたが、その背景には、21CFR211 が商業生産されている製剤の生産をも規制するものであり、P1 治験用製剤のように、生産規模、到達している生産技術のレベルなどまったく違った状況の製剤には異なった規制が必要になった、ということがあげられる。この P1 治験製剤の製造に関するガイドラインは 1991 年からドラフトの形で発行されており、2008 年に正式のガイダンスとして発行された。以下に、それぞれの規定の概略について述べる。

(2) 21CFR210/211 (CGMP) (資料 2-16)

医薬品の製造、処置、包装などの各ステップで使われる方法、施設、管理方法についての現行の望ましい製造履行方法を指針するものである。対象となる物質はヒトに使用する生物学的製剤を含むヒト治療薬であるが、OTC 薬は、この規制の対象から除外される。生物学的製剤の中にヒト細胞が含まれるか否かについての記載はない。本規制は、治療薬の製造者・製造施設が順守すべき事項を示しているが、項目として次の事項について具体的に遵守しなければならない作業手順が記載されている。

- 機構と従事者 (QC の責任、従事者の職責など)
 - 建物と施設
 - 設備
 - 原材料と製剤 (ヒトに投与される最終剤型) の管理・容器・栓、製造と製造工程の管理
 - 製造とその工程の管理
 - 梱包とラベル添付
 - 保管と配送
 - 試験検査管理
 - 記録及び報告
 - 返却物品管理の治療薬の製造から配送までのすべての段階での作業指針を示している。
- 本規制は、関連する規制が別にあるときは、その規制と補完的に用いられ、取って代わる

ような規制ではないことが明記されている。

(3) 21CFR1271 (資料 2-17)

本規制は、ヒト細胞、ヒト組織及び細胞・組織をベースとする製品 (HCT/P) に関するもので、以下の 4 パートに分かれてそれぞれの作業手順が示されている。

Subpart A : 一般規定

Subpart B : HCT/P を製造する事業所または製造者 (以下 Establishment と略す) の統一的な登録、及び、製造する HCT/P のリストの届け出制を確立するための手順

Subpart C : 細胞・組織のドナーの適格性について

Subpart D : Current Good Tissue Practice (CGTP) と、伝染性疾患の導入・伝播・拡散の防止の手順の確立について

Subpart E : 施設に関する追加事項

Subpart F : 施設の査察について

Subpart C ドナー適格性の項では、次の内容が規定されている。

1271.45 本 Subpart の要求事項

1271.47 確立し、また維持しなければならない手順

1271.50 ドナーとしての適格性の決定方法

1271.55 ドナーの適格性の確認後に、HCT/P 製品に添付しなければならない記録と、保存しなければならない記録

1271.60 ドナーの適格性の決定が完了するまでの一時保管に関する順守事項

1271.65 ドナーの適格性不合格の HCT/P 製品の保管方法。および、許可されている他目的へ使用

1271.75 ドナーの一次試験 (スクリーニング)

1271.80 ドナーの試験のための順守事項

1271.85 細胞、および組織のタイプの差異による、ドナーの試験の差異

1271.90 ドナーの適格性確認の順守事項に除外

Subpart C は、Subpart D の CGTP の一環であり、伝染性病原体による感染のリスクを排除するためにドナーの選別、試験を義務づけている。伝染性病原体の種類としては、HIV、HBV、HCV などの多くのウイルスの他、Treponema pallidum、Chlamydia trachomatis など多岐にわたり、それらの病原体が HCT/P に混入しているかどうかの試験法についても述べられている。ドナー適格性試験については、本 Part でも述べられているが、Guidance も発行されている。

Guidance for Industry : Eligibility Determination for Donors of HCT/Ps

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/ucm091345.pdf>

Subpart D の CGTP に関する規定の概略を資料 2-17 として添付した。本規制は、治療薬の製造者・製造施設が順守すべき事項を示しているが、項目として次の Core CGTP 要件が記載

されている。

- 1) 施設に関する要件
- 2) 環境管理に関する要件
- 3) 設備に関する要件
- 4) 補給品、試薬に関する要件
- 5) リカバリーに関する要件
- 6) プロセス、及びその管理に関する要件
- 7) ラベル添付に関する要件
- 8) 貯蔵に関する要件
- 9) HCT/P の納入、前配布、配布に関する要件
- 10) 提供者適格性に関する要件

Subpart E では、HCT/P を投与したヒトの副作用が現れたとき、Establishment の義務として、この事例の FDA への報告、HCT/P 製品へのラベル添付を行うことが規定されている。

Subpart F では、Establishment は FDA の任意の意思による査察を受け入れなければならないこと、HCT/P を輸入する際の手順が規定されている。

(4) PICGMP (資料 2-18)

本ガイダンスの概要を添付資料 2-18 に示した。本ガイダンスは、第 1 相試験としてヒトに使用しようとする、次のような製剤（生物製剤やそのプラセボを含む）に適応される。組換え型または非組換え型治療用製品、ワクチン製剤、アレルゲン製剤、生体内診断薬、血漿製剤、血液や血液成分、遺伝子療法製剤、体細胞療法剤（異種移植製剤を含む）など。これらの治験薬の製造には、FD&C Act § 501 に準拠しなければならないが、CGMP 規定 21CFR210/211 への適応は除外される。また、次の治験薬は本ガイダンスの適応を受けない。

* PHS Act 361 項のもとでのみ規制されるヒトの細胞製剤や組織製剤（いわゆる “minimally manipulated” とされる、通常の治療法としてすでに確立している骨髄移植や末梢幹細胞移植に用いる細胞などをさす）

* FD&C Act における医療機器承認規定の対象となる医薬品についての臨床試験

* 第 2 相および第 3 相試験のために製造された治験薬

* すでに承認された薬剤で、用途拡大のため P1 試験を実施するときなど

* PET に用いる医薬品

本ガイダンスは、FD&C Act § 501 の CGMP の要件に準拠するための取り組み方を概説し、其の上で P1 治験薬の製造に際してどのような要件を満たせば CGMP に準拠することになるのか、その取り組み方を提案しているものである。たとえば、CGMP の QC 管理では、i) 明確に文書化された手順、ii) 適切に管理された設備、及び iii) 製造、検査過程で正確かつ一貫して記録されたデータの 3 項が守られれば PICGMP を順守していることになるとし、また、いくつかの本ガイダンスに対しても、代替方法があると思われるが、事業者は、特定の製品・製造業務に対する CGMP に適合した、基準、工程、作業手順の実施を保証する最適な、科学的な手順を

採用し、合理的な CGMP を考察することが可能であると、指摘している。そのために、1)潜在的な危険性を明確にし、製造環境の評価を行う、2)治験薬製造の前、中、後を通して、治験薬の品質を保ち、危険性を最小にするための適切な行動をとることが推奨されている。

(5) 考察

P1 に用いられる HCT/P の製造には P1CGMP が適応され、21CFR211 の CGMP 規定からは免除される。CGMP と P1CGMP 中で規定されている項目をみると、次の点でいくつかの違いがある。

①梱包とラベル添付の作業

②安定性試験

③製造記録

は CGMP では詳細に規定されているが、P1CGMP では、留意しなければいけないポイントが述べられているにすぎない。その代り、特殊な製造状況の場合については、P1CGMP では、比較的詳しく述べられているが、P1 治験製剤でも微生物汚染などの可能性をできるだけ排除したいとの観点からと思われる。それらは、CGMP が商業生産も視野に入れているのに対し、P1CGMP では、P1 治験という特殊な状況で治験薬の安全性と有効性をいかに確保するかと云う事を視野に入れているからであると思われる。

FD&C Act § 501 では、治験薬を製造する際に、GMP に準拠しなければならないと規定されているが、P1 用の HCT/P の製造で、GMP をどのように担保するかと云う点に関し、P1CGMP は、

①明確に文書化された手順

②適切に管理された設備

③検査を含む、製造過程で得られた正確にかつ一貫して記録されたデータ

の3つの要件を満たし、これらが QC 機能により適切に管理されている限り、GMP 製造の遵守を担保している、ということができるとしている。また、FD&C501 では、CGMP は治験薬のバッチごとの生産に対して実施されなければならない、としているが、P1CGMP では非常に柔軟性に富む。特に、細胞のように生産が困難でその一部保存が出来ない、あるいはすべての検査項目を完結できないような場合があることから、バッチごとの GMP 管理は必要とされていない。特殊な状況下では、正当性があるかぎり柔軟に対応可能である。

また、P1CGMP は規制ではなく、ガイダンスであり、いかなれば正当な理由がある場合には本ガイダンスに準拠しなくても差し支えない、ということになる。ガイダンスの中にも、“should (すべきである) が用いられている場合は、それは示唆、勧告を意味するものである”と述べられているし、また各ページには、“Contains Nonbinding Recommendation”と注釈が付けられている。

一方、P1 用の HCT/P 製造に 21CFR1271 (CGTP) 規定が適応されるのかどうか、P1CGMP は何も触れていない。P1CGMP には、21CFR210/211 (CGMP) との比較で作られた規則のため、21CFR210/211 に関する多くの引用、参照があるが、21CFR1271 に関する引用、参照はまったくない。生物学的製剤の語句を用いている部分でも、21CFR1271 を参照せず、21CFR600 を引用しているにすぎない。

CGMP と CGTP はそれぞれ補完的な規定であり、どちらが上位概念という性質の規定ではなく、場合により、両方の規定を順守しなければならない。従って、P1 用の HCT/P 製造に際しては CGTP を遵守しなければいけないものと考えられる。CGTP はヒト細胞組織を取り扱う基準なので、多くの点で GMP と異なるが、大きな違いとして次の項目が CGTP には追加されている。

CGTP には履行義務があるが CGMP にはない項目

1. 製造者の登録、製造品目の届け出とその更新の届け出
2. ドナーの細胞、組織採集の前の事前検査（主として病原菌類）
3. レシピアントに副作用が発生したとき FDA に届け出
4. 本規則からの免除と代替手段を取ることの許可基準
5. 製品の追跡手段の確立

CGTP の主たる目的は、感染症の導入と伝播、拡散を防止し、受容者と作業者の安全を守ることである。そのために CGTP には、ドナーの適格性などの特殊条項が入ってきている。CGMP および PICGMP には、そのようなリスク回避のための特殊な条項は入ってきていないが、安全性の観点からも P1 用の HCT/P 製造の場合には、PICGMP と CGTP 両者を遵守することが必要と思われる。

CGTP では、例えば more than minimally manipulated される細胞では、PHS Act351 項、および 21CFR Chapter I でカバーされる規定に準拠しなければならないと規定している。Chapter I は非常に広範な規定で医薬開発に必要な規定をほとんど全て包含しており、この Chapter I のどこまで遵守しなければいけないのか、今の所不明である。

第 6 節 米国の再生・細胞医療の治験薬の製造委託に関する規制

再生・細胞医療の医薬品製造に関し、特に治験段階での試験医薬品（治験薬）の製造委託に関し直接言及している FDA 規制は存在しない。製造が認可された生物製剤医薬品の協同生産（Cooperative Manufacturing）に関しては、次の CDER, CBER/FDA ガイドラインが 2008 年に発行されている（本協同製造ガイドラインの概略を資料 2-19 として添付）。

Guidance for Industry : Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics (CBER, CDER/FDA, November 2008)

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/General/ucm069908.pdf>

従って、FDA では、治験薬の製造委託についても、認可された医薬品と同じ規制が行われていると考える事が出来るので協同製造ガイドラインについて詳しく調査を行った。2008 年協同製造ガイドラインに至る以前にも承認薬の協同製造は認められており、1992 年発行の 57CFR55544 (FDA's Policy Concerning Cooperative Manufacturing Arrangement for Licensed Biologics) にもその方針が明確に打ち出されていた。このような方針は、生物製剤の製造の特殊性、専門性、高度な知識設備の必要性などから、製造の幾つかの段階を異なった製造者が分担するほうが、生物製剤の治験薬の製造がより容易にできるようになり、ひいては生物

製剤の開発の加速化につながるものと判断されて生まれてきたものである。

協同製造の場合、関与する製造者のどちらがどのような責任を負うかについて、FDA はいくつかの規制で考え方を示してきた。例えば、21CFR610.63 (Divided manufacturing responsibility to be shown.) では、関与する製造者のすべての名前・住所が薬剤添付文書に明記される必要があること、21CFR600.14 では、逸脱事項の FDA への報告者が製造認可された製造者（認可製造者）なのか、あるいは製造の委託先（契約製造者）なのか、など規定されている。しかしながら、FDA はこのような方針・規定を集大成する必要に迫られ、1999年、2007年に協同製造ガイドラインのドラフトを公表し、一般の意見を聴取したのち 2008年に最終的に正式のガイドラインとして発行された。

本ガイドラインはあくまでガイドラインであり、製造者は法的に拘束されるものではなく、正当な理由があれば本ガイドラインから逸脱した状況で製造することも可能である。

本ガイドラインによれば、協同製造を大きく次の三つのカテゴリーで分けている。

- I. SHORT SUPPLY ARRANGEMENT
- II. DIVIDED MANUFACTURING ARRANGEMENT
- III. SHARED MANUFACTURING ARRANGEMENT
- IV. CONTRACT MANUFACTURING ARRANGEMENT

II, III, IVのケースでは、21CFR1271 で規制される CGTP あるいは一般的な CGMP (21CFR210) 規制のもとに治験薬を製造する必要があるが、I のケースでの CGTP 準拠の必要性は不明である。またいずれのケースでも契約製造者は FDA の査察の対象になる。

I. SHORT SUPPLY ARRANGEMENT

原材料、あるいは中間原材料の入手が困難な状況になった時に、この協定により必要物質の供給を受ける協定である。アレルギー用剤製造のための抗原、抗蛇毒血清製造のための蛇毒、血液銀行の試薬調整のための特殊な型の赤血球など、常時には製造を行っていない生物製剤の需要が、何らかの理由で異常に高まり、製造のために緊急に原材料の入手が必要になったなどの特殊な状況のための協定である。この協定にはいるには、供給不足になった状況を FDA に説明し、その理解を得る必要があるなど、幾つかの条件をクリアする必要がある。

II. DIVIDED MANUFACTURING ARRANGEMENT

複数の製造者が協同して製造し、いずれも FDA に登録され、特定の生物学的物質の製造が許可されなければいけないような協定を意味する。

III. SHARED MANUFACTURING ARRANGEMENT

原料から最終製品まで単独で製造できる能力設備を有していないことから、製造工程の一部を他の製造者に分担してもらって最終製品を製造するケースで、複数の製造者が全製造工程の特定の部分に製造責任をもち、関与するすべての会社が FDA の認可を受ける必要があるが、工程のすべての局面で責任をもつ会社はない。細胞培養、発酵、単離、精製、細菌混入

試験などの製造の一面を分担して製造するケースが多い。それぞれの製造者がそれぞれ BLA を申請することになるので、製造販売に関連するすべての規制事項に対しそれぞれが責任をもつことになる。

IV. CONTRACT MANUFACTURING ARRANGEMENT

原料から最終製品まで単独で製造できる能力設備を有していないことから、製造工程の一部を他の製造者に分担してもらって最終製品を製造するケースで、認可製造者が他の製造者と契約を締結して製品の一部あるいは全部を構築する。III 項の協同製造の場合と異なり、BLA 申請者は単一の製造者で、認可製造者が製品が BLA に準拠して製造されていることの保証を行わなければならない、契約製造者が実施した工程についても認可製造者が全責任を有することになる。

第 7 節 米国の医療行為に関する法・規制等

米国では全州共通の医師免許はなく、全ての医療関連免許はそれぞれの州ごとに与えられる。即ち、医師国家試験 (USMLE ; United States Medical Licensing Examination) に合格後、医師免許証等は当該州で診療活動を希望する医師から提出された国家試験の合格証と研修実績などの書類を審査し、州が医師に交付する。

例えばカリフォルニア州では Department of Consumer Affairs の The Medical Board of California (<http://www.medbd.ca.gov/>) が免許発行機関となる。

BUSINESS AND PROFESSIONS CODE の SECTION 2050

Division of Licensing は board による免許を受けた医師および外科医に“physician’s and surgeon’s certificate” として指定された 1 つの形式の証明書を交付する。

SECTION 2051

physician’s and surgeon’s certificate はその保有者に医薬または機器をヒトに用い、ヒト組織を切断または貫通し、いかなる及び全てのその他の手法を用いて疾患、傷害、奇形およびその他の肉体及び精神状態を治療する権限を与える。

ニューヨーク州では Education Department の Office of the Professions の State board for medicine が免許発行機関となる。

Education Law Article 131, Medicine

§ 6521. 医療行為 (practice of medicine) の定義

医師という職業 (profession of medicine) の行為は、いかなるヒトの疾患、疼痛、損傷、奇形、健康状態の診断、治療、手術、処方と定義される。

§ 6522. 医療行為と医師 (“physician”) の肩書きの使用

本条項により免許を受けたあるいは許可されたもののみが医療行為または医師の肩書きを使

用できる。

これらの法は、医師の免許、資格等に関するもので、医療行為の範囲などを規定するものではない。

第8節 米国の医療保険制度等

1. 米国の医療保険制度

米国の医療制度の特徴は、国民皆保険制度のような一般国民を広く対象とした公的医療保険制度がなく民間保険が主導する形であること、無保険者が多いことである。公的医療保険制度の対象者は原則的に高齢者および低所得者に限定される。無保険者は2007年で4,570万人、全人口の約15%となっている。

米国総人口2億9820万人(2007年)の約60%が雇用者提供型(Employment based)、約9%が個人加入型(Direct Purchase)の民間医療保険に加入している。保険プランは出来高払いと定額支払いの組み合わせが一般的で、従来型(Conventional Insurance)、マネジドケア型(管理型; HMO, PPO, POSなど)、消費者主導型(HDHP/SOなど)に分けられる。

従来型はfee-for-servicesが基本で、医師、医療機関、薬局を自由に選択できる。他の保険プランに比べて保険料が高く、保険料の伸び率が高いため、加入者数は減少している。

マネジドケア型は保険者と加入者とで利用可能な医療サービスの内容と費用負担を予め取り決めておくプランで、保険者には非営利法人と民間保険会社がある。

HMO (Health Maintenance Organization) :

一定地域で加入者に対して医療保険、医療サービスを包括的に提供、定額の保険料でHMOの契約するネットワーク内の医療的強者からサービスを受ける

PPO (Preferred Provider Organization) :

HMOと同様ネットワーク内の医療提供者からサービスを受けるが、ネットワーク外の医療提供者を利用した場合も自己負担額は大きくなるが支払いを受けられる。

POS (Point of Service) :

HMOとPPOを混合させたプランで、加入者は最初にprimary care医師の診察を受けるが、更なる治療が必要な場合はネットワーク内外の専門医の治療を受けられる。ネットワーク外の場合、自己負担額は高くなる。

消費者主導型は、医療費の税控除が認められる各種の口座(医療貯蓄口座; Health Savings Accounts)と高免責型の医療保険を組み合わせたプランである。

2. 医薬品の保険償還

医薬品の価格は自由価格で製薬企業が市場戦略に基づき自由に設定できる。民間、公的(Medicare、Medicaid)の保険者は基準となる製品の価格表を設定し、製薬企業と価格交渉を行い、保険償還を行っている。

3. 再生・細胞医療製品の価格と保険償還

各種文献資料、企業 web site 等から再生・細胞医療製品の使用実績、価格、保険償還に関連する情報を収集した。

商品名 (企業)	概要	ソース
Dermagraft (Advanced BioHealing)	生分解性スcaffolds上に培養した同種線維芽細胞、凍結した状態で供給 DermagraftはAdvanced Tissue Sciences, Inc.が開発、1996年にTransCyteの権利と併せてSmith & Nephewに売却、2002年にATSは製造コストを売り上げでカバー出来ずに破産、2005年にはSmith & Nephewがvenous leg ulcer (静脈下肢潰瘍)での適用をFDAから取得できずに製品の販売を中止、償還価格がコストに見合わない点が原因。2006.06にAdvanced BioHealingがDermagraftの権利を取得、製造設備も旧ATSのLa Jollaの設備を継承、カリフォルニア州の免許を再取得し2006.06に施設を再開し、2007.02に出荷再開	同社ホームページ
	再開に際して、Smith & Nephewが付けていた価格 (\$568/piece, piece=5cm x 7.5 cm)から\$1,300/pieceに値上げ、Smith & Nephewの時代では\$1,800程度をつけても需要に影響はないと見込んでいたが、Medicareの財政的建て直しで値上げが出来なかった	The rebirth of Dermagraft M. Stuart START-UP, vol.13, No.2, February 2008
	適用: full-thickness diabetic foot ulcers (2001.09にMedical Deviceとして米国承認) dystrophic epidermolysis bullosa (EB:ジストロフィー型表皮水疱症)に伴う創傷 (Humanitarian Device Exemption (HDE)として2003年承認)	May 31, 2006 プレスリリース http://www.advancedbiohealing.com/press_releases/pr_53106.html 2009.07.28 アクセス
	2007.02.15に米国で発売	http://www.advancedbiohealing.com/press_releases/pr_021507.html (2009.07.28 アクセス)
	2001年の承認以来、15,000名以上のdiabetic foot ulcers患者に使用との記載有り	http://www.dermagraft.com/html/1_info/faqs.html#4 2007.07.28 アクセス
	保険償還に関して ・100% of Medicare lives are currently covered for Dermagraft treatment ・>600 private insurers also cover Dermagraft treatment ・Up to 8 weekly applications of Dermagraft are covered by Medicare and most private insurers (per FDA labeling)	http://www.dermagraft.com/html/5_reimburse/reimbursement.html 2009.07.28 アクセス
	Apligraf (Organogenesis)	ケラチノサイト、線維芽細胞、牛コラーゲンからなる同種2層皮膚 適用: venous Leg ulcers (静脈下肢潰瘍、1998年FDA承認)、diabetic foot ulcers (糖尿病性肢部潰瘍、2000年FDA承認) いずれもMedical DeviceとしてのPremarket Approval
米国での処置患者数100,000名以上との記載有り		February 2005 プレスリリース http://www.organogenesis.com/news/press_releases/press_releases.html 2009.07.28 アクセス

商品名 (企業)	概要	ソース
Apligraf つづき	Apligraf がスイスで reimbursement の対象となったというプレスリリースの中に、「Apligraf は 200,000 人以上の患者に使用され、米国では covered extensively by Medicare, Medicaid and by 350 private payers」との記載有り スイスでは 2008.08.01 から full reimbursement の対象となったが、「スイス国民は欧州で初めて Apligraf 使用再生医療で full reimbursement の対象となった」との記載があるので、それ以外の欧州諸国では償還の対象とはなっていないことになる	August 4, 2008 プレスリリース http://www.organogenesis.com/news/press_releases/press_release_swiss_reimbursement-08042008.html 2009.07.28 アクセス
	保険償還に関して Apligraf® is a medical product that is covered by a wide range of medical insurance plans, and generally has positive insurance coverage. (Diabetic Foot Ulcers or Venous Leg ulcers が対象)	http://www.apligraf.com/patient/insurance/insurance_coverage.html 2009.07.28 アクセス
Epicel (Genzyme)	培養自家上皮細胞 「deep dermal or full thickness burns comprising a total body surface area of greater than or equal to 30%」を対象に 2007.10.25、異種移植体 (Xenotransplantation product) として Humanitarian Device Exemption 承認 1988 年より「banked human tissue」として販売されていたが、1996 年に FDA が組織修復/再構成のための操作自家細胞ベースの製品は規制の対象となつたため、1999 年に Genzyme は承認申請していた	http://www.bio-medicine.org/medicine-news-1/Epicel-28TM-29-Wins-Marketing-Approval-for-Severe-Burn-Victims-4928-1/ 2009.07/24 アクセス
Carticel (Genzyme)	培養自家軟骨細胞 August 22, 1997 に FDA が膝 (大腿骨顆部) の軟骨損傷を適用に Biologics License 承認	http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm171702.htm 2009.07.28 アクセス
	保険償還に関して CARTICEL is covered by most health care plans. The majority of plans routinely reimburse fully for this treatment option using the unique CPT code for autologous chondrocyte implantation: 27412	http://www.carticel.com/healthcare/carticel-care.aspx 2009.07.28 アクセス
Osteoceil (開発した Osiris Therapeutics が Nuvasive に事業売却)	間葉系幹細胞を含む細胞マトリクス同種移植体 2009.05 より発売 骨損傷の修復剤 FDA の定める「Human Cellular and Tissue Based Products: HTC/P」の範疇なので「承認」はない HCT/P's Described in 21 CFR 1271.10 として establishment および HCT/P リスト登録されている	http://www.osiristx.com/news2.php?id=5 2009.07.28 アクセス https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cber/CFAppsPub/tiss/Index.cfm?fuseAction=fuse_DisplaySearchResults&CFID=23716160&CFTOKEN=af7c011fa88e380-659C51CF-1143-D1C5-FBFA4BDDAA6FD36 2009.10.18
OrCel (Forticel Bioscience)	牛コラーゲンスポンジに同種の上皮ケラチノサイトと皮膚線維芽細胞を培養した二層細胞マトリクス 2001.08 に Medical Device として火傷の治療で米国承認	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p010016a.pdf 2008.07.28 アクセス

文献 RED BOOK (Pharmacy's Fundamental Reference) 2009 Edition
Thomson Reuters (Montvale, NJ, USA)

	AWP	DP
Apligraf (φ 75 mm disc)	\$ 1362.50	
Dermagraft (5 cm x 7.5 cm)	US 1700.00	
Orcel (36 cm ²)	US 1250.00	US 1250.00
Carticel (1,200万細胞/0.4ml)	US 29616.00	US 24680.00

AWP=Average Wholesale Price (平均卸売価格：主として製造者が提供)

DP=Direct Price (直接販売価格：provider[製造者から直接仕入れ患者に提供する者、小売、病院等]が manufacturer に支払う価格)

Epicel、Osteocel は記載なし、角膜についても cornea 等では該当はなかった。

文献 Technology Insight: the evolution of tissue-engineered vascular grafts – from research to clinical practice, N.L'Heurex, N.Dusserre, A.Marini, S.Garrido, L.de la Fuente. T.McAllister (Cytograft Tissue Engineering, Inc., USA, Instituto Argentina de Diagnostico y Tratamiento, Argentine), Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine, 4 (2007), 389-395.

製品名 (企業)	Reimbursement level
Carticel (Genzyme Corp.)	US\$ 17,600
Apligraf (Novartis AG)	US\$ 1,200 /44 cm ² (\$ 27.3/cm ²)
Dermagraft (Advanced BioHealing, Inc.)	US\$ 535 /37.5 cm ² (\$ 14.3/cm ²)

(金額についてのソースの記載なし)

Cytograft Tissue Eng.社が開発中の tissue-engineered blood vessels (TEBVs：筒状に加工した線維芽細胞シートを脱水、acellular substrate として内側を上皮細胞で裏打ちしたも)は、従来の prosthetic grafts の「average intervention cost」が約 US\$8,000/procedure であることから、「reimbursement levels of \$20,000-30,000/each device」で 2~3 年で cost-effective になるとしている。

文献 Biological skin substitutes for wound cover and closure, C.Hrabchak, L.Flynn, K.A.Woodhouse (University of Toronto, Canada), Expert Rev. Med. Devices, 3 (2006), 373-385

製品名 (企業)	製品価格
Dermagraft (Advanced BioHealing, Inc.)	約 US\$ 15 /cm ²
Apligraf (Novartis AG)	US\$ 25-35 /cm ²

(価格はともに Jones(2002), Br. J. Plast. Surg., 55, 185-193 を引用)

第3章 欧州

第1節 欧州（EU）の意思決定と法体系

1. EUの主な意思決定機関

欧州委員会（European Commission）：加盟国政府からは独立した立場で超国家的な権限を持つ機関として行動する。そのため欧州委員会は出身国政府など、外部からの影響を受けないという中立性が求められる。行政執行機関として、立法・政策をEU理事会、欧州議会に提案する権利を有する。

EU理事会（EU Council）：加盟国の閣僚で構成されており、欧州連合の立法・政策を決定する立法機関。欧州理事会（Europe Council）とは異なる機関で、欧州理事会は欧州連合加盟国の首脳と欧州委員会の委員長で構成されている最高意思決定機関。

欧州議会（European Parliament）：市民の直接選挙によって選出された議員で構成される欧州連合の議会体組織。欧州連合の立法過程において民主的統制を加えている。そもそも欧州議会は欧州連合理事会に対して諮問的役割に甘んじてきた経緯があり、また欧州議会の議員も、加盟各国の議員が兼ねていたことから、与えられた権限はごく限られたものだった。ところが1979年に欧州議会の直接選挙が実施されて以降、立法権限が強化されるようになった。発効が断念された欧州憲法では、欧州議会は欧州連合における代表民主制の体現者として、欧州連合理事会とともに共同立法権者としての地位が明記されていた。

欧州委員会は立法・政策の提案権を有し、欧州議会とEU理事会がその採否を決定するが、立法手続きにおける議会と理事会の関わり方には、Healthの分野では、co-decision法の規定を取っている。co-decisionでは、欧州委員会が欧州議会とEU理事会に提出する提案（proposal）を、二度にわたる読会と議論を経て採否が決定され、合意に至らなかった場合、「調整委員会（conciliationcommittee）」での議論を経て3度目の提案・読会・議論を行うことができる」とされている。

欧州評議会（The Council of Europe）

EUとは別の組織になるが、「欧州評議会」（the Council of Europe）なる組織が存在する。欧州評議会は1949年に設立され、現在EU加盟国15か国を含む45か国が加盟している。欧州共同体とその後の欧州連合が市場統合を目的としてきたのに対し、欧州評議会は人権の保護を目的としてきた。このため、欧州共同体では基本的人権の保護を直接の目的とする規定を長く持っておらず、欧州評議会による「欧州人権条約」、また、1996年に採択された「人権と生物医学条約」などが基本的人権に関わる問題についての判断基準とされてきた。

しかし、2000年に「EU基本権憲章」が採択され、EUが基本権についての目録を備えるということになり、臨床試験の際の基本的人権保護という観点がEU内で統一的に確立されるようになった。医薬開発におけるコミットと云う意味では、具体的な立法活動などは行っていない。

2. 欧州の法体系

EUは上記の意思決定制度により地域法を制定するが、諸法は批准手続きや拘束性により次のように分類される。

法の種類	概要
決定 (Decisions)	特定国、あるいは全加盟国に対するもので、当事者だけを束縛する
規則 (Regulations)	直接に加盟国に適用され、各国における立法手続きを要しない
指令 (Directives)	EU指令とはEU加盟国全体が“ある目的を達成すること”を義務付けるが、それらの目的を果たす方法や形式は各国に任せられているものである。EU理事会指令と欧州委員会指令があり、EU臨床試験指令は「EU理事会指令」、これに基づく詳細な指針は、「欧州委員会指令」である
勧告と意見 (Recommendation and opinions)	拘束性を持たない

第2節 欧州の再生・細胞医療に係わる法制度

1. 医薬品関係の法制度

欧州ではEU規則により European Medicines Agency (EMA) が設置され、許認可など医薬品に係るほとんど全ての作業を統括している。EMA 内部組織である CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) が新規治療薬の評価、認可の業務を行うが、合成化学医薬品、生物医薬品、先端医薬品を含めてすべてが CHMP で取り扱われる。EMA は、医薬に関し、欧州委員会あるいは欧州理事会、欧州議会が議決発効したガイドライン、法規、指令ほとんどすべてを EudraLex というデータベースに収載している。EU の医薬品に関する法律は EudraLex の Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use および Volume 5 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use に、関連するガイドラインが Volume 2~4、6~10 に収められている。

Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use

Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use

Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use

Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use

Volume 7 - Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use

Volume 8 - Maximum residue limits

Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use

Volume 10 - Guidelines for clinical trial

Volume 1 に収められている Directives、Regulations 等を参考資料 3-1 に示す。

欧州規則/指令の中で、医薬品開発にとって重要な決定として、以下のものを挙げる事が出来る。

- (1) DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
(治験申請を提出する際の規則、倫理委員会規定、GCP 規定など、治験関係を規定する指令)
- (2) DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL OF 6 NOVEMBER 2001 ON THE COMMUNITY CODE RELATING TO MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(医薬品の中央販売承認における申請の手順、申請に必要な要件、GMP 製造、承認後のフォローアップなどを規定する指令)
- (3) Directive 2003/94/EC : The principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
(GMP に関する基本的な考え方をまとめた指令、詳細は EudraLex Vo. 4 に収録されている)

2. 先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products)

欧州では再生・細胞医療製品は先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products) の一つとして定義されるようになった。先端医療医薬品の定義は一度に形成されたものではなく、技術の進歩による先端的医療が現実のものとなるにつれて修正・加筆され段階的に作成されてきた。このような流れを以下にまとめる。

規則・指令等	概要
DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human	EU 加盟国での医薬の販売には当局の販売承認が必要
COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use	対象に「Advanced Therapy Medicinal Products」を新たに追加 (遺伝子治療、体細胞治療)
REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency	European Medicines Agency (EMA) の設置と EMA による中央審査
REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004	Advanced Therapy Medicinal Products に tissue engineered product を追加 EMA に Committee for Advanced Therapies の設置

先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Products) の定義をこれら 4 つの規則・指令からまとめると以下ようになる。

(1) 先端医療医薬品 (Advanced Therapy Medicinal Product : ATMP) の定義
次の (a) から (d) 項に該当するいずれかの医薬品

(a) 遺伝子治療医薬品 (gene therapy medicinal products)

予防、診断または治療のための遺伝子をヒト/動物細胞に導入し、in vivo で発現させるこ

とを目的として in vivo もしくは ex vivo で実行される製造過程により得られる医薬品。遺伝子導入にはベクターなどの発現系を含み、ウイルスあるいは非ウイルス起源のベクター(デリバリーシステム)に含まれた発現システムが含まれる。ベクターはヒト/動物細胞に含みうる。

次のような遺伝子治療医薬品が例示される。

- * 同種細胞あるいは異種細胞を基本とした遺伝子治療医薬品
- * ヒト自家細胞を用いた遺伝子治療医薬品
- * 目的遺伝子を挿入した調製済みベクターの投与

(b) 体細胞治療医薬品 (somatic cell therapy medicinal products)

自家、同種または異種の生きた体細胞のヒトにおける使用であって、その生物学的特性が操作により実質的に改変されており、その結果、代謝、薬理学、免疫学的手法により治療、診断または治療効果を得るに至ったもの。操作には自家細胞集団の ex vivo での増殖または活性化、医療機器との組み合わせ(マイクロカプセル、マトリクススcaffoldsなど)による同種あるいは異種の細胞の ex vivo あるいは in vivo での使用が含まれる。次のような製品が例示される。

- * 操作によりその免疫学的、代謝的、あるいはその他の機能が定性的あるいは定量的に修飾された細胞
- * 分類、選別、操作が加えられた細胞で、それ以降最終製剤を得るための製造過程に入る。
- * 操作され非細胞成分(生物学的マトリクスあるいは医療機器など)と組み合わせられることにより最終的な作用を発現するような細胞
- * 特殊な培養条件のもとに試験管内で発現した自家細胞派生物
- * 遺伝的な操作、その他の操作により、発現していなかった相同あるいは非相同の機能を発現するようになった細胞

(c) 組織工学的製品 (tissue engineered products)

組織工学的製品とは、

- * 処置された細胞・組織 (engineered cell and tissue) を含むあるいはからなり、かつ
- * 組織の再生、修復、代替の目的でヒトにおいて使用あるいはヒトに投与されるなどの性質を有する製品

tissue engineered product はヒトまたは動物起源の細胞/組織のいずれか、あるいは両方を含んでいてよく、細胞/組織は生きていても死んでいてもよい。さらにその他の物質(細胞製品、生体分子、生体材料、化学物質、scaffolds、マトリクス等)を含んでいてもよい。ただしヒトまたは動物の生きていない細胞/組織のみからなる製品で、生きた細胞/組織を全く含まず、薬理学、免疫学または代謝作用を発揮しないものは、本定義からは除外される。

“engineered” とは、

- * 細胞/組織が実質的な操作 (substantial manipulation) を受け、その生物学的性質、生理学的機能、構造的特性が意図する再生・修復・代替に適した特性を得た場合
- * 提供者で果たしていた細胞/組織の基本的機能の活用がドナーで意図されていない場合のいずれかを指す。特に以下の操作は substantial manipulation とはみなされない。

- *Cutting (切り出し)
- *Grinding (磨砕)
- *Shaping (成型)
- *Centrifugation (遠心分離)
- *Soaking in antibiotic or antimicrobial solution (抗生物質、抗菌剤液への浸漬)
- *Sterilization (殺菌)
- *Irradiation (照射)
- *Cell separation, concentration, or purification (細胞分離、濃縮、精製)
- *Filtering (濾過)
- *Lyophilization (凍結乾燥)
- *Freezing (凍結)
- *Cryopreservation (凍結保存)
- *Vitrification (ガラス固化)

(d) 組み合わせ先端医療製品 (Combined advanced therapy medicinal product)

次の条件を満たす製品

- *製品を構成する上で不可欠の部分として、Article 1(2) (a) of Directive 93/42/EEC の意味する一つ以上の医療機器、または Article 1(2) (c) of Directive 90/385/EEC の意味する移植可能医療機器を含み、かつ
- *その細胞/組織部分が生きた細胞/組織を含んでいるか、または
- *生きていない細胞/組織を含む細胞/組織部分がその機器の第一義的な機能として人体に作用する場合。

REGULATION (EC) No 1394/2007 は、組み合わせ先端医療医薬品の定義のみならず、その法的な取り扱いについても規定しており、医療機器がらみの医薬品の開発にとっては重要な規則になっている。本規則を部分翻訳したものを資料 3-2 に添付した。本規則は Committee for Advanced Therapies (CAT) を EMEA の中を設立することを規定し、その機能の一つとして、販売承認のあった製品が先端治療医薬品の範疇に入るかどうかの判断をすることになっているが、これは、組み合わせ医薬品が先端治療に入るのか医療機器に入るのか判断が難しい事を示唆している。

CAT の最も重要な機能は、先端治療医薬品の販売承認申請に対して、CAT は科学的評価を行い、その意見をドラフトとして CHMP に提出することである。従って、CAT は、この分野では CHMP に対して、ひいては欧州全体の先端治療医薬品に関する最も重要な科学的ブレーンとなっており、また学問のイニシアティブを取っている事になる。米国の場合には、このような CAT のように恒常的に設置された委員会はなく、その時のケースごとに関係する研究者その他を集めて Advisory Committee を設立し、その勧告に基づいて FDA が最終的な判断をすることになっている。Advisory Committee の意見に反する結論を FDA が導き出すことは皆無ではない。

第3節 欧州における臨床試験に関する規則・指令等

EUにおける臨床試験開始に至る手順、またGCPに則って臨床試験を取り進める方法についてはDIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human useに記載されている。この欧州指令は俗に「EU臨床試験指令」として知られ、2001年5月に公布され、加盟国はこの指令に従い2004年5月1日までに欧州指令に準拠する国内法体制を整備することが求められた。

その構成は以下の通りである。

Article	内容	概要
第1条	Scope	適用範囲
第2条	Definitions	用語の定義
第3条	Protection of clinical trial subjects	臨床試験対象者の保護
第4条	Clinical trials on minors	未成年者への臨床試験（追加保護規定）
第5条	Clinical trials on incapacitated adults not able to give informed legal consent	同意能力を欠く成人に対する臨床試験（追加保護規定）
第6条	Ethics Committee	倫理委員会の規定
第7条	Single opinion	1加盟国につき1つの意見
第8条	Detailed guidance	詳細なガイダンス
第9条	Commencement of a clinical trial	臨床試験の開始
第10条	Conduct of a clinical trial	臨床試験の実施（変更に関する手順）
第11条	Exchange of information	情報交換（欧州データベースへの入力）
第12条	Suspension of the trial or infringements	加盟国による試験または違反行為の差し止め
第13条	Manufacture and import of investigational medicinal products	研究に用いる医薬製造物（IMP）の製造および輸入
第14条	Labeling	ラベル
第15条	Verification of compliance of investigational medicinal products with good clinical and manufacturing practice	GCPおよびGMP遵守の保証
第16条	Notification of adverse events	有害事象の通知
第17条	Notification of serious adverse reactions	重篤な有害反応の通知
第18条	Guidance concerning reports	報告に関するガイダンス（有害事象報告）
第19条	General provisions	一般規定
第20条	Adaptation to scientific and technical progress	科学技術の進歩に適合し改訂
第21条	Committee procedure	委員会の手順
第22条	Application	適用（2003.05.01までに加盟国は法令を採択し、2004.05.01までに施行）
第23条	Entry into force	施行日
第24条	Addressees	適用対象国

DIRECTIVE 2001/20/ECの概要を資料3-3に添付する。再生・細胞医療に関連すると思われる条項については極力直訳した。

本指令の目的はArticle 1の1項に記載されているように、GCPの履行と関連する規定を確立するためのもので、力点が置かれているのは次の3点である。

- ・対象者の人権を保護する観点でのインフォームドコンセント（IC）に関する考え方
- ・倫理委員会の機能業務、責任
- ・investigational medicinal product（IMP）について臨床試験を開始するためには、各国の当局および倫理委員会に対する手続き

再生・細胞医療に特に関連あると思われる IMP および倫理委員会について本指令が意図するところを記述する。

（１）DIRECTIVE 2001/20/EC のカバーする医薬品の範囲

臨床試験については、Article 2 (a) で定義されているように、非介入的臨床試験を除くすべての臨床試験が対象になり、またその際に用いられる治験薬（IMP）（Article 2 (d)）は、未承認薬の場合は当然のことながら、販売承認を既に得ている薬剤でも、剤型、用量が承認を得ているものと異なる場合は IMP とみなされる。IMP には遺伝子治療、異種細胞を含む体細胞治療、遺伝子組換え生物を含むあらゆる医薬品が含まれるが、本指令では、これら医薬品に関する詳細な定義はなされていないし、また定義について他の EU 指令/規則も参照していない。遺伝子組換え生物に関してはその取扱い基準に関する欧州指令を引用しているのみである。

スポンサー（治験の開始、管理、資金の責任者）としては、個人、企業、機関もしくは組織がすべて含まれ、医師が個人的におこなう臨床試験の場合でも本指令に準拠して実行されなければならないとされている。このような製薬企業の参画なしの非商業的臨床試験に関して、DIRECTIVE 2001/20/EC の補完でもある EU 指令 2005/28/EC で若干コメントしており、このような臨床試験の場合には EU 各国は特別の考慮を払うべきでそのような人権保護の観点から法整備を行うべきであると記述している。EMA もそのようなケースでのガイドラインを模索しているようであるが、未だガイドラインドラフトは刊行されていない。

「臨床試験」、「スポンサー」は「第 2 条 定義」において、それぞれ

- (a) “臨床試験”：安全性および/または有効性を確認するという目的を持って、一つかそれ以上の研究に用いる医薬製造物（investigational medicinal product(s)）について、臨床的、薬理学的および/またはその他の薬物動態学的効果を発見もしくは立証すること、および/または有害反応を同定すること、および/または吸収、分布、代謝および排泄を試験することを意図して行われる、ヒトを対象とするいかなる研究を指す。一つもしくは複数の施設、一つもしくは複数の加盟国において行われる臨床試験を含む
- (e) “スポンサー”：臨床試験の開始、管理および/または資金の手当てに関して責任を持つ個人、企業、機関（institution）または組織（organisation）と定義されている。

（２）倫理委員会について

臨床試験の倫理的側面に関して、米国では IRB が主たる責任をもつが、欧州では各国に設置される倫理委員会がその責務を有する。倫理委員会の機能は臨床試験の計画書、研究実施者の適格性、設備の適格性、IC などを評価してその臨床試験の妥当性について肯定的か否定的

かの意見をいうことで、詳細な機能は Article 3.3 に記述されている。

倫理委員会の構成については Article 3(k) に記載されているが、設置場所について、治験実施施設なのか各国の当局の組織内か外かなどについての規定はない。域内の一つの国での多施設臨床試験で、異なった倫理委員会意見が出てきた時、その国で一つの意見が採用されるような手順を整えておかなければならないとされている。これは、治験へ参加することの拒否の可能性を排除することなく、治験開始の遅延を減じるように、このような条項が設けられた。

倫理委員会がスポンサーから意見を求める申請書を受理してから申請者および当該当局に意見を提出するまでの期間が次のように厳格に決められている。

* 通常の薬剤の場合	最大 60 日以内
* 遺伝子治療、体細胞治療、遺伝子改変生物治療の場合	プラス 30 日の延長
* 異種動物細胞の場合	期限なし

この意見を求める申請は、当該当局への治験の許可を求める作業と並行して行っても、またその他のケースでも可能である。

(3) 当該当局への治験開始の許可申請

スポンサーが治験を開始するための手順については Article 9 に記述されているが、スポンサーに求められているのは、倫理委員会に意見を求める申請書を提出するとともに、各国の当該当局に治験開始の申請書を提出しなければならない。スポンサーは、治験を開始するためには、倫理委員会より肯定的な意見を得ると同時に、当該当局から書面による承認の通知を受領しているか、あるいは期間内に拒否の通知を受け取っていない事が条件になる。当該当局の検討期間および開始の可否の判断の通知の仕方は IMP の性格によって異なり、次のように規定されている。

* 遺伝子治療、体細胞治療、遺伝子改変生物による治療：当局は申請書受理後 60 日以内に治験開始の可否について書面でスポンサーに通知する。この 90 日間の検討期間は 30 日間延長することができる。それぞれの国の規制、手順に準拠して、この 90 日間の期間はさらに 90 日間延長が可能である。

* 異種動物細胞：検討期間に制限はなく、また治験開始の可否について当局は書面でスポンサーに通知しなければならない。

* 遺伝子改変をもたらす遺伝子治療：臨床試験の実施は禁止。

* 上記以外の IMP：60 日間の検討期間で、この期間以内に当該当局がスポンサーに治験開始にたいして拒否の書面による通知をしない限り、当該当局は治験開始を承認したものとみなされ、スポンサーは治験を開始することが可能である。また、スポンサーは場合により、未承認薬に関する治験の開始の可否について、文書による許可を当該当局に求める事が出来る。

最初の申請が不許可の場合スポンサーは 1 回限り計画変更できるが、再度不許可になった場合は、申請は却下されたものと判断され、治験を行ってはならない。

(4) 細胞を含む医薬品の臨床開発に関するガイドライン

日本における「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚労省、平成18年7月)では、ヒト幹細胞を用いる臨床試験を行う際には、対象疾患が次の要件に適合するものに限定されている。

- 1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患または一定程度身体の機能もしくは形態を損なうことによりQOL(生活の質)を著しく損なう疾患であること
- 2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること
- 3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること

厚労省指針はガイドラインではなく、すべからく準拠する義務が生ずる規制であるから、少なからず幹細胞治療法の開発に対して影響を及ぼす。しかしながら、「利益」とは何を意味するのか不明確な、漠然とした言葉使いもみられ、解釈に混乱を生ずる恐れもある。

専門学術団体で出されているガイドラインについて調査した結果、一般的な幹細胞の臨床開発に関するガイドラインとして以下のものを抽出することができた。

ISSCR(International Society for Stem Cell Research)が発行している「幹細胞の臨床試験のためのガイドライン」を資料3-4に添付したが、このガイドラインのVI項の規制する側が監視する必要がある事項として25項には次のように記載されている。

25. 一般的原則として、幹細胞ベースアプローチは、既存の治療に対し、臨床的競合性を有するか、優位性を有することを目指さなくてはならない。もし、効果的な治療が既に存在する場合、幹細胞ベースアプローチに伴うリスクは、低くなくてはならず、幹細胞ベースのアプローチは、可能性のある優位性を提供しなくてはならない(たとえば、より優れた機能回復結果;一回の処置(細胞投与)対副作用を伴う生涯にわたる医薬品治療;長期にわたる費用の削減)。もし効果的な治療がない場合、疾患の重症度、特に治療対象の疾患が、深刻な身体障害をおこしたり、生命を危険にさらすものである場合、患者が細胞ベースの実験医療行為を受けるリスクを正当化できる。幹細胞ベースアプローチに伴う全ての可能な有害事象のリスクを最小限に抑えるための最大の努力を払うべきである。短期的予後の良くない患者の希望につけ込まない様に気をつけなければならない。

この項の意味するところは、厚労省の指針の方向性と同じく、幹細胞を用いる治療法の試験での適応症を制限するものかもしれないが、幹細胞治療の利益として、単回投与で済むこと、経済的メリットなどもその一例として上げられているので、厚労省指針とは異なって許容範囲が広いように解釈されると思われる。

欧州での臨床開発に関連する規制としては、最も基本的なものは、Directive 2001/20/ECであり、医薬品に関して臨床開発段階に移行するための要件、臨床開発段階でのGCP基準など欧州における医薬品の臨床開発に関連する最も基本的な要件を定めている。これらは当然

幹細胞医薬品の場合にも適応されるが、幹細胞医薬品の臨床開発に特化した Directive/Regulation は見出せなかった。先端医薬品/幹細胞医薬品で主として規制が加わっているのは、細胞・組織を提供する際の方法・手順などに関連するものである (Directive 2006/17/EC、Directive 2004/23/EC など)。

次に、欧州規制当局が発行するガイドラインについて調査を行い、欧州でのヒト細胞をベースとする医薬品の臨床開発に関するガイドライン Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products (CBMP) の1件を抽出した。このガイドラインは2008年5月に発効している。概要を資料3-5として添付する。

本ガイドラインの4.4項には、検討しなければならない臨床開発として次の試験項目を上げており、それぞれの臨床試験を行う際の留意点が述べられ、対応する推奨事項が記載されている。

- * 薬物動態研究
- * 薬物力学研究
- * 用量設定試験
- * 臨床効果/無作為臨床試験 (Directive 2001/20/EC37)
- * 薬物安全監視とリスク管理

4.4項には、厚労省指針に述べられているような、幹細胞を用いる医薬品の臨床開発の際に、適応症等に制限を設けるような事項は全くなかった。

この EMEA ガイドラインは幹細胞を含む医薬品の製造から前臨床試験、臨床試験のフェーズまで含む幅広い基本的なガイドラインであり、詳細な詰めを欠いているきらいがある。更に、臨床関係に特化したガイドラインが無いか、インターネット検索を行ったが、本 EMEA ガイドラインの発効が2008年とごく最近であることからみても、まだ準備されていないものと思われる。

尚、EMEAの作業部会である CPWP (Cell-based Product Working Party) の2008年の活動報告によると、2009年には再生・細胞医療の臨床開発に係る作業としては以下の2つのガイドラインドラフトを作成中とのことであるが、今のところドラフトは発表されていない模様である。

- * Guideline on clinical aspects specific to regenerative medicines
- * Question and Answer document on pharmaceutical, non-clinical and clinical development of cell-based medicinal products

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/41086906enfin.pdf>

[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/cpwp_workprogramme.pdf#search='cpwp
2008'](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/cpwp_workprogramme.pdf#search='cpwp%2008')

第4節 EUにおける細胞生産とGMP基準調査

EUにおいて、再生・細胞医療などに用いる細胞を含む製剤の製造GMP指針について調査した。又、米国では、P1臨床試験に用いる治験薬製造の場合はGMP基準を必ずしも厳格に準拠しなくてもよいガイドライン（P1GMP）が最近発効されたが、EUでそれに相当する治験薬製造の際のGMP指針についても調査した。

GMPに関しては、次の法規で規制されている。

Directive 2003/94/EC : The principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use

この、Directive 2003/94/ECは、GMPに関する基本的な概念を定めるもので、その運用を定める詳細な規定についてはガイドラインとしてEudraLex Vol. 4に収録されている。

Vol.4 : Guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively.

このGMPガイドラインは、次のように構成されている。

- *Part I - Basic Requirements for Medicinal Products
- *Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
- *Annexes

Part 1では、全般的な医薬品に関するGMPについて（資料3-6）、Part2では、出発物質として活性物質が使われるときのGMPについて（資料3-7）、Annexでは、Part 1, 2でカバーされない範疇の化合物群についてのGMP指針（資料3-8）が記載されている。

米国とEUのGMP比較

1) 一般的GMP指針の比較（EU, EudraLex Vol.4 Part 1とUSA, 21CFR210/211）

両GMP指針で、使用されている表現方法、濃淡の違いはあるものの、指針が何を目的とするのか、医薬品製造のすべてのプロセスを通しての指示項目、その指示内容、などはほとんど同じだと思われる。若干EUでは、GMPの概念の説明が多く、USAでは、短直な、具体的な指示事項が多いように思われた。米国に比べて、欧州で強調されている点としては、QC managementに関する事項がその一つと考えられる。欧州では広範な責任を有し、各段階でのレビュー記録を総括する責務を有し、最終的に製品がリリースされる際にもQC部門のサインが必要となっている。これに比べ、米国では、QCが関与する段階は、規格に関する作業（設定から、バリデーション、データ、承認、レビューまで）が中心となっている。そのほか、欧州では委託生産の際の製造指針が他の条項と区別されて設定されている。米国では、製造の各段階で網羅的に作業指針が設定されていると思われるが、欧州に比べて米国で特に強調されている点は、Packaging & Labelingの作業指針である。特に、ラベリングの作業の重要

性を考慮して、指針としても多くの配慮がなされている。

2) 治験薬製造の GMP

米国では P1 用の治験薬剤製造の際には、GMP 規制が極端に弱くなり、ガイドラインとしての位置づけで、必ずしも準拠しなくてもよいことになっている。この意味で、PICGMP は、GMP 規制 21CFR210/211 の上位概念である。これに対し、EU での指針では、P1、P3 などの臨床開発段階での区別はなく、全臨床開発ステージを通しての治験薬製造に対する GMP 指針となっている。EudraLex vol.4, Part 2, Chart 19 では、治験薬製造の際は GMP 基準に柔軟に対処してよいことになっている。しかしながら、柔軟性の範囲が明確ではなく、どの項目で、どの程度まで変更が可能なのか明示されていない。唯一、具体的な記述があるのはバリデーションの項目で、製造工程、QC でのアッセイ系確立の際に、バリデーション無しにアッセイ系を使用することを容認している。

3) 再生・細胞医療に関する GMP

EU では、再生・細胞医療に使用されるような細胞を基本とした医薬品に対する GMP 指針はまだできていない。確立されている GMP (Vol.4 Part 2, 及び Annex2) 指針は、あくまでも細胞によって作られる蛋白のような化合物製造の際の指針であって、細胞を調製するような医薬品製造の際の指針とは異なる。米国 CGTP は、一般医薬品に対する CGMP の内容と同じような構成を取っているが、その目的とすることは、病原菌の混入を防ぎ、万一の伝染病の発生・伝播・拡散をいかに防ぐか、ということが主眼となっている。欧州 EMEA ガイドラインでは、細胞を含む医薬品に関する開発方法全般（製造から、前臨床、臨床開発まで）に対する指針であって、細胞製剤という今まで経験したことのない医薬品を、開発するためには、どのような点に留意しながら、どのようなデータを取っていくことが必要か、幅広い観点から指針が作られている。製造関係でも、マトリクスのような細胞培養の足場を含めて、恒常的で一貫性のある医薬品を製造するには、どのような留意点が必要か、指針としてまとめられている。このような効力を中心とする視点は、大量生産を意図した製造指針として強制されるものではなく、医薬品開発研究の基本的な精神であり、前臨床試験期間での基礎研究のための研究指針とも考えられる。欧州 EMEA は、現在の再生・細胞医療/細胞製剤の研究の現状からみて必要なのは、開発研究にも必須である製造方法に関するプロトタイプ的な指針と考えているのかもしれない。米国 CGTP では安全を主眼に、欧州 EMEA では、効力を主眼として指針が作られている。理想とする細胞医薬品製造 GMP は、米国、欧州が意識している安全・効力の両者をカバーするものでなければならないはずで、その意味で両者は、GMP のある側面をそれぞれカバーしているもので、将来、両者を混合するような GMP が生まれるのかもしれない。

第5節 欧州における医師の医療行為に関する法・規制等

(1) 欧州レベルでの関連する規則等

欧州では EU 発足以前から、当然、各国において医師による医療行為が行われていたもので、医療行為そのものに関する規制は各国が独自に有していた。EU 発足により域内の人、物、サービスの移動の自由化を推進するために様々な法律が制定されているが、その中に医師に関するものがある。

例えば、

COUNCIL DIRECTIVE 93/16/EEC of 5 April 1993 to facilitate the free movement of doctors and the mutual recognition of their diplomas, certificates and other evidence of formal qualifications

(それ以前のいくつかの Directive、例えば Directive 75/362/EEC、Directive 75/363/EEC およびそれらに対する修正を統合したもの)

「医師の移動の自由およびその資格の相互認証の促進のための Council Directive 93/16/EEC」は、加盟国国籍を有し開業あるいは雇用で働く医師の活動に適用される (Article 1) もので、加盟国各国は、他の加盟国から加盟国の国民に与えられた学位、証明書、およびその他の公式な資格の証拠を、Article 23 および Annex A により認めなければならない、医師の業を開始あるいは続ける権利に関して、そのような資格は域内で加盟国が付与したと同じ効果が与えられる (Article 2) としている。国による医師の資格には差異があることから、他国の医師の資格との差異を埋める必要最小限の訓練に関しても言及している。

この Directive は、後にその他の専門性の高い資格に関する Directive と統合され「regulated profession」全体に拡張した形で、DIRECTIVE 2005/36/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications に修正されている。具体的には医師の他、看護師、歯科医、獣医、助産師、建築家、薬剤師がカバーされている。

(2) 欧州各国 (英仏独) の規制

イギリス、フランス、ドイツの医師に関する法律を以下にまとめる。

国	イギリス	フランス	ドイツ
根拠となる法律	The Medical Act 1983 (as amended)	Code de la Sante Publique art.L 4111_1-7	・医師のための国定法として Bundesärzteordnung (BAO) ・Minister of Health の national regulation として Approbationsordnung ・州 (Laender) の議会法、Berufsordnungen (ethical code)、Weiterbildungsordnung (regulation about spcialization of doctors) など
所管官庁	The General Medical Council が Parliamentary Act により Regulation of the Medical Profession を施行するために設置	Minister of Health の所管だが、実質的にその機能は Ordere des Medecins が負う、Ordere は Departmental, Regional, National Councils からなる	州政府の Minister of Health が Oberste Regierungsbehoerden (Supreme Licensing Authority) に委任して州レベルで実施

国	イギリス	フランス	ドイツ
概要	UK で医業を行うためには全ての医師は UK Medical Register リストへの登録が必要、2004 年末からは医業の実施には GMC の license to practice が必要	Order への登録が必須	
免許の態様	ライセンスの維持には 5 年毎の再審査を受け、医業の実施に問題がなく、GMC の Good Medical Practice に記載の標準に沿って実施していることを示す必要	再審査はないが、Continuing Medical Education が法的に要求される	再審査はないが、Continuing Medical Education が法的に要求される

参考資料

Regulation and licensing of physicians in the WHO European Region (EUR/05/5051794C)
Alan Rowe and Mila García-Barbero (WHO Regional Office for Europe) 2005

<http://www.euro.who.int/document/e87789.pdf>

2009. 09. 28 アクセス

第 4 章 イギリス

第 1 節 イギリスの臨床試験

1. 経緯

イギリスでは 1968 年の薬事法 (Medicines Act 1968 Chapter 67) によって、investigational medicinal product (IMP ; 治験に用いる医薬製造物) を用いて臨床試験を行うためには Medicines Control Agency (MCA ; 医薬品管理局、現在の MHRA) から臨床試験許可証 (CTC ; Clinical Trial Certificate) を取得することが求められてきた。

Medicines Act 1968 Chapter 67:

http://www.opsi.gov.uk/RevisedStatutes/Acts/ukpga/1968/cukpga_19680067_en_1

CTC のシステムについては、手続きが煩雑であるため、手続き簡略化のための以下のような種々の免除規定が導入された。

- *DDX (Doctors and Dentists Exemption : 医師特例許可証) : 医師・歯科医が、商業的組織のためではなく自分の患者のみに使う場合は、DDX スキームに基づいて MCA に通知
- *CTMP (Clinical Trial of a Marketed Product) : 市販承認を既に得ている薬剤について、CTMP スキームに基づき MCA に通知
- *CTX (Clinical Trial Exemption) : DDX に該当しない者が CTC を得る場合に、提出すべきデータのサマリーを臨床試験の必要性等についての医師の証明書を添付し MCA に提出、CTC の手続きを簡略化したもの

これにより、医師は IMP を臨床研究用に使う場合、また患者個人への治療に用いる際には

MCA の承認を必要とせず、届け出によってそれが可能となっていた。また、当時は GCP 規定もなく、アカデミアの試験では Royal College of Physicians のガイドラインが用いられていた。

また、1968 年薬事法では、臨床試験とは次のように定義されている、「特定の性質の医薬製造物はその患者に有益かもしれない効果をもつという証拠がある場合に、その医薬製造物が、効果またはその他の有益もしくは有害な影響を持つかどうか、またはその影響の程度等を確かめるために投与される研究であって、医師によって、またはその指導の下に患者に対して行なわれる研究」。これにより、健常人を対象とする治験は薬事法の適応とはならず、いかに運用するかは業界の自主規制に委ねられてきた。

これらの事情は、2001 年に EU 理事会が決定した、EU Clinical Trial Directive (Directive 2001/20/EC) により急変することになる。本 Directive が適応範囲とするのは、承認、未承認にかかわらず、全て臨床試験/研究に係る薬剤を IMP として対象とし、治験/研究のスポンサーは、商業的団体/医師などの個人にかかわらず、その内容も、疾患そのものの研究目的、既存の承認薬剤の用法用量の拡大、新規薬剤の有効性に関する研究などで、健常人、患者を対象とする研究をすべて適応範囲としている。

本 Directive では、2004 年までに、その実行を行うための加盟国での国内法の整備を義務づけている。イギリスにおいても、医師の自由な研究活動が損なわれるとしてアカデミアからの反発が強かったとされているが、2004 年に “The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (Statutory Instrument 2004 No. 1031)” が成立し、Directive 2001/20/EC が法制化実行されるようになった。本規制の目次について資料 4-1 に添付してある。

The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 :

<http://www.opsi.gov.uk/si/si2004/20041031.htm>

薬事法 1968 では、MCA が薬剤の研究、承認などすべてを監督する機関であったが、その後、医療機器の製造承認も含めて監督することになり、MCA は名称を改めて Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) となり、現在にいたっている。

Directive 2001/20/EC では、加盟国の一国に複数の倫理委員会がある場合には、その意思を一つにまとめるような体制作りを義務付けている。イギリスでは、アメリカ型の施設 IRB 方式と、地域の保健当局ごとに設置される倫理委員会が、それぞれ自主的活動として並存していたが、最終的には倫理委員会の調整機関である中央倫理委員会 (Central Research Ethics Committee : COREC) が設立する監督機関としての Office of Research Ethics Committee : OREC) が設けられた。遺伝子治療は、1992 年の遺伝子治療倫理委員会による報告書の勧告に基づき、1993 年に遺伝子治療諮問委員会 (gene therapy advisory committee : GTAC) が設立された。GTAC は、現在では遺伝子治療のみならず、異種動物細胞の移植、細胞を用いる治療などを含む ATMP の全般の臨床試験の倫理性の審査に当たっている。また、GTAC はこの分野での MHRA への諮問団体となっている。

2. ATMP 臨床試験に関する規制

イギリスにおいて、細胞治療を含む臨床試験一般に関して、責任組織である MHRA およびその諮問機関である GTAC の二つがどのような規則、ガイドライン、を公表しているかを調査した。また、MHRA と併存する Human Tissue Authority (HTA) が発行している法規制についても調査した。

(1) GTAC の活動状況

GTAC の Annual Report (<http://www.dh.gov.uk/ab/GTAC/Publications/index.htm#jumpTo2>) を調査し、その中で、REGULATORY AND GUIDANCE および Recommendation の項目に記載されている事項を以下に示す。GTAC は、ATMP の臨床開発の規制に関するような活動は行っていなかった。

2007 年 Annual Report

* 長期間監視プロジェクトの終了

* 以下の項目での Consultation

- ・Phase I 臨床試験のための ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry)、ドラフトガイドライン
- ・code of practice for Scientific Advisory Committees に関する事項
- ・遺伝子治療において、臨床試験に入る前に必要な非臨床試験に関する EMEA ガイドライン
- ・遺伝子治療薬剤を患者に投与した後の臨床監視に関するガイドラインの作成
- ・Challenges and priorities for the MHRA
- ・臨床試験規則の変更 (Hospital Exemption)

* X-SCID 遺伝子治療試験の有害事象と考慮しなければいけない項目

2006 年 Annual Report

* MHRA, COREC および GTAC 間の理解に関するメモ

* 遺伝子治療製品に関しての EMEA への諮問

* 遺伝子改変微生物に関しての HSE ガイドライン

* 臨床試験のうえでの Expert Scientific Group (ESG)

2005 年 Annual Report

* レトロウイルスに関する GTAC/CSM 作業部会の推奨

* 長期監視体制プロジェクト

* 遺伝子治療の定義と臨床試験のレビュー

* 関連する法規制

* 研究者への忠告

* Horizon scanning activities

* レトロウイルスベクターの将来デザインに関する諮問

2004 年 Annual Report

- * 研究者への忠告
- * Horizon scanning activities
- * レンチウイルスの安全性
- * アンチセンス技術に関するワークショップおよび遺伝子治療に関する GTAC 定義のレビュー
- * GTAC の作業手順
- * 遺伝子治療研究に参加するためのガイダンスおよび情報冊子の最新化

2003 年 Annual Report

- * X-SCID の治療のための白血病関連遺伝子
- * 臨床試験規則 (2001/20) に対する GTAC の責任
- * NHS における遺伝子治療治験のガイダンス

2002 年 Annual Report

- * X-SCID の治療のための白血病関連遺伝子
- * LNGFR transgene を含むレトロウイルスベクターの使用に関する GTAC の立場
- * LNGFR transgene を含むレトロウイルスベクターのリスクに関する GTAC の結論

2001 年 Annual Report

- * 発表された EU Directive 2001/20/EC に関する GTAC の見解

(2) MHRA の活動

イギリスでの ATMP に関する規則、ガイドラインを知るために、MHRA の web site についてインターネット検索を行った。MHRA の [HP¥Publication¥Consultation](#) の URL を検索すると、2000 年から現在に至るまでの間、181 件の事項を公表している。その中から、遺伝子治療、細胞治療に関連する事項を表題に含んでいる事項として以下の 2 件抽出した。

10 Sep 2009 | Draft guidance for comment on the UK's arrangements under the hospital exemption scheme for advanced therapy medicinal products. Deadline for comments is Friday 18 September

23 Jul 2008 | Public consultation (MLX 353) : Consultation on advanced therapy medicinal products

この 2 件とも、EU Directive 1394/2007/EC (ATMP) を実行に移す場合の、国内法の整備と必要とする Hospital Exemption に関する意見聴衆、ドラフトガイドラインの発表に関するものである。また、[HP¥Publication¥Regulatory Guidance](#) より、MHRA が発行しているガイドラインについて調査したが、2000 年より現在に至るまで 87 件のガイドラインを公表しているが、ATMP を表題に含むガイドラインは一つも見出し得なかった。

(3) DH (Department of Health) の活動

[DH¥Publication¥legislation¥statutory instruments](#) の website から DH が発行している

Statutory Instrument の法規集にアクセスし、Advanced Therapy Medicinal Product のキーワードで検索したところ、以下の 5 件の法規を抽出した。いずれの項目も ATMP の臨床開発に関係する法規ではなかった。

- * 2008 No. 2936 : EXPLANATORY MEMORANDUM TO THE MEDICAL DEVICES (AMENDMENT) REGULATIONS 2008
- * 2008 No. 2297 : EXPLANATORY MEMORANDUM TO THE VETERINARY MEDICINES REGULATIONS 2008
- * The Medicines (Products for Human Use-Fees) Regulations 2008
- * 1990 No. 735 : The Export of Goods (Control) (Amendment No.2) Order 1990
- * 1989 No. 2376 : The Export of Goods (Control) Order 1989

(4) ATMP の EMEA 中央審査適用除外

REGULATION/EC/1394/2007 の Article 28 Amendments to Directive 2001/83/EC の 2. により、Directive 2001/83/EC の Article 3 に以下の 7. が追加された。

「7. REGULATION/EC/1394/2007 に定義される先端医療製品が、患者個人に対するカスタムメイド製品として個別の医学的処方に基づき、特定の規格値に則り非定常的 (non-routine basis) に生産され、医師の専門的責任の下に同一加盟国の病院内で使用される場合、このような先端医療製品には本 Directive (Directive 2001/83/EC) は適用されない。このような製品の製造は加盟国の規制当局の承認を受けなければならない。加盟国は、国内トレーサビリティと医薬品安全性監視 (pharmacovigilance) 要件、およびこのパラグラフで言及されている特定の品質標準が、Regulation/EC/726/2004 により EMEA による中央審査が必要とされる先端医療製品に関して Community レベルで要求されるものと同等であることを保障しなければならない。」

加盟国の例としてイギリスの当該当局である Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) では、この条項について” Hospital Exemption scheme” をもって対応し、以下のようなガイダンス案を 2009. 07 に発表、コメントを求め (2009. 09. 18 締め切り)、2009 年内に正式のガイダンスとして発表する手筈となっている。

Draft guidance for comment on the UK's arrangements under the hospital exemption scheme for advanced therapy medicinal products.

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Consultations/Medicinesconsultations/Othermedicinesconsultations/CON051874>

2009. 10. 06 アクセス

この「Draft guidance for comment: Guidance on the UK's arrangements under the hospital exemption scheme」によると、Hospital Exemption の下で要求される標準として以下のものを挙げている。

Good manufacturing practice (GMP) and quality

Pharmacovigilance
Traceability
Reporting Requirements
Sanctions and Penalties
Requirements in respect to wholesale dealers

Regulation では要求されていないが、イギリスでは適用される（上乘せ）規定として以下の項目について説明している。

Labelling
Package leaflet requirements
Advertising
Ethical issues

このうち、Good manufacturing practice (GMP) and quality では、
「Regulation によると hospital exemption に基づく製造は加盟国の規制当局の承認を得る必要がある。イギリスでは製造者は MHRA から製造業者許可 (manufacturer's license) を取得する必要がある。許可は現行の製造業者許可の取り決めに沿って、個別の製品ではなく特定のカテゴリー（遺伝子治療、体細胞治療、または tissue engineered product）の ATMPs の製造を許可する。Hospital Exemption の下で製造・使用される ATMPs は GMP の原則に準拠しなければならない。さらに European Commission は ATMPs に特異的な GMP ガイドラインを発行することになっている。製造業者は一般的な GMP の要件と European Commission の発行する特定 ATMP ガイドラインを遵守しなければならない。MHRA は関連する製品の特性に適切に適用される GMP に準拠しているかを査察する。査察はリスクベースで行われハンプトン原則に合致する。」

このガイダンス案によると Hospital Exemption による ATMPs の製造には、

- ・ 製造業者許可の取得
- ・ GMP 製造

が求められる。

Department of Health and MHRA Register of Licensed Manufacturing Sites (Human Veterinary and Combined Sites) 2009 によると、製造業者の許可を得ている機関の大半は製薬企業、医薬受託製造企業であるが、大学病院等も含まれており、例えば以下のように製造品目の中に「幹細胞」が含まれているところもあった。

SITE ID : 29642 CLINICAL LABORATORIES, NINEWELLS HOSPITAL
NINEWELLS HOSPITAL, DUNDEE, TAYSIDE, UNITED KINGDOM, DD1 9SY

BIOLOGICAL/ACTIVES	BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS	BLOOD PRODUCTS
	BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS	OTHER BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS BLOOD COMPONENTS FROM VOLUNTARY, NON-REMUNERATED DONORS AS WHOLE BLOOD OR BY APHERESIS, INCLUDING: WHOLE BLOOD; RED CELLS; PLATELETS; PLASMA; BUFFY COATS; STEM CELLS AND LEUCOCYTES. THESE MAY BE MODIFIED E.G. BY IRRADIATION; LEUCOCYTE DELETION; FREEZING/T
STERILE PRODUCTS	ASEPTICALLY PREPARED (LIST OF DOSAGE FORMS) ASEPTICALLY PREPARED (LIST OF DOSAGE FORMS)	LARGE VOLUME LIQUIDS SMALL VOLUME LIQUIDS

従って、hospital exemption に相当する ATMPs の製造は、治療を行う病院が製造業許可を取り行ってもよいが、許可を得ている企業に委託するのも可能であると考えられる。

Non-routine の解釈

さらにこのガイダンスの Annex B には Guidance on “non-routine” が付属しており、hospital exemption の必須要件の一つである製造が non-routine であることにおいて、何をもちて non-routine であると解釈するかについて触れられている。

このガイダンスにおいて MHRA は「定常的 (routine) と非定常的 (non-routine) の境界を区別する単純な数式を提示するのは容易ではない」としながらも、routine/non-routine の区別にあたっては、

- ・考慮の対象が同一の製品であるか
- ・特定製品の製造のスケールと頻度が問題となるとしている。

考慮の対象が同一の製品であるか

- ・オペレーターが製品 X を製造しており、その頻度が増していた場合、製品 X が routine に製造されていたかどうかを決定するに当たり重要な判断基準になるが、そのことは同じオペレーターの製造する製品 Y がどうであるかについては影響を及ぼさない
- ・旧製品の改良によりできた新製品が routine であるかどうかは、新製品の製造パターンのみにより判断し、旧製品がどうであったかは関係ない
- ・「同一の製品」の判断は、当該の ATMP の性質（作用機作、適応、投与方法、剤型）、最終製品の製造プロセス、中間体/開始材料により判断される
- ・「MHRA は意図する用途、製造プロセス、最終製品の体裁が同一である場合、全ての自家 ATMP は本質的に異なる製品であるとする意見には与さない」との記載もある

特定製品の製造のスケールと頻度

- ・MHRA はオペレーターの製造する特定の製品の合計数、製造の規則性/頻度、製品の製造が確立する期間を考慮する
- ・特定製品の製造スケール/頻度が最初のごく少量/ごく低頻度で開始されたが、製造 rate が一定期間の間で次第に増加したシナリオでは、1~3 年の間で製造スケールと頻度が製造

が routine になったかどうかを判断することが可能となる

- ・ しかしながら、製造がごく少量に留まり、突発的（例えば、製造の間隔が数ヶ月）である場合、routine であるかどうかを判断するには、顕著により長い期間が必要である
- ・ 対照的に、大規模製造が立ち上がった場合、1 年以内で routine であると判断できるとしている

第 2 節 イギリスの医療保険制度等

1. 医療保障制度

1946 年制定の国民保健サービス法（National Health Service Act of 1946）が基本で、National Health Service 制度（NHS 制度）を管轄するのは保健省（Department of Health）である。特徴は保健医療サービスの提供は国の責任であり、財源の大部分が税金（一般財源）により賄われること、原則として全国民に無料で提供されることがある。

NHS 制度は一次医療と二次医療に分けられ、一次医療は General Practitioner（かかりつけ医）が担い、救急を除くと二次医療は General Practitioner の紹介により病院で専門医の治療を受ける形となる。患者の自己負担は外来処方薬の定額負担などを除くと、全て無料。

従来は、NHS 病院は公立病院のみであったが、民間病院とも NHS 契約を交わすことが可能となっている。しかしながら、原則としては民間病院は NHS の対象ではなく、民間の医療保険の対象となる。

NHS は全国民が原則無料であるが、生命に緊急性の無い慢性疾患などでは入院待ちに数ヶ月かかることが多く、また患者が病院の主治医を選択することは出来ない。民間の医療保険がそれらに対応しており、医療費の実費を支払う民間医療保険（Private Medical Insurance）、入院や手術に対して定額の支払いをする現金給付医療保険（Health Cash Plan）に大別される。

2. 薬価

イギリスでは先発医薬品と後発医薬品とでは価格決定システムが異なっている。先発医薬品の価格設定ルールとして Pharmaceutical Price Regulation Scheme（PPRS）がある。国が NHS に対する製薬企業の利益率を規制することで、製薬企業は規制された利益の範囲内で自由な薬価設定が可能となり、その価格が NHS 価格として償還される仕組みとなっている。PPRS は NHS 制度における医薬品支出を抑制するとともに、製薬企業の研究開発を促進することを目的としており、保健省と Association of the British Pharmaceutical Industry（イギリス製薬産業協会；ABPI）の定期的な協議により原則 5 年ごとに見直されるが、ABPI に加盟していない製薬企業であっても、PPRS に加盟することは可能、ただし協定に加盟しない製薬企業に対して、保健大臣は不利な決定を下す法的権限を有している。2005 年 1 月締結の PPRS は 2008 年 8 月末で打ち切りとなり、2009 年 1 月から PPRS2009 に移行している。

製薬会社が自由価格を設定できるのは、新規化合物としての有効成分で、既存化合物の新たな剤形追加、効能の追加、新たな配合剤の追加などは対象とならない。例えば新規有効成

分として自由価格で発売し、その後、controlled releaseなどの工夫を行った場合、自由価格は設定できず、保健省と価格交渉を行う必要がある。剤形変更などで顕著に有用性が増した場合は、高い価格が認められることもありうる。

PPRSの対象となる医薬品はブランド名で販売承認を受けた「NHS medicine」であり、NHSとして処方され、処方箋にブランド名が記載されたものに限定される。具体的にはNHS処方の先発医薬品、branded generic（ブランド名で販売承認された後発医薬品）である。対象とならないのは一般名で販売承認を受けた後発医薬品、standard branded generic（branded genericの中で2005年の見直しでPPRSから除外された約125種の後発医薬品）、NHSでは処方されず主として保険外で処方される医薬品、OTC医薬品、ブラックリスト（PPRS適用除外リスト）収載医薬品、国内未承認で特定の患者に処方される医薬品、体外診断薬等である。

PPRS 2009では、NHS医薬品支出抑制のため薬価の引き下げ、後発医薬品代替調剤の義務化が決まり、新薬開発のインセンティブとして、Flexible PricingとPatient Access schemeの導入が行われた。

NHS medicineであるためには、value for money（費用対価値；VFM）があることが必要である。その評価はこれまで独立機関であるNational Institute for Health and Clinical Excellence（国立臨床評価研究所；NICE）が一方的に行ってきたが、今後はFlexible Pricingとして企業がNICEと直接対話できるようにし、提出したデータを見直し再提出したりできるようになった。

新薬がNHS medicineと認められるためには、NICEによりVFMが評価される必要がある。その結果、販売承認を受けても新薬が長期間、NHSで使用されず患者が不利益をこうむるケースが多かった。それに対応するためNHSと製薬企業がリスクシェアリングを行い、NHSが一定期間のoutcomeを計測し、その結果に基づき価格調整を行うこととし、NICEによるVFM評価が完了する前でも薬剤を使用できるようにしたのがPatient Access schemeである。

3. 薬価の設定にあたり製薬企業の利益率を規制する手法

製薬企業に対しては使用資本利益率（ROC；Return on Capital）と売上高利益率（ROS；Return on Sales）の2つの利益管理方式が採用されている。研究開発や生産設備等への投資をイギリスで積極的に行っている製薬企業に対してはROCで、そうでない企業に対してはROSを用い、積極的な対英投資を行っている企業を優遇する。

PPRSではROCによる利益管理対象企業に対しては許容しうる利益目標として21%が採用される。21%の利益率目標には許容範囲（margin of tolerance；MOT）があり、ROC目標値の最大140%までの利益が許容される。またROC目標値の40%未満でない限り、価格の値上げは認められない。Departmentにより価格値上げが承認された年はMOTは適用されない。価格値上げが認められた年に目標値を超えた場合は、超過利益は返済される。

NHSに対する売り上げがイギリスへの資本投資額の3.5倍以上になる場合は、ROCの目標率を3.5で割った6%がROSの目標値となる。

4. 混合診療

NHS 制度では、NHS medicine しか処方されない。しかしながら、NICE の VFM 評価が終わっておらず NHS medicine となっていない医薬、NICE が評価しない医薬（希少疾患等）あるいは医師がオフラベル（適応外）で使用を望む医薬、NICE が NHS での使用を推奨しなかった医薬に対して、患者が使用を希望するケースが特に癌を中心に絶えない。また、NHS においてそのような医薬の使用を NHS の費用でまかなう事を要望する” exceptional funding（例外的支出）” が年間、イングランドで 15,000 件にのぼっている。またそれに対する対応が一律ではないという問題（混合診療を認める、混合診療となった場合は NHS 対象分も含めて全額が自費扱いとなる等）もあった。そのような状況を受けて、Mike Richards 教授 (National Cancer Director) は、Department of Health に対して、NHS サービス以外の追加医薬の必要性を最小限にすること、混合診療となる場合、その取り扱いの基準を一律かつ明確にすることを主眼とする提案を発表した。

Improving access to medicines for NHS patients : A report for the Secretary of State for Health by Professor Mike Richards

Published date : 4 November 2008

http://www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/publications/publicationspolicyandguidance/dh_089927

それを受けて Department of Health は 2009 年 3 月、NHS サービスに追加して private care を受けたい NHS 患者のためのガイダンス最終版を発表した。このガイダンスによると、

- ・患者が additional private care を選択したからといって、NHS 機関は NHS ケアを撤回してはならない
- ・いかなる additional private care は NHS ケアとは別個になされなくてはならない
- ・NHS は NHS ケアに対して課金してはならず、private care に支出を行ってはならない
- ・Additional private care を選択しなかった患者に対しては、患者が受けるべき権利のある全てのケアを無料で継続的に提供しなければならない

とされ、このガイダンスは 2009 年 3 月 23 日に発効した。

NHS ケアと private care は、原則的に可能な限り異なる場所、時間で分離して提供されることを条件に、NHS ケアと private care の併用（混合診療）が認められたことになる。Private care 部分は全額自己負担となる。NHS ケアを提供する病院、医師も private care を提供すること自体は認められているので、private care が全て民間病院で提供されるということではない。

Guidance on NHS patients who wish to pay for additional private care

http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyandGuidance/DH_096428

5. 診療報酬

・一次医療 (primary care)

General Practitioner (GP) の診療報酬は、以前は個々の GP の登録患者の頭数に応じて支払われる人頭報酬が全体の半分以上を占めていた。2004年4月より QOF (Quality and Outcomes Framework) と呼ばれる新しい診療報酬制度に切り替わった。この新しい契約では国が GP に報酬を支払う形から、地域の primary care trust (PCT) が各診療所に報酬を支払う形となり、患者の登録も GP 個人から診療所単為に変更された。提供するサービスは、①全診療所が提供しなければならない基礎サービス (患者の療養管理、健康改善のための助言、他機関への紹介、慢性疾患の療養管理など)、②診療所が提供するサービスを選択できる付加的サービス (子宮癌検査、避妊、予防接種、児童健診など)、③より質の高い選択的サービス (より専門化した治療、) の3種となった。診療所が付加的サービスとして時間外診療を提供しないことを選択した場合、登録患者数をベースに支払われる包括報酬からその分が控除される。診療報酬は包括報酬、質の高い選択的サービスに対して支払われる特別報酬、健康管理や施設運営で質の高いサービスを提供した場合の成果に応じて支払われる成果報酬の3つからなり、その比率は3:2:5程度と言われている。

・二次医療 (secondary care)

病院への支払いは診断群分類による出来高払い (Payments by Results) による。HRGs (Healthcare Resource Groups ; 同じレベルの医療資源を消費する臨床的に同質の治療または診断のグループ) を用いて医療機関が提供した医療サービスに投じられた医療資源を評価し、国の定めた標準価格表 (national tariff) に基づき PCT から NHS Trust への支払いが行われる。

6. 医師制度等

イギリスで医師を管轄するのは General Medical Council (<http://www.gmc-uk.org/>) である。GMC のホームページによると主要な欧州の法律として Directive 2005/36/EC を挙げている。Directive 2005/36/EC をイギリスの国内で実施するために、次の二つの国内法が用意された。これらの regulations の関連する sections が Medical Act 1983 に取り込まれている。

European Communities (Recognition of Professional Qualifications) Regulations 2007
[http://www.gmc-uk.org/about/legislation/European_Communities_\(Recognition_of_Professional_Quals\)_Regs.pdf](http://www.gmc-uk.org/about/legislation/European_Communities_(Recognition_of_Professional_Quals)_Regs.pdf)

2009. 09. 29 アクセス

European Qualifications (Health and Social Care Professions) Regulations 2007
[http://www.gmc-uk.org/about/legislation/European_Quals_\(Health_and_Social_Care_Professions\)_Regs_2007.pdf](http://www.gmc-uk.org/about/legislation/European_Quals_(Health_and_Social_Care_Professions)_Regs_2007.pdf)

2009. 09. 29 アクセス

Medical Act 1983

http://www.gmc-uk.org/about/legislation/medical_act.asp

2009.09.29 アクセス

Medical Act 1983 の構成を資料 4-2 に示す。Section 3 には、

3. primary UK 免許または primary 欧州免許による登録

(1) 本法律の規定により、医療行為の実施に対する適正 (fitness to practise) が損なわれておらず、かつ、

(a) 1つかそれ以上の primary UK 免許を有し、暫定登録医師のための基準を満たしたプログラムを満足に完了したもの、あるいは、

(b) 関連する欧州加盟国の国民で、一つかそれ以上の primary 欧州免許を有するいかなるものも本セクションにより完全登録医療実施者として登録される

(2) 以下の

(a) 関連する欧州加盟国の国民ではないが、

(b) 法的強制力のある Community 権利に基づき、医業へのアクセスおよび従事を目的として欧州加盟国国民と同等の取り扱いを受ける資格を有するものは、

上記サブセクション(1) (b)を目的として、加盟国民と同等に取り扱われなければならないとの記載がある。

7. 再生医療製品の価格

イギリスにおける再生医療製品の価格に関する情報を収集した。

Human Tissue Engineered Products – Today’s Markets and Future Prospects, Final report for Work Package2: Comparison of tissue engineering treatment costs with conventional treatment, B.Buhrten & B.Husing, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, Germany, May 26, 2003

http://agrillife.jrc.ec.europa.eu/documents/TE_WP2_FinalReport.pdf

2009.07.22 アクセス

製品名 (企業)	製品価格	年代	出典
Dermagraft	EUR 10.48/cm ²	英国 2002 頃	Jones (2002)
Apligraf	EUR 20.85/cm ²	英国 2002 頃	Jones (2002)
Transcyte	EUR 11.55/cm ²	英国 2002 頃	Jones (2002)
EPICEL	EUR 15.39/cm ²	米国 2001 頃	Bello (2001)
培養自家上皮細胞	EUR 14.92/cm ²	米国 1990-1994	Still (1994)
培養ケラチノサイト	EUR 9.92/cm ²	ベルギー-1999 頃	Monstrey (1999)

USD 1.07=EUR 1 (March 27, 2003)

第5章 ドイツ

第1節 ドイツにおける先端医療臨床試験

ドイツにおいてはヒト ES 細胞の研究を規制する法律として Gesetz zum Schutz von Embryonen (胚を保護する法律、1990) があり、この法律によりドイツでは実質的に新規 ES 細胞を作製する研究は大きな制限を受けてきた。また、米国の PHS351 に規定されているよう

な伝染病の蔓延を防止するための法律としては Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen（ヒト感染症の防止法、2000）があり、臓器移植の際の伝染病の拡大を防止する役割を担ってきた。

Gesetz zum Schutz von Embryonen:<http://bundesrecht.juris.de/eschg/BJNR027460990.html>

Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen :

<http://bundesrecht.juris.de/ifsg/BJNR104510000.html>

1. ドイツにおける先端医療医薬品の開発の際の臨床試験に関する法規制

ドイツにおける先端医療医薬品にどのような法規制が課せられているか調査を行った。方法としては、治験薬の販売を承認する権限を有する BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Federal Institute for Drugs and Medical Devices) の HP、および、遺伝子療法、細胞療法などの先端医療医薬品の治験開始の際の承認 (CTA) を発行する権限のある PEI (Paul Ehrlich Institut) の HP から、キーワード検索を行った。

キーワードとしては、Regulation, Guidance, Cell Therapy, Gene Therapy, Advanced Therapy Medicinal Product およびこれらに対応するドイツ語を用いた。ヒットした件数は数百件にのぼるが、ノイズが多く、実質的に先端医薬品の臨床開発を規定していると考えられる件として、次の4件しか残らなかった。

資料名	ソース
Arzneimittelgesetz (AMG, 医薬品法、2007年改訂版)	http://www.bmg.bund.de/cln_110/nn_1200354/SharedDocs/Downloads/EN/health/AMG-pdf,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/AMG-pdf.pdf
Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V, ヒトに使用する医薬品の臨床試験の際の GCP 規則、2008年改訂版)	http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html
Third Notification on the clinical trial of medicinal products for human use. (2007年発行)	http://www.bfarm.de/cln_028/nn_1199780/SharedDocs/Bekanntmachungen/EN/drugs/clinTrials/bm-KlinPr-20060810-klinPr-pdf-en,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/bm-KlinPr-20060810-klinPr-pdf-en.pdf
Regulation of Gene Transfer Medicinal Products in Germany	http://www.pei.de/cln_109/nn_163496/EN/infos-en/fachkreise-en/genther-fach-en/regulation-genther-en.html?__nnn=true

“Arzneimittelgesetz” (AMG : 医薬品法) は 150 ページ余りになる膨大な法規であり、言うまでもなく日本の「薬事法」に対応し、医薬品開発を規制する基本的な法規である。

GCP-V は臨床開発の取り進めを規定する基本的な法規であるが、先端医薬品に特徴的な項目があるかどうか焦点を絞って調査した。CT に関する第 3 番 Notification (Guideline) は、2007 年版 AMG の内容について補完、一部追加するガイドラインであるが、主として、臨床試験の実行中で、プロトコールの変更、試験の中止があった場合の取り扱いについて焦点を当

てて補完するものである。この Notification は BfArM と PEI の共同発行であるものの、特に先端医療医薬品に特化した事項はなかったため、目次を資料として添付するにとどめた。興味あるのは、この Notification の中で、臨床開発に関連する法規、ガイドラインを列挙しているが、Directive が 3 件、EMA ガイドラインが 4 件、EMA の下部機関である CPM 及び CHMP その他の機関からの Note for Guidance が 32 件であり、BfArM などのドイツ国内の機関からの法規、ガイドライン、Note などは一件もなかったことである。このことは、BfArM、PEI の HP を調査しても 4 件しか見つからず、他にはない事を裏づけているのかもしれない。

最後の Regulation of Gene Transfer Medicinal Products in Germany は、PEI が著者となっている Regulation の状況を解説している論文であるので考察から省略した。

本調査はドイツにおける先端医療医薬品に関する規制であるが、最初に、AMG により、通常の合成医薬品と同様に先端医療医薬品がどのように取り扱われているかについて調査した。

(1) “Arzneimittelgesetz” (AMG : 医薬品法) について

AMG について、150 ページ余りの膨大な法令であるが、先端医療の臨床開発に関係が深いと思われる章について、その適応範囲、臨床試験に関する条項 (Chapter 2、3、4、6) の一部を和訳したものを資料 5-1 として添付した。

2007 年 AMG は、EU Directive のうち、2004 年までに発行された指令に対処して国内法を整備したものといえるが、特に EU に於ける臨床開発の基本的指令である Directive 2001/20/EC に対処した国内法として 2007 年 AMG は重要である。EU での先端医療の開発に関して、重要な EU 規制としては、Regulation/EC/1394/2007 が 2007 年に発効、2008 年 12 月に実施されているが、この Regulation に対応する国内法整備がどのようになっているかについては 2007 年 AMG からのみでは不明である。AMG では、Directive に対する対応については記載があるが、Regulation に対しては特に記載がないので、Regulation はそれ自体を無修正で法令として発行しているのかもしれない。

AMG 内容について、先端医療と関係がある部分について紹介する。

Section 2, (3), 8

移植目的の臓器は、医薬品とみなされず、AMG の対象外になる。これは、米国、EU 全般とも同じような取り扱いになっている。

Section 4, (20), (21)

Regulation 1394/2007 では、Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) として定義され、そのなかに

- (a) 遺伝子治療医薬品
- (b) 体細胞治療医薬品
- (c) 処置された組織工学的製品
- (d) 組み合わせ先端医療製品

が含まれ、ATMP として一括して法規制を行っている。また、米国では、Human Cells, Tissues,

and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) として体細胞治療医薬品を一括して取り扱っている。ドイツ AMG では、細部にわたった定義を行っておらず、単に体細胞治療薬として、あるいは異種動物細胞治療薬としての取り扱いにとどめている。

Section 4, (23)

Clinical Trial を定義し、AMG がカバーするのは、医薬品について Clinical Trial を行う場合であり、Non clinical Trial は、範囲外としている。非介入試験は Non-clinical Trial として AMG が関与する事象ではないとしている。Directive 2001/20 では、“non-interventional trial” として一項を立てて定義しているのに対し、AMG での非介入試験の定義は Clinical Trial の定義の中でわずかに述べられているにすぎない。

Section 4, (24)

Sponsor の定義に関して、AMG では “natural and legal person” としている。

Section 4, (30)

ヒトの精子、卵細胞の取り扱いに関しては、米国、欧州とも医師の専権事項として医薬品としての取り扱いから除外している。

Section 4a, 3

イギリスの “Hospital Exemption” あるいは、Regulation 1394/2007, (6) に対応する条項で、医薬品が病院などの限定された場所で医師の指導監督のもとに生産された場合、AMG で取り締まる範囲外と規定されている。しかしながら、AMG で述べられている「この目的」の意味がやや不明確と思われる。全体的にイギリス、欧州の法規で述べられている除外規定に比べると定義があいまいなきらいがある。

Section 4a, 4

米国あるいは欧州の規定では、同一人に戻される場合は、細胞の場合でも “minimal manipulation” であれば規制から除外されるとされているが、ドイツの場合は組織のみで細胞については除外されていない。

Section 40, (1), 2a

欧州の Directive 1394/2001、あるいは米国の CFR1271 でも遺伝子改変 organism を用いた場合の周辺に対するリスク防止のための対策に関する規定はない。ドイツでは、遺伝子操作実験に関するガイドラインから来ている条項なのかもしれない。

Section 41, (1), 2

custom-made product の事を意識した条項なのか？ Regulation 1394/2007 では、限定された生産と、個人目的に限定して使用された時に除外規定が適応されると明確に規定されているが、Section 4a, 3 での「この目的」に意味が不明で、本条項でも custom-made product とは明確に述べていないので、意図がよく理解できない。

Section 41, (3), 1

日本の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の中で、治験をおこなう対象疾患として次のように限定している。

- 1) 重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患または一定程度身体の機能若しくは形態を損なうことにより QOL（生活の質）を著しく損なう疾患であること
- 2) ヒト幹細胞臨床研究による治療の効果が、現在可能な他の治療と比較して優れていると予測されるものであること
- 3) 被験者にとってヒト幹細胞臨床研究の治療により得られる利益が、不利益を上回ると十分予測されるものであること

AMG の本条項で述べているのも、日本の指針で述べている内容と同じように思える。AMG で規定しているのは、決して先端医薬品のように評価がまだ定まっていない物を対象としているのではなく、一般の合成医薬品も含めて対象としている法令である。AMG では、日本と同じように対象疾患を限定しているのであろうか、いや、そうではなく、単に医薬品開発の基本的概念を述べているものと思われる。それでは、日本の指針では、対象を本当に限定していると解釈すべきなのか、との疑問が残る。

Section 42, (1)

EU Directive 2001/20 では、倫理委員会が意見をまとめるまでの期間として、通常の医薬品の場合は 60 日、先端医薬品の場合は 90 日、異種動物細胞医薬品の場合は無制限と規定している。AMG では、先端医薬品でも 60 日の評価期間しか与えられておらず、Directive 2001/20 と矛盾することになる。

Section 42, (2)

先端医薬品の場合の所管上級当局での評価期間について述べているが、Section 42, (1) での倫理委員会での評価期間と同じように 60 日対 90 日と Directive 2001/20 と矛盾する評価期間になっている。

(2) GCP-V について

GCP-V の Table of Content および一部和訳したものを資料 5-2 として添付した。GCP-V は、AMG 中の GCP に関連のある部分を取りまとめたものと云われており、基本的には AMG 中に包括されているものと考えられる。

米国では GCP 規定の中心となっているのは IRB による治験申請の資料の評価、および Informed Consent (IC) で被験者の権利を守ることであった。EU 指令でもこの精神は変わらず、米国の IRB が Ethics Committee が総括監査実施母体になっていることはあるが、米国での IC 規定と同じように相当のウェイトを置いて重要視している。しかしながら、ドイツにおいては、AMG 中では、IC に関する記述は Chapter 42, (1), 3 項でわずか半ページで触れられているにすぎない。GCP-V では、IC に関する規定は全く記載されていない。AMG では、治験実施申請に対する倫理委員会での評価期間あるいは所管連邦当局での承認決定までの期間で、Directive 2000/20 と矛盾する記載があったので、この点を GCP-V で点検してみた。

この点に関して、関連のある GCP-V の § 8 Bewertung durch die Ethik-Kommission (倫理委員会による評価) および § 9 Authorisation by the competent Federal authority (所管連邦政府による承認) を和訳した物を添付してあるが、明らかなように、細胞医療医薬品などの先端医薬品での評価期間は 90 日で最大 180 日まで延長可能になっている。これは Directive 2000/20 の内容と合致する所である。所管連邦政府当局による治験実施の承認申請に対する決定も最大で 180 日と欧州指令と全く一致している。

(3) Notification on the clinical trial of medicinal products for human use

Notification はガイドラインと解釈されるようである。本 Notification の目次を資料 5-3 として添付してある。AMG の内容を補完するもので、たとえば申請資料として必要な事項などが詳細に記載されている。

この Notification で興味あるのは、治験薬の利益/リスクのバランスの評価をどのように実施するかが記載されていることである。AMG では、このような評価結果を治験実施申請書に記載することが求められている。

第 2 節 ドイツの医療保険制度等

1. ドイツの医療保障制度

ドイツの医療保障制度は 1883 年の疾病保険法に端を発し、1911 年には帝国保険令が制定され疾病金庫制度が導入された。現行の制度は 1988 年に制定された社会法典第 5 卷 Sozialgesetzbuch V (SGB V) に基づいている。医療保険制度のほぼ全てが保険料で運営されており租税 (タバコ税の一部) の投入は農業疾病金庫への補助や出産手当などに限定されている。疾病金庫には地区疾病金庫、企業疾病金庫、同業者疾病金庫、職員代替疾病金庫などがある。従来、医療保険の保険料率は各疾病金庫が独自に決定していたが、2009 年 1 月からは全国一律の「統一保険料率 (Einheitlicher Beitragsatz)」が導入された。同じく 2009 年 1 月に「医療基金 (Gesundheitfond)」が創設され、被保険者から徴収した保険料は一旦、医療基金に納められた後に、「罹病率によるリスク構造調整

(Morbiditäts-Risikostrukturausgleich ; Morbi-RSA)」を経た交付金 (Zuweisung) が各疾病金庫に配分される。

法定疾病金庫は全国で 215 団体 (2008 年 9 月) があり、国民の約 85% (7,030 万人) が加入している。国民は原則として居住地あるいは勤務する州の疾病金庫に登録することになる。賃金・給与が一定額を超える被用者は公的医療保険の加入義務が免除され、民間医療保険への加入を選択することが可能で、国民の約 10% は民間医療保険に加入している。民間保険に加入すると、その後は法定疾病金庫には加入できなくなる。年収が一定限度以内のもの (2007 年時点では年収 47,700 ユーロ) は強制的に法定疾病金庫に加入する。2008 年の医療制度改革法案の承認により、全ての国民は 2009 年 1 月から公的医療保険あるいは民間医療保険のいずれかに加入する義務が生じ、国民皆保険となっている。

民間医療保険は「完全医療保険」で終身払込み、終身保障、保険料は年齢、性別等によって決まる、平準保険料で将来給付に必要となる原資を比較的若いうちに準備金として積み立

てて、高齢になってそれを取り崩す積立方式となっている。この他にも、入院時に日額を給付する「入院日額給付保険」や、所得補償等を目的とした「疾病日額給付保険」等の補足的医療保険が販売されている。

2. 診療報酬

保険医の診療報酬は、疾病金庫連合会と保健医療サービス提供者（保険医協会）の個別契約による。両者の協議により地域ごとに予算が決められ、その枠内で地域の保険医協会が保険医ごとに予算配分を行う（総額請負方式）。保険医は四半期ごとに診療報酬点数表に基づき請求を行い、保険医協会が審査し、予算枠に収まるよう調整し、各医者に配分される。病院の診療報酬は2004年7月よりオーストラリアのDRG（Diagnosis Related Groups）を参考にした1件当たりの包括支払い方式が導入されているが、全国一律の運用ではなく各州の裁量権が強い。DRGとは「国際疾病分類で1万以上ある病名を、マンパワー、医薬品、医療材料などの医療資源の必要度から、統計学的に意味のある500～1,000程度の病名グループに整理分類する方法」で、それをその医療にかかる包括的な資源としてとらえ包括支払方式に転用したものである。

3. 薬価制度

ドイツにおける処方箋義務医薬品の販売価格は、製薬企業の判断に基づき設定される自由価格が原則となっている。疾病金庫による償還の対象となる薬剤費は薬局販売価格に相当する額となる。製薬企業による販売価格の設定に特定の方式はないが、国内外の既存の同類・同効の医薬品の価格との比較において、有効性・安全性などを勘案して行われる。

4. 再生・細胞医療製品の保険償還

ドイツにおける再生・細胞医療製品の保険償還等に関する情報を収集した。

商品名（企業）	概要	ソース
ACI-maix (Matricel)	自家軟骨細胞移植用コラーゲンスカフォールド、欧州CEマーク取得済み	企業ホームページ
Cartilink-3 (Interface Biotech)	患者から採取した自家軟骨細胞を自社のcGMP施設で培養、生体吸収性人工スカフォールドASEED（欧州CE承認取得済み）と組み合わせて提携医療施設で施術	企業ホームページ
Co. don 社	患者からバイオブシーと血液を採取、患者由来の血清を利用してGMP条件下、同社独自のIIT（integrated isolator technology - a cleanroom in a cleanroom）技術で培養、施術先に返送する ドイツでは自家細胞移植は細胞ベースのBiologic Drugsとして扱われ、製造承認と総合品質管理システムが必要	Eur. Spine J. 11(2002), 188-209のp.189にco. don社のCEOが記載(2002年当時の話)
co. don chondrotranspla nt	関節痛みに対する自家培養軟骨細胞移植、German Drug Actに基づく製造免許取得済み、1997年にGerman Department of HealthからBiologics license approval (BLA)取得、1,200名以上の患者に実績有り ドイツでは自家軟骨細胞移植治療（バイオブシーと移植）にかかる費用は保険会社のstandard benefitsによりカバーされるが、移植植物製造費はstandard benefitsでは一般的にカバーされない	http://www.codon.de/en/patient/joint-pain/reimbursement.html 2009.07.29アクセス

商品名（企業）	概要	ソース
co. don chondrotransplant DISC	手術後の椎間板修復に対する自家椎間板軟骨細胞移植、German Drug Act 承認、GMP 認証 ドイツでは、2008 年から自家椎間板軟骨細胞移植治療（バイオプシーと移植）に係る費用は健康保険会社の standard benefits でカバーされるが、移植物の製造費は一般的に standard benefits ではカバーされない	http://www.codon.de/en/patient/ba-ck-pain/reimbursement.html 2009. 07. 29 アクセス
co. don osteotransplant DENT	顎骨損傷修復のための自家骨芽細胞移植、German Drug Act に基づく製造免許取得済み、 現時点ではドイツの保険会社は自家骨芽細胞移植を reimburse していない	http://www.codon.de/en/patient/ja-w-bone-issues/reimbursement.html 2009. 07. 29 アクセス

第 6 章 フランス

第 1 節 フランスの法体系

1. フランス公衆衛生法典（Code de la santé publique : CSP）

フランス公衆衛生法典の関連する部分の目次を資料 6-1 に抜粋して掲げる。

（1）臨床試験

臨床試験する規定は CSP の Article L1121-1～L1126-11 および Article R1121-1～R1125-6 に規定されている。

「CSP L1121-1（臨床試験の定義）」

生物学的または医学的知識を発展させるためにヒトを対象として組織され実施される研究は、本編の規定に従い許可される、このような研究を「生物医学研究（recherche biomédicale）」と称する。

適用除外：

1. 全ての行為と製品の使用が慣例どおりで、付加的な手順、通常と異なる診断あるいはモニタリングを伴わない研究（非介入試験：CSP R1121-2 で規定）
2. medication 以外の現行の医療の評価を目的とし、全ての行為と製品の使用が慣例どおりであるが特別なモニタリング方法が臨床試験実施計画書に規定されており、Article L. 1123-1 に記載された委員会による審査が求められている場合

ヒトを対象に行われる生物医学研究を主導し、その資金調達を管理し確認する個人または法人を「研究主導者（promoteur）」と称する。当該の個人また法人は European Community の establishment でなければならない。（後略）」

従ってヒトを対象とする全ての「生物医学研究（recherche biomédicale）」が対象となり、「研究主導者（promoteur）」に個人、法人の区別はない。

CSP R1121-1：医薬品の生物医学研究は、一つかそれ以上の医薬の安全性または有効性を保証するために、臨床、薬理および他の薬物動態効果を決定あるいは確認、副作用の同定、吸

収、分布、代謝、排泄を探索するための臨床試験として理解される。

「CSP L1121-2（臨床試験の要件）

以下の場合、いかなる生物医学研究もヒトを対象に行うことはできない。

- 最新の科学的知見と十分な前臨床試験に基づいていない場合、
- 生物医学研究に同意した者に予測されるリスクが、その者あるいは研究に期待される利益を上回る場合、
- 人類の科学的知見の拡張および状況の改善につながらない場合、
- その生物医学研究が苦痛、不快感、恐怖および疾患または研究に関連して予測される不都合を、特に未成年者の成長度および研究への同意を表明できない理解力の成人を考慮に入れて、最小限にするようにデザインされていない場合

生物医学研究に同意した個人の利益は常に科学および社会の利益に優先される。もしこれらの全ての条件が満たされた場合に限って生物医学研究を開始できる。遵守は常に満たされていなければならない。」

「CSP L1121-3

(略)

医薬を用いる生物医学研究は afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) の定める GCP 基準に則り行われなければならない。(略)」

「CSP L1121-4（臨床試験の開始）

生物医学研究は Article L. 1123-1 に記載の人の保護に関する委員会および Article L. 1123-12 に記載の管轄当局に承認を得た後に開始することができる。委員会への審査の請求および管轄当局への承認の申請は研究主導者の選択により同時にあるいは同時でなく提出できる。」

L. 1123-12 : Article L. 5311-1 に記載の製品の研究に関する管轄当局は afssaps であり、その他の場合は保健大臣である。

Article L. 5311-1 : afssaps の関与する製品を規定（医薬、医療機器、化粧品等）、「6. ヒトまたは動物由来の臓器、組織、細胞またはその製品、手術中に採取された物を含む、7. 治療目的の細胞製品」が含まれる

「CSP L1121-10（臨床試験の事故の補償）

研究主導者は生物医学研究に起因する被害に対して、その被害が主導者もしくは全ての関係者の過失によるものでないことを証明できない限り、研究参加者およびその権利継承者に対して補償責任を負う。第三者が被害の原因であるという事実、あるいは研究への参加を当初、同意した者の自発的な取り下げがあっても研究主導者の責任は免れ得ない。研究主導者の責任が問われない場合、被害者は Article L. 1142-3 の規定により補償されうる。生物医学研究を行う場合、研究主導者は当該関係者と研究主導者の関係を問わず予め本条項により生じる民事責任をカバーする保険に加入する必要がある。本条項の規定は公序規定である。(後略)」

「CSP L1125-1（特別規定）」

ヒト由来の臓器・組織・細胞、特殊医薬品またはその他全ての産業的に製造された細胞治療、遺伝子治療または異種細胞治療用製剤、Article L. 1243-1 に記載の細胞治療製剤、Article L. 5121-1（12）に記載の遺伝子治療製剤、Article L. 5121-1（13）に記載の異種細胞治療製剤、不安定血液製剤の生物医学研究における移植、投与、輸液は医療施設または輸血施設、陸軍病院または陸軍輸血センター内でのみ行うことができる。（後略）」

CSP R1125-7：以下に掲げる製品の研究には、afssaps 長官の特別な承認が必要である。

1. ヒトの臓器及び組織、不安定な血液製剤
2. 特殊医薬品または Article L. 1243-1 にいうその他の工業的に製造された細胞治療医学品、ヒト起源の細胞および細胞治療製剤
3. 特殊医薬品または Article L. 5121-1 の 13 項にいうその他の工業的に製造された異種細胞治療医学品、異種細胞治療製剤
4. 活性成分としてヒトまたは動物の生物学的構成成分を含む、あるいは製造の過程でそのような構成成分が使用された医学的製品、2004 年 3 月 31 日付の Regulation/EC/726/2004 の Schedule 1 にリスト化された医薬品であって Article L. 5121-8 に基づく販売承認を得ていないもの
5. ヒトまたは動物起源の産物を含有しているか、その製造にヒトまたは動物起源の産物が介在する医療機器
6. afssaps 長官の提案により保健省の省令で規定された動物起源の成分を含有している化粧品
7. 医療機器でも医薬品でもない動物起源の臓器および組織

「CSP L1126-1（罰則規定）」

刑法 Article 223-8 に述べるとおり、

個人、親権または保護権の保有者、公衆衛生法典の規定により生物医学研究への同意または承認を与えることを指定されている個人、機関または当局の、自由意志による説明を受け表明された同意を得ることなく、生物医学研究を実施あるいは実施使用とする行為は禁固 3 年および 45,000 ユーロの罰金が科される。同意が撤回されたにも係らず生物医学研究が実施された場合も同じ科料が科される。（後略）」

第 2 節 フランスの医療保険制度等

1. フランスの医療保険制度

フランスの医療保険制度は日本と類似の国民皆保険となっている。医療保険制度は以下の 4 つに大別され、各制度に設けられた疾病金庫（Caisse）が管理運営を行っている。財源は制度開始当初は社会保険料のみであったが、高齢化による医療費の増大等に対応するため徐々に租税代替化が進められ、現在では税（一般福祉税）が 4 割近くに達している。

制度	対象者	概要等
一般制度 (regimes general)	民間商工業の被用者	国民の90%が該当、全国被用者疾病保険金庫 (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salaries ; CNAMTS) の元に、医療、老齢、家族の独立した3部門と保険料徴収部門が置かれている。医療部門は5つの保険 (疾病保険、労災保険、妊産婦保険、障害保険、死亡保険) を管理運営する
自営業者保険制度 (Regimes non salaries)	自営業者	全国自営業者医療保険金庫 (Caisse nationale de l'assurance maladie et maternite des travailleurs non salaries)
特別制度 (regimes speciaux)	公務員、 国鉄・公社職員	
農業社会共済制度 (regimes agricoles)	農業従事者	農業社会共済組合 (La Mutualite sociale agricole)

フランスの公的医療保険は職業別に発展してきた経緯により、公的医療保険の受給資格のない者が無保険者となっていたが、2000年1月に施行された普遍的疾病給付法 (La couverture maladie universelle) により、これらの人々は自動的に一般制度に加入できることとし、低所得者に対する保険料減免 (「基礎的 disease 給付」) が実施された。さらに民間の補完的医療保険に加入できない低所得者に対して、公的医療保険の自己負担部分に対する保障が無料で与えられることになった (「付加的 disease 給付」)。

フランスの医療機関には、公的病院、民間病院、自由開業医の3種類がある。自由開業医には Sector 1、Sector 2、Sector 3 の区分があり、Sector 1 の医師は協約料金にもとづいて保険診療を行い、Sector 2 の医師は保険診療を行うが、協約料金を超える診療費を自己負担として請求することができる (混合診療)。Sector 3 は保険診療を行わず、完全な自由診療を行う医師である。

被保険者は登録した「かかりつけ医」を受診し、必要に応じて連携医と呼ばれる専門医を受診する。フランスでは完全に医薬分業となっており、医師は処方箋と処方を行った旨を記載した領収書を発行し、患者は診療費を全額支払う、薬局に処方箋と領収書を提出し薬を受け取り薬剤費を全額支払い、薬剤費・診療費合計の領収書を受領し、所属の疾病金庫に提出し償還を受ける。

公的医療保険の給付は、入院医療費、外来医療費、薬剤費等の医療サービスが対象となり、医療サービスや疾病の種類によって給付の割合が異なる。一般制度の場合、入院医療費は80%、開業医による一般的な医療行為は70%、一般の薬剤は65%、胃薬など医学的な貢献度が低いとみなされる薬剤は35%などとなっており、これ以外の部分が患者の自己負担となる。公的医療保険で給付されない自己負担分の医療費、差額ベッド代、私費診療の医療費など、公的医療保険の給付を超える医療費をカバーする非営利の共済組合形式の補完制度が発達しており、被用者の場合、労働協約の一部として共済組合、相互扶助組合形式、あるいは民間保険会社に委託する形で国民の約92%は何らかの相互扶助組合等に加入している。個人的に民間医療保険に加入することもできる。

2. 薬価の決定制度

保険償還の対象となる医薬品は政令（Ordonnance 86-1243、1986. 12. 01 付け）により価格統制品目に指定されている。製薬産業に対する合理的な収益の保証、公的医療保険制度の薬剤費の抑制を基本として医療用品経済委員会（CEPS ; Le Comité économique des produits de santé）が保健省の方針に沿って製薬企業と交渉し小売価格（販売上限価格）を決定する（公衆衛生法典 L5123-1 条）。

医薬品が保険償還の対象となるには市中薬局で調剤交付される医薬品については保険償還医薬品リスト（Liste des specialities pharmaceutiques remboursables aux assures sociaux）、病院その他の医療施設で調剤される医薬品については医療施設等での使用人か医薬品リスト（Liste des specialities agrees aux collectivites）に登録・収載されることが必要で、製薬企業は登録・収載申請書を高等保健衛生機構（HAS ; Haute Autorite de Sante）の透明性委員会（CT ; La Commision de la transparence）に提出、CT 委員会で医療上の有用性（SMR ; Service Medical Rendu）および既存の医薬と比較した医療上有用性の改善度（ASMR ; Amelioration Service Medical Rendu）を基準に科学的な評価を行う。SMR の評価結果（レベル）を基に全国疾病金庫連合会（UNCAM ; Union National des Caisses d' Assurance Maladie）が償還率を決定し、ASMR の評価レベルおよび製薬企業が提出する発売後 3 年間の販売予想量・予想金額等を参考に CEPS が医薬品小売価格（販売上限価格）を決定する。リストの登録・収載されると官報に告示される。

一般制度では償還率は 100%（代替薬がない、高額医薬品、抗癌剤、抗 HIV 薬、成長ホルモン、血液製剤などごく一部に限定）、65%（ほとんどの重症疾患用医薬品）、35%となっている。

先発医薬品の価格決定基準は社会保障法典 L162-16-4 条に「医薬品の価格は主として当該医薬品によりもたらされる医療上の有用性の向上、同種同効品の価格、販売数量（予測または実績）、使用状況（予測または実績）を勘案して決定される」と規定されている。

製薬企業がリスト登録・収載申請を行い CEPS が価格を決定するまでの期間は最長 180 日、CT 委員会の評価が決定してから 75 日を超えないと定められているが、革新的新薬で早い上市が求められている場合、社会保障法典 L162-17-6 条の規定により、「価格寄託」制度（Depot de prix）の適用が受けられる。製薬企業の申請価格が参照する欧州 4 ヶ国（イギリス、ドイツ、イタリア、スペイン）における価格と整合性があり、販売数量が予測を超過した場合には割戻しを行うという条件で、CEPS の要請した場合、使用実態調査を行うことを条件に、CEPS は申請書受理後 15 日以内に疑義を発しない限り製薬企業の申請価格が認められ 48 時間以内に官報に告示される。

医薬品支出の抑制に関しては、疾病保険全国支出目標（ONDAM ; Objectif national des dépenses d'assurance maladie）が定められる。

3. 診療報酬

全国疾病金庫連合会（UNCAM）は主要医師労組（フランス国内には複数の医師労組が存在）の代表と、個々の診療報酬や技術料をはじめとする様々な契約協定を締結する。UNCAM はフランス保健省と社会保障省が毎年定義する基本総則に則り、公的保険給付適用医療行為のリストである CCAM（Classification Commune des Actes Medicaux = 医療行為共通分類）を決定する。開業医の報酬はこの CCAM に則り支払われる。診療報酬は技術料（各治療行為につき所要時間・ストレス・技術難易度・精神的負荷の総合を点数化し、7000 に分類）にコスト（各専門科ごとの材料費、人件費、物件費、税・その他のチャージを、税申告書に基づき標準化）からなる。

病院の診療報酬については 2004 年 7 月より公立・私立病院とも T2A（Tarification a l'activite）と呼ばれる疾病別の定額支払いの報酬体系が導入されている。

第 7 章 韓国

第 1 節 韓国における医薬品規制の概要

1. 規制官庁等

韓国において医薬・医療関連行政に係わる官庁等は以下のとおりである。

（1）韓国保健福祉家族部（Ministry of Health, Welfare and Family Affairs）

2008 年 2 月 29 日より「保健福祉部」から「保健福祉家族部」に拡大改変された。

（2）食品医薬品安全庁（Korea Food and Drug Administration）

保健福祉家族部傘下の行政機関で、食品・医薬品・医療機器などの安全性と有効性の確保による国民の健康増進と関連産業の発展を目指す。1996 年 4 月に食品医薬品安全本部として発足、1998 年 2 月に食品医薬品安全庁が新設された。

主要な機能は

①医薬品製造・輸入・品目許可（安全性・有効性の審査、規格基準の設定等）

②薬事の監視

③医薬品同等性確保

④医薬品認可後の管理（再審査・再評価、副作用のモニタリング）

⑤麻薬類の監理

である。

（3）健康保険審査評価院（Health Insurance Review & Assessment Service）

2000 年 7 月 1 日に保険給与（給付）の実施と社会保障の増進を目的として設立された特殊公法人で、療養（保険）給与滋養の審査と保険給与の適正評価業務を行う。この他、選別登載制度（Positive List System）の価格監理体系の一組織として、医薬品の臨床的な価値と経済的価値を相対的に評価し、費用対効果的な医薬品のみを選別して保険登載する。具体的には経済性評価に基づき保険給与対象可否を審査し、その後、薬剤給与評価委員会で給与可

否判断を審議する。

(4) 健康保険公団 (National Health Insurance Corporation)

国民の疾病・負傷に対する予防・診断・治療・リハビリ・出産・死亡および健康増進に対して保健サービスを提供する目的で設立された特殊公法人。1998年10月1日に公務員および私立学校教職員医療保険管理公団と227の地域組合を統合して国民医療保険管理公団が設立、2000年7月1日にさらに139の職場組合を統合して現在の名称に変更、2003年7月に保険財政を一本化した。健康保険審査評価院において保険給与対象薬剤と決定された薬剤について、製薬企業との薬価交渉を通じて保険登載価格を決定する。

2. 薬事法関連

韓国における医薬品に関連する法・規則としては以下のようなものがある。

- ・薬事法（一部改定：2008.02.29日、法律第8852号）
- ・薬事法施行令（一部改定：2008.04.10、大統領令第20767号）
- ・薬事法施行規則（一部改定：2008.04.18、保健福祉家族部令第127号）
- ・GMP：医薬品製造及び品質管理基準（薬事法施行規則別表2 改定2008.04.18 第24条第1項第6号及び第43条第6項第9号、第14条関連）
- ・GCP：医薬品臨床試験管理基準（2007.05.31 食品医薬品安全庁告示 第2007-34号）

韓国の薬事法は、大韓民国における薬事について規定し国民の保健向上に寄与することを目的とした法律で、制定当時から2000年までは医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器を対象としてきたが、2000年に化粧品法が、2003年に医療機器法が制定され、定義、製造、輸入、販売等については、本法からそれぞれ化粧品法、医療機器法に移行された。2007年までは医薬品製造業許可と品目許可は同一であったが、2008年から日本の薬事法改正と同様に、製造業許可と品目許可が分離された。新薬開発を行うベンチャー企業の研究開発を活性化するとともに、製造委託が行えるようにした。

薬事法、薬事法施行令、薬事法施行規則の目次をそれぞれ資料7-1、資料7-2、資料7-3に示す。

韓国では医薬品は薬事法第2条により以下のように定義されている。

第2条（定義）

4. “医薬品”とは次の各目のいずれか一つに該当する物品をいう
- カ. 大韓薬典に収載されたもので、医薬部外品でないもの
 - ナ. ヒトや動物の疾病を診断・治療・軽減・処置または予防する目的に使用される物品中、器具・機械または装置でないもの
 - タ. ヒトや動物の基質と機能に薬理学的影響を与える目的で使用される物品中、器具・機械または装置でないもの

3. 臨床試験関連

韓国においては臨床試験の開始にはKFDA長官による臨床試験計画書（プロトコール）承認

が必要（薬事法第 34 条 1）で、国が認めた施設でのみ臨床試験の実施が可能（薬事法施行規則第 32 条①の 2）となっている。また、臨床試験が認められた施設であっても臨床試験を行えるのは資格を有する研究開発者のみである。臨床試験実施の管理基準（GCP）が「医薬品臨床試験管理基準」であり 1987 年に発表、1995 年から義務化、2001 年に ICH ガイドラインに基づくよう大幅改正、患者の権利の保護、研究開発者の責任の明確化、IRB 機能の強化が図られた。薬事法および薬事法施行規則の関連部分の訳をそれぞれ資料 7-4 および資料 7-5 に示す。また、医薬品臨床試験計画承認指針、医薬品臨床試験管理基準の訳をそれぞれ資料 7-6、資料 7-7 に示す。医薬品臨床試験管理基準では、臨床試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理規定、臨床試験管理基準及び関連規定に則って遂行されなければならない（第 3 条の 1）、被験者個人と社会が得ることができる利益が臨床試験から予測される危険性を上回るまたは正当化することができる場合に限って臨床試験を実施される（第 3 条の 2）、informed consent の取得（第 3 条の 9）が必要である。

第 2 節 韓国の再生・細胞医療に係る法制度

薬事法施行規則の別表 3「生物学的製剤等製造及び品質管理基準」の「1. 用語の定義」によると、“生物学的製剤等”というのは、「生物学的製剤、遺伝子組換え医薬品、細胞培養医薬品、細胞治療剤、遺伝子治療剤およびこれと類似の製剤をいう」とされ、再生・細胞医療に関連する「細胞治療剤」は薬事法により規制されることが明確になっている。

さらに“細胞治療剤”は「細胞と組織の機能を復元させるために生きている自己（autologous）、同種（allogenic）、或は異種（xenogenic）細胞を体外で増殖・選別、或は類似方法で細胞の生物学的特性を変化させるなどの一連の行為を通じて治療、診断及び予防の目的で使用される医薬品をいう」と定義されていたが、2008 年改定により、「生きている自家、同種、異種細胞を体外で培養、増殖或は選別等の物理的、化学的、生物学的方法で操作して製造する医薬品を言う。但し、医療機関内で、医師が自己或は同種細胞を当該手術あるいは処置過程で安全性に問題がない最小限の操作（生物学的特徴が維持される範囲内での単純分離、洗浄、冷凍、解凍等）のみを行う場合は、除外する」と変更された。

細胞治療剤の臨床試験については、「医薬品臨床試験計画承認指針」第 7 条（研究者臨床試験計画承認など）において、「①第 6 条（注：開発中の新薬及び許可事項変更のための臨床試験計画承認申請など）の規定を準用する。但し、細胞治療剤のような新技術（Biotechnology）を利用して生産された医薬品で研究者臨床試験を実施しようとする場合には、食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験実施機関の臨床試験審査委員会（IRB）承認書、該当分野関連専門家 5 人以上の臨床試験に対する同意書と臨床試験計画書を添付して臨床試験計画承認申請書を提出することができ、食品医薬品安全庁長はこれを根拠で臨床試験計画を承認することができる」との規定がある。

「研究者臨床試験」とは「臨床試験者が外部の依頼なしに安全性・有効性が検証されていない医薬品或は許可（申告）されて市販中の医薬品で許可申告されていない新しい効能・効果、新しい用法・用量に対して独自に遂行する臨床試験」を指し（医薬品臨床試験計画承認指針第 2 条①の 3）、研究者が自主的に実施する臨床試験に関しては、手続きの簡略化がなされて

いる。

また「生物学製剤等許可及び審査に関する規定」(資料 7-8 参照) の第 28 条(迅速審査など)によると、

食品医薬品安全庁長は新しい生命工学技術を利用して開発された医薬品中、次の各号の 1 に該当する場合にはこの規定で定めた提出資料の一部を市販後提出するようになり、優先的に迅速に審査して許可したりすることができる。

1. AIDS、癌など生命を脅かしたり深刻な疾病に対して治療効果を期待できる医薬品
2. 耐性が発現されるなど現存の治療法では治療が不可能で迅速な投入が必要だと判断される医薬品
3. その他、細胞治療剤、DNA チップなど患者治療或は産業発展のために食品医薬品安全庁長が必要だと判断する医薬品

②迅速審査対象可否を審議するための委員会構成に対しては多機能医薬品など迅速処理規定(食薬庁例規) 第 4 条を準用する

とあり、細胞治療剤は迅速審査の対象となりうる。

第 3 節 韓国の医療保険制度等

1. 医療保険制度

韓国の医療保険制度は日本と同じ「社会保険制度 (National Health Insurance)」で、1963 年の医療保険法の制定 (実施は 1977 年)、1989 年からは国民皆保険制度が開始された。管理は国民健康保険公団が行っている。韓国における医療保険制度確立までの歴史的経緯を以下にまとめる。

時期	内容
1959	「健康保険制度導入のための研究会」(保険社会部議定局)
1963. 12	医療保険法制定 (社会保険料方式、任意適用)
1970	医療保険法改正 (公務員、軍人、労働者は強制加入を義務付け)
1977. 07	医療保険制度導入 (保険料の負担能力、管理運営能力などを勘案し 500 人以上の事業所を対象として強制加入を基本、486 組合設立)
1979. 01	公務員・教職員の医療保険を実施
1979. 07	適用範囲の拡大 (300 人以上の事業所)
1981. 07	地域医療保険の段階的实施
1981	適用範囲の拡大 (100 人以上の事業所)
1981. 12	職域別医療保険組合発足 (文化芸術人、理美容師)
1988	適用範囲の拡大 (5 人以上の事業所)
1988. 01	自営業者をはじめとする地域に対する医療保険制度として郡地域 (農漁村地域) の住民を対象として適用
1989. 07	都市地域の住民をその対象者として適用拡大 → 国民皆保険を実現
1997. 12. 31	「国民医療保険法」制定
1998. 02	労・社・政委員会で医療保険藤堂に関する合意
1998. 10. 01	既存の組合主義方式の医療制度から統合主義方式に変更、公務員・私立学校教職員医療保険管理公団と 227 ヶ所の地域医療保険組合を統合、「国民医療保険管理公団」を設置
1998. 12	「国民健康保険法」制定
2000. 07. 01	「国民医療保険管理公団」と 139 ヶ所の職場組合を単一組織に統合、「国民健康保険公団」に名称変更
2000. 08	医薬分業制度実施
2003. 07	地域と職域の保険財政を統合

韓国の医薬分業率は60%台に留まっているが、その理由としては「医薬分業例外地域」と「医薬分業例外医薬品」を設定したことが挙げられる。医療機関あるいは薬局が開設されていない地域、医療機関や薬局が開設されていてもその距離が1km以上離れており、医療機関と薬局を同時に利用することが難しい邑・面・島嶼地域の行政区域が医薬分業の例外対象とされ、2007年3月末現在、全1,411邑・面地域の中61.8%に当たる872地域が例外地域として指定されているとのことである。

韓国の私的医療費の割合が高い主な原因として、国民医療費に占める患者負担割合が高いことが挙げられる。2004年における韓国の患者負担割合は38.1%で、日本の17.3%よりも2倍以上高くなっている。患者負担割合が日本より高い理由は、①保険適用診療に対する患者負担割合が相対的に高いこと、②健康保険の保険給付が適用されない自由診療と保険適用診療が混じった混合診療が許容されていることである。混合診療が許容されているのは、健康保険に対する財政的負担を軽減するため、健康保険の給付範囲を超える部分については、医療サービスの受益者が全額を負担することになり、そのために医療費負担を減らすために民間の医療保険への加入が増加している。

2. 診療報酬等

「保健福祉家族部」で国家の保健・福祉政策を管掌するとともに、健康保険の運用における制度全般に関する業務を管理・監督している。この保健福祉家族部の傘下に、健康保険関連の主要な合議・議決機構である健康保険政策審議委員会、健康保険審議調整委員会、健康保険紛争調整委員会が置かれている。健康保険政策審議委員会で保険料および医療報酬の決定がなされる。

委員会	役割
健康保険政策審議委員会	保険料及び医療報酬を決定、委員長以外、国民代表8人、医・薬界代表8人、公益代表8人、合計24名人の委員らで構成、2001年に設置され2004年末、初めて保険料および医療報酬の調整に合意
健康保険審議調整委員会	療養給付の基準、療養給付費用その他健康保険に関する主要事項を審議、構成は保険者、加入者及び使用者を代表する国民委員8人、医・薬界系代表8人、公益代表8人、合計24名の委員で構成
健康保険紛争調整委員会	健保紛争に関する行政不服を審査、保健福祉家族部長官の下に設置

3. 薬価制度

1997年7月の医療保険制度導入に伴い、薬価基準が制定、1999年11月の実取引価格に基づく償還制度の導入、2000年7月に医薬品全品目リスト収載方式(Negative List System)が導入された。

2006年5月、韓国政府はOECD国家と比べて医療費に占める薬剤費の比率が1.5倍以上高いこと、年平均の増加率がOECD平均の2.5倍であることの対策として「健康保険薬剤費適正化方針」を打ち出し、2007年から薬剤費の比率を毎年1%ずつ減少し、2010年までに薬剤費比率を24%以下にすることを目標とした。対策の根幹は、原則的に全ての医薬品を保険適用にする管理方式(Negative List System)から、費用対効果に優れた薬品を保険適用とする選別搭載方式(Positive List System)に変更する点にある。Negative List Systemでは日

本と同じく許可品目を全て薬価収載するのに対して、Positive List System では医薬品の臨床的価値と経済的価値を相対的に評価し、費用対効果が認められる医薬品のみを選別して保険薬価登載する。具体的には、健康保険審査評価院が、選別登載制度 (Positive List System) の価格監理体系の一組織とし、医薬品の臨床的な価値と経済的価値を相対的に評価し、費用対効果的な医薬品のみを選別して保険登載する。具体的には経済性評価に基づき保険給与対象可否を審査し、その後、薬剤給与評価委員会 で給与可否判断を審議する。

それ以外には新薬の薬価算定を、これまでの海外主要国 (米、イギリス、フランス、イタリア、スイス、日本、ドイツ) の価格を参照する相対比較方式から、費用支払い者の健康保険公団が新薬の搭載可否と価格に対して製薬業者と協議する手続きを取り入れた。特許満了品に対しては薬価を 20%引き下げ、また保険搭載時に設定した予想使用量が超過した場合、薬価を再調整することとした。

具体的な薬価の調整については、健康保険審査評価院において保険給与対象薬剤と決定された薬剤について、健康保険公団が製薬企業との薬価交渉を通じて保険登載価格を決定する。

韓国で承認されている再生医療製品に関して、保険償還の状況についてまとめる。

企業	製品	概要
Tego Science	Holoderm®	December 2002 にKFDA 承認、培養自家上皮細胞体表面積 60%以上の火傷を対象に労災保険の適応
	Kaloderm®	March 2005 にKFDA 承認、韓国人小児由来の他家ケラチノサイトシート 2 度以上の火傷の場合健康保険制度での適応が 56cm ² シート 2 枚まで、労災保険では 2006 年以來、無制限の使用が認められているが、健康保険制度での使用が 2009 年末までに最大 7 枚までに拡大される予定
SEWON CELLONTECH Corp.	Chondron™	January 2001 にKFDA 承認 (膝関節への適用)、培養自家軟骨細胞、患者から採取して自社のKFDA 承認のGMP 施設で 4 週間培養、医療施設に送り返して施術 健康保険の適応

参考文献

1. 金 明中、制度の発展過程から見た日本と韓国の医療保険制度、ニッセイ基礎研 REPORT、January 2009, 12-21
2. 総務省、「医療分野における情報化促進のための国内外の実態調査報告ーレセプトオンライン化に関する韓国実態調査ー」(平成 18 年 3 月) 特定非営利活動法人日本医療情報ネットワーク協会 医療 IT 化調査会
第 1 章 韓国医療保険制度
http://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/2006/pdf/060425_2_1.pdf
2009.06.16 アクセス
3. 徐 東敏、近藤克則、韓国の医療保険制度と医薬品市場 費用対効果の優れた医薬品のみ保険適用 薬価は国民健康保険公団と製薬業者間の協議を通じて決定、DRUG magazine、2008 年 10 月号、48-52.

第8章 その他

第1節 現地調査

再生・細胞医療企業及び再生・細胞医療関連の公的機関等への現地調査については、欧州（EU、イギリス、ドイツ、フランス）および米国を対象に、以下のところを訪問し再生・細胞医療に関する関連法制度等に関するヒアリングを実施した。

訪問国	曜日	移動・場所等	
イギリス	1月5日	火	European Medicines Agency (EMA) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)
		1月6日	水
	1月8日		金
	フランス	1月11日	月
1月12日			火
1月14日		木	Dana Faber Cancer Institute
米国	1月15日	金	Histogenics
	1月18日	月	NIH Clinical Center

第2節 委員会

国内における再生・細胞医療の実用化・普及に必要な基盤整備についての検討および提言については、以下の国内有識者からなる委員会を組織し委員会を開催した。

	氏名	所属等
委員長	川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野 教授
委員	松山 晃文	(財)先端医療振興財団 先端医療センター研究所 静岡肝臓再生研究グループ グループリーダー
委員	小野 俊介	東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価学講座 准教授
委員	畠 賢一郎	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役 研究開発部 部長
委員	水谷 学	株式会社セルシード 技術開発部 部長
委員	立花 克彦	日本ケミカルリサーチ株式会社 執行役員 研究開発本部 先端医療開発部長

資料編

第2章 米国

資料 2-1 合衆国法典 (United States Code) の編 (Title) リスト

- Title 1 : General Provisions
- Title 2 : The Congress
- Title 3 : The President
- Title 4 : Flag and Seal, Seat of Government, and the States
- Title 5 : Government Organization and Employees
- Title 5 : Government Organization and Employees-Appendix
- Title 6 : Domestic Security
- Title 7 : Agriculture
- Title 8 : Aliens and Nationality
- Title 9 : Arbitration
- Title 10 : Armed Forces
- Title 11 : Bankruptcy
- Title 11 : Bankruptcy-Appendix
- Title 12 : Banks and Banking
- Title 13 : Census
- Title 14 : Coast Guard
- Title 15 : Commerce and Trade
- Title 16 : Conservation
- Title 17 : Copyrights
- Title 18 : Crimes and Criminal Procedure
- Title 18 : Crimes and Criminal Procedure-Appendix
- Title 19 : Customs Duties
- Title 20 : Education
- Title 21 : Food and Drugs
- Title 22 : Foreign Relations and Intercourse
- Title 23 : Highways
- Title 24 : Hospitals and Asylums
- Title 25 : Indians
- Title 26 : Internal Revenue Code
- Title 27 : Intoxicating Liquors
- Title 28 : Judiciary and Judicial Procedure
- Title 28 : Judiciary and Judicial Procedure-Appendix
- Title 29 : Labor
- Title 30 : Mineral Lands and Mining
- Title 31 : Money and Finance
- Title 32 : National Guard
- Title 33 : Navigation and Navigable Waters

- Title 34 : Navy (Repealed)
- Title 35 : Patents
- Title 36 : Patriotic Societies and Observances
- Title 37 : Pay and Allowances of the Uniformed Services
- Title 38 : Veterans' Benefits
- Title 39 : Postal Service
- Title 40 : Public Buildings, Property, and Works
- Title 41 : Public Contracts
- Title 42 : The Public Health and Welfare
- Title 43 : Public Lands
- Title 44 : Public Printing and Documents
- Title 45 : Railroads
- Title 46 : Shipping
- Title 47 : Telegraphs, Telephones, and Radiotelegraphs
- Title 48 : Territories and Insular Possessions
- Title 49 : Transportation
- Title 50 : War and National Defense
- Title 50 : War and National Defense - Appendix

資料 2-2 Code of Federal Regulations の Title リスト

- Title 1 : General Provisions (一般条項)
- Title 2 : Grants and Agreements (権限と協定)
- Title 3 : The President (大統領)
- Title 4 : Accounts (会計)
- Title 5 : Administrative Personnel (行政人事)
- Title 6 : Homeland Security (国土安全保障)
- Title 7 : Agriculture (農業)
- Title 8 : Aliens and Nationality (外国人と国籍)
- Title 9 : Animals and Animal Products (動物と牧畜)
- Title 10 : Energy (エネルギー)
- Title 11 : Federal Elections (連邦選挙)
- Title 12 : Banks and Banking (銀行および銀行業務)
- Title 13 : Business Credit and Assistance (業務上の信用と支援)
- Title 14 : Aeronautics and Space (航空と宇宙)
- Title 15 : Commerce and Foreign Trade (商業と貿易)
- Title 16 : Commercial Practices (商慣習)
- Title 17 : Commodity and Securities Exchanges (商品および証券取引)
- Title 18 : Conservation of Power and Water Resources (電力および水資源の保全)
- Title 19 : Customs Duties (関税)
- Title 20 : Employees' Benefits (労働者の給付金)
- Title 21 : Food and Drugs (食物と薬物)

Title 22 : Foreign Relations (外交関係)

Title 23 : Highways (幹線道路)

Title 24 : Housing and Urban Development (住宅および都市開発)

Title 25 : Indians (インディアン)

Title 26 : Internal Revenue (内国税収入)

Title 27 : Alcohol, Tobacco Products and Firearms (アルコール、煙草および重火器)

Title 28 : Judicial Administration (司法行政)

Title 29 : Labor (労働)

Title 30 : Mineral Resources (鉱物資源)

Title 31 : Money and Finance : Treasury (金融 : 財務省)

Title 32 : National Guard (州兵)

Title 33 : Navigation and Navigable Waters (治水)

Title 34 : Education (教育)

Title 35 : Reserved (留保 以前はパナマ運河)

Title 36 : Parks, Forests, and Public Property (公園、森林、公有不動産)

Title 37 : Patents, Trademarks, and Copyrights (特許、商標および著作権)

Title 38 : Pensions, Bonuses, and Veterans' Relief (年金、賞与および退役軍人保護)

Title 39 : Postal Service (郵便事業)

Title 40 : Protection of Environment (環境保護)

Title 41 : Public Contracts and Property Management (公的契約および不動産管理)

Title 42 : Public health (公衆衛生)

Title 43 : Public Lands : Interior (公有地 : 内部)

Title 44 : Emergency Management and Assistance (危機管理および補足事項)

Title 45 : Public Welfare (公益)

Title 46 : Shipping (船舶)

Title 47 : Telecommunication (電気通信)

Title 48 : Federal Acquisition Regulations System (連邦購入取締制度)

Title 49 : Transportation (運輸)

Title 50 : War and National Defense (戦争および国防)

資料 2-3 21 USC の Chapter リスト

CHAPTER 1	ADULTERATED OR MISBRANDED FOODS OR DRUGS
CHAPTER 2	TEAS
CHAPTER 3	FILLED MILK
CHAPTER 4	ANIMALS, MEATS, AND MEAT AND DAIRY PRODUCTS
CHAPTER 5	VIRUSES, SERUMS, TOXINS, ANTITOXINS, AND ANALOGOUS PRODUCTS
CHAPTER 5	A BUREAU OF NARCOTICS
CHAPTER 6	NARCOTIC DRUGS
CHAPTER 7	PRACTICE OF PHARMACY AND SALE OF POISONS IN CONSULAR DISTRICTS IN CHINA
CHAPTER 8	NARCOTIC FARMS
CHAPTER 9	FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT
CHAPTER 10	POULTRY AND POULTRY PRODUCTS INSPECTION
CHAPTER 11	MANUFACTURE OF NARCOTIC DRUGS

CHAPTER 12	MEAT INSPECTION
CHAPTER 13	DRUG ABUSE PREVENTION AND CONTROL
CHAPTER 14	ALCOHOL AND DRUG ABUSE EDUCATIONAL PROGRAMS AND ACTIVITIES
CHAPTER 15	EGG PRODUCTS INSPECTION
CHAPTER 16	DRUG ABUSE PREVENTION, TREATMENT, AND REHABILITATION
CHAPTER 17	NATIONAL DRUG ENFORCEMENT POLICY
CHAPTER 18	PRESIDENTS MEDIA COMMISSION ON ALCOHOL AND DRUG ABUSE PREVENTION
CHAPTER 19	PESTICIDE MONITORING IMPROVEMENTS
CHAPTER 20	NATIONAL DRUG CONTROL PROGRAM
CHAPTER 21	BIOMATERIALS ACCESS ASSURANCE
CHAPTER 22	NATIONAL DRUG CONTROL POLICY
CHAPTER 23	NATIONAL YOUTH ANTI
CHAPTER 24	INTERNATIONAL NARCOTICS TRAFFICKING
CHAPTER 25	MISCELLANEOUS ANTI
CHAPTER 26	FOOD SAFETY

資料 2-4 21 USC の CHAPTER 9 > SUBCHAPTER V > Part A Drugs and Devices の § のリスト

TITLE 21 > CHAPTER 9 > SUBCHAPTER V > Part A-Drugs and Devices	
§ 351.	Adulterated drugs and devices
§ 352.	Misbranded drugs and devices
§ 353.	Exemptions and consideration for certain drugs, devices, and biological products
§ 353a.	Pharmacy compounding
§ 353b.	Prereview of television advertisements
§ 354.	Veterinary feed directive drugs
§ 355.	New drugs
§ 355-1	Risk evaluation and mitigation strategies
§ 355a.	Pediatric studies of drugs
§ 355b.	Adverse event reporting
§ 355c.	Research into pediatric uses for drugs and biological products
§ 355d.	Internal committee for review of pediatric plans, assessments, deferrals, and waivers
§ 355e.	Pharmaceutical security
§ 356.	Fast track products
§ 356-1	Accelerated approval of priority countermeasures
§ 356a.	Manufacturing changes
§ 356b.	Reports of postmarketing studies
§ 356c.	Discontinuance of life saving product
§ 357.	Repealed.
§ 358.	Authority to designate official names
§ 359.	Nonapplicability of subchapter to cosmetics
§ 360.	Registration of producers of drugs or devices
§ 360a.	Clinical trial guidance for antibiotic drugs
§ 360b.	New animal drugs
§ 360c.	Classification of devices intended for human use
§ 360d.	Performance standards
§ 360e.	Premarket approval
§ 360e-1	Pediatric uses of devices
§ 360f.	Banned devices
§ 360g.	Judicial review
§ 360h.	Notification and other remedies
§ 360i.	Records and reports on devices
§ 360j.	General provisions respecting control of devices intended for human use
§ 360k.	State and local requirements respecting devices

§ 360l.	Postmarket surveillance
§ 360m.	Accredited persons
§ 360n.	Priority review to encourage treatments for tropical diseases

資料 2-5 42 USC の Chapter のリスト

CHAPTER 1	THE PUBLIC HEALTH SERVICE
CHAPTER 1A	THE PUBLIC HEALTH SERVICE; SUPPLEMENTAL PROVISIONS
CHAPTER 2	SANITATION AND QUARANTINE
CHAPTER 3	LEPROSY
CHAPTER 3A	CANCER
CHAPTER 4	VIRUSES, SERUMS, TOXINS, ANTITOXINS, ETC.
CHAPTER 5	MATERNITY AND INFANCY WELFARE AND HYGIENE
CHAPTER 6	THE CHILDRENS BUREAU
CHAPTER 6A	PUBLIC HEALTH SERVICE
CHAPTER 7	SOCIAL SECURITY
CHAPTER 7A	TEMPORARY UNEMPLOYMENT COMPENSATION PROGRAM
CHAPTER 8	LOW-INCOME HOUSING
CHAPTER 8A	SLUM CLEARANCE, URBAN RENEWAL, AND FARM HOUSING
CHAPTER 8B	PUBLIC WORKS OR FACILITIES
CHAPTER 8C	OPEN
CHAPTER 9	HOUSING OF PERSONS ENGAGED IN NATIONAL DEFENSE
CHAPTER 10	FEDERAL SECURITY AGENCY
CHAPTER 11	COMPENSATION FOR DISABILITY OR DEATH TO PERSONS EMPLOYED AT MILITARY, AIR, AND NAVAL BASES OUTSIDE UNITED STATES
CHAPTER 12	COMPENSATION FOR INJURY, DEATH, OR DETENTION OF EMPLOYEES OF CONTRACTORS WITH UNITED STATES OUTSIDE UNITED STATES
CHAPTER 13	SCHOOL LUNCH PROGRAMS
CHAPTER 13A	CHILD NUTRITION
CHAPTER 14	DEVELOPMENT AND CONTROL OF ATOMIC ENERGY
CHAPTER 15	DISASTER RELIEF
CHAPTER 15A	RECIPROCAL FIRE PROTECTION AGREEMENTS
CHAPTER 15B	AIR POLLUTION CONTROL
CHAPTER 16	NATIONAL SCIENCE FOUNDATION
CHAPTER 16A	GRANTS FOR SUPPORT OF SCIENTIFIC RESEARCH
CHAPTER 16B	CONTRACTS FOR SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL RESEARCH
CHAPTER 17	FEDERAL EMPLOYMENT SERVICE
CHAPTER 18	YOUTH MEDALS
CHAPTER 19	SALINE AND SALT WATERS
CHAPTER 19A	WATER RESOURCES RESEARCH PROGRAM
CHAPTER 19B	WATER RESOURCES PLANNING
CHAPTER 20	ELECTIVE FRANCHISE
CHAPTER 20A	CIVIL RIGHTS COMMISSION
CHAPTER 21	CIVIL RIGHTS
CHAPTER 21A	PRIVACY PROTECTION
CHAPTER 21B	RELIGIOUS FREEDOM RESTORATION
CHAPTER 21C	PROTECTION OF RELIGIOUS EXERCISE IN LAND USE AND BY INSTITUTIONALIZED PERSONS
CHAPTER 21D	DETAINEE TREATMENT
CHAPTER 21E	PRIVACY AND CIVIL LIBERTIES PROTECTION AND OVERSIGHT
CHAPTER 22	INDIAN HOSPITALS AND HEALTH FACILITIES
CHAPTER 23	DEVELOPMENT AND CONTROL OF ATOMIC ENERGY
CHAPTER 24	DISPOSAL OF ATOMIC ENERGY COMMUNITIES
CHAPTER 25	FEDERAL FLOOD INSURANCE

CHAPTER 26	NATIONAL SPACE PROGRAM
CHAPTER 26A	NATIONAL SPACE GRANT COLLEGE AND FELLOWSHIP PROGRAM
CHAPTER 26B	BIOMEDICAL RESEARCH IN SPACE
CHAPTER 27	LOAN SERVICE OF CAPTIONED FILMS AND EDUCATIONAL MEDIA FOR HANDICAPPED
CHAPTER 28	AREA REDEVELOPMENT PROGRAM
CHAPTER 29	JUVENILE DELINQUENCY AND YOUTH OFFENSES CONTROL
CHAPTER 30	MANPOWER DEVELOPMENT AND TRAINING PROGRAM
CHAPTER 31	PUBLIC WORKS ACCELERATION PROGRAM
CHAPTER 32	THIRD PARTY LIABILITY FOR HOSPITAL AND MEDICAL CARE
CHAPTER 33	COMMUNITY MENTAL HEALTH CENTERS
CHAPTER 34	ECONOMIC OPPORTUNITY PROGRAM
CHAPTER 35	PROGRAMS FOR OLDER AMERICANS
CHAPTER 35A	COMMUNITY SERVICE EMPLOYMENT FOR OLDER AMERICANS
CHAPTER 36	COMPENSATION OF CONDEMNEDS IN DEVELOPMENT PROGRAMS
CHAPTER 37	COMMUNITY FACILITIES AND ADVANCE LAND ACQUISITION
CHAPTER 38	PUBLIC WORKS AND ECONOMIC DEVELOPMENT
CHAPTER 39	SOLID WASTE DISPOSAL
CHAPTER 40	SOIL INFORMATION ASSISTANCE FOR COMMUNITY PLANNING AND RESOURCE DEVELOPMENT
CHAPTER 41	DEMONSTRATION CITIES AND METROPOLITAN DEVELOPMENT PROGRAM
CHAPTER 42	NARCOTIC ADDICT REHABILITATION
CHAPTER 43	DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CHAPTER 44	DEPARTMENT OF HOUSING AND URBAN DEVELOPMENT
CHAPTER 45	FAIR HOUSING
CHAPTER 46	JUSTICE SYSTEM IMPROVEMENT
CHAPTER 47	JUVENILE DELINQUENCY PREVENTION AND CONTROL
CHAPTER 48	GUARANTEES FOR FINANCING NEW COMMUNITY LAND DEVELOPMENT
CHAPTER 49	NATIONAL HOUSING PARTNERSHIPS
CHAPTER 50	NATIONAL FLOOD INSURANCE
CHAPTER 51	DESIGN AND CONSTRUCTION OF PUBLIC BUILDINGS TO ACCOMMODATE PHYSICALLY HANDICAPPED
CHAPTER 52	INTERGOVERNMENTAL COOPERATION
CHAPTER 52A	JOINT FUNDING SIMPLIFICATION
CHAPTER 53	ADVISORY COMMISSION ON INTERGOVERNMENTAL RELATIONS
CHAPTER 54	CABINET COMMITTEE ON OPPORTUNITIES FOR SPANISH
CHAPTER 55	NATIONAL ENVIRONMENTAL POLICY
CHAPTER 56	ENVIRONMENTAL QUALITY IMPROVEMENT
CHAPTER 57	ENVIRONMENTAL POLLUTION STUDY
CHAPTER 58	DISASTER RELIEF
CHAPTER 59	NATIONAL URBAN POLICY AND NEW COMMUNITY DEVELOPMENT
CHAPTER 60	COMPREHENSIVE ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM PREVENTION, TREATMENT, AND REHABILITATION PROGRAM
CHAPTER 61	UNIFORM RELOCATION ASSISTANCE AND REAL PROPERTY ACQUISITION POLICIES FOR FEDERAL AND FEDERALLY ASSISTED PROGRAMS
CHAPTER 62	INTERGOVERNMENTAL PERSONNEL PROGRAM
CHAPTER 63	LEAD-BASED PAINT POISONING PREVENTION
CHAPTER 63A	RESIDENTIAL LEAD
CHAPTER 64	PUBLIC SERVICE EMPLOYMENT PROGRAMS
CHAPTER 65	NOISE CONTROL
CHAPTER 66	DOMESTIC VOLUNTEER SERVICES
CHAPTER 67	CHILD ABUSE PREVENTION AND TREATMENT AND ADOPTION REFORM
CHAPTER 68	DISASTER RELIEF
CHAPTER 69	COMMUNITY DEVELOPMENT
CHAPTER 70	MANUFACTURED HOME CONSTRUCTION AND SAFETY STANDARDS

CHAPTER 71	SOLAR ENERGY
CHAPTER 72	JUVENILE JUSTICE AND DELINQUENCY PREVENTION
CHAPTER 73	DEVELOPMENT OF ENERGY SOURCES
CHAPTER 74	NONNUCLEAR ENERGY RESEARCH AND DEVELOPMENT
CHAPTER 75	PROGRAMS FOR INDIVIDUALS WITH DEVELOPMENTAL DISABILITIES
CHAPTER 76	AGE DISCRIMINATION IN FEDERALLY ASSISTED PROGRAMS
CHAPTER 77	ENERGY CONSERVATION
CHAPTER 78	NATIONAL PETROLEUM RESERVE IN ALASKA
CHAPTER 79	SCIENCE AND TECHNOLOGY POLICY, ORGANIZATION AND PRIORITIES
CHAPTER 80	PUBLIC WORKS EMPLOYMENT
CHAPTER 81	ENERGY CONSERVATION AND RESOURCE RENEWAL
CHAPTER 82	SOLID WASTE DISPOSAL
CHAPTER 83	ENERGY EXTENSION SERVICE
CHAPTER 84	DEPARTMENT OF ENERGY
CHAPTER 85	AIR POLLUTION PREVENTION AND CONTROL
CHAPTER 86	EARTHQUAKE HAZARDS REDUCTION
CHAPTER 87	WATER RESEARCH AND DEVELOPMENT
CHAPTER 88	URANIUM MILL TAILINGS RADIATION CONTROL
CHAPTER 89	CONGREGATE HOUSING SERVICES
CHAPTER 90	NEIGHBORHOOD AND CITY REINVESTMENT, SELF
CHAPTER 91	NATIONAL ENERGY CONSERVATION POLICY
CHAPTER 92	POWERPLANT AND INDUSTRIAL FUEL USE
CHAPTER 93	EMERGENCY ENERGY CONSERVATION
CHAPTER 94	LOW-INCOME ENERGY ASSISTANCE
CHAPTER 95	UNITED STATES SYNTHETIC FUELS CORPORATION
CHAPTER 96	BIOMASS ENERGY AND ALCOHOL FUELS
CHAPTER 97	ACID PRECIPITATION PROGRAM AND CARBON DIOXIDE STUDY
CHAPTER 98	OCEAN THERMAL ENERGY CONVERSION RESEARCH AND DEVELOPMENT
CHAPTER 99	OCEAN THERMAL ENERGY CONVERSION
CHAPTER 100	WIND ENERGY SYSTEMS
CHAPTER 101	MAGNETIC FUSION ENERGY ENGINEERING
CHAPTER 102	MENTAL HEALTH SYSTEMS
CHAPTER 103	COMPREHENSIVE ENVIRONMENTAL RESPONSE, COMPENSATION, AND LIABILITY
CHAPTER 104	NUCLEAR SAFETY RESEARCH, DEVELOPMENT, AND DEMONSTRATION
CHAPTER 105	COMMUNITY SERVICES PROGRAMS
CHAPTER 106	COMMUNITY SERVICES BLOCK GRANT PROGRAM
CHAPTER 107	CONSUMER
CHAPTER 108	NUCLEAR WASTE POLICY
CHAPTER 109	WATER RESOURCES RESEARCH
CHAPTER 109A	MEMBRANE PROCESSES RESEARCH
CHAPTER 110	FAMILY VIOLENCE PREVENTION AND SERVICES
CHAPTER 111	EMERGENCY FEDERAL LAW ENFORCEMENT ASSISTANCE
CHAPTER 112	VICTIM COMPENSATION AND ASSISTANCE
CHAPTER 113	STATE JUSTICE INSTITUTE
CHAPTER 114	PROTECTION AND ADVOCACY FOR INDIVIDUALS WITH MENTAL ILLNESS
CHAPTER 115	CHILD DEVELOPMENT ASSOCIATE SCHOLARSHIP ASSISTANCE PROGRAM
CHAPTER 116	EMERGENCY PLANNING AND COMMUNITY RIGHT
CHAPTER 117	ENCOURAGING GOOD FAITH PROFESSIONAL REVIEW ACTIVITIES
CHAPTER 118	ALZHEIMERS DISEASE AND RELATED DEMENTIAS RESEARCH
CHAPTER 119	HOMELESS ASSISTANCE
CHAPTER 120	ENTERPRISE ZONE DEVELOPMENT
CHAPTER 121	INTERNATIONAL CHILD ABDUCTION REMEDIES

CHAPTER 122	NATIVE HAWAIIAN HEALTH CARE
CHAPTER 123	DRUG ABUSE EDUCATION AND PREVENTION
CHAPTER 124	PUBLIC HOUSING DRUG ELIMINATION
CHAPTER 125	RENEWABLE ENERGY AND ENERGY EFFICIENCY TECHNOLOGY COMPETITIVENESS
CHAPTER 126	EQUAL OPPORTUNITY FOR INDIVIDUALS WITH DISABILITIES
CHAPTER 127	COORDINATED SERVICES FOR CHILDREN, YOUTH, AND FAMILIES
CHAPTER 128	HYDROGEN RESEARCH, DEVELOPMENT, AND DEMONSTRATION PROGRAM
CHAPTER 129	NATIONAL AND COMMUNITY SERVICE
CHAPTER 130	NATIONAL AFFORDABLE HOUSING
CHAPTER 131	HOUSING OPPORTUNITIES FOR PERSONS WITH AIDS
CHAPTER 132	VICTIMS OF CHILD ABUSE
CHAPTER 133	POLLUTION PREVENTION
CHAPTER 134	ENERGY POLICY
CHAPTER 135	RESIDENCY AND SERVICE REQUIREMENTS IN FEDERALLY ASSISTED HOUSING
CHAPTER 136	VIOLENT CRIME CONTROL AND LAW ENFORCEMENT
CHAPTER 137	MANAGEMENT OF RECHARGEABLE BATTERIES AND BATTERIES CONTAINING MERCURY
CHAPTER 138	ASSISTED SUICIDE FUNDING RESTRICTION
CHAPTER 139	VOLUNTEER PROTECTION
CHAPTER 140	CRIMINAL JUSTICE IDENTIFICATION, INFORMATION, AND COMMUNICATION
CHAPTER 140A	JENNIFERS LAW
CHAPTER 141	COMMERCIAL SPACE OPPORTUNITIES AND TRANSPORTATION SERVICES
CHAPTER 142	POISON CONTROL CENTER ENHANCEMENT AND AWARENESS
CHAPTER 143	INTERCOUNTRY ADOPTIONS
CHAPTER 144	DEVELOPMENTAL DISABILITIES ASSISTANCE AND BILL OF RIGHTS
CHAPTER 145	PUBLIC SAFETY OFFICER MEDAL OF VALOR AND TRIBUTES
CHAPTER 146	ELECTION ADMINISTRATION IMPROVEMENT
CHAPTER 147	PRISON RAPE ELIMINATION
CHAPTER 148	WINDSTORM IMPACT REDUCTION
CHAPTER 149	NATIONAL ENERGY POLICY AND PROGRAMS
CHAPTER 150	NATIONAL AERONAUTICS AND SPACE PROGRAMS, 2005
CHAPTER 151	CHILD PROTECTION AND SAFETY
CHAPTER 152	ENERGY INDEPENDENCE AND SECURITY

資料 2-6 21 CFR, CHAPTER I -- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES の詳細

Part	タイトル
1	General enforcement regulations
2	General administrative rulings and decisions
3	Product jurisdiction
5	Organization
7	Enforcement policy
10	Administrative practices and procedures
11	Electronic records; electronic signatures
12	Formal evidentiary public hearing
13	Public hearing before a public board of inquiry
14	Public hearing before a public advisory committee
15	Public hearing before the Commissioner
16	Regulatory hearing before the Food and Drug Administration
17	Civil money penalties hearings
19	Standards of conduct and conflicts of interest
20	Public information
21	Protection of privacy

Part	タイトル
25	Environmental impact considerations
26	Mutual recognition of pharmaceutical good manufacturing practice reports, medical device quality system audit reports, and certain medical device product evaluation reports: United States and The European Community
50	Protection of human subjects
54	Financial disclosure by clinical investigators
56	Institutional Review Boards
58	Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies
60	Patent term restoration
70	Color additives
71	Color additive petitions
73	Listing of color additives exempt from certification
74	Listing of color additives subject to certification
80	Color additive certification
81	General specifications and general restrictions for provisional color additives for use in foods, drugs, and cosmetics
82	Listing of certified provisionally listed colors and specifications
99	Dissemination of information on unapproved/new uses for marketed drugs, biologics, and devices
100	General
101	Food labeling
102	Common or usual name for nonstandardized foods
104	Nutritional quality guidelines for foods
105	Foods for special dietary use
106	Infant formula quality control procedures
107	Infant formula
108	Emergency permit control
109	Unavoidable contaminants in food for human consumption and food-packaging material
110	Current good manufacturing practice in manufacturing, packing, or holding human food
111	Current good manufacturing practice in manufacturing, packaging, labeling, or holding operations for dietary supplements
113	Thermally processed low-acid foods packaged in hermetically sealed containers
114	Acidified foods
115	Shell eggs
119	Dietary supplements that present a significant or unreasonable risk
120	Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) systems
123	Fish and fishery products
129	Processing and bottling of bottled drinking water
130	Food standards : General
131	Milk and cream
133	Cheeses and related cheese products
135	Frozen desserts
136	Bakery products
137	Cereal flours and related products
139	Macaroni and noodle products
145	Canned fruits
146	Canned fruit juices
150	Fruit butters, jellies, preserves, and related products
152	Fruit pies
155	Canned vegetables
156	Vegetable juices
158	Frozen vegetables
160	Eggs and egg products

Part	タイトル
161	Fish and shellfish
163	Cacao products
164	Tree nut and peanut products
165	Beverages
166	Margarine
168	Sweeteners and table syrups
169	Food dressings and flavorings
170	Food additives
171	Food additive petitions
172	Food additives permitted for direct addition to food for human consumption
173	Secondary direct food additives permitted in food for human consumption
174	Indirect food additives: General
175	Indirect food additives: Adhesives and components of coatings
176	Indirect food additives: Paper and paperboard components
177	Indirect food additives: Polymers
178	Indirect food additives: Adjuvants, production aids, and sanitizers
179	Irradiation in the production, processing and handling of food
180	Food additives permitted in food or in contact with food on an interim basis pending additional study
181	Prior-sanctioned food ingredients
182	Substances generally recognized as safe
184	Direct food substances affirmed as generally recognized as safe
186	Indirect food substances affirmed as generally recognized as safe
189	Substances prohibited from use in human food
190	Dietary supplements
200	General
201	Labeling
202	Prescription drug advertising
203	Prescription drug marketing
205	Guidelines for State licensing of wholesale prescription drug distributors
206	Imprinting of solid oral dosage form drug products for human use
207	Registration of producers of drugs and listing of drugs in commercial distribution
208	Medication Guides for prescription drug products
209	Requirement for authorized dispensers and pharmacies to distribute a side effects statement
210	Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general
211	Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals
216	Pharmacy compounding
225	Current good manufacturing practice for medicated feeds
226	Current good manufacturing practice for Type A medicated articles
250	Special requirements for specific human drugs
290	Controlled drugs
299	Drugs; official names and established names
300	General
310	New drugs
312	Investigational new drug application
314	Applications for FDA approval to market a new drug
315	Diagnostic radiopharmaceuticals
316	Orphan drugs
320	Bioavailability and bioequivalence requirements
328	Over-the-counter drug products intended for oral ingestion that contain alcohol
330	Over-the-counter (OTC) human drugs which are generally recognized as safe and effective and not misbranded
331	Antacid products for over-the-counter (OTC) human use

Part	タイトル
332	Antiflatulent products for over-the-counter human use
333	Topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use
335	Antidiarrheal drug products for over-the-counter human use
336	Antiemetic drug products for over-the-counter human use
338	Nighttime sleep-aid drug products for over-the-counter human use
340	Stimulant drug products for over-the-counter human use
341	Cold, cough, allergy, bronchodilator, and antiasthmatic drug product
343	Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use
344	Topical OTIC drug products for over-the-counter human use
346	Anorectal drug products for over-the-counter human use
347	Skin protectant drug products for over-the-counter human use
348	External analgesic drug products for over-the-counter human use
349	Ophthalmic drug products for over-the-counter human use
350	Antiperspirant drug products for over-the-counter human use
352	Sunscreen drug products for over-the-counter human use [stayed indefinitely]
355	Anticaries drug products for over-the-counter human use
357	Miscellaneous internal drug products for over-the-counter human use
358	Miscellaneous external drug products for over-the-counter human use
361	Prescription drugs for human use generally recognized as safe and effective and not misbranded: Drugs used in research
369	Interpretative statements re warnings on drugs and devices for over-the-counter sale
500	General
501	Animal food labeling
502	Common or usual names for nonstandardized animal foods
509	Unavoidable contaminants in animal food and food-packaging material
510	New animal drugs
511	New animal drugs for investigational use
514	New animal drug applications
515	Medicated feed mill license
516	New animal drugs for minor use and minor species
520	Oral dosage form new animal drugs
522	Implantation or injectable dosage form new animal drugs
524	Ophthalmic and topical dosage form new animal drugs
526	Intramammary dosage forms
528	New animal drugs in genetically engineered animals
529	Certain other dosage form new animal drugs
530	Extralabel drug use in animals
556	Tolerances for residues of new animal drugs in food
558	New animal drugs for use in animal feeds
570	Food additives
571	Food additive petitions
573	Food additives permitted in feed and drinking water of animals
579	Irradiation in the production, processing, and handling of animal feed and pet food
582	Substances generally recognized as safe
584	Food substances affirmed as generally recognized as safe in feed and drinking water of animals
589	Substances prohibited from use in animal food or feed
600	Biological products: general
601	Licensing
606	Current good manufacturing practice for blood and blood components
607	Establishment registration and product listing for manufacturers of human blood and blood products

Part	タイトル
610	General biological products standards
630	General requirements for blood, blood components, and blood derivatives
640	Additional standards for human blood and blood products
660	Additional standards for diagnostic substances for laboratory tests
680	Additional standards for miscellaneous products
700	General
701	Cosmetic labeling
710	Voluntary registration of cosmetic product establishments
720	Voluntary filing of cosmetic product ingredient composition statements
740	Cosmetic product warning statements
800	General
801	Labeling
803	Medical device reporting
806	Medical devices; reports of corrections and removals
807	Establishment registration and device listing for manufacturers and initial importers of devices
808	Exemptions from Federal preemption of State and local medical device
809	In vitro diagnostic products for human use
810	Medical device recall authority
812	Investigational device exemptions
814	Premarket approval of medical devices
820	Quality system regulation
821	Medical device tracking requirements
822	Postmarket surveillance
860	Medical device classification procedures
861	Procedures for performance standards development
862	Clinical chemistry and clinical toxicology devices
864	Hematology and pathology devices
866	Immunology and microbiology devices
868	Anesthesiology devices
870	Cardiovascular devices
872	Dental devices
874	Ear, nose, and throat devices
876	Gastroenterology-urology devices
878	General and plastic surgery devices
880	General hospital and personal use devices
882	Neurological devices
884	Obstetrical and gynecological devices
886	Ophthalmic devices
888	Orthopedic devices
890	Physical medicine devices
892	Radiology devices
895	Banned devices
898	Performance standard for electrode lead wires and patient cables
900	Mammography
1000	General
1002	Records and reports
1003	Notification of defects or failure to comply
1004	Repurchase, repairs, or replacement of electronic products
1005	Importation of electronic products
1010	Performance standards for electronic products: General
1020	Performance standards for ionizing radiation emitting products
1030	Performance standards for microwave and radio frequency emitting products
1040	Performance standards for light-emitting products

Part	タイトル
1050	Performance standards for sonic, infrasonic, and ultrasonic radiation-emitting products
1210	Regulations under the Federal Import Milk Act
1230	Regulations under the Federal Caustic Poison Act
1240	Control of communicable diseases
1250	Interstate conveyance sanitation
1270	Human tissue intended for transplantation
1271	Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products

資料 2-7 42 CFR, CHAPTER I -- PUBLIC HEALTH SERVICE, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES の詳細

Part	タイトル
2	Confidentiality of alcohol and drug abuse patient records
2a	Protection of identity--research subjects
4	National Library of Medicine
5	Designation of health professional(s) shortage areas
6	Federal tort claims act coverage of certain grantees and individuals
7	Distribution of reference biological standards and biological preparations
8	Certification of opioid treatment program
21	Commissioned officers
22	Personnel other than commissioned officers
23	National Health Service Corps
24	Senior Biomedical Research Service
31	Medical care for certain personnel of the Coast Guard, National Ocean Survey, Public Health Service, and former Lighthouse Service
32	Medical care for persons with Hansen's disease and other persons in emergencies
34	Medical examination of aliens
35	Hospital and station management
37	Specifications for medical examinations of underground coal miners
38	Disaster assistance for crisis counseling and training
50	Policies of general applicability
51	Requirements applicable to the protection and advocacy for individuals with mental illness program
51a	Project grants for maternal and child health
51b	Project grants for preventive health services
51c	Grants for community health services
51d	Mental health and substance abuse emergency response procedures
52	Grants for research projects
52a	National Institutes of Health center grants
52b	National Institutes of Health construction grants
52c	Minority Biomedical Research Support Program
52d	National Cancer Institute Clinical Cancer Education Program
e52	National Heart, Lung, and Blood Institute grants for prevention and control projects
52h	Scientific peer review of research grant applications and research and development contract projects
53	Grants, loans and loan guarantees for construction and modernization of hospitals and medical facilities
54	Charitable Choice regulations applicable to States receiving Substance Abuse Prevention and Treatment block grants and/or Projects for Assistance in Transition from Homelessness grants

Part	タイトル
54a	Charitable Choice regulations applicable to States, local governments and religious organizations receiving discretionary funding under Title V of the Public Health Service Act, 42 U.S.C. 290aa, et seq., for substance abuse prevention and treatment services
55a	Program grants for Black Lung clinics
56	Grants for migrant health services
57	Grants for construction of teaching facilities, educational improvements, scholarships and student loans
58	Grants for training of public health and allied health personnel
59	Grants for family planning services
59a	National Library of Medicine grants
60	Health Education Assistance Loan Program
61	Fellowships
62	National Health Service Corps Scholarship and Loan Repayment Programs
63	Traineeships
63a	National Institutes of Health training grants
64	National Library of Medicine training grants
64a	Obligated service for mental health traineeships
65	National Institute of Environmental Health Sciences hazardous waste worker training
65a	National Institute of Environmental Health Sciences hazardous substances basic research and training grants
66	National Research Service Awards
67	Agency for Health Care Policy and Research grants and contracts
68a	National Institutes of Health (NIH) Clinical Research Loan Repayment Program for Individuals from Disadvantaged Backgrounds (CR-LRP)
68c	National Institute of Child Health and Human Development Contraception and Infertility Research Loan Repayment Program
70	Interstate quarantine
71	Foreign quarantine
73	Select agents and toxins
75	Standards for the accreditation of educational programs for and the credentialing of radiologic personnel
80	Administrative functions, practices, and procedures
81	Guidelines for determining probability of causation under the energy employees occupational illness compensation program act of 2000.
82	Methods for conducting dose reconstruction under the Energy Employees Occupational Illness Compensation Program Act of 2000
83	Procedures for designating classes of employees as members of the special exposure cohort under the Energy Employees Occupational Illness Compensation Program Act of 2000
84	Approval of Respiratory Protective Devices
85	Requests for health hazard evaluations
85a	Occupational safety and health investigations of places of employment
86	Grants for education programs in occupational safety and health
87	National Institute for Occupational Safety and Health Research and demonstration grants
90	Administrative functions, practices, and procedures
93	Public health service policies on research misconduct
100	Vaccine injury compensation
102	Smallpox compensation program
121	Organ Procurement and Transplantation Network
124	Medical facility construction and modernization
130	Ricky Ray Hemophilia Relief Fund Program
136	Indian health
136a	Indian health

Part	タイトル
137	Tribal self-governance

資料 2-8 FDA Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Product List

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/TissueTissueProducts/RegulationofTissues/ucml50485.htm>

I. CBER 取り扱い製品

以下の HCT/P は、21 CFR 1271.3(d)(1) および PHS Act 361 によって規制されており、21CFR 1271.10.(a) の基準にすべて適合する時は単純に 361 製品 (361 Product) と呼ばれることもある。

- BONE (including DEMINERALIZED BONE (骨))
- LIGAMENTS (靭帯)
- TENDONS (腱)
- FASCIA (筋膜)
- CARTILAGE (軟骨組織)
- OCULAR TISSUES (CORNEAS & SCLERA) 眼科組織 (角膜、強膜)
- SKIN (皮膚)
- VASCULAR GRAFTS (VEINS & ARTERIES), except preserved umbilical cord veins (血管移植片、動脈、但し、保存した臍帯血管を除く)
- PERICARDIUM (心膜)
- AMNIOTIC MEMBRANE (when used alone (-without added cells-) for ocular repair) (羊膜、角膜治療のため単品として使用されるとき)
- DURA MATER (硬膜)
- HEART VALVE ALLOGRAFTS (心臓弁移植片)
- HEMATOPOIETIC STEM CELLS DERIVED FROM PERIPHERAL OR UMBILICAL CORD BLOOD (造血幹細胞、末梢血および臍帯血から得られた細胞)
- SEMEN (精液)
- OOCYTES {卵母細胞}
- EMBRYOS (胎児)

ヒト体細胞治療および遺伝子治療製品は PHS Act 351 及び FD&C Act で規制される。

以下のグループは、FDA が 21 CFR 1271.10.(a) の基準に適合せず、医薬品あるいは Biologics と判断した製品群である。

- CULTURED CARTILAGE CELLS (培養軟骨細胞)
- CULTURED NERVE CELLS (培養神経細胞)
- LYMPHOCYTE IMMUNE THERAPY (リンパ球免疫療法)
- GENE THERAPY PRODUCTS (遺伝子治療)
- HUMAN CLONING (ヒトクローニング)

- HUMAN CELLS USED IN THERAPY INVOLVING THE TRANSFER OF GENETIC MATERIAL (cell nuclei, oocyte nuclei, mitochondrial genetic material in ooplasm, genetic material contained in a genetic vector) (遺伝子成分の運搬を含む治療にヒト細胞が使用される時、ここで遺伝子成分とは細胞核、卵母細胞核、卵質中のミトコンドリア核成分、ベクターに含まれる遺伝子成分などを指す)
- UNRELATED ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS (第三者の同種造血幹細胞)
- UNRELATED DONOR LYMPHOCYTES FOR INFUSION (注入のための第三者提供者のリンパ球)

II. CDRH 取り扱い製品

ヒト組織を含む医療機器は FD&C Act および医療機器規則で規制される。

- CORNEAL LENTICULES (角膜レンズ)
- PRESERVED UMBILICAL CORD VEIN GRAFTS (保存された臍帯血血管移植)
- HUMAN COLLAGEN (ヒトコラーゲン)
- FEMORAL VEINS INTENDED AS A-V SHUNTS (A-V シェント用の大腿部血管)

III. COMBINATION PRODUCTS

- DEMINERALIZED BONE combined with HANDLING AGENTS (glycerol, sodium hyaluronate, calcium sulfate, gelatin, collagen) - are regulated as DEVICES (脱塩した骨とハンドリング物質との混合物)
- BONE-SUTURE-TENDON ALLOGRAFTS - regulated as DEVICES (骨・腱接合体)
- CULTURED CELLS (fibroblasts/keratinocytes/nerve/ligament/bone marrow) on SYNTHETIC MEMBRANES or combined with COLLAGEN may be regulated as DEVICES or BIOLOGICAL PRODUCTS (these products are currently under review and may be regulated by CBER under either the device authorities or under section 351 of the PHS Act)
- (合成膜の上で培養された細胞)
- ENCAPSULATED PANCREATIC ISLET CELLS are regulated as BIOLOGICAL PRODUCTS (カプセル化された膵臓小島細胞)

資料 2-9 American Stem Cell Therapy Association のガイドライン

(1) ASCTA Lab Practices Guidelines

自家成人幹細胞の最小限培養に関する lab practices 標準

1. Introduction and Historical Context
2. Adult Cell Types
 - A. Differentiated Cells (DCs),
 - B. Progenitor Cells (PCs),
 - C. Germ Layer Lineage Stem Cells (GLSCs),
 - D. Pluripotent Stem Cell (PSCs),
 - E. Totipotent Stem Cells (TSCs)
3. Lab Practice Requirements
 - A-Procedures
 - B-Lab Facilities and Environmental Control
 - C-Equipment

- D-Supplies and Reagents Management and Control
- E-Receipt and Processing of Tissue
- F-Labeling Controls
- G-Storage Requirements
- H-Transfer of A-AC' s
- 4. Quality Program
- 5. Personnel

(2) ASCTA Clinical Guidelines

自家成人幹細胞の採取、最小限培養、再移植に関する clinical practice 標準

1. Introduction and Historical Context
2. Practice Guidelines
 - A-Patient Eligibility Requirements
 - B-Harvesting of Tissue Samples
 - C-Clinical Translation of Adult Stem Cell Lines
 - D-Tumorigenesis and Contraindications
 - E-Medication Restrictions
 - F-Rehabilitation
 - G- Physician Training Requirements
 - H-Complications Tracking
 - I-Reimplantation of A-ASCs
4. Quality Program
5. Personnel

資料 2-10 NIH より発行されている幹細胞に関する Statement およびガイドライン

(特に URL 記載のないガイドラインについては <http://stemcells.nih.gov/policy/guidelines.asp> を参照)

1. NIH Guidelines on Human Stem Cell Research (2009, July)
 - <http://stemcells.nih.gov/policy/2009guidelines.htm>
2. Executive Order 13505 - Removing Barriers to Responsible Scientific Research Involving Human Stem Cells (March, 2009)
 - <http://edocket.access.gpo.gov/2009/pdf/E9-5441.pdf>
3. Human Embryonic Stem Cell Policy Under Former President Bush (Aug. 9, 2001 - Mar. 9, 2009)
4. Executive Order 13435 : Expanding Approved Stem Cell Lines in Ethically Responsible Ways (June, 2007)
 - http://nodis3.gsfc.nasa.gov/displayEO.cfm?id=E0_13435_
5. Guidance for Investigators and Institutional Review Boards Regarding Research Involving Human Embryonic Stem Cells, Germ Cells and Stem Cell-Derived Test Articles (April 10, 2002)
6. Guidance for Investigators and Institutional Review Boards Regarding Research Involving Human Embryonic Stem Cells, Germ Cells and Stem Cell-Derived Test Articles (March 19, 2002)

7. Implementation Issues for Human Embryonic Stem Cell Research—Frequently Asked Questions (November 16, 2001)
8. Federal Government Clearances for Receipt of International Shipment of Human Embryonic Stem Cells (November 16, 2001)
9. Guidance for Investigators and Institutional Review Boards Regarding Research Involving Human Embryonic Stem Cells, Germ Cells and Cell-Derived Test Articles (November 16, 2001) [Replaced by Guidance of March 19, 2002]
10. Notice ; withdrawal of NIH Guidelines for Research Using Pluripotent Stem Cells Derived from Human Embryos (November 14, 2001)
11. Notice of Withdrawal of NIH Guidelines for Research Using Pluripotent Stem Cells (November 7, 2001)
12. Notice of Extended Receipt Date and Supplemental Information Guidance for Applications Requesting Funding That Proposes Research with Human Embryonic Stem Cells (November 7, 2001)
13. Notice of Criteria for Federal Funding of Research on Existing Human Embryonic Stem Cells and Establishment of NIH Human Embryonic Stem Cell Registry (November 7, 2001)
14. NIH Funding of Research Using Specified Existing Human Embryonic Stem Cells (August 27, 2001)
15. NIH Funding of Research Using Specified Existing Human Embryonic Stem Cells (August 23, 2001)
16. NIH Statement on the President’s Stem Cell Address (August 9, 2001)
17. Fact Sheet : Human Pluripotent Stem Cell Research Guidelines (January 23, 2001)
18. Approval Process for the Documentation of Compliance with NIH Guidelines on the Use of Human Pluripotent Stem Cells in NIH Intramural Research (January 16, 2001) [Withdrawn by Federal Register, Vol.66, No.220, p.57107]
19. Approval Process for the Documentation of Compliance with NIH Guidelines on the Use of Human Pluripotent Stem Cells in NIH Research Proposed for Support Under Grants and Cooperative Agreements (November 21, 2000) [Withdrawn by Federal Register, Vol.66, No. 220, p.57107]
20. National Institutes of Health Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells ; Correction (November 21, 2000)
21. National Institutes of Health Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells (August 25, 2000) [Withdrawn by Federal Register, Vol. 66, No.220, p.57107]
22. Press Release : NIH Publishes Final Guidelines for Stem Cell Research (August 23, 2000)
23. Approval Process for the Use of Human Pluripotent Stem Cells in NIH-Supported Research (August 23, 2000) [Partially withdrawn by NOT-OD-02-007]

資料 2-11 NIH Guidelines on Human Stem Cell Research (2009, July)

<http://stemcells.nih.gov/policy/2009guidelines.htm>

I. ガイドラインの適応範囲

(要旨) 本ガイドラインは E0-13505 を実行するためのものである。ヒト由来 ES 細胞 (hESC) および多分化能を有する細胞を取り扱う研究を行う場合、それに参加するヒト対象者の人権を保護するために Office for Human Research Protections (OHRP) は、OHRP guidance を初めとして 45 CFR 46 などその法規制を行ってきた。このような法規制のもとに、NIH はそのファンドを提供する研究の適格性について以下のようなガイドラインを定める。

本ガイドラインは、基本的に次の原則の下に成り立っている。

1. hESC は、ヒトの健康・疾患に関する理解を向上させるうえで有益な細胞であり、疾患の予防治療に貢献する可能性がある。
2. 研究目的で胚を提供する贈与者は、自発的行為に基づくものであり、また同意するなど自由意志であること。

II. ヒト ES 細胞研究の NIH ファンド適格性

A. 本ガイドラインの発効またはその後寄贈されたヒト胚から得られた hESC を使用する研究を申請する機関は、NIH 登録簿に記載されている hESC を使用するか、本ガイドラインの Section II (A) に準拠することを証明する書簡を提出することにより NIH ファンド適格性を確立する必要がある。そのため hESC が次の細胞であることを証明する必要がある。

1. 生殖目的で試験管内で受精され、この目的ではもはや必要でない細胞であること。
2. 生殖処置を求めた個人から寄贈された細胞で、寄贈者は、胚が研究する目的で使用されることに書類で同意書を提出していること。
3. この目的で次の書面・証拠が提出され、保証されていること。
 - a. 処置が行われた医療施設では、生殖目的ではもはや胚を必要としない事に関して、他のオプションについてすべてが寄贈者に説明されたこと。
 - b. 胚の寄贈者に金銭的な申し入れがないこと。
 - c. 胚が寄贈された医療施設内では、胚の研究目的での寄贈に同意あるいは拒絶しても、寄贈者に与えられる医療が全く同等で影響されないことの方策、手順が機能していること。
 - d. 寄贈が予想されるドナーの意思に関して、生殖目的で胎児を作る者、および研究目的で胎児を寄贈する者の間で、明確な分離が行われていること。特に
 - i. 生殖目的で胚を作る事に関しての意思は、研究のために hESC を誘導あるいは使用したいと考えている研究者の影響を全く受けずに決定されたこと。細胞の分離が行えない場合、生殖医療に責任ある医師と hESC を使用する研究者が同一であってはならない。
 - ii. 寄贈の同意が生殖処置を求めた寄贈者から得られている時、たとえ、寄贈者の意思が生殖目的の処置が終了した後に胚が残っている時これらを研究目的で使用することに同意している場合でも、寄贈する際に同意書を作成しなければならない。
 - iii. 胚の寄贈に関して、実際に胚から胚幹細胞を単離するために使用される前、あるいは胚と提供者の同一性がもはや残らなくなるまでは、寄贈者は胚の寄贈の同意を撤回する権利を有することを寄贈者が周知されていること。
 - e. 同意の過程で、寄贈者は次の事を知らされていなければならない。
 - i. 研究用に、胚は hESC 誘導の目的で使用されること。
 - ii. 研究用の hESC 作成の過程で何が起こるか。
 - iii. 胚から単離された hESC が長い年月保存されること。
 - iv. hESC 細胞移植など、その使用により医学的利益を得る個人に関して、何らの制限も指示もなく寄贈は行われること。
 - v. 研究は寄贈者への医学的利益を提供する目的で行われることではないこと。
 - vi. hESC を用いる研究は商業的可能性をもっており、また寄贈者はそのような商業的開発により経済的あるいはその他の利益を受ける事はないこと。
 - vii. 寄贈者を同定する情報を研究者が使用できるかどうか。

B. 本ガイドラインの発効以前に米国で寄贈された hESC を使用する研究を提案する研究者は、NIH 登録簿

に登録されている hESC を使用するか、あるいは以下の方法のいずれかにより NIH ファンド適格性を確立することができる。

1. 本ガイドラインの Section II (A) に準拠する。
 2. Working Group の Advisory Committee to the Director (ACD) に資料を提出し、NIH ファンド適格性に関する助言を得る。ACD は NIH Director に助言を行い、NIH director は、NIH ファンド適格性について最終的な判断を行う。資料は、次の胚から得られたことを証明しなければならない。1) 生殖目的の受精により作成され、もはやこの目的では不要であること、2) 胚は研究目的で使用されることに関して、自発的に書面で同意書を書いた寄贈者から得られていること。Working Group は提出された書類をレビューし、本ガイドラインの Section II (A) に則っているか、45CFR Part46 を準拠しているかなどの点について考慮する。
- C. 本ガイドラインの発効以前に国外から寄贈された胚についての NIH 適格性審査について（省略）
- D. NIH は新たに NIH ファンド適格性のある hESC の登録リストを作成する。

III. NIH ファンドの使用

NIH ファンドを使用する以前に、ファンドの受領者は研究に使用される hESC が NIH 登録簿に記載されていることの保証を準備しなければいけない。

IV. NIH ファンド適格な hES 細胞あるいはヒト由来多分化能を有する細胞を使用する研究であるにもかかわらず NIH ファンドに不適格な研究。

- A. hESC あるいは多分化能細胞を霊長類の未分化胚芽細胞に接種する研究。
- B. hESC あるいは多分化能細胞の導入が動物に移入してその生殖細胞に影響を与えるような研究。

V. その他の NIH ファンド不適格な研究

- A. Section 509, Omnibus Appropriations Act, 2009 に準拠するような研究（研究目的で胚を作製する研究など）
- B. 体細胞核の移入などにより作られる hESC あるいは研究目的で試験管内受精などにより作られた hESC に関する研究。

資料 2-12 E0-13505 が発令されるに至った経緯

2001 年 8 月、Bush 前大統領は Statement（資料 2-10、文献番号 3）を発表し、hESC を用いるプロジェクトについて NIH グラントを申請する際、使用する hESC が次の条件が合致したときのみ支払われると定めた。

- * ES 細胞の単離研究が Aug. 9、2001 以前に開始されたもの。
- * ES 細胞が生殖目的で作ら、もはや不必要になった胎児から得られたもの
- * 胎児の提供に関して Informed Consent が得られており、また経済的誘因がない場合

この時点で得られている ES 細胞は米国、インド、イスラエル、シンガポール、韓国の 14 の研究所で作成された 12 系統の ES 細胞の研究に限定され、新たに hES 細胞を樹立する研究で連邦政府ファンドを得る事は不可能になった。2003 年に NIH は使用可能な hESC として 12 系統に限定し、2004 年には既に樹立されている hES 細胞のうち、NIH の基準を満たし連邦の件助成対象の研究で用いることのできるものは世界に 78 株存在しているとして NIH はリストを公表した。

米国ではヒト ES 細胞取り扱いを規制する法的なものは実質的に何もなく、クローン細胞を生殖目的でヒトに移植することを除き、比較的自由に研究できる環境にある。しかしながら、2007 年に E0-13435（資料

2-10、文献番号 4) を発令して hESC に関する研究の許容範囲を広げ、これを活性化しようと試みているが、連邦政府の研究助成を受けるためには使用する ES 細胞の種類が限定されていることから、米国での ES 細胞に関する研究が立ち遅れてしまったことは否めない。

このような情勢で、連邦政府からの研究助成をうける際の制限から解放されるべく私的な研究ファンドの抛出が始まった。2004 年、ハワード・ヒューズ医学研究所などが私的ファンドを元に 17 株のヒト ES 細胞を樹立し、ハーバード大学を通じて無料配布されることになった。2005 年 6 月には、ハーバード大学の IRB が人間のクローン胚を使った ES 細胞の作製を以下の条件付きで承認した。研究申請が「医療の進歩に貢献する」と評価されることが前提で、さらに〈1〉クローン胚を一定期間以上成長させない〈2〉妊娠させない〈3〉胚作製の卵子提供女性に医療費以外の報酬を支払わない -- との条件。

私的ファンドで ES 細胞研究を助成しようとする動きはハーバード大学にとどまらず、スタンフォード大学、ウィスコンシン大学、UCSF などにも広がっていき、2009 年 10 月の現在では、州として研究支援をおこなっているのが 7 州、研究機関大学としてグラントの提供研究プログラムをもっているのが 13 研究機関にもものぼっている。また、New York Times によると⁴⁾、この 8 年間、NIH 以外の研究費を利用し、約 700 のヒト ES 細胞株が既に樹立されているとのことである。

このような状況下で Obama 大統領命令 (E0-13505, March 9, 2009) が発令され、2001 年大統領 Statement により制限されてきた ES 細胞に関する研究に対する研究費助成の障壁を撤廃し、さらにこの領域での研究を活性化してあらたな発見につながる事を期待するものであった。

この大統領命令は、

- ・ 2001 年の大統領 Statement とこれを補佐する E0-13435 を撤廃する。
- ・ この大統領命令の発令後 120 日間以内に新たな NIH Guideline を発行する。

とするものである。

資料 2-13 FDA、NIH より発行されている Somatic Cell/Gene Therapy に関するガイドライン

FDA の HP から抽出されたガイドラインは文献番号の頭に F を、NIH からのものは N をつけて表示した。

FDA

F1. Guidance for Industry Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) (CBER, January 2009)

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2008-D-0659-gdl.pdf>

F2. Draft Guidance for Industry : Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (9/2009)

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm182443.htm>

F3. Guidance for Industry : Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products (09/2009)

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm182440.htm>

- F4. Draft Guidance for Industry : Somatic Cell Therapy for Cardiac Disease (03/2009)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm164265.htm>
- F5. Draft Guidance for Industry : Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products (10/9/2008)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072571.htm>
- F6. Guidance for FDA Reviewers and Sponsors : Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (4/9/2008)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072587.htm>
- F7. Guidance for FDA Reviewers and Sponsors : Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (4/9/2008)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Xenotransplantation/ucm074131.htm>
- F8. Draft Guidance for Industry : Validation of Growth-Based Rapid Microbiological Methods for Sterility Testing of Cellular and Gene Therapy Products (2/11/2008)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072612.htm>
- F9. Guidance for Industry : Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (8/8/2007)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072929.htm>
- F10. Draft Guidance for Industry : Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage (7/6/2007)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072952.htm>
- F11. Draft Guidance for Industry : Cell Selection Devices for Point of Care Production of Minimally Manipulated Autologous Peripheral Blood Stem Cells (PBSC, (CBER, July 2007)
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/ucm074018.htm>
- F12. Guidance for Industry : Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse

Events (11/28/2006)

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072957.htm>

F13. Guidance for Industry : Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors (11/28/2006)

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072961.htm>

F14. Guidance for Reviewers : Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (CBER, August 2003)

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Nov03/112193/03D-0349-emc-000002-01.pdf>

F15. Guidance for Industry : Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans (CBER, April 2003)

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Xenotransplantation/ucm074354.htm>

F16. Guidance for Industry : Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy (3/30/1998)

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm072987.htm>

NIH

N1. NIH GUIDELINES FOR RESEARCH INVOLVING RECOMBINANT DNA MOLECULES (NIH, September 2009)

http://oba.od.nih.gov/oba/rac/guidelines_02/NIH_Gdlnes_lnk_2002z.pdf

N2. NIH Guidelines : The Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection (NIH, February 23, 2009)

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf>

N3. NIH Guideline : RESEARCH ON STEM CELL BIOLOGY AND CELL-BASED THERAPIES FOR HEART, LUNG, BLOOD, AND SLEEP DISORDERS (NIH, March 18, 2002)

<http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HL-02-019.html>

N4. NIH Guideline : Research Using Human Pluripotent Stem Cells (NIH, August 25, 2000)

<http://stemcells.nih.gov/news/newsArchives/stemcellguidelines.asp>

N5. NIH Guideline : GENE THERAPY APPROACHES FOR DIABETES AND ITS COMPLICATIONS (NJH, August 30, 2000)

<http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-DK-01-006.html>

資料 2-14 Guidance for Industry : Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events (CBER, November 2006) (資料 2-13、F12)

Table of Contents

- I. 序論
 - A. 背景
 - B. 遺伝子移入技術に暴露後の可能性のある遅延型有害事象のリスク
 - C. 以前の FDA 勧告
 - D. 遺伝子治療共同体より提起された問題点
- II. 定義および略号
- III. 遺伝子治療の治験における遅延型の危険性を評価する際に用いられる前臨床試験データ
 - A. 遺伝子治療の遅延型の危険性を評価する基準
 - B. ベクターの生体内再分布と持続のための前臨床試験研究をデザインする際の留意点
 - 1. 動物実験
 - 2. 組織回収と分析
 - 3. その他の留意点
 - C. 遅延型有害事象へのリスク要因としてのベクターの融合と再活性化
- IV. 長期追跡観察プロトコールに関する勧告：臨床的留意点
 - A. 長期追跡観察を実行する決断
 - B. 長期追跡観察のための治験集団の適格性
 - C. 長期追跡観察の期間に関する勧告
 - D. 追跡観察の要素
 - E. 長期追跡観察の治験の際の ICI
 - F. ベクターの融合に関する特別の留意点
 - 1. データの収集 Data Collection
 - 2. データの報告 Data Reporting
 - 3. レトロウイルスベクターを用いる治験の際の IC
- V. 参考文献

資料 2-15 Draft Guidance for Industry : Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (資料 2-13、F2)

Table of Contents

- I. 序論
- II. 背景
- III. 臨床試験デザインの考慮すべき事項
 - A. 早期および後期第 1 相臨床試験段階での考慮すべき事項
 - 1. 患者集団
 - 2. 免疫応答のモニター
 - 3. 最初の癌ワクチン投与後の直後あるいは近いうちの疾患の憎悪／再発
 - B. 初期臨床開発段階での考慮すべき事項
 - 1. 最初の投与量および投与スケジュール
 - 2. 投与量の増量

3. 初期開発段階での単一群対無作為化第2相試験
- C. 後期臨床開発段階での考慮すべき事項
1. 初期第1相臨床試験からの安全性プロフィール
 2. 次相に進むことを確実にするための評価項目
 3. “優っている”対“劣っていない”に関するデザイン
 4. 対照群
 5. 遅延型ワクチン効果
 6. 自己ワクチン治験
 7. 加速承認規則
- D. 併用療法
- IV. 参考文献

資料 2-16 21 CFR 211 : CGMP FOR FINISHED PHARMACEUTICALS

Subpart A : General Provision

211.1 : Scope (適応範囲)

- a) ヒトに使用する生物医薬品を含む治験薬
- b) OTC薬は除外される

211.3 : Definition

Subpart B : Organization and Personnel

211.22 : Responsibility of Quality Control Unit

- a) QCの設置義務
- b) QCのための試験設備の設置
- c) QCの責任
- d) QC責任、作業手順文書化

211.25 : Personnel qualification

- a) 作業従事者は、教育、訓練、経験を積む必要がある。
- b) 作業監督者は、教育、訓練、経験を積む必要がある。
- c) 適正な数の人員の配置。

211.28 : Personnel Responsibility

- a) 作業従事者は、適正な衣類を着用する必要がある。
- b) 作業従事者は、健全な公衆衛生、習慣を持つ必要がある。
- c) 許可された従事者のみが指定区域に立ち入る事ができる。
- d) 病的症状を示す従事者の関連物質への接触禁止。

211.34 : Consultants

Subpart C : Buildings & Facilities

211.42 : Design & Construction Features

- a) 建築物は適正な大きさ、配置である必要。
- b) 建築物は適正なスペースを有する。
- c) 作業は、指定された作業区域で行われる。

- 1) 納入、確認、貯蔵、等の作業区域
- 2) 廃棄前の拒絶された原材料、原薬の容器、ラベル添付
- 3) 出荷された原材料、原薬の容器、ラベル添付
- 4) 合成中間体の貯蔵
- 5) 製造作業
- 6) 梱包、ラベル作業
- 7) 検疫
- 8) 残った原薬の貯蔵
- 9) 試験作業
- 10) 無菌作業
 - i) 床、壁、天井
 - ii) 温度、湿度管理
 - iii) 無菌エアの供給
 - iv) 周辺状況を監督するシステム
 - v) 作業室を清掃無菌化する作業の手順
 - vi) 無菌状態を管理する設備を保持するシステム
- d) ペニシリンに関する作業設備に関する規定

211.44 : Lighting

211.46 : Ventilation, Air Filtration, Air Heating, and Cooling

- a) 適切な排気設備を設置
- b) 適切な空気圧、微生物、塵、湿度を管理する設備の設置
- c) エアフィルターシステムの設置
- d) ペニシリン製造箇所のエアシステムは他の場所から独立させる。

211.48 : Plumbing (配管工事)

211.50 : Sewage & Refuse (汚水及び廃棄物)

211.52 : Washing & Toilet F

211.56 : Sanitation (公衆衛生)

- a) 建築物を動物鳥昆虫などの汚物がないように保持する。
- b) 衛生状態を良好に保持するための手順を文書化する。
- c) 殺昆虫、植物、カビ剤などの使用手順を文書化する。
- d) 公衆衛生規定を工事関係者、一時雇にも周知させる。

211.58 : Maintenance

Subpart D : Equipment

211.63 : Equipment design, size, and location

211.65 : Equipment construction

- a) 装置の表面は合成中間体と反応、吸着してはならない。
- b) 冷却剤、潤滑剤などの医薬品材料、合成中間体と接触禁止。

211.67 : Equipment cleaning and maintenance

- a) 装置、器具を清浄に保持する。
- b) その手順を文書化する。

- 1) 責任の所在
 - 2) 時間間隔
 - 3) 方法の詳細
 - 4) 以前のバッチ同定の撤廃
 - 5) 使用前に汚染から防ぐ方法
 - 6) 使用直前の検査
- c) 記録の保管

211.68 : Automatic, mechanical, and electronic equipment

- a) 定期的に検査チェックし記録を保管する。
- b) 電算機などを適切に管理するシステム、作業者の同定など。

211.72 : Filters

Subpart E : Control of Components and Drug Product Containers and Closures

211.80 : General Requirement

- a) 納入・確認・貯蔵などに関する詳細な手順の文書化
- b) 製剤、原材料を汚染から防ぐ容器
- c) 袋・箱型の容器は床に置くことを禁止
- d) 容器は明瞭なコードにより識別可能にする。

211.82 : Receipt/storage of untreated components, drug product containers

- a) 納入時に容器のラベルなどを目視で検査する。
- b) 容器は試験まで検疫下で保管する。

211.84 : Testing & approval/rejection of components, drug product container

- a) 製品ロットは QC で検査される前に、使用してはいけない。
- b) 規定の方法により製品よりサンプリングする。
- c) サンプルは次の方法により集められる。
 - 1) 製品容器を清潔に保持する。
 - 2) 容器は汚染から回避される方法で開封される。
 - 3) 必要な時は無菌的に開封する。
 - 4) 容器のトップ中間底からサンプリングする時、それぞれ混ぜない。
 - 5) 成分名ロット番号など識別可能なように容器を保持する。
 - 6) サンプリング終了容器はマーキングする。
- d) サンプルは以下により試験する。
 - 1) 成分を確認証明するための試験を少なくとも 1 回は行う。
 - 2) それぞれの成分を規格値と一致するかどうか確認する。
 - 3) 容器が文書化された手順で処理されたか試験する。
 - 4) 必要な時、成分は顕微鏡で調べられる。
 - 5) 汚染混入物に関する検査を行う。
 - 6) 微生物汚染の可能性があるとき、そのための検査を行う。
- e) 規格値に合致する容器は承認を受けたのちにリリースされる。

211.86 : Use of approved components, drug product containers & closures

211.87 : Retesting of approved components, drug product containers

211.89 : Rejected components, drug product containers

211.94 : Drug product containers

- a) 製品の容器は、製品の安全性純度に敏感であってはならない。
- b) 容器は予想される外的要因から保護されている。
- c) 発熱性物質除去の試験方法などが文書化されている。

Subpart F : Production and Process Control

211.100 : Written procedures ; validation

- a) 製造、プロセス管理に関する手順が文書化されている。
- b) 手順書は多くの管理機能により履行される。

211.101 : Charge-in of components

- a) 製法手順書は識別法強度純度などを含む。
- b) 製剤製造の原材料は適切に計量され測定され分割される。
 - 1) 成分コード名を付ける。
 - 2) 受領管理番号を付ける。
 - 3) 新容器での重量・測定を付ける。
 - 4) バッチ名を付ける。
- c) 計量、再分割は、適切に監督される。
 - 1) 各成分は、QC から出荷される。
 - 2) 重量はバッチ製造記録に則り訂正される。
 - 3) 容器は適切に識別される。
- d) 各成分を一人がバッチに加え、他者が確認する。

211.102 : Calculation of yield

211.105 : equipment identification

- a) 貯蔵容器は常に識別可能の状態にする。
- b) それぞれのバッチ製造について主要設備識別を可能にする。

211.110 : Sampling & testing of in-process materials and drug products

- a) バッチ製造の一貫性の確保のための手順の文書化
 - 1) 錠剤あるいはカプセル重量の変動
 - 2) 崩壊時間
 - 3) 均一性確保のための混和の妥当性
 - 4) 溶解時間および速度
 - 5) 溶液の透明性、均一性、pH
- b) 有効な中間規格値は製剤規格値と一貫性があること。
- c) 中間体についても識別強度品質純度等試験し承認をえる。
- d) 廃棄される中間体は検疫下で同定管理される。

211.111 : Time limitation on production

211.113 : Control of microbial contamination

- a) 無菌の必要のない物質への微生物汚染を防ぐ手順の文書化
- b) 無菌の必要のない物質への微生物汚染を防ぐ手順の文書化

211.115 : Reprocessing

- a) 再処理バッチに関する手順の文書化
- b) QC チェック承認なしに再処理することの禁止。

Subpart G : Packaging and Labeling Control

- 211.122 : Packaging and Labeling Control criteria (梱包とラベル添付された物質の取扱に関する規定)
- 211.1125 : Labeling issuance (ラベル添付の発行に関する規定)
- 211.130 : Packaging and labeling operation (梱包とラベル添付作業に関する規定)
- 211.132 : Tamper-resistant packaging requirement for OTC human drug product
(不正開封された OTC 医薬品に関する取扱規則)
- 211.134 : Drug product inspections (梱包とラベル添付された物質の検査に関する規定)
- 211.137 : Expiration dating (梱包とラベル添付された物質に有効期限を表示することに関する規定)

Subpart H : Holding and Distributing

- 211.142 : Warehousing procedures (剤型物の倉庫保管方法に関する規定)
- 211.150 : Distribution procedures
 - a) 最も長く貯蔵された剤型物がどこに最初に配布されるかの手順の文書化
 - b) 配布先が容易に決定されるようなシステムの文書化

Subpart I : Laboratory Control

- 211.160 : General requirement
 - a) すべての手順は担当部門でドラフト化され、QC の承認を受ける。
 - b) 試験対照品 (コントロール)
 - 1) 文書化された受け入れ規格値に一致するか否かの決定
 - 2) 中間体検査での、文書化された試験手順書に一致するか否かの決定
 - 3) 原薬での、文書化された試験手順書に一致するか否かの決定
 - 4) 装置・機器の較正
- 211.165 : Testing and release for distribution
 - a) 製剤は、試験され、最終規格値に合致しなければならない。
 - b) 製剤が微生物フリーであることを示す試験があること。
 - c) 試験サンプリング、案は文書化されていること。
 - d) 合格判定基準は適切な規格値と統計的品質管理基準に合致していること。
 - e) 試験の正確性、感度、特異性が確立されていること。
 - f) 規格値に合致しない製剤は拒絶されること。
- 211.166 : Stability testing
 - a) 安定性を評価する試験予定表が次の事項を含む。
 - 1) サンプルの大きさ、試験間隔
 - 2) 貯蔵条件
 - 3) 信頼性のある試験方法
 - 4) 市販される形態での容器に入れられた原薬の試験
 - 5) 再構成した製剤の試験
 - b) 有効期限を決めるための適切な数のバッチの製剤の試験

- c) 同毒療法薬に関する規定
- d) アレルゲン抽出物はこの規定から除外される。

211.167 : Special testing requirement

- a) 無菌製剤の試験方法
- b) 眼科軟膏の試験方法
- c) 徐放製剤の試験方法

211.170 : Reverse samples (予備サンプル)

- a) 予備サンプルは通常の試験の2倍量必要とする。
 - 1) 原薬は有効期限が過ぎてから1年間保存する。
 - 2) 放射性製剤の原薬について
 - i) 放射性製剤の有効期限が3か月以内のとき、3か月保存。
 - ii) 放射性製剤の有効期限が3か月以上のとき、6か月保存。
 - 3) OTC製剤の原薬については、最後の配布から3年間保存。
- b)
 - 1) 原薬は有効期間が過ぎてから1年間保存する。
 - 2) 放射性製剤の原薬について
 - i) 放射性製剤の有効期限が3か月以内のとき、3か月保存。
 - ii) 放射性製剤の有効期限が3か月以上のとき、6か月保存。
 - 3) OTC製剤については、最後の配布から3年間保存。

211.173 : Laboratory animals

211.176 : Penicillin contamination

Subpart J : Records and Reports

211.180 : General requirements

- a) 種々の記録は製剤の有効期間が過ぎてから1年間保存する。
- b) 原材料、製剤、容器に関する記録は有効期間終了後1年間保存。
- c) すべての記録が監査できるようにする。
- d) 記録はコピー、写真、マイクロフィルムなどの形態でも可。
- e) 記録は規格値変更、製造方法変更などの為にも評価される。
 - 1) 合格/不合格の代表的な数のバッチのレビュー
 - 2) 苦情などのレビュー
- f) 製造所責任者に通知する手順の確立

211.182 : Equipment cleaning and use log

211.184 : Component, drug product container, closure, & labeling records

- a) 原材料、製剤、容器の出荷記録
- b) 試験結果
- c) 原材料、製剤、容器の在庫記録
- d) 決められた規格値への一致性に関するレビューの書類
- e) 原材料、製剤、容器で廃棄、拒絶されたものに関する記録

211.186 : Master production and control records

- a) (略)

- b) 基本製造記録は次の事項を含む。
- 1) 製品の名前、長所、投与形態
 - 2) 投与量当たりの原薬の重量
 - 3) 成分の完全なリスト
 - 4) 各成分の重量に関する記述
 - 5) 計算された、成分の過剰に関する記述
 - 6) 理論的重量に関する記述
 - 7) 理論収量に関する記述
 - 8) 製剤容器、梱包に関する記述
 - 9) 完全な製造指針、サンプリング/試験手順、規格値など

211.188 : Batch production and control records

- a) 適正な基本製造計画記録をチェックし、日付を入れてサインする。
- b) 以下の事項を含めることにより各段階の作業報告を完成させる。
- 1) 日付
 - 2) 使用された主要設備とラインの供給元
 - 3) 使用された原材料、物質の供給元
 - 4) 処理中に使用された成分の重量
 - 5) 試験標準記録
 - 6) 使用前後の、梱包ラベル添付作業場の査察
 - 7) 実際の収率と理論値
 - 8) 完全なラベリング管理の記録
 - 9) 製剤容器に関する記載
 - 10) サンプリングの実行に関する記載
 - 11) 各作業を実行し、また監督した者の氏名
 - 12) 調査
 - 13) 試験の結果

211.192 : Production record review

211.194 : Laboratory record

- a) 試験記録は規格、基準に合致した試験の完全なデータよりなる。
- 1) 試験のために受領したサンプルに関する記載
 - 2) サンプルの試験に用いた方法に関する記載
 - 3) サンプルの重量に関する記載
 - 4) 試験より得られたデータの完全な記録
 - 5) 試験に関連して行われた計算に関する記録
 - 6) 得られたデータが標準と比較したときの記述
 - 7) 試験実施者の氏名とイニシャル
 - 8) 試験結果のレビュー実施者（上記と異なる）の氏名とイニシャル
- b) 決められた方法の変更に関する完全な記録の保管
- c) 試験参照物質、試薬溶液などの標準化に関する完全な記録の保管
- d) 試験機器の定期的な較正に関する完全な記録の保管
- e) 安定性試験に関する完全な記録の保管

211.196 : Distribution records

211.198 : 苦情処理に関する規定

Subpart K : Returned and Salvaged Drug Products

211.204 : Returned drug products

211.208 : Drug product salvaging

資料 2-17 21 CFR 1271 CGTP

Subpart D -- Current Good Tissue Practice

1271.145 : Prevention of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases (細胞調製作業を伝染病の伝播を防ぐような方法で行う。)

1271.150 : Current good tissue practice requirements

- a) General (CGTP が求めるところは、HCT/P の生産過程 (recovery、提供者、その選別、処理、貯蔵、ラベル化、梱包、配布) において使用された方法、施設、管理を統括して感染症の伝播を防ぐことにある。
 - b) Core CGTP requirements
 - 1) 施設に関する要件
 - 2) 環境管理に関する要件
 - 3) 設備に関する要件
 - 4) 補給品、詩薬に関する要件
 - 5) リカバリーに関する要件
 - 6) プロセス、及びその管理に関する要件
 - 7) ラベル添付に関する要件
 - 8) 貯蔵に関する要件
 - 9) HCT/P の納入、前配布、配布に関する要件
 - 10) 提供者適格性に関する要件
 - c) 適応要求事項に対する順守
 - 1) Manufacturing arrangement (生産協定)
 - i) 特定の作業にのみ従事する Establishment の場合、その作業に適応される要件を順守する必要がある。
 - ii) 特定の作業に契約のもとに従事している場合には、その Establishment が適応される要件を順守する必要がある。
 - iii) 契約締結前に、その Establishment が本要件を順守していることを確認する必要がある。
 - 2) Establishment は、生産、追跡記録が法令順守していることをレビューする必要がある。
 - 3) 生殖用の HCT/P は本規制の対象とならない。
 - d) CGMP 規定に対する順守
 - e) Where appropriate
- 1271.155 : Exemptions and alternatives
- a) General : 本規制からの免除あるいは代替を申請できる。
 - b) Request for exemption or alternative : 以下の書類とともに CBER に申請する。

- 1) 免除を正当とする説明
- 2) 本規制の内容を満足させる代替案
- c) Criteria for granting an exemption or alternative : 以下の書類が本規制の目的である感染症防止を満足させること。
- d) Form of request
- e) Operation under exemption or alternative
- f) Documentation : それぞれの書類を保管する。
 - 1) FDA の許可した書簡
 - 2) 免除、代替案を実施開始した日付
- g) Issuance of an exemption or alternative by the Director

1271.160 : Establishment and maintenance of a quality program.

- a) General : HCT/P の使用による伝染病伝播を防止し、質を確保するための計画を確立させておくこと。
- b) Functions. 品質確保の計画の機能として以下を含む。
 - 1) コア要件及び 1271 規則の要件に関する手順
 - 2) コア CGTP 要件に関する情報を受領、評価、調査、する機能
 - i) 同一ドナーから HCT/P を採取したことが判明している他の Establishment
 - ii) 同じ HCT/P の生産工程を実施したことが判明している他の Establishment
 - iii) 荷受人に関する情報
 - 3) コア CGTP 要件に関し、再監査などの修正アクションに関する機能
 - i) 影響を受ける HCT/P の同定と処理の説明
 - ii) 修正アクションを必要とした問題点
 - iii) 採用された修正アクション
 - iv) 採用された修正アクションの日付
 - 4) 作業員の適切な教育
 - 5) モニタリングシステムの確立
 - 6) コア CGTP に関して、HCT/P の変質に関する調査
- c) 監査
- d) 電子計算機

1271.170 : 人事

- a) General
- b) Competent performance of functions
- c) 訓練

1271.180 : Procedures

- a) General. コア CGTP に関する手順を確立し保守すること。
- b) Review and approval
- c) Availability. かかる手順書は作業員に容易に利用されること。
- d) Standard procedures 他の施設からの標準手順を採用する時、十分に適応性などを吟味すること。

1271.190 : 施設

- a) General
- b) 施設清掃および衛生
 - 1) 施設を清潔に保つ。

- 2) ゴミ、廃棄物を適切に処置する。
 - c) Operations
 - d) Procedures and records
 - 1) 施設を清潔に保持するための手順書の確立
 - 2) 記録の保持
- 1271.195 : 環境管理とモニタリング
- a) Environmental control HCT/P に汚染、交差感染を起こす恐れがある環境状況のとき、適切に環境状況を管理する。
 - 1) 温度湿度管理
 - 2) 排気、ベンチレーション
 - 3) 無菌操作を行えるように部屋設備を清潔にする。
 - 4) 無菌操作を行える適切な管理
 - b) 監査
 - c) 環境モニタリング
 - d) 記録
- 1271.200 : 設備
- a) General. 感染の伝播拡散を防止するための適切な設備のデザイン設置位置など。
 - b) Procedures and schedules
 - c) Calibration of equipment
 - d) Inspections
 - e) Records
- 1271.210 : Supplies and reagents
- a) Supplies and reagents.
 - b) Reagents
 - c) In-house reagent
 - d) 記録。次の記録を保持しておく。
 - 1) それぞれの試薬、補給品の受取
 - 2) 試薬、補給品に関する試験成績などの証明書
 - 3) 試薬、補給品に関するロット番号など
- 1271.215 : Recovery 汚染感染を行わないように HCT/P を採取する必要がある。
- 1271.220 : Processing and process controls
- a) General. 加工、加工管理する必要がある。
 - b) Pooling. ヒトの細胞、組織をプールしてはならない。
 - c) In-process control and testing
 - d) In-process control and testing
 - 1) 確立された手順があるときは、その方法に従う。
 - 2) 確立された手順でも自施設でも検証する必要がある。
- 1271.226 : 工程の変更
- 1271.230 : 工程の妥当性
- a) General
 - b) Written representation

c) Changes

1271.250 : ラベリング管理

a) General

b) 証明

c) Labeling requirements

1271.260 : 貯蔵

a) Control of storage areas. 以下を防ぐために貯蔵室を管理する。

- 1) 思い込み、混同、交差汚染を防ぐ。
- 2) 不適切に作成された HCT/P が流通されることを防ぐ。

b) 温度管理

c) Expiration date 以下のファクターにより適切な失効期限を定める。

- 1) HCT/P の型
- 2) 保存方法を含めた処理過程
- 3) 貯蔵条件
- 4) 梱包

1271.265 : Receipt, predistribution shipment, and distribution of an HCT/P

a) 受領

b) Predistribution shipment

c) Availability for distribution

- 1) 配送前に生産、追跡記録を総括し、リリース基準に合致することを確認する。
- 2) 検疫中もしくは、汚染され、不適切なドナーから採取され生産された HCT/P を配送させてはいけない。
- 3) 感染防止手順から逸脱されて生産された HCT/P を配送させてはいけない。

d) Packaging and shipping

e) Procedures. 上記 a から d までの活動について文書化しておかなければならない、以下の項目を含む。

- 1) HCT/P の同定と、Establishment の識別
- 2) それぞれの活動とその結果
- 3) 活動の日付
- 4) 活動の対象となった HCT/P の量
- 5) 荷受人の名称など、HCT/P の処理

f) Return to inventory

1271.270 : 記録

a) General

b) 記録管理システム

c) 保持の方法

d) 保持の期間

e) 契約および合意書

1271.290 : 追跡

a) General

b) System of HCT/P tracking

- 1) 追跡システムを確立しておく必要がある。

- i) ドナーから荷受人まで
 - ii) 荷受人からドナーまで
- 2) 生産過程の一部に関与する Establishment の場合でも、他の Establishment が確立した追跡システムに参加する。
- c) 明瞭な識別コード
 - d) Tracking from consignee to donor
 - e) Tracking from donor to consignee or final disposition
 - f) Consignees
 - g) 硬膜提供者に関する特別の要求事項
- 1271.320 : Complaint file
- a) Procedures
 - b) Complaint file
 - c) Review and evaluation of complaints

資料 2-18 Guidance for Industry: CGMP for Phase 1 Investigational Drug

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070273.pdf>

I. 序

II. 背景

A. Statutory and Regulatory requirement

B. Guidance (ガイダンス)

III. Scope (適応範囲)

- a) 対象となる治験薬：組み換え、非組み換え治験薬、ワクチン治験薬、アレルギー治験薬、診断薬、血漿由来治験薬、血液由来治験薬、遺伝子治療治験薬、異種動物細胞移植を含む体細胞治療治験薬
- b) 除外される治験薬：ヒト細胞もしくは組織医薬品 (PHS Act 361 対応)、医療器具の承認に係わる製品等に関する臨床試験 P2 及び P3 試験に使用する治験薬、承認医薬品

IV. 法令準拠のためのガイダンス

本ガイダンスでは、P1 試験用の治験薬製造の際に、CGMP の要件に準拠するために用いるアプローチについて概説するものである。品質管理 (QC) に関しては、以下の要件を満たすことによって、P1 試験における QC 手順を遵守することができる。

- ・明確に文書化された手順
- ・適切に管理された設備
- ・検査を含む製造過程で得られた、正確、一貫して記録されたデータ

多くの技術や資源を利用することによって、CGMP に適合することが容易になる。例えば、

- ・ディスプレイの設備や製造補助装置の使用により清掃の負担を軽減する。
- ・包装済みの注射用水 (Water For Injection : WFI) や、滅菌済み容器の使用。
- ・空気清浄度を確保するため閉鎖系の処理を使う。
- ・治験薬の製造や試験検査のために、委託または共有の製造施設や研究室を使用する。

治験薬の品質に悪影響を与える可能性のある製造環境がもつ危険性に関して、十分に検討することを推奨する。例えば、以下のことを推奨する。:

- ・特定の潜在的な危険性を明らかにするために、製造環境の評価を行う。
- ・製造過程に入る前と製造期間中を通じて、研究用製品の品質を保ち危険性を最小化するための適切な行動を取る。

以下に、特定の領域の CGMP に関するいくつかの勧告を挙げている。

V. Recommended CGMP for PI Investigational Drugs

A. Personnel : 作業従事者は、教育、訓練、経験を積む必要がある、また Q に精通してなければならない。

B. QC Function (QC 機能)

- ・製剤の構成材の品質を調査する責任
- ・作業、試験、承認手順の評価と承認の責任
- ・出荷・廃棄決定に関する責任
- ・予期せぬ事件、過誤の調査、是正処置に関する責任

C. 施設及び設備

- ・十分なスペースと清浄な環境
- ・適切な照明、換気、暖房設備
- ・適切な冷却、配管、洗浄、衛生設備
- ・汚染、交差汚染防止のための適正な空気処理システム
- ・治験薬を汚染させないように適正に管理された設備

D. Control of Components and Containers and Closures (原材料、容器、栓の管理)

製剤の製造に使われる原材料について、文書化された手順書によって管理され、原材料の品質劣化、汚染を防止するように取り扱い保管することが重要である。記録として残すべき事項としては、納品日、出荷量、出荷者の名前、原材料のロット番号、保管条件、および有効期限などである。それぞれの原材料について、承認基準を設定することが推奨される。それぞれの原材料のロットごとの分析証明書などを確認去ることが推奨される。また原材料に関する書類が不十分の場合には、試験検査することが望ましいし、製剤原薬の各バッチに対し、検証的同一試験を行うことが望ましい。

E. Manufacturing and Records (製造および記録)

製剤の製造と以下の条項を含む製造手順書に従って行うことが推奨される。

- ・使用される原材料、設備、作業手順に関する検査記録、製造記録
- ・次バッチで適応される手順や工程の変更記録およびその論理的根拠
- ・微生物学的管理記録

F. Laboratory Control (試験管理)

1) Testing :

製造工程の中で行われる分析試験は、再現性がなければならず、また、一定の管理された状況で手順書に従って実施されることが望ましい。記録を保持する。製剤の同一性、質、純度などを評価し、それらは承認基準に適切に適合している必要がある。試験設備は、試験結果の信頼性を確保するために適切な間隔で較正され文書化された手順書で管理される必要がある。各製造バッチの大代表サンプルを試験終了後または IND 申請取り下げ後 2 年間保管管理することが推奨される。

2) 安定性 :

製剤の代表サンプルの安定性を臨床試験の期間実施することが望ましい。

G. 梱包とラベル添付および配送 :

製剤が保管出荷される場合、適切に梱包されなければならないし、取り違えを防止するためにラベル

の添付と保管作業の整備を推奨する。配送の際には、添付ラベルに記載されている条件で処置する。治験医師への配送記録は十分に追跡可能な程度に詳細に行う。

H. Recordskeeping（記録保管）：

製造者は、製造過程での質と作業に関する完全な記録を保管することが推奨される。

- ・ 機器の保守点検と校正記録
- ・ 製造記録および関連する分析試験の記録
- ・ 配布記録
- ・ QC 職務に関する記録
- ・ 成分材料に関する記録
- ・ 逸脱と調査
- ・ 苦情

VI. SPECIAL MANUFACTURING SITUATIONS（特殊な製造の事情）

A. Multi-Product Facility（多製品施設）：

一つの治験薬は、いかなる時も隔離された区域や部屋で生産されることが推奨される。適切な清掃や管理手順が的確に行われる場合には、同じ区域部屋で他の製品の製造あるいは検査を含む多数の目的で使用しても差し支えない。このとき、取り違えの防止、汚染防止に配慮しなければならない。さらに、品質管理として、前回使用した原材料の除去、クリーニング、特有の目印を付けるなどの手順が含まれ、実施された管理が有効に機能していることを定期的に評価することが推奨される。

B. 生物製剤、生物工学的製剤

1) 一般的考察：

生物製剤では、品質属性の変化を識別したり、観察された品質属性の変化が安全性に及ぼす影響を予測することが困難である。P1 試験を開始する際には、必要に応じて同等の治験薬を再度製造できるように、適切な試験法とともに、製造方法を適切に制御し文書化すること、サンプルを保管することが重要である。

安全性に関連する機能（ウイルス除去、弱毒化、低温殺菌など）を備えた設備が意図された通り機能していることを保証するための適切な設備の認定と管理が行われることを推奨する。

2) Adventitious Agent Control（外来性媒介体の管理）：

製造時の環境について外来性病原体からの汚染について考慮を払うことは非常に重要である。特に、感染性微生物遺伝子組み換え動植物、ウィルスワクチン、遺伝子治療ベクターを含む治験薬を製造する際には、更なる注意を払う必要があり、P1 治験薬を製造する前に FDA 担当官と相談することを推奨する。多品目製造施設では、更なるクリーニングと試験の手段が講じられなければならない、可能な限り、使い捨て器具を使用することを推奨する。このような施設では、交差汚染を防止、以前使用した物を取り去る手順を確立すべきである。

3) Gene Therapy and Cellular Therapy Product（遺伝子治療および細胞治療）：

遺伝子治療製剤や細胞治療製剤の場合、製造様式は広く多様であるため、製造者は管理をさらに追加するか、あるいは専門的な管理が適切かどうかを考察すべきである。細胞治療薬の場合、利用できる材料の量が限られているため、サンプルを保存することが不可能な場合があるかもしれないが、その製造法を採用した根拠が治験薬に関する記録に含まれることを推奨する。これらの製品の製造法は独特なので、製品の安全性と質を確保するために製造能力をモニターすることが重要である。治験薬製造に複数のバッチが使われるとき、製造者は定期的に性能レビューを行うことを推奨する。

C. Sterile Products/ Aseptically Processed Products (無菌物/無菌処理製品)

- ・層流式無菌ワークステーションの使用
- ・無菌状態を確認するためのシミュレーションを実施
- ・無菌状態を確認するためのモニタリングの実施
- ・適宜ワークステーションを消毒する
- ・層流式無菌ワークステーションの中の物品が流れを妨げないことの確認
- ・層流式無菌ワークステーション内でのグローブの消毒と交換
- ・未滅菌物品をワークショップに持ち込む前に表面を消毒する
- ・無菌性維持のためすべての手順を文書化
- ・検体が無菌試験を干渉しないことの文書化
- ・微生物と菌体内毒素の汚染防止された設計の材料を用いて無菌操作を行う
- ・教育訓練
- ・無菌操作用器具が用途に適切かどうかの確認と較正、記録保存
- ・無菌材料成分や使い捨て器具の使用を裏付ける文書を作成保存
- ・QCが無菌性に関する製造記録をレビューしたことを確認して治験薬を出荷
- ・最終製品の出荷承認は無菌検査による条件に合致するまで行わない

VII. Glossary

資料 2-19 Guidance for Industry : Cooperative Manufacturing Arrangement for Licensed Biologics (CDER, CBER / FDA : 2008 年 11 月 発行)

I. Scope

生物製剤の製造のためには、高度で、特殊な技術、設備を必要とするために、生物製剤の製造過程の或る一部を担当するような会社が数多く現れるようになってきた。その結果として、製造会社は、製剤の開発及び製造の柔軟性を可能にするために、製造の分担、委託に興味を抱くようになった。

それゆえに、FDA は、PHS351 条のもとに製造販売を許可されている生物製剤に関する、Cooperative Manufacturing Arrangement のための指針を発行する。

この指針は、柔軟な製造協定の必要性が増大してきたことに対応するための許可戦略として、CDER, CBER がどう考えているかを示したものである。

II. Introduction

PHS351 条に基づき、FDA は臨床上安全で有効な生物製剤に対して製造販売を許可する権限、及び製造設備を販売前査察を行う権限を付与されている。ここで、PHS 法、FDA の生物製剤規則により、Manufacturer (製造者) は次のように定義される。

Manufacturer :

法的な個人あるいは実体であり、製造販売の許可申請者で、そこでは 21CFR210, 211, 600, 680, 820 などの条項で規定されている product and establishment standards への遵守の責任を負うものであるが、製造者は、製造過程での重要なステップの製造設備を有しているとは限らない。

Manufacture（製造）：

製造とは、充填、試験、ラベリング、包装、貯蔵などのステップも含めての製剤の製造に関連するすべてのステップを意味する。

Manufacturer は、BLA で示される製剤の製造に関し、その責任を実証する必要がある。

度々、生物製剤の製造に関する適切な監督管理は、保有、稼働されてきた施設の単一の製造者により実施されてきたが、FDA は、単一以上の数の製造者により製造されるような選択肢を許容するものであり、このような選択肢としては、short supply, divided manufacturing, contract manufacturing などの協定が考えられる。

III. SHORT SUPPLY ARRANGEMENTS

21CFR601 項に基づき、もし製品が不足している時には、生物製剤の認可された製造者（licensed manufacturer；認可製造者）は、出発原料、部分的に製造された種類の製品を、認可されていない施設から入手することができる。ただし、次のような条件が満足されている必要がある。

- ・ 認可を受けていない場所での製造が、被許諾者（licensee）への発送のためへの、原材料、部分的に製造された製品に限定されていること。
- ・ 認可されていない施設の名称、立地が FDA に登録されていること。
- ・ 認可製造者は、申請書を提出し、その中で、製造に含まれる生物体の必要性が異常に増大しているため、あるいは製造目的に必要なソースが欠乏しているために製品の供給が欠乏していることを説明すること。
- ・ FDA は、認可製造者の説明に同意できることを確認すること。
- ・ 認可製造者は、査察、試験あるいはほかの手段を通して、認可されていない施設で製造されたものが、適応される規則に完全に順守されて製造されることを保証すること。

供給不足の規定の適応は制限されており、通常は、許諾された製剤が不足するとか、必要性が増えるという事は異常なことなので製造はまれにしか行われぬ、などの異常な環境で用いられる。この規定で得られる原材料物質としては、

- ・ アレルゲン抽出物の原材料物質
- ・ 希少な抗体を含んでいるヒト血漿の特異な型
- ・ 抗蛇毒素、抗毒素を製造するための毒素
- ・ 回収された血漿
- ・ 血液銀行試薬を作成するために用いられる許可されていない赤血球
- ・ ヒト以外の動物で作られる物質

原材料物質供給者は FDA 査察の対象になる。

Short supply arrangements 協定に入りたい認可製造者は、要求される製造過程情報および基となる BLA の確約書を提出するか、BLA に書かれている承認された申請書の変更を CDER あるいは CBER に BLA に届け出なければいけない。

IV. DEVIDED MANUFACTURING ARRANGEMENTS

Divided Manufacturing とは、全体として生物製剤を製造することを認可されている二つ以上の製造者が共同して一つの生物製剤の製造に参加する協定を指す。

A. General :

Divided Manufacturing 協定を希望する製造者は、最初の BLA 申請書あるいはその付録の中で、それぞれの会社の役割を明記することが望まれる。また、申請書およびその付録の中には、それぞれの施設で行われるステップが明記されまた最終製剤、中間体で使用されるラベリングをも含んでいることが望ましい。

これらの提案を認めるかどうか FDA が決めるポイントとしては；

- ・ 認可された製造工程、規格との一致性
- ・ 中間体の同等性
- ・ 製造者が輸送の間、中間体の安定性を証明できるかどうかの能力
- ・ 中間体および最終製剤の標識 (label) および標識化 (labeling) の妥当性

Divided Manufacturing に参加しているそれぞれの認可製造者は、その製剤の製造、試験、あるいは規格での変更点に関する提案を FDA に通知すること、またそのような製造者は、協定に参加している他の製造者に変更点の申請を通知すること。

B. Recordkeeping Requirement : CGMP 規則にのっとり、記録保存の義務を有する。

C. Labeling :

それぞれの協定に参加している製造者の名前、住所、許可番号を包装ラベル、あるいは容器ラベルに記載する。この際、FDA は次の点に留意することを望む。

- ・ 包装の外側に張り付けるラベルの中に、最終用法用量様式の製造者、および副作用を報告する製造者の名前、住所、許可番号を記載すること
- ・ 添付文書のなかに、Divided Manufacturing に参加しているすべての製造者の名前、住所、許可番号を記載すること

許可された中間体は、その先の製造に使用することが許可されるので、“further manufacturing” の字句を加えておく事。

V. SHARED AND CONTRACT MANUFACTURING ARRANGEMENTS

製造許可を求めている生物製剤製造者は、法的な所有権のある Establishment ではすべての作業を実行できる能力を持っていない場合があるので、原料から最終製剤工程、包装、ラベリングまでのすべての作業を一貫して生物製剤を製造しないと決断するとき、許可の申請者は一つあるいはそれ以上の製造者と SHARED OR CONTRACT MANUFACTURING 協定を追求するかもしれない。

A. Shared Manufacturing Arrangement :

本協定は、二つ以上の製造者が製造の限定された局面を許可され責任をもつが、どちらも化合物のすべての局面で許可されていないケースである。典型的な例としては、一つの製造者は中間体に責任を持ち、他の製造者は最終製剤に責任を持つ。

1. General :

参加する製造者は限定的な製造過程を実行し、他の製造者と協定して 21CFR600 の条項で規定される項目に準拠することの責任を負う。協定に参加し、重要な物質の製造を実行（あるいは実行の責任を有する）する製造者は、この協定により別個の製造許可交付の対象とみなされる。

物質の安全性、純度、有効性に影響を与え、FDA が別個の製造許可交付の対象とみなす重要な製造ステップの一例としては、

- ・ 製造のための inoculation of vessels or animals
- ・ 細胞培養による製造とその特性
- ・ 発酵とそのハーベスト
- ・ 単離
- ・ 精製
- ・ 物理的・化学的修飾
- ・ 血液、血液成分の要求される感染症に対する試験
- ・ 献血者の採用と、献血猶予登録の整備

最終製剤の純度、統一性に重要ではあるが、別個の製造許可交付の対象として保障されない製造工程としては

- ・ 血液感染症試験以外の化学的・生物学的試験
- ・ 製剤工程
- ・ 滅菌充填
- ・ 凍結乾燥
- ・ ラベリング

Shared Manufacturing Arrangement を締結しようとする製造者は 21CFR207 などの条項に従い FDA に登録する必要がある。

2. BLA :

それぞれの製造者は、21CFR601 に従い、製造施設、業務に関する BLA を別個に FDA に提出する必要がある。その BLA は、次の要求項目を満足させるものである必要がある。

- ・ 参加する製造者の製造および試験の範囲
- ・ 規格値
- ・ 貯蔵、発送条件
- ・ 製造方法
- ・ 安定性データ
- ・ 検査のために使われるロット番号
- ・ 製造者の物質に付随するラベリング

(更に、Intermediate products, Final Products に分けて BLA を提出する時の FDA からの留意点が記載されている。)

3. Responsibility of Each Participating Manufacturer :

SHARED MANUFACTURING ARRANGEMENT に参加する製造者は、その製剤の製造、試験、あるいは規格での変更点に関する提案を FDA に通知すること、またそのような製造者は、他の協定に参加している製造者に変更点の申請を通知すること。

Recordkeeping Requirement を順守すること。

4. Labeling :

協定に参加し、製造認可されている製造者の同定を含む項目をラベリングに含める事。

B. Contract Manufacturing Arrangement

ここで、Contract Manufacturing Arrangement とは、認可製造者が他の製造者と契約を取り交わし、認可製造者への業務として、契約製造者が、物質の製造の全部あるいは一部を実行する場合を意味する。例として、要求されている血液感染症試験、血液及びその成分に関する試験などがあげられる。

1. Responsibility of License Manufacturer : 以下の責任を有する。

- ・ 物質の安全性、純度、効力
- ・ 物質の製造が BLA あるいは CGTP, CGMP などに準拠していることの保証
- ・ Product and Establishment standards との準拠の保証

Product and Establishment standards は、次の項目を満たす。

- ・ 物質の譲渡および製造過程の規格値
- ・ 不都合な経験の記録、生物物質逸脱記録、医療機器報告システム
- ・ 製造および工程管理
- ・ 製造工程および製造施設への変更点に関する報告
- ・ マスター製造記録および管理記録の整備、および機器マスター記録および機器の経歴記録の整備
- ・ 試験、リリースのための条件など試験室管理
- ・ リリースしない場合のプロトコールとサンプルの寄託
- ・ ラベリング
- ・ 設備施設に対し CGMP が引き続き機能していることを保証するシステム
- ・ 環境モニタリング
- ・ 血液およびその成分の感染症試験
- ・ 従業員への教育

契約製造者は、製造施設に関する変更などに関し、許可製造者と情報を共有し、認可製造者はそれらの変更点を FDA に通知する義務がある。

2. Responsibility of Contract Manufacturer

契約製造者は FDC Act を順守する必要がある。

契約製造者の施設は FDA の査察の対象となり、21CFR207 などに準拠して業務を行う必要がある。

認可製造者は、契約場所が法令に準拠していることを保証しなければならないので、フロアプラン、設

備の検証、そのほかの情報にアクセスできる必要がある。認可製造者では、契約施設からの逸脱、不満、不測の事態などの情報を受け取る手順が適切に機能している必要がある。

契約製造者は、すべての試験、研究の結果が認可製造者に伝わっているとみなされている。認可製造者は、法令および Establishment standard への準拠に関しすべての責任を肩代わりするものであり、従って、認可製造者は施設が適応される標準に準拠することを保証しなければならない。両者間の契約は、通常、定期的に契約製造施設が準拠しているかどうかを評価する手順が含まれていなければならない。これらの手順としては、記録、製造逸脱、欠陥、定期的査察などをレビューすることなどが含まれる。

認可製造者は、FDA への提出時から契約製造指定区域が CGMP 法令に準拠していることおよび査察の対象であることを留意しなければならない。認可製造者は、FDA 査察結果のリストが契約者と共有できることの保証を契約者から得ておく事を FDA は推薦する。

契約製造者の CGMP 準拠違反などがあった場合、認可製造者にたいする認可取り消しなどのアクションとみなされる。

契約協定がある場合、認可製造者の BLA/追捕には次の点を記載すること。

- ・ 物質の安定性、契約施設への、およびからの発送の方法
- ・ それぞれ参加する製造者の責任
- ・ 契約製造者の名前、住所、許可番号
- ・ 契約で適応される標準作業手順のリスト

契約製造者が認可製造者にすべての情報を提出したくない時は、その契約は Shared Manufacturing Arrangement とみなされる。

3. Master Files (省略)

4. Labeling (省略)

第3章 欧州

資料 3-1 EudraLex Volume 1 – EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use の記載内容

Directives
Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
Directive 2009/53/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2009 amending Directive 2001/82/EC and Directive 2001/83/EC, as regards variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products
Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC
Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use
Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
Directive 2008/29/EC of the European Parliament and of the Council of 11 March 2008 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the implementing powers conferred on the Commission
Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products
Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials
Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products
Council Directive 89/105/EEC, of 21 December 1988, relating to the transparency of measures regulating the pricing of medicinal products for human use and their inclusion within the scope of national health insurance systems
Regulations
Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency
Directive 2008/29/EC of the European Parliament and of the Council of 11 March 2008 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the implementing powers conferred on the Commission
Regulation (EC) No 219/2009 of the European Parliament and of the Council of 11 March 2009 adapting a number of instruments subject to the procedure referred to in Article 251 of the Treaty to Council Decision 1999/468/EC with regard to the regulatory procedure with scrutiny Adaptation to the regulatory procedure with scrutiny – Part Two
Council Regulation (EC) No 297/95, of 10 February 1995, on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Council Regulation (EC) No 2743/98 of 14 December 1998 amending Regulation (EC) No 297/95 on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Commission Regulation (EC) No 494/2003 of 18 March 2003 amending Council Regulation (EC) No 297/95 on the fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Council Regulation (EC) No 1905/2005, of 14 November 2005, amending Regulation (EC) No 297/95 on

fees payable to the European Medicines Agency
Commission Regulation (EC) No 312/2008 of 3 April 2008 amending Council Regulation (EC) No 297/95 as regards the adjustment of the fees of the European Medicines Agency to the inflation rate
Commission Regulation (EC) No 249/2009 of 23 March 2009 amending Council Regulation (EC) No 297/95 as regards the adjustment of the fees of the European Medicines Agency to the inflation rate
Commission Regulation (EC) No 540/95, of 10 March 1995, laying down the arrangements for reporting suspected unexpected adverse reactions which are not serious, whether arising in the Community or in a third country, to medicinal products for human or veterinary use authorized in accordance with the provisions of Council Regulation (EEC) No 2309/93
Commission Regulation (EC) No 1662/95, of 7 July 1995, laying down certain detailed arrangements for implementing the Community decision-making procedures in respect of marketing authorizations for products for human or veterinary use
Commission Regulation (EC) No 2141/96, of 7 November 1996, concerning the examination of an application for the transfer of a marketing authorization for a medicinal product falling within the scope of Council Regulation (EEC) No 2309/93
Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products
Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts “similar medicinal product” and “clinical superiority”
Commission Regulation (EC) No 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) No 2309/93
Commission Regulation (EC) No 2049/2005, of 15 December 2005, laying down, pursuant to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council, rules regarding the payment of fees to, and the receipt of administrative assistance from, the European Medicines Agency by micro, small and medium-sized enterprises
Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council
Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use
Communication from the Commission - Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies
Commission Regulation (EC) No 658/2007 of 14 June 2007 concerning financial penalties for infringement of certain obligations in connection with marketing authorisations granted under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council
Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products
Miscellaneous
Council Decision 75/320/EEC, of 20 May 1975, setting up a Pharmaceutical Committee
Council Directive 78/25/EEC, of 12 December 1977, on the approximation of the laws of the Member States relating to the colouring matters which may be added to medicinal products
Council Directive 90/219/EEC, of 23 April 1990, on the contained use of genetically modified micro-organisms
Council Directive 98/81/EC of 26 October 1998 amending Directive 90/219/EEC on the contained use of genetically modified micro-organisms
Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate

release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC
Council Regulation No (EEC) 1768/92, of 18 June 1992, concerning the creation of a supplementary protection
Commission Communication on parallel imports of proprietary medicinal products for which marketing authorizations have already been granted
Commission Communication 94/C 82/04 on the implementation of the new marketing authorization procedures for medicinal products for human and veterinary use in accordance with Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 and Council Directives 93/39/EEC, 93/40/EEC and 93/41/EEC, adopted on 14 June 1993
Commission communication on the Community marketing authorisation procedures for medicinal products
Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 Rev. 2 of October 2003) adopted by the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) and by the Committee for Veterinary Medicinal products (CVMP)
Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29(1) and (2) of Directive 2001/83/EC
Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies

資料 3-2 REGULATION (EC) No 1394/2007 の部分訳

REGULATION/EC/1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation/EC/726/2004

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf

(序文)

- (1) 細胞および分子生物学における科学の発展により、遺伝子治療、体細胞治療、組織工学的治療などの先端医療が生まれてきた。この分野は、ヒト疾患の治療として新しい機会を提供しようとしている。
- (2) 先端医療医薬品は、ヒト疾患を治療予防する性格を有し、またその免疫学的、薬理的、代謝学的により生理学的機能を回復、修復、正常化させるためにヒトに投与される。このような医薬品の製造、配布、使用を規定する規則は、公衆衛生の安全サイドに立っていないなければならない。
- (3) 遺伝子治療、体細胞治療、組織工学的治療などは、Directive 2001/83/EC で定義されるが、組織工学的製品については法律的に定義されていないのが現状である。製品が生きた細胞・組織に基づいている場合、薬理的、免疫学的、代謝学的作用が基本的作用として考えられる必要がある。製品が完全に生きていない材料でつくられて、医薬品の定義に合致しない時、このような製品は定義からして先端医薬品でないことを明確にしておかなければならない。
- (4) Directive 2001/83/EC によれば、組み合わせ医薬品/医療機器がどちらの規則により規定されるかを決めるベースは組み合わせ製品の基本的な作用様式によるものである。しかしながら、生きている細胞・組織を含む組み合わせ先端医薬品の複雑性から特別のアプローチが必要になってくる。これらの製品に対して、細胞・組織の薬理的、免疫学的、代謝学的作用が組み合わせ製品の基本的作用様式であると考えられるべきである。このような組み合わせ製品は本規則によって規定される。
- (5) 先端医薬品の新規性、複雑性および技術の特殊性から、特別に調整され、調和された規則が必要になってきている。それにより製品の域内移動が自由になりかつ生物工学分野での域内市場の効率的な運用が保障される。

- (6) 本規則は Directive 2001/83/EC に新たな条項を追加することになる。この規則の範囲は MS の市場で展開されることが意図され、また共同体の一般的な製薬法に則った工業的工程により生産され先端医薬品について規定するものである。先端医療製品が特定の規格値で非定常的に生産され、医師だけによる専門的な責任の下に生産された同一の国の病院内で使用され、患者個人の医学的処方やカスタムメイド治療に準拠できるように使用されている時、このような先端医療製品は本規則で規制されることはない。
- (7) 先端医療製品に関する EC 域内の規則は、共同体の MS でなされる決定、たとえば、胚性幹細胞、動物細胞などの特殊なヒト細胞使用基準などについて妨げるものではない。また、これらの細胞を含む、また由来した医薬品の販売、供給を禁止、制限するような国内法の適応に影響するものでない。
- (8) この規則は Charter of Fundamental Rights of the European Union で反映されるような基本的権利とその基本精神を遵守するものである。また、Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine に関して Council of Europe Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being を考慮に入れたものである。
- (9) 現在、共同体で規定されているすべての生物学的製剤は、EC 中央許認可の対象であり、製品の品質、安全性、効果に関する単一の科学的評価は、EMA で最も高度な基準で実施される。この手順は、先端医療製品に関してもまた、EMA で評価されるなど、その手順は EC が定める手法が強制的に適応され、それによりこれら域内の医薬品の科学的評価が高度なレベルで行われることが保障され、また患者個人および医学専門家の評価などにおける秘密が保持されて域内市場がこれらの革新的技術にアクセスすることを可能にしている。
- (10) 先端医薬品の評価には、非常に特殊な能力を必要とし、それは伝統的な薬剤学分野を超える物で、生物学と医療機器などほかの分野での境界領域をカバーするものでもある。この理由から、委員会、Committee for Advanced Therapies (CAT) を設立し、先端医薬品の安全性、効力に関して意見の原案を作成し、ヒトで使用するために EMA による最終的な認可を待つというのは適切なことである。加えて、この委員会は能力の範囲内で特殊な技術を要する医薬品の評価について相談を受ける事になる。
- (11) (CAT に関する考え方の説明)
- (12) (CAT に関する考え方の説明)
- (13) 先端医薬品についても他の生物化学的医薬品と同じような規制対象である必要がある。しかしながら、質・安全性・効力を証明するのに必要な質・前臨床・臨床のデータの形、量などの技術的要件が非常に特殊である。一方これらの要件は遺伝子治療、体細胞治療医薬品に関しては Directive 2001/83/EC に記述されているが組織工学的医薬品に関してはまだ確立される必要がある。これは、急速に発展する科学技術に対応するような科学的な柔軟性をもつ手順により達成されるであろう。
- (14) Directive 2004/23/EC は、ヒト細胞・組織に関して寄贈、取得、試験、処理、保存、貯蔵のための質および安全のための標準を定めている。この規則は、2004/23 から逸脱するものではなく、むしろ追加要件として補完するものである。先端医薬品がヒト細胞・組織を含む場合は、2004/23 は寄贈、取得、試験に関するものだけ適応するものであり、その他の件に関しては本規則により規定される。
- (15) ヒト細胞・組織の寄贈に関して、提供者、被提供者の匿名性、提供者の利他主義、提供者/被提供者間の連帯感などが尊重されるべきである。基本原則として、先端医薬品の細胞・組織は自発的かつ無償の提供者から取得されるべきである。MS は、ヒト細胞および組織の提供に公共および非利益セクターが強く関与するよう必要なあらゆる手段を講じるべきである。というのは自発的かつ無償のヒト細胞・組織の提供は高い安全性基準に寄与し、よってヒトの健康の保護に貢献することができるからである。

- (16) 先端医療医薬品に関する治験は Directive 2001/20/EC に則って包括的な基本と倫理要件の下に実行されるべきであるが、GCP ガイドラインおよび製造承認あるいは輸入の要件を定める Directive 2005/28/EC もまた、先端医療の技術的特性に合わせた規則によって適用されるべきである。
- (17) 先端医薬品の製造は、GMP の基本に則って行われるべきであるが、必要に応じて、これら製品の特殊な性質に合わせて変更すべきである。さらに、特に製造工程の特殊な性格を反映させて先端医薬品に特化したガイドラインが作られるべきである。
- (18) 先端医療医薬品は、医療機器あるいは活性のある埋め込み可能な医療機器を含んでいるかもしれない。これらの医療機器は、Directive 93/42/EEC および Directive 90/385/EEC に則った要件に合致して、質と安全の適切なレベルが保障されていなければならない。医療機器部分あるいは埋め込み可能医療機器の部分に関する評価の結果は、本規則に則って行われる当局の組み合わせ先端医療の評価によっても承認されていなければならない。
- (19) 製品特性の要旨、ラベリング、包装、概要書に関する Directive 2001/83/EC による要件は、先端医療医薬品の技術的特殊性に適応していなければならない。これらの規則は、先端医薬品を製造する際の細胞・組織の由来が何なのかについて、患者が知る権利を満足させていなければならないが、また提供者の匿名性も尊重されなければならない。
- (20) 効力と有害反応のフォローアップは先端医療医薬品の規則に於いて重要な側面である。申請者は販売承認申請書において、どのような対策が考慮されてフォローアップが保障されているか詳細を記述すべきである。公共衛生の基盤から正当化されている所では、販売承認所持者は先端医療医薬品に関連したリスクを対象にして適切なリスク管理システムを動かしていることが要求される。
- (21) 本規則を実施するために、当局あるいは理事会はガイドラインを作成する必要がある。MS 当局あるいは産業界など関連する全ての団体による公聴会を開催すべきで、それによりこの領域での限られた専門家を一か所に集めてバランスの取れた議論を行うことができる。GCP/GMP に関するガイドラインは迅速に作られるべきで、好ましくは、この規則が効力を発揮する最初の年に作られるべきである。
- (22) 患者と、製品およびその出発物質の完全な追跡可能性を可能にするシステムは先端医療医薬品の安全性をモニターするために必須である。そのシステムの確立および維持は Directive 2004/23/EC に記載されている追跡可能性の要件との互換性および首尾一貫性を保証するような方法で実施されなければいけない。追跡可能性システムはまた、Directive 95/46/EC の個人情報の保護及びそのようなデータの自由な動きに関する条項を尊重しなければならない。
- (23) この領域では科学が急速に進化するので、先端医療医薬品の開発に取り組む際に、承認後の活動をどうするのかなどを含む当局からの助言が得られるようにすべきである。インセンティブとして、そのような助言に対する料金は、中小規模の企業に対しては最小限であるべきである。
- (24) 当局は、遺伝子、細胞・組織に基づいた製品が先端医療医薬品の定義に合致するかどうか、科学的勧告を与えられるように強化されるべきである、それにより医療機器と化粧品の境界領域に関する質問等にも回答を与えることが可能となる。The Committee for Advanced Therapies (CAT) は、そのような助言に関して重要な役割を果たすべきである。
- (25) 先端治療医薬品の質および非臨床安全性を証明するのに必要な研究はしばしば、中小規模の企業で行われる。このような研究を行うインセンティブとして、販売承認申請とは別に、Agency がデータを評価し保証するシステムが導入されるべきである。たとえその証明書に法的拘束力がなくとも、このようなシステムは同じデータを基にした将来の臨床試験の申請および販売承認の申請に対する評価を促進することを目的とすべきである。
- (26) 科学的技術的発展を考慮するために、EU 理事会は、先端医療医薬品の販売承認申請、製品特性の要

約書、ラベリング、包装、添付文書に関する要件の必要ないかなる変化にも対応できるように強化されるべきである。理事会は、予想される方策に関連する情報を遅滞なく関連団体が利用できるよう保証すべきである。

(27) 経験が蓄積されてから、この規則の履行に関する報告についての条項が設定されるべきである。特に認可された先端医療医薬品の異なった形態に注意が払われなければならない。

(28) この領域における国際的な経験とともに、組織工学に関する Scientific Committee for Medicinal Products and Medical Devices の意見、および European Group on Ethics in Science and New Technologies の意見が考慮されている。

(29) (本規則の実行と Council Decision 1999/468/EC との調整に関する記述)

(30) (他の Regulation, Directive との調整に関する記述)

(31) Directive 2001/83/EC、Regulation/EC/726/2004 は修正される。

CHAPTER 1 対象と定義 (SUBJECT MATTER AND DEFINITION)

Article 1: 対象 (Subject matter)

本規則は先端治療医薬品に関する承認、監督、医薬品副作用に関する特別規則を定めるものである。

Article 2: 定義 (Definitions)

1. (再生医療医薬品および関連語の定義で、他の報告書に一括して纏めてある)
2. 製造物が生きている細胞・組織を持っている時、これらの細胞・組織の薬理学的、免疫学的、代謝学的作用はこの製品の基本的作用様式とみなされる。
3. 自己あるいは同種細胞・組織を両方持つ先端治療医薬品は同種の使用目的とみなされる。
4. 組織治療医薬品の定義になるような製品は組織工学的製品とみなされる。
5. 次の定義になる製品は、遺伝子治療医薬品とみなされる。
 - 体細胞治療医薬品あるいは組織工学的製品
 - 遺伝子治療医薬品

CHAPTER 2: 販売承認の要件 (MARKETING AUTHORISATION REQUIREMENTS)

Article 3: 寄贈、取得、試験 (donation, procurement and testing)

先端医療医薬品がヒト細胞・組織を含んでいる時、この製品の寄贈、取得、試験、は Directive 2004/23/EC に準拠して行われる。

Article 4: 臨床試験 (clinical trials)

1. 遺伝子治療、体細胞治療医薬品に関する Directive 2001/20/EC の Article 6 (7)、Article 9 (4)、(6)の条項は組織工学的製品 (tissue engineered) にも適応される
2. 理事会は、当局と相談したのち、先端医療医薬品に特化した GCP ガイドラインを作成する

Article 5: GMP (Good Manufacturing Practice)

理事会は、当局と相談したのち、先端医療医薬品に特化した GMP ガイドラインを作成する

Article 6: 医療機器に限定される事項 (Issues specific medical devices)

1. 組み合わせ先端治療医薬品の一部を形成している医療機器は Directive 93/42/EEC の Annex I の必須要件を適合してなければならない
2. 先端医療医薬品を構成する活性のある、移植可能な医療機器は、Directive 90/385/EEC, Annex 1 の要件に合致していなければならない

Article 7: 医療機器を含む先端医療に限定された要求事項 (Specific requirements for advanced therapy medicinal products containing devices)

Regulation/EC/726/2004, Article 6 (1)の医療機器、世帯物質、スキャフォールドから構成される先端医療医薬品の承認申請に関する要件に加えて、申請書には製品の物理的特性/性能および製品のデザインの方法に関する説明が記述されている必要がある。

Chapter 3: 販売承認に至る手順 (MARKETING AUTHORISATION PROCEDURE)

Article 8: 評価手順 (Evaluation procedure)

1. CHMP は、先端医療医薬品に関して規定されているあらゆる科学的評価に関しては、CAT に助言を求めること。CAT は、再審査の際にも相談を受ける。
2. CHMP における最終的な承認に対するドラフト意見を作成するときには、CAT は科学的コンセンサスを得るのに最大の努力し、コンセンサスに達しない時は、そのメンバーの多数意見を採用する。
3. CAT のドラフト意見を自身の委員会の委員長および CHMP 委員長に送付する。
4. 先端医療医薬品に関する科学的意見に関して、CHMP と CAT が一致しない時は、CHMP は、その差異に関して詳細な説明を添付すること。
5. 当局は、上記申請に対し特化した手順書を作成すること。

Article 9: 組み合わせ先端医療製品 (Combined advanced therapy medicinal products)

1. 組み合わせ先端医療医薬品に関して、このような製品はすべて当局の最終評価の対象になる。
2. 先端医療医薬品の販売承認申請には、Article 6 での必須要件との適合性に関する証明が含まれていなければならない。
3. 組み合わせ先端医療医薬品の販売承認申請には、医療機器に関する Directive 93/42/EEC 及び Directive 90/385/EEC に則り、公認機関による評価が含まれていること。当局は、その評価の結果を尊重するが、評価に関する追加情報を求めることがある。この場合には公認機関は、一ヶ月でその情報を提出すること。申請者がそのような評価の結果を含めていない時には、CTA が必要ないと判断しない限り、当局は関連のある公認機関から適合性について意見を求める必要がある。

Chapter 4: 製品特徴の概要、ラベリングと概要書 (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, LABELLING AND PACKAGE LEAFLET)

Article 10: 製品特徴の概要 (Summary of product characteristics)

先端医療医薬品の製品特徴の概要書は、Annex II に記載の情報を含んでいること。

Article 11: 包装外部と直接のラベリング (Labeling of outer/immediate packaging) (省略)

Article 12: 限定された直接の包装 (Special immediate packaging) (省略)

Article 13: 概要書 (Package leaflet) (省略)

Chapter 5: 承認後の要件 (POST-AUTHORISATION REQUIREMENTS)

Article 14 : 製造承認後の効力、有害事象、リスク管理のフォローアップ

(Post-authorization follow-up of efficacy and adverse reactions, and risk management) (省略)

Article 15 : 追跡可能性 (Traceability) (省略)

Chapter 6 : 誘因 (INCENTIVES) (省略)

Article 16 : 科学的助言 (Scientific advice)

Article 17 : 先端医療分類に対する科学的推奨 (Scientific recommendation on advanced therapy classification)

Article 18 : 品質証明と前臨床 (Certification of quality and non-clinical data)

Article 19 : 販売承認費用の削減 (Reduction of the fee for marketing authorization)

Chapter 7 : 先端医療に関する委員会 (COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPIES -CAT-)

Article 20 : 先端医療に関する委員会 (Committee for Advanced Therapies)

1. CAT は当局内に設置する。
2. Regulation/EC/726/2004 の規定が CAT に適応される。
3. 当局の長は、CAT と当局の他の委員会、特に CHMP、希少疾患委員会、他のワーキンググループなどとの調整を保証すること。

Article 21 : 委員会の組織 (Composition of the Committee for Advanced Therapies)

1. 次のメンバーにより構成される。
 - (a) 5 つの MS から選ばれた 5 名、あるいはそれぞれの MS から推薦された CHMP からの 5 名。これらの 5 名は CHMP によって任命される。
 - (b) MS のそれぞれの対応する局から選ばれる 1 名と CHMP から任命される 1 名の補充要員
 - (c) 臨床医から選ばれる 2 名と 2 名の補充要員
 - (d) 患者団体から選ばれる 2 名と 2 名の補充要員
2. CAT のメンバーは先端医療医薬品における科学的な能力経験によって選出される。また、医療機器、組織工学、遺伝子治療、細胞治療、生化学、外科、医薬品安全性、危険管理、倫理などの諸分野をカバーしバランスのとれたものである必要がある。少なくとも 2 名の要員と 2 名の補充者は、医療機器の分野で経験を持っている必要がある。
3. CAT のメンバーは任期 3 年で、会議には専門家を同席させることができる。
4. CAT はメンバーの中からチェアマンを選び、任期は 3 年、延長は一回。
5. すべてのメンバーの氏名、科学的素養については当局によって公開される。

Article 22 : 利害関係 (Conflicts of interest)

CAT のメンバー及び補充者は生命工学、医療機器の分野で経済的利害関係を持っていないこと。

Article 23 : 委員会の業務 (Tasks of the Committee for Advanced Therapies)

- (a) CHMP による先端医療医薬品に対する最終承認のために、品質、安全性、効力に関するドラフト意見を作成し、その製品の開発中に発生したデータに関して助言する。
- (b) 製品が先端医療医薬品の定義に入るかどうかアドバイスする。
- (c) CHMP の要望により、メンバーの科学的専門領域での医薬品で、その質、安全性、効力などについてアドバイスする。

- (d) 当局の長、あるいは理事長の要望に応じて先端医療医薬品に関する質問に対してアドバイスを
する。
- (e) 本規則の目的を満足するための書類作成に、科学的観点から協力する。
- (f) 理事会の要望により、先駆的な医薬品あるいは治療の発展に関して共同体に科学的能力、アドバ
イスを与える。
- (g) そのほか、本規則に記述されている手続きに関する科学的アドバイスを行う。

Chapter 8 : 一般および最終条項 GENERAL AND FINAL PROVISIONS (省略)

Article 24 : 付属書類の適応 (Adaptation of Annexes)

Article 25 : 報告書およびレビュー (Report and review)

Article 26 : 委員会手順 (Committee procedure)

Article 27 : Regulation/EC/726/2004 の修正 (Amendments to Regulation/EC/726/2004)

Article 28 : Directive 2001/83/EC の修正 (Amendments to Directive 2001/83/EC)

Article 29 : 移行期間 (Transitional period)

Article 30 : 効力の発行 (Entry into force)

Annex I : Manipulations referred to in the first indent of Article 2(1) (c)

Annex II : Summary of product characteristics referred to in Article 10

Annex III : Labeling of outer/immediate packaging referred to in Article 11

Annex IV : Package leaflet referred to in Article 13

資料 3-3 欧州臨床試験指令 DIRECTIVE 2001/20/EC

- (1) 市場販売の承認申請にあたっては製造物についての検査および臨床試験の結果に関する詳細を記述
した文書を含む資料を添付することを要件とする。
- (2) 臨床試験の実施に際しての基本原則は、人権および人間の尊厳が保護されることで、前臨床試験で
の毒性学的実験に基づくリスク評価、倫理委員会と、個人データ保護に関する規則によって、保証さ
れる。
- (3) 臨床試験についての法的な同意を与えることができない人々には、特別な保護が与えられなければ
ならず、原則としては、このような人々は研究に組み入れてはならない。しかし、小児に利用可能な
治療を改善するためには小児を臨床試験の対象に含むことも必要である。この目的のために求められ
る臨床試験は、可能な限り最善の保護を与える条件においてのみ、実施することができる。このため、
臨床試験の対象となる小児の保護のための基準が設けられる必要がある。
- (4) 認知症や精神疾患などの同意能力を欠く人々を臨床試験に組み入れる場合には、さらに厳格な原則
に基づかなければならないが、この事が必要な場合には、いかなる臨床試験への参加についても患者
の法的代理人の文書による同意が必要である。
- (5) 法的代理人の概念は、各国法令に依拠する。
- (6) 最適な健康保護を達成するためには、陳腐化したあるいは重複する試験は、実施すべきでない。
- (7) EMEA が医薬品の許認可、監督に関する業務を行うが、このような医薬品には、遺伝子治療または細
胞治療を意図する製造物を含む。欧州委員会が市販承認を与える前に、EMEA による市販承認の根拠と
なる臨床試験結果およびそれらの実施された方法についての完全な詳細の記述が必須要件となる。
- (8) 関係加盟国ごとに (倫理委員会の) 1 つの意見を採用することにより、臨床試験の参加者の福利を脅

かすことなく、特定の施設がその試験への参加を拒否する可能性を排除することもなく、試験開始の遅延を減じることができる。

- (9) 臨床試験の内容、開始、終了についての情報は、試験が行われている加盟国および他のすべての加盟国にも入手が可能でなければならない。そこで、欧州データベースが設置される必要がある。
- (10) 臨床試験の運営は数多くの参加者と実施施設が組み入れられ、複数の加盟国にまたがって実施される。試験開始と実施の規則に関する手順、遂行のための要件は、加盟国間で相当に異なっている。円滑な臨床試験の実施のためには明確で透明性のある手順を確立し、関係当局によって共同体内の臨床試験の効果的な調整を促すための環境を整備することによって、臨床試験の行政規則を簡潔なものとし調和させることが必要とされる。
- (11) 原則として、倫理委員会の採決が好意的で、当局が不許可としてない場合、実施許可は暗示的な形態で与えられ臨床試験を開始できるものとすべきである。ただし、特別に複雑な問題を喚起する例外的なケースにおいては、明示的な文書による許可が必要とされるべきである。
- (12) 治験薬 [investigational medicinal product, 「IMP」] については、GMP の原則が適用されなければならない。
- (13) 治験薬 (IMP) のラベル表示についての特別な規定が設けられなければならない。
- (14) 製薬企業が参加しない、研究実施者による非商業的な臨床試験で、治験薬が市販承認を得ており、かつ、市販承認において特定される適応の範囲内の特性を持つ患者に対して実施される場合には、IMP の試験におけるラベリングは、簡潔な規則に準拠すべきである。
- (15) GCP 基準の遵守を立証し、これを確認するための査察は、必要不可欠である。
- (16) 臨床試験の参加者は、個人情報、厳格に守秘を保って取り扱われ、公開されないという条件のもとに、査察され精査されることについて同意していなければならない。
- (17) (個人データの加工と自由な移動に関する個人情報保護について)
- (18) 臨床試験を即座に中止することを確保するために、有害事象をモニタリングするための規定を設ける。
- (19) 本指令の承認に関する手順

Article 1: 適用範囲 (Scope)

1. 医薬製造物を用いて、人を対象とする、多施設試験を含む臨床試験を実施する際に特有の規定、特に GCP の履行と関連する規定を確立する。この指令は、介入を伴わない試験については適用しない。
2. GCP とは、臨床試験の計画、実施、記録、報告について遵守されなければならない、一連の要求事項で、試験の対象者の権利、安全、福利が保護され、試験結果の信頼性が確保される。
3. GCP の原則およびそのガイドラインが採用されなければならない。
4. 生物学的利用能および生物学的同等性の試験を含むすべての臨床試験が、GCP に則って実施される。

Article 2: 定義 (Definition)

(a) 「臨床試験」 [clinical trial]

1 つ以上の IMP について、その安全性、有効性を確認する目的で、臨床的、薬理的、その他の薬物動態学的効果を検討すること。また、有害反応を同定し、吸収、分布、代謝、排泄を検討することを意図して行われる、人を対象とするあらゆる研究をいう。

(b) 「多施設臨床試験」 [multi-centre clinical trial]

1 つの研究計画書に沿って、複数の施設で実施される臨床試験。

- (c) 「非介入的試験」〔non-interventional trial〕
医薬品が、市販承認の条件に従う通常の方法で処方される研究。患者を特定の治療戦略に割り付けることが試験の研究計画書によって前もって決定されることがなく、通常の診療行為の範囲内にある。
- (d) 「治験薬」〔investigational medicinal product(s) : IMP〕
臨床試験において試験対象となる、または対照として用いられる、薬剤としての剤形を持つ活性物質またはプラセボ。すでに市販承認を得ているものであっても、承認を得たものとは異なる剤形で、または承認されていない適用で、または承認された剤形の追加情報を得るために、使われる場合を含む。
- (e) 「スポンサー」〔sponsor〕
臨床試験の開始、管理、および/または出資に責任を持つ個人、企業、機関または組織。
- (f) 「研究実施者」〔investigator〕
試験を実施することを加盟国により合意された専門職に従事する、医師その他の者。
- (g) 「研究者概要書」〔investigator's brochure〕
IMP またはそれを人に投与する研究と関連する製剤についての、臨床および非臨床データを編纂したもの。
- (h) 「研究計画書」〔protocol〕
試験の目的、計画、方法、統計学的事項、研究組織について記載した文書。
- (i) 「対象者」〔subject〕
IMP または対照薬の投与を受ける者として臨床試験に参加する個人。
- (j) 「インフォームド・コンセント」〔informed consent〕 (以下、IC と略す)
同意を与えることができる人、または同意を与えることができない人の場合はその法的代理人が、臨床試験の本質、意義、意味、危険を適正に伝えられた後に、臨床試験への参加を自由意思で決定すること。
- (k) 「倫理委員会」〔ethics committee〕
加盟国において、臨床試験に参加する対象者の権利、安全、福利を保護し、その保護を公的に保証することに責任を持つ、臨床試験の計画書、研究実施者の適切性、設備の適切性、IC 等についての意見を述べる。
- (l) 「査察」〔inspection〕
臨床試験に関連するとみなし、文書、設備、記録、質保証の手順、その他の資源を、公的に調査する行為。
- (m) 「有害事象」〔adverse event〕
医薬製造物を投与された患者または臨床試験の対象者に起こるあらゆる望ましくない出来事。
- (n) 「有害反応」〔adverse reaction〕
投与された治験薬に関連する、望ましくない、かつ、意図されていない反応。
- (o) 「重篤な有害事象または重篤な有害反応」
〔serious adverse event or serious adverse reaction〕
死亡、生命を脅かす、入院もしくは入院延長を要する、持続的で重篤な障害もしくは能力の喪失、または先天異常もしくは出産時の障害をもたらすような、あらゆる望ましくない医学的事象もしくは効果。
- (p) 「未知の有害反応」〔unexpected adverse reaction〕
その性質や重篤度が適正な製品情報と一致しない有害反応

Article 3: 臨床試験の対象者の保護 (Protection of clinical trial subjects)

1. 本指令は、臨床試験の対象者の保護について、国内規定に反することなく、そこに特定される手順および時間的尺度が本指令と矛盾することのないように適用されなければならない。IC を与えることのできない個人を乱用することから保護するための細則を実施していない加盟国は、それを採択しなければならない。
2. 臨床試験は、特に、次のような場合にのみ着手することができる。
 - (a) 臨床試験は、倫理委員会および/または管轄する当局が、試験の対象者および患者にとって、予測可能な危険と不都合が、期待される益に見合うものであることを正当化するという結論に至った場合にのみ開始することができる。
 - (b) 臨床試験の対象者、またはその人が IC を与えることができない場合にはその法的代理人が、試験の目的、危険、不都合、および実施の条件について理解する機会が与えられ、いつでも試験参加を取りやめる権利があることを伝えられている。
 - (c) 対象者の身体的、精神的統合性、プライバシーについての権利、および対象者のデータが保護される権利が、保障されている。
 - (d) 臨床試験の対象者、またはその人が IC を与えることができない場合にはその法的代理人が、臨床試験の特質、趣旨、意味、および危険について情報を与えられた後に文書による同意を与えている。
 - (e) 研究実施者とスポンサーが責任を果たすための保険または補償が用意されている。
3. 対象者に与えられる医学的ケアおよび対象者に代わってされる医学的意志は、適切な資格ある医師または歯科医の責任である。
4. 対象者は、追加情報を得たい場合の連絡先を伝えられなければならない。

Article 4: 未成年者についての臨床試験 (Clinical trials on minors)

未成年者についての臨床試験は、他のすべての規定に加えて、以下の場合にのみ行うことができる。

- (a) 両親または法的代理人の IC が得られている。
- (b) 未成年者は、未成年者についての経験あるスタッフから、臨床試験について、その危険と益について、情報を与えられている。
- (c) 自分の意見を持ちおよび与えられた情報を評価することができる未成年者による、臨床試験への参加拒否もしくは参加中止の明示的な意思は、どの時点であっても、研究実施者によって考慮される。
- (d) 損失補填以外の誘引や経済的勧誘がない。
- (e) 患者集団にとって直接の利益が臨床試験から得られ、かつ、その試験が IC を与えることができる人を用いての臨床試験で得られるデータを立証するために欠かすことができないものであること。加えて、そのような研究が、未成年者が患う臨床的狀態に直接に関係しているか、または、未成年者についてのみ実施できるような特質のものである。
- (f) 対応する医薬品庁の科学的ガイドラインが遵守されている。
- (g) 臨床試験が、痛み、不快感、恐れ、疾患または成長段階と関連する他のあらゆる予測可能な危険を最小化するように計画されている。危険の閾値および苦痛の程度は、特別に定義され継続的に監視されている。
- (h) 小児科の専門家が参加する倫理委員会、または、小児科領域の臨床的、倫理的および心理学的問題についての助言を得た後の倫理委員会で、研究計画書が承認されている。
- (i) 患者の益は常に科学と社会の益に優先する。

Article 5 : 法的な IC を与えることができない成人を用いての臨床試験

法的な IC を与えることができない者の場合は、IC を与えることができる者について規定される要件すべてとそれらの要件に加えて、以下の場合にのみその者を臨床試験に組み入れることができる。

- (a) 法的代理人の IC が得られている。
- (b) 法的な IC を与えることができない者が、臨床試験の危険と益について、情報を与えられている
- (c) 自分の意見を持ちおよび与えられた情報を評価することができる未成年者による、臨床試験への参加拒否もしくは参加中止の明示的な意思は、どの時点であっても、研究実施者によって考慮される
- (d) 損失補填以外の誘引や経済的勧誘がない。
- (e) IC を与えることができる人を用いる臨床試験で得られるデータを立証するために欠かすことができず、かつ、同意能力を欠く成人が被っており、生命を脅かし衰弱させる臨床的症状に直接関連している。
- (f) 臨床試験が、痛み、不快感、恐れ、および疾患または成長段階と関連するあらゆる予測可能な危険を最小化するように計画されている。危険の閾値および苦痛の程度は、継続的に監視されている。
- (g) 当該の疾患および患者集団の専門家が参加する倫理委員会、または、当該の疾患および患者集団の臨床的、倫理的および心理学的問題についての助言を得た後の倫理委員会で、研究計画書が承認されている。
- (h) 患者の益は常に科学と社会の益に優先する。
- (i) IMP が、危険に見合う益を患者にもたらすか、または危険が全くないと期待できる根拠がある。

Article 6 : 倫理委員会 (Ethics committee)

1. 臨床試験を実施する為に、加盟国は倫理委員会の設立と運営の為に必要な手段を採らなければならない
2. 倫理委員会は、臨床試験が開始される前に、求められたいかなる事柄についても、意見を述べなければならない
3. 倫理委員会は、意見を作る際に、特に以下のことを考慮する。
 - (a) 臨床試験の適切性と試験デザイン
 - (b) Article 3 で求められる、予測される益と危険の評価が十分なもので、結論が正当化できるかどうか。
 - (c) 研究計画書
 - (d) 研究実施者および支援スタッフの適切性
 - (e) 研究者概要書
 - (f) 設備の質
 - (g) 同意説明文書の記載および IC を取得するための手順の適切性と完全性、および、IC を与えることができない人々についての研究については第 3 条に規定される特別な制限に対応した正当性。
 - (h) 臨床試験に起因すると考えられる障害もしくは死亡に対する補償または損失補填が用意されているかどうか。
 - (i) 研究実施者とスポンサーが責任を果たすための補償または損失補填
 - (j) 研究実施者と対象者への報酬もしくは損失補填の額およびその方法、およびスポンサーと実施施設の間の契約に関する必要事項
 - (k) 対象者募集の方法
4. 本条の規定にも関わらず、加盟国は第 9 条の目的のため任命された当局が (h) (i) および (j) に関する事項について検討し意見を呼べる責任があると決定することができる。
5. 倫理委員会は、正当な申請を受けてから申請者および当該当局に対して吟味の上での意見を述べるまで

の日数を最大 60 日間としなければならない。

6. 倫理委員会は、意見を述べるべき申請を吟味する期間内に、申請者から提供された情報に対し補足情報を 1 回に限り求めることができる。
7. 第 5 項に記載される 60 日間という期間は、遺伝子治療、体細胞治療、または GMO [genetically modified organization] を含む医薬品の場合以外は、延長が許されてはならない。これらの例外については、最大 30 日間の延長が許される。これらの製品については、当該加盟国における規制と手順に準拠したグループもしくは委員会による協議の期間中、上記の 90 日間からさらに 90 日間延長することができる。異種細胞治療の場合は、許可までの期間に制限を設けてはならない。

Article 7: 1つの意見 (Single opinion)

加盟国は、1つの加盟国の領域内における多施設臨床試験については、倫理委員会の数に関わりなく、その加盟国において1つの意見を採用できるようにするための手順を設けなければならない。2つ以上の加盟国における多施設臨床試験について、その臨床試験に関与する各々の加盟国において1つの意見が採用されなければならない。

Article 8: 詳細なガイドライン (Detailed guideline)

欧州委員会は、倫理委員会の意見を求める申請書式と文書について、また個人データ保護のための適切な安全措置と関連して、詳細なガイダンスを作成し公布する。

Article 9: 臨床試験の開始 (Commencement of clinical trial)

1. 加盟国は、臨床試験の開始にあたって本条に記述された手続きが遵守されるよう必要な施策を講じなければならない。スポンサーは、倫理委員会が承認の意見を発行する、および加盟国において関与する当該機関が不許可の理由をスポンサーに対して通知している限り、臨床試験を開始してはならない。これらの決定に至る手続きは、スポンサーにより並行して、あるいは並行せずに執り進めることができる。
2. 臨床試験を開始する前にも、スポンサーは、臨床試験を実施しようと計画する加盟国当局に、許可を求める申請をしなければならない。
3. 加盟国の当局がスポンサーに対して不許可の見解を通知した場合、スポンサーは、申請の内容を1回に限り変更することができる。スポンサーが申請の変更を適切に行えなかった場合は、申請は却下されたものとみなされ、臨床試験を開始することはできない。
4. 当局が許可申請を検討する際には、60日を超過してはならない。当局はスポンサーに対してこの期間が終了するよりも前に、不許可の見解を持っていないことを通知することができる。第6項に規定する医薬製造物を用いる臨床試験についてのみ例外的に最大30日間の延長が許される以外は、延長を許してはならない。これらの製造物については、関係加盟国の規制と手順に準拠しグループもしくは委員会の審議を経る場合には、この90日間の延長期間をさらに90日間延長することができる。異種細胞治療については許可に要する期間に時間制限を設けてはならない。
5. 第6項にも関わらず、遺伝子組み換え産物、モノクロー抗体、遺伝子組み込み細胞などの未承認医薬製造物、およびその他に、その活性成分が人もしくは動物由来の単一もしくは複数の成分である医薬品、または、人もしくは動物由来の生物学的成分を含む医薬品、または、製造にそのような成分を用いる医薬品などについては、臨床試験の開始前に、文書による許可を求めることができる。
6. 遺伝子治療、異種細胞を含む体細胞治療、および遺伝子組換え生物を含むあらゆる医薬品については、それを用いる臨床試験の開始の前に書面による許可が要件とされなければならない。対象者の生殖細胞

系の遺伝子改変をもたらす遺伝子治療の試験は実施してはならない。

7. この許可は、遺伝子組換え微生物についての 1990 年 4 月 23 日 EU 理事会指令 90/219/EEC9) および遺伝子組換え生物の環境への放出についての 1990 年 4 月 23 日閣僚理事会指令 90/220/EEC10)にも関わらず、公布される。
8. 欧州委員会は加盟国との審議に基づき、以下の点について詳細なガイダンスを作成する。
 - (a) IMP の品質と製造、あらゆる毒性学のおよび薬理学的試験、研究計画書および IMP についての研究者概要書を含む臨床的情報に関して、第 2 項に規定される申請の内容および書式
 - (b) 研究計画書に相当の変更が加えられる場合、変更の提案の提出方法と内容
 - (c) 臨床試験終了の告知

Article 10: 臨床試験の実施

ここに規定される手順に準拠して実施中の臨床試験を変更することができる。

- (a) スポンサーは、臨床試験を開始した後に研究計画書の変更を行うとき、変更が相当以上のものである場合、加盟国の当局、倫理委員会に対して、変更の理由と内容を通知する。倫理委員会は、変更を受理した日から最大 35 日以内に、意見を述べなければならない。倫理委員会が承認の意見を述べ、加盟国の当局が変更を許可しないという見解を示していないのであれば、スポンサーは、変更後の研究計画書に沿って臨床試験を続行しなければならない。上記以外の場合には、スポンサーは不許可の見解を重視しそれに応じて変更の提案を研究計画書に適合させるか、さもなければ変更の申請を取り下げなければならない。
- (b) (a)にも関わらず、新たな出来事が対象者の安全性に影響を及ぼす恐れがある場合、スポンサーと研究実施者は、緊急な危険から対象者を保護するための適切な緊急安全手段を採らなければならない。スポンサーは、新たな出来事と採られた手段について直ちに当局および倫理委員会に通知しなければならない。
- (c) 臨床試験の終了後 90 日以内に、スポンサーは加盟国または関与する加盟国の当局および倫理委員会に対して、臨床試験が終了したことを通知しなければならない。

Article 11: 情報交換 (Exchange of information) (省略)

Article 12: 試験の差し止めまたは違反行為 (Suspension of trial and infringement) (省略)

Article 13: IMP の製造および輸入 (Manufacture and import of IMP)

1. 加盟国は、IMP の製造または輸入に関する許認可について、適切な施策を採らなければならない。申請者は、許可を取得するためには、少なくとも Article 21 に規定される手順、要件に準拠しなければならない。
2. 加盟国は、製造・輸入許可事業者が、販売する医薬製造物に関する法令についての指令 75/319/EEC11) に準拠し、本条第 3 項に特定される義務を遂行することに特化して責任を持つ有資格者 (qualified person: QP) を恒久的かつ継続的に少なくとも 1 名を確保するための適切な手段を講じなければならない。
3. 加盟国は、指令 75/319/EEC で規定される QP が、以下を確実にすることに責任を持つことを確保するように、あらゆる適切な手段を講じなければならない。
 - (a) IMP が加盟国内で製造される場合に、医薬品についての GMP の原則とガイドラインを設定した指令 91/356/EEC12) の要件に準拠して製造され検査されていること、製造物特定ファイルおよび情報がこ

の指令の第9条に準拠して通知されたこと。

(b) IMPが第三国で製造される場合には、製品の個々の1回分が、指令91/356/EECの規定と少なくとも同等のGMP基準に準拠して製造され検査されていること。

(c) 対照薬として使用されるIMPが、第三国において市販承認を得ているものを輸入して用いられる場合であって、それぞれの製品が少なくともGMP基準と同等の条件にて製造されていることを証明する資料が入手できない場合には、製品について、その品質が本指令のArticle 9に基づいて通知される情報に適合することを確保するために必要なすべての適切な分析、試験、検査を実施していること。

4. すべての場合にQPは、製品が本条を満たしていることを証明する登録またはそれと同等の文書を確認しなければならない。

Article 14: ラベル表示 [labelling]	(省略)
Article 15: GCおよびGMP遵守の保証	(省略)
Article 16: 有害事象の通知	(省略)
Article 17: 重篤な有害反応の通知	(省略)
Article 18: 報告についてのガイダンス	(省略)
Article 19: 一般規定	(省略)
Article 20: 科学技術の進歩への適合	(省略)
Article 21: 欧州委員会の手順	(省略)
Article 22: 適用	(省略)
Article 23: 施行	(省略)
Article 24: 適用対象国	(省略)

資料 3-4 ISSCR ガイドライン：幹細胞の臨床試験のためのガイドライン

Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells

December 3, 2008

http://www.isscr.org/clinical_trans/pdfs/ISSCRGLClinicalTrans.pdf

略号

HSRC: Human subject review committee

IC: Informed Consent

ISSCR: International Society for Stem Cell Research

I. 序論

II. 証明されていない商業的幹細胞治療の位置づけ

III. 運営体の責任

1: 幹細胞を含む前臨床、臨床試験が実行される機関は、研究者がこのガイドライン及び他の対応する政策規則を周知することを保証するよう最大の努力をしなければいけない。

2: HSRCは次の項目を含む臨床試験についてレビューをする。

(a) 胚由来あるいは他の多分化能幹細胞からの製品

(b) 胚あるいは体（成人）幹細胞の新規応用性

(c) 確立された治療法以外への応用に使用される造血あるいは他の幹細胞

幹細胞ベースの臨床プロトコールのヒト対象者レビューは幹細胞特異的な科学的倫理的専門知識の協力を求めなければならない。ISSCRは、幹細胞研究の監視委員会のメンバーがヒト対象者レビュー過程でコンサルタントとして使われるかもしれないが、その委員会が別個にレビューを行うことが必要だとは思っていない。

IV. 細胞処理および製造

4.1 材料調達

3: 他家使用の場合は、提供者は書面でICを提出しなければならない、次の点をカバーしていること。

(a) 細胞/細胞系は保存されるかもしれないこと、可能なら、保存期間を特定する。

(b) 提供者は、将来新規用途への同意あるいは追加材料（血液など臨床サンプル）の要請、あるいは情報提供依頼を打診されるかもしれないこと。

(c) 提供者は、感染および遺伝病のためスクリーニングされること。

(d) 提供された細胞は、研究者により遺伝子改変の対象になるかもしれないこと。

(e) 利他的な提供の場合を除いて、提供は移植細胞の被験者の選択に関して制限はないこと。

(f) 留保されている医学的及び他の関連する情報の開示、およびいつ提供者のデータが破棄されるかなどを含む留保されている提供者のプライバシー、秘密などの情報を保護するためのステップに関する説明。

(g) どのような遺伝子解析が行われ、そのように遺伝子情報が取り扱われるかの説明。

(h) 結果としての細胞、細胞系、他の幹細胞由来製品が商業的価値をもっているかどうか、および、施設が研究を実施することによりいかなる商業的知的財産権が発生するかに関する説明。

4: 提供者は、通常の臓器血液寄贈の場合と同じく、感染および遺伝病のためスクリーニングされる事。

5: 幹細胞由来製品の開発の過程で、細胞製品の効力、同一性をしめす代替マーカーの妥当性を検証することが必須である。

6: 可能な場合は、細胞の培養および保存に用いられる動物由来の成分はヒト成分に置き換えるか、化学的に明確になっている成分に置き換えて無用の化学物質生物物質あるいは病原菌を患者に誤って移入してしまう危険性を減らす。

7: 現在のアッセイには限界があることを容認し、研究者と規制当局は細胞培養の間の受認限度内の微小変化のための共通の参照標準を開発するために協力し、細胞治療の安全性と品質を保証し、研究官の比較を容易にするようにしなければならない。

8: 規制および監視の程度は、特定の細胞製品および意図された用途（自己対他家、最小限対高度に処理された、同一源か非同源）によって起こる危険性と比例する。

9: 幹細胞ベース治療への国際的共同および全世界からのアクセス（治験中ならびに臨床介護の標準法が確立した時の間）を可能にするため、細胞の提供、獲得、テスト、コーディング、処置過程、細胞力価の保存、貯蔵、配布に関する適切な品質管理システムを開発する必要がある。臨床応用されようとしている著しく加工された幹細胞（自己あるいは他家にかかわらず）に関して、ISSCRはGMPプロセスを遵守することを勧告し、欲しない細胞からの患者への危険性を最小化する必要がある。

10: 遺伝子修復あるいは遺伝子の修飾を含む細胞療法の場合は、遺伝子治療及び細胞治療の両者に関する規制的ガイドラインを遵守する。

V. 前臨床試験

11：臨床状況、および研究対象となる組織生理の面から可能であれば、常に十分な前臨床研究が必要であり、それにより幹細胞ベースの臨床研究が倫理的にかなったものとなる。同じ細胞を用いて承認および管理された、確実なヒト研究の成果が既に利用可能である場合はこの限りでない。研究者は、小動物モデルで、また、独立したピアレビューあるいは規制レビューによって必要と判断された時は大動物での前臨床細胞治療プロトコルを開発すべきである。

12：臨床試験の間、新たな予測不能な安全性に関する懸念が生じる可能性もあり、前臨床試験研究者と臨床試験研究者のあいだの頻繁な交流が強く望まれる。

[効力]

13：小動物モデルは野生型の細胞あるいは疾患および遺伝子的に修正された幹細胞の移植に使用され、細胞治療によって引き起こされる形態学および機能的回復を評価し、組織回復あるいは修復の生物学的メカニズムを研究するために使用される。小動物研究により、可能性のある細胞治療における投与用量および経路を、また治療効果を得るための最適の年齢、疾患ステージ、および細胞分布、生存、組織の一体化などが評価される。

14：小動物を用いた幹細胞研究と疾患の関係が十分に対応しない時、あるいは骨、軟骨、腱などの構造組織が荷重負担動物で検討される必要がある時などは大動物を用いるべきである。選ばれた大動物モデルは、ヒト疾患および特定の条件を研究するために最適な状態を提供するものでなければならない。

15：ヒト以外の霊長類での研究の必要性についてはケースバイケースで評価されるべきであり、患者での幹細胞およびその前駆細胞の実験的治療応用のために他の方法では得られないような情報を提供してくれることが確信できる場合に実行されるべきである。非ヒト霊長類を使用する全ての研究は、それらの世話や独特の環境要件などに関する専門的知識を有する、資格のある獣医の監督のもとで実行されるべきである。

[毒性]

16：治験に用いられる細胞は、*in vitro* 実験あるいは動物実験（可能なら、臨床的条件及び細胞生理に関する検討を行う）により潜在的な毒性を評価するために当初は厳しく characterize されなければならない。

17：患者への移入のため細胞を委譲する基準は、培養中に獲得する異常の危険性を最小限にするようにデザインされなければならない。

18：癌原性の危険についてはいかなる細胞をベースとする製品についても評価されなければいけない、特に培養で広範に操作された細胞、あるいは遺伝的に修飾された細胞の場合にはリスク評価を行わなければならない。ヒトによる臨床的使用に先立ち、独立した評価機関の指示の下に、全ての当該細胞由来の製品に対する癌原性の危険性に対する明確な評価計画を策定しなければならない。

19：細胞培養および動物モデルを用いて移植される細胞と薬物との相互作用を試験しなければいけない。薬物には、移植後に計画されている免疫抑制剤および基礎疾患を治療するために使用される他の薬剤などが含まれる。

VI. 臨床試験

20：幹細胞をベースとする臨床研究者は；

(a) 以下の評価を行うに当たり、他の研究者および HSRC と協力し、かつ科学的専門知識を共有することにより、彼らに対する支援を行う。

i. 治験に用いられる細胞の生物学的性質

- ii. 細胞が適切な製造基準に従って開発されたかどうか。
 - iii. 安全性、効力を評価するのに用いた動物および他のモデルでの前臨床試験データ
 - iv. 利用可能なら、短期あるいは中期間での安全性事項および長期効果のための継続観察に関する早期臨床データ
- (b) 幹細胞をベースとする治療法の危険性、例えば、細胞の増殖および/あるいは癌の発生、動物由来物質への暴露、ウイルスベクターに関連する危険性、未知の危険性など。
- (c) 幹細胞を用いる治療に参加することの潜在的利益に関して極力明白にする、というのは患者は他の合理的な治療法を受ける資産を持っているかもしれない。IC 過程では、細胞ベースの治療に関して新規性、実験的側面を強調しなければならない。患者が持っているかもしれない治療効果の可能性についての誤解を最小限にすることが重要である。
- (d) 幹細胞研究を行う研究者、スポンサー、研究施設のあいだの財政的および非財政的利害の開示
- (e) 研究対象者の長期の健康に対する効果、および対象者の健康に関するデータの秘密保持に関する事項をモニターする。
- (f) 有害事象の報告のための明快な、タイムリーな、有効な案を示す。
- (g) 起こるかもしれない癌の治療も含めて、毒性に対する治療を準備する臨床計画を提供する。この案は、研究に関連する傷害に対する補償をも含む。
- (h) 研究に参加することにより引き起こされるかもしれない合併症をカバーするための保険保障あるいはその他の適切な経済的、医学的原資が患者にとって利用可能であることを保証する。

VI.1 規制上の監視

- 21: 幹細胞の臨床的応用を含むすべての研究は、公的に支援されているか私的に支援されているかにかかわらず、適切な専門知識を具備するヒト対象者研究監視団体による独立したレビュー、承認、および進行中のモニタリングを義務付けられており、幹細胞研究の特殊な側面と種々の臨床分野での応用性を評価する。このレビューと監視プロセスは、研究機関内、地域、国レベルにかかわらず、また研究者が契約研究機関を使用しているかにかかわらず、研究者から独立したものである必要がある。
- 22: 公式な国家規制がない国では、政府は国、地域、あるいは地方のレベルで幹細胞ベースの治療をモニターする規制の権限を作り上げていくことを ISSCR は強く勧告する。ISSCR は、規制の監視能力を構築することを想定している政府に対しては専門的助言を提供するよう努力する。
- 23: 幹細胞ベース臨床試験のためのピアレビュー工程として、次を評価する適切な専門家を有する。
- (a) 臨床試験に進む基本を作った試験管内、および生体内前臨床試験
 - (b) 治療プロトコルの科学的根拠、計画されているエンドポイント解析の妥当性、統計的考慮、人権保護に関連した疾患特異的事項
- 24: 危険性を同定し減少していかなければならない。また患者に対する潜在的な利益は正確に説明されなければいけないが、過度の期待を与えてはならない。対象者の選択は研究の危険および利益に影響を与えるので、リスクを最小化し、結果を解析する能力を最大化し、個人対象者および社会に対する利益を増大するように対象者を選択しなければいけない。
- 25: 一般原則として、幹細胞ベースのアプローチは既存の治療法に比べて臨床上に優位性があることを目指すものである必要がある。もし有効な治療法が既に存在するなら、幹細胞ベースの治療法に関連する危険性は低い必要があり、また幹細胞ベースの治療法は可能性として、例えば、より良い機能的結果、一生続く薬物療法の副作用に対し単回の処置（細胞移入）、長期間のコストの削減などの利点を提供するものである必要がある。

もし、有効な治療法がなく、疾患の重篤度、すなわち、身体に障害を引き起こし、生命の危険が高いものである場合には、患者に対する幹細胞ベースの治療の危険性については正当化されるであろう。幹細胞をベースとした治療法に関連した、全ての可能性のある有害事象に対する危険性を最小化するために最大の努力が払われなければならない。短期の予後が悪い患者に対して、患者の抱く希望を利用することなく、十分な治療が行われなければならない。

26：臨床研究は、新規な幹細胞を基本とする治療法と、現行で最良の医学的治療方法とを比較すべきである。

27：可能な限り、幹細胞臨床研究に参加する個人あるいはグループは研究の結果から利益を受ける立場であるべきである。グループあるいは個人は正当な理由がない限り幹細胞臨床研究に参加する機会から除外されるべきでない。

28：ICは革新的治療を含む治験の場合には特に手腕が試されるものである。

(a) 新しい幹細胞由来製品は以前にヒトでテストされた事がない事、研究者はそれが期待されるほど有効か否かわからないことを患者に周知させなければならない。

(b) 細胞ベース治療は、多くの薬理学的製品あるいは移植される医学機器とは異なり、患者に対して一生有害事象を引き起こし続けるかもしれない。細胞移植により引き起こされる不可逆性について明確に説明されなければいけない。

(c) 細胞の価値が尊重されるように対象者は細胞のソースを知らされるべきである。

(d) 治験の過程のそれぞれの相において、対象者が理解しているかどうかを確認しなければならない。理想的には、情報について対象者が十分に理解しているかどうかを、同意を得る際に、書類でのテストや口頭でのクイズで評価すべきである。

(e) HSRCは、ICの書類はこれらの治験の不確実性や潜在的危険性を正確に記載し、治験の実験的性質について説明している事を確認する。

29：データのモニタリング計画（独立したデータ安全およびモニタリング工程を含む場合もある）は、全ての治験に対して必要であり、有害事象の報告や進行中の統計解析を加えた統合された最新データはピアレビュー委員会に提出されなければならない。

30：研究からの対象者の離脱は肉体的および心理的な安全を増進するような規則正しい方法で行われるべきである。移植された細胞製品が長期間維持される可能性があり、実験的幹細胞ベース治療の本質に依存して、患者は長期間の健康モニターを受けなければならなくなる場合には、そのような患者のプライバシーのために追加の安全措置を提供しなければいけない。

31：科学的理解を深めるため、研究対象者が死亡した場合には、細胞移植の程度とその形態学的機能的因果関係に関する情報を得るために、部分的あるいは完全な解剖を依頼されるかもしれない。解剖のためのいかなる依頼も文化的および家族の感情を考慮しなければいけない。

32：研究者は、治験への参加者の社会人口統計特性、財政的補償レベル、研究に参加することによる利益と損害に関する程度と本質などに関する実験データの収集を促進すべきである。そのようなデータは医療サービス研究者、および政策立案者にとっても重要であり、将来の治験の運営を改善し、細胞ベースの治療に対する保険補償や承認などの政策決定などに情報を与えるためにこれらの治験で得られた情報を如何に使うか評価することが可能になる。

VI.4 研究結果の公表

33：研究者は肯定的であれ、否定的であれ得られた結果および有害事象の結果を公表しなければいけない。科学的情報の一体性を保証し、高度な専門的行動を推進するために、研究者はその結果をメディアあ

るいは患者支援団体などに報告する前に専門的学会議あるいは雑誌に提出しなければならない。

VII. 幹細胞ベースの医学革新

34： 以下の場合、臨床科学者は正式な治験の状況外で、まだ証明されていない幹細胞ベースの治療を極く少数の患者に提供することができる。

- (a) 次の事項を含む治療に対する書類化されたプラン
 - i. 前臨床試験データに基づく効力と安全性に関する概念の証明を用いて、処置がなぜ成功のチャンスがあるのかを説明する科学的合理性と正当性
 - ii. 既存の治療法でなく、何故、提案されているような細胞療法が試みられるかの説明
 - iii. 移植される細胞の特性とその性質
 - iv. 併用される薬剤、試薬および手術の手順などとともに如何にして細胞が投与されるかの説明
 - v. 細胞治療の有効性および有害事象を評価するための検証およびデータ収集に関するプラン
- (b) 書面化された計画は、提案された治療に既得権益を持たない適切な専門家によるピアレビューを通して承認される。
- (c) 臨床上のまた管理上の指導者は医学的革新を試みる決定をサポートし、また施設は革新的手順に対して責任を有する。
- (d) すべての人材は適切な能力を有し、治療を行う研究機関は適切な施設を有し、ピアレビューおよび臨床の品質管理をモニターする仕組みが整っていること。
- (e) 治療が承認されたものではないことを理解し、治療危険性と利益を理解していることを示せる患者により自発的な IC が提供される。
- (f) 有害事象に対するアクションプランがあり、それは時宜を得た適切な医学的治療と、必要なら心理学的サポートを含むものである。
- (g) 患者が、処置の間に起きるいかなる合併症をもカバーする保険補償あるいは他の経済的および医学的原資を利用可能であること。
- (h) 臨床科学者が、個々の患者から得られた経験を一般化可能な知識へ役立てるために使用するとコミットしていること。これらは次の事を含む。
 - i. 系統的客観的方法により結果を解明する。
 - ii. 否定的結果と有害事象を含む結果報告の計画があり、科学的社会に報告して重大なレビューを可能にする（例として要旨を専門的会議に提出したり、ピアレビュー雑誌に掲載する）。
 - iii. 多くとも数名の患者で治療した後に時宜を得て通常の臨床試験に移行する。

VIII. 社会正義の配慮

35： 規制および監視当局（地域、国、国際的）は評価の中に正義原則に対する考慮を明確に含めるべきである。機能するには次の事を含む。

- (a) 地域共同体、および患者支援団体を公開の討議、委員会代表、および監視委員会に巻き込む。
- (b) 倫理的事項に関する開かれた討議の機会
- (c) 適切な当局による社会正義の配慮の実行

36： 幹細胞研究に関する報告は、科学的に立脚した研究を基にしていなければならない。研究における失敗、有害事象、処置された患者の有意な病状の変化の欠如に関して開示されなければならない。患者支援団体は同じ公開基準に従わなければならない。

37： 個々の政府当局における政策決定には公共の関与があるべきである。そのような協議は包含的で双方

向的であることを目指すべきである。

38 : ISSCR は社会的利益を最大化することを追求しており、次のような考慮を払っている。

- (a) 細胞系の遺伝的多様性をもつ幹細胞コレクションを確立する。
- (b) 研究者間、研究機関間と共同体制を確立し、患者の役割の公平性を最大化し、共同体の能力と社会利益を増大させる。
- (c) 公平性は重要である。アクセスは経済的条件および利害関係者にとって公平と考えられビジネスモデルに依存する。従って ISSCR は、
 - i. 利害関係者の開かれた討議を歓迎し、他のモデル、条件を見つけ評価するようにする。
 - ii. 幹細胞ベースの診断、治療へ公平で広くアクセスできるように、知的財産、ライセンス、製品開発、公的資金援助などの他のモデルについても開発、評価することを目指す。

39 : (省略)

IX. 継続中のガイドラインのレビュー

X. 謝辞

資料 3-5 Guideline on Human Cell-Based Medicinal Product

Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products (CBMP)

European Medicines Agency, May, 2008

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cpwp/41086906enfin.pdf>

EXECUTIVE SUMMARY

1 INTRODUCTION (BACKGROUND)

2 SCOPE

3 LEGAL BASIS

4 MAIN GUIDELINE TEXT

4.1 RISK ANALYSIS

4.2 QUALITY AND MANUFACTURING ASPECTS

4.2.1 Starting and raw materials

4.2.2 Manufacturing Process

4.2.3 Characterisation

4.2.4 Quality control

4.2.5 Validation of the manufacturing process

4.2.6 Development Pharmaceuticals

4.2.7 Traceability

4.2.8 Comparability

4.3 NON-CLINICAL DEVELOPMENT

4.3.1 Pharmacology

4.3.2 Toxicology

4.4 CLINICAL DEVELOPMENT

4.4.1 General aspects

4.4.2 Pharmacodynamics

4.4.3 Pharmacokinetics

4.4.4 Dose finding studies

4.4.5 Clinical Efficacy

4.4.6 Clinical Safety

4.4.7 Pharmacovigilance and Risk Management Plan

REFERENCES (SCIENTIFIC AND/OR LEGAL)

4.2 章の要約

4.2 QUALITY AND MANUFACTURING ASPECTS

Cell-Based Medical Product (CBMP) は、非常に広範囲な概念を含んでおり、対象とするものは出発原料物質、活性物質、最終物質の区別が付かない場合がある。したがって、以下に示したいくつかの要件項目は不適切なものである場合があり、この場合は関連するセクション・項目としてのみ扱われている。

4.2.1 Starting and raw materials

CBMP は通常最終的な滅菌操作を含んでいないため、各ステップ（精製、ウィルス除去、材料受け入れ基準など）が意図された目的に従って、厳格に定められている。

1. 細胞

CBMP の活性物質は生きた細胞であり、その細胞は、次の 3 種がある。

- * 直接 CBMP としてもちいられる初代細胞株
- * CBMP として使用される前に、少数の継代を経た初代細胞
- * セルバンク系として十分に定義づけられた細胞で、マスターセルバンク、ワーキングセルバンクが利用できる。

いずれの場合でも

- ・ 管理された細胞貯蔵システムが確立されていること。
- ・ 細胞はその生存率、濃度、純度、滅菌状態を保証するために管理された最良の条件で貯蔵される必要がある。

1.1 初代細胞

- ・ 適当なドナーの選択に使われる手順と標準、及び不適格者の除外基準が明確に規定されていること。
- ・ 細胞組織のソースにもよるが、事前の放射線暴露などのリスク因子が考慮されており、的確な試験が実行されること。
- ・ 細胞を受領してからの、適切なウィルス検査プログラムが存在すること、検査システムはよく妥当性が検証されており、適切な感度でヒト感染ウィルスを検知できるものである必要がある。
- ・ 受け入れ基準となる品質パラメーターは、臓器、組織、および輸送貯蔵の状態を考慮して決められる
- ・ 自己細胞移入の場合は、このことを考慮して受け入れ基準を設定する。
- ・ 細胞ラインが使用されるときは、マスターセルバンク、ワーキングセルバンクを確立しておくべきである。

2. 他の材料、試薬

- ・ 多くの材料、試薬が CBMP と接触するので、それらは、明確に特定され、評価されるべきである。
- ・ 無菌性とエンドトキシンがレベル以下であることが保障されなければならない。
- ・ 成長因子のような生理活性物質が添加されるときは、名称、純度、無菌性、活性度、危険因子の混入がないことなど文書化されている必要がある。
- ・ ウィルス安全の観点から、EudraLex vol. 2B の情報が加味されるべきである。

2.1 Human derived materials

- ・ CPMP 指針に適合するかどうか評価すること。
- ・ 伝染性脳膜炎の感染を防ぐ対策が取られていること。

2.2 Animal derived Material

- ・ 動物細胞がヒト細胞の指示細胞として使われている時は、Point to Consider on Xenogenic Cell Therapy を参照すること。
- ・ 動物由来材料は感染をもたらす危険性が高いので、可能ならその使用を避けるべきである。
- ・ 牛由来試薬は CVMP ガイドラインに従う。

3. Special Considerations

3.1 Special recommendation for the starting materials of combined gene therapy/cell therapy products

- ・ 細胞が改変を受けている時は、gene transfer medicinal products に関する指針を参照すれば、QC、特性、前臨床試験、などに関する詳細情報が得られる。
- ・ 改変した細胞については、新たに獲得した性質の表現を再現性よく確認できる試験で評価する事
- ・ 新しい性質は、定量化されよくコントロールされるべきである。

3.2 Special recommendation for matrix/device/scaffold components of combination products

- ・ CBMP が構造的な成分を含んでおり、医療機器の場合は、指針 Directive 93/42EEC、90/385 EEC に従う
- ・ 構造的な成分は意図した目的に合致するかどうか、十分に特徴づけられ、評価されなければならない
- ・ 繊維、ビーズのようなものは、科学的生物学的物理学的に十分説明され、機能についても明らかにされなければならない。

4.2.2 Manufacturing Process

- ・ CBMP の生産には、注意深くデザインされ、妥当性が証明されて物質の同一性が保障されなければならない。
- ・ 製造区域は生物学的液体、組織、器官が集められる場所から物理的に隔離されている必要がある。もし、組織・細胞生成物、などが同一区域で集められ、処理され貯蔵されるならば、交差コンタミの危険が増大する。
- ・ 設備と装置は、特定目的のための的確であり、バリデートされている必要がある。製造には、特定機器が単一の目的のために使用されることを推奨する。
- ・ 生理活性物質、最終産物の生産の詳細が与えられている必要がある。細胞処理に必要な作業の種類、細胞の生理学的整理が説明されていること。セルバンクあるいは体液から出発する完全な作業流れのチャートが作成されていること。
- ・ 生物分解物質に関しては、それらが環境（pH など）の変化を引き起こす恐れがあるので注意を払う必要がある。

1. Cell preparation procedures

- ・ すべての細胞処理過程は、意図した目的に沿っているかどうか正当化されている必要がある。
- ・ 微生物的コンタミがないかどうか、培養は常にモニタリングを行う。

1.1 Organ/tissue dissociation

- ・ 器官組織から細胞を得る手順が作成されていること。組織の破壊の程度に注意を払い、細胞由来の不純物を最小化して機能の統一性を確保するようにする。

1.2 Isolation of the cell population of interest

- ・ 目的とする細胞集団の単離方法が説明されている必要がある。

1.3 Cell culture

- ・細胞培養の間、単離された細胞の最適な増殖と扱い方が考慮されなければならない。すべての処理手順は、詳細に文書化されている必要がある。
- ・細胞培養の間、細胞継代の最大数が明確に特定され、バリデートされている必要がある。
- ・樹立された細胞株、あるいは得られたクローン細胞の関連する遺伝子型、表現型が十分に明確に説明され、培養の長さや細胞の安定性について明らかになっていること。
- ・細胞処理の再現性、同一性が証明されており、溶媒、培養期間が最適化され、意図した目的に合致していること。
- ・増殖因子に反応する細胞増殖の場合は特別の考慮が必要である。

1.4 Cell modification

- ・細胞に変化を与えるのに使われる方法は、十分に説明されていること、遺伝子修飾の場合は、相当するガイダンスに従う。

1.5 Cell cultured in or a matrix/device/scaffold

- ・matrix/device/scaffold の上で細胞が増殖する場合、組み合わせられた生成物の品質は主に管理された生産過程に依存するところが大きい。したがって、細胞培養過程は、十分にバリデートされて、device の影響が考慮されている必要がある。

2. In-process controls

- ・生産管理は、いくつかの中間工程管理によって管理される。中間細胞物の規格が確立されている必要があり、それにより、工程の再現性、最終生成物の均一性が保障される。

3. Batch definition

4. Container and closure system

4.2.3 Characterization (特性)

- ・CBMP 特性は、最終生成物に存在するすべての要素を包含するものであり、マトリクスや足場、機器と同様に細胞成分にとっても挑戦的な作業である。
- ・細胞成分に関しては、同一性、純度、能力、意図した目的への合致性などの観点から、その特性が確立されている必要がある。
- ・CBMP の予想される生物学的機能は、種々の生物学的事象により変化する複雑な関係を含んでいる。したがって、完全な CBMP の特性の証明は苦労の多い作業である。また、特定の分子化合物への特定の作用機序を特定することは困難である。したがって、特性の程度を考えると、次の点を考慮すべきである。i) 自己細胞か異種細胞か、ii) 試験管内での操作の程度、iii) 免疫的に中性か否か、iv) 細胞の増殖能、v) 細胞間、あるいは細胞と構成成分間の細胞様あるいは組織様の組織化。
- ・細胞以外の成分もまた、その機能の程度により特性がされるべきである。細胞足場の場合は、化学的、物理的、多孔性、密度、顕微鏡的、大きさ、などから特製づけられる。
- ・特性は、定常的管理をセットアップできるようにデザインされているべきである。
- ・CBMP の中に生理活性物質を含んでいる時、他の成分との相互作用、周りの組織との相互作用などが特性化されている必要がある。

1. Identity (属性)

1.1 Cellular component

- ・細胞成分の属性が表現型、遺伝型との関係で明確化されていること。
- ・細胞の表現型に関しては、相当するマーカーが使用されるべきである。これらのマーカーは、遺伝子発

現、抗原提示、生化学反応などに関連している。

- ・可能なら、産物の特性を修飾できるような手順を説明すべきである。例として、吸着、吸収、分解、培養溶媒など。
- ・異種細胞の場合、属性は組織適合性マーカー、遺伝子的マーカーなど意図した目的に合う特定のものを含んでいるべきである。

1.2 Non0cellular component

- ・すべての非細胞成分の特性が十分わかっており、属性パラメーターが確立されていること。
- ・最終物が生理活性物質を含んでいる時、そのような物質についても、よく特性化されていること。
- ・足場のような構造体についてもよく特性化されていること。

1.3 Combined product

組み合わせ産物の場合でも属性を定義できる方法が確立されていること。

2. Cell purity

- ・細胞集団は他の系列の細胞集団を含んでいるかもしれない。
- ・特定の細胞型が要求されるときは、不必要な細胞を特定し、最終物への混入の程度を明らかにしておく
- ・望ましい生理活性や効果が細胞混合物の場合は、細胞混合物を特性化し、管理に必要なその組成を明らかにしておく。
- ・細胞型に関して、細胞集団は、生きてない細胞がコンタミしてくる事がある。細胞生存率は製品にとって重要なパラメーターであるし、生理活性と直接関連するから、死・生細胞の比率が決められ、規格としてセットされなければならない。

3. Impurities

3.1 Product or-process-related

- ・製造過程で、多くの不純物が最終物の中に入ってくる。人体に有害であると知られている試薬については最終物で分析されなければならない。さらに、受け入れ規格値がセットされなければならない。
- ・分解産物が混入する可能性のある材料については、特性化しておくべきで、分解産物についても説明を要する。
- ・遺伝子修飾細胞が使用される場合は、ベクターから発現される蛋白について分析を行い、その存在を正当化しておくべきである。

3.2 Adventitious agents

- ・重要な点は、CBMP が外来微生物の混入からフリーであることを確立することである。コンタミは原料から、または製造過程で入ってくるが、混入のリスク評価を行うべきである。
- ・菌、カビ、マイコプラズマなどが混入していないことを示す試験を最終物について実行すべきである。

4. Potency (力価)

- ・生理活性を示すアッセイは、理想的には臨床効果と関連するような、意図した生物学的効果に基づいて決められる。
- ・適切な力価試験は、臨床用の材料が生産される時点で実施されているべきものであり、ピボタル臨床試験の前にバリデートされるべきである。
- ・適切な力価試験の開発はなるべく早く開始されることを推奨する。
- ・基本的に二つの力価試験が予想される。
 - 1) 細胞系を使った試験管内アッセイ
 - 2) 動物を使ったアッセイ
- ・ガイドラインに沿って、力価試験の参照物質を作製しておくべきである。

4.1 Tissue repair and regeneration

- ・ in vivo 試験は、意図した臨床組織修復の動物モデルでおこなうか、作用機序に基づいた動物モデルで行うことができる。
- ・ 力価試験は、バリデートされた数の細胞を用い、できれば資格のある参照物質で定量化された細胞数を用いて実行する必要がある。
- ・ 力価はあらかじめ示された効果を得るまでの時間や、定められた時間内で得られる効果で表わす事ができる。
- ・ 試験管内アッセイは、直接、間接的に証明されているマーカーの発現を基に行う事ができる。

4.2 Metabolic or pharmacological activity

- ・ CBMP に含まれる細胞は、化学処理あるいは遺伝子修飾により試験管内で望ましい蛋白、たとえば成長因子などを発現させることができる。従って開発される力価試験は、このような生理活性物質の活性度を評価することによっても可能である。

4.3 Immunotherapy

- ・ 力価試験は複雑な免疫応答システムに基づいて行われるが、別のガイドラインに従って評価される。

5. Tumorigenicity

- ・ CBMP の発癌性は従来の医薬品とは異なり、投与された個体のみならず、細胞成分にのなかでも起きうる。従って細胞成分についても発癌性という観点で評価されるべきである。評価方法としては、増殖能、外来刺激依存性、アポトーシス刺激への反応、遺伝子修飾などがありうる。細胞の染色体試験、発癌性試験もまた要求されるかもしれない。

4.2.4 Quality control

1. Release criteria

- ・ リリースの規格値は、特性化の期間中に明らかになったパラメーターを基本として選択される。
- ・ リリース規格値には、属性、純度、不純物、滅菌、力価、生存細胞、総細胞数、等が含まれる。構造体が必須の場合は、構造体の特性が明らかにされ、正当化されていなければならない。CBMP の基本的な機能が、特定蛋白の分泌であるなら、この蛋白に関する規格が設定されるべきである。
- ・ 最終物でリリース試験が実行できず、中間物でのみ可能な場合は、このことが正当化されている必要があり、また、この場合、QC は製造工程から発せざるをえず、臨床結果でサポートされることになる。このような例外は、
 - * 最終物の組み合わせ物へのリリース試験が可能でない。
 - * 投与される前に、完全なリリース試験を終了させることができない。しかしながら、臨床使用の前の限られた時間内で実行できる重大な試験をセットし正当化しておく必要がある。可能かどうかは別にして、サンプルは将来の分析のために保存される。
 - * 利用できる物の量に限りがある。物のリリースは、細胞処理過程のバリデーションにより正当化されていなければならない。

2. Stability testing

- ・ 特定保存条件下での保存期間を以下のものに対して決めなければならない。i) 中間体、ii) 組み合わせ CBMP のそれぞれの成分、iii) 活性物質、iv) 最終物。
- ・ さらに、輸送容器を開封してからの保存期間も CBMP に対して明らかにしておく。
- ・ 温度範囲を含む貯蔵条件が決定され、これは実験事実により支持されていなければならない。
- ・ CBMP は複雑なので、安定性は細胞および非細胞成分について別々に評価されていなければならない。

3. Special quality requirements for cell therapy products containing cells modified by gene therapy

- ・ CBMP 中の細胞が遺伝子修飾を受けているなら、別のガイドラインにも準拠する必要がある。このガイドラインは、ベクターの特性化、修飾の説明、細胞に対する QC 管理などを含む。
- ・ 遺伝子導入により新しい機能が獲得された時には、適切なアッセイ系が確立され、実行されなければならない。

4. Special quality requirement for combination products

- ・ 構造支持体の規格を明らかにしておくこと。
- ・ 不純物、構造支持体由来の分解物を明らかにし、それらに対する規格値を設定しておくこと。

4.2.5 Validation of the manufacturing process

- ・ すべての製造操作—細胞回収、細胞操作、細胞継代、他成分との組み合わせ、充填、梱包—はバリデートされていなければならない。
- ・ 組み合わせ CBMP の場合は、活性物質の組み合わせにより最終物になる組み合わせに相当するか、あるいは、支持構造体は機器の賦形剤とみなされることもあるが、どのケースでも、組み合わせ体が恒常的に生産されなければいけない。
- ・ 製造のそれぞれの段階で、活性物質、支持体など十分に管理されている必要がある。
- ・ 受け入れ基準については、正当化されている必要がある。
- ・ 無菌操作はバリデートされていなければならないが、製造の重大な段階は十分に意義づけられていること。
- ・ 保存の段階で、生産期間中の活性物質、構造支持体、最終品の輸送、保持時間など十分にバリデートされていること。
- ・ サンプルサイズが限られている時、十分な量の得られる同等の細胞を用いて、十分なバリデーション試験を実施することを推奨する。

4.2.6 Development Pharmaceuticals

(この章では、CBMP を薬剤として開発するにはどのような点に留意して開発を進める必要があるか、議論されている。生きた細胞を用いる CBMP は従来の医薬品とは異なった態様を持ち、開発プログラムには独特の薬剤学を作り上げていく事になる。これらの観点を、細胞成分および非細胞成分の二つに分けて論じている。興味ある章ではあるが、CBMP の生産製造という局面からは若干離れているので、その概要を求めることは省略する。)

4.2.7 Traceability

出発原料、物質と同様に患者を完全に追跡できるシステムを構築しておく必要がある。このようなシステムの構築と維持に関しては、Directive 2004/23/EC に規定が定められている。

4.2.8 Comparability (比較可能性)

- ・ CBMP の開発において、最終物の特性に大きな影響を及ぼす可能性のある製造上の変更が行われる可能性を含んでいる。したがって、開発のすべての段階が評価されていること、関係書類にすべて記録されていることが非常に重要である。
- ・ 臨床に用いられたバッチは、十分に characterize されていることが必要で、これは、バッチ間の同一性を保証することになる。

- ・ピボタル試験期間中での製造上の変更はすべきでない。
- ・変更があった際には、比較可能性研究を実施すべきであるが、この点に関しては ICH ガイドラインがある。

4.4 臨床開発

4.4.1 一般的側面

一般的に Cell-based medicinal product (CBMP) が臨床開発段階に入った時には、通常の医薬品に対する要件が当てはまる。臨床開発計画は次の研究を含む必要がある。

- *薬物動態研究
- *薬物力学研究
- *作用機序に関する研究
- *用量設定試験
- *無作為臨床試験 (Directive 2001/20/EC37)

CBMP の特殊な生物学的特性の故に、もし正当化できるのであれば、Phase 1~Phase 3 という通常の開発ではなく臨床開発として受け入れる事ができるような他の代替案が必要かもしれない。

関連する非臨床試験、以前の病理学での臨床経験、初期の臨床試験は、“proof of principal” の証明と、効果および安全性評価に対して臨床的に意味のあるエンドポイントを明確にするために利用されなければいけない。CBMP の開発の合理性について不明確な事があれば開発の早い段階から欧州科学者からの助言を得る事を強く推奨する。

CBMP は、意図した治療効果を得るために、特別の外科的操作、特別の投与方法、合併症の治療などのために薬剤投与が必要になる可能性もある。CBMP は、生体内環境に非常に依存的であり、置換過程あるいは免疫反応によって大きく影響されるかもしれない。臨床開発に由来するこれらの要件は、製品の最終的な使用の際に考慮されなければいけない。これらの標準化と最適化は臨床開発と不可分である。投与方法、免疫抑制のレジメなどの避けられない併用薬を含む全体としての治療手順については、十分な検討を行い “Summary of Product Characterization” のような製品情報に記載する必要がある。

4.4.2 Pharmacodynamics (薬物動態学)

作用機序の詳細が不明であったとしても、CBMP の主たる効果が解っている必要がある。CBMP が損傷を受けたり破壊されている細胞組織の機能を修正するものであるなら、機能試験が実施されなければならない。CBMP の意図された使用が細胞/組織を一生涯、修復/置換させるものであるなら、構造/組織学的アッセイが可能な薬物動態学的なマーカーであるかもしれない。顕微鏡学的、組織病理学的なイメージング技術あるいは酵素活性的な方法で定義される適切な薬物動態学的マーカーを使用する可能性もある。CBMP が非細胞成分を含んでいる時、混合物は適合性、分解率、機能性などについて臨床的に評価されなければいけない。

4.4.3 Pharmacokinetics (薬物力学)

通常の ADME 試験は、ヒト CBMP の場合、適切ではない。研究要件、可能な方法論、これらの可能性について議論しなければならないが、想定される生存期間内の生存率のモニタリング、増殖/分化、生体内分布/移動、機能などについて注意を払っておく。CBMP を頻回投与する時は、試験管内での CBMP の生存期間を考慮しながら投与スケジュールについて議論すること。

4.4.4 Dose finding studies (用量設定試験)

用量の選択は、品質と前臨床開発から得られた知見を基にすべきであり、それは製品の効力と関連している。CBMP の容量が意図した患者個人の特性（例えば体重当たりの細胞密度/無くなった組織の体積/無くなった表面）で決められたものであっても、確証的な治験でテストされる用量は phase 1/2 試験で得られた根拠に基づくものでなければならない。phase 1/2 試験は、最少有効用量あるいは最適有効用量を決められるようにデザインされていなければならない。可能なら有害事象を示すことなく投与できる安全最大投与量についても検討されるべきである。

4.4.5 Clinical Efficacy (臨床効果)

臨床効果試験は次の事を達成するために適切でなければならぬ；1) 目標とする患者集団で臨床的に意味のあるエンドポイントを用いて効果を証明する、2) 最大の治療効果を達成するための適切な投与スケジュールを証明する、3) 投与された製品の治療効果の持続期間について評価する、4) 目標とする患者集団に対して、既存の他の治療法を考慮しながら利益-リスクの評価を可能にする。

確認試験は、以前にも述べたように、すでに存在する一般的なガイドラインを評価される条件に対する特別のガイドラインに従って行われなければならない。

以上のことから逸脱する場合には正当化が必要になる。たとえば、CBMP の作用機序および性格はまったく新規なものであり、必ずしも現行の疾患特異的ガイドラインで推薦されているエンドポイントとは異なったもので治療利益が計測されるべきであるということの意味しない（例、パーキンソン病に対する医薬品と細胞移植）。

限られたガイドラインしかない場合、CBMP の新たな治療応用に対して、確認臨床試験を含む臨床開発について行政当局と相談することが強く推奨される。

前もって妥当性が検討されているか、一般的に許容される代理エンドポイントを使用することは可能であるが、臨床的に意味のあるエンドポイントと効果の関係が確立されている必要がある。時には、関節障害の予防のように希望する臨床エンドポイントが長期のフォローアップによってのみ観察が可能となる。このような場合は、販売承認が代理メーカーの基礎となる。効果が製品の長期永続性に依存する時、患者の長期フォローアップ計画が準備されていなければならない。このように、新規な意味のある、臨床上的あるいはその他のエンドポイントの使用は、もし正当化されるなら、許容される。

4.4.6 Clinical Safety (臨床安全)

安全性データベースは通常有害事象を検出できるものでなければならない。データベースの大きさは、以前の類似製品での臨床経験を基にして決められる。全体として、治療手順の危険性は、たとえば CBMP を投与するために必要な外科的手順あるいは免疫抑制治療など、評価されなければならない。また臨床試験、目標とする患者集団の選択などを正当化するために用いられなければならない。

前臨床開発から発生するすべての安全性に関する事項に注意を払うべきで、特に処置される疾患のモデルがない場合など、あるいは、生理学的相違があるため相同の動物モデルの予測的価値に制限がある場合など。

特に、細胞ベースの医薬品の開発の期間、および承認後の販売期間を通じて、免疫応答、感染、悪性腫瘍化、などを含む生物学的経過に注意を払わなければいけない。

長期間の生存が予想される製品の場合は、製品に関連する長期の効果と安全性を確認するために患者の追跡調査が要求される。

リスク解析によって求められるように頻回投与の臨床安全性に関する検討がなされなければならない。最

大安全容量の定義の際には、頻回投与の事もまた考慮されていなければならない。

4.4.7 Pharmacovigilance and Risk Management Plan

通常の、製品の薬物安全性と追跡可能性に関しては、ヒトに使用する医薬品に対するリスク管理に関するガイドラインに記載されているよう、EU Risk Management Plan (RMP) に記述しておくべきである。

CBMP は、特別の安全性懸念と効力の喪失をモニターするために特に長期研究が必要になる可能性がある。感染、免疫原性/免疫抑制、悪性腫瘍化などの長期安全性に関する事項は、対応する医薬機器/生体物質成分の耐久性とともに、RMP の中で注意を払っておかなければならない。

特別の薬物疫学的な研究が必要かもしれない。特別の要件は、細胞ベース製品の生物学的特性と関連する。提供者－製品－受容者の軸、あるいは自家製品の場合の製品－受容者の軸の追跡可能性について、Directive 2004/23/EC および Regulation/EC/2007/1394/EC on ATMP に規定されているようにいかなる状況でも必要とされる。

資料 3-6 欧州 GMP ガイドライン Part I

Eudralex Vol 4 Good Manufacturing Practice Guidelines

Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

Chapter 1 Quality Management Principle: 品質確保のための体制確立

Quality Assurance

- 1.1 医薬品生産に適切な QA システムは、次の点を保証する必要がある。
 - i 医薬品が GMP の要件を満たす方法で設計され開発されていること。
 - ii 生産と管理実施が明記され GMP が満たされていること。
 - iii 管理責任が明確になっていること。
 - iv 生産、供給、出発原料と梱包された材料の使用のための調整がおこなわれていること。
 - v 中間体の管理、他のプロセス管理・検証が実行されていること。
 - vi 最終生成物が、明確になっている手順に従い正しく処理され、チェックされていること。
 - vii 医薬品は、資格のある人によって販売許可および他の関連する要件を満たしているとの証明無しに販売。リリースされないこと。
 - viii 貯蔵機関、品質が維持されるような満足のいく調整が保障されていること。
 - ix 自己点検、品質監査のための手順が存在すること。

Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)

- 1.2 GMP が懸念する点は次のことである。
 - i 要求されている品質、規格に適合するように製造過程が明確に定義され、体系的にレビューされているかどうか。
 - ii 製造過程で、重要な段階と、重要な変更の正当性が証明されているかどうか。
 - iii GMP に必要な施設としては、十分な質と訓練を受けた従事者、適当なスペースと家屋、適切な設備とサービス、正しい容器・ラベル、適切な貯蔵と輸送を備えていること。
 - iv 指示書、手順書が明確な形で書式化されていること。
 - v 操作を正しく実行できるように作業員が教育されていること。
 - vi すべての手順が正しく実行されたことを証明する記録が作られていること。
 - vii バッチの歴史が完全に追跡できるように記録が作られていること。
 - viii 配布は、品質へのリスクを最小化すること。

- ix 販売されている製品の回収ができるようなシステムができていること。
- x 市販されている製品に対する苦情は調査され、品質劣化の原因と適切な対策がなされて再発が防がれること。

Quality Control

1.3 QCの要求する基本的な点は次の通り。

- i 適切な施設・作業員・承認された手順書が、それぞれの作業に対して存在すること。
- ii 出発物質、包装資材、中間体、バルク、最終生産物のサンプルが、QCが承認している方法・作業員によって採取されていること。
- iii 試験方法が証明されていること。
- iv すべての手順が正しく実行されたことを証明する記録が作られていること。
- v 最終生産物が販売許可条件に適合する活性物質を含み、要求される純度を満足し、適切に包装、ラベルされていること。
- vi 監査の結果が記録として残り、規格に対して評価されていること。評価結果は、レビュー、製造記録の評価、逸脱の評価を含む。
- vii 資格ある人物による証明以前に、そのバッチの製品はリリースされないこと。
- viii 必要に備えて、出発物質、中間体などのサンプルが十分に残されていること。

Product Quality Review

1.4 QCレビューは少なくとも次の点を含む。

- i 包装資材を含む出発原料に関するレビュー。
- ii 重要なプロセス管理および最終生産物の結果に関するレビュー。
- iii 確立された規格値に合致しなかったバッチに関するレビューと調査。
- iv 重要な逸脱とそれに関する調査、再発防止策の効果に関する調査などに対するレビュー。
- v プロセスおよび分析方法における変更に関するレビュー。
- vi 輸出書類を含む、販売許可条件の変化に関するレビュー。
- vii 安定性モニタープログラムの結果に関するレビュー。
- viii すべての品質に関して返品・苦情・回収に関するレビュー。
- ix 旧来の製品プロセスあるいは装置是正行動の妥当性に関するレビュー。
- x 新しい販売許可条件および変更点のための販売後責務に関するレビュー。
- xi HVAC、給水、圧ガスなどのユーティリティおよび設備に関する許可状況。
- xii Chapter7で示される契約取り決めに関するレビュー。

Quality Risk Management

- 1.5 リスク管理とは、評価、コントロール、情報交換のための全体的なプロセス、および品質に関するリスクのレビュー。
- 1.6 リスク管理取扱いは、リスクの評価、努力、形式化の程度および書類がリスクのレベルと釣り合っていることを保証するもの。

Chapter 2 Personnel Principle

General

- 2.1 生産者は、必要な資格、実的な経験を有する適切な専従の従事者をそろえなければならない。
- 2.2 生産者は組織図を有し、責任者は業務遂行に際して、書類化された業務分担に特別の責任を有する。

Key Personnel

- 2.3 生産、品質管理部門のトップを含む、キーパーソンの責任範囲に関する規定

- 2.4 資格を有する人物の義務は次のように要約される。
- a それぞれのバッチが、販売許可条件に従って生産されていることを保証する。
 - b 輸入された医薬品が、ECDirective の GMP に準拠して生産されちることを保証する。
 - c それぞれのバッチが、GMP 規則に則って生産されていることを証明しなければならない。
- 2.5 生産部門のトップが有する責任
- i プロダクトが要求されている品質を得るために書面化された手法により生産され、貯蔵されていることを保証する。
 - ii 生産運転の指示書を承認し、確実に実行されていることを保証する。
 - iii 生産記録が査定され、権限のある人によってサインされていることを保証する。
 - iv 生産部門、家屋、設備の維持をチェックする。
 - v 適切な妥当性の証明がなされていることを保証する。
 - vi 所属する従業員に対して当初からまた常に教育がなされていることを保証する。
- 2.6 QC 部門のトップの責任
- i 出発原料、包装資材、中間体を承認または拒絶する。
 - ii バッチ記録を査定する。
 - iii すべての必要な試験が実行されている。
 - iv 規格値、サンプリング操作、試験方法、ほかの QC 手順を承認する。
 - v 契約のもとでの分析をモニター、承認する。
 - vi QC 部門、家屋、設備の維持をチェックする。
 - vii 適切な妥当性の証明がなされていることを保証する。
 - viii 所属する従業員に対して当初からまた常に教育がなされていることを保証する。
- 2.7 生産部門のトップ、および QC 部門のトップが共同してもつ責任
- 手順書・修正等文書の承認、製造環境のモニタリング、設備衛生、プロセスの妥当性の証明、教育、資材納入者のチェックと承認、委託製造者のチェックと承認、貯蔵条件のチェックと指定、記録の保存、苦情のモニタリング、サンプルに関する調査。

Training

- 2.8 生産者は、すべての従業員に対し、その業務遂行に必要な教育を行う。
- 2.9 GMP に関する教育のほかに、新規採用従業員にも同様の教育を行い、定期的にその効果をチェックする。
- 2.10 クリーン地域あるいは毒性・感染性の危険のあるような区域で従事するものには特殊な教育を行う。
- 2.11 訪問者、訓練を受けていない者を生産あるいは QC 管理地域に立ち入らせない。
- 2.12 教育期間中に QA の概念、改良方法などについて討議させる。

Personnel Hygiene (作業員の健康法について詳細に取り決めてある一詳細については省略一)

Chapter 3 Premise and Equipment Principle

Premises(家屋)

General

- 3.1 家屋は、混入を防ぐ環境の中に位置させる。
- 3.2 家屋は、修理・維持が品質に危険をもたらさないことを保証するように維持される。
- 3.3 照明、温度湿度および換気が適切でなければならない。
- 3.4 昆虫および他に動物の侵入を最大限防ぐようにデザインされ装備されていること。
- 3.5 許可されていない人が入ってこないようなステップがとられていること。

Production Area

- 3.6 ペニシリンや微生物由来品生産などの場合には専用設備を必要とする。
- 3.7 作業の連続性を加味した順番に製造設備が立地されているような家屋。
- 3.8 作業と途中プロセス貯蔵が適切に配置され、他の医薬品、中間体との混乱のリスクが最小化されているような建屋。
- 3.9 出発原料、包装資材、中間体、最終生産物が外気に曝露される場合には、内装の表面は滑らかで傷や割れがあってはならない。
- 3.10 管の作業・照明・換気サービスなどは中断を避けるようにデザインされている必要がある。
- 3.11 排水は適切な規模である必要がある。
- 3.12 生産区域はエアコンとともに適切に換気されている必要がある。
- 3.13 出発原料の計量は通常隔離された計量室で行う。
- 3.14 塵が発生するところではコンタミを防ぐために特別の設備を設置する。
- 3.15 医薬品の包装を行う家屋は特別にデザインされており、交差コンタミを防ぐようにする必要がある。
- 3.16 製造区域、特に目視オンライン管理が行われるところでは照明が十分である必要がある。
- 3.17 工程管理が生産区域で行われるときに、これが交差コンタミを引き起こしてはならない。

Storage Areas

- 3.18 多種類の概念の化合物を貯蔵するのに秩序だって貯蔵するために十分な広さがある必要がある。
- 3.19. 良好な貯蔵が可能なようにデザインされていること、特に清潔で乾燥しており、許される温度範囲内であること。
- 3.20. 化合物を天候の影響から守るために納入と配送の仕切りが必要である。受け入れ区域では、納入容器を洗浄する設備などが備えられている。
- 3.21 隔離区域での貯蔵で検疫状態が保障されている時、これらの区域は明瞭にマークされ、部外者立ち入り制限されている必要がある
- 3.22 通常、別にサンプリング用の部屋を設置する。もしサンプリングを貯蔵室で行う場合は、コンタミを防止しうる方法で行う。
- 3.23 不良品の貯蔵のために隔離された部屋が準備されている必要がある。
- 3.24 高活性の化合物は、安全で隔離された区域で貯蔵される。
- 3.25 印刷包装された化合物は、医薬品との画一性で非常に重要と考えられるので、その取り扱いには注意が必要である。

QC Areas

- 3.26 通常、品質管理実験室は生産区域から分離されている。この点は、生物学的、微生物学的ラジオアイソトープでは重要である。
- 3.27 管理実験室は交差コンタミを防ぐ意味でも十分なスペースを必要とする。
- 3.28 振動、電氣的干渉に敏感な機器のために隔離された部屋が必要とする時がある。
- 3.29 生物学的、ラジオアイソトープのように特別な物質を取り扱うときは、特別の要件が必要となる。

Ancillary Areas (補助的區域)

- 3.30 レストルーム、休憩室
- 3.31 着替え室
- 3.32 整備作業所は、生産区域から可能な限り離れた場所に設ける
- 3.33 動物室は他の区域から十分離すこと。

Equipment

- 3.34 製造設備は目的とした意図に沿うようにデザインされ、配置、保守されなければならない。
- 3.35 修理、補修作業は製品の品質に危険をもたらしてはならない。
- 3.36 製造設備は全体が容易に清浄できるようにデザインされており、清浄作業は、文書化された手順に従って行う。
- 3.37 洗浄、清浄機器はコンタミの原因にならないように選択する。
- 3.38 設備は、コンタミのリスク、誤りを防ぐように設置する。
- 3.39 製造設備は、製品にいかなる危険をもたらしてはならない製品と接触する設備の部品は吸着性、接着性、などがあるてはならない。
- 3.40 適切な範囲と精度の測定機器を製造と管理の目的に用いる。
- 3.41 測定、計量、記録および管理機器は較正され、決められた間隔でチェックされなければならない。
- 3.42 配管は内容物・行き先がどこか明瞭に示している必要がある。
- 3.43 蒸留水、脱イオン水の配管は、文書化された手順に従って洗浄される必要がある。
- 3.44 欠陥設備は製造・QC管理区域から撤去すべきである。

Chapter 4 Documentation Principle

General

- 4.1 Specification: 製品・材料に要求されることが詳細に示されており、品質検査の基礎となっている。
Manufacturing Formulae: 出発原料から梱包までのすべての工程を示している。
Procedure: 作業を実行するときの指示を与えている。
Records: 製品の各バッチの製造履歴を示している。
- 4.2 文書は注意深くデザイン、準備、レビュー、配布されなければならない。
- 4.3 文書は許可する立場の人の承認をえてサインされなければならない。
- 4.4 文書は明瞭な内容で、題名、目的、性格などが明確に述べられている必要がある。
- 4.5 文書は定期的にレビューされ、最新のものでなければならない。
- 4.6 文書の変更は、署名、日付を記入する。適切な箇所に変更の理由を記録する。
- 4.7 それぞれの行動が取られたとき、後で追跡可能なように記録が作られなければならない。
- 4.8 データは電子的処理システムにより記録されるときがあるが、システムに関する詳細な手順が存在する必要がある。

Documents required Specification

- 4.10 承認され、日付のある規格値がそれぞれの製品に対して存在する必要がある。

Specification for starting and packaging materials

- 4.11 出発および包装資材に対する規格値
 - a 物質に関する説明で次を含む。
 - ・与えられた物質名とコード名
 - ・薬局モノグラフへの参照
 - ・承認された供給者および製品の最初の生産者
 - ・印刷物の見本
 - b サンプルング、試験等に関する指示
 - c サンプルング、試験等に関する指示
 - d 貯蔵条件
 - e 再試験までの最大貯蔵期間

Specification for intermediate and bulk products

4.12 中間品、バルクの規格値は存在する必要がある。

Specification for finished products

4.13 最終製品の規格値は次の項目を含む。

- a 製品名および対応するコード名
- b 式
- c 製剤と包装に関する情報
- d サンプルング、試験等に関する指示
- e 定量的、定性的要件許容範囲
- f 貯蔵条件
- g shelf-life

Manufacturing Formula and Processing Instructions

4.14 製造公式は次の点を含む。

- a 製品の名称及びコード名
- b 製剤に関する情報と化合物の力価、バッチサイズ
- c 出発原料のリスト、それぞれの量
- d 予期される最終収率と中間体の収率

4.15 工程指示書は次の点を含む。

- a 工程の位置と使用される特定機器に関する記述
- b 洗浄、組み立て、などに使われる重要機器の準備に使われる方法
- c 詳細な、段階を追った工程指示書
- d 工程コントロールのための指示書
- e 製品の名称およびコード名バルク貯蔵のための要件事項
- f 予想される特別の前準備

Packaging Instructions

4.16 包装指示

- a 製品名称
- b 製剤に関する情報と化合物の力価
- c 最終容器に入れられる製品の数、量、体積などに関して表現されたパックの大きさ
- d 必要な包装資材に関する完全なリスト
- e 相当する印刷された包装体の例
- f 予想される特別な前準備（例えば、区域、設備を詳細に事前検査することなど）
- g 包装作業の説明
- h 工程コントロールの詳細で指示書と許容範囲とサンプルングの作業など

Batch Processing Records

4.17

- a 製品名称
- b 重要中間段階の開始と終了の日付と時間
- c 製造のそれぞれの段階の責任者の氏名
- d 製造の重要な段階での作業員のイニシャルとこれらの作業をチェックした作業員のイニシャル
- e バッチナンバーあるいは分析ナンバー

- f 関連するプロセス作業あるいは事件と主要機器
- g 工程コントロールの記録と実行した作業員のイニシャル
- h 得られた製品収率
- i 問題が起きたときの注釈

Batch Packaging Records

4.18 次の情報が含まれており、権限のある人のサインをもらっていること。

- a 製品名称
- b 梱包作業の日付と時間
- c 梱包作業を行ったの責任者の氏名
- d 異なった段階の作業を行った人のイニシャル
- e 梱包作業指示書との整合性を確認する記録
- f 実行された梱包作業の詳細
- g 印刷された梱包資材のサンプル
- h 問題が起きたときの注釈
- i 梱包資材、使用/返却/破壊されたバルクに関する量と参照番号

Procedures and records

Chapter 5 Production Principle

General

Prevention of cross-contamination in production

Validation

Starting materials

Processing operations: intermediate and bulk products

Packaging materials

Packaging operations

Finished products

Rejected, recovered and returned materials

Chapter 6 Quality Control

Principle

General

Good Quality Control Laboratory Practice

Documentation

Sampling

Testing

On-going stability programme

Chapter 7 Contract Manufacture and Analysis

Principle

General

The Contract Giver

The Contract Acceptor

The Contract

Chapter 8 Complaints and Product Recall

Principle

Complaints

Recalls

Chapter 9 Self Inspection Principle

資料 3-7 欧州 GMP ガイドライン Part II

Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

1 Introduction

1.1 Objective

1.2 Regulatory Applicability

1.3 Scope

2 Quality Management

2.1 Principles 2.2 Responsibilities of the Quality Unit(s)

2.3 Responsibility for Production Activities

2.4 Internal Audits (Self-Inspection)

2.5 Product Quality Review

3 Personnel

3.1 Personnel Qualifications

3.2 Personnel Hygiene

3.3 Consultants

4 Buildings and Facilities

4.1 Design and Construction

4.2 Utilities

4.3 Water

4.4 Containment

4.5 Lighting

4.6 Sewage and Refuse

4.7 Sanitation and Maintenance

5 Process Equipment

5.1 Design and Construction

5.2 Equipment Maintenance and Cleaning

5.3 Calibration

5.4 Computerized Systems

6 Documentation and Records

6.1 Documentation System and Specifications

6.2 Equipment Cleaning and Use Record

6.3 Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging

6.4 Master Production Instructions (Master Production and Control Records)

6.5 Batch Production Records (Batch Production and Control Records)

6.6 Laboratory Control Records

- 6.7 Batch Production Record Review
- 7 Materials Management
 - 7.1 General Controls
 - 7.2 Receipt and Quarantine
 - 7.3 Sampling and Testing of Incoming Production Materials
 - 7.4 Storage
 - 7.5 Re-evaluation
- 8 Production and In-Process Controls
 - 8.1 Production Operations
 - 8.2 Time Limits
 - 8.3 In-process Sampling and Controls
 - 8.4 Blending Batches of Intermediates or APIs
 - 8.5 Contamination Control
- 9 Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates
 - 9.1 General
 - 9.2 Packaging Materials
 - 9.3 Label Issuance and Control
 - 9.4 Packaging and Labelling Operations
- 10 Storage and Distribution
 - 10.1 Warehousing Procedures
 - 10.2 Distribution Procedures
- 11 Laboratory Controls
 - 11.1 General Controls
 - 11.2 Testing of Intermediates and APIs
 - 11.3 Validation of Analytical Procedures
 - 11.4 Certificates of Analysis
 - 11.5 Stability Monitoring of APIs
 - 11.6 Expiry and Retest Dating
 - 11.7 Reserve/Retention Samples
- 12 Validation
 - 12.1 Validation Policy
 - 12.2 Validation Documentation
 - 12.3 Qualification
 - 12.4 Approaches to Process Validation
 - 12.5 Process Validation Program
 - 12.6 Periodic Review of Validated Systems
 - 12.7 Cleaning Validation
 - 12.8 Validation of Analytical Methods
- 13 Change Control
- 14 Rejection and Reuse of Materials
 - 14.1 Rejection

- 14.2 Reprocessing
- 14.3 Reworking
- 14.4 Recovery of Materials and Solvents
- 14.5 Returns
- 15 Complaints and Recalls
- 16 Contract Manufacturers (including Laboratories)
- 17 Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers
 - 17.1 Applicability
 - 17.2 Traceability of Distributed APIs and Intermediates
 - 17.3 Quality Management
 - 17.4 Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates
 - 17.5 Stability
 - 17.6 Transfer of Information
 - 17.7 Handling of Complaints and Recalls
 - 17.8 Handling of Returns
- 18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation
 - 18.1 General
 - 18.10 本セクションの目的は細胞培養、発酵法で作られた API を管理する方法について規定すること。
 - 18.11 Biotechnological Process の意味は組み換え DNA であるなしに関わらず、細胞、生物体で API を製造する過程を指す。API は通常蛋白など。
 - 18.12 古典的発酵とは天然に存在する、あるいは放射線、化学物質で修飾された微生物を用いて API を生産する方法。
 - 18.13 細胞培養、発酵により API を生産する過程で、ウィルスコンタミ、エンドトキシンのコンタミなどが入ってくる可能性がある。
 - 18.14 API を生産するすべての過程で、API の品質を保証するために適切な管理がなされなければならない。
 - 18.15 コンタミの混入の危険を最小化するために、設備、環境を適切に管理する必要がある。
 - 18.16 工程管理では、一般に次の点を考慮に入れる。
 - ワーキングセルバンクの維持、適切な培養系の拡張、培養期間中に重要な因子を適切に管理する、細胞増殖の管理、細胞を除く精製の段階、生物学的負担のモニター、ウィルス安全性の懸念。
 - 18.17 種々の不純物の混入の可能性について検討する。
 - 18.2 Cell Bank Maintenance and Recordkeeping
 - 18.20 セルバンクにアクセスできる作業員を限定し許可制にする。
 - 18.21 セルバンクの維持は、細胞の生存率、コンタミの可能性を避けるような貯蔵法で維持されなければならない。
 - 18.22 セルバンクからのバイアルの使用記録を維持する。
 - 18.24 (ICH Guideline Q5D, 関連事項)
 - 18.3 Cell Culture/Fermentation
 - 18.30 培養液、ガスなどを無菌的に加える必要がある時は閉鎖系で作業する。
 - 18.31 API の純度が微生物混入に影響されるときは、開放系の作業は生物学的安全キャビネットで行う。
 - 18.32 作業員は適切にガウンを着用し、培養系に触れるときは特別の事前注意をする。
 - 18.33 特に重要な培養因子については、モニターを行い、確立されたプロセスとの同一性を確認しておく。

- 18.34 細胞培養容器は使用后、清潔に滅菌しておく。
- 18.35 培養液は使用前に滅菌しておく。
- 18.36 コンタミを検出できるような適切な工程手順が実行されていなければならない。
- 18.37 コンタミ事故の記録が保存されていること。
- 18.38 共通機器の場合は、使用、清浄後、追加試験を行う必要がある。
- 18.4 Harvesting, Isolation, and Purification
- 18.40 ハーベスト操作は、コンタミの危険を最小化できるような区域設備で行う必要がある。
- 18.41 ハーベスト及び精製工程は、API の回収率が定常であることを保証できるよう適切でなければならない。
- 18.42 すべての機器は使用后、清浄に、消毒されなければならない。
- 18.43 開放系で作業が行われるとき、精製純度が維持できるような環境条件で精製作業が行われなければならない。
- 18.44 イオン交換樹脂など、装置が他目的に使用されるときには、追加管理を行うことが適切である。
- 18.5 Viral Removal/Inactivation Steps
- 18.5 (ICH Guideline Q5A 関連事項)
- 18.51 ウイルス除去あるいは不活性化は非常に重要な工程であり、正当であることが確認された範囲内で行われる。
- 18.52 ウイルス除去作業には格段の注意がはらわれる必要がある。
- 18.53 異なった精製段階で同じ機器が使われることは通常ないが、もし使用する場合は、機器使用后、清浄、消毒する。
- 19 APIs for Use in Clinical Trials
- 19.1 General
- 19.10 治験に使われる API の生産のときには、本指針のすべての項目が適切とは限らない、本セクションは、治験 API 生産時の指針に関する。
- 19.11 治験 API の生産に使われる管理項目は医薬品開発のステージと対応しているものである。柔軟に、変更を可能にするようなシステム。
- 19.2 Quality
- 19.20 適切な承認の仕組みのもとでの治験 API の生産にも、適切な GMP 精神が当てはまるべきである。
- 19.21 治験 API の生産のとき、合否を判定するためには、品質ユニットは他の部門から独立して確立されている必要がある。
- 19.22 通常、品質ユニットで行われる試験のいくつかは、他のユニットで実行されても差し支えない。
- 19.23 品質の測定は、原料、包装資材、中間体、API を試験するシステムを含んでいる必要がある。
- 19.24 工程と品質問題を評価しなければならない。
- 19.25 治験目的の API のラベル化は、適切に管理され、治験薬であることが見分けられる必要がある。
- 19.3 Equipment and Facilities
- 19.30 治験薬製造設備に関して、設備が較正されていること、清潔であること、目的に適していることを保証する手順が存在しなければいけない。
- 19.31 施設を使用する手順書は、物質がコンタミする危険性を最小化するような方法で取り扱われていることを保証するものでなければならない。
- 19.4 Control of Raw Materials
- 19.40 治験 API の原料は、試験で評価するか、供給者から分析結果とともに受領しなければいけない。

- 19.41 場合により、原料の受け入れは、分析試験結果ではなく、小スケールの実際の反応により決める事ができる。
- 19.5 Production
- 19.50 治験 API の製造記録は保存されなければいけない。記録は、製造化合物名、設備、工程、科学的観察結果などを含む。
- 19.51 収率は、期待値よりもより変化しており、このような収率の変動に関する調査は期待されていない。
- 19.6 Validation
- 19.60 治験 API の製造においてプロセスバリデーションは不適切である。
- 19.61 プロセスバリデーションは、商業的使用のスケールになった時、行われるべきである。
- 19.7 Changes
- 19.70 経験を積みスケールが大きくなるにつれて、開発期間中に変更がおこなわれることが想定されている。
- 19.8 Laboratory Controls
- 19.80 分析方法は治験 API 製造時にはバリデートされていないことがありうるが、科学的に妥当な方法である必要がある。
- 19.81 予備のサンプルを保存しておくシステムが存在する必要がある。
- 19.82 失効期限、再試験日付に関する規定は Section 11.6 で規定される。
- 19.9 Documentation
- 19.90 治験 API 製造開発期間中に得られた情報が文書化され、使用できることが保障されるようなシステムが存在すること。
- 19.91 治験 API のリリースが妥当であると判断するために利用した分析方法の開発と実行が適切に文書化されていること。
- 19.92 製造、管理記録および文書を保存するシステムを使用すること。
- 20 Glossary

資料 3-8 欧州 GMP ガイドライン Annex

- Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products
- Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use
- Annex 3 Manufacture of Radio Pharmaceuticals
- Annex 4 Manufacture of Veterinary Medicinal Products other than Immunological Veterinary Medicinal Products
- Annex 5 Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products
- Annex 6 Manufacture of Medicinal Gases
- Annex 7 Manufacture of Herbal Medicinal Products
- Annex 8 Sampling of Starting and Packaging Materials
- Annex 9 Manufacture of Liquids, Creams and Ointments
- Annex 10 Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation
- Annex 11 Computerised Systems
- Annex 12 Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products
- Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products
- Annex 14 Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma

Annex 15 Qualification and validation

Annex 16 Certification by a Qualified person and Batch Release

Annex 17 Parametric Release

Annex 18

Part II : Basic Requirement for Active Substances used as Starting Materials

Annex 19 Reference and Retention Samples

Annex 20 Quality Risk Management

Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use

Scope 次の方法によって製造される biological medicinal product (BMP)

- a. r-DNA 技術によって作られたものを除いた微生物培養
- b. r-DNA 技術あるいはハイブリドーマ法によって作られた微生物及び細胞の培養
- c. 生物学的組織からの抽出
- d. 動物または胚中の生物の増殖

Principle

Personnel

1. BMP 生産区域で作業する者は、さらに化合物に関する教育、および衛生学、微生物学の訓練を受ける。
2. 生産、QC の責任者は、その学問的背景として細菌学、生物学、化学などの知識を持っていること。
3. 従業員の免疫状態が考慮される。すべての作業員はワクチン接種を受ける。
4. 製品の質に悪い影響を与えるような作業員の免疫的变化は作業を妨げることになる。
5. 動物・生物に曝露される区域を通過することを禁止されている作業員が当該区域を通過しなければならないときは、コンタミの対策を立てる。

Premises and equipment

6. 製造家屋の細菌、微粒子コンタミの環境管理水準のレベルは化合物製造ステップにも反映されてくる。
7. 交差コンタミの危険があるので、設備、家屋にも従来にも増して注意が必要である。
8. BCG、ツベルクリン製造には専用の施設を必要とする。
9. 不活化されていない特定細菌を取り扱うときは、専用の施設を用いる。
10. 製造がキャンペーン中で、そのグループで 1 化合物しか取り扱っていない場合、孢子形成微生物の取り扱いが可能である。
11. 培養器が閉鎖系ならば、同時に二つの化合物の生産がおこなわれていても受容される。
12. 交差コンタミを防ぐような事前注意が取られていれば、ハーベスト後の作業を複数の化合物について行うことが可能。
13. 無菌製剤製造は陽圧区域で、細菌などの感染性物質取り扱いは陰圧区域で行う。
14. エアフィルターの取り扱いについて。
15. 製造区域のレイアウト、デザインは消毒洗浄が容易に行えるようにする。
16. 微生物を取り扱う際に使用される機器は外部からの汚染源により汚染されないようにデザインされている必要がある。
17. 配管系は洗浄作業が容易にできるようデザインされている必要がある。
18. 最初の格納容器はリークがないことを証明できるようにデザインされていること。
19. 病原菌を含んでいる排水は効率的に浄化される必要がある。

20. 添加剤、増量剤などを製造過程中に計量する場合、少量を製造区域においても差し支えない。

Animal quarters and care

21. BMP の製造のためには、多くの種類の動物が使用されている。

22. 動物飼育区域に関する指針は Directive86/609 に従う。

Documentation

23. 生物学的出発物質のための規格はあらたな文書化を必要とする。

24. BMP、中間体に関しては常に規格値が必要である。

Production

Starting materials

25. 出発原料のソース、起源、適合性などクリアに。原料の QC チェック前に使用してもかまないが、リリースは条件付き。

26. 出発原料の滅菌が必要な時には可能ならば加熱により行う。

Seed lot and cell bank system

27. BMP の生産は、シードあるいはマスターセルバンクを基本として行われる。

28. シード細胞と最終物間の継代数は販売許可条件と一致しなければならない。

29. シード細胞とセルバンクは的確に特徴づけられなければならない。

30. シード細胞とセルバンクは、的確に管理された環境で確立されなければならない。

31. シード細胞の回収、安定性の証明は文書化されていなければならない、貯蔵容器は密封栓をする。

32. 許可された者のみが取り扱いを許される。

33. マスターあるいはワーキングセルバンクの容器は貯蔵時と同じに取り扱う。ひとたび貯蔵庫から取り出したものは元に戻さない。

Operating principles

34. 培養液の成長促進作用が証明されなければならない。

35. 培養器あるいはほかの容器に培養液あるいは他の物質を入れるときにはコンタミを起こさないよう注意する。

36. 遠心分離などは煙霧質を作り、コンタミの原因となる。

37. 可能なら、溶媒は in situ で滅菌する。インラインフィルターを滅菌に使用する必要がある。

38. ウイルス除去、不活性化のプロセスは、そのバリデーションに十分な注意を払う必要がある。

39. 工程中、ウイルス除去、不活性化が行われるときは、未処理物質による汚染を防ぐための対策が取られる必要がある。

40. クロマトグラフィなどは 1 化合物専用で使用されると思われるが、バッチ間の間によく洗浄し滅菌しておく。

Quality control

41. 工程管理は BMP の品質の恒常性を保証する意味で重要な役割をもつ。

42. 中間体のサンプリングを行うことは重要である。

43. 場合により連続モニタリングが必要な時がある。

44. 連続培養が行われるときは品質管理に別の注意が払われなければならない。

第4章 イギリス

資料4-1 Statutory Instrument 2004 No.1031

The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004

<http://www.opsi.gov.uk/si/si2004/20041031.htm>

Made	31st March 2004
Laid before Parliament	1st April 2004
Coming into force	1st May 2004

ARRANGEMENT OF REGULATIONS

PART 1 序論 (INTRODUCTORY PROVISIONS)

- 1 Citation and commencement
- 2 Interpretation
- 3 Sponsor of a clinical trial
- 4 Responsibility for functions under the Directive

PART 2 倫理委員会 (ETHICS COMMITTEES)

- 5 United Kingdom Ethics Committees Authority
- 6 Establishment of ethics committees
- 7 Recognition of ethics committees
- 8 Revocation of recognition
- 9 Constitution and operation of ethics committees
- 10 Other functions of the Authority

PART 3 臨床試験の承認と倫理委員会意見

(AUTHORISATION FOR CLINICAL TRIALS AND ETHICS COMMITTEE OPINION)

- 11 Interpretation of Part 3
- 12 Requirement for authorisation and ethics committee opinion
- 13 Supply of investigational medicinal products for the purpose of clinical trials
- 14 Application for ethics committee opinion
- 15 Ethics committee opinion
- 16 Review and appeal relating to ethics committee opinion
- 17 Request for authorisation to conduct a clinical trial
- 18 Authorisation procedure for clinical trials involving general medicinal products
- 19 Authorisation procedure for clinical trials involving medicinal products for gene therapy etc.
- 20 Authorisation procedure for clinical trials involving medicinal products with special characteristics
- 21 Clinical trials conducted in third countries
- 22 Amendments to clinical trial authorisation
- 23 Amendments by the licensing authority
- 24 Amendments by the sponsor

- 25 Modifying or adapting rejected proposals for amendment
- 26 Reference to the appropriate committee or the Medicines Commission
- 27 Conclusion of clinical trial

PART 4 GCP と臨床試験の実施 (GOOD CLINICAL PRACTICE AND THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS)

- 28 Good clinical practice and protection of clinical trial subjects
- 29 Conduct of trial in accordance with clinical trial authorisation etc.
- 30 Urgent safety measures
- 31 Suspension or termination of clinical trial

Part 5 薬剤安全性監視 (Pharmacovigilance)

- 32 Notification of adverse events
- 33 Notification of suspected unexpected serious adverse reactions
- 34 Clinical trials conducted in third countries
- 35 Annual list of suspected serious adverse reactions and safety report

Part 6 治験薬の製造と輸入

(MANUFACTURE AND IMPORTATION OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS)

- 36 Requirement for authorisation to manufacture or import investigational medicinal products
- 37 Exemption for hospitals and health centres
- 38 Application for manufacturing authorisation
- 39 Consideration of application for manufacturing authorisation
- 40 Grant or refusal of manufacturing authorisation
- 41 Application and effect of manufacturing authorisation
- 42 Obligations of manufacturing authorisation holder
- 43 Qualified persons
- 44 Variation of manufacturing authorisation
- 45 Suspension and revocation of manufacturing authorisation

PART 7 治験薬のラベリング (LABELLING OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS)

- 46 Labelling

PART 8 実施および関連条項 (ENFORCEMENT AND RELATED PROVISIONS)

- 47 Application of enforcement provisions of the Act
- 48 Infringement notices
- 49 Offences
- 50 False or misleading information
- 51 Defense of due diligence
- 52 Penalties

PART 9 其のほか (MISCELLANEOUS PROVISIONS)

- 53 Construction of references to specified publications
- 54 Consequential and other amendments to enactments
- 55 Revocations
- 56 Transitional provisions

SCHEDULES

- 1 Conditions and principles of good clinical practice and the protection of clinical trial subjects
- 2 Additional provisions relating to ethics committees
- 3 Particulars and documents that must accompany an application for an ethics committee opinion, a request for authorisation, a notice of amendment and a notification of the conclusion of a trial
- 4 Appeal against unfavourable ethics committee opinion
- 5 Procedural provisions relating to the refusal or amendment of, or imposition of conditions relating to, clinical trial authorisations and the suspension or termination of clinical trials
- 6 Particulars that must accompany an application for a manufacturing authorisation
- 7 Standard provisions for manufacturing authorisations
- 8 Procedural provisions relating to proposals to grant, refuse to grant, vary, suspend or revoke manufacturing authorisations
- 9 Modification of the enforcement provisions of the Act subject to which those provisions are applied for the purposes of these Regulations
- 10 Consequential and other amendments of enactments
- 11 Revocations
- 12 Transitional provisions

資料 4-2 Medical Act 1983 の構成

part	Title	Section
Part I	Preliminary	1. The General Medical Council. 2. Registration of medical practitioners.
PART II	Medical Education And Registration Person Qualifying In The United Kingdom And Elsewhere In The EEC	3. Registration by virtue of primary United Kingdom or primary European qualifications. 4. Qualifying examinations and primary United Kingdom qualifications. 5. General functions of the General Council in relation to medical education in the United Kingdom. 6. Further powers of the General Council. 7. Power to appoint visitors of medical schools. 8. Power to add further qualifying examinations. 9. Powers of Privy Council where standards not maintained. 10. . . . 10A. Programmes for provisionally registered doctors. 11. . . . 12. . . . 13. . . . 14. Alternative requirements as to experience in certain cases. 14A. Full registration of EEA nationals etc without certain acquired rights certificates.

part	Title	Section
PART II		15. Provisional registration. 15A. Provisional registration for EEA nationals. 16. Registration of qualifications. 17. Primary qualifications obtained in other relevant European States. 18. Visiting medical practitioners from relevant European States.
Part III	Registration Of Persons Qualifying Oversea	19. Full registration of EEA nationals etc. by virtue of overseas primary qualifications etc. 19A. Full registration of EEA nationals etc. by virtue of overseas qualifications accepted by a relevant European State other than the United Kingdom. 20. . . . 21. Provisional registration of EEA nationals etc with certain overseas qualifications. 21A. . . . 21B. Full registration of persons with an overseas qualification. 21C. Provisional registration of persons with an overseas qualification. 22. . . . 23. . . . 24. . . . 25. . . . 26. Registration of qualifications. 27. . . . 27A. Temporary registration for visiting eminent specialists. 27B. Special purpose registration. 28. . . . 29. . . .
Part IIIA	License To Practice And Revalidation	29G. Guidance.
Part IV	General Provisions Concerning Registration	30. The registers. 31. Power to make regulations with respect to the registers. 31A. Voluntary removal from the register. 32. Registration fees. 33. Supplementary provisions about registration. 34. Publication of the register. 34A. Proof of registration. 34B. Registration appeals.
Part V	Fitness To Practice And Medical Ethics	35. General Council's power to advise on conduct, performance or ethics. 35A. General Council's power to require disclosure of information. 35B. Notification and disclosure by the General Council. 35C. Functions of the Investigation Committee. 35CC. Provisions supplementary to section 35C. 35D. Functions of a Fitness to Practice Panel. 35E. Provisions supplementary to section 35D. 36. . . . 36A. . . . 37. . . . 38. Power to order immediate suspension etc after a finding of impairment of fitness to practice. 39. Fraud or error in relation to registration. 40. Appeals. 41. Restoration of names to the register. 41A. Interim Orders. 41B. . . . 42. . . .

part	Title	Section
Part V		43. Proceedings before the Investigation Committee, Interim Orders Panels and Fitness to Practice Panels. 44. Effect of disqualification in another relevant European State on registration in the United Kingdom. 44A. . . . 44B. Provision of information in respect of fitness to practice matters. 44BA. Fitness to practice of exempt persons : sufficient evidence. 44D. Approved practice settings. 45. Disciplinary provisions affecting practitioners who render services while visiting the United Kingdom.
Part VI	Privileges Of Registered Practitioners	46. Recovery of fees. 47. Appointments not to be held except by fully registered practitioners. 48. Certificates invalid if not signed by fully registered practitioner. 49. Penalty for pretending to be registered. 49B. The Directive : designation of competent authority etc.
Part VII	Miscellaneous And General	50. Default powers of Privy Council. 51. Exercise of powers to make Orders in Council and other orders. 52. Exercise of powers by Privy Council. 52A. Annual Reports. 53. Proof of certain instruments. 54. Saving for certain occupations. 55. Interpretation. 56. Consequential amendments, repeals and transitional provisions and savings. 57. Short title, commencement and extent.
Schedules		Schedule 1 The General Medical Council and its committees, and the Branch Councils. Schedule 2. . . Schedule 2A Visiting Medical Practitioners from Relevant European States. Schedule 3 Registration : Supplementary Provisions. Schedule 3A Registration Appeals Schedule 3B License to Practice and Revalidation : Appeals. Schedule 4 Proceedings before the Investigation Committee, Interim Orders Panels and Fitness to Practice Panels. Schedule 4A Directive 2005/36 : Functions of the General Council Under Section 49B(3). Schedule 5 Consequential Amendments of Enactments. Schedule 6 Transitional and Saving Provisions. Schedule 7 Enactments Repealed.

第5章 ドイツ

資料 5-1 MEDICINAL PRODUCTS ACT (THE DRUG LAW) (ARZNEIMITTELGESETZ - AMG)

2007年 FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY:

http://www.bmg.bund.de/cln_110/nn_1200354/SharedDocs/Downloads/EN/health/AMG-pdf,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/AMG-pdf.pdf

Chapter 1 : Purpose of the Act and definition of terms

Chapter 2 : Requirements on medicinal products

Chapter 3 : Manufacture of medicinal products
Chapter 4 : Marketing authorisation for medicinal products
Chapter 5 : Registration of medicinal products
Chapter 6 : Protection of human subjects in clinical trials
 Section 40 : General conditions for the clinical trial
 Section 41 : Special conditions for the clinical trial
 Section 42 : Ethics Committee procedure, procedure for authorisation by the Higher federal
 authority
 Section 42a : Withdrawal, revocation and suspension of the authorisation
Chapter 7 : Sale of medicinal products
Chapter 8 : Safety and quality control
Chapter 9 : Special provisions for medicinal products intended for use in animals
Chapter 10 : Observation, collection and evaluation of the risks of medicinal products
Chapter 11 : Supervision
Chapter 12 : Special provisions for the Federal Armed Forces, Federal Police, Public Order Police,
 Civil Protection
Chapter 13 : Import and export
Chapter 14 : Information Officer, Pharmaceutical Consultant
Chapter 15 : Designation of the competent Higher Federal Authorities and other provisions
Chapter 16 : Liability for damages caused by medicinal products
Chapter 17 : Penal provisions and provisions on administrative fines
Chapter 18 : Transitional and interim provisions

Sub-Chapter 1~15

Annex

AMG 条例に対応する EU Directive

- *Directive 2001/83/EC relating to medicinal products for human use
- *Directive 2001/82/EC relating to veterinary medicinal products
- *Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
- * Directive 2002/98/EC setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC
- * Directive 2004/23/EC setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
- * Directive 2004/24/EC amending as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
- *Directive 2004/27/EC amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

*Directive 2004/28/EC amending Directive 2001/82 on the Community code relating to veterinary medicinal products

Chapter 1: 本条例の目的と用語の定義 (Purpose of the Act and definition of terms)

Section 2: 医薬品の定義 (The term 'medicinal product')

- (1) 医薬品とは、ヒトあるいは動物の体内あるいは表面での適応が意図されており、化合物から作られたもの
 - (2) 次のものは医薬品 (medicinal product) とみなされる
 - (3) 'medicinal product' の言葉が適応されない製品
8. Organ がヒトに移植される目的であるなら、Organ は、Section 1a no. 1 of the Transplantation Act での意味の範囲にある

Section 3: The term 'substance'

Section 4: Definitions of additional terms

- (1) Finished medicinal products
- (2) Blood preparations
- (3) Sera
- (4) Vaccines
- (5) Allergens
- (6) Test sera
- (7) Test antigens
- (8) Radiopharmaceuticals
- (9) Gene transfer medicinal products
- (10) Medicated feedingstuffs
- (11) Medicated pre-mixes
- (12) The withdrawal period
- (13) Side effects
- (14) Manufacturing
- (15) Quality
- (16) A batch
- (17) Marketing
- (18) The pharmaceutical entrepreneur
- (19) Active substances
- (20) Somatic cell therapy products
- (21) Xenogenic cell therapy products
- (22) Wholesale trade
- (23) A clinical trial: 医薬品の効果・安全性をヒトで証明する研究で、薬物動態の研究も含まれる。非介入試験には適応されない。
- (24) The sponsor: 治験の委託、組織、財政に対して責任があると考えられる natural で legal な person
- (25) The investigator
- (26) A homeopathic medicinal product

- (27) A risk linked to the use of a medicinal product
- (28) The risk-benefit balance
- (29) Herbal medicinal products
- (30) Tissue preparations: 組織から生産されるような医薬品、ヒトの精子あるいは卵細胞は Tissue Preparation とはみなされない。

Section 4a: 本条例の範囲からの除外 (Exceptions to the scope of the present Act)

次の事項に対して本条例は適応されない。

- 1. 家畜流行病の診断、予防、治療の使用を目的とし、病原菌、生物工学的手法で生産された医薬品
- 2. 動物の人工的授精のために行う生殖細胞の調達、販売
- 3. 医薬の業務を行う事を認可されている医師、研究者、その他の者によって使用される医薬品で、彼ら／彼女らの直接の、専門的な責任の下に、このような目的に限定されて生産されている医薬品
- 4. 一つあるいは幾つかの外科的操作のもとにヒトから摘出され、同一人に戻されるような組織

Chapter 6: Protection of human subjects in clinical trials

Section 40: 臨床試験に対する一般的条件

- (1) 臨床試験に参加するスポンサー、研究者、その他の者は、EU 指令 2001/20/EG Article 1 paragraph3 の要件に従って臨床試験を行わなければならない。治験は、当該倫理委員会が同意し、さらに上級連邦当局が承認した場合にのみスポンサーにより開始される。また、治験を開始するためには、次の要件を必要とする。
 - 1. スポンサーあるいはその代表者の登録場所が EU の加盟国にあること。
 - 2. 被験者にとって、受ける利益に比べて予見できるリスク・不便が医学的に正当化されること。
 - 2a. 遺伝子が改変された organism を含む医薬品の場合は、次の対象物に正当化できない有害な影響が予想されないこと。
 - a) 第三者の健康
 - b) 環境
 - 3. 被験者に関して
 - a) 治験の本質、意義、含意について理解することができ、事実に照らして合理的な判断ができる年齢であること。
 - b) sub-section 2 sentence 1 に記載されていることを知らされており、書面で合意書を提出していること。
 - c) sub-section 2 sentence 1 に記載されていることを知らされており、書面で合意書を提出していること、その合意書は健康に関する記録の収集および処理に関して特に言及している必要がある。
 - 4. 被験者は司法あるいは行政府の命令に基づいて施設に収容された経験がないこと。
 - 5. 適切な施設で、的確に能力のある研究者によって実施され、その管理は、少なくとも治験に 2 年間の経験を持つ研究者によって責任をもって実施されること。
 - 6. 治験薬に関して、現行の科学的知識の範囲に従って薬理学的毒性学的試験が実施されていること。
 - 7. 研究者は、薬理学的毒性学的試験に責任のある研究者から試験の結果および予想されるリスクについて知らされていること。
 - 8. 治験の過程でヒトが死亡したり傷害を受けたりした場合、仮に誰も当該事故に責任がないケースでも被験者に利益になるような保険契約が存在すること。

9. 医師は被験者の医学的管理に責任を有し、歯科治療の場合は、歯科医が責任を有する。

(2) 被験者は医師である研究者あるいは歯科医から、治験の本質、意義、リスク、含意および治験中のいかなる時でも治験から脱退する権利について知らされていなければならない；一般的には、完全な情報が記載されているシートが被験者に手渡されている必要がある。さらに、被験者は治験に関するそれ以外の条件について研究者と一緒にカウンセリングの機会が与えられるべきである。治験に参加するとの同意の宣言は、研究者の前でいかなる時でも口頭でまたは書面で撤回することができ、それにより被験者はいかなる不利益も受けない。

(2a) 被験者は記録の範囲と目的、個人情報、特に医学的情報の使用について知らされていなければならない。被験者は特に次の事項について知らされている必要がある。

1. 必要に応じ、記録されたデータ；

a) 治験が適切に行われているかどうか証明するために、監督当局あるいはスポンサーの代表者が行う査察のために利用可能な状態にしておく。

b) 匿名の形で、スポンサーあるいはエージェントに科学的評価の目的で手渡される。

c) 販売承認が申請された時には、匿名の形で、申請者あるいは担当当局へ手渡される。

d) 治験薬に関して望ましくない事象が起きた時には、匿名の形で、スポンサーおよび担当当局、この場合は引き続いて欧州データベースに渡される。

2. sub-section 1 sentence 3 no. 3 letter c に基づく同意は取り消し不可能である。

3. 同意宣言の撤回の場合、蓄積されたデータ次の目的のために必要とする場合には引き続き使用される。

a) 治験薬の効果を決定する。

b) 守るに値する被験者の利害が損なわれないように保証する。

c) 完全な販売承認書類を完成させるための義務を満足させる。

4. Section 42 sub-section 3. に従い、決められた場所で、決められた期間の間保存される。

同意の宣言の撤回の場合は、所管機関はデータ保存がまだ必要かどうかを決定する。もはや必要としないデータ、Section 42 sub-section 3 で決められた期間ののち、あるいは他の契約保持期間終了ののち、直ちに削除されなければならない。

(3) sub-section 1 sentence 3 no. 8 にもとづき、保険は、被験者に有利なように、EU 加盟国にビジネス拠点を有する保険会社と契約されなければいけない。その範囲は、治験に存在するリスクと正当に釣り合ったものでなければならず、被験者の死亡あるいは永続的な職業的身体障害のすべてのケースに対して、少なくとも 500,000€ が利用可能なように保証するものでなければならない。保険によって払われる利益により、損害に対するすべてのクレームは消失する。

(4) 未成年者に対する治験の場合は、次の条項が適用される。

1. 医薬品は未成年者での診断あるいは疾患の予防を意図しているものでなければならず、また医薬品の使用は診断あるいは疾患の予防のために医学的知識に基づいて指示されなければならない。未成年者への投与が医学的に指示されている場合に限り、医薬品の使用が容認される。

2. 成人で行われた治験では、医学的知識に従い満足のいく試験結果を期待すべきではない。

3. sub-section 2 に従い通知がなされた後に、法的代表者によって同意が行われる。それは、未成年者の推定意思と一致するものでなくてはならず、その意思は確認される。治験の開始前に未成年者は未成年者を取り扱う経験を有する研究者によって未成年者の年齢、精神的成熟度を考慮しながら試験、リスク、利益について可能な限り説明を受けなければならない。いかなる場合であっても、もし未成年者が治験に参加したくないとの意思表示があった場合には、これを尊重しなければならない。もし未成年者が治験の本質、意義、含意を理解でき、これらの事実に基づき合理的な意思決定ができる場合には、未成年者の合意を得る事が必要になる。カウンセリングの機会を法的な代表者のみならず未成年者にも提案すべきである。
4. 治験について、被験者に出来るだけ少ない負担、およびその他の予見できるリスクを最小にすることが可能な場合にのみ治験を実行できる。負担の程度、リスクの程度は特にプロトコールの中で明確にされ、常に研究者によりモニターされていなければならない。
5. 適確な補償を除いて、いかなる利益も与えられない。

(5) 被験者、その法的な代表者、あるいは許可された代表者は、該当するコンタクト先にアクセスして治験の実施に関連があると考えられる全ての事実に関する情報が得られるようにすべきである。コンタクト先は上級連邦当局によってセットアップされる。

Section 41: 治験に対する特別の条件 (Special conditions for the clinical trial)

- (1) 法定年齢に達している被験者での治験の場合、Section 40 sub-sections 1 to 3 が次の条件付きで適応される。
 1. 治験薬の使用は、医科学の発見に基づき、生命を助け、健康を回復させ、苦痛を和らげるために指示される。
 2. 被験者と同じ疾患を患っている患者集団に対しても直接的な利益がなければいけない。

緊急な事情で同意が得られず、被験者の生命を救い、良好な健康を回復し、苦痛を和らげるために遅滞なく治療が必要な場合には、直ちに治療を施さなければいけない。引き続き参加することに対する同意は可能かつ適当な時期に早急に取得しなければいけない。

- (2) Section 40 sub-sections 1 to 4 は、疾患を患っている未成年者での、治験薬が使われる治療の治験の実施に、次の条件の場合に適応される。
 1. 治験薬の使用は、医科学の発見に伴い、被験者の生命を救い、健康を回復させ、苦痛を和らげるために指示される。
 2. a) 治験は、被験者が患っているのと同じ疾患をもつ患者集団にも直接の利益がなければいけない
b) 他の被験者あるいは他の研究方法による治験で得られたデータ確認するために、研究は絶対に必要である。
c) 研究は未成年者が患っている臨床条件に関連していなければいけない。
d) 研究は被験者に最小のリスクと最小の負荷をもたらすおそれがある。研究は介入の本質と範囲により、予想される時のみ最小のリスクを有し、それは、被験者に対してせいぜいごくわずかで一時的な損傷をもたらし；被験者に対してせいぜいごくわずかで一時的な不快感をもたらす。

Sentence 1 no. 2 は未成年者にはあてはまらず、未成年者が法定年齢に達している時は sub-section 3 が

適応される。

- (3) Section 40 sub-sections 1 to 3 は、法定年齢に達している者で、彼ら/彼女らが治験の本質、意義、含意を理解できず、これらの事実を照らして合理的な意思決定ができない立場にあり、また治験薬が使用されるような疾患を患っている者を用いる治験の実施に関して、次のような条件のもとに適応される。
1. 治験薬の使用は、医科学の発見に伴い、被験者の生命を救い、健康を回復させ、苦痛を和らげるために指示される。さらに、そのような研究は、被験者が患っている生命が脅かされるような、あるいは非常に衰弱している臨床的状态に直接関連がなければならない。また治験に存在する負荷、その他の予見できるリスクは出来る限り少ないものでなければならず、リスクの基準は、特に治験プロトコルの中に明確にされており、常に研究者によってモニターされていること。治験は、治験薬を被験者で用いる利益がリスクより大きいか、あるいは治験薬の使用が全くリスクをもたらさないとの正当な予想がある場合にのみ実施することができる。
 2. Section 40 sub-section 2 に基づいて通知されたのちに、法的な代表者あるいは容認された代表者が同意することができ、その後については Section 40 sub-section 4 no. 3 sentences 2, 3 and 5 が適応される。
 3. 治験は絶対に必要であり、IC を与える事ができる被験者を用いた治験から得られたデータあるいは、他の研究方法によって得られたデータ確認を行うことができるようになる。Section 40 sub-section 4 no. 2 が相応して適応される。

Section 42 : 倫理委員会の手順、上級連邦当局による承認に対する手順 (Ethics Committee procedure, procedure for authorisation by the Higher Federal Authority)

- (1) Section 40 sub-section 1 sentence 2 に従って要求される倫理委員会の賛成意見を求める申請書は、Land Law に基づき研究者に対する責任がある独立した学際的な「倫理委員会」に提出される。もし治験が複数の研究者によって実行される場合は、申請書は主たる研究者あるいは研究者のチーフに対して責任ある独立した「倫理委員会」に提出される。「倫理委員会」のセットアップ、構成、財政などの詳細については、Land Law に明記される。スポンサーは「倫理委員会」に要求されたすべての情報、資料を提出しなければならない。資料を評価する際に、「倫理委員会」は、自身が見出した科学的知識、専門家の助言を活用することもでき、または専門家に意見を依頼することもできる。治験が未成年者で実施される場合には、次の場合、「倫理委員会」は専門家の助言、または専門家のレポートを依頼することができる。すなわち、「倫理委員会」が小児の倫理的または心理的側面を含む小児の領域で専門的知識を有していない時、あるいは異種動物細胞治療製品あるいは遺伝子転送治療製品の場合。賛成意見は次の場合にのみ拒絶される。
1. スポンサーに資料の補完のために与えられた適切な期間内に提出された書類が不完全である。
 2. 治験プロトコル、治験薬概説書、被験者を選択する様式などを含む提出された資料が現在の科学的知識の状況と合致せず、治験が安全性の証明、男女間の作用機序の相違を含む有効性を目的とするには不適切である。
 3. Section 40 sub-section 1 sentence 3 nos. 2 to 9 sub-section 4 and Section 41 に明記されている要件が達成されていない。

詳細は、sub-section 3 に従う法令に明記される。「倫理委員会」は、sentence 1 に述べられている申請書

を受理して、それに関し意見を伝えるまでに少なくとも 60 日を必要とするが、その期間は、sub-section 3 に従う法令に準拠して短縮されることもあるし延期されることもある。異種動物細胞治療製品の試験の場合には、認可までの時間的制限は適応されない。

(2) Section 40 sub-section 1 sentence 2 に従い、所管上級当局に対する承認申請は、スポンサーが所管上級当局に対して行う。スポンサーは評価のために必要なすべての情報、資料、特に薬理学的毒理学的試験の解析の結果および治験プロトコール、医薬品の概説書を含む臨床データ提出すること。認可は次の場合に拒絶される。

1. スポンサーが、資料を完成させるために与えられた適切な期限内に提出された書類が不完全である。
2. 提出された資料、特に医薬品に関するデータ、および治験薬概説書を含む治験プロトコールが現在の科学的知識に準拠していない、特に安全性の証明あるいは男女間の作用機序の相違を含む医薬品の有効性の証明を提供するのに不適切である場合。
3. Section 40 sub-section 1 sentence 3 nos. 1, 2, 2a and 6, で規定されている事、異種動物細胞移植の場合には Number 8 に規定されている要件、特に第三者のリスクに対する保険が満たされていない。

申請書類の受領から最大で 30 日以内に、上級連邦当局がスポンサーに拒絶の理由を通知しなかった場合、許可が下されたとみなす。もしスポンサーが拒絶の通知から最大で 90 日以内に申請書を修正しなかったときには、申請は拒絶されたとみなされる。詳細は sub-section 3 に明記される。

Sentence 4 から逸脱するものとして、治験が次ぎ医薬品である場合が挙げられる。

1. Number 1 of the Annex to Regulation/EC/726/2004 で規定される医薬品（DNA 技術産物、生物学的に活性蛋白をコードする遺伝子の徐放発現、モノクロー抗体ハイブリドーマ）
2. 体細胞治療物質、異種動物細胞治療物質、遺伝子移送治療物質であること。
3. 遺伝子改変生物を含んでいること。
4. 活性成分が、ヒトあるいは動物由来の生物学的物質であり、ヒトあるいは動物由来の生物学的成分を有するか、製造過程でそのような成分を必要とするもの。

このような物質の場合には、所管上級当局がスポンサーに書類として認可を発行した場合にのみ治験を開始することができる。所管上級当局は、必要とする資料の受領後最大で 60 日以内に、sentence 7 nos. 2 to 4 に従い医薬品の認可の申請に対して決定を下さなければならない。60 日の期間は、sub-section 3 に準拠する法令に従い、延長もしくは短縮されることがある。異種動物細胞治療製品の場合には、認可に関する時間的制限は適応されない。

(2a) 治験の承認に責任ある所管上級当局は、sub-section 2 に従い、当該「倫理委員会」が提出する臨床試験に対する専門家の意見をまとめるのに重要な情報を有する場合には、「倫理委員会」に通知する。特に失敗したあるいは時期尚早で中断になった研究がこれに当てはまる。この場合、個人データ転送を行ってはならないし、さらに事業会社に関する情報は秘密に保たれる。

(3) 連邦大臣は、議会の承認を必要とする法令に従い、治験が適切に実行されること、および科学的知識の状況に対応する資料を獲得することを保証するために法令を発効する権限を与えられている。法令は特に次のような事項をカバーする。

1. スポンサー、治験を行いモニタリングする研究者あるいはその他の者の業務および責任で、それらは通知、資料、報告義務、特に研究の過程で発生する副作用、有害事象で被験者の安全性および研究の実行を危うくするような事象の報告義務などを包含する。
2. 倫理委員会の業務と手順に関する事項で、提出される資料、被験者としての男性女性の適切な参加に関する詳細資料、処理期間に関する妨害、延長、短縮に関する事項、Section 40 sub-section 4 and Section 41 sub-sections 2 and 3 に準拠するような治験の場合には倫理委員会に存在するような特別の要件に関する事項、などが含まれる。
3. 所管上級当局の業務および公的承認に至る手順に関するもので、提出される資料、被験者としての男性女性の適切な参加に関する詳細資料、処理期間に関する妨害、延長、短縮に関する事項、企業あるいは施設にある資料を検閲する手順およびその前提条件、治験の承認あるいは禁止の撤回、延期に関する事項を含む。
4. 証拠を保存し提供することに関する要件。
5. スポンサーの名称、登録された事業場所、および治験に関する個人にかかわらないデータに関して責任のある研究者の名称、登録された事業場所に関して対応する当局による欧州データベースへの伝送。
6. 個人データの収集使用に関する権限で、遺伝子改変 organism あるいは遺伝子改変 organism の混合物を含む医薬品の臨床試験の場合には、双方向性構造として第三者の健康と環境に対するリスクから防御するために治験の実施および監督するためにそのように要求されている場合に関する事項。これは、ファイルに使用されず処理もされていないデータの処理方法にも適応される。
7. 遺伝子改変 organism あるいは遺伝子改変 organism の混合物を含む医薬品の臨床試験で双方向性構造として第三者の健康と環境に対するリスクから防御する当局の職務と権限に関する事項で、資料および決定事項のコピーを所管当局および研究に責任のある「倫理委員会」へ転送することは統制され、また複数のコピーおよび電子書類あるいは光学的保存媒体で提出すべき資料についても明記されている。法令は、Directive 2001/20/EC に基づき承認された医薬品に対する免除事項についても規定すること。

Section 42a: Withdrawal, revocation and suspension of the authorisation

(省略)

資料 5-2 Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen

(ヒトに使用する医薬品の臨床試験の際の GCP 規則、2007 年)

<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html>

第 1 節 Allgemeine Vorschriften (一般的規定)

§ 1 Zweck der Verordnung (規制の目的)

§ 2 Anwendungsbereich (適応範囲)

§ 3 Begriffsbestimmungen (定義)

第 2 節 Anforderungen an Prüfpräparate (治験薬に関する要件)

§ 4 Herstellung und Einfuhr (生産と輸入)

§ 5 Kennzeichnung von Prüfpräparaten (治験薬のラベリング)

§ 6 Entblindung in Notfallsituationen und Rücknahme

(緊急時の隠し情報開示と製品リコール)

第 3 節 Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und Bewertung durch die Ethik-Kommission (連邦当局による承認と倫理委員会による評価)

§ 7 Antragstellung (申請書の提出)

§ 8 Bewertung durch die Ethik-Kommission (倫理委員会での評価)

§ 9 Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (所管連邦当局による承認)

§ 10 Nachträgliche Änderungen (以後の変更)

§ 11 Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr
(直近のリスクに対する保護の手段)

第 4 節 Dokumentations- und Mitteilungspflichten, Datenbanken, Inspektionen (資料、通知義務、データベース、監査)

§ 12 Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers
(研究者の、通知、資料、および情報に関する義務)

§ 13 Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors
(スポンサーによる資料、通知に関する義務)

§ 14 Mitteilungspflichten der zuständigen Bundesoberbehörde
(所管連邦政府機関への通知義務)

§ 15 Inspektionen (監査)

第 5 節 Übergangs- und Schlussbestimmungen (経過および最終規定)

§ 16 Ordnungswidrigkeiten (違反)

§ 17 Übergangsbestimmungen (経過規定)

§ 8 Bewertung durch die Ethik-Kommission (倫理委員会での評価) の和訳

- (1) 倫理委員会は、完全な申請書を受領したことを 10 日以内にスポンサーに通知するか、あるいは申請資料が理由もないのに欠けている時、あるいは申請が規則に則っていない時は、14 日以内にスポンサーに欠損している手順を修正するよう指示すること。
- (2) 完全な申請書を受領してから 60 日以内に、所管倫理委員会はスポンサーと NCA に理由とともにその評価を送る。申請に対してポジティブな方向で検討している時には、所管倫理委員会は一回だけ追加資料の提供を求める事が出来る。追加資料を受け取るまでの期間は上記期間から除外される。所管倫理委員会が要求する資料が受理された時点で検討が開始される。
- (3) 治験が一か所で行われる申請の場合、60 日の評価期間は最大で 30 日間に短縮される。もし、治験が、幾つかの臨床試験を構成するような開発プログラムの中の一部としての Phase 1 臨床試験で、すでに倫理委員会から肯定的な評価を得ている開発プログラムの中の治験に基づいている場合、評価期間は 14 日に短縮される。これらの評価期間の短縮は、次の (4) の医薬品の場合には適応されない。
- (4) 体細胞治療および遺伝子改変 organism を含む医薬品の場合は、上の (2) で述べられた 60 日の評価期間は 90 日に延長され、更に、もし所管倫理委員会が評価準備中に、専門家あるいは専門家の意見を求める場合には、さらに延長が可能で、トータルで 180 日の評価期間となる。遺伝子移行治療剤の臨床試験の場合は、評価期間は最大で 180 日間。異種動物細胞治療の場合は、評価に時間的制限はない。
- (5) 一か所以上の施設で実施される多施設臨床試験は、関与する複数の倫理委員会の協力の下に、倫理委員会全体の責任として評価する。関与する倫理委員会は、それぞれの所管する地域の研究者の質、治験施設の適合性について評価する。それぞれの倫理委員会の評価結果は、完全な治。験申請書の受領

後 30 日以内に、総合的な倫理委員会に提出されなければいけない

§ 9 Authorisation by the competent Federal authority (所管連邦政府による承認) の和訳

(1) NCA は、完全な申請書を受領したことを 10 日以内にスポンサーに通知するか、あるいは、申請資料が理由もないのに欠けている時、あるいは申請が規則に則っていない時には、14 日以内にスポンサーに欠損している手順を修正するよう指示すること。

(2) 完全な申請書の審査は、AMG § 42 に記載されているような期間で結論付けられる。もし、NCA がスポンサーに理由の付いた拒絶の通知を行った場合、スポンサーは、その通知を受け取ってから 90 日以内に一回だけ申請書を修正することができる。

完全な申請書を受領してから 60 日以内に、所管倫理委員会はスポンサーと NCA に理由とその評価を送る。申請に対してポジティブな方向で検討している場合には、所管倫理委員会は一回だけ追加資料の提供を求める事が出来る。期間は、追加資料を受け取るまで中断される。追加資料を受け取るまでの期間は上記期間から除外される。所管倫理委員会が要求する資料が受理された時点で検討が開始される。NCA は修正を受け取ってから 15 日以内にスポンサーに書面で申請の承認の通知を行うか、あるいは、その理由とともに申請に対する明確な拒絶を通知する。所管倫理委員会はコピーを受領する。医薬品が、AMG の § 42, 2, 7, 2 to 4 の場合は、評価期間は 30 日。異種動物細胞治療の場合には、承認に対する時間的制限はない。

(3) もし、治験が、幾つかの臨床試験を構成するような開発プログラムの中の一部としての Phase 1 臨床試験で、すでに所管連邦政府当局から認可されている開発プログラムの中の治験に基づいている場合、評価期間は 14 日に短縮されるが、この場合、すでに承認されている申請書で、変更されていないものに一致してつくられた情報をもとにした申請書でなければならない。これらの評価期間の短縮は、次の (4) の医薬品の場合には適応されない

(4) 体細胞治療、遺伝子移行医薬品および遺伝子改変 organism、あるいは遺伝子改変 organism の混合物の場合は、AMG § 42, 8, 1 で規定されている評価期間は 90 日に延長され、更に、もし所管倫理委員会が評価準備中に、専門家あるいは専門家の意見を求める場合には、延長が可能で、トータルで 180 日の評価期間となる。遺伝子移行治療剤の臨床試験の場合は、評価期間は最大で 180 日間。異種動物細胞治療の場合は、評価に時間的制限はない

遺伝子改変 organism を含む治験薬、あるいはそれらの混合物の場合は、NCA は、Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection の協力のもとに決定する。NCA からの治験実施承認は、治験の範囲内で遺伝子改変 organism の放出の承認を包含する。

(5) 決定を準備する過程で、NCA は申請書に記載あるいは修正されている事項に関して、治験施設、治験薬の製造施設、治験に参加しているラボラトリー、スポンサーの施設、そのほかの機関を検証することができる。この目的のために、所管連邦政府当局のエージェントは、所管当局の協力の下に営業時間内に商業、ビジネスの建物に入り、資料、個人データを点検し、コピーを作成し、写真をとり、情報を求める場合がある。

資料 5-3 Notification on the clinical trial of medicinal products for human use.

(BfArM, PEI : 2008)

<http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/pu/klin-pruef/3rd-announcement-en,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/3rd-announcement-en.pdf>

Table of contents

- I. Introduction (序論)
- II. Index of the documentation to be submitted by the sponsor with the request for authorisation
(認可申請とともにスポンサーから提出される資料のインデックス)
- III. Chemical/pharmaceutical and biological documentation requirements for investigational medicinal products for phases I - III
(Phase I-III用の治験薬に関する化学/医薬および生物学的資料の要件)
- IV. Preclinical documentation requirements for investigational medicinal products (治験薬の前臨床関係資料の要件)
- V. Clinical documentation requirements (臨床関係資料の要件)
- VI. Summary of benefit-risk assessment (利益/リスク評価の要旨)
- VII. Subsequent amendments (その後の修正)
- VIII. Interruption, end of the trial and summary of the report
(治験の中断、終了、および報告書の要旨)
- IX. Glossary (雑)
- X. Index of directives and guidelines cited

Appendices to section II

Appendices to section III

Appendices to section IV

Appendices to section V

第6章 フランス

資料 6-1 フランス公衆衛生法典の関連部分の目次

関係部分 (抜粋)
Part : General protection of health
Book I : Protecting people's health
Title I : Rights of sick people and users of the health system
Title II : Biomedical Research
Chapter I : General Principles. (Article L1121-1 L1121-17)
Chapter II : Information of the person who is suitable for biomedical research and collection of consent. (Article L1122-1 L1122-2)
Chapter III : Committees of protecting people and authority. (Article L1123-1 L1123-14)
Chapter V : Special provisions for certain research. (Article L1125-1 L1125-4)
Chapter VI : Penal provisions. (Article L1126-1 L1126-11)
Title III : Review of genetics, DNA and genetic research
Title IV : Repair the consequences of health risks
Book II : Donation and use of components and products of the human body
Title I : General principles
Title II : Human blood
Title III : Organs (Articles L1231-1 A to B L1231-1)
Title IV : Tissues, cells, human products and their derivatives

關係部分 (抜粹)
Chapter I. Levy and collection (Articles L1241-1 L1241-7)
Chapter II. Authorization for institutions conducting samples (Articles L1242-1 L1242-3)
Chapter III. Preparation, preservation and use of tissues, cells and their derivatives (Articles L1243-1 L1243-9)
Chapter IV. Donation and use of gametes (Articles L1244-1 L1244-9)
Chapter V. Common provisions (Articles L1245-1 L1245-8)
Title V : Provisions common to the organs, tissues and cells Single chapter (Article L1251-1)
Title VI : Provisions relating to therapeutic products Sole Chapter (Articles L1261-1 L1261-3)
Title VII : Penal Provisions
Chapter I. Blood (Articles L1271-1 L1271-8)
Chapter II. Organs, tissues, cells and products (Article L1272-1 L1272-9)
Chapter III. Gametes (Articles L1273-1 L1273-7)
Chapter IV. Common provisions (Articles L1274-1 L1274-3)
Part V : Health Products
Book I : Pharmaceuticals
Title I : General provisions relating to drugs
Chapter I : Definitions. (Article L5111-1 L5111-2)
Chapter II : Pharmacopoeia. (Article L5112-1)
Title II : Human medicines
Chapter I : General Provisions. (Article L5121-1 L5121-21)
Chapter II : Advertising. (Article L5122-1 L5122-16)
Chapter III : Price and approval. (Article L5123-1 L5123-7)
Chapter IV : Manufacture and wholesale distribution. (Article L5124-1 L5124-18)
Chapter V : pharmacies. (Article L5125-1 L5125-32)
Chapter VI : Pharmacies internal use. (Article L5126-1 L5126-14)
Chapter VII : Inspection of the pharmacy. (Article L5127-1 L5127-6)
Title III : Other products and pharmaceutical substances regulated
Title IV : Veterinary Drugs
Title V : Health Products made in whole or part of genetically modified
Part : Regulations
Part I : General protection of health
Book I : Protecting people's health
Title I : The rights of sick people and users of the health system
Title II : Biomedical Research
Chapter I : General Principles (Article R1121-1 R1121-19)
Chapter III : Committees of protecting people and authority (Article R1123-1 R1123-64)
Chapter V : Special provisions for certain research (Article R1125-1 R1125-6)
Title III : Predictive medicine, genetic identification and genetic research
Title IV : Repair the consequences of health risks
Book II : Donation and use of components and products of the human body
Title I : General principles
Single Chapter
Section 1 : Voluntary donations of items and products of the human body (Article R1211-1 R1211-11)

関係部分 (抜粋)
Section 2 : Safety Rules (Article R1211-12 R1211-28-1)
Section 3 : biomonitoring (Article R1211-29 to R1211-48)
Section 4 : Products of the human body not subject to the provisions of this title (Article R1211-49)
Section 5 : Information for seniors from sixteen to twenty-five years of donating organs. (Pages R1211-50 R1211-51)
Title II : Human blood
Title III : Organs (Articles L1231-1 A to B L1231-1)
Title IV : Tissues, cells, and products
Chapter I : Sampling and collection (Articles R1241-1 R1241-23))
Chapter II : Institutions authorized to withdraw funds or participating in this activity (Articles R1242-1 Article R1242-14)
Chapter III : preparation, storage, distribution and sale of fabrics, their derivatives, cells and cell therapy preparations (Articles R1243-1 Article R1243-73)
Chapter IV : Donation and use of gametes
Chapter V : Provisions common
Title VI : Provisions relating to therapeutic products
Sole Chapter : Therapeutic Products Schedules

第7章 韓国

資料 7-1 薬事法目次

薬事法 [一部改正 2008. 6. 13、法律第 9123 号]	
<目次>	
第1章 総則	
	第1条 (目的)
	第2条 (定義)
	第2章 薬師及び韓薬師
第1節 資格と免許	
	第3条 (薬師資格と免許)
	第4条 (韓薬師資格と免許)
	第5条 (欠格事由)
	第6条 (免許証の交付と登録)
	第7条 (薬師・韓薬師の申告)
	第8条 (薬師・韓薬師の国家試験)
	第9条 (受験資格の制限)
	第10条 (受験者の不正行為)
第2節 薬師会及び韓薬師会	
	第11条 (薬師会)
	第12条 (韓薬師会)
	第13条 (認可等)
	第14条 (薬師会及び韓薬師会の支部等)
	第15条 (研修教育)
	第16条 (協力の義務と委託)
	第17条 (経費補助)
第3章 薬事審議委員会	
	第18条 (中央薬事審議委員会)
	第19条 (地方薬事審議委員会)
第4章 薬局と調剤	
第1節 薬局	

薬事法 [一部改正 2008. 6. 13、法律第 9123 号]	
	第 20 条 (薬局開設と登録)
	第 21 条 (薬局の管理義務)
	第 22 条 (廃業等の申告)
第 2 節 調剤	
	第 23 条 (医薬品の調剤)
	第 24 条 (義務及び順守事項)
	第 25 条 (処方医薬品目録の作成等)
	第 26 条 (処方の変更・修正)
	第 27 条 (代替調剤)
	第 28 条 (調剤薬剤の表示及び記入)
	第 29 条 (処方箋の保存)
	第 30 条 (調剤記録簿)
第 5 章 医薬品等の製造及び輸入等	
第 1 節 医薬品等の製造業	
	第 31 条 (製造業許可等)
	第 32 条 (新薬等の再審査)
	第 33 条 (医薬品の再評価)
	第 34 条 (臨床試験計画の承認等)
	第 35 条 (条件付許可)
	第 36 条 (医薬品等の製造管理者)
	第 37 条 (医薬品等の製造管理義務)
	第 37 条の 2 (医薬品の市販後の安全管理)
	第 38 条 (医薬品等の生産管理義務及び報告)
	第 39 条 (危害医薬品等の回収)
	第 40 条 (廃業等の申告)
	第 41 条 (薬局製剤の製造)
第 2 節 医薬品等の輸入許可等	
	第 42 条 (医薬品等の輸入許可等)
	第 43 条 (絶滅の危機にある野生動・植物の国際交易等)
第 3 節 医薬品等の販売業	
	第 44 条 (医薬品販売)
	第 45 条 (医薬品販売業の許可)
	第 46 条 (韓薬業士及び医薬品卸商許可の欠格事由)
	第 47 条 (医薬品等の販売秩序)
	第 47 条の 2 (医薬品管理総合情報センターの指定・運営等)
	第 48 条 (開封販売の禁止)
	第 49 条 (売薬商販売品目の制限)
	第 50 条 (医薬品の販売)
第 6 章 医薬品等の取扱い	
第 1 節 基準と検定	
	第 51 条 (大韓薬典)
	第 52 条 (医薬品等の基準)
	第 53 条 (国家検定医薬品)
	第 54 条 (放射性医薬品)
	第 55 条 (中毒性・習慣性医薬品)
第 2 節 医薬品の取扱い	
	第 56 条 (容器等の記載事項)
	第 57 条 (外部包装の記載事項)
	第 58 条 (添付文書の記載事項)
	第 59 条 (記載上の注意)
	第 60 条 (記載禁止事項)
	第 61 条 (販売等の禁止)
	第 62 条 (製造等の禁止)
	第 63 条 (封緘)
	第 64 条 (安全容器・包装等)

薬事法 [一部改正 2008. 6. 13、法律第 9123 号]	
第 3 節 医薬外品	
	第 65 条 (容器等の記載事項)
	第 66 条 (準用)
第 4 節 薬業団体	
	第 67 条 (組織)
第 5 節 医薬品等の広告	
	第 68 条 (誇張広告等の禁止)
	第 68 条の 2 (広告の審議)
第 7 章 監督	
	第 69 条 (報告と検査等)
	第 70 条 (業務開始命令等)
	第 71 条 (廃棄命令等)
	第 72 条 (医薬品等の回収等の事実公表)
	第 73 条 (検査命令)
	第 74 条 (改修命令)
	第 75 条 (管理者等の変更命令)
	第 76 条 (許可の取消しと業務の停止等)
	第 77 条 (聴聞)
	第 78 条 (薬事監視員)
	第 79 条 (薬師・韓薬師免許の取消し等)
	第 80 条 (免許・許可・登録証等の更新)
	第 81 条 (課徴金処分)
	第 82 条 (手数料)
第 8 章 補則	
	第 83 条 (国庫補助)
	第 84 条 (権限委任と委託)
	第 85 条 (動物医薬品等に対する特例)
	第 86 条 (医薬品副作用被害救済事業)
	第 87 条 (秘密漏洩の禁止)
	第 88 条 (提出された資料の保護)
	第 89 条 (製造業者等の地位承継等)
	第 90 条 (褒賞金)
	第 91 条 (韓国稀貴医薬品センターの設立)
	第 92 条 (センターの事業)
第 9 章 罰則	
	第 93 条 (罰則)
	第 94 条 (罰則)
	第 95 条 (罰則)
	第 95 条の 2 (罰則)
	第 96 条 (罰則)
	第 97 条 (両罰規定)
	第 98 条 (過怠料)
附則	

資料 7-2 薬事法施行令

薬事法施行令 [一部改正 2008. 10. 14、大統領令第 21084 号]	
<目次>	
第 1 条 (目的)	
第 2 条 (薬師・韓薬師国家試験の実施)	
第 3 条 (国家試験の受験等)	
第 4 条 (試験科目)	
第 5 条 (試験の合格決定)	
第 6 条 (合格者の発表)	
第 7 条 (試験委員)	

薬事法施行令 [一部改正 2008.10.14、大統領令第 21084 号]
第 8 条 (関係機関等に対する協助の要請)
第 9 条 (薬師会及び韓薬師会の設立認可)
第 10 条 (定款記載事項)
第 11 条 (定款変更の認可申請)
第 12 条 (支部の設置)
第 13 条 (中央薬事審議委員会の機能)
第 14 条 (審議委員会の構成)
第 15 条 (委員長等の職務)
第 16 条 (会議の招集)
第 17 条 (分科委員会等)
第 18 条 (議事)
第 19 条 (報告)
第 20 条 (研究委員等)
第 21 条 (幹事と書記)
第 22 条 (手当と旅費等)
第 23 条 (医師や歯科医師の直接調剤範囲)
第 24 条 (類似談合行為)
第 25 条 (韓薬業士試験)
第 26 条 (受験資格)
第 27 条 (試験科目及び配点比率等)
第 28 条 (試験公告)
第 29 条 (受験願書)
第 30 条 (合格者の決定等)
第 31 条 (試験委員)
第 32 条 (諮問)
第 32 条の 2 (医薬品管理総合情報センターの指定)
第 32 条の 3 (医薬品管理総合情報センターの運営)
第 32 条の 4 (医薬品管理総合情報提供に対する手数料)
第 32 条の 5 (広告審議業務の委託)
第 33 条 (課徴金の算定基準)
第 34 条 (課徴金の賦課・徴収手続き)
第 34 条の 2 (課徴金未納者に対する処分)
第 35 条 (業務の委任・委託)
第 36 条 (動物用医薬品等に対する特例)
第 37 条 (褒賞金の支給手続き)
第 38 条 (韓国稀貴医薬品センターの運営等)
第 39 条 (過怠料の賦課・徴収手続き)
附則
<別表目次>
別表 1: 韓薬師国家試験の試験科目及び出題範囲 (第 4 条第 2 項関連)
別表 2: 課徴金算定基準 (第 33 条関連)
別表 3: 違反行為の種類別過怠料金額 (第 39 条関連)

資料 7-3 薬事法施行規則

薬事法施行規則 [一部改正 2009.6.19、保健福祉家族部令第 117 号]
<目次>
第 1 条 (目的)
第 2 条 (薬師又は韓薬師の免許証発給申請)
第 3 条 (薬師又は韓薬師免許登録台帳)
第 4 条 (薬師又は韓薬師の申告)
第 5 条 (薬師又は韓薬師の研修教育)
第 6 条 (薬師又は韓薬師の倫理基準等)
第 7 条 (薬局開設登録の申請)

薬事法施行規則 [一部改正 2009. 6. 19、保健福祉家族部令第 117 号]
第 8 条 (薬局開設登録台帳と登録証)
第 9 条 (薬局管理上の順守事項)
第 10 条 (調剤)
第 11 条 (薬学大学生の調剤行為の範囲)
第 12 条 (医師・歯科医師の直接調剤医薬品)
第 13 条 (処方の変更及び修正)
第 14 条 (代替調剤)
第 15 条 (調剤した薬剤の表示等)
第 16 条 (薬局製剤又は調剤室製剤の製造品目申告)
第 17 条 (薬局製剤又は調剤室製剤の製造品目申告台帳と申告証)
第 18 条 (薬局製剤又は調剤室製剤の範囲)
第 19 条 (調剤室製剤製造所の施設基準)
第 20 条 (薬局製剤又は調剤室製剤の製造・管理)
第 21 条 (医薬品等の製造販売・輸入品目等許可又は申告の制限対象 <改正 2008. 4. 18>)
第 22 条 (医薬品等の製造業と製造販売品目の許可・申告除外対象 <改正 2008. 4. 18>)
第 23 条 (医薬品等の製造業許可・申告等 <改正 2008. 4. 18>)
第 23 条の 2 (医薬品等の委託製造販売業申告)
第 24 条 (製造販売・輸入品目の許可申請 <改正 2008. 4. 18>)
第 25 条 (生物学的同等性試験の基準)
第 26 条 (製造販売・輸入品目の申告 <改正 2008. 4. 18>)
第 27 条 (医薬品等の品質の管理)
第 28 条 (許可基準等)
第 29 条 (安全性・有効性の審査)
第 30 条 (医薬品等の基準及び試験方法の審査)
第 31 条 (臨床試験計画の承認等)
第 32 条 (臨床試験の実施基準等)
第 33 条 (臨床試験責任者等の教育)
第 34 条 (臨床試験用医薬品等の使用禁止等)
第 35 条 (新薬等の再審査対象等)
第 36 条 (新薬等の再審査申請等)
第 37 条 (条件付許可申請等)
第 38 条 (条件の履行)
第 39 条 (許可・申告台帳と許可証・申告証等 <改正 2008. 4. 18>)
第 40 条 (営業所設置等 <改正 2008. 4. 18>)
第 41 条 (製造管理者等)
第 42 条 (製造管理者の順守事項等)
第 42 条の 2 (安全管理製造者等)
第 42 条の 3 (安全管理責任者の順守事項等)
第 43 条 (製造業者の順守事項)
第 44 条 (医薬品等の生産・輸入実績等の報告 <改正 2008. 4. 18>)
第 45 条 (危害等級評価及び回収計画書の提出)
第 46 条 (回収計画の公表等)
第 47 条 (回収製品の廃棄等)
第 48 条 (医薬品等の輸入者等)
第 49 条 (医薬品等の輸入許可及び申告手続きの省略)
第 50 条 (輸入品目許可台帳と許可証等)
第 51 条 (輸入者等の順守事項)
第 52 条 (絶滅の危機にある野生動・植物の輸出入の許可等)
第 53 条 (韓薬業士の許可申請)
第 54 条 (韓薬業士の許可台帳と許可証)
第 55 条 (韓薬業士の資格証明書等)
第 56 条 (韓薬業士の許可地域)
第 57 条 (韓薬業士の営業所移転)
第 58 条 (韓薬業士試験)
第 59 条 (医薬品卸商の許可申請)

薬事法施行規則 [一部改正 2009. 6. 19、保健福祉家族部令第 117 号]
第 60 条 (医薬品卸商の資産基準)
第 61 条 (医薬品卸商の許可台帳と許可証)
第 62 条 (医薬品等の流通体系の確立及び販売秩序維持のための順守事項)
第 63 条 (医薬品の開封販売)
第 64 条 (売薬商の販売品目)
第 65 条 (動物病院開設者に販売する医薬品の管理)
第 66 条 (国家検定医薬品の範囲)
第 67 条 (医薬品の国家検定申請)
第 68 条 (試料の採取等)
第 69 条 (検定結果の通知等)
第 70 条 (国家検定証紙の発給申請等)
第 71 条 (国家検定証紙の添付等)
第 72 条 (試料の不返還)
第 73 条 (検定成績書の表示)
第 74 条 (検定記録表)
第 75 条 (医薬品の表示及び記載事項)
第 76 条 (添付文書の記載事項)
第 77 条 (記載上の注意事項)
第 78 条 (医薬品価格の記載)
第 79 条 (医薬外品の価格記載)
第 80 条 (封緘)
第 82 条 (医薬外品容器等への記載事項)
第 83 条 (公共機関納品用品容器等の記載事項)
第 84 条 (医薬品等の広告の範囲等)
第 84 条の 2 (広告審議対象等)
第 84 条の 3 (広告審議手続き)
第 84 条の 4 (審議内容の変更)
第 84 条の 5 (審議結果の表示)
第 84 条の 6 (医薬品広告審議委員会の構成及び運営等)
第 85 条 (記載事項の表示)
第 86 条 (免許証・許可証と登録証の更新)
第 87 条 (薬局登録事項の変更登録申請)
第 88 条 (許可事項等の変更許可申請等)
第 89 条 (廃業等の申告)
第 90 条 (医薬品の供給内訳報告等)
第 91 条 (薬事監視員の資格)
第 92 条 (薬事監視員証)
第 93 条 (収去等)
第 94 条 (薬事監視員の職務範囲)
第 95 条 (回収・廃棄命令等)
第 96 条 (行政処分基準)
第 97 条 (処分の通知)
第 98 条 (課徴金及び過怠料の徴収手続き)
第 99 条 (登録証・許可証の掲示)
第 100 条 (免許証等の再発給)
第 101 条 (薬師又は韓薬師免許証の返納)
第 102 条 (薬師又は韓薬師免許の再付与)
第 103 条 (登録証等の返納)
第 104 条 (医薬品等の許可事項確認等)
第 105 条 (手数料の納付方法)
附則
<別表目次>
別表 1：手数料
(第 7 条第 2 項、第 53 条第 2 項、第 55 条第 4 項、第 57 条第 4 項、第 58 条第 2 項、第 59 条第 4 項、第

薬事法施行規則 [一部改正 2009. 6. 19、保健福祉家族部令第 117 号]
87 条第 2 項、第 88 条第 6 項、第 100 条第 4 項、第 102 条第 2 項、保健福祉部令第 434 号附則第 6 条第 3 項及び第 7 項関連)
別表 2：医薬品製造及び品質管理基準 (第 24 条第 1 項第 6 号及び第 43 条第 6 号・第 9 号・第 14 号関連)
別表 3：生物学的製剤等製造及び品質管理基準 (第 24 条第 1 項第 6 号及び第 43 条第 6 号・第 9 号関連)
別表 4：輸入血漿管理基準 (第 43 条第 11 号関連)
別表 5：医薬品流通管理基準 (第 59 条第 3 項及び第 62 条第 1 項第 12 号関連)
別表 6：国家検定証紙のサイズ (第 70 条第 2 項関連)
別表 7：医薬品等を広告する場合に順守すべき事項 (第 84 条第 2 項関連)
別表 8：行政処分の基準 (第 96 条関連)
<書式目次>
書式 1 薬師免許証
書式 2 薬師免許登録台帳
書式 3 韓薬師免許証
書式 4 韓薬師免許登録台帳
書式 5 薬局開設登録申請書
書式 6 薬局開設登録証
書式 7 薬局製剤製造品目申告書
書式 8 医療機関調剤室製剤製造品目申告書
書式 9 薬局製剤製造品目申告証
書式 10 医療機関調剤室製剤製造品目申告証
書式 11 [□医薬品]製造業[□許可・□条件付許可]申請書
書式 12 医薬外品製造業申告[変更申告]書
書式 12 の 2 医薬品委託製造販売業申告(変更申告)書
書式 13 [□医薬品□医薬外品] [□製造□輸入]品目[□許可□条件付許可]申請書
書式 14 [□医薬品□医薬外品] [□製造□輸入]品目申告[変更申告]書
書式 15 [□製造□輸入]原料医薬品[□申告□変更申告]書
書式 16 [□医薬品□医薬外品] [□製造□輸入]品目申告[変更申告]済み証
書式 17 □製造販売□輸入原料医薬品申告済み証
書式 18 医薬品等の安全性・有効性審査依頼書
書式 19 医薬品等の安全性・有効性審査依頼結果通知書
書式 20 [□基準及び試験方法□基準及び試験方法変更]審査依頼書
書式 21 [□基準及び試験方法□基準及び試験方法変更]審査結果通知書
書式 22 臨床試験計画承認申請書
書式 23 臨床試験計画承認書
書式 24 臨床試験実施状況報告書
書式 25 臨床試験終了報告書
書式 26 臨床試験計画変更承認申請書
書式 27 医薬品再審査申請書
書式 28 医薬品再審査結果通知書
書式 29 製造業許可証
書式 30 医薬外品製造業申告証
書式 30 の 2 医薬品委託製造販売業申告証
書式 31 [□医薬品□医薬外品]製造[輸入]品目許可証
書式 32 条件付製造業許可証
書式 33 医薬品・医薬外品条件付製造品目許可証
書式 34 製造[輸入]管理者承認申請書
書式 35 製造管理者承認書
書式 36 [□卸業務管理者□製造管理者□輸入管理者]申告書
書式 37 医薬品等の[□製造管理者□輸入管理者□卸業務管理者□安全管理責任者]の管理業務不従事申告書
書式 37 の 2 安全管理責任者申告書
書式 38 回収計画書
書式 39 回収確認書
書式 40 評価報告書

薬事法施行規則 [一部改正 2009. 6. 19、保健福祉家族部令第 117 号]
書式 41 廃棄確認書
書式 42 回収終了申告書
書式 43 絶滅の危機にある野生動・植物[<input type="checkbox"/> 輸出 <input type="checkbox"/> 輸入 <input type="checkbox"/> 搬入]許可申請書
書式 44 絶滅の危機にある野生動・植物種の国際取引に関する協約
書式 45 韓薬業士許可申請書
書式 46 韓薬業士許可証
書式 47 韓薬業士資格証交付申請書
書式 48 薬業士資格証発給申請書
書式 49 韓薬業士資格証
書式 50 薬業士資格証
書式 51 韓薬房移転許可申請書
書式 52 薬房移転許可申請書
書式 53 韓薬業士試験受験願書
書式 54 医薬品卸商許可申請書
書式 55 医薬品卸商許可証
書式 56 国家検定申請書
書式 57 国家検定成績書
書式 58 国家検定証紙発給申請書
書式 59 国家検定証紙
書式 60 検定記録表
書式 60 の 2 医薬品広告事前審議[<input type="checkbox"/> 申請書 <input type="checkbox"/> 異議申請書]
書式 61 [<input type="checkbox"/> 免許証 <input type="checkbox"/> 許可証 <input type="checkbox"/> 登録証]更新申請書
書式 62 薬局登録事項変更申請書
書式 63 [<input type="checkbox"/> 医薬品販売業 <input type="checkbox"/> 医薬品等の製造業]許可事項変更許可申請書
書式 64 医薬品等[<input type="checkbox"/> 製造 <input type="checkbox"/> 輸入]品目許可事項変更許可申請書
書式 65 [<input type="checkbox"/> 薬局 <input type="checkbox"/> 医薬品販売業 <input type="checkbox"/> 医薬品等の製造業] [<input type="checkbox"/> 廃業 <input type="checkbox"/> 休業 <input type="checkbox"/> 再開]申告書
書式 66 [<input type="checkbox"/> 製造管理者 <input type="checkbox"/> 輸入管理者 <input type="checkbox"/> 卸業務管理者 <input type="checkbox"/> 安全管理責任者]変更申告書
書式 67 [<input type="checkbox"/> 製造管理者 <input type="checkbox"/> 輸入管理者 <input type="checkbox"/> 卸業務管理者 <input type="checkbox"/> 安全管理責任者]廃止申告書
書式 68 医薬品供給内訳現況
書式 69 薬事監視員証
書式 70 収去証
書式 71 [<input type="checkbox"/> 薬師 <input type="checkbox"/> 韓薬師]免許証再発給申請書
書式 72 [<input type="checkbox"/> 登録証 <input type="checkbox"/> 許可証 <input type="checkbox"/> 申告済み証 <input type="checkbox"/> 申告証 <input type="checkbox"/> 承認書]再発給申請書
書式 73 [<input type="checkbox"/> 薬師 <input type="checkbox"/> 韓薬師] [<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 失踪]申告証
書式 74 [<input type="checkbox"/> 薬師 <input type="checkbox"/> 韓薬師]免許証再付与申請書
書式 75 韓薬調剤資格証
書式 76 医薬品製造及び品質管理基準実施状況評価申請書
書式 77 優秀原料医薬品製造及び品質管理基準(BGMP)実施状況評価申請書
書式 78 医薬品流通管理基準実施状況評価申請書
書式 79 医薬品流通管理基準適格事業所証明書
書式 80 調査表
書式 81 動物病院開設者に販売した医薬品管理台帳

資料 7-4 薬事法の関連部分記

第 2 条 (定義)

4. “医薬品”とは次の各目のいずれか一つに該当する物品をいう。

カ. 大韓薬典に記載されたもので、医薬外品でないもの

ナ. 人や動物の疾病を診断・治療・軽減・処置または予防する目的に使用される物品中、器具・機械または装置でないもの

タ. 人や動物の基質と機能に薬理学的影響を与える目的で使用される物品中、器具・機械または装置でないもの

第31条（製造業許可など）

- ①医薬製造を業としようとする者は、保健福祉家族部令で定める施設基準に従い必要な施設を備えて保健福祉家族部令で定めるところに従い食品医薬品安全庁長の許可を受けなければならない。
- ②第1項による製造業者がその製造（異なる製造業者に製造を委託する場合も含む）した医薬品を販売しようとする場合には、保健福祉部令で定めるところに従い品目別に食品医薬品安全庁長の製造販売品目許可を受ける、あるいは製造販売品目申告を行わなければならない。
- ③第1項による製造業者以外の者が第34条第1項により臨床試験計画の承認を受け臨床試験を実施した医薬品を製造業者に委託製造して販売しようとする場合には、保健福祉家族部令の定めるところに従い、食品医薬品安全庁長に委託製造販売業申告を行わなければならない品目別に品目許可を受けなければならない。

第34条（臨床試験計画の承認など）

- 1、医薬品などで臨床試験を実施する者は臨床試験計画書を作成して食品医薬品安全庁長の承認を受けなければならない。臨床試験を変更する場合も同じである。
- 2、第1項に則って、臨床試験を実施する者は社会福祉施設など保健福祉家族部令で定めた集団施設に收容されている者（以下收容者と略）を臨床試験相手に選定してはならない。但し、臨床試験の特性上、收容者を試験対象とし得ざる場合など、保健福祉家族部令で定めた基準に該当する場合は收容者を臨床試験対象に選定することができる。
- 3、食品医薬品安全庁長は第1条に則って、承認を求める臨床試験が安全性・有効性に問題がある成分を含む製剤、血液製剤、遺伝子治療剤、細胞治療剤など公益上または保健衛生上危害を発生させるもしくはそのおそれのある場合臨床試験を制限することができる。
- 4、第1条に則って、臨床試験を実施しようとする者は臨床試験の内容及び臨床試験中試験対象の健康に発生し得る被害に対する補償内容と手順などを試験対象に説明し、承諾を受けなければならない。
- 5、第1条に則って、臨床試験を実施しようとする者は保健福祉家族部令で定める適合する製造施設で製造或は製造輸入された医薬品などを使用しなければならない。
- 6、食品医薬品安全庁長は第1条に則って、承認或は変更承認を受けた臨床試験が承認または変更承認を受けた事項に違反或は臨床試験に対して重大な安全性・倫理性問題が提出される場合、臨床試験用医薬品の使用禁止及び回収・廃棄などの必要な措置を命じることができる。
- 7、第1条と第4条に則った臨床試験計画に含まれる事項・試験対象者などの内容と時期及び方法・臨床試験の実施基準などに必要な事項は保健福祉家族部令で定める。

資料 7-5 薬事法施行規則の関連部分記

第31条（臨床試験計画書の承認など）

- ①法第34条7項に則って臨床試験計画の承認を受けようとする者或は承認を受けた臨床試験計画の変更承認を受けようとする者は別紙第22号書式或は別紙第26号書式による臨床試験(変更)計画承認申請書（電子文書の申請書を含む）に次の各号の書類（電子文書を含む）及び資料（電子文書を含む）を添付して食品医薬品安全庁長に提出しなければならない。ただ、臨床試験計画変更の承認を申請する場合は食品医薬品安全庁長が定めたものに則って第2号から第4号までの資料の全部或は一部を提出しなくてもかまわない。

- 1、臨床試験計画書或は臨床試験変更計画書。

- 2、施設基準令第3条或は第6条及び施行規則第2条から第6条まで、第8条或は第9条で定めた適切な施設を備えていることを証明できる資料。
- 3、自主基準及び試験方法。
- 4、安全性・有効性に関して食品医薬品安全庁長が定めて公示した資料。

②第1項第1号による臨床試験計画書に含めるべき事項は次の各号と同様。

- 1、臨床試験の名称及び段階。
- 2、臨床試験の実施機関名及び住所。
- 3、臨床試験の責任者、担当者及び共同研究者の姓名及び職名。
- 4、臨床試験用医薬品などを管理する薬師の姓名及び職名。
- 5、臨床試験の依頼者名及び住所。
- 6、臨床試験の目的及び背景。
- 7、臨床試験用医薬品などのコード名或は主成分の一般名、原料薬品及びその分量、剤型など。
- 8、対象疾患。
- 9、被試験者の選定基準、除外基準、目標とした被試験者の数及びその根拠。
- 10、臨床試験の期間。
- 11、臨床試験の方法（投与 使用量、投与 使用方法、投与 使用期間、併用療法など）
- 12、観察項目、臨床検査項目及び観察検査方法。
- 13、予測副作用及び使用上の注意事項。
- 14、中止・脱落基準。
- 15、効果評価基準、評価方法及び解析方法（統計分析方法）。
- 16、副作用を含む安全性の評価基準、評価方法及び報告方法。
- 17、被験者同意書の様式。
- 18、被害者補償に対する規約。
- 19、臨床試験後被験者の診療及び治療基準。
- 20、被験者の安全保護に関する対策。
- 21、その他臨床試験を安全に科学的に実施するための事項。

③次の各号のいずれの一つに該当する試験に対しては法第34条に則って食品医薬品安全庁長の承認対象から除外する。

- 1、市販中の医薬品などの許可事項に対する臨床的効果観察及び異常反応調査のために実施する試験。
- 2、市販中の医薬品などの新しい効能・効果などに対する安全性・有効性資料の収集を目的にしない、或は商業的利用を目的にしない試験。
- 3、代替医薬品或は標準治療などがなくて、既存の治療方法では満足できる効果を期待しにくく、生命に危険を与える疾患である末期癌或は後天性免疫欠乏症などの治療法を開発するために市販中の医薬品を使用する試験。
- 4、体外診断用医薬品或は医薬外品を使用する試験。
- 5、その他市販中の医薬品を使用する場合安全性と直接的関連がない、或は倫理的な問題が発生する憂慮がない場合で、食品医薬品安全庁長が定める場合。

④食品医薬品安全庁長は第1項に則って提出された臨床試験計画書承認申請書又は臨床試験変更承認申請書を検討し、適切であると判断される場合は別紙第23号書式による承認書を発行しなければならない。変更承認をする時は承認書の変更及び処分事項欄に変更事項を記載しなければならない。

⑤第1項・第2項及び第4項に則って臨床試験計画（変更）承認を申請する時、資料又は免除される資料の範囲、承認要件及び承認手順などに対する詳細な事項は食品医薬品安全庁長が定めたものに則る。

第32条（臨床試験の実施基準など）

①法第34条に則る臨床試験は次の各号の基準に則って実施しなければならない。

- 1、臨床試験は食品医薬品安全庁長が承認又は変更承認をした臨床試験（変更）計画書に則って安全で科学的な方法で実施すること。
- 2、食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験実施機関で実施すること。但し、臨床試験の特徴上臨床試験実施機関ではない医療機関の参与が必要であると食品医薬品安全庁長が判断した場合は臨床試験実施機関の管理・監督下で、臨床試験実施機関ではない医療機関で、臨床試験を実施することができる。
- 3、臨床試験の責任者は専門知識と倫理的修養を備えた該当医薬品の臨床試験を実施するための十分な経験がある者の中で選定すること。
- 4、臨床試験の内容及び臨床試験中臨床試験被験者に発生しうる健康上の被害に対する補償内容及び手順などを臨床試験被験者に説明し、食品医薬品安全庁長が公示したものに則って同意書をもらうこと。ただし、被験者の理解能力・意思表示力の欠如などの理由で同意書をもらうことができない場合は親権者あるいは後見人などの同意をもらわなければならない。
- 5、臨床試験被験者の安全対策を求めること。
- 6、臨床試験用医薬品などは臨床試験外の目的で使用しないこと。ただし、末期癌及び後天性免疫欠乏症など生命を威嚇する重大な疾患患者に使用するために食品医薬品安全庁長が別途で定めた場合は除外。
- 7、臨床試験は臨床試験計画承認を受けた日から2年以内に始めること。
- 8、臨床試験前に食品医薬品安全庁長が定めたものに則って臨床試験者資料集を臨床試験者に提供すること。
- 9、安全性・有効性と関連する新しい資料又は情報事項を入手した場合は遅滞せず直ちに臨床試験者に知らせること。
- 10、臨床試験用医薬品は別表2 医薬品製造及び品質管理基準と別表3 生物学的製剤など製造及び品質管理基準に則って製造されたものを使用すること。
- 11、毎年臨床試験実施状況に対して別紙第24号書式に則った報告書（電子文書の報告書も含む）を作成し、次年2月末まで食品医薬品安全庁長に提出すること。
- 12、臨床試験を終えた時は20日以内に別紙第25号書式に則った報告書（電子文書でできた報告書を含む）を作成して食品医薬品安全庁長に提出すること。
- 13、臨床試験計画書、臨床試験用医薬品などの製造及び管理に関する記録など臨床試験と関連がある資料を臨床試験の完了日から10年間保管すること。
- 14、異常薬物反応が発生する場合は食品医薬品安全庁長が定めたものに則って報告すること。
- 15、その外に食品医薬品安全庁長が臨床試験の適切な実施のために定めた事項を遵守すること。

②第1項に則った臨床試験の管理と臨床試験実施機関の指定に関する詳細事項は食品医薬品安全庁長が公示する。

第33条（臨床試験責任者などの教育）法第34条第7項に則って食品医薬品安全庁長は臨床試験をしようとするものに臨床試験に必要な安全性・倫理性に関する教育を実施することができる。

第34条（臨床試験用医薬品などの使用禁止など）臨床試験が次の各号のいずれの一つに該当する場合、食品医薬品安全庁長は法34条第6項に則って臨床試験用医薬品などの使用禁止・回収・廃棄など必要な措置を命じることができる。

- 1、臨床試験被験者が予想できなかった重大な疾病或は損傷に暴露される可能性がある場合。
- 2、臨床試験用医薬品などを臨床試験目的外の商業的な目的に使用する場合。
- 3、臨床試験者資料集の内容を偽作成・提供した場合。
- 4、臨床試験用医薬品などが効果がないと判明された場合。

資料 7-6 医薬品臨床試験計画承認指針

医薬品臨床試験計画承認指針

2002. 12. 03	食品医薬品安全庁	告示	第 2002-65 号
2004. 07. 19	食品医薬品安全庁	告示	第 2004-51 号
2007. 05. 31	食品医薬品安全庁	告示	第 2007-35 号
2008. 06. 18	食品医薬品安全庁	告示	第 2008-32 号
2009. 06. 09	食品医薬品安全庁	告示	第 2009-34 号

第 1 章 総 則

第 1 条（目的）この規定は「薬事法」第 34 条第 7 項及び同じ法施行規則第 31 条及び第 32 条、「麻薬類管理に関する法律」第 57 条による医薬品の臨床試験計画承認に必要な資料の作成要領、範囲、要件、免除範囲、承認手順及び基準などに関する細部事項を定めて医薬品の臨床試験計画承認業務に適正さを期することを目的とする。

第 2 条（定義）

①この規定で使用する用語の定義は次の各号を参照

1. 「事前相談」は臨床試験計画承認申請前或は品目許可と直接連関がある治療的確証臨床試験などの実施前に化学的妥当性などに対し、臨床試験を実施しようとする者が食品医薬品安全庁長に諮問を求めて協議する過程を言う。
2. 「臨床試験計画承認申請（Investigational New Drug Application）」は人体を対象にする安全性・有効性資料収集のために該当医薬品を使用して臨床試験を実施しようとする者が食品医薬品安全庁長の承認を申請する過程を言う。
3. 「研究者臨床試験（Sponsor-Investigator Trials）」は臨床試験者が外部の依頼なしに安全性・有効性が検証されていない医薬品或は許可（申告）されて市販中の医薬品で許可申告されていない新しい効能・効果、新しい用法・用量に対して独自に遂行する臨床試験を言う。
4. 「品目許可前臨床試験用医薬品の治療目的使用（Treatment Investigational New Drug）」は生命を脅威する重大な疾患などを持つ患者を治療するために臨床試験用医薬品或は市販許可されない医

薬品を同情的に使用できるようにすることを言う。

5. 「応急状況の臨床試験用医薬品使用 (Emergency Use Investigational New Drug)」は臨床試験計画承認前に応急時臨床試験用医薬品を使用できるようにすることを言う。

この規定で使用する用語中別途で定めてない用語の定義は「薬事法」、同法施行規則及び食品医薬品安全庁長が告示した「医薬品などの品目許可・申告・審査規定」、「医薬品臨床試験管理基準」、「生物学製剤などの品目許可・審査規定」、「医薬品などの毒性試験基準」に則る。

第2章 提出資料など

第3条 (資料の作成)

- ①臨床試験を実施しようとする者は医薬品の臨床試験計画承認 (変更) 申請時第4条或は第5条で定めた資料を提出しなければならない。
- ②提出資料は第4条に記載された順番により目録と資料別索引番号及びページを表示しなければならないし、第5条の規定による要件に適合しなければならない。但し、各条の規定により提出資料が免除或は省略される場合にはその理由を具体的に記載しなければならない。
- ③外国の資料は原則的にハングル要約文 (主要事項抜粋) 及び原文を提出しなければならない。食品医薬品安全庁長は臨床試験計画書、被験者同意書及び説明文に対して明確な解釈が必要な場合に限り、全体翻訳文を提出させることができる。

第4条 (提出資料の範囲)

臨床試験を実施しようとする者は臨床試験計画承認のために次の各号の資料を提出しなければならない。臨床試験計画の特性により提出しなければならない資料の範囲は別表を参照。但し、臨床試験計画変更承認を申請する場合には変更に必要な該当資料だけ提出する。

1. 開発計画
2. 序論
3. 結晶構造、物理化学的及び生物学的性質に関する資料 (偽薬を含む)
4. 非臨床試験成績に関する資料
 - か. 薬理作用に関する資料
 - (1) 効力試験資料
 - (2) 一般薬理試験資料或は安全性薬理試験に関する資料
 - (3) 吸収、分布、代謝及び排泄試験資料
 - な. 毒性に関する資料
 - (1) 単回投与毒性試験資料
 - (2) 反復投与毒性試験資料
 - (3) 遺伝毒性試験資料
 - (4) 生殖発生毒性試験資料
 - (5) 発癌性試験資料
 - (6) 試験物質特性によるその他毒性試験資料 (局所毒性、依存性、抗原性及び免疫毒性など)
5. 臨床試験成績に関する資料 (提出可能な場合)
6. 臨床試験計画書
7. 根拠資料目録
8. 臨床試験者資料集

第5条（提出資料の要件）

第4条規定による資料の要件は次の各号を参照。

1. 開発計画

開発計画は最小限開発初年とこの次の年に実施される全般的計画を簡略に記述し、臨床試験実施に対する理論的根拠、臨床試験対象適応症、臨床評価方法と臨床試験用医薬品の予測される重大な危険性を記述して計画しようと思う臨床試験計画書別に臨床試験の形態、予想被験者数などに対する概略的な情報を反映した資料

2. 序論

臨床試験用医薬品に対する細部敵な情報（医薬品名称、主成分、効能群、剤型、投与経路など）、予定臨床試験の目的及び期間、臨床的使用経験、臨床試験中断或は販売中断された医薬品の場合はその理由を簡略に記述した資料

結晶構造、物理化学的及び生物的性質に関する資料（偽薬を含む）臨床試験用医薬品の原料物質規格（構造式、物理化学的、生物学的毒性など）、新しい添加剤を使用する場合、これに対する説明、貯蔵方法、使用（有効）期間、再検査日設定のための安全性関連資料、すでに知られた物質との構造的類似性に対する説明、原料物質の規格、臨床試験用医薬品の基準及び試験方法及びこれによる品質管理結果などが含まれた資料、遺伝子組み換え体を利用して国内で臨床試験用医薬品を製造する場合には該遺伝子組み換え体の危害性評価に必要な資料（製造方法「生物学製剤などの品目許可審査規定」[別表14]により作成する。）

3. 非臨床試験に関する資料

毒性、薬理、吸収・分布・代謝及び排泄に関する試験結果を要約の形態で記述しつつ、試験方法、試験結果、臨床との関連性に対する考察が含まれなければならないし、毒性試験資料はその結果を詳細に図表化した資料と試験が非臨床試験管理基準に則って実施されたことを立証する情報が含まれた資料

4. 臨床試験成績に関する資料

原則的に臨床試験の理論的根拠と臨床的考察が含まれなければならないし、すでに臨床試験が実施されたり市販されている医薬品の場合利用可能な薬動学、薬力学、容量反応、安全性・有効性結果などを要約・記述した資料

5. 臨床試験計画書

「薬事法施行規則」第31条第2項の規定に則った臨床試験計画書でありの臨床試験計画書の場合には予想被験者数、用量計画などを含む臨床試験の概略的輪郭を提示しつつ安全性に関する事項が詳細に含まれた計画書

6. 臨床試験者資料集

臨床試験者が臨床試験を遂行するために必要な第4条第2号或は第5号の情報を体系的に要約・整理して記述した資料

第3章 臨床試験計画承認申請

第6条（開発中の新薬及び許可事項変更のための臨床試験計画承認申請など）

- ①開発中の新薬或は新しい組成の医薬品、新しい剤型の医薬品開発或は効能・効果、用法・用量などの許可事項変更のために臨床試験を実施しようとする者は別表で定めた資料を添付して臨床試験計画の承認申請をしなければならない。
- ②第1項の規定にも関わらず国内で開発中或は開発された医薬品に対して「医薬品など臨床試験実施機関指定に関する規定」第6条に則って食薬庁長が指定した医薬品など臨床試験実施機関が主管する多国家臨床試験を国外医療機関で実施しようとする場合には第1項で定めた資料以外に「医薬品など臨床試

験実施機関指定に関する規定」第 4 条で定めた資料を添付して臨床試験計画の承認申請をすることができる。

- ③臨床試験計画承認を得ようと思う者は申請前に第 14 条の規定により食品医薬品安全庁長に事前相談を要請することができる。
- ④医薬品品目許可と直接に連関する治療的確認臨床試験などを実施するために開発過程中に事前相談を要請ことができ、この場合手順などは第 14 条の規定を準用する。

第 7 条（研究者臨床試験計画承認など）

- ①第 6 条の規定を準用する。但し、細胞治療剤のような新技術（Biotechnology）を利用して生産された医薬品で研究者臨床試験を実施しようとする場合には食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験実施機関の臨床試験審査委員会（IRB）承認書、該当分野関連専門家 5 人以上の臨床試験に対する同意書と臨床試験計画書を添付して臨床試験計画承認申請書を提出することができて食品医薬品安全庁長はこれを根拠で臨床試験計画を承認することができる。
- ②臨床試験実施機関中漢方病院で使用する漢方製剤中内用固形剤、内用液剤で研究者臨床試験を実施しようとする場合には該当漢方製剤が当該臨床試験実施機関で最小 3 年以上、200 例以上使用されて安全性・有効性が認定されたことを証明する臨床試験実施機関館長の確認書、食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験実施機関の臨床試験審査委員会（IRB）承認書、保健福祉家族部長官或は関連学会など専門家団体の推薦書と臨床試験計画書を添付して臨床試験計画承認申請書を提出することができるし食品医薬品安全庁長はこれを根拠として臨床試験計画を承認することができる。

第 8 条（提出資料の免除など）

- ①次の各号のいずれの一つに該当する場合第 4 条で定めた資料中開発計画、臨床試験計画書及び臨床試験者資料集だけを添付して臨床試験計画承認書を提出することができるし、第 3 号の場合には臨床試験計画書及び臨床試験者資料集だけを提出することができる。

次の各目に該当しない医薬品

- か．世界初で国内で開発する医薬品
- な．外国で開発中の医薬品
- 2．臨床試験計画承認申請前に第 14 条規定に則って食品医薬品安全庁長と事前相談して臨床試験実施の妥当性が認定された場合
- 3．品目許可後規定に関わらず次の各号のいずれの一つに該当する場合には臨床試験計画書及び臨床試験者資料集だけを提出することができる。
 - 1．貴重医薬品
 - 2．医薬品品目許可（変更を含む）と直接・間接的に連関する治療的確認臨床試験などを開始しようとする場合である、十分な国内・外臨床的根拠がある医薬品
 - 3．天然物新薬（特性成分を分離・抽出した場合は除外）
 - 4．国内で使用例がある成分で効能・効果、用法・用量、組成、剤型或は投与経路が異なる医薬品で安全性に特別な問題のない医薬品
 - 5．その他食品医薬品安全庁長が別途に認定する医薬品
- ③第 1 項及び第 2 項の規定に関係なく食品医薬品安全庁長が必要だと判断する場合には具体的な資料を要求することができる。
- ④第 4 条の規定に関係なく試験自体が理論的・技術的に実施不可能或は実施可能であっても実施するの

が無意味であると認定される場合には該当提出資料を免除することができ、代替治療剤がない、或は生命を脅威する疾患を対象とする臨床試験、国内・外臨床試験使用例及び投与経験から見て食品医薬品安全庁長が臨床試験実施の安全性と倫理性などが妥当であると認定する場合にはこの臨床試験に限り一部非臨床試験に関する資料をその次の段階の臨床試験計画承認申請或は許可申請以前まで提出させることができる

⑤「薬事法施行規則」第24条第1項第3号の規定による品目許可のために比較臨床試験を実施しようとする場合には第4条第4号、第5号及び第7号の提出資料を免除することができる。

⑥第6条及び第7条の規定にも関係なく、許可（申告）されて市販中の医薬品或は天然物製剤として研究者臨床試験計画承認を受けようとする者は（変更承認を含む）第4条各号による資料を取り替え、次の各号の書類を添付して臨床試験計画承認申請書を提出し、食品医薬品安全庁長はこれを根拠として臨床試験計画を承認することができる。

1. 臨床試験計画書
2. 臨床試験実施の科学的妥当性を立証することができる学術論文資料
3. 食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験実施機関の臨床試験審査委員会（IRB）承認書
- 4.

第4章 臨床試験計画の変更

第9条（臨床試験計画の変更時提出資料の範囲）

①「薬事法施行規則」第31条第1項の規定により承認された臨床試験計画を変更しようとする場合には次の各号の1で定める資料を提出して変更承認を受けなければならない。

1. 承認された臨床試験計画の範疇に属する新しい臨床試験を実施しようとする場合

か. 臨床試験計画書

な. 安全性・有効性と関連し、最新の情報が含まれた臨床試験者資料集（変更事項がない場合、提出免除）

2. 使用しようとする臨床試験用医薬品の製造（輸入）源が変更された場合

か. 「薬事法施行規則」第31条第1項第2号に適合することを立証する資料

な. 薬理的に立証することができる資料

4. 臨床試験用医薬品の剤型或は原料薬品の分量を変更して新しい臨床試験を実施しようとする場合

か. 臨床試験計画書

な. 自社基準及び試験方法（必要な場合）

た. 第4条第3号或は第4号で定めた資料（必要な場合）

ら. その他毒性試験結果が要約された資料（必要な場合）

②第1項第3号及び第4号の規定により、変更しようとする場合には変更事項を反映した開発計画を添付して変更承認申請をしなければならない。

第10条（臨床試験計画書の変更）

①「薬事法施行規則」第31条の規定により承認された臨床試験計画書中、次の各号のいずれの一つに該当する臨床試験計画書の変更の場合には妥当な資料を提出して変更承認を受けなければならない。

1. 臨床試験用医薬品の原料薬品分量

2. 臨床試験対象疾患

3. 被験者選定基準、除外基準

4. 臨床試験用医薬品の投与方法、投与期間

5. 安全性及び有効性評価基準、被験者の安全と直接に関連する主要臨床試験検査項目、観察及び検

査方法

6. その他食品医薬品安全庁長が別途に認定する場合

- ②第1号各号に該当しなく、医薬品の安全性・有効性評価に直接な影響がない臨床試験計画書の細部事項を変更しようとする場合には食品医薬品安全庁長の別途承認がなしで、該当機関の臨床試験審査委員会の承認を受けて臨床試験を実施することができ、この場合、臨床試験成績書に変更事項を反映しなければならない。
- ③第2項の規定に関係ない臨床試験責任者或は臨床試験実施機関の変更などは食品医薬品安全庁長に変更事項を提出することで変更承認を取り替える。

第5章 臨床試験用医薬品の治療を目的とする使用

第11条（臨床試験用医薬品の治療目的使用など）

- ①臨床試験用医薬品或は市販許可がされていない医薬品を生命をおびやかす重大な患者などに治療機会を提供するために使用しようとする場合には次の各号の事項が含まれた計画書を提出し、食品医薬品安全庁長の使用承認を得なければならない。
1. 臨床試験用医薬品の使用目的及び理由
 2. 使用患者選定基準
 3. 臨床試験用医薬品の投与方法、投与量
 4. 医薬品使用と関連する安全性・有効性関連資料の収集方法
 5. 最新の臨床試験者資料集或は同等以上の安全性・有効性関連資料
- ②第1項の規定による承認対象は次の各号のいずれの一つに該当する場合であり、該当疾患に対する臨床的効果が客観的に観察された場合に限る。
1. 生命をおびやかす重大な疾患などを持つ患者の治療にもちいる場合
 2. 代替医薬品或は治療法がなく、既存の方法では十分な治療効果が期待できない疾患の場合
 3. 韓国貴重医薬品センター長が患者治療に必要なだと認定する場合
- ③第1項の規定により承認された場合食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験機関の臨床試験審査委員会の承認を受けて実施しなければならない。

第12条（応急状況の臨床試験用医薬品使用など）

- ①第11条の規定に関係なく、医師が重篤或は緊迫に生命を脅威する応急状況と判断した場合、医師が治療時期を失うと治療効果を期待することが難しい状況或は代替治療方法がない状況であると判断し、細胞治療剤などのような新技術（Biotechnology）医薬品を最後の治療方法として使用しようとする場合で、臨床試験用医薬品或は市販許可がされていない医薬品を対象患者の同意を受けて医師の責任下で使用しようとする場合には次の各号の資料を提出し、食品医薬品安全庁長の使用承認を得なければならない。
1. 患者の診療記録及び専門医所見による要約資料
 2. 診断書
 3. 患者の同意書
 4. 開発社の供給意向書
- ②第1項の規定による医師は該当疾患に対して専門的知識と倫理的修養を持つ者でなければならない。
- ③食品医薬品安全庁長は第1項の規定により使用承認された臨床試験用医薬品に対し、「薬事法施行規則」第31条第1項で定めたことにより、臨床試験計画の承認申請をするように勧告することができる。

第13条（症例報告など）第11条或は第12条規定によって臨床試験用医薬品或は市販許可がされていない医

薬品の使用承認が得られた場合、試験研究者は使用完了後、対象患者別に発生した異常反応、治療効果及び安全性に対する追跡結果などが収集された情報を開発者が提供した症例記録書に記入し、これを開発者に提出しなければならない。予想されなかった重大な異常反応が発生した場合、開発者は「医薬品臨床試験管理基準」により、食品医薬品安全庁長にこれを速やかに報告しなければならない（但し、開発者が外国会社の場合、担当医師が報告する）。

第 6 章 補 則

第 14 条（事前相談）

- ①臨床試験の円滑な進行のために、臨床試験計画承認を受けようとする者は、第 4 条で定めた資料を食品医薬品安全庁長に提出し、臨床試験進入の可能性、今後臨床試験計画承認申請時に必要な追加資料の種類、臨床試験計画書の妥当性、開発計画に対する諮問、最終安全性・有効性の確証に関する臨床試験結果を通じた市販許可との連関性などに対し、事前相談を要請することができる。
- ②申請者は相談を希望する日から 40 日前まで相談対象資料を添付し、食品医薬品安全庁長に書面で要請しなければならない。
- ③食品医薬品安全庁長は事前相談を要請された場合、専門的検討のために毒性、薬理、臨床専門家、国立毒性科学研究所専門家及び臨床試験計画承認申請関連者などと協議して相談結果を相談要請日から 50 日以内に書面で通報しなければならない。
- ④食品医薬品安全庁長は事前相談当日前に申請者と随時に面談し、必要な資料を十分に検討した上で、相談結果により、臨床試験計画承認申請書を提出した場合には特別な理由がない限り、30 日を経過したら承認したことにする。
- ⑤第 4 条第 2 号或は第 5 号で定めた資料を事前相談時に、すでに提出した場合には第 4 項により、臨床試験計画承認申請時には提出しなくて良い。

第 15 条（諮問など）

食品医薬品安全庁長は臨床試験計画承認申請書の検討時に、必要な場合には、中央薬師審議委員会の諮問を得ることができる。

第 16 条（資料の補完など）

- ①食品医薬品安全庁長は臨床試験計画承認申請資料が次の各号のいずれの一つに該当する理由がある場合、必要な事項を具体的に明示して申請者に補完要求をしなければならない。
 1. 提出資料の種類、範囲或は要件が第 4 条及び第 5 条の規定に適合しない時
 2. 第 1 号以外に臨床試験の適正を期するために、追加資料などが特別に必要だと認定された時
- ②第 1 項の規定による資料の補完は文書、口述、電話、模写電送或はインターネットなどで行い、民願人が特別に要請する時には文書で行う。補完期間は 30 日以内とし、この期間に補完要求された資料中一部或は全部の資料が提出されない時には、10 日以内に再び補完を要求することができる。但し、民願人が補完に必要な期間を明示し、期間延長を要請する場合、その理由を考慮して期間を定めることができる。この場合、民願人の期間延長要請は 2 回に限る。
- ③食品医薬品安全庁長は資料の検討中、次の各号のいずれの一つに該当することが判断される場合、その理由を明示し、資料提出者に返還することができる。
 1. 第 2 項の規定による補完期間内に、資料が提出されない時
 2. 検討基準に適合しなく、臨床試験計画の妥当性が認定されない時

第 17 条（準用）

臨床試験改革承認に関するこの規定で定めてない事項に対し、「薬事法」、同法施行規則、「医薬品臨床試験管理基準」及び「医薬品など臨床試験実施機関指定に関する規定」など食品医薬品安全庁長が告示した関連規定を準用する。

第 18 条（再検討期限）

「訓令・例規などの発令及び管理に関する規定」（大統領訓令第 248 号）に則って、この告示の発令後の法令、或は現実与件の変化などを検討し、この告示の廃止、改正などの措置を取るべきであり、その期限は 2012 年 6 月 9 日までとする。

附則<第 2002-65 号、2002.12.3>

第 1 条（施行日）この告示は告示した日から施行する。但し、第 14 条の規定は 2003 年 1 月 1 日から施行する。

第 2 条（経過措置）

- ①この告示の施行前に、承認対象ではない臨床試験を継続に実施している者は、この告示により、食品医薬品安全庁長の臨床試験計画承認を受けなければならない。
- ②この告示の施行日前に、従来規定により、臨床試験用医薬品として、許可及び臨床試験計画承認を受けている者が、現行規定により、臨床試験計画承認を受けようとする場合、食品医薬品安全庁長は臨床試験計画承認書を発給しなければならない。

附則<第 2004-51 号、2004.7.19>

この告示は告示した日から施行する。

附則<第 2007-35 号、2007.5.31>

第 1 条（施行日）この告示は告示した日から施行する。

第 2 条（経過措置）

- ①この告示の施行当時、改定前の告示により、食品医薬品安全庁に受け入れられた医薬品臨床試験（変更）計画承認申請書は改定前の告示による。
- ②改定前の告示規定により、医薬品臨床試験（変更）計画が承認されたものは、この告示に適合することと見なす。

附則<第 2008-32 号、2008.6.18>

第 1 条（施行日）この告示は告示した日から施行する。

第 2 条（経過措置）

- ①この告示施行当時、前の告示により、食品医薬品安全庁長に受け入れられた医薬品臨床試験（変更）計画承認申請書は前の告示に従う。
- ②前の告示規定により、医薬品臨床試験（変更）計画が承認されたものはこの告示に適合することと見なす。

附則<第 2009-34 号、2009.6.9>

第 1 条（施行日）この告示は告示した日から施行する。

第 2 条（経過措置）

- ①この告示の施行当時、すでに食品医薬品安全庁に受け入れられた医薬品臨床試験（変更）計画承認申請書は前の規定に従う。

②前の規定により、医薬品臨床試験（変更）計画が承認されたものはこの告示に適合することと見なす。

資料 7-7 医薬品臨床試験管理基準記

第 1999-67 号

医薬品臨床試験管理基準改正案

薬事法第 26 条第 6 項及び第 34 条第 4 項、同法施行規則第 28 条及び第 29 条の規定による“医薬品臨床試験管理基準”を次の通り改正告示します。

2000 年 1 月 4 日

食品医薬品安全庁長

医薬品臨床試験管理基準改正案

医薬品臨床試験管理基準を次の通り改正する。

第 1 章 総 則

第 1 条(目的)

この基準は薬事法第 26 条第 6 項、第 34 条第 4 項及び同法施行規則(以下“規則”と略)第 28 条、第 29 条の規定に則って臨床試験を実施しようとする時、臨床試験の計画・施行・実施・モニタリング・点検・資料の記録及び分析・臨床試験結果報告書作成などに関する基準を定めることによって、正確で信頼性のある資料と結果を得て被験者の権益保護及び秘密保障が適正に成り立てるようにすることを目的とする。

第 2 条(定義)

この基準で使う用語の定義は次の各号のようである。

1. “臨床試験(Clinical Trial/Study)”とは臨床試験に使用される医薬品の安全性と有効性を証明する目的で、該当薬動・薬力・薬理・臨床的効果を確認して異常反応を調査するために人を対象に実施する試験または研究をいう。
2. “多機関臨床試験(Multicenter Trial)”とは一つの臨床試験計画書により二以上の試験機関で遂行される臨床試験をいう。
3. “非臨床試験(Nonclinical Study)”とは人を対象にしない生医学的研究をいう。
4. “臨床試験計画書(Protocol、以下“計画書”と略)”とは該当臨床試験の背景や根拠を提供するために臨床試験の目的・研究方法論・統計学的側面・関連組織などが記述された文書をいう。
5. “臨床試験変更計画書(Protocol Amendment、以下“変更計画書”と略)”とは計画書の変更内容または不明瞭な部分が明確に記述された文書をいう。
6. “症例記録書(Case Report Form、CRF)”とは個々の被験者別に計画書で規定した情報を記録して依頼者に伝えられるように考案した印刷されたり電子文書化された書式をいう。
7. “臨床試験結果報告書(Clinical Trial/Study Report、以下“結果報告書”と略)”とは臨床試験で得られた結果を臨床的・統計的側面で一つの文書で統合記述したことをいう。
8. “中間臨床試験結果報告書(Interim Clinical Trial/Study Report、以下“中間報告書”と略)”と

は臨床試験途中実施された分析により中間結果を報告する文書をいう。

9. “臨床試験に使用される医薬品(Investigational Product)”とは臨床試験用医薬品及び対照薬をいう。
10. “臨床試験用医薬品(以下“試験薬”と略)”とは臨床試験に使用される医薬品中对照薬を除いた医薬品として、食品医薬品安全庁長が定めた“医薬品などの安全性・有効性審査に関する規定”第14条規定による医薬品をいう。
11. “対照薬(Comparator)”とは試験薬と比較する目的で使用される偽薬または開発中とか市販中である医薬品をいう。
12. “異常反応(Adverse Event、AE)”とは臨床試験に使用される医薬品を投与された被験者の中で発生した、望ましくなくて意図されなかった症候(sign、例;実験実績検査値の異常)、症状(symptom)、病気で、該当臨床試験に使われた医薬品と必ず因果関係を持っていることではない。
13. “異常薬品反応(Adverse Drug Reaction、ADR)”とは臨床試験に使用される医薬品の任意の容量で発生した、すべての有害で意図されなかった反応として、臨床試験に使用される医薬品との因果関係を排除することはできない場合をいう。
14. “重大な異常反応/異常薬品反応(Serious AE/ADR)”とは臨床試験に使用される医薬品の任意の容量で発生した異常反応または異常薬品反応中で次の各目の1に該当する場合をいう。
 - か、死亡を招いたり生命を威嚇する場合
 - な、入院または入院期間の延長が必要な場合
 - た、持続的または意味のある身体障害や機能低下を招く場合
 - ら、先天的奇形または異常を招く場合
15. “予想できなかつた異常薬品反応(Unexpected Adverse Drug Reaction)”とは利用可能な医薬品関連情報(例えば臨床試験者資料集または医薬品の添付文書)に照らして異常薬品反応の様相や危害の程度で差が生じることをいう。
16. “被験者(Subject/Trial Subject)”とは臨床試験に参加して、臨床試験に使用される医薬品を投与される人をいう。
17. “脆弱な環境にある被験者(Vulnerable Subject)”とは臨床試験参加と関連になる利益に対する期待または参加を拒否する場合、組織委の上級者から受ける不利益を憂慮して自発的な参加決定に影響を受ける可能性がある被験者(例:医科大学・薬科大学・歯科大学・看護大学の学生、病院または研究所勤務者、製薬会社社員、軍人、収監者)や、不治の病にかかった人、施行規則で定めた集団施設に受け入れ中である者、失業者、貧困者、応急状況に置かれた患者、少数人種、浮浪者、難民、未成年者、自由意志によって同意ができない被験者をいう。
18. “被験者の福祉(Well-being of the trial subjects)”とは臨床試験に参加する被験者の肉体的・精神的安寧をいう。
19. “被験者識別コード(Subject Identification Code)”とは被験者の身元を保護するために試験責任者がそれぞれの被験者に付与した固有識別記号として、試験責任者が異常反応またはその他臨床試験関連資料を報告する場合、被験者の姓名の代わりに使うことをいう。
20. “臨床試験実施機関(Institution、以下“試験機関”と略)”とは医薬品臨床試験実施機関指定に関する規定に基づいて食品医薬品安全庁長が別に指定する医療機関または特殊研究機関で実際臨床試験が実施される機関をいう。
21. “臨床試験審査委員会(Institutional Review Board、以下“審査委員会”と略)”とは計画書または変更計画書で、被験者から書面同意を得るために使う方法とか提供される情報を検討して持続的に

- これを確認して臨床試験に参加する被験者の権利・安全・福祉を保護するために試験機関内に独立的に設置した常設委員会をいう。
22. “迅速審査(Expedite Review)”とはこの規定に則って臨床試験の実施と関連して定めた会議日程にもかかわらず審査委員会が速かに審査することをいう。
23. “臨床試験契約書(Contract、以下“契約書”と略)”とは臨床試験に関与する二つまたはそれ以上の当事者間に成り立つ書面合意書として、業務の委任及び分担、義務事項、必要な場合財政に関連した事項などが詳しく記録されて日付及び署名が記載された文書をいう。
24. “試験者(Investigator)”とは試験責任者、試験担当者、臨床試験調整者をいう。
25. “試験責任者(Principal Investigator)”とは試験機関で臨床試験の遂行に対する責任を持っている人をいう。
26. “試験担当者(Subinvestigator)”とは試験責任者の委任及び監督下に臨床試験と関連した業務を担当したり必要な事項を決める医師・歯科医・漢方医(以下“(医師)など”と略)及び他の臨床試験に関与する人をいう。
27. “調整委員会(Coordinating Committee)”とは多機関臨床試験の遂行を調整するために依頼者が組織する委員会をいう。
28. “臨床試験調整者(Coordinating Investigator、以下“試験調停者”と略)”とは各試験機関の試験責任者中で多機関臨床試験に参加する試験者の間の意見を調整する責任を付与された者をいう。
29. “管理薬剤師(Clinical Trial Pharmacist)”とは試験機関で臨床試験に使用される医薬品の引き受け・保管・調剤・管理及び返却に対する責任を持つ薬剤師として試験機関の長が指定した者をいう。
30. “被験者同意(Informed Consent、以下“同意”と略)”とは被験者が臨床試験参加有無を決める前に被験者のための説明書(以下“被験者説明書”と略)を通じて該当臨床試験と関連するすべての情報が提供され、署名と署名日が含まれた文書(以下“同意書”と略)を通じて本人が自発的に臨床試験に参加することを確認する手続きをいう。
31. “公正な入会者(Impartial Witness)”とは該当臨床試験とは関係なく、臨床試験に関連した者から不当に影響を受けられない者として、被験者や被験者の法的代理人が文盲の場合、書面同意過程に入会して書面同意書及び被験者に提供されるすべての書面情報を代わりに読む者をいう。
32. “代理人(Legally Acceptable Representative)”とは被験者の親権者・配偶者・後見人として、被験者の代わりに被験者の臨床試験参加有無に対する決定を下すことができる者をいう。
33. “臨床試験依頼者(Sponsor、以下“依頼者”と略)”とは臨床試験の計画・管理・財政などに関連する責任を持っている医薬品製造業者(輸入者を含む)をいう。
34. “臨床試験モニター要員(Monitor、以下“モニター要員”と略)”とは臨床試験のモニタリングを担当するために依頼者が指定した者をいう。
35. “モニタリング(Monitoring)”とは臨床試験進行過程を監督して、該当臨床試験が計画書、標準作業指針書、臨床試験管理基準及び関連規定により実施・記録されるのかを検討・確認する活動をいう。
36. “モニタリング報告書(Monitoring Report)”とはモニター要員が依頼者の標準作業指針書により各試験機関を訪問したり臨床試験と関連した連絡(例;電話、ファックス、電子メールなど)を実施して、その内容を文書で作成した報告書をいう。
37. “根拠資料(Source Data)”とは臨床試験を再現または評価するために必要な関連臨床所見観察・その他行為などが記録された原本または原本の公式写本が含まれているすべての情報をいう。
38. “根拠文書(Source Document)”とは病院記録・義務記録・被験者記録・メモ・病理検査結果・被験者日記または評価点検表・薬局の医薬品不出記録・自動化検査機器に記録された資料・検事認証書

- 及び公式写本・マイクロフィルム・放射線学的検査資料・磁気テープ・薬局記録資料・病理検事室記録資料みたいな根拠資料を含んでいるすべての文書・資料・記録をいう。
39. “臨床試験関連資料の直接閲覧(Direct Access、以下“直接閲覧”と略)”とは臨床試験遂行状態及び結果評価に重要な記録や文書を調査・分析・評価・再構成するように許容することを言って、臨床試験関連資料を直接閲覧する個人または機関などは被験者の身元や依頼者関連情報に対して秘密保障の義務を持つ。
40. “秘密保障(Confidentiality)”とは資料の直接閲覧が許容された者を除いて被験者の身元または依頼者の知的財産などに関する情報が知らされないようにすることをいう。
41. “臨床試験基本文書(Essential Document、以下“基本文書”と略)”とは臨床試験の遂行とそれから得られた資料の質に対し個別的または全体的評価が可能にする文書をいう。
42. “標準作業指針書(Standard Operating Procedure、SOPs)”とは特定業務を標準化された方法により一貫して実施する目的で該当手順及び遂行方法などを詳細に記述した文書をいう。
43. “臨床試験受託機関(Contact Research Organization、CRO)”とは臨床試験と関連した依頼者の任務や役割の一部または全部を代行するために依頼者から契約によって委任された個人や機関をいう。
44. “臨床試験者資料集(Investigator’s Brochure)”とは臨床試験に使用される医薬品に関連する臨床及び非臨床情報を整理して試験者に提供する編集物をいう。
45. “関連規定(Applicable Regulatory Requirement)”とは臨床試験の実施に関連する薬事法令及び関連規定、告示などをいう。
46. “臨床試験の遵守(Compliance、以下“遵守”と略)”とは計画書、臨床試験管理基準及びその他関連規定に則って臨床試験を実施することをいう。
47. “臨床試験の信頼性保証(Quality Assurance、以下“信頼性保証”と略)”とは臨床試験と資料の収集・記録・文書・報告などに関する諸般事項が臨床試験管理基準と関連規定を遵守したことを確認するために事前に計画されたことにより体系的に実施する活動をいう。
48. “臨床試験資料の品質管理(Quality Control、以下“品質管理”と略)”とは臨床試験関連行為や活動が妥当な水準で成り立っていることを検証するために臨床試験の信頼性保証体系により具体的に適用する運営技法及び活動をいう。
49. “実態調査(Inspection)”とは食品医薬品安全庁長が臨床試験管理基準及び関連規定により臨床試験が実施されたかを確認する目的で試験機関、依頼者または臨床試験受託機関などのすべての施設・文書・記録などを現場で公式的に調査する行為をいう。
50. “点検(Audit)”とは該当臨床試験で収集された資料の信頼性を確保するために該当臨床試験が計画書、依頼者の標準作業指針書、臨床試験管理基準、関連規定などにより遂行されているかを依頼者などが体系的・独立的に実施する調査をいう。
51. “点検確認書(Audit Certificate)”とは点検が実施されたことを確認する内容をいう。
52. “点検報告書(Audit Report)”とは点検結果に対する報告書をいう。
53. “点検記録(Audit Trail)”とは点検手順を再現できるように文書化したことをいう。
54. “盲検(Blinding/Masking)”とは臨床試験に関与する人または部署などが配分された治療法に対して知らないようにする手順をいう。単一盲検は一般的に被験者を盲検状態ですることであり、二重盲検は被験者、試験者、モニター、必要な場合資料分析に関与する者などを盲検状態ですることである。
55. “無作為配定(Randomization)”とは臨床試験過程で発生できる偏見(bias)を減らすために確率の原理により被験者を各治療群に配定する過程をいう。

56. “資料モニタリング委員会 (Independent Data-Monitoring Committee、IDMC)”とは周期的に臨床試験の進行状況、安全性関連資料、重要な有効性結果変数を評価して、該当臨床試験の継続進行、変更または中止を依頼者に勧告する独立した委員会をいって、依頼者によって組織されることができる。

第3条(基本原則)

臨床試験実施の基本原則は次の各号と同じだ。

1. 臨床試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理規定、臨床試験管理基準及び関連規定に則って遂行しなければならない。
2. 臨床試験から予測される危険と不便事項に対する十分な考慮を通じて被験者個人と社会が得ることができる利益がその危険性を上回るまたは正当化することができる判断される場合に限って臨床試験を実施しなければならない。
3. 被験者の権利・安全・福祉は優先検討の対象で、科学と社会の利益より重要である。
4. 該当臨床試験に使用される医薬品に対する臨床及び非臨床関連情報は実施しようとする臨床試験に適合しなければならない。
5. 臨床試験は科学的に妥当しなければならないし、臨床試験計画は明確で詳細に記述されなければならない。
6. 臨床試験は食品医薬品安全庁長が承認した臨床試験計画書に則って実施しなければならない。
7. 被験者に提供される医学的処置や決定は医師などの責任下に成り立たなければならない。
8. 臨床試験遂行に参加するすべての人々は各自の業務遂行のため適切な教育・訓練を受けて、経験を有していなければならない。
9. 臨床試験参加前にすべての被験者から自発的な臨床試験参加同意を受けなければならない。
10. すべての臨床試験関連情報は正確な報告、解釈、確認が可能ないように記録・処理・保存されなければならない。
11. 被験者の身元に関するすべての記録は秘密保障ができるように関連規定に則って取り扱わなければならない。
12. 臨床試験に使用される医薬品は医薬品製造及び品質管理基準(GMP)に則って管理されなければならないし、食品医薬品安全庁長が承認した臨床試験計画書に則って使用されなければならない。
13. 臨床試験は信頼性を保証できる体系下で実施されなければならない。

第4条(適用範囲)

この基準は医薬品の製造(輸入を含む。以下同じ)品目の許可(変更許可を含む。以下同じ)及び管理に必要な臨床試験成績に関する資料を収集するために実施する臨床試験に適用する。ただし、人体に直接適用されない医薬品は除く。

第2章臨床試験の契約及び試験機関

第5条(臨床試験の契約)

- ① 依頼者は試験機関の長と文書で臨床試験契約を締結しなければならないし、多機関臨床試験を実施しようとする場合には代表される一つの試験機関の長と総括して契約することができる。
- ② 第1項の契約書には研究費の規模及び支給方法、早期終了及び試験中断の時未使用研究費の返却など臨床試験の財政に関する事項が明示されなければならない。

第6条(試験機関長の任務)

- ①試験機関長は臨床試験実施に関する審査などのために第7条の任務を遂行する審査委員会を第8条第1項の規定に適合に試験機関に設置して審査委員会の委員を委嘱しなければならないし、臨床試験実施に必要な事務手順などに関する規定を用意しなければならない。
- ②試験機関の長は審査委員会が独立的に運営されるようにしなければならない。
- ③試験機関の長は第1項の規定に則って審査委員会の任務遂行に適正を期するために第9条各号の事項が含まれた標準作業指針書を用意しなければならない。
- ④試験機関の長は該当臨床試験の実施に必要な臨床試験室、設備と専門担当者を整えるべきであり、緊急な時必要な措置が取れるなど該当臨床試験を適正に実施することができるように準備に完璧を期しなければならない。
- ⑤試験機関の長は依頼者または食品医薬品安全庁長から審査委員会運営に関する標準作業指針書の直接閲覧要請や審査委員会委員名簿と資格に関する文書の要請がある場合審査委員会に積極的に協力するようにしなければならない。
- ⑥試験機関の長は第10条第4項の規定によるモニタリング、点検の要請及び実態調査通知を受けた場合、または第18条第6項の規定による直接閲覧の要請を受けた場合該当試験責任者に積極的に協力するようにしなければならない。
- ⑦試験機関の長は臨床試験に使用される医薬品の適正な管理のために該当試験機関の薬剤師中で管理薬剤師を指定しなければならないし、多機関臨床試験を実施する場合にはそれぞれの試験機関に管理薬剤師を指定しなければならない。ただし、臨床試験の特性により試験責任者の要請がある場合審査委員会の意見を聴取して試験責任者または試験担当者に臨床試験に使用される医薬品を管理することができる。
- ⑧試験機関の長は第7条第13項及び第18条第5項の規定に則って審査委員会及び試験責任者から引き受けた記録及び資料中他の法令で特に保存期間が決められた場合を除いては保管責任者を定めて品目許可日(許可条件がある場合許可条件削除日)または該当医薬品の開発が中断されたら該当中断日から5年間保存しなければならないし、これら文書が事故などによって早期に破損または紛失しないように対策を講じなければならない。ただし、依頼者が5年以上の保存を要請して試験機関の長がこれに合意した場合試験機関の長はその保存期間を延長しなければならないし、これ以上資料の保存が必要ないと依頼者が判断した場合、依頼者は必ずこの事実を文書で試験機関の長に知らせなければならない。

第3章臨床試験審査委員会

第7条(審査委員会の任務)

- ①審査委員会は被験者の権利・安全・福祉を保護しなければならないし、脆弱な環境にいる被験者が臨床試験に参加する場合にはその理由の妥当性を綿密に検討しなければならない。
- ②審査委員会は該当臨床試験に対する管理及び審議などのために次の各号の文書を確保しなければならない。
 1. 臨床試験(変更)計画書
 2. 被験者書面同意書書式
 3. 被験者に提供される書面情報(被験者説明書を含む)
 4. 臨床試験者資料集
 5. 安全性情報
 6. 被験者に提供される補償に対する情報

7. 試験責任者の最近履歴またはその他経歴に関する文書
 8. 標準作業指針書など審査委員会の任務遂行に必要な書類
- ③審査委員会は試験責任者が提出した臨床試験と関連した事項を審査委員会標準作業指針書で規定した期間内に検討して、臨床試験の名称、検討した文書、日付及び次の各号の1に該当する意見を記録して文書化しなければならない。
1. 承認または是正承認
 2. 補完
 3. 返還
 4. 承認された臨床試験の中止または保留
- ④審査委員会は試験責任者の最近履歴及びその他経歴に関する文書から試験責任者が該当臨床試験を遂行するのに適合するか否かを検討しなければならない。
- ⑤審査委員会は実施中である臨床試験に対して少なくとも1年に1回以上持続的に検討を遂行しなければならない。この場合検討の周期は被験者に及ぼすことができる危険の程度により適切に決めることができる。
- ⑥被験者の権利・安全・福祉を保護するために追加的な情報が必要だと判断した場合、審査委員会は第17条第10項の規定により定めた同意のための説明内容以外の情報を提供するように依頼者に要求することができる。
- ⑦非治療的臨床試験(Non-therapeutic Trial)を第17条第13項端緒の規定によって代理人の同意によって実施しようとする場合審査委員会は提出された計画書とその他関連文書などが臨床試験の倫理的側面を十分に考慮しているか否かと、第17条第14項で定めた事項を遵守しているか否かを検討しなければならない。
- ⑧応急患者を対象に実施する臨床試験と同じように被験者または代理人の事前同意が不可能だと計画書に明示されている臨床試験の場合、審査委員会は提出された計画書とその他関連文書などが臨床試験の倫理的側面を十分に考慮しているか否かを検討しなければならない。
- ⑨被験者が臨床試験に参加する代価で金銭的補償を受ける場合、審査委員会はその補償額及び補償方法と金銭的補償が被験者の臨床試験参加に不当な影響を及ぼさないかを検討しなければならない。この場合金銭的補償は被験者の臨床試験参加程度及び期間により適切に調整しなければならないし、臨床試験に最後まで参加することを条件で被験者に対する補償が成り立ってはならない。
- ⑩被験者が臨床試験に参加する代価として金銭的補償を受ける場合審査委員会はその支給方法・金額・支給時期など金銭的補償に関する情報が被験者説明書またはその他被験者に提供される文書に事前明記されていることを確認しなければならない。この場合審査委員会は臨床試験を終了できない被験者に対する補償方案が提示されているか否かも確認しなければならない。
- ⑪審査委員会は次の各号の1に該当する場合迅速審査をしなければならない。
1. 迅速報告された異常薬品反応の措置
 2. 臨床試験終了報告に対する処理
 3. 食品医薬品安全庁長が承認した計画書(変更計画書を含む)の是正事項に対する処理
 4. モニター要員の変更・試験担当者の変更・応急連絡電話番号の変更などと同じような行政手順関連事項に対する変更、有効性及び安全性に影響を及ぼさない検査の追加及び削除などのような計画書の些少な変更事項に対する処理
 5. 審査委員会の審査結果により補完され、提出された計画書の審査
 6. その他臨床試験の実施と関連して迅速審査が必要だと審査委員会の標準作業指針書で定めた事項の

処理

- ⑫審査委員会は依頼者または食品医薬品安全庁長から審査委員会運営に関する標準作業指針書の直接閲覧要請や審査委員会委員名簿と資格に関する文書の提供要請がある場合これに応じなければならない。
- ⑬審査委員会は審査委員会の委員名簿、審査記録及びその他関連資料や文書を保存しなければならないし、これら文書が事故などによって早期に破損または紛失しないようにしなければならない。ただし、試験責任者から該当臨床試験の完了(早期終了を含む)を報告された場合、該当資料や文書を第6条第8項の規定で定めた保管責任者に引き渡さなければならない。

第8条(審査委員会の構成、機能及び運営方法)

- ①審査委員会は臨床試験の倫理的・科学的・医学的側面を検討・評価できる経験と資格を整えた5人以上の委員で構成するもので、医学・歯医学・漢方医学・薬学または看護学を専攻しない者として弁護士または宗教家のような1人以上と該当試験機関と関連がない者1人以上を含まなければならない。
- ②審査委員会の委員長は委員中で互選し、試験者及び依頼者と関連がある者は該当臨床試験に対する決定過程に参加あるいは意見を提示してはならない。
- ③審査委員会は委員の名簿とこれらの資格を記載した文書を備置・管理しなければならない。
- ④審査委員会は文書化された標準作業指針書に則ってすべての業務を遂行しなければならないし、諸般活動及び会議に対する記録を維持して、この基準及び関連規定を遵守しなければならない。
- ⑤審査委員会のすべての決定は標準作業指針書で規定した議決定足数を充足する事前告示された会議で成り立たなければならない。
- ⑥臨床試験に対する決定過程に参加したり意見を提示するのは審査委員会の審議に参加した委員に限る。
- ⑦試験責任者は該当臨床試験の諸般事項に対し情報を提供することはできるが、審査委員会の委員に影響を及ぼしたり該当臨床試験と関連した事項の決定過程に参加したりしてはならない。
- ⑧審査委員会は円滑な審議のために審査委員会の委員ではなくて該当分野の専門性を持った者から助言を求めることができる。

第9条(審査委員会の運営) 審査委員会は審査委員会運営時、次の各号の内容が含まれた標準作業指針書を遵守しなければならない。

1. 審査委員会の委員名簿と資格が含まれた審査委員会の構成及び権限
2. 会議招集、日程及び進行方法
3. 臨床試験の最初及び持続的検討の遂行方法
4. 必要な場合、持続的検討の頻度決定に関する事項
5. 第7条第11項の規定による迅速審査及び現在実施中である臨床試験の些少な変更(minor change)の承認に関する事項
6. 計画書などの承認以前に被験者を該当臨床試験に参加させないことを明示すること
7. 被験者に発生した即刻危険要素の除去が必要な場合、またはモニター要員の変更・試験担当者の変更・応急連絡電話番号の変更などと同じ行政手順関連事項に対する変更を除いて変更計画書に対する承認が下される以前に原計画書と違う臨床試験を実施するのを禁止すること
8. 試験責任者が審査委員会に迅速に報告しなければならない次の各目の1に該当する事項に対する報告手順及び措置方法

か、被験者に発生した即刻危険要素の除去が必要で原計画書と違うように臨床試験を実施しなければならない事項

- な. 被験者に発生する危険要素を増加させたり臨床試験の実施に重大な影響を及ぼせる変更事項
た. 予想できなかった重大な異常薬品反応に関する事項
ら. 被験者の安全性や臨床試験の実施に否定的な影響を及ぼせる新しい情報に関する事項
9. 審査委員会が試験責任者に文書で迅速に知らせなければならない次の各目の1に関する事項
か. 臨床試験と関連した決定や意見、根拠及び通知手順
な. 決定に従わない場合、異議申請をする手順
10. その他審査委員会の運営に関する事項

第4章 試験者

第10条(試験者の資格要件など)

- ①試験者は臨床試験を適正に実施するために必要な教育・訓練を受けて十分な経験を有しなければならないし、依頼者・審査委員会・食品医薬品安全庁長の要請がある場合、最近履歴書やその他関連文書を通じてこれを立証できなければならない。
- ②試験者は計画書、臨床試験者資料集、依頼者が提供したその他医薬品関連情報に記述された通り臨床試験に使用される医薬品の適切な使用に対して熟知していなければならない。
及び点検、食品医薬品安全庁長が実施する実態調査に応じなければならない。
- ⑤試験責任者は重要な臨床試験関連業務を試験担当者らに委任した場合、これらの名簿を確保・維持しなければならない。

第11条(臨床試験実施に必要な資源確保)

- ①試験責任者は過去診療記録などに基づいて依頼者と合意した被験者登載期間内に該当臨床試験で要求される被験者を登載させる可能性があることを妥当に立証して、依頼者の要請がある場合該当立証資料を提供しなければならない。
- ②試験責任者は依頼者と合意した臨床試験期間の間、該当臨床試験を適切に遂行して完了できるように十分な時間を割愛しなければならない。
- ③試験責任者は予想される臨床試験期間の間、該当臨床試験を適切で安全に実施することができるように資格要件の整えた適切な数の試験担当者として適合した装備や施設を確保しなければならない。
- ④試験責任者は試験担当者らが計画書、臨床試験に使用される医薬品、臨床試験と関連した義務及び業務などを熟知していることを確認しなければならない。

第12条(試験者による被験者の保護)

- ①試験責任者または試験担当者中医師・歯医者・漢方医師は臨床試験と関連した被験者のすべての医学的決定に対する責任を持つ。
- ②臨床試験中または臨床試験以後にも、試験責任者は臨床的に意味のある実験室的検査値の異常を含んで臨床試験で発生したすべての異常反応に対して被験者が適切な医学的処置を受けられるように措置しなければならないし、試験責任者が分かった被験者の併発疾患に対して医学的処置が必要な場合、これを被験者に知らせなければならない。
- ③被験者の主治医がいる場合、試験責任者は被験者の合意下で、該当主治医に被験者の臨床試験参加事実を知らせることが推奨される。
- ④被験者が臨床試験完了以前に臨床試験の参加を止める場合、その理由を提示しなければならない義務はないが、試験責任者は被験者の権利を十分に考慮して該当理由を確認するための努力をしなければならない

らない。

第 13 条 (審査委員会と試験責任者の情報交換)

- ①臨床試験を実施する前に試験責任者は計画書、同意書(改正同意書を含む)、被験者確保方法及び被験者説明書などその他被験者に文書形態で提供される各種情報に対し審査委員会から日付と決定事項が明記された審査通知書を受けなければならないし、試験責任者は該当臨床試験の実施が承認された場合(是正承認または補完後承認された場合を含む)審査通知書の内容を試験機関長に報告して、試験機関長の確認書を受けて依頼者に提供しなければならない。
- ②試験責任者は計画書に対する承認を審査委員会から受けようとする場合、最新の臨床試験者資料集写本を提出しなければならない。万一臨床試験者資料集が該当臨床試験途中で改正される場合試験責任者は改正された臨床試験者資料集写本を審査委員会に提出しなければならない。
- ③臨床試験途中試験責任者は検討対象になるすべての臨床試験関連文書を審査委員会に提出しなければならない。

第 14 条 (計画書遵守)

- ①試験者は依頼者と合意して審査委員会及び食品医薬品安全庁長の承認を得た計画書を遵守して臨床試験を実施しなければならない。試験責任者と依頼者は合意事項を確認するために計画書に相互署名しなければならない。
- ②試験責任者は依頼者との事前合意、審査委員会及び食品医薬品安全庁長の変更承認前には計画書と違う臨床試験を実施してはならない。ただし、次の各号の 1 の場合には例外にする。この場合施行規則第 29 条第 1 項の規定に則って食品医薬品安全庁長の変更承認を得る以前にも変更計画書に則って臨床試験を実施することができる。
 1. 被験者に発生した即刻危険要素の除去が必要な場合
 2. モニター要員の変更・試験担当者の変更・応急連絡電話番号の変更などのような行政手順関連事項に対する変更の場合
 3. 明確に被験者の危険を増加させる施術の追加または削除でない、あるいは主要結果変化の要素の変更などのように該当臨床試験の有効性と安全性評価に甚大な影響を及ぼすと判断される計画書変更ではないことで該当試験機関の審査委員会から変更承認を得た場合
- ③試験責任者または試験担当者は承認された計画書と違うように実施されたすべての事項に対し、妥当な理由とともにこれを文書化しなければならない。
- ④試験責任者は被験者に発生した即刻危険要素の除去が必要で試験責任者が変更計画書に対する審査委員会の事前承認を得ないで施行した変更事項に対して可能な限り早く該当事実及び実施理由が記録された文書と変更計画書を依頼者、試験機関の審査委員会及び食品医薬品安全庁長に提出して各々合意及び承認を受けなければならない。

第 16 条 (無作為配定及び盲検解除)

- ①計画書で無作為配定手順を明示した場合試験責任者はこれに従わなければならないし、計画書に明示された手順に則って、盲検を解除しなければならない。
- ②盲検臨床試験で偶発的な場合や深刻な異常反応によって臨床試験完了以前に盲検が解除された場合、試験責任者はこの事実を文書化して迅速に依頼者に知らせなければならない。

第 17 条 (被験者同意)

- ①被験者から同意を受けてこれを文書化する時、試験責任者は施行規則第 28 条第 4 号の規定を遵守しなければならないし、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則及びこの基準に則らなければならないし、臨床試験を始める前に試験責任者は被験者に与えられる同意書書式、被験者説明書及びその他文書化された情報に対して審査委員会から書面承認を受けなければならない。
- ②被験者の同意に影響を与えられる新しい臨床試験関連情報が収集されれば、同意書書式、被験者説明書及びその他文書化された情報はこれに伴い修正されなければならないし、使用前に必ず審査委員会の承認を受けなければならない。この場合被験者の臨床試験持続参加意志に影響を与えられる新しい情報が収集されれば、試験責任者は適時に被験者または代理人にこれを知らせなければならないし、このような告知と関連したすべての事項は文書化されなければならない。
- ③試験責任者や試験担当者はいかなる場合にも被験者が臨床試験に参加または参加を持続するように強要あるいは不当に影響を及ぼしてはならない。
- ④同意書書式を含んで臨床試験と関連した口頭または書面情報には被験者や代理人の法的権利が制限されたりまたはこれを暗示する内容、試験者または試験機関、依頼者や依頼者の代理人が義務を疎かにした責任を免除されたりこれを暗示する内容が含まれてはならない。
- ⑤試験責任者または試験責任者の委任を受けた人は審査委員会の承認を受けた書面情報を含んで臨床試験の自分側面に対する情報を被験者または被験者が同意できない場合には代理人に十分に知らせなければならない。
- ⑥同意書書式を含んで臨床試験と関連した口頭または書面情報に使用された用語は被験者、代理人または公正な入会者が理解できるやさしいことでなければならない。
- ⑦同意を得る前に試験責任者または試験責任者の委任を受けた者は被験者または代理人が臨床試験の細部事項に対して質問し、該当臨床試験の参加するか否かを決めるのに十分な時間と機会を与えなければならないし、すべての臨床試験関連質問に対して被験者または代理人が満足することができるように返事しなければならない。
- ⑧被験者が臨床試験に参加する前に被験者(または代理人)と同意を受けた試験責任者(または試験責任者の委任を受けた者)は同意書書式に署名して、自筆で該当日付を記載しなければならない。
- ⑨被験者または代理人が同意書書式、被験者説明書及びその他文書化された情報を読むことはできない場合には公正な入会者が同意を得る全過程に参加しなければならない。この場合、同意書書式、被験者説明書及びその他文書化された情報を被験者または代理人に読んで説明した後、被験者または代理人が被験者の臨床試験参加を口頭で同意して可能ならば同意書書式に自筆で署名して該当日付を記載するようにした後、公正な入会者は同意書書式に署名して自筆で該当日付を記載しなければならない。公正な入会者は同意書書式に署名する前に同意書書式と被験者説明書及びその他文書化された情報が正確に被験者や代理人に説明され、被験者または代理人が該当事実を理解したことと同意を得る過程が被験者や代理人の自由意志により進行されたことを確認しなければならない。
- ⑩同意を得る過程で被験者または代理人に提供される情報と文書化された同意書書式、被験者説明書及びその他文書化された情報には次の各号の事項が含まれなければならない。
 1. 臨床試験は研究目的として遂行されるという事実
 2. 臨床試験の目的
 3. 臨床試験に使用される医薬品に関する情報及び試験群または対照群に無作為配定される確率
 4. 侵襲的施術(invasive procedure)を含んだ臨床試験で被験者が受けることになる各種検査や手順
 5. 被験者が遵守しなければならない事項

6. 検証されなかった臨床試験の実験的な側面
 7. 被験者(妊婦を対象にした場合には胎児、授乳婦を対象にした場合には嬰幼兒を含む)に及ぼすことと予想される危険や不便
 8. 期待される利益または被験者に期待される利益がない場合、該当事実
 9. 被験者が選択できる他の治療方法や種類及びこのような治療の潜在的危険と利益
 10. 臨床試験と関連した損傷が発生した場合被験者に与えられる補償や治療方法
 11. 被験者が臨床試験に参加することによって貰える金銭的補償がある場合、予想金額及びこの金額が臨床試験参加の程度や期間により調整できるということ
 12. 臨床試験に参加することによって被験者に発生が予想される費用
 13. 被験者の臨床試験参加するか否かの決定は自発的なことであり、被験者が本来受けることができる利益に対する損失がなくても臨床試験の参加を拒否したり臨床試験途中いつでも途中で参加をあきらめることができるという事実
 14. モニター要員、点検を実施する者、審査委員会及び食品医薬品安全庁長は被験者の秘密保障を侵害しなく、関連規定が定めた範囲の中で臨床試験の実施手順と資料の信頼性を検証するために被験者の義務記録を直接閲覧することができるという事実と同意書書式に署名することによって被験者または代理人がこのような資料の直接閲覧を許すことを意味するという事実
 15. 被験者の身元を把握できる記録は秘密で保障されることであり、臨床試験の結果が出版される場合、被験者の身元は秘密状態で維持できるという事実
 16. 被験者の臨床試験持続参加意志に影響を与えられる新しい情報が収集されれば適時に被験者または代理人に知らせられるという事実
 17. 臨床試験と被験者の権益に関して追加的な情報を得ようとしたり臨床試験と関連がある損傷が発生した場合に接触しなければならない人
 18. 臨床試験途中被験者の臨床試験参加が中止される場合、及び該当理由
 19. 被験者の臨床試験予想参加期間
 20. 臨床試験に参加する概略の被験者数
- ⑪臨床試験に参加する前に被験者または代理人は自筆で署名して日付を記載した同意書の写本やその他被験者に提供された文書情報の写本を受けなければならない。また臨床試験途中で同意書書式が変更された場合被験者や代理人は自筆署名及び日付が記載された変更同意書の写本を受けなければならないし、すでに被験者に提供された文書情報の変更がある場合には該当変更文書の写本を受けなければならない。
- ⑫嬰幼兒や重篤な認知症患者を対象にする臨床試験のように代理人の同意を通じるだけで被験者の臨床試験参加が可能な治療的または非治療的臨床試験の場合、被験者は被験者自身が理解できる程度まで臨床試験に関する情報を提供されなければならないし、可能ならば被験者は同意書書式に署名して自筆で日付を記載しなければならない。
- ⑬被験者に対する利益が直接的に期待されない非治療的臨床試験は被験者が個人的に同意をして同意書書式に署名及び日付を記載した場合にだけ実施されなければならない。ただし、次の各号の場合が満足される場合には代理人が同意した被験者を対象に非治療的臨床試験を実施することができる。
1. 個人的に同意できる被験者を対象にした臨床試験を通じては臨床試験の目的が達成できない場合
 2. 被験者に予想される危険が低い場合
 3. 被験者の福祉が侵害される可能性が微小で低い場合
 4. 審査委員会の臨床試験実施に対する承認が個人的に同意できない被験者を含ませるという事実を明

確に考慮した決定であることと、このような内容が審査委員会の臨床試験実施承認通知書に明記された場合

5. 関連規定に則って該当臨床試験の実施が禁止されなかった場合

- ⑭非治療的臨床試験は妥当な例外がある場合を除いて臨床試験に使用される医薬品は意図した病気や状態を持っている患者にだけ実施されなければならないし、このような臨床試験では特に綿密に被験者をモニタリングしなければならないし、万一被験者に不当な脅威が加えられると判断された場合、即時彼らに対する臨床試験を中止させなければならない。
- ⑮事前に被験者から同意を得ることが不可能な応急状況では同席した代理人がいる場合彼らから同意を受けなければならないし、万一事前に被験者から同意を得ることが不可能で代理人が同席しなかった場合には被験者の安全と福祉を保護し、関連規定を遵守するために、被験者の臨床試験登載方法が計画書やその他関連文書に明記されていない場合には、審査委員会から文書でこれに対する承認を得なければならない。この場合被験者や代理人になるべく早期に臨床試験に対する情報を提供しなければならないし、継続的な臨床試験参加に対する同意を受けなければならない。

第 18 条 (記録及び報告)

- ①試験責任者は依頼者に報告する症例記録書や他のすべての報告書に含まれた資料が正確で、完結して、読みやすく時期適切なことを保証しなければならない。
- ②根拠文書から由来したもとして症例記録書に記載された資料は根拠文書と一致しなければならないし、一致しない内容に対しては説明が添付されなければならない。
- ③文書化または電子化された症例記録書上に記載された内容を変更したり訂正する者は依頼者が提供した修正指針に則って本来の記載内容を調べられるように修正して、修正日と署名及び修正理由を記述して点検記録が維持されるようにしなければならないし、依頼者は試験責任者や試験責任者の委任を受けた者に症例記録書上の記載内容を変更または訂正する指針を提供しなければならないし、モニター要員など依頼者の委任を受けた者が症例記録書上の内容を変更または訂正する場合、このような過程が必要な状況とこれを文書化する方法及び事後に試験責任者の確認を受ける手順などに関する指針書を用意しなければならない。
- ④試験責任者は第 3 項の規定による変更や訂正事項などに関する記録を保存しなければならない。
- ⑤試験責任者は基本文書及び関連規定で定めた臨床試験関連文書を保存しなければならないし、これら文書が事故などによって早期に破損または紛失しないようにしなければならない。ただし、結果報告書作成完了(食品医薬品安全庁長の実態調査が必要な場合には実態調査完了)以後にはこれら文書を第 6 条第 8 項の規定により定めた保管責任者に引き渡さなければならない。
- ⑥モニター要員、点検を実施する者、審査委員会または食品医薬品安全庁長の要求がある場合、試験責任者または試験機関長は臨床試験関連文書の直接閲覧を許してこれに積極的に協力しなければならない。

第 19 条 (進行状況報告)

- ①試験責任者は少なくとも 1 年に 1 回以上または審査委員会の要請がある場合、臨床試験の進行状況に関する書面要約を審査委員会に提出しなければならない。
- ②試験責任者は被験者に対する危険を増加させたり臨床試験の実施に重大な影響を及ぼす変化または変更に対して依頼者または審査委員会に迅速に文書で報告しなければならない。

第 20 条 (安全性関連事項の報告)

- ① 試験責任者は計画書や臨床試験者資料集などで即時に報告しなくても良いと明記したのを除いたすべての重大な異常反応を直ちに依頼者に知らせなければならないし、計画書に記述した期限内に文書で詳細な内容が含まれた追加報告をしなければならない。この場合即時及び詳細報告には被験者の身元を保護するために被験者の姓名、住民登録番号及び住所を記載する代わりに被験者識別コードを使用しなければならないし、異常薬品反応の報告に関する関連指針がある場合試験責任者はこれに従わなければならない。
- ② 試験責任者は安全性評価に大変重要だと計画書で明示された異常反応や実験室検査値の異常などに対して計画書で定めた期間及び報告方法により依頼者に報告しなければならない。
- ③ 死亡例を報告した場合、試験責任者は依頼者と審査委員会に剖検報告書(剖検を実施した場合に限る)と死亡診断書などの追加的な情報を提供しなければならない。

第 21 条 (臨床試験の早期終了または一時中止) ① 試験責任者が依頼者の事前合意なしで臨床試験を早期終了または一時中止した場合、試験責任者はこの事実を依頼者及び審査委員会に即時に知らせて、早期終了及び一時中止に対する詳細な理由書を提出しなければならない。

- ② 依頼者が臨床試験を早期終了または一時中止させた場合、試験責任者はこの事実を審査委員会に即時に知らせて、早期終了及び一時中止に対する詳細な理由書を提出しなければならない。
- ③ 審査委員会が臨床試験を早期終了または一時中止させた場合、試験責任者はこの事実を依頼者に即時に知らせて、早期終了及び一時中止に対する詳細な理由書を提出しなければならない。
- ④ 第 1 項或は第 3 項の規定に則る該当臨床試験が早期終了または一時中止された場合、試験責任者は被験者にこの事実を即時に知らせて適切な措置と追跡観察が成り立てるようにしなければならない。

第 22 条 (臨床試験完了報告)

臨床試験が完了(早期終了を含む)した場合、試験責任者は結果要約資料とともに臨床試験完了事実を審査委員会に報告しなければならない。

第 5 章 臨床試験依頼者

第 23 条 (臨床試験の信頼性保証及び臨床試験資料の品質管理)

- ① 依頼者は計画書、この基準及び施行規則第 28 条の規定に則って臨床試験が実施され、資料の生成・記録及び報告が成り立てるように文書化された標準作業指針書とともに臨床試験の信頼性保証及び臨床試験資料の品質管理体系を確立して維持しなければならない。
- ② 依頼者は臨床試験資料が信頼でき、正確に処理されたことを保障するために資料処理のすべての段階で臨床試験資料に対する品質管理を実施しなければならない。
- ③ 依頼者は依頼者によるモニタリング及び点検、食品医薬品安全庁長及び外国の登録機関による実態調査が可能ないようにするために臨床試験が実施されるすべての場所、根拠資料、根拠文書、報告書などの直接閲覧に対する事前合意を臨床試験関連当事者らから得てこれを計画書または別途の合意書に明示しなければならない。

第 24 条 (臨床試験受託機関)

- ① 依頼者は臨床試験と関連した依頼者の任務と役割の全部または一部を臨床試験受託機関に委任することができ、この場合臨床試験資料の品質と正確性に対する究極的な責任は依頼者が負う。

- ②臨床試験受託機関は臨床試験の信頼性保証及び臨床試験資料の品質管理を実施しなければならない。
- ③臨床試験受託機関に委任されたすべての臨床試験関連任務と役割は書面に明示されなければならないし、委任されなかったすべての臨床試験関連任務と役割は依頼者にある。
- ④臨床試験受託機関が臨床試験と関連した任務及び役割を遂行する場合には依頼者の義務及び機能など諸般業務に関して臨床試験受託機関にもこの基準で定めた事項を適用する。

第 25 条 (医学的諮問)

依頼者は医学的知識と経験を整えた専門家を指定して臨床試験と関連した医療的問題や疑問事項の諮問に応じ、必要な場合このような目的のために外部の専門家を任命することができる。

第 26 条 (臨床試験設計)

依頼者は計画書及び症例記録書の設計と分析計画樹立から収集された資料の分析、中間報告書及び結果報告書の作成に至る臨床試験の全段階にかけて生物統計専門家、臨床薬理専門家または医師など適切な専門家を活用することができる。

第 27 条 (臨床試験の管理)

- ①依頼者は適切な資格を整えた者に臨床試験遂行の全般を監督させ、資料の処理及び検証・統計的分析・結果報告書の作成を担当させなければならない。
- ②依頼者は安全性関連資料と重要な有効性結果変化の要素を含んだ臨床試験の進行程度を周期的に評価し、該当臨床試験の継続進行・変更または中止に対する諮問を得るために独立的な資料モニタリング委員会を設置することができ、このような資料モニタリング委員会は文書化された標準作業指針書を保有し、会議録を文書化してこれを維持しなければならない。

第 28 条 (資料の処理)

- ①電子化された臨床試験資料処理方法や遠距離電子資料システムを利用する場合依頼者は次の各号の事項を遵守しなければならない。
 1. 電子資料処理システムの完全性・正確性・信頼性及び一貫意図した通り作動する程度が依頼者が設定した要求事項に一致するかに対する確認及び文書化(システム検証)
 2. 電子資料処理システムの使用に対する文書化された標準作業指針書維持
 3. 資料の修正過程が記録されて一旦入力された資料に対する削除が成り立たない方式で資料の修正が可能ないように電子資料処理システムが設計されたという事実の確認(点検記録・資料記録・編集機録など)
 4. 認可されない者による資料の接近が許されないようにする保安システムの維持
 5. 資料を修正することができるように認可された者の名簿維持
 6. 資料の適切な複写本(backup)維持
 7. 必要な場合資料入力及び処理過程で盲検状態の維持
- ②資料が処理過程で変換される場合は本来の資料(観察)と処理された資料の比較が常に可能でなければならない。
- ③依頼者は各被験者に対する資料を確認できるように模倣でない被験者識別コードを使用しなければならない。

第 29 条 (記録保存)

- ① 依頼者は臨床試験と関連して別表で定めた依頼者が保管しなければならない基本文書及びその他資料を品目許可日 (許可条件がある場合許可条件削除日) から 5 年間保存しなければならない。ただし、食品医薬品安全庁長が指示したり依頼者がその必要性があると判断した場合には保存期間を延長しなければならない。
- ② 臨床試験用医薬品の臨床開発が中断された場合、依頼者は試験者、試験機関及び食品医薬品安全庁長にこれを報告し、依頼者が保管しなければならない基本文書及びその他資料を公式的な中断日から 5 年間保存しなければならない。
- ③ 依頼者は資料の保存必要性及び保存期間に対して試験者及び試験機関長に文書で知らせなければならないし、これ以上資料の保存が必要ないと依頼者が判断した場合、依頼者は必ずこの事実を文書で試験責任者及び試験機関長に知らせなければならない。

第 30 条 (試験責任者選定)

- ① 依頼者は十分な教育を受けて経験があつて臨床試験が遂行できる適切な資源を保有した者を試験責任者に選定しなければならないし、多機関臨床試験の適切な遂行のために調停委員会を設置して試験調停者を選定することができる。
- ② 試験機関の長と臨床試験の実施に関する契約を締結する前に依頼者は試験責任者に計画書と最新の臨床試験者資料集を提供しなければならないし、試験責任者が依頼者から提供された計画書と臨床試験関連情報を検討できる十分な時間を与えなければならない。
- ③ 依頼者は試験責任者または試験機関の長と次の各号の事項を合意しなければならない。
 1. 臨床試験管理基準、関連規定、計画書及び審査委員会の承認事項に則つて臨床試験を実施すること
 2. 資料の記録及び報告に関する手順を遵守すること
 3. モニタリング、点検及び実態調査に応じること
 4. 依頼者がこれ以上必要がないと文書で通知する前まで該当臨床試験関連基本文書などを保存しなければならないこと
- ④ 依頼者、試験責任者及び試験機関の長は第 3 項の規定による合意が成り立った場合、計画書または契約書などに署名しなければならない。

第 31 条 (任務の割当)

依頼者は臨床試験を実施する前にすべての臨床試験と関連した任務及び役割を定義、設定し、これを適切に割り当てなければならない。

第 32 条 (被験者に対する補償など)

- ① 依頼者は臨床試験と関連して被験者または代理人から試験責任者や試験機関に対する法的財政的補償要求があり、これが試験者の明白な過失や義務怠慢に起因したのではない場合、これを補償しなければならない。
- ② 依頼者は臨床試験と関連して発生した損傷に対して被験者に治療費を提供する原則と手順を樹立しなければならない。
- ③ 被験者に対する補償は第 17 条第 10 項第 10 号で定めた内容及び関連法令に則つて適切に成り立たなければならない。

第 33 条 (計画書に対する食品医薬品安全庁長の承認)

依頼者は臨床試験を実施する前に施行規則第 29 条の規定に則って食品医薬品安全庁長から計画書に対する承認を得なければならない。

第 34 条 (審査委員会の審議に対する確認)

依頼者は試験責任者から次の各号の書類を確保しなければならない。

1. 審査委員会委員の名簿と資格に関する文書
2. 審査委員会がこの基準により適合に組織されて運営されることを確認する文書
3. 第 13 条第 1 項の規定に則って試験責任者が審査委員会から提出された審査通知書
4. 第 13 条第 1 項後段の規定に則って試験機関長の確認書
5. すでに承認されて施行中の臨床試験の実施中止 (一時中止を含む) に関する審査委員会の通知書

第 35 条 (臨床試験に使用される医薬品に関する情報)

- ① 依頼者は臨床試験計画時、非臨床試験または臨床試験の結果から得られた情報が該当臨床試験の安全性と有効性を十分に後押しできるかを確認しなければならない。
- ② 依頼者は試験者が該当臨床試験を実施するのに必要な発生可能な危険・異常反応及び特定検査・観察・注意事項に対する明確な情報を提供するために、第 1 項の規定による情報を基礎で臨床試験者資料集を作成しなければならない。
- ③ 依頼者は安全性と有効性に関連した重要な新しい情報が入手されたらこれに則って臨床試験者資料集を修正しなければならない。

第 36 条 (臨床試験に使用される医薬品の製造、包装、表示器材及びコード化)

- ① 依頼者は臨床試験に使用される医薬品に対して該当医薬品の開発段階に適合した理化学的性質を把握して、医薬品製造及び品質管理基準に則って製造しなければならないし、盲検を維持することができるように表示記載またはコード化しなければならない。
- ② 依頼者は臨床試験に使用される医薬品の適切な保存方法、用法及び使用 (有効) 期間を決めなければならないし、これを臨床試験に関連したすべての者に知らせなければならない。
- ③ 依頼者は臨床試験に使用される医薬品が運送や保存過程で汚染または変質しないように包装しなければならない。
- ④ 依頼者は盲検試験を実施するために臨床試験に使用される医薬品をコード化する場合、応急状況で臨床試験に使用される医薬品の種類を簡単に識別できるようにし、盲検解除事実が隠匿されないようにしなければならない。
- ⑤ 臨床試験実施中に臨床試験に使用される医薬品の剤型上重大な変更がある場合依頼者はこのような変更が該当医薬品の躍動的様相に重要な変化をもたらすのかを評価するために安全性試験、湧出試験または生体吸収率試験などと共に追加的な研究結果を確保しなければならない。

第 37 条 (臨床試験に使用される医薬品の供給及び取り扱い)

- ① 依頼者は臨床試験に使用される医薬品を管理薬剤師または第 6 条第 7 項端緒の規定に則って臨床試験に使用される医薬品を管理する試験責任者または試験担当者 (以下同条では “管理薬剤師など” と略) に供給しなければならない。
- ② 依頼者は計画書に対する食品医薬品安全庁長と審査委員会の承認 (是正承認または補完後承認を含む)

を得る以前に臨床試験に使用される医薬品を管理薬剤師などに供給してはならない。

- ③依頼者は試験責任者及び管理薬剤師が臨床試験に使用される医薬品を取り扱って保管する方法に対して文書化された手順を持っていないと認められれば、この手順には適切で安全な引き受け・取り扱い・保管・調剤・未使用医薬品の被験者からの返却及び依頼者に対する返却などに対する方法が含まれなければならない。
- ④依頼者は臨床試験に使用される医薬品を適時に供給しなければならないし、試験機関への供給、試験機関の引き受け、試験機関からの返却及び廃棄に関する記録を維持しなければならない。
- ⑤依頼者は臨床試験に使用される医薬品に問題が発生したり臨床試験の完了(早期終了を含む)または使用(有効)期間の満了などのように医薬品を回収しなければならない場合に対する体系を確立しこれを文書化しなければならない。
- ⑥依頼者は未使用医薬品を再包装し、使用しようとする場合、これに対する体系を確立してこれを文書化しなければならない。
- ⑦依頼者は臨床試験に使用される医薬品の使用(有効)期間の間の安全性を保障し、関連記録を保存しなければならない。
- ⑧この基準で定めなかった事項は薬剤師関係法令の製造及び管理に関する規定を遵守しなければならない。

第 38 条 (臨床試験関連資料の直接閲覧)

- ①依頼者は臨床試験関連資料の直接閲覧に関する事項を計画書またはその他合意文書に明示しなければならない。
- ②依頼者は被験者が臨床試験関連資料の直接閲覧に関する事項を文書で同意した事実を確認しなければならない。

第 39 条 (安全性関連事項に対する情報)

- ①依頼者は臨床試験に使用される医薬品の安全性に対する評価を持続的に実施しなければならない。
- ②依頼者は被験者の安全、臨床試験の実施、または審査委員会の決定事項を変更するほどの安全性関連事項に対する情報を入手した場合関連した試験者及び食品医薬品安全庁長にこれを迅速に報告しなければならない。

第 40 条 (異常薬品反応の報告)

- ①依頼者はその他関連する試験者、審査委員会及び食品医薬品安全庁長に重大で、予想できないすべての異常薬品反応を次の各号の 1 で定めた期間内に迅速に報告しなければならない。
 - 1. 死亡を招いたり生命を脅威する場合には依頼者がこの事実の報告を受けたり知ることになった日から 7 日以内。ただし、この場合詳細な情報を最初報告日から 8 日以内に追加で報告しなければならない。
 - 2. 他のすべての重大で、予想できない異常薬品反応の場合には依頼者がこの事実を報告を受けたり知ることになった日から 15 日以内。
- ②依頼者は第 1 項の報告と関連して追加的な安全性情報を周期的に該当異常薬品反応が終結(該当異常薬品反応の消失または追跡調査の不可など)になる時まで報告しなければならない。
- ③依頼者が食品医薬品安全庁長に第 1 項の規定に則って異常薬品反応を報告しようとする場合には別紙第 1 号書式による異常薬品反応報告書に第 20 条の規定に則って報告された内容を添付して提出しな

ればならない。

第 41 条 (モニタリング)

①モニタリングの目的は次の各号のようである。

1. 被験者の権利と福祉保護
2. 報告された臨床試験関連資料が根拠文書と対照して正確で、完全で、検証が可能なのか否なのか確認
3. 臨床試験が承認された計画書、この基準及び施行規則第 28 条の規定に則って遂行されるのか可否確認

②モニター要員の選定と資格基準は次の各号と同じだ。

1. モニター要員は依頼者が指定する。
2. モニター要員は該当臨床試験をモニタリングするのに適合した科学的または臨床的知識を持っていないと認められ、適切な訓練を受けてこのような内容を文書で立証できなければならない。
3. モニター要員は臨床試験に使用される医薬品・計画書・同意書書式・被験者説明書及びその他被験者に提供される書面情報、依頼者の標準作業指針書、この基準及び関連規定に対する十分な知識を持っていないと認められない。

③依頼者は臨床試験が適切にモニタリングされたという事実を確認しなければならず、臨床試験の目的、設計、複雑性、盲検、被験者数及び結果変化の要素などに基づいてモニタリングの適切な範囲と性格を定めなければならない。

④モニター要員は依頼者の要求により、次の各号の事項を遂行して臨床試験が適切に実施され、関連事項が文書化されているかを確認しなければならない。

1. 依頼者と試験者との主要コミュニケーション者としての役割
2. 試験責任者が臨床試験期間の間、臨床試験を安全で適切に遂行できる資格があつて資源を確保しているか否かの確認
3. 臨床試験に使用される医薬品に対する次の各目の事項の確認
 - か. 保存条件が適切で、使用(有効)期間を遵守しているか否か及びこれら医薬品が臨床試験を実施するために十分なのかの否か
 - な. 選定基準を満足する被験者にだけ計画書に明示された用量のとおり投与されているか否か
 - た. 被験者が臨床試験に使用される医薬品の適切な使用・保管・返却に関する適切な情報を提供されるか否か
 - ら. 試験機関で臨床試験に使用される医薬品の引き受け・使用・依頼者への返却などが適切に管理され、文書化されているか否か
4. 試験者が承認された計画書または変更計画書を遵守しているか否かの確認
5. 被験者が臨床試験に参加する以前に同意書が得られたのか否かの確認
6. 試験者が臨床試験を適切に実施し、この基準で定めた事項を遵守するために必要な最新の臨床試験者資料集及び文書、臨床試験に使用される医薬品を含んだその他供給品を受領したか否かの確認
7. 試験者が臨床試験の諸般事項を十分に熟知しているか否かの確認
8. 試験者が特定の臨床試験関連機能を計画書及び依頼者と試験機関の長または試験責任者と合意した文書に則って遂行していて、権限がない者にこのような機能が委任されなかったという事実の確認
9. 試験責任者が選定基準に適合した被験者だけを臨床試験に参加させているか否かの確認
10. 被験者登載率に対する報告

11. 根拠文書及びその他臨床試験関連記録が正確で、完全で、最新事項が反映されるように維持されているか否かの確認
 12. 試験者が要求されるすべての報告書・通知書・申請書などを適切に提供していて、このような文書らがいかなる臨床試験と関連したし、正確で、完全で、時期適切で、読むことができ、日付が記載されたかの可否確認
 13. 症例記録書上の記載内容、根拠文書及びその他臨床試験関連文書の正確性と完全性に対する検討とこれらの相互対照から互いに一致するかの可否確認及び各目の事項に対する確認
 - か. 計画書で要求した資料が症例記録書に正確に記載または報告されていて、これらが根拠文書と一致するかの可否
 - な. 治療や用量の変動事項が各被験者別に適切に文書化されているかの可否
 - た. 異常反応、併用薬品及び併発疾患が計画書に則って症例記録書上に記載または報告されているかの可否
 - ら. 被験者が守れなかった訪問及び実施しなかった実験室的または臨床的検査が症例記録書上に事実通り明確に記載または報告されているかの可否
 - ま. 臨床試験から被験者が脱落または脱退したすべての事実が症例記録書上に記載または報告されてその理由が説明されたかの可否
 14. 症例記録書上の誤謬、省略及び読めない部分に対して試験者に知らせて、このような事項らは日付、必要な場合理由、試験責任者または症例記録書上の記載事項に対する変更権限を持っている試験担当者の署名と共に適切な方法で訂正や添削になったかの可否確認
 15. すべての異常反応がこの基準・計画書・審査委員会・依頼者及び関連規定に明示された期間内に適切に報告されたかの可否確認
 16. 試験責任者が基本文書を保存しているかの可否確認
 17. 計画書、標準作業指針書及びこの基準で定めた事項を遵守しないことに対して試験責任者に知らせて、このような未遵守事項が再発しないようにする適切な措置
- ⑤モニター要員は依頼者の標準作業指針書と特定臨床試験のために依頼者が作成した手順に則ってモニタリングを実施しなければならない。
- ⑥モニタリングの報告と関連した事項は次の各号と同じだ。
1. モニター要員は試験機関を訪問したり電話・送信・電子メール等を通して臨床試験関連者と接触した後該当事実と内容を文書で依頼者に報告しなければならない。
 2. モニタリング報告書にはモニタリングを実施した日付及び場所、モニター要員の名前及び試験者または接触した者の名前が含まれなければならない。
 3. モニタリング報告書はモニター要員が検討した内容の要約及び重要な発見または事実、計画書などからの離脱または問題点、結論、計画書などの遵守状態を維持するために措置した事項または措置する事項などに関するモニター要員の記述が含まれなければならない。
 4. 依頼者はモニタリング報告書を検討してその結果に対する事後処理過程などを文書化しなければならない。

第 42 条(点検)

- ①依頼者が信頼性保証の一環で実施する点検の目的は臨床試験の実施が計画書、標準作業指針書及び関連規定に則って成り立ったかを確認することで、日常的なモニタリングや品質管理の遂行とは区分して独立的に実施されなければならない。

②点検を実施する者の選定と資格要件に関することは次の各号と同じだ。

1. 依頼者は臨床試験に関連した人や機能から独立した者を点検を実施する者で指定しなければならない。
2. 点検を実施する者は該当臨床試験を点検するのに適合した知識を持たなければならないし、適切な訓練を受けてこのような内容を文書で立証できなければならない。

③点検の手順は次の各号と同じだ。

1. 依頼者は臨床試験に対する点検が点検対象・点検方法・点検頻度・点検報告書の書式と内容などが含まれた依頼者の文書化された手順に則って成り立つようにしなければならない。
2. 依頼者の点検計画と手順は臨床試験の重要度・被験者数・臨床試験の種類と複雑性、被験者に及ぼすことができる潜在的な危険の程度及びすでに確認された臨床試験実施上の問題点などに則って決定されなければならない。
3. 点検結果は文書化されなければならない。
4. 食品医薬品安全庁長は点検機能の独立性と価値を毀損させないために施行規則第 28 条及びこの基準で定めた事項に対する重大な未遵守の証拠がある場合、または法的に問題が発生した場合など必要な場合だけ点検報告書を要求しなければならない。
5. 食品医薬品安全庁長の要求がある場合、依頼者は点検確認書を提出しなければならない。

第 43 条 (未遵守)

- ①試験者または依頼者が計画書・標準作業指針書・この基準及び関連規定を遵守しなかった事実が発見された場合、依頼者はこれを解決して再発を予防するために迅速で適切な措置を取らなければならない。
- ②モニタリングや点検を通じて重大で持続的な試験者の未遵守事項が確認された場合、依頼者は該当試験機関の臨床試験参加を中止させて、この事実を食品医薬品安全庁に報告しなければならない。

第 44 条 (臨床試験の早期終了または一時中止)

臨床試験が早期終了されたり一時中止された場合依頼者は試験責任者及び食品医薬品安全庁長に該当事実と理由を迅速に文書で報告しなければならないし、多機関臨床試験の場合には他の試験機関の試験責任者にも該当事実と理由を文書で報告しなければならない。

第 45 条 (臨床試験結果報告書)

臨床試験が完了または早期終了された場合依頼者は結果報告書を作成して食品医薬品安全庁長に関連規定に則って提出しなければならない。

第 46 条 (多機関臨床試験)

依頼者は多機関臨床試験を実施するために次の各号の事項を確認しなければならない。

1. すべての試験責任者が依頼者と合意して審査委員会及び食品医薬品安全庁長が承認した計画書に則って臨床試験を実施しているかの可否
2. 症例記録書がすべての試験機関で収集しようとするすべての資料を収集することができるように設計されたかの可否。この場合追加的な資料を収集する試験責任者にはこのような追加的な資料を収集できるのでに適合した症例記録書を提供しなければならない。
3. 試験者の任務が臨床試験実施以前に文書化されたかの可否
4. すべての試験責任者が計画書の遵守、臨床検査及び実験室的検査の評価に対する一貫した基準の遵

守及び症例記録書の正確な記録のための指針を提供されたかの可否

5. 試験者間のコミュニケーションが円滑なのかの可否

第 47 条(基本文書)

基本文書の種類、目的及び文書別保存場所は別表と同じだ。

附 則

①(施行日)が告示は 2001 年 1 月 1 日から施行する。

②(臨床試験中の医薬品に対する経過措置)この告示施行当時従前の告示に則ってわれの庁で承認を受けて臨床試験を実施中の臨床試験は従前の告示による。

[別表]

臨床試験基本文書の種類、目的及び文書別保存場所

(第 29 条第 1 項及び第 47 条関連)

I. 概 要

臨床試験基本文書(以下“基本文書”と略)とは臨床試験の遂行とそれから得られた資料の質に対し個別的または全体的な評価が可能にできるようにする文書をいう。この文書らは試験者、依頼者及びモニター要員が薬事法施行規則第 28 条及びこの基準を遵守したことを立証する役割をする。

基本文書は次のような重要な機能を持つ。一番目、試験者/試験機関及び依頼者が基本文書を適切に整理・保存することによって試験責任者、依頼者及びモニターが臨床試験を成功的に管理するのに多くの役に立つ。二番目、基本文書らは臨床試験が妥当に遂行されたし収集された資料が正確であることを確認するために依頼者が独立的に実施する点検及び食品医薬品安全庁長が実施する実態調査の検討対象になる。

このような基本文書は大きく臨床試験の進行段階により臨床試験実施前、臨床試験実施中及び臨床試験完了または終了後に分けられる。次のⅡ或はⅣでは各基本文書の目的及び該当文書が試験者/試験機関、依頼者、または両者全部中どこに保存・整理されなければならないかに対し記述していて、個別文書らを簡単に確認することができるという前題に文書らを組み合わせることが可能である。

事前にこれら基本文書を整理・保存できる臨床試験基本文書ファイル(Trial master file)は該当臨床試験が実施される以前に試験者/試験機関及び依頼者側に準備されていなければならない。臨床試験が最終終了する以前にモニター要員は試験者/試験機関及び依頼者の基本文書を検討して、これらが適切に整理・保存されているかを確認しなければならない。

基本文書は依頼者の点検と食品医薬品安全庁長の実態調査時提供されなければならない。

Ⅱ. 臨床試験実施前に確保されなければならない基本文書の種類、目的及び保存場所は次のようである(以下、略)。

資料 7-8 生物学製剤等許可及び審査に関する規定記

生物学製剤等許可及び審査に関する規定

制定 2003. 5. 23 食品医薬品安全庁 告示 第 2003-26 号

改正 2005. 6. 1 食品医薬品安全庁 告示 第 2005-29 号

第 1 章 総 則

第 1 条（目的）この規定は薬事法第 26 条、第 34 条及び当該法施行規則第 21 条、第 23 条、第 26 条或は第 29 条の規定に則って生物学製剤、遺伝子組み換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療剤、細胞治療剤など生物医薬品の製造（輸入）品目許可（変更許可を含む）に於いて、安全性・有効性を確保し、審査に関する細部事項を定め、品目許可関連業務に適正を期することを目的にする。

第 2 条（定義）この規定で使用する用語の定義は次の各号のようである。

1. “新薬”は薬事法第 2 条第 12 項に規定された医薬品で、国内ですでに許可された医薬品とは化学構造或は本質組成がまったく新しい新物質医薬品或は新物質を有効成分として含有する複合製剤に該当する医薬品をいう。
2. “資料提出医薬品”は新薬ではない医薬品でこの規定で定めた安全性・有効性審査が必要な品目をいう。
3. “臨床試験資料集”は医薬品の薬動学、薬力学、容量反応、安全性・有効性に関する情報が含まれた国内・外臨床試験成績に関する資料をいう。
4. “外国臨床資料”は臨床試験資料集中外国で得られた臨床試験資料をいう。
5. “資料”は国内・外に居住する韓国人を対象として得られた試験資料で臨床試験資料集で抜粋或は選別した資料或は試験から得られた資料をいう。
6. “架橋試験”は医薬品の安全性・有効性に関する民族的要因に差があつて外国臨床資料をそのまま適用することが難しい場合、国内で韓国人を対象として資料を得るために実施する試験をいう。
7. “民族的要因”は医薬品の安全性・有効性の民族間差に影響を与える要因で遺伝子的、生理的などの内的要因と文化、環境などの外的要因をいう。
8. “外国臨床資料の国内適用”は外国臨床資料を韓国人の対する医薬品の安全性・有効性資料で代替することをいう。
9. “生物学製剤”は物理的、化学的試験だけではその安全性を評価することができない生体、生体から由来した物質或はその類似合成による物質でワクチン、血清及び抗毒素などをいう。
10. “遺伝子組み換え医薬品”（以下“組み換え薬品”と略）は遺伝子操作技術を利用して製造されるペプチド或は蛋白質などを有効成分とする医薬品をいう。
11. “細胞培養医薬品”は細胞培養技術を利用して製造されるペプチド或は蛋白質などを有効成分とする医薬品をいう。
12. “遺伝子治療剤”は疾病治療などを目的で人体に投入する遺伝物質或は遺伝物質が含まれている医薬品をいう。
13. “細胞治療剤”は細胞と組織の機能を還元させるために生きている自己（autologous）、同種（allogenic）、或は異種（xenogenic）細胞を体外で増殖・選別、或は類似方法で細胞の生物学的特性を変化させるなどの一連の行為を通じて治療、診断及び予防の目的で使用される医薬品をいう。
14. “貴重医薬品”は適用対象が珍しく、適切な代替医薬品がなくて緊急な投入が要求される医薬品で食品医薬品安全庁長が指定するものをいう。

15. “添加物”は製品の使用に必要な同一包装内に許可を受けようとする製品以外の品物で薬事法に則って医薬品、医薬外品及び医療用具に該当する品目をいう。

第2章 一般事項

第3条（許可事項）薬事法施行規則第26条、第34条或は第45条の規定による医薬品など製造・輸入品目許可証の記載事項中許可或は変更許可対象として管理する許可事項は次の各号のようである。

1. 製品名
2. 分類番号及び分類（専門或は一般）
3. 原料薬品及びその分量
4. 性状
5. 製造方法
6. 効能・効果
7. 用法・用量
8. 使用上の注意事項
9. 包装単位
10. 保存方法及び使用（有効）期間
11. 基準及び試験方法
12. 製造元
13. 所在地

第4条（品目別許可）

- ①薬事法第26条或は第34条の規定に則って単位剤型当り主成分の規格及びその含量剤型、投与経路が同一な品目は同一な製造業所及び輸入者に対して1つの品目で許可する。但し、同一な規格の範囲内で製剤の特性が認定される場合と新しい菌株或は製造方法が明確に別途の品目であり、国民保健上別に許可の必要性が認定される場合は除外。
- ②遺伝子治療剤は次の各号の1に該当する場合は除外しては品目許可をしない。
1. 遺伝性疾患、癌、AIDS及びその他生命を脅威したり深刻な障害を招く疾患に対する治療剤の場合。
 2. 現在利用可能な治療法がない、あるいは遺伝子治療剤の効果が現在利用可能なほかの治療法と比較して優れると予測ができる場合。
 3. その他食品医薬品安全庁長が疾病予防あるいは治療のために必要だと認定する場合。
- ③第2項の規定にかかわらずヒト生殖細胞の遺伝子変形を通じて治療するなど倫理的問題が憂慮される場合遺伝子治療剤は許可しない。
- ④用法・用量などが同一な品目の場合（例：血液凝固8因子250単位、500単位及び1000単位を血液凝固8因子250単位～1000単位）或は主成分の濃度が同一な液状注射剤の場合（例：1vial(0.8ml)中組み換えインシュリン400単位、1vial(1.6ml)中組み換えインシュリン800単位）場合にはこれを一つの品目として許可することができる。但し、原料薬品及びその分量中有効成分と添加剤の原料薬品分量は比率的に類似すべきであり、異なる場合には添加剤が有効成分の吸収に影響がないという立証資料を提出しなければならない。
- ⑤使用直前に相互混合して投与したり使用時に必要として添加する添加物（粉末注射剤と注射用水、プレフィルドシリンジと注射針など）の場合は一つの品目で許可することができる。
- ⑥注射剤は直接の容器（vial、アンプル、プレフィルドシリンジなど）別に各々許可する。

第5条（提出書類の作成など）

- ①薬事法施行規則別紙第15号書式に則る申請書の記載項目は各項目別根拠資料（同一品目国内・外許可資料、医薬品再評価結果告示資料など）を添付してこの規定で定めたことに則って適合に記載しなければならない。
- ②製造（輸入）品目許可（変更許可）を申請する場合添付書類などは食品医薬品安全庁長が定めた専用プログラムで作成された電子媒体（CD・ディスク）と一緒に提出しなければならない。
- ③医薬品など安全性・有効性審査依頼書提出資料はこの規定による要件に適合すべきであり、順番に従って目録と資料別索引番号及びページを表示しなければならない。但し、各条の規定に則って提出資料が免除或は省略される場合にはこの理由を具体的に記載しなければならない。
- ④基準及び試験方法に関する資料は“医薬品などの基準及び試験方法審査依頼書審査規定”で定めたことに則って作成しなければならない。
- ⑤外国の資料は原則的にハングル要約文（主要事項抜粋）及び原文を提出しなければならない。必要な場合に限って全体翻訳文を提出させることができる。
- ⑥薬事法施行規則第23条第1項第1号<ま>目の規定による輸入品目の場合には次の各号の1に該当する製造及び販売証明書でなければならない。各々の書類は申請日から2年以内に発行されたものでなければならない。
 1. 製造証明書は当該品目の製品名、原料薬品及びその分量（主成分及びその規格、色素など添加剤が必ず記載されなければならない。但し、第2号の販売証明書に記載された場合は省略することができる）、製造元及び所在地などが明記された書類。
 2. 販売証明書は当該品目の製品名、原料薬品及びその分量（主成分及びその規格、色素など添加剤が必ず記載されなければならない。但し、科目の製造証明書に記載された場合は省略することができる）、製造元、所在地などが明記された書類。
- ⑦薬事法施行規則第23条第1項第1号<さ>目の規定に則って遺伝子組み換え医薬品・細胞培養医薬品・生物学製剤・細胞治療剤及び遺伝子治療剤などに対する薬事法施行規則別表4及び別表4の4の基準に適合することを立証する資料は許可を受けようとする品目の製品標準書、製造記録書および品質管理記録書と当該品目生産によって変更される各種基準書などの内容を言う。但し、書類提出が困難な場合には事由書を添付して実態調査を受けて立証することができ、貴重医薬品の場合、当該規制を適用しなくて構わない。
- ⑧添加物の場合許可された品目であると証明する資料（輸入品目の場合該当国家で立証する資料）或は許可に必要な資料を提出しなければならない。

第3章 製造・輸入品目許可申請書記載要領

第6条（製品名）

- ①製品名はすでに許可された他の医薬品と同一な名称を使用してはいけない。但し、輸入品目の場合互に違う輸入者が製造元が同じ同一品目を輸入する場合異なる製品名或は輸入者名を併記して区分できるようにし、製造品目と輸入品目を一緒に許可を受けようとする場合混沌の憂慮がないように製品名を違うようにしなければならない。
- ②製品名は次の各号の1に則って記載することを原則にする。
 1. 商標名を記載する場合は製造業所（輸入者を含む。以下同じ）名（固有の略称或は象徴的表現などを含む。以下同様）。商標名、剤型の順番で記載する。但し、製造業所名は省略でき、単一剤は主成分名を、食品医薬品安全庁長が告示した品目の場合は告示に登載された名称を各各括弧で併記しなけ

ればならない。

2. 商標名を記載しない場合は製造業所名、主成分名（単一剤に限り原料医薬品はその成分名を言う）の順番で記載する。但し、生物学製剤の原料医薬品は原液或は最終原液などで代替することができる。
- ③剤型は薬典製剤総則で定めた剤型で表記することを原則とする。但し、新しく認定される剤型、或は粉末注射、水性懸濁注射などと同じように製剤学的で特性が認定され、或は区分管理する必要がある場合にはこれを記載することができる。
- ④輸出名を別に記載する必要がある場合には輸出名：○○○○と同じ方式で括弧で併記する。
- ⑤製品名を変更しようとする場合は次の各号の1に該当しなければならない。
 1. 商標紛争が引き起こされる或は引き起こされる憂慮があつて変更の必要があると認定される場合。
 2. 安全性或は有効性の問題で食品医薬品安全庁長が有効成分を変更するように指示した場合。
 3. 商号或は登録商標を変更した場合。
 4. 剤型を変更した場合。
 5. 外国商標を使用する製品名であり、外国商標が変更されたりやむをえない理由で外国商標の使用を中止させようとする場合。
 6. その他極品医薬品安全庁長が変更の必要があると認定する場合。

第7条（分類番号及び分類）

- ①分類番号は医薬品など分類番号に関する規定（食品医薬品安全庁告示）による。
- ②一般医薬品或は専門医薬品の該当与否は医薬品分類基準に関する規定（食品医薬品安全庁告示）による。

第8条（原料薬品及びその分量）

- ①原料薬品及びその分量は製剤の特性を考慮して第2項による記載要領に則って各成分ずつ配合目的、成分名、規格、分量（重量、用量、所要量など）を記載しなければならない。
- ②品目或は製剤別に有効成分と賦形剤など成分の配合目的を明示して主成分から添加剤（通常実際製造時の投与量或は投与順番などによる）の順番で次の各号の1に則って記載しなければならない。
 1. 注射剤は単位容器〔vial、アンプル、ビン或はプリピルドゥシリンジなど〕（内容量或は重量表記）中の含有量。
 2. 1号中1回用量の概念がない大用量水液剤類は100ml中、予防接種など特殊な目的で分割投与する生物学製剤注射剤は単位量（1ml或は1mg）中の含量（V/V、W/V、W/W）で各各表記。
 3. その他製剤の場合単位剤型（錠剤 カプセル剤 軟膏剤 丸剤など）、一回用量或は1g中含量などで製品を適切に表示できる方法で表記。
 4. 溶剤など添加物の場合は添加物の種類（成分、規格）と量を表記。
- ③各原料薬品の成分名と規格は次の各号に適合しなければならない。
 1. 成分名が第2号<か>目或は<ば>目に該当する場合は各該当規格根拠に記載された名称を、別添規格に該当する場合一般名或はその成分の本質を代表する名称を各各ハングルで記載する。
 2. 規格は次の各目の1と同じように表記する。
 - か. 大韓薬典収載成分：薬典
 - な. 食品医薬品安全庁長が認定する公定書及び医薬品集（以下公定書と略）に収載された成分：該当などの名称（或は略称）
 - た. 食品医薬品安全庁長が定めた生物学製剤基準及び試験方法に記載された生物学製剤或はその原料薬品：生物学製剤基準或は生基
 - ら. 食品医薬品安全庁長が定めた抗生物医薬品基準に記載された構成物及び製剤：抗生物医薬品基準或は抗基

ま. 大韓薬典外漢方薬（生薬）規格集に記載された成分：生規

ば. 食品医薬品安全庁長が告示した成分：食品医薬品安全庁告示第〇〇—〇〇号

さ. <か>目或は<ば>目に該当しないもので食品医薬品安全庁長が定めた医薬品など基準及び試験方法検討依頼書審査規定に則って当業所で直接作成した成分規格：別添規格或は別規

あ. <か>目或は<ば>目に関わらず主に原型で乾燥切断或は精製されて品質がすでに検証されない生薬は原生薬で、食品添加物規格を使用することができる添加剤（着香剤など）は食添で、外用製剤の添加剤で食品医薬品安全庁長が化粧品原料として使用できると認定した成分は KCID ICID CTFA EU INDEX などに登載されてある成分で、その規格が定めてある成分は当該規格で、原料医薬品の製造のための工業規格成分は当該工業規格（KS、JIS など）で各々記載することができる。

④主成分及びその分量（重量、用量、役価、所要量など）には品目に従って当該菌株名（ウイルスを含む。以下同様）、宿主ベクター系の種類、種細胞株の名称などを括弧で主成分及び含量の下に併記することを原則とする。

⑤添加剤及びその分量は次の各号に適合しなければならない。

1. 原則的にすべての添加剤の分量を記載しなければならない。但し、製剤学的にその妥当性が認定（例：夏節季冬節季による投与量変動など）される場合は主要賦形剤などに対して一定範囲で記載することができ、次の各目と同じように投与する添加剤などは適量で記載できる。

か. コーティング剤、丸衣剤、光沢剤

な. 着色剤、着香剤、甘味剤

た. 懸濁剤、油化剤、溶解補助剤

ら. 安定剤、等張剤、pH 調整剤、粘度調整剤

ま. 溶剤、基材

2. 医療保険用、輸出用、軍納用などと同じように性状を区分して製造する必要がある場合には該当添加剤に対して医療保険用、輸出用、軍納用などを追加記載することができる。

第 9 条（性状）

①性状はその品目の外形的特性と形状がよく現れるように剤型を併記して表現しなければならない。

②注射剤及び液状製剤などの場合は直接容器（例：vial、アンプル、ビン、プラスチック容器など）の形状を同時に記載しなければならない。

③第 8 条第 5 項第 2 号の規定に則って性状を区分して製造する品目の場合には該当医療保険用、輸出用或は軍納用などに対する性状を併記しなければならない。

第 10 条（製造方法）

①製造方法はその品目の特性に従って現代科学技術水準で合理的で妥当しなければならない。

②単位工程別で次の各号の 1 に適合する内容を詳細に記載しなければならない。

1. 品目に従って該当菌株名、目的とするペプチド或は蛋白質の構造遺伝子獲得方法、宿主ベクター系の種類、種細胞株の名称、培地の組成など培養方法、精製方法、製造（輸入）元などを具体的に記載しなければならない。

2. 製造過程中使用する溶媒などの場合には使用目的と溶媒の名称、規格、単位剤型当り、使用量などを記載しなければならない。

3. 他の医薬品などの製造業者などの施設及び器具を利用して全部或は一部工程を委託する場合には単位工程別で受託名、所在地などを明確に記載しなければならない。

③最終製品の同一性を立証できる範囲内で 2 種類以上の方法で製造しようとする場合には第 1 法、第 2 法などで併記することができる。

④必要に従って最終製品を放射線照射して滅菌する場合にはその条件（放射線量、時間など）を明記し、放射線を照射した製品と照射しなかった製品に対する分解産物生成有無比較など安全性試験資料（3 個製造ロット份）を添付しなければならない。

第 11 条（効能効果）効能効果の記載は次の各号の 1 に適合しなければならない。

1. 該当製品の薬理作用に従って明確な根拠により医学的用語で表示しなければならない。
2. 漠然と広い範囲の意味で解釈される表現或は過大、強調、重複或は国民に誤解を由来させる憂慮がある用語は使用してはならない。

第 12 条（用法用量）用法用量表示は次の各号の 1 に適合しなければならない。

1. 該当製品の成分、分量、効能、効果、性別及び年齢により薬理的に妥当性があるべきであり、試用期間と使用回数を具体的に記載しなければならない。
2. 小児用に使用できる医薬品は年齢区分により、便利に服用できるように小児用量を明確に記載しなければならないし、特別な場合を除外して、成人用量に対する適宜減量などの表現をしてはならない。
3. 小児用など分割服用することはこれに適合な製剤でなければならない。

第 13 条（使用上の注意事項）

①使用上の注意事項はその医薬品が安全で合理的に使用されるように必要な最新の安全性有効性関連事項（添加剤に関する事項含む）をすべて表記し、別表 5 に定めた順番と要領に則って記載することを原則とする。

②原料医薬品の場合単剤で用例がある成分に対しては該当使用上の注意事項をすべて表記するようにしてその外の場合は必要により保管及び取り扱い上の注意事項だけ記載することができる。

第 14 条（包装単位）

①医薬品の包装単位は用法、用量に適合しなければならない。

②注射剤は製造（輸入）される vial、アンプルなどの用量で記載すべきであり、その外の医薬品包装単位は製造の場合“自社包装単位”、輸入の場合“製造元包装単位”で記載する。但し、剤型、用法、用量などから見て、特殊性があり、使用目的から見て、その妥当性が認定される場合には例外することができる。

第 15 条（貯蔵方法及び使用（有効）期間）

①貯蔵方法は表記された使用期間の間その医薬品の安全性が維持保障されるように密閉容器、機密容器、密封容器などで区分して記載し、同時に具体的保管条件（温度明記）を併記[例：室温（1℃～30℃）保管など]しなければならない。

②有効期間は生物学製剤に対して、試用期間はその外の製剤に対して各各記載して“製造日から〇ヶ月”のように記載し、安全性試験資料或はその他公認できる明確な立証資料を根拠に設定する。

第 16 条（基準及び試験方法）基準及び試験方法に関する資料を提出した場合には“別添”

で、基準及び試験方法審査結果通知書を提出した場合には通知番号（略規 き(変)000-1 号、'02.2.22）で記載し、この場合、基準及び試験方法と根拠資料（基準及び試験方法審査結果通知書を含む）を一緒に提出しなければならない。

第 17 条（製造元）

①原則的に品目許可権所有者の所在地を記載し、全部或は一部工程を委託製造時は単位工程別に受託者名、所在地を各各併記しなければならない。品目許可権所有国と最終製品の輸出国が異なる品目の場合には輸出国の所在地を追加して表記しなければならない。

②2 ヶ所以上の製造所所在地を記載しようとする場合には最終製品の同一性を立証することができる資料を添付して提出する。

第 18 条 (許可条件)

- ①輸出を目的とする医薬品と軍需或は官需品の場合、購買公告或は仕様書など明確な根拠がある時には薬事法施行規則第 23 条第 1 項第 1 号<た>目及びこの規定第 6 条から第 17 条の規定を適用しないことができる。但し、輸出用、軍需或は官需用で許可を受けた品目を市販しようとする場合には薬事法施行規則第 21 条に制限されていない品目に限ってこの規定で定めた安全性・有効性の再検討を受けて輸出用、軍需或は官需用の条件を解除することができる。この場合第 6 条から第 17 条の規定に適合しなければならない。
- ②薬事法施行規定に則って譲渡・譲受による製造（輸入）品目許可を申請した場合は譲渡者のすべての許可事項を承継する条件で許可することができる。

第 4 章 安全性・有効性審査

第 19 条 (審査対象)

- ①この規定による安全性・有効性審査は薬事法に則って製造或は輸入品目許可を受けようとする生物学製剤、組み換え医薬品、細胞培養医薬品、細胞治療剤、遺伝子治療剤などをその対象とする。但し、すでに許可されたことがある品目と有効成分の種類、規格及び分量（液状製剤の場合濃度）と剤型が同一して最終原液製造元が同一な生物学製剤、組み換え医薬品、細胞培養医薬品は除外する。
- ②第 1 項端緒の規定に関わらず次の各号の 1 に該当する場合にはこの規定で定めた資料を添付して安全性・有効性審査を受けなければならない。
1. 貴重医薬品指定が解除された品目の場合。
 2. 輸出用などを国内市販用に許可条件を変更しようとする場合。
 3. 剤型或は容器の特殊性が認定される品目の場合（例：プラスチック容器に変更する場合）。
 4. すでに許可を受けた事項中安全性・有効性に影響を及ぼすことができる事項（効能、効果、用法用量、製造方法など）の変更事項を受けようとする場合。但し、単純な情報事例などを根拠に許可を受けた医薬品などの使用上の注意事項などを変更しようとする場合には食品医薬品安全庁長が定めた医薬品安全性情報管理規定を適用する。

第 20 条 (提出資料の範囲)

- ①安全性・有効性審査のために提出しなければならない資料は次の各号のようで、各医薬品の特性により、提出しなければならない資料の範囲は別表 2 或は別表 4 のようである。
1. 起源或は発見及び開発経緯に関する資料
 2. 結晶構造、物理化学性質及び生物学的性質に関する資料（自社基準及び試験方法を含む）
 3. 安全性に関する資料
 - か. 長期保存試験或は加速試験資料
 - な. 苛酷試験資料
 4. 毒性に関する資料
 - か. 単回投与毒性試験資料
 - な. 反復投与毒性試験資料
 - た. 生殖・発生毒性試験資料
 - ら. 遺伝毒性試験資料
 - ま. 発癌性試験資料
 - ば. その他毒性試験資料（毒性、依存性、抗原性及び免疫毒性試験など）
 5. 薬理作用に関する資料

- か. 効力試験資料
- な. 一般薬理試験資料
- た. 吸収、分布、代謝及び排泄試験資料

6. 臨床試験成績に関する資料

- か. 臨床試験資料
- な. 架橋資料

7. 外国の現状などに関する資料

8. 国内類似製品との比較検討及び当該医薬品などの特性に関する資料

②新しい添加剤が使用された場合には次の各号の資料を追加に提出しなければならない。

1. 起源、本質、組成、純度（砒素など重金属）などを含む物理化学的性質に関する資料
2. 毒性に関する資料（保存剤及びタール色素の場合には新薬の添付資料に準し、その外には単回投与毒性、反復投与毒性、その他必要な毒性試験資料）但し、着香料は除外する。
3. 配合目的及び用途に関する資料
4. 更始変化など安定性に関する資料（完製品に対する試験資料も可能）
5. 勇出試験に関する資料（試験可能な製剤中必要な製剤に限る）

③第 19 条第 2 項第 1 号及び第 2 号に該当する場合には第 1 項の規定による資料を提出しなければならない。

④第 19 条第 2 項第 3 号及び第 4 号に該当する医薬品中効能・効果の変更許可を受けようと思う品目の場合は該当適応症に対する臨床試験成績など関連根拠資料を提出しなければならないし、その外の場合にはその内容により審査に必要な国内・外の新しい臨床試験成績に関する資料或は安全性に関する資料とか十分な根拠資料を提出しなければならない。

⑤再審査対象に指定された医薬品と同一な品目を製造或は輸入しようとする場合には最初許可時に提出された資料ではないものでこれと同等範囲以上の資料を提出しなければならない。

第 21 条（提出資料の要件）第 20 条第 1 項或は第 5 項の規定による資料の要件は別表 4 及び別表 5 のようである。

第 22 条（提出資料の免除など）

①開発国外に使用国にある品目で当該年度を含んで 3 年以内に発刊された外国の医薬品集（米国医薬品集（PDR）、日本医薬品集、英国医薬品集（ABPI DATA SHEET COMPENDIUM）、医薬品集（ROTE LISTE）、フランス医薬品集（VIDAL）、イタリア医薬品集（L'Informatore Farmaceutico）、スイス医薬品集（Arzneimittel Kompendium der Schweiz）及びカナダ医薬品集（Compendium Pharmaceuticals and Specialties））に収載された品目の場合、第 20 条第 1 項第 4 号及び第 5 号の資料を免除することができ、資料提出医薬品の場合、臨床試験成績に関する資料として治療的確認臨床試験成績に関する資料を提出しなければならない。

②第 20 条及び第 21 条の規定に関わらず輸出だけを目的にする医薬品などの場合には資料を添付しないことができる。但し、この場合輸入者が要求する仕様書などの根拠資料は提出しなければならない。

③第 20 条の規定に関わらず試験自体が理論的・技術的に実施不可能或は実施可能でも実施するのが無意味だと認定される場合には該当提出資料を免除することができる。（例：妊婦が使用する可能性がない医薬品の場合胚、胎児毒性試験或は連用の可能性がない医薬品の場合の反復投与毒性試験など）。

④貴重医薬品は各毒性試験資料を単回投与毒性、1-3 ヶ月反復投与毒性試験資料（標的長期毒性所見を含む）に薬理作用に関する資料を効力試験資料或は臨床試験資料に代替することができ、特に生命を脅威する珍しい疾患或は緊迫な状況に適用される貴重医薬品の場合には同じ医薬品の特性に適合な治療

的確証臨床試験資料を提出することを条件として探索的臨床試験資料を治療的確証臨床試験資料に代替することができる。

第 23 条（審査基準）食品医薬品安全庁長は品目により、審査書類及び提出資料などを根拠で各項目別に別表 6 に則って審査する。

第 5 章 補 則

第 24 条（臨床試験計画承認 後続措置）

- ①食品医薬品安全庁長は医薬品臨床試験計画承認指針第 14 条規定に則って事前相談結果により、治療的確証臨床試験などを実施して臨床試験結果を通じて期待する安全性・有効性立証に特別な問題がない限り追加の臨床試験資料の要求なしで審査することができる。
- ②臨床試験計画承認により臨床試験を実施して安全性・有効性審査を依頼する場合、該当適応症に対する治療的確証臨床試験の結果報告書と一緒に実施されたすべての臨床試験資料を提出しなければならない。
- ③第 2 項の規定に関わらず現在実施している臨床試験と関係なしに安全性・有効性が確保されたと判断される場合には臨床試験完了以前に安全性・有効性審査を依頼することができる。この場合実施中の臨床試験の結果は今後食品医薬品安全庁長に提出しなければならない。必要な場合安全性・有効性に関する情報などを許可事項に反映しなければならない。
- ④食品医薬品安全庁長は食品医薬品安全庁長が定めた医薬品臨床試験管理基準に則って臨床試験に対する実態調査を実施する。但し、治療的確証臨床試験結果報告書以外の場合には医薬品臨床試験管理基準に則って臨床試験依頼者が点検確認書を提出する場合には除外、実態調査結果が必要だと認定される場合全体臨床試験結果報告書に対する実態調査が実施できる。外国で実施した臨床試験資料を提出する場合には提出された資料が別表 5 第 6 項(か)目 2) た) に該当されることを判断するために該当臨床試験資料に対する実態調査をすることができるが、この場合実態調査に必要な経費は依頼人が負担しなければならない。

第 25 条（許可項目の再設定）

- ①食品医薬品安全庁長は各製剤別新薬などの再審査、医薬品の再評価、安全性・有効性審査、その他安全性情報評価などを通じて許可項目（安全性・有効性全般に関する事項を含む）を再設定（統一調整）することができる。
- ②薬事法施行規則第 83 条第 1 項の端緒の規定に則って、食品医薬品安全庁長が第 1 項の規定により許可事項を再設定して薬事法第 69 条第 1 項の規定によって一定期間まで該当品目の許可項目を変更するように指示した場合には別途の変更許可の手順を省略して品目により食品医薬品安全庁長が変更許可したこととみなす。この場合該当品目の製造業者或は輸入者は必ず品目許可証の裏面に変更指示期間、変更許可項目、変更（文書番号及び日付）を記載して変更された内容を添付しなければならない。

第 26 条（安全性・有効性審査資料の補完など）

- ①食品医薬品安全庁長は安全性・有効性審査中次の各号の 1 に該当する理由がある場合、必要な事項を具体的に明示して当該民願人に補完要求しなければならない。
 1. 書類の作成、添付資料の種類、範囲或は要件などがこの規定に適合しない場合。
 2. 第 1 号外に審査の適正を期するために、追加資料などが特別に必要であると認定される場合。
- ②第 1 項の規定による資料の補完は 1 回とし、補完期間は 60 日以内としてこの期間内に資料が提出されない場合には 7 日以内に補完するように督促することができる。但し、民願人が期間を明示して期間延長を要請する場合はその理由を考慮して期間を定めることができる。
- ③食品医薬品安全庁長は資料の審査中或は審査結果、次の各号 1 に該当することと判断される場合その

理由を明示して資料提出者に返還することができる。

1. 第2項の規定による督促期間内に資料が提出されない場合。
2. この規定による審査基準に適合しなくて医薬品などとして安全性・有効性が認定されない場合。

第27条(諮問など) 食品医薬品安全庁長はこの規定による生物学製剤、組み換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療剤、細胞治療剤の安全性・有効性審査のために必要だと認定される場合には国立毒性研究園長の意見を聞いたり中央薬師審議委員会の諮問を受けたりすることができる。

第28条(迅速審査など) 食品医薬品安全庁長は新しい生命工学技術を利用して開発された医薬品中、次の各号の1に該当する場合にはこの規定で定めた提出資料の一部を市販後提出するにしたり、優先的に迅速に審査して許可したりすることができる。

1. AIDS、癌など生命を脅威したり深刻な疾病に対して治療効果を期待できる医薬品。
2. 耐性が発現されるなど現存の治療法では治療が不可能で迅速な投入が必要だと判断される医薬品
3. その他細胞治療剤、DNAチップなど患者治療或は産業発展のために食品医薬品安全庁長が必要だと判断する医薬品。

②迅速審査対象可否を審議するための委員会構成に対しては多機能医薬品など迅速処理規定(食薬庁例規)第4条を準用する。

附 則

第1条(施行日) この告示は告示した日から施行する。

第2条(経過措置)

- ①この告示施行以前に製造・輸入品目許可を受けたり安全性・有効性審査を受けた品目はこの告示により許可を受けたり審査を受けたことに見なし、この告示施行以前に食品医薬品安全庁長に提出されて処理中の生物学製剤、組み換え医薬品、細胞培養医薬品、遺伝子治療剤、細胞治療剤の医薬品、医薬外品製造・輸入品目許可(変更を含む)申請書或は医薬品など安全性・有効性審査依頼書は“医薬品、医薬外品製造・輸入品目許可申請(申告)書検討に関する規定”及び「医薬品など安全性・有効性審査に関する規定」で定めたことに従う。
- ②この告示施行以前に臨床試験用医薬品で品目許可を得て許可条件を削除しようとする品目の場合従来告示により検討することができる。
- ③この告示施行以前に製造(輸入)品目許可を受けた品目中第8条第2項第4号の規定に則って原料薬品及びその分量に添付物を表示しなければならない場合この告示施行日から1年以内にこの告示に適合な品目変更許可申請書を食品医薬品安全庁長に提出しなければならない。
- ④第21条別表5第4号の規定による毒性に関する資料は2002年12月31日まで試験が終了された場合或は終了時期と関係がなくて2003年1月1日以後に非臨床試験管理機関として指定され、非臨床試験管理機関として指定されるために提出した試験結果報告書の場合には適合な資料として認定することができる。

第3条(他の告示との関係) この告示施行以後の医薬品、医薬外品製造、輸入品目許可申請(申告)書検討に関する規定及び医薬品など安全性・有効性審査に関する規定で規定された生物学製剤、遺伝子組み換え医薬品、細胞培養医薬品、細胞治療剤に対してはこれを適用しない。