

## 「小児等医薬品に関する諸外国の薬事制度に関する研究」

研究分担者 中村 秀文 国立成育医療センター病院治験管理室長

### 研究要旨

今年度は、英国における未承認薬提供の枠組みについて情報収集を行い内容を検討した。英国では、「個々の患者のために、医師、歯科医又は補足的処方者の注文に対して特別に調整した、あるいは輸入した未承認当該ヒト用医薬品（一般に特定医薬品[specials]と称される）の製造、輸入、販売及び供給」についてのガイドンスがあり、これにより「製剤学的に同等な医薬品」が存在しない場合には、GMPに準拠し、市販薬と同様の製造及び卸売業規制を受けており、医薬品許可機構より特定医薬品の製造許可を保持していれば、このような未承認の製剤を製造することが出来る、ということが明らかとなった。我が国では、剤形変更の際の均一性・安定性などを管理する体制がなく、今後検討が必要であると考えられた。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対応するために、関連学会の研究分担者と連携して、開発要望を行い、今後の対応も検討した。今後、検討会議での検討が進められる。この検討会議は、小児医薬品開発のための「インセンティブ・義務化」という点で画期的であるが、一方であくまで欧米で開発されたものの後追いにしかならず、真の意味でのドラッグラグ解決に繋がらない等の問題点もあるため、さらに我が国での小児医薬品開発の規制の検討が進められる必要があると考えられた。

さらに、欧米のオーファンドラッグ制度についての情報収集も開始した。EMAとFDAともにアドバイス担当部門が独立している。今後さらに情報収集を行い、我が国における希少疾病領域の医薬品・医療機器開発推進のための枠組みの検討を進めていきたい。

キーワード：小児治験、小児医薬品承認、未承認薬提供、特許期間

### 研究協力者

土田 尚	国立成育医療センター病院 総合診療部
米子 真記	国立成育医療センター病院 治験管理室
小嶋 純	国立成育医療センター病院 治験管理室
尾崎 雅弘	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
秋山 裕一	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
佐藤 且章	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
上月 庸生	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム
交久瀬善隆	日本製薬工業協会臨床評価部会 小児治験対応チーム

### A. 研究目的

小児等の医薬品の製剤改良や、有効性および安全性の確保を効率的に進めていくには、小児医薬品開発の推進策や支援策が必要となる。我が国での支援策・推進策の策定の参考となるよう、現在、諸外国で行われている施策等について調査を行い、報告書として公表する。また、国内での小児医薬品承認推進の最新の枠組みについて把握し、日本小児科学会の各分科会で作成されているプライオリティリストに掲載された医薬品について、その早期承認のための方策等について周知・アドバイスする。

### B. 研究方法

今年度は、イギリスのMHRA（英国医薬品医療製品規制

庁) ガイドラインのひとつである「個々の患者に対する未承認等外医薬品の提供 (The Supply of Unlicensed Relevant Medicinal Products for Individual Patients) について情報収集を行い、内容を検討した。また、我が国で今年度から開始された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の枠組みの内容を確認し、各分科会の分担研究者に情報提供を行うとともに、この枠組みで改善される点と今後の課題についても検討した。さらに欧米の専門家等から情報収集し、オーファンドラッグ制度や小児治験ガイドライン等についての予備的検討を行った。

(倫理面への配慮)

直接、患者情報の収集を行うことはなく、その点では倫理的配慮は必要ない。ただし、小児という脆弱な患者グループに対する医薬品の適正使用に向けての取り組みであることから、医薬品の用量、有効性、安全性に関する小児の特殊性に対してはICHE-11等も参考に、十分に配慮した。

## C. 研究結果

### MHRA 特定医薬品ガイドラインについて

MHRA (英国医薬品医療製品規制庁) ガイドライン「個々の患者に対する未承認等外医薬品の提供 (The Supply of Unlicensed Relevant Medicinal Products for Individual Patients) の原文と和訳を添付した。

我が国では、小児用の剤形変更は、各医療機関の薬剤部で行われているが、その際の手順は明確に規定されておらず、製剤の均一性や安定性などについても十分な評価が行われていないものも多い。一方、英国では、「個々の患者のために、医師、歯科医又は補足的処方者の注文に対して特別に調整した、あるいは輸入した未承認当該ヒト用医薬品 (一般に特定医薬品 [specials] と称される) の製造、輸入、販売及び供給」についてのガイダンスがあり、これにより「製剤学的に同等な医薬品」が存在しない場合には、医薬品許可機構より特定医薬品の製造許可を保持していれば、このような未承認の製剤を製造することが出来る。ただしこのためには GMP に準拠し、市販薬と同様の製造及び卸売業規制を受けねばならないようである。またいわゆる未承認薬 (国内に成分のない医薬品) の輸入に

についても規制に従って輸入することが可能である (これについては我が国についても同様のルールがある)。

### 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への対応

平成 21 年 6 月 18 日～8 月 17 日まで厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課により実施された「医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」について、留意点も含めて伊藤研究代表者を通して班員全体へ周知し、小児科関連学会すべてからの要望提出が行われるよう働きかけを行った。その結果多くの薬の要望が提出された。

またその個別の内容については、平成 22 年 1 月 15 日に行われた全体班会議で各分科会の代表である研究分担者より発表されたが、その中で、対応が必要と考えられるものについて、適宜アドバイスをを行った。例えば、FDA でようやく承認されたビガバトリン等については、前回の募集以降に新たに検討の対象になっていることから、検討会議において、「前回の募集で提出された医薬品に限定せずに、今後さらに新規の候補医薬品についても検討すること」を提案してはどうかということを示唆した。

今回の新しいスキームによる改善点 (メリット) と今後の課題については以下のように判断した。検討会議で必要とされた医薬品について開発を行った企業に対して、その企業の新規医薬品 (特許の切れていない医薬品) の薬価に「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」を行う、逆に開発しなかった場合に加算を行わないという、日本版の本格的な「インセンティブと開発の義務化」が、初めてルール化されたという点で画期的であり、小児・希少疾病医薬品の適応外使用解決に大きく寄与すると考えられる。

しかしながら、欧米で承認されてはじめて検討の対象となるため、あくまで欧米の後追いであり、真の意味でのドラッグラグの解決にはつながらない。これを解決するためには、検討のタイミングを変える以外には手はないと考えられる。すなわち、海外で小児の開発が検討されている、あるいは我が国での成人の I 相試験が終了した段階で、小児での開発に必要性を検討するという、EMA の小児委員会のような役割を持たせ

れば、国際同時承認に向けての真の意味でのスキームになろう。

また現状では、会社が自発的に小児の開発を進めている薬、特に成人との同時開発や、国際共同開発を進めているようなもの、の開発に対するインセンティブがなく、開発を遅らせて検討会議に要望された企業には、インセンティブが付くという枠組みとなっている。従って、企業は、たとえ小児開発を考えていても、ワザとこの検討会議にかかるまで小児開発を始めない可能性がある。本来であれば、ニーズが高い薬について、海外で適応が取得される前に開発を開始した企業に、一番強いインセンティブが与えられるべきである。早急にその検討が行われ必要がある。

また、今回のスキームは、新薬開発を推進するという趣旨があるために、新薬を持っている企業に対してのみインセンティブが働く仕組みになっている。このために、後発品メーカーやベンチャー企業などで小児剤形や新規医薬品の開発を考えている企業に対するインセンティブにはならない可能性がある。小児剤形開発については、後発品メーカーの役割も小さくないことから、小児剤形開発をした場合のインセンティブ等についても検討が必要であろう。

オーファンドラッグ制度や小児治験ガイドライン等について

イタリアのパビア大学で行われた Advanced Therapies and Orphan Drugs において、FDA の希少疾病製品開発オフィスの Linda C. Ulrich 氏や EMEA の希少疾病の開発アドバイス部門の Jordi Llinares 氏の講演を聴講し、さらに情報収集と意見交換を行った。米国では患者数が 20 万人未満の疾患を対象としたもの、もしくは承認されて 7 年以内に利益を生まないものが希少疾病製品(医薬品と医療機器)とされており、1983 年の法制定以来 2009 年 7 月までで、2039 医薬品がオーファン指定を受け、341 製品が承認されている。一方、我が国での指定数・承認数は 1993 年より 2009 年 4 月 28 日現在で、指定 241 品目(医薬品 223、医療機器 18)、承認 153 品目(医薬品 147 品目、医療機器 6 品目)であり (<http://www.nibio.go.jp/shinko/orphan.html>)、特に指定数についてははるかに米国の方が多い。この理由について、今後検討の必要があろう。オーファン

製品の治験実施のための研究費については、日本では平成 20 年度の開発助成は 10 社 12 品目に対して総額 6 億 8334 万円であるのに対し、FDA の年間予算は約 1400 万ドルと倍である。研究経費に対する 50% の免税、user fee の免除(日本の機構相談や申請の費用が無料になることに相当)等もある。

EU ではさらに中小企業(SMA: Small and medium enterprise)に対する優遇・支援策が確立している。また、開発アドバイスについても、日本と異なり、専門家の Working Party が適切なアドバイスを行う体制が出来ている。

2007 年 11 月からは FDA と EMEA で共通のテンプレートでオーファン申請を行うような体制も出来ており連携も進んでいる。

#### D. 考察

##### MHRA 特定医薬品ガイドラインについて

我が国では、各病院薬剤部における剤形変更について、特に規制もルールもないようである。我が国における、小児剤形の問題を解決するためには、製薬企業により小児用剤形開発がおこなわれることが理想であるが、そのためには開発のためのインセンティブが必要と考えられる。また、すべての小児用剤形に製薬企業が対応できるとは考えられないことから、現場での剤形変更についてのルール・手順作り、品質管理等も行われる必要があると考えられる。今後何らかの枠組み作りを行っていく必要がある。まずは、今回の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で小児用剤形に深く踏み込んだ議論が行われることを期待している。

##### 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への対応

本研究班による、小児科関連分科会の連携体制が、今回の開発要望に関する意見募集の際にも、素晴らしい効果を発揮した。関連学会の研究分担者の先生方にこの場を借りて感謝させていただきたい。

検討会議での具体的検討が開始されたが、1) 重篤性・有用性の判断基準をどうするのか、2) 適応外使用通知に則った申請で良いとするのか、等の課題があることから、今後の検討会議と WG での検討が待たれると

ころである。また今回のスキームで、小児の適応外使用や未承認薬の問題が完全に解決するわけではなく、前述のような問題点がある。これらの問題点が、検討会議で前向きに議論され、さらなる解決に繋がることを強く期待したい。

オーファンドラッグ制度や小児治験ガイドライン等について

今後、オーファンドラッグ制度や小児治験ガイドラインについては、さらに調査を進めたい。国内企業の開発関係者から日本のオーファンドラッグ制度に対し不満の声も漏れ聞こえる。我が国のオーファン制度は十分に機能していない可能性があると考えられ、今後FDA、EMA と日本の制度及び運用の比較を進めることで、オーファンドラッグ・デバイス開発の推進策について考えることが出来ると期待している。

PMDA には小児や希少疾病領域について専門にアドバイスをを行う部門は存在しておらず、我が国の小児・希少疾病の医薬品・医療機器の、開発支援・アドバイス体制はまだまだ脆弱であることは明らかである。今後さらなる情報収集・意見交換と関係部門への働きかけが必須と考えられる。

## E. 研究危険情報

特になし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表等

- ・ 中村秀文：小児麻酔の新たな視点-成長と発達を視野に、薬物動態と薬力学。日本臨床麻酔学会誌 29(7):789-796, 2009.
- ・ 中村秀文：小児医薬品適正使用と治験。序にかえて。小児科臨床 62(7)1613-1614, 2009.
- ・ 中村秀文：小児の薬の使い方-用量の基本的な考え方。In：頻用薬・常用薬 上手に使っていますか？日常診療でよく使う薬の使い方とそのポイント (伊藤澄信編) 日本医事新報社。pp 280-282, 2009

### 2. 学会発表等

- ・ 中村秀文：小児臨床薬理試験の現況・必要性。第 11 回臨床薬理試験研究会パネルディスカッション

Ⅱ「小児臨床薬理試験の現状と課題」, 東京。2009 年 6 月 6 日。

- ・ H. Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International Course on Research Ethics. Nagasaki. June 30, 2009.
  - ・ H. Nakamura: Current situation and critical points for paediatric research in Japan. II Foresight Training Course “Advanced Therapies and Orphan Drugs” Pavia, Italy. September 4, 2009.
  - ・ 中村秀文：小児医薬品開発の現状・問題点と将来展望 -臨床の立場から-。第 5 回医薬品評価フォーラム。東京。2009 年 9 月 18 日。
  - ・ H. Nakamura: Current status in Japan and the possibility in Asian networking. International and Asian Networking in Pediatric Pharmacology and Drug Development. 36th Congress of the Japan Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics. Kagawa. September 21, 2009
  - ・ H. Nakamura: International Efforts to Improve Pediatric Pharmacology and Medicines for Children. Symposium 3 Pediatric Clinical Pharmacology. Joint Conference of KSCPT - ASCPT 2009 “Personalized Health Care for Global Community”. Seoul, Korea. December 2, 2009
  - ・ 宮前由里恵, 荻島美奈子, 栗山猛, 横田真澄益美, 渡部静, 高橋仁美, 中村秀文：小児臨床試験におけるインフォームド・アセント文書の検討。第 10 回日本臨床薬理学会年会。横浜。2009 年 12 月 5 日。
  - ・ 中村秀文：小児臨床薬理学概論。成育臨床研究セミナー (基礎編)。東京。2009 年 12 月 18 日。
2. 中村秀文：小児医薬品開発の現状 - 最新情報・連携と今後の展望 -。関信地区国立病院等治験連絡会。東京。2010 年 1 月 22 日

個々の患者に対する未承認当該医薬品の提供

MHRA ガイドライン通知 No.14

受領日 2008 年 1 月

個々の患者に対する未承認当該医薬品の提供

本ガイドライン通知に関する情報については下記までご連絡ください。

Regulatory Advice Unit, Inspection & Standards Division

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

(英国医薬品医療製品規制庁)

Market Towers

1 Nine Elms Lane

London SW8 5NQ

電話：020-7084 2131

ファックス：020-7084 2439

本ガイドライン通知の写しは下記で入手できます：

The MHRA Information Centre

Room 10-2

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

(英国医薬品医療製品規制庁)

Market Towers

1 Nine Elms Lane

London SW8 5NQ

電話：020-7084 2352

ファックス：020-7084 2353

© Crown Copyright 2008

前版：1972 年

改訂版：2000 年、2005 年、2006 年、2007 年、及び 2008 年

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

(英国医薬品医療製品規制庁)

Market Towers

1 Nine Elms Lane

Vauxhall

London SW8 5NQ

出版元：

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2008

(英国医薬品医療製品規制庁 2008)

複製の依頼は書面にて下記までご連絡ください。

The Copyright Unit

Her Majesty's Stationery Office

St Clements House

2-16 Colegate

Norwich

NR31BQ

本 MHRA ガイドライン通知は、法律の完全かつ最終的な声明となるものではありません。また、法律上またはその他専門家の助言に取って代るものでもありません。MHRA は、本ガイドライン通知の内容に対する信頼性について、直接または間接的に生じた如何なる損失または損害に対し責任を負いません。

## 個々の患者に対する未承認当該医薬品の供給

### 目次

1 序論.....	5
2 販売.....	7
3 「特定医薬品」の入手権限を有する者.....	8
4 英国での製造及びアSEMBリー.....	9
5 英国への輸入.....	11
6 販売.....	14
7 宣伝.....	15
8 医師、歯科医、薬剤師によるストックの保管.....	16
9 販売または卸業者の義務.....	17
10 その他加盟国への輸出.....	18
11 免責事項及び詳細情報.....	19
12 規則の用語解説.....	20

### Appendix 1 ヒト用医薬品の Schedule 1

(販売承認など) 規制 1994

(SI No 3144) 24

### Appendix 2 保管及び輸送温度の管理及びモニタリング

温度 29



## 1 序論

英国医薬品医療製品規制庁（以下 MHRA）には、医薬品及び医療機器の動作が安全かつ適切な品質であることを保証する責任がある。MHRA の主な目的は、規制のシステムを通じ、公衆衛生を保護することである。

英国市場で活動する医薬品製造販売業者は、承認された医薬品が国際的に合意を得た基準に適合していること、また規制基準に従って製造、保管、及び流通されていることを担保するライセンス及び査察のシステムに従うこととなっている。

1.2 免除されていない限り、当該医薬品は上市する前に医薬品販売承認または医薬品許可を取得していなければならない。英国における未承認当該医薬品は、ヒト用医薬品（販売承認など）（The Medicines for Human Use (Marketing Authorisations Etc.)) の Schedule 1 の規定に基づいて供給される。規制 1994 [SI 1994/3144], (the MA Regs.) Schedule 1 (Appendix 1 参照) によって、特定のニーズや善意の未承諾注文 (bona fide unsolicited order) に応じて提供される当該医薬品、医師、歯科医、または補足的処方者 (supplementary prescriber) の処方せん (specification) に従い調製した薬剤、また個々の患者が直接責任を持って使用する薬剤については医薬品販売承認が免除される。医薬品 (licensed product) と異なり、これらの未承認薬の安全性、品質及び有効性に関して、医薬品許可権限者による公衆衛生の利益を求めた評価がなされていないこともある。

1.3 英国市場における医薬品の規制は、MA 規制、英国薬事法 (Medicines Act) 1968 年（以下「同薬事法」と称す）及び同薬事法の下で施行された規制に従い、MHRA によって行われる。

1.4 本ガイドライン通知では、個々の患者のために医師、歯科医または補足的処方者 (supplementary prescriber) の注文に対して特別に調製した、あるいは輸入した未承認当該ヒト用医薬品（一般に「特定医薬品 (specials)」と称される）の製造、輸入、販売及び供給について説明する。

1.5 免除及び本ガイドラインは他の未承認薬、たとえば以下のものには適用されない。

- ・ 同薬事法 12 項の下で供給された未承認の生薬製剤
- ・ ホメオパシー療法医薬品
- ・ 治験薬
- ・ 中間製品
- ・ 第三国への輸出用未承認医薬品
- ・ 個々の患者のために医師または歯科医からの処方箋に応じて薬局で調製された医薬品、あるいはその薬局の患者のために薬局方の処方に従って調製された医薬品

- ・ 小分けした未承認薬
- ・ 再調製した IV 添加物及び CIVAS 製品
- ・ 規制(EC)726/2004 の 83 条に従った例外的使用に供給する場合、詳細については以下を参照のこと：

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/2717006enfin.Pdf>

1.6 本ガイドラインは、医薬品 (licensed product) には適応されない。：

- ・ それらの許可された臨床適応症以外への使用、すなわち「承認適応症外」使用。

1.7 未承認の動物用薬品の製造及び販売は別の規則に従う。詳細な説明については DEFRA の動物用薬品理事会 (VMD)、電話 01932-336911 に問い合わせること。

1.8 医薬品許可機構 (Licensing Authority : LA) は、同薬事法、同法の下で施行された規則及び本ガイダンスのために設けられたもので、同薬事法によって指定された英国の大臣を指し、単独または共同で任務を遂行する。

MHRA はそれらの大臣によって委任された権限の下で、医薬品許可機構 (LA) の責任を果たすために設置された政府機関である。

## 2 販売

2.1 関連する医薬品は修正された 2001/83/EC 指令が適用されるヒト用医薬品である。これらには一般に「特定医薬品」と称される未承認薬が含まれる。

2.2 未承認薬は個々の患者の特定のニーズを満たすためにのみ販売されることがある。承認された医薬品では満たすことができない「特定のニーズ」が個々の患者にあるか否かを判断する責任は、患者のケアを担当する医師、歯科医あるいは補足的処方者に係る問題である。「特定のニーズ」の例としては、特定の成分に対する不耐性またはアレルギー、あるいは経口固形製剤を服用できないことなどが含まれる。これらの例がすべてであるわけではない。

2.3 概して、承認された市販医薬品と製剤学的に同等な未承認薬は販売しないこと。医薬品は以下の場合に「製剤学的に同等な医薬品」と見なすべきである。

- ・ 同量の同じ有効成分が含まれるか、あるいは液剤の場合には同じ濃度で含まれる。さらに
- ・ 同じ剤型である。さらに
- ・ 医薬品の使用時に、患者の臨床的ニーズに照らして考慮した同じ基準または同等の基準を満たす。

2.4 適切な時間で通常の流通経路から入手可能な認可された医薬品は、使用可能（市販されている）と見なすべきである。他の適切に認可された医薬品が利用できなくなる場合には、未承認の製剤学的に同等な医薬品を供給することが必要になるかもしれない。これは一時的な手段と見なすべきであり、長期的な供給が正当であると捉えるべきでない。これらの状況での供給は、適切に認可された医薬品の回復（re-instatement）後にできるだけ早く中止すること。

2.5 下記のすべてが当てはまる場合には、「特定医薬品」は第三者のみに提供されることがある。

- ・ 善意の未承諾注文（bona fide unsolicited order）がある。
- ・ その医薬品は英国で登録された医師、歯科医または補足的処方者の要請に従って調剤されている。
- ・ その医薬品は直接の個人的な対応に基づいた個々の患者用である。
- ・ 特定の条件下で生産され、提供される（3～11 項を参照）。

### 3 「特定医薬品」の入手権限を有する者

#### 3.1 それらは以下の通りである。

- (a) 英国で登録された医師または歯科医
- (b) 補足的処方者（たとえば適切な資格を有する看護師または薬剤師）
- (c) 病院、保健所または登録薬局の薬剤師
- (d) 上記のいずれかの注文に対して供給する許可を受けた卸売業者
- (e) 上記のいずれかの注文に対して輸入または供給する許可を受けた製造者

3.2 いずれの場合も、供給業者は、供給先が修正した通りに MA 規制の Schedule 1 の要件を満たし、さらに指定期間内に医薬品を用いる予定であることを確認するための適切な措置を講じること。たとえば、これは「特定医薬品」を注文し、専門的な身分を申告するとともに、その医薬品が個々の患者の治療に必要であることを申し立てする者が該当するかもしれない。開局薬剤師は、その医薬品が医師、歯科医または補足的処方者からの処方箋に従って調剤するのに用いられることをオーダーに記載することも可能である。供給される個々の患者の名前の記載に関する法的要件はない[補遺 1 を参照のこと]。

#### 3.3 関連する全てのサプライ・チェーンに医薬品が未承認であることを知らせること。

医薬品販売承認／医薬品許可番号の記載がないことから、当該医薬品は未承認であることが容器包装から明瞭に分かるようにする必要がある。しかし、たとえば、病院薬剤師からの注文、または看護師によって投与される場合には、処方者は製品を見ていないことがある。そのような場合、薬剤師は医薬品が注文、投与される前に、処方者が未承認の医薬品であることを十分に理解できるようにすること。「病院トラスト」、「プライマリケア・トラスト」及び独立した病院は、未承認薬の使用に関する明確な対策を立て、責任に差がみられることがあるため、それらを反映しておく。

#### 4 英国での製造及びアセンブリー

4.1 「特定医薬品」の製造者またはアSEMBラー (assembler) は、医薬品許可機構 (LA) より受けた製造者の「特定医薬品」許可を保持していなければならない。許可申請は通常の方法で行うこと (通常の申請手続及び条件に従う、MHRA ガイドライン通知 No.5、製造者許可の申請者及び取得者のための注記を参照のこと)。製造／アSEMBリー施設及びその運営は、「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」(GMP)<sup>1</sup>及びヒト用医薬品 (製造、卸売業及び種々の変更) に関する規制 2005 年[SI 2005/2789] (「製造及び卸売業規制」) の関連する条項との適合性について査察を受ける。これらの要件は、医薬品許可機構 (LA) に容認される指名された品質管理者及び生産管理者を含め、適切な資格を有する職員の監督下で製造またはアSEMBリーを行うことである。しかし、未承認の最終製品を出荷するための製造者の「特定医薬品」許可では、QP (Qualified Person) を指名する必要はない。

4.2 「特定医薬品」の出荷は品質管理者または指名された代理人が行うこと。

製品が予定した目的に必要な品質であること、さらに関連する薬局方の基準に適合するよう、適切な注意を払う必要がある。製造／アSEMBリー及び供給の書面による記録は 5 年間保管し、要求があれば医薬品許可機構 (LA) に利用できるようにしなければならない。

4.3 「特定医薬品」製造施設を査察する場合、査察官は GMP ならびに「製造及び卸売業規制」の適合性の確認に加えて、製品規格、表示、安定性データ及び使用期限の日付を確認する。

4.4 認可取得者は「未承認ヒト用医薬品」(伝染性海綿状脳症) (安全性) 規制 2003 年[SI 2003/1680]に従い、欧州委員会の「医薬品による動物海綿状脳症の病原体を伝染するリスクを最小限にするためのガイドライン通知」及び今後の最新版を遵守することを示さなければならない。MHRA のガイダンス「未承認ヒト用医薬品による伝染性海綿状脳症の感染リスクを最小限にすることについて」(MHRA のウェブサイト [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) で閲覧可能) を参照のこと。

4.5 製造者の「特定医薬品」許可取得者は、同業事法 10 項で規定された免除の下で調製した未承認薬を供給する登録薬局である場合もある。

---

<sup>1</sup>可能な限り、GMP で保証された活性医薬品成分を用いること。

こういった状況下では、10 項の下で調製した医薬品の表示及び関連する全ての文書において、製造者のライセンスまたは番号を記載すべきでない

4.6 未承認当該医薬品の表示に関するガイドラインについては、英国薬局方の該当する項を参照のこと。

## 5 英国への輸入

5.1 英国に未承認医薬品（「特定医薬品」）を輸入する業者は以下のものを取得する必要がある。

- (a) 当該医薬品を EEA 加盟国、すなわち EU ならびにノルウェー、アイスランド及びリヒテンシュタインから輸入することになっている場合には、卸売業者の許可、あるいは
- (b) 当該医薬品を第三国、すなわち非 EEA 国から輸入することになっている場合には、製造者の（「特定医薬品」）許可。

5.2 卸売業者または製造者の（「特定医薬品」）許可取得者は、「製造及び卸売業規制」に示された未承認医薬品の輸入に関するある種の義務を順守しなければならない。特に、当該許可が MA 規制 Schedule 1 の 1 項が適用される関連する医薬品に関係している場合には、認可取得者はそのような医薬品を以下のように輸入する必要がある。

- (a) MA 規制 Schedule 1 の 1 項の要件を満たす注文に応じて、さらに
- (b) 以下のサブパラグラフ(2)~(9)項に示した条件に適合するように輸入する必要がある。
  - (2) 免除された医薬品を輸入する前の 28 日以内に、認可取得者はその医薬品を輸入する目的を示し、さらに以下の項目を示した通知書を医薬品許可機構（LA）に提出するものとする。
    - (a) 医薬品の名称、商標名または一般名、あるいは学名、さらに英国で販売され、供給されることになっている医薬品の名称が異なる場合には、それらの名称。
    - (b) 医薬品の商標または製造者の名称
    - (c) 医薬品の各有効成分に関して、国際一般的名称または英国で承認された名称または薬局方の名称、あるいは各成分に国際一般的名称がない場合には、英国で承認された名称または薬局方の名称、承認された学名またはその成分の真の性質を表わす他の名称。
    - (d) 輸入されることになっており、25 回の単回投与を超えない医薬品の量、あるいは輸入量が最高 3 ヶ月間の治療に十分である場合には、25 回の治療コースに必要な医薬品の量。
    - (e) 輸入されることになっている剤形の医薬品の製造者またはアSEMBラーの名称及び住所、あるいは輸入用に当該医薬品を供給する者が製造者またはアSEMBラーでない場合には、そのような供給業者の名称及び住所。

- (3) サブパラグラフ(4)に従い、医薬品許可機構（LA）が上記のサブパラグラフ(2)で示した通知を受けたことを示す受領書を認可取得者に送付または示した日から 28 日目の終わりまでに、LA が当該製品を輸入しないように書面で通知した場合には、認可取得者は免除された輸入製品を輸入しないものとする。
- (4) 認可取得者は、免除された輸入製品を輸入してもよいということを、サブパラグラフ(3)で示した 28 日目の終わりまでに、医薬品許可機構（LA）より書面によって通知を受けている場合には、通知に示された免除された輸入製品を輸入しても差し支えない。
- (5) 許可取得者が免除された輸入製品を販売または供給する場合には、当該許可の各条項によって規定された他の記録に加えて、以下のものに関連する記録を行い、保管するものとする。
- (a) 販売または供給が行われる製品のバッチ番号、及び
- (b) 販売または供給されるようになった製品に対する有害反応の詳細
- (6) 許可取得者は、輸入した量が最高 3 ヶ月間の治療に十分である場合には、どのような場合でも 25 回の単回投与あるいは 25 回の治療コースに必要な量より多く輸入しないものとし、そのような場合にはサブパラグラフ(2)(d)に基づいて医薬品許可機構（LA）に通知した量を超えて輸入しないものとする。
- (7) 許可取得者は、ヒトに安全に投与できる医薬品あるいはそのような投与に好ましい品質の医薬品であると見なすことができないと医薬品許可機構（LA）が合理的に判断できるような問題が認められた場合には、医薬品許可機構（LA）に速やかに通知するものとする。
- (8) 許可取得者は、免除された関連する医薬品に関する宣伝、カタログ、価格表または案内状を出さないものとし、またその製品に関する陳情を行わないものとする。
- (9) 許可取得者は、医薬品許可機構（LA）から書面により、通知書に記載した日付から、特定の医薬品または医薬品クラスをもはや輸入または供給しないように指示する通知書を受け取った場合には、免除された輸入製品を輸入または供給するのを中止するものとする。



5.3 許可取得者は、第三国からの輸入、取り扱い、保管あるいは販売を行うヒト用医薬品の安全性、品質あるいは効能の評価に関係する医薬品許可機構（LA）に提供する情報はいずれも主要な項目において誤りまたは誤解を招かないように、合理的な予防措置やあらゆる適切な注意を払うものとする。

5.4 認可取得者は「未承認ヒト用医薬品」（伝染性海綿状脳症）（安全性）規制 2003 年[SI 2003/1680]に従い、欧州委員会の「医薬品による動物海綿状脳症の病原体を伝染するリスクを最小限にするためのガイドライン通知」及び今後の最新版を遵守することを示さなければならない。MHRA のガイドライン「未承認ヒト用医薬品による伝染性海綿状脳症の感染リスクを最小限にすることについて」（MHRA のウェブサイト [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) で閲覧可能）を参照のこと。

## 6 販売

6.1 卸売業による販売は、許可された卸売業者によって行い、通常の申請手続及び条件を受け、さらに適切な記録を保管しなければならない。

6.2 修正された 2001/83/EC 指令では、医薬品の卸売販売は、大衆に医薬品を供給することは別として、EC または EEA に含まれる国内で医薬品を調達、保管、供給し、あるいは輸出するすべての活動と規定している。許可が修正された 2001/83/EC 指令の各条項が適用される製品の場合：

- ・ 卸売業許可取得者は、英国以外の別の加盟国の所管官庁によって卸売販売による医薬品の供給が許可されている許可取得者にのみ医薬品を供給しなければならない。あるいは
- ・ 小売りに対応する状況で医薬品を正しく供給することがある者、あるいは
- ・ それらの医薬品を正しく投与する者に供給しなければならない。

## 7 宣伝

7.1 「特定医薬品」の製造者、輸入業者あるいは卸業者は提供するサービスを宣伝することがあるが、「特定医薬品」そのものを宣伝してはならない。しかし、特定の医薬品に関する資料の要求には応えることがある。

7.2 「宣伝」にはカタログ、価格表、案内状、インターネットの記事などが含まれる。

## 8 医師、歯科医、薬剤師によるストックの保管

8.1 医師または歯科医は1人以上の患者に投与するために「特定医薬品」を準備あるいは調達することがある。しかし、医師または歯科医1人当たりが保管する在庫量は、「特定医薬品」の液剤では5Lあるいは固形剤（錠剤やカプセルなど）では2.5kgに制限されている。

8.2 病院、保健所あるいは登録薬局の薬剤師は、予想される医師、歯科医あるいは補足的処方者の処方ができるように「特定医薬品」のストックを調達することがある。

8.3 「特定医薬品」が調達されるいずれの場合にも、これらは適切な許可取得者によって製造、輸入、あるいは販売されなければならない。