

米国とEUにおける再生医療製品の トレーサビリティ確保のための規則について

(1) 米国におけるトレーサビリティ

連邦規則集 タイトル 21 食品と薬物

ボリューム 8 サブチャプター L 食品医薬品局が主管する特定の法規に基づく規則

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2013-title21-vol8/pdf/CFR-2013-title21-vol8.pdf>

パート 1271 ヒト細胞・組織・細胞／組織利用製品 (HCT/P)

サブパート A 総則

1271.3 FDAはこの部分の重要な用語をどのように定義するか？

(d) ヒト細胞・組織・細胞／組織利用製品 (HCT/P) はヒト細胞またはヒト組織から成るか、含むもの品目で、埋め込み (implantation)、移植 (transplantation)、点滴 (infusion)、または人レシピエントへの移植 (transfer) を意図するものである。HCT/P の例としては、骨、靭帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、末梢血と臍帯血に由来する造血幹細胞と造血前駆細胞、処理された自家軟骨細胞、合成マトリックス上の上皮細胞、精液、あるいは他の生殖組織等が含まれる。以下のものは HCT/P とはみなさない。

- (1) 移植用の血管柄付き臓器
- (2) この章のパート 607 と 207 にそれぞれ記載された全血、血液成分、または血液製剤
- (3) 母乳、コラーゲン、細胞因子のような分泌または抽出されたヒト成分
ただし、精液は HCT/P とみなす。

(以下略)

サブパート D Current Good Tissue Practice (CGTP)

1271.290 追跡 (Tracking)

(a) 一般

HCT/P を取り扱う際に、HCT/P 製造のなんらかの工程を行うならば、現実の、あるいは疑わしい感染症の伝染調査を容易にして、適時適切な補正措置を講ずるため、この節に従って個々の当該 HCT/P を追跡しなければならない。

(b) HCT/P 追跡システム

- (1) すべての HCT/P について以下の追跡を可能とする HCT/P 追跡システムを確立して維持しなければならない。
 - (i) ドナーから受取人 (consignee) または最終譲渡先まで、と
 - (ii) 受取人または最終譲渡先からドナーまで

(2) 代わりに、HCT/P の製造のすべての段階ではなく、HCT/P を取扱い、いくつかの段階を行う組織 (establishment) の場合は、追跡システムがこの節のすべての必要条件を満たすという前提で、同じ HCT/P 製造の他の段階に責任のある他の組織が確立して維持する追跡システムに参加できる。

(c) 固有識別記号

追跡システムの機能として、製造した各々の HCT/P は HCT/P と提供者および関係するすべての情報を関連づける固有識別記号 (例、アルファベットと数字を組み合わせた記号) が帰属されラベルが添付されていること、そのラベルがドナーからレシピエントまで、あるいはレシピエントからドナーまでの有効な追跡を容易にするように設計された情報を含むこと、を満たさなければならない。1271.55(a)(1) の記載を除き、当該ラベルは追跡専用で作成しなければならない。そして、それは個人名、社会保障番号、または医療記録番号を含むことはできない (may not)。製造過程で、他の組織が付与した固有識別番号を取り入れることができる。あるいは、新しい記号を HCT/P に付与してもよい。新しい記号を HCT/P に帰属する場合は、新しい記号を古い記号と関連付ける手続きを確立して維持しなければならない。

(d) 受取人からドナーへの追跡

追跡システムの機能として、受取人からドナーへの追跡を可能にするため、固有識別記号と受取人に分配された個々の HCT/P の型を記録する方法を確立して維持しなければならない。

(e) ドナーから受取人または最終譲渡先への追跡

追跡システムの機能として、ドナーから最終的な譲渡先への追跡を可能にするため、個々の HCT/P の譲渡の書類を提供する方法を確立して維持しなければならない。維持する情報は、もしあれば、即座に受取人を同定できるものでなければならない。

(f) 受取人

受取人への HCT/P の分配の際、もしくはそれ以前に、受取人に、この節の必要事項と、これらの必要事項を満たすために確立して維持している追跡システムについて、書面で情報提供しなければならない。

(g) 硬膜提供者に固有の必要事項

必要に応じて、保存された原料を試験して伝達性海綿状脳症 (プリオン病) の証拠とし、未投与のすべての感染した硬膜組織の適切な処分を可能とするため、個々の硬膜の提供者から、適切な保存条件下で、適切な期間、適切な標本を保存しなければならない。

(2) EUにおけるトレーサビリティ

先進治療用医薬品に関する欧州議会と理事会の規則 (EC) No 1394/2007

および指令 2001/83/EC と規則 (EC) No 726/2004 の改正

EU官報 (*Official Journal of the European Union*, 平成 19 年 11 月 13 日)

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf

第 1 章 主題と定義**第 1 条 主題**

この規則は先進治療医薬品の承認、監督と市販後医薬品安全監視に関する特定の規則を規定するものである。

第 2 条 定義

1. 指令 2001/83/EC の第 1 条と指令 2004/23/EC の第 3 条 (a) から (l) と (o) から (q) で定められた定義に加え、以下の定義をこの規則の目的のために適用するものとする。

(a) 「先進治療医薬品 (advanced therapy medicinal product)」は、以下のヒト用医薬品の、いずれかを意味する。

— 指令 2001/83/EC の付属書 I の第 IV 部で規定された遺伝子治療医薬品

— 指令 2001/83/EC の付属書 I の第 IV 部で規定された体細胞治療医薬品

— (b) で規定された組織工学製品 (tissue engineered product)

(b) 「組織工学製品」とは、

— 操作された細胞または組織から構成されるか、含有するもので、

— ヒト組織の再生、修復、置換のための性質を持つか、使用されるか、ヒトに投与される製品、として提示される。

組織工学製品はヒトもしくは動物、あるいは両方を起源とする細胞もしくは組織を含有する可能性がある。細胞または組織は、生きている場合も死んでいる場合もある。組織工学製品は細胞製品、生体分子、バイオマテリアル、化学物質、足場やマトリックスを含んでもよい。

ヒトまたは動物の、死んだ細胞または組織からのみ構成されるか、含有し、生細胞や組織をいっさい含まず、主に薬理的、免疫学的、または代謝機能により機能するのでない製品はこの定義から排除される。

(c) 以下の条件の少なくとも一つを満たした場合、細胞や組織は操作された (engineered) とみなされるものとする。

— 細胞または組織が、意図する再生、修復、または置換に関連する生物学的特性、生理学的機能、あるいは構造上の特性を成し遂げるように本質的な操作に供されている。特に、付属書 I に記載した操作は、本質的な操作とはみなされないものとする。

— 細胞や組織がレシピエントにおいて、ドナーにおいてとは同じ主要機能に

使われることを意図されていない。

(第 2 条の以下、略)

第 5 章 承認後の必要条件

第 15 条 トレーサビリティ

1. 先進治療医薬品の販売承認所有者は、個々の製品と、それが含有する細胞や組織原材料が接触したすべての物質を含む原料と中間製品について、供給源、製造、包装、保存、製品を使用する病院、施設または開業医への輸送と納入について、追跡 (trace) できることを保証する体制を確立して維持しなければならない。
2. 先進治療医薬品を使用する病院、施設または開業医は患者と製品のトレーサビリティのためのシステムを確立して維持しなければならない。そのシステムは各々の製品とそれを受け入れた患者を連結するのに十分な細目を含まなければならない。その逆も同様とする。
3. 先進治療医薬品がヒトの細胞や組織を含有する場合、販売承認所有者、および製品を使用する病院、施設または開業医は、第 15 条の第 1 項および第 2 項の要請に従い確立したトレーサビリティ・システムが、血液細胞以外のヒトの細胞と組織については指令 2004/23/EC の第 8 条および第 14 条で規定された要件と、血液細胞については指令 2002/98/EC の第 14 条および第 24 条で規定された要件と、相補的で、互換性を持つようにしなければならない。
4. 販売承認所有者は、製品の使用期限から最低 30 年、販売承認の条件として委員会から要請があった場合はより長く、第 1 項で言及したデータを保存しなければならない。
5. 販売承認所有者が破産もしくは清算して、販売承認が他の法人に移管されない場合は、第 1 項で言及したデータは政府機関に移管されなければならない。
6. 販売承認が停止、取消し、または撤回された場合であっても、販売承認所有者は第 1 項、第 3 項および第 4 項で定める事項について、依然、義務を負わなければならないものとする。
7. (欧州) 委員会は第 1 項から第 6 項の運用、特に第 1 項で言及したデータの種類と量について、詳細なガイドラインを作成しなければならない。

The Code of Federal Regulations
(米国の連邦規則集)

21 CFR Ch. I (4-1-13 Edition)

PART 1271—HUMAN CELLS, TISSUES, AND CELLULAR AND TISSUE-BASED PRODUCTS

Subpart A—General Provisions

§1271.3 How does FDA define important terms in this part?

The following definitions apply only to this part:

(d) *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. The following articles are not considered HCT/Ps:

- (1) Vascularized human organs for transplantation;
- (2) Whole blood or blood components or blood derivative products subject to listing under parts 607 and 207 of this chapter, respectively;
- (3) Secreted or extracted human products, such as milk, collagen, and cell factors; except that semen is considered an HCT/P;
- (4) Minimally manipulated bone marrow for homologous use and not combined with another article (except for water, crystalloids, or a sterilizing, preserving, or storage agent, if the addition of the agent does not raise new clinical safety concerns with respect to the bone marrow);
- (5) Ancillary products used in the manufacture of HCT/P;
- (6) Cells, tissues, and organs derived from animals other than humans; and
- (7) In vitro diagnostic products as defined in §809.3(a) of this chapter.
- (8) Blood vessels recovered with an organ, as defined in 42 CFR 121.2, that are intended for use in organ transplantation and labeled "For use in organ transplantation only."

Subpart D—Current Good Tissue Practice

§1271.290 Tracking.

(a) *General.* If you perform any step in the manufacture of an HCT/P in which you handle the HCT/P, you must track each such HCT/P in accordance with this section, to facilitate the investigation of actual or suspected transmission of communicable disease and take appropriate and timely corrective action.

(b) *System of HCT/P tracking.* (1) You must establish and maintain a system of HCT/P tracking that enables the tracking of all HCT/Ps from:

(i) The donor to the consignee or final disposition; and

(ii) The consignee or final disposition to the donor.

(2) Alternatively, if you are an establishment that performs some but not all of the steps in the manufacture of an HCT/P in which you handle the HCT/P, you may participate in a system of HCT/P tracking established and maintained by another establishment responsible for other steps in the manufacture of the same HCT/P, provided that the tracking system complies with all the requirements of this section.

(c) *Distinct identification code.* As part of your tracking system, you must ensure: That each HCT/P that you manufacture is assigned and labeled with a distinct identification code, e.g., alphanumeric, that relates the HCT/P to the donor and to all records pertaining to the HCT/P; and that labeling includes information designed to facilitate effective tracking, using the distinct identification code, from the donor to the recipient and from the recipient to the donor. Except as described in §1271.55(a)(1), you must create such a code specifically for tracking, and it may not include an individual's name, social security number, or medical record number. You may adopt a distinct identification code assigned by another establishment engaged in the manufacturing process, or you may assign a new code. If you assign a new code to an HCT/P, you must establish and maintain procedures for relating the new code to the old code.

(d) *Tracking from consignee to donor.* As part of your tracking system, you must establish and maintain a method for recording the distinct identifica-

tion code and type of each HCT/P distributed to a consignee to enable tracking from the consignee to the donor.

(e) *Tracking from donor to consignee or final disposition.* As part of your tracking system, you must establish and maintain a method for documenting the disposition of each of your HCT/Ps, to enable tracking from the donor to the consignee or final disposition. The information you maintain must permit the prompt identification of the consignee of the HCT/P, if any.

(f) *Consignees.* At or before the time of distribution of an HCT/P to a consignee, you must inform the consignee in writing of the requirements in this section and of the tracking system that you have established and are maintaining to comply with these requirements.

(g) *Requirements specific to dura mater donors.* You must archive appropriate specimens from each donor of dura mater, under appropriate storage conditions, and for the appropriate duration, to enable testing of the archived material for evidence of transmissible spongiform encephalopathy, and to enable appropriate disposition of any affected nonadministered dura mater tissue, if necessary.

[69 FR 68681, Nov. 24, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005]

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

(Text with EEA relevance)

CHAPTER 1

SUBJECT MATTER AND DEFINITIONS

Article 1

Subject matter

This Regulation lays down specific rules concerning the authorisation, supervision and pharmacovigilance of advanced therapy medicinal products.

Article 2

Definitions

1. In addition to the definitions laid down in Article 1 of Directive 2001/83/EC and in Article 3, points (a) to (l) and (o) to (q) of Directive 2004/23/EC, the following definitions shall apply for the purposes of this Regulation:

(a) 'Advanced therapy medicinal product' means any of the following medicinal products for human use:

- a gene therapy medicinal product as defined in Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC,
- a somatic cell therapy medicinal product as defined in Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC,
- a tissue engineered product as defined in point (b).

(b) 'Tissue engineered product' means a product that:

- contains or consists of engineered cells or tissues, and
- is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue.

A tissue engineered product may contain cells or tissues of human or animal origin, or both. The cells or tissues may be viable or non-viable. It may also contain additional substances, such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, chemical substances, scaffolds or matrices.

Products containing or consisting exclusively of non-viable human or animal cells and/or tissues, which do not contain any viable cells or tissues and which do not act principally by pharmacological, immunological or metabolic action, shall be excluded from this definition.

(c) Cells or tissues shall be considered 'engineered' if they fulfil at least one of the following conditions:

- the cells or tissues have been subject to substantial manipulation, so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement are achieved. The manipulations listed in Annex I, in particular, shall not be considered as substantial manipulations,
- the cells or tissues are not intended to be used for the same essential function or functions in the recipient as in the donor.

(d) 'Combined advanced therapy medicinal product' means an advanced therapy medicinal product that fulfils the following conditions:

- it must incorporate, as an integral part of the product, one or more medical devices within the meaning of Article 1(2)(a) of Directive 93/42/EEC or one or more active implantable medical devices within the meaning of Article 1(2)(c) of Directive 90/385/EEC, and
- its cellular or tissue part must contain viable cells or tissues, or
- its cellular or tissue part containing non-viable cells or tissues must be liable to act upon the human body with action that can be considered as primary to that of the devices referred to.

2. Where a product contains viable cells or tissues, the pharmacological, immunological or metabolic action of those cells or tissues shall be considered as the principal mode of action of the product.

3. An advanced therapy medicinal product containing both autologous (emanating from the patient himself) and allogeneic (coming from another human being) cells or tissues shall be considered to be for allogeneic use.

4. A product which may fall within the definition of a tissue engineered product and within the definition of a somatic cell therapy medicinal product shall be considered as a tissue engineered product.

5. A product which may fall within the definition of:

— a somatic cell therapy medicinal product or a tissue engineered product, and

— a gene therapy medicinal product,

shall be considered as a gene therapy medicinal product.

CHAPTER 5

POST-AUTHORISATION REQUIREMENTS

Article 15

Traceability

1. The holder of a marketing authorisation for an advanced therapy medicinal product shall establish and maintain a system ensuring that the individual product and its starting and raw materials, including all substances coming into contact with the cells or tissues it may contain, can be traced through the sourcing, manufacturing, packaging, storage, transport and delivery to the hospital, institution or private practice where the product is used.

2. The hospital, institution or private practice where the advanced therapy medicinal product is used shall establish and maintain a system for patient and product traceability. That system shall contain sufficient detail to allow linking of each product to the patient who received it and vice versa.

3. Where an advanced therapy medicinal product contains human cells or tissues, the marketing authorisation holder, as well as the hospital, institution or private practice where the product is used, shall ensure that the traceability systems established in accordance with paragraphs 1 and 2 of this Article are complementary to, and compatible with, the requirements laid down in Articles 8 and 14 of Directive 2004/23/EC as regards human cells and tissues other than blood cells, and Articles 14 and 24 of Directive 2002/98/EC as regards human blood cells.

4. The marketing authorisation holder shall keep the data referred to in paragraph 1 for a minimum of 30 years after the expiry date of the product, or longer if required by the Commission as a term of the marketing authorisation.

5. In case of bankruptcy or liquidation of the marketing authorisation holder, and in the event that the marketing authorisation is not transferred to another legal entity, the data referred to in paragraph 1 shall be transferred to the Agency.

6. In the event that the marketing authorisation is suspended, revoked or withdrawn, the holder of the marketing authorisation shall remain subject to the obligations laid down in paragraphs 1, 3 and 4.

7. The Commission shall draw up detailed guidelines relating to the application of paragraphs 1 to 6, in particular the type and amount of data referred to in paragraph 1.