

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

臨床研究法案の施行に向けた諸課題への対応方策に関する研究
(H28－特別－指定－026)

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 元

平成 29 (2017) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告書	
臨床研究法案の施行に向けた諸課題への対応方策に関する研究	1
佐藤 元	
II. 分担研究報告書	
1. 臨床研究に関する欧米の法制度調査	9
富尾 淳, 佐藤 元	
2. 新臨床研究法案で求められる登録情報に関する研究	29
藤井 仁, 湯川 慶子, 佐藤 元	
3. 新法下における臨床試験登録の管理システムに関する研究	33
湯川 慶子, 藤井 仁, 佐藤 元	
III. 参考資料	
《欧米の法制度調査》	
資料 1. 欧米主要 9 ヶ国 医薬品・医療機器規制機関リスト	45
資料 2. 法規制の範囲に関するまとめ (表)	46
資料 3. 臨床試験関係 (国別) 主要法令	47
資料 4. 法令翻訳リスト、海外法令和訳	53
《欧米レジストリ及び国内 3 機関の登録項目、データフォーマット等に関する資料》	
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO Data Set	631
ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions	637
WHO (ICMJE) – ClinicalTrials.gov Cross Reference	649
European Commission—Technical guidance on the Format of the data fields of result-related information on clinical trials submitted in accordance with article 57(2) of regulation (EC) NO 726/2004 and article 41(2) of regulation (EC) NO 1901/2006	651
Official Journal of the European Union — Communication from the Commission — Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006	669
European Medicines Agency— a new version of EudraCT	673
JAPIC「臨床試験情報」の登録要領	675
日本語データフォーマット (JAPIC)	683
JAPIC_WHO 項目対応表	685
UMIN 用語の説明	687
日本語データフォーマット (UMIN)	701
UMIN_WHO 項目対応表	703
JMACCT 臨床試験登録システム登録項目マトリックス表	705
日本語データフォーマット (JMACCT)	707
JMACCT_WHO 項目対応表	711
英語データフォーマット (JPRN)	719
《仕様書・要件定義書》	
特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務調達仕様書 (案)	723
特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務要件定義書 (案)	741
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	767

臨床研究法案の施行に向けた諸課題への対応方策に関する研究

研究代表者 佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院 政策技術評価研究部

研究要旨

目的：平成 29 年度中に制定が見込まれている「臨床研究の実施の適正化等に関する施策の推進に関する法律（臨床研究新法）」を施行するにあたり、具体的な制度設計は準備段階にあり、公的に報告すべき事項・報告先機関、実施基準の内容、情報・DB の取り扱い、既存の（公開・非公開）臨床試験 DB との関係・連結方法は確定していないのが現状である。本研究では、1) 海外における臨床試験・治験等への法規制の現状、情報公開に関する運用状況等についての詳らかにすること、またこれを踏まえて、2) 臨床研究の信頼性・透明性を確保するための情報公開用データベースを臨床研究法への対応や機能強化が図られたデータベースのプロトタイプを考案すること、を目的とした。

方法：（海外における臨床試験・治験等への法規制、情報公開に関する運用状況等の現状にかかる調査）欧州委員会（EU）ならびに EU 加盟 5 カ国（英国、フランス、ドイツ、ベルギー、オランダ）、米国における医薬品医療機器・生命科学・医学分野の研究にかかる法令・規則・ガイドラインを収集・総覧した後、医薬品医療機器の規制機関、保健医療（生命科学、医科学）分野の研究規制の所轄官庁に対して、医薬品・医療機器の開発研究、臨床試験（研究）にかかる規制政策、行政上の取り組み、現状と課題について、現地ヒアリングを実施した。（臨床研究法に対応した臨床研究データベースの設計）臨床研究新法の目的に照らして求められる機能、試験（研究）の登録に際して重要と考えられる項目、複数施設にわたる既存の（公開、非公開）登録情報（項目）の現状、またこれらの整合性や利便性など考慮すべき諸点を整理、構築すべきシステムの要件整理・設計を行った。

結果：調査対象とした地域・国における医薬品開発にかかる臨床研究の規制の現状と課題が明らかになった。特に 1) 医薬品・医療機器・その他の治療介入などによる人を対象とした臨床研究（臨床試験）にかかる法令・規則の構成、公的関与（規制）の範囲、施行体制（研究者、研究機関、依頼者、政府機関、学術団体などの臨床試験における役割と責務；届出と登録情報の管理；監査・監督・査察あるいは義務不履行に対する罰則などの法令順守に向けた政策手段の選択など）、研究実施者・機関また研究監督機関における利益相反（COI）の管理にかかる規則・運用、2) 研究を意図せず治療行為として医薬品・医療機器・その他の介入手段を人に対して適用する場合の公的機関の一般的関与、規制、監視、運営、COI 管理等のあり方についての法令、またそれらの施行体制、3) 前記二項にかかる最近の動向、である。

また、特定臨床研究の登録・閲覧にかかる機能（研究の登録・修正機能、検索・閲覧機能）、システムの管理のための機能（利用者管理機能、データ出力機能、ログ分析機能、バックアップ機能）、登録データの外部機関（JPRN 構成機関、ICTRP）とのやり取りに関する機能・外部インターフェース（データ項目、データフォーマット）、システム・データ管理のセキュリティ対策、目的とする DB 機能を果たす為の関連データとの紐づけ方法の類型整理（包括管理型、分離管理型、混在型）について整理し、構築すべきシステムの仕様を策定した。

結論：臨床研究新法の施行に際して考慮すべきと考えられる臨床研究（試験）にかかる国内外の法令、またその運用現状が明らかになり、国際的な観点から望まれる我が国の対応について報告した。さらに、新法施行にあたって臨床研究登録システムに必要なとされる機能を整理、現行の臨床試験登録ネットワーク（JPRN）との協調・連携を図りながら運用可能なシステムの仕様を策定した。

研究組織

研究代表者

佐藤 元

(国立保健医療科学院政策技術評価研究部長)

分担研究者

富尾 淳

(東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学講師)

藤井 仁

(国立保健医療科学院政策技術評価研究部主任
研究官)

湯川 慶子

(国立保健医療科学院政策技術評価研究部主任
研究官)

研究協力者

原 湖楠 (東京大学大学院医学系研究科)

南 大志 (慶應義塾大学経済学部)

原 伸一 (スタートコム社)

A.研究目的

わが国では現在、新規医薬品・医療機器の製造販売承認を目指す臨床試験(治験)については「薬機法」ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」・「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP省令)が試験の届出(治験届)を義務付け、倫理審査委員会の承認、医薬品医療機器総合機構(PMDA)への届出などを義務付け、PMDAがその情報管理を行っている。この登録データベースは、試験における介入(薬剤)情報を含み一般には非開示とされている。

他方、既存医薬品・医療機器を用いた研究、製造販売承認を目的としない研究、手術手技・理学療法に関する研究など、上記以外の臨床試験(研究)については、「人を対象とした医学研究の倫理指針」、「厚生労働科学研究費補助金取扱規則」などにより、ヘルシンキ宣言の遵守、倫理審査、公的な研究データベースへの登録が求められている。しかし、データベース(DB)登録に際しては介入薬剤の開示などは必須でなく(製品コード等でよい)、日本プライマリ登録機関ネットワーク(JPRN)の一次機関(UMIN、JAPIC、医師会治験推進センター)のネットワーク参加は自主的協力(ヴォランタリー)によっており、運営も各機関の協力によって成り立っている。

また、研究倫理指針は、研究機関が自主的に遵守することを目的として制定されており、政府機関による公的監視下には置かれず、遵守状況の把握、査察、また種々の指針規定の不履行に対する罰則規定も明確でないのが実情である。

なお、治験の一部はJPRNに登録されていると考えられるが、米国・欧州の登録DBに登録し国内登録のない場合もあり、その実態は明らかでない。PMDAに届出られた治験がJPRNに登録されているか否かは、PMDAへの届出情報が一般に非公開であること、両者を連結する紐付情報が必要となることなどにより把握は容易でない。

現在、国会にて審議中であり、平成29年度中に制定・施行が見込まれている「臨床研究の実施の適正化等に関する施策の推進に関する法律(臨床研究新法)」案においては、「薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究」・「製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究」について、厚生労働省へ研究計画等の報告義務、認定臨床研究審査委員会での審査、実施基準の遵守義務等を課すことが検討されている。これは、治験に加え従来は国の監視下になかった臨床試験の一部を法令による監視対象とすることを意味する。

この法令を施行するにあたり、具体的な制度設計は準備段階にあり、公的に報告すべき事項・報告先機関、実施基準の内容、情報・DBの取り扱い、既存の(公開・非公開)臨床試験DBとの関係・連結方法は確定していないのが現状である。医学研究、なかでも医薬品・医療機器の開発研究にかかる規制は、複数国での研究・開発の実施、医療関連製品の製造・販売(承認)またその監視などを背景に、規制・制度の国際化・国際協調が求められている課題である。従って、今回の臨床研究新法の施行体制を整えるに際しても、現在また将来にわたる国際的動向を把握し、これを踏まえて他国と協調する、また他国を先導するような制度設計を勘案することが望ましい。

本研究では上記を踏まえ、臨床研究新法の施行、そのための制度設計検討時に資することを目的として、1)海外における臨床試験・治験等への法規制の現状、情報公開に関する運用状況等についての詳らかにすること、2)臨床研究の信頼性・透明性を確保するための情報公開用データベースを臨床研究法への対応や機能強化が図られたデ

ータベースとしてのプロトタイプを考案すること、を具体的目標とした。

B.研究方法

1. 海外における臨床試験・治験等への法規制、情報公開に関する運用状況等の現状にかかる調査

欧州委員会 (EU) ならびに EU 加盟 5 ヶ国 (英国、フランス、ドイツ、ベルギー、オランダ)、米国における医薬品医療機器・生命科学・医学分野の研究にかかる法令・規則・ガイドラインを収集・総覧した後、医薬品医療機器の規制機関、保健医療 (生命科学、医科学) 分野の研究規制の所轄官庁に対して、医薬品・医療機器の開発研究、臨床試験 (研究) にかかる規制政策、行政上の取り組み、現状と課題について、現地ヒアリングを実施した。

特に重点とした項目は、1) 医薬品・医療機器・その他の治療介入などによる人を対象とした臨床研究 (臨床試験) にかかる法令・規則の構成、公的関与 (規制) の範囲、施行体制 (研究者、研究機関、依頼者、政府機関、学術団体などの臨床試験における役割と責務; 届出と登録情報の管理; 監査・監督・査察あるいは義務不履行に対する罰則などの法令順守に向けた政策手段の選択など)、研究実施者・機関また研究監督機関における利益相反 (Conflict of Interest, COI; Duality of Interests, DOI) の管理にかかる規則・運用、2) 研究を意図せず治療行為として医薬品・医療機器・その他の介入手段を人に対して適用する場合の公的機関の一般的関与、規制、監視、運営、COI 管理等のあり方についての法令、またそれらの施行体制、3) 前記二項にかかる最近の動向、である。

2. 臨床研究法に対応した臨床試験 (研究) データベースのあり方の検討、プロトタイプ設計

臨床研究新法の目的に照らして求められる機能、試験 (研究) の登録に際して重要と考えられる項目、(厚生労働省、PMDA、JPRN、ICTRP など) 複数施設にわたって存在する既存の (公開、非公開) 登録情報 (項目) の現状と今後のあり方、既存情報 DB の (データ形式など) 技術的側面について今後構築するシステムとの整合性、(情報セキュリティなど) 政府機関に求められるシステム要件などの整理、(インターフェイスデザイ

ンなど) システムの利便性 (ユーザビリティ) について考慮すべき諸点を整理した。

その上で、国内外の技術的水準の現状ならびに動向に照らして、新法の目的に適切、現時および近い将来にわたって理想的な技術的水準を保ったシステムの要件整理・検討、ならびに臨床研究の信頼性・透明性を確保するための情報公開用データベースの設計を行った。

C.研究結果

1. 海外における臨床試験・治験等への法規制、情報公開に関する運用状況等の現状

欧州では、医薬品の臨床試験にかかる規制として、施行が延期されている 2014 年 EU 規則の施行、ならびにこれに対応した医薬品臨床試験登録システム (EUCTR) の運用開始が本年秋に予定されている。本規則施行後は、医薬品にかかる全ての臨床試験が規則下に置かれ、EUCTR への登録が義務化される。一方、医療機器の臨床試験 (研究) に関しては、2011 年より非公開型 (各国の規制官庁と公認機関のみがアクセス可能) の医療機器情報 DB である EUDAMED が設置・運用されている。本システムについては、2020 年に EUCTR に近い機能の拡充を目指した準備が進行中である。医薬品・医療機器以外の臨床試験 (研究) については、EU 規制は (登録・監視) 対象としていない。

EU 加盟国は、これら EU 共通の規制・監視システムとは別に、各国独自の試験・研究登録 (レジストリ) システム・DB を有している。これには、非公開 DB と公開 DB があり、前者は医薬品・医療機器規制官庁の許認可業務に用いられる内部情報、後者はウェブ等で公開・一般利用されることを意図した公開情報と位置付けられている。前者は法令に基づいて届出の対象 (医薬品等) が定められ義務化されているのに対し、後者はより幅広いもの (医薬品以外の介入手段による臨床研究を含む) を対象としていることが多く届出も推奨されているが義務化されていない場合が多い。国によっては、ここでいう非公開 DB の医薬品に関する部分が、前述の EUCTR に移行する (あるいはデータの転送・統合により一体運営される) ことも計画されている。

政府機関 (DB) において届出対象とされている臨床研究の範囲は、各国によって異なっている。

例えば英国では NHS (National Health Service) 契約機関で実施される臨床研究は、その目的、資金、実施者を問わず NHS 下にある HRA (Health Research Authority) に届け出て倫理審査・承認を得る必要があり、医薬品・医療機器の場合には同時に医薬品・医療製品規制庁 (MHRA、Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority) への届出も必須である (ただし、これら両者共に登録情報は非公開である)。他方、オランダでは (人を対象として介入を伴う) 臨床研究は、介入手段 (医薬品、医療機器、その他)、目的、資金、実施者・機関に依らず全てについて、事前に倫理審査機構 (CCMO) に届け出て承認を受けることが求められている。ドイツ・フランスでは、医薬品・医療機器にかかる臨床試験については規制官庁への届出が義務化されているが、これ以外の研究については公開レジストリへの登録が推奨されているに留まっている。また、研究に関する倫理審査が行われている場合でも、審査・承認に関する全国的な DB は存在せず一元的に把握されていない。

米国では、開発中の新規医薬品・医療機器 (IND、Investigational New Drugs/ Devices) ・生物製剤など FDA の規制対象となる製品を用いた研究に関しては研究機関における倫理審査・承認、米国研究レジストリ (ClinicalTrials.gov) への事前登録、連邦医薬品庁 (FDA) への事前申請が必須である。またこれと同様に、NIH の研究資金による研究は、研究機関における倫理審査・承認、レジストリへの事前登録が義務付けられている。研究機関が NIH 拠出資金で研究を実施すべく認定を受けるためには、当該機関で行われる研究全てがこの規則を順守していることが求められる。これにより、第 I 相試験以外の比較試験は原則的に登録義務対象とされることとなる。

他方、上述の範囲外にある研究 (FDA の規制対象とならない製品を用いた研究、HHS/NIH 資金を得ておらず他に NIH 資金による研究を実施していない機関による研究など) は、連邦法の規制対象とされていない。ただし、エネルギー省、農務省、国防総省など他の連邦機関の資金で実施される研究については、連邦保証制度 (Federal wide assurance, FWA) で施設保証を得た IRB が (当該研究機関での全ての) 審査を担当することにより、同一の規則の適用・調和が図られている。

利益相反 (COI/DOI、Conflict/Duality of Interests) の届出・審査などに関しては、EU ・各国ともに、政府規制機関職員あるいは倫理審査委員会構成委員の COI については、比較的詳細に届け出の基準・書式が定められているが、研究機関・研究者の COI の扱いについては、(研究機関単位、地域単位などによる) 個別の倫理審査委員会に任されており (国・地域内また国家間で) 統一された、あるいは標準的な基準・書式はないのが実情である。なお、民間団体 (NGO) である研究被験者保護プログラム認証協会 (Association for the Accreditation of Human Research Protection Program, AAHRPP) は、法令順守、研究審査の体制・プロセスの審査を行い、研究機関の認証を実施している。

研究を目的としない医療目的の人への介入行為・業務 (医療行為) にかかる規制、COI 管理については、明確かつ具体的に特定の医療行為を規制する法令は一般的には用意されていない。ただし特例法が、生殖医療、再生医療、遺伝子治療など特定の先端医療分野・技術についての医療行為の規制を担っている場合がある。

他方、医療行為 (治療選択など) ・業務 (診断書作成など) を行うものに関して、COI/DOI の届出・管理を明示的に義務付ける法令・規則は存在せず、基本的にこれらは医師・医療の裁量権の範囲内にあるものとして、専門家集団 (医師会・医学会など) の (行動) 規範で規定されているに留まっている (臓器移植、遺伝子治療など特定の (先進的) 医療行為に関しては別途法令が制定されている場合が存する)。ただし、直接的ではないものの、医療監視・医師資格審査のための政府組織 (英国 General Medical Council, GMC など)、あるいは病院認証のための民間組織 (Joint Commission International、JCI) などが医療行為の規範を定め監視機能の一部を担っている事例が存在する。

2. 臨床試験 (研究) データベースのあり方の検討、プロトタイプ設計

新法において新規に国の監督下に置かれる予定の「特定臨床試験」の監視には、現在の臨床試験登録システム (UMIN-CTR、JAPIC-CTI、JMACCT) に登録されていない項目を含め、少なくとも以下の 10 項目の情報が必要と考えられ

る：1)レジストリ登録番号、2)認定 IRB 番号、3)行政番号、4)研究区分、5)試験名、6)研究代表者情報、7)医薬品名、8)構造式（構造概要）、9)効果・副作用（有害事象）報告、10)用法、である。この10項目のみでは、臨床試験の進行状況や全体像を把握することは難しいが、公開されている臨床試験登録情報や認定 IRB で管理されている情報を検索して参照すれば、おおよその概要を把握できるものと考えられる。

一方、臨床研究（試験）の登録は、公開 DB である ICTRP レジストリへの登録も合わせて必要となるため、現行の JPRN-DB との一体化も重要な課題である。「特定臨床試験」登録者の作業負担の軽減、また登録・変更履歴の管理の簡便な実現を考慮すると、現行の臨床研究登録システムを利用して一体（運用）化することが望ましいと考えられた。

さらに、特定臨床研究にかかる情報は、データの統合・検索・表示、ICTRP へのデータ転送への対応も考慮する必要があり、日本語と英語の双方による登録が必要である。

上記を踏まえ、特定臨床研究の登録・閲覧にかかる機能（研究の登録・修正機能、検索・閲覧機能）、システムの管理のための機能（利用者管理機能、データ出力機能、ログ分析機能、バックアップ機能）、登録データの外部機関（JPRN 構成機関、ICTRP）とのやり取りに関する機能・外部インターフェース（データ項目、データフォーマット）、システム・データ管理のセキュリティ対策、目的とする DB 機能を果たす為の関連データとの紐づけ方法の類型整理（包括管理型、分離管理型、混在型）についての整理、仕様を策定した。

D. 考察

1. 臨床研究登録制度の現状と課題について

臨床研究（試験）にかかる法令対象、また実質的な規制対象は、細部をみると地域・国によって違いはあるが、薬剤に関する研究については、その目的に依らず事前の倫理審査、公的 DB への登録が原則的に法令により義務付けられている。但し、その結果の報告については、それが上市許可申請・審査に必要な場合を除き、政府機関への提出あるいは一般公開は求められていない。

ここでいう公的 DB には、各地域あるいは国の

医薬品規制官庁の管理する非公開 DB（DB-C [classified/ confidential]）と、当該官庁または他組織が管理する公開 DB（DB-P [public]）が存在する。現在、両者は独立したものとして運用されているが、近い将来には一体的に、あるいは連携した DB として運用されることが計画されている（欧州における EU-CTR、米国の ClinicalTrial.gov では、薬剤臨床試験にかかる公開・非公開対象となる両項目が登録され、前者のみ（DB-C の一部）が外部に公開、後者は規制官庁の内部利用に限定される。公開部分と非公開部分が別個の DB となっている場合、これらは非公開扱いの辞書 [ディクショナリー] ファイルによって紐付けられる）。

DB-C と DB-P が独立運用されている場合、前者への臨床研究登録が法令義務であるのに対して、後者への登録は推奨行為に留まっている。ICTRP には、各国の DB-P の登録データと共に EU-CTR のデータが送信・統合されていること、米国の DB-P である ClinicalTrials.gov のデータも送信されていることを考え合わせると、欧州・米国における薬剤臨床試験は実質的に、その目的・使用薬・実施者（新薬申請・広告目的・学術目的、未承認薬・既存薬オフラベル使用・承認薬使用、試験依頼者・資金）によらず全例が、実施地域での登録レジストリ・DB また ICTRP に登録・補足されている。

実際の登録手続では、米国の ClinicalTrial.gov、また欧州 EUCTR のように DB-C/DB-P 両機能を有しながら登録段階では登録画面が一体化されているものがある。しかし欧州においては、本年秋の EUCTR 本格運用開始後、各国独自に運用されている規制官庁の業務用 DB-C は EUCTR に移行が予定されている一方、自主登録・公開型 DB-P も存続が予定されており、法令義務とされる EUCTR への登録と合わせた二重手間が懸念されている。オランダでは、これら（国内自主登録 DB と域内法令義務登録 DB）の入力画面を一体化して手続きを簡素化する計画が進んでいる。

人に対する介入・侵襲が薬剤以外のものである臨床研究の場合、各国の国内自主登録 DB（これには米国 ClinicalTrials.gov が含まれる）が現時点での登録先機関となる。EUCTR は薬剤関連研究のみを登録対象としており、医療機器を対象とする EUDAMED は機能拡充の途上である（また、

本 DB は非公開型の試験登録システムであり、一般利用に供されていない。米国では FDA 法が規制対象とする範囲に限って薬剤・機器の登録が法令義務である。それ以外の研究に関しては、GCP 等の研究倫理指針・行動規範によって登録が推奨されていることになる。

臨床研究の倫理的側面が取り上げられる場合、被験者保護などの生命倫理、ねつ造・改ざん・経理などの研究倫理、またこれらと関連する利益相反 (COI) 管理が課題とされる。今回の調査対象国では各国ともに、倫理審査委員会・IRB はこれら全てを審査対象としている。しかし、個別の研究を審査申請するに際して用いられる COI 報告書式の統一基準・標準書式で広く用いられているものは存在せず、各委員会・IRB が独自形式を作成しているのが実情のようである。一方、政府機関職員や倫理審査委員会委員の COI 報告については、こうした書式また具体的な報告基準 (例えば、どの程度の株式保有、利益供与であれば記載すべきか) が作成・運用されている。尤も、これは大学・研究機関の個別研究者には適用されていない。欧州医薬品庁では、今後の課題として検討したいとの意見が聞かれた。

研究プロセスの規則・規範遵守の査察、データや解析結果のアーカイブについては、医薬品申請など行政目的で実施される場合以外には、基本的に研究機関の倫理審査委員会・IRB に方針決定および実施が任されているのが実情である。規則違反などに対する罰則はその程度に応じて、研究費の支給停止から刑法罰まで有り得るが、定期的あるいは系統的な査察が実施されていない現状を考えると、この実効性は多くは象徴的なものによるのであろうと考えられる。

医薬品の臨床研究のガバナンスに関する日本の現状を考えると、新法施行後も網羅的な公的監視が可能になるのは限定された範囲 (治験、特定臨床研究) に留まる。欧米の実情に歩調を合わせれば、今後、少なくとも研究の登録義務の対象範囲を拡大することが望まれるであろう。COI 管理については、報告・管理基準が必ずしも明確でないのが他国の現状であるが、英国やオランダに見るように、また EU が検討を開始しているように、異なる地域・施設・研究の審査において判断の齟齬が問題とならないような制度設計が求められるであろう。我が国では倫理審査委員会認

定制度が 2014 年に開始されている。本制度は、臨床研究新法の成立により新しい認定制度に移行する見込みである。これらの制度設計を進める上では、多施設共同研究、多国籍・地域での共同研究がさらに増加することを考え、研究倫理審査、COI 管理についても国際協調を考慮することが望まれるのは謂うを俟たない。

規制官庁への法令義務としての届出・非公開型 DB と、自主的登録・公開型 DB をどのように連携させていくかは各国が試行錯誤を行っている事項である。EUCTR や ClinicalTrials.gov などのように両機能を併せ持つレジストリ以外に、両者が別個のものとして設計・運営されているレジストリも併存しているが、システムの管理・利用の効率化・標準化を進める観点から、将来的には一体化・統合が図られる方向にある。規制官庁への申請・届出が電子化されていく中、我が国では厚生労働省ならびに PMDA における業務用 DB システム (登録、申請、副作用報告など多様な情報システムが存在する) の電子化・統合と並んで、現在の、また新法下において検討されている臨床研究 (試験) の登録・監視 DB システムのあり方、これら二者の将来的な一体運用の検討を進めることが望ましいと考えられる。

現在、米国において人を対象とした研究についての連邦規則 (通称、Common Rule) が本年 1 月に改訂され施行準備中であり、他国・国際社会への影響も大きいと考えられる。今後の国際的動向には留意を要する。また欧州においては、医薬品以外のものを対象とした臨床研究、特に医療機器の臨床研究についての登録・監視体制についても、法令義務としての登録・監視をより拡充して制度化し運用する動きがあり、今後とも海外動向も踏まえつつ国内体制を整備する必要がある。

2.新法下におけるわが国の臨床研究登録制度の設計と課題について

臨床研究新法で新たに登録が義務化される臨床研究 (試験) については、法令に沿い、国の管理・責任の下で持続的に運用される登録 DB システムの設置が求められる。一方で、現行 JPRN として設置・運営されている JAPIC、UMIN、医師会治験推進センターの臨床研究登録 DB システムは、法令義務に依らない自主登録をベースにしつつも既に広く多くの研究開発機関・研究者に用い

られている。これらを短期間で統合するのは現実的に困難だと考えられた。

そこで本研究では、この既存 JPRN 登録システムを利用しつつ新法で求められる機能（公的な DB 管理、行政追跡番号など ICTRP で求められる項目を核とした新規項目の追加：JPRN での登録情報・JPMA 管理下にある情報との紐付け）を実現するためのシステムの選択肢が検討された。

JPRN の 3 登録機関は、設置母体・運営主体、また運営方針の違いなどにより、設置時よりデータの仕様（登録項目、データフォーマットなど）が異なる。国内登録データの統合ならびに WHO-ICTRP へのデータ送信を担っている国立保健医療科学院（NIPH）は、これらの異なる形式からなるデータを扱っているが、各機関の不定期なデータ仕様への対応に苦慮している。今回のシステム設計では、新機関にデータ登録窓口を設けると共に、従来の JPRN 登録機関からの入力（登録）を引き続き受け入れ、これらのデータ仕様の違いを吸収したデータ統合を図っている。

ここで提示された新システムにおいても、複数の独立機関による異なる形式の研究登録が併存することによってデータ不整合が起きる可能性は残っており、新法下での JPRN システム再構築を契機にデータ標準化の議論がもたれることが望ましいと考える。そのためにも、将来を見据えて、新たに設計される登録システムは、現在の技術的水準に照らして十分に標準また先進的であり、また将来性を有するものであることが求められる。

新法施行を一年後に控え、これに対応した臨床研究（試験）登録体制の整備は急務であり、既存 JPRN の登録システムを援用する形での実現が効率的・効果的な一つの選択肢である。その一方で、本登録にかかる登録・管理システムの一元化、さらには運営機関の一元化・一体化することの可能性について検討を進めることが望ましいと考えられる。

E. 結論

臨床研究新法の施行に際して考慮すべきと考えられる国内外における臨床研究（試験）にかかる法令とその運用について詳らかにすると共に、現時点での問題、将来の課題について総覧し、国際的な観点から望まれる我が国の対応について

報告した。臨床研究法関連の規制内容の検討、実施基準等の国際整合を図る上での重要な情報源として活用が可能である。

また、新法施行にあたって臨床研究登録システムに必要とされる機能を整理した。さらに、我が国における現行の臨床試験登録ネットワーク（JPRN）との協調・連携を図りながら運用可能なシステムの仕様を策定した。提案されたシステムには、国内登録機関が独立して複数運営されていることに起因するデータ不整合などが発生する可能性が依然残されており、将来的には、登録・DB のファイル形式の統一、さらにはこれら窓口・機関の運用の一体化が望ましいと考えられた。

これら諸点を考慮して、臨床研究（試験）登録 DB システムは、行政、研究、医療従事者のみならず臨床研究への参加を希望する患者や一般国民にとっても、将来にわたり利便性の高いものとして構築・運営されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Noguchi S, Ogino D, Sato H. Patients' information needs of clinical trials with focus on internet usage. *Health Policy and Technology* 6 (1): 18-25, 2016.

Fuji H, Yukawa K, Sato H. International Comparison of Data from International Clinical Trials Registry Platform-Registered Clinical Trials. *Health* 8: 1759-1765, 2016.

Yukawa K, Fuji H, Sato H. Distribution and Conduct of Clinical Trials involving Music Therapy: Registered Clinical Trials in the Last 15 Years. *Clinical Trials and Practice* 1 (1): 1-9, 2017.

Yukawa K, Sato H, Fuji H. Portal Sites for Clinical Trials Information: Comparison of 17 Registries and Creation of a Patient-centered New Siet for the Japan Primary Registries Network.. *Journal of Pharmaceutical Care and Health Systems* 4 (1): 1-6, 2017.

佐藤元. 健康政策の立案・評価における倫理的視点の重要性. *生存科学* 27 (2): 3-23, 2017.

佐藤元、富尾淳、藤井仁、湯川慶子、原湖楠.

義肢・装具の審査・承認制度と臨床研究：臨床研究の登録制度と国内外の現況．日本義肢装具学会誌 33 (6), 2017. (印刷中)

藤井仁、湯川慶子、佐藤元．各国の臨床試験登録サイトのコンテンツ・機能と今後の方向性．臨床医薬 33 (4), 2017. (印刷中)

湯川慶子、藤井仁、佐藤元．臨床試験情報ポータルサイトのアクセス解析．医学のあゆみ 260 (12):1073-1076, 2017.

2. 学会発表 (分担報告より転載)

藤井仁、湯川慶子、佐々木美絵、佐藤元．ICTRPにおける臨床試験登録データの国際比較．第75回日本公衆衛生学会総会 (大阪)．2016年10月26-28日．第75回日本公衆衛生学会総会抄録集, p. 665, 2016.

藤井仁、湯川慶子、佐々木美絵、佐藤元．各国の臨床試験登録情報ポータルサイトのコンテンツ：機能と今後の方向性．第36回医療情報学連合大会・第17回日本医療情報学会学術大会 (横浜)．2016年11月5-6日．第36回医療情報学連合大会プログラム・抄録集, p. 337, 2016.

藤井仁、湯川慶子、佐々木美絵、佐藤元．各国のレジストリが有する情報、検索機能について．第22回日本薬剤疫学会学術総会 (京都)．2016年11月18-20日．第22回日本薬剤疫学会学術総会抄録集, p.152-153, 2016.

佐々木美絵、湯川慶子、佐藤元．我が国における臨床試験登録の現状．第75回日本公衆衛生学会総会 (大阪)．2016年10月26-28日．第75回日本公衆衛生学会総会抄録集, p. 669, 2016.

佐々木美絵、湯川慶子、藤井仁、佐藤元．国際臨床試験登録プラットフォーム (ICTRP) の臨床試験登録の現状．第11回日本薬局学会総会 (京都)．2016年10月29-30日．第11回日本薬局学会総会抄録集, p. 129, 2016.

湯川慶子、藤井仁、佐々木美絵、佐藤元．International Clinical Trials Registry

Platform における鍼の臨床試験の登録状況．第75回日本公衆衛生学会総会 (大阪)．2016年10月26-28日．第75回日本公衆衛生学会総会抄録集, p. 670, 2016.

湯川慶子、藤井仁、佐々木美絵、佐藤元．臨床研究情報検索ポータルサイトの改修前後のアクセス数比較．第11回日本薬局学会総会 (京都)．2016年10月29-30日．第11回日本薬局学会総会抄録集, p. 102, 2016.

湯川慶子、藤井仁、佐々木美絵、佐藤元．難病に関する臨床試験：臨床研究情報検索ポータルサイトの活用に向けて．第4回日本難病医療ネットワーク学会総会 (名古屋)．2016年11月14-15日．第4回日本難病医療ネットワーク学会総会抄録集, p. 6-2, 2016.

藤井仁、湯川慶子、佐藤元．肥満を対象とした臨床試験の推移．第87回日本衛生学会総会 (宮崎)．2017年3月26-28日．第87回日本衛生学会総会講演集．日本衛生学雑誌 72 (Supplement): S240, 2017.

G.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

H.参考資料

本研究分担研究報告書の各章末に添付。

1. 欧米主要9ヶ国 医薬品・医療機器規制機関リスト
2. 法規制の範囲に関するまとめ (表)
3. 臨床試験関係 (国別) 主要法令
4. 法令翻訳リスト、海外法令和訳
5. 国内臨床研究 (試験) 登録項目リスト
6. 臨床研究新法における研究登録システムの概要 (提案) 書

臨床研究に関する欧米の法制度調査

研究者名 富尾 淳¹⁾、佐藤 元²⁾

1) 東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学

2) 国立保健医療科学院政策技術評価研究部

研究要旨

目的：臨床研究法の制定・施行に向けて、わが国の制度設計の参考とすべく、欧米諸国における臨床研究の法規制の現状について調査し、比較検討を行った。

方法：欧州連合（EU）およびその加盟国ならびに米国の臨床研究の規制に関する法制度および規制の現状について、関連法令、文献、資料を収集した。同時に、EU とその加盟国（ベルギー、ドイツ、フランス、オランダ、英国）関係当局および米国の規制当局の臨床研究規制担当者にヒアリングを行った。以上の情報をもとに、規制機関とその役割、法的規制の枠組み、倫理委員会と倫理審査、被験者保護、利益相反、臨床試験登録制度の観点から整理・分析した。日本の現状についても合わせて収集・整理を行い比較検討した。

結果：EU 臨床試験規則の施行に向けた取り組みや、米国のコモン・ルールの改正に代表されるように、被験者保護、研究の信頼性・透明性の確保の観点から規制強化を行いつつ、リスクに基づいた段階的な規制の設定などにより手続きの効率化を図り、研究の推進を目指す方向で制度改革が行われていた。臨床研究の規制・監視にかかる法制度は医薬品分野で進んでおり、欧州各国では EU 規則の施行に向けて国内実施体制を準備中である。また医療機器分野においてもその整備が進められている。

結論：国際的に整合性のとれた臨床研究ガバナンスの推進のためには、今後とも国内外の情勢に留意しつつ、法令・規制のあり方を検討する必要がある。

A.研究目的

わが国では臨床研究法の制定・施行が見込まれており、薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対しては、厚生労働省へ研究計画等の報告義務、実施基準の遵守義務等が生じる見通しである。しかし、現時点では報告すべき事項や実施基準の内容は確定していない。それらの検討時に参考とすべき海外での法規制の現況、情報公開の運用状況についても、欧州連合（EU）、米国の一部以外は明らかになっていない。

本研究では、欧米諸国における臨床研究の法規制の現状について調査した。

B.研究方法

EU およびその加盟国（ベルギー、ドイツ、フランス、オランダ、英国）ならびに米国の臨床研

究の規制に関する法制度および規制の現状について、関連法令、文献、資料を収集した。同時に、これらの国、地域における臨床研究の規制当局および関連する行政機関の担当者にヒアリングを行い、各国・地域の現状と課題について聴取した。ヒアリング対応者の所属機関の一覧を表 1 に示す。

以上の方法により収集・聴取した内容を以下の項目について国別に情報を整理・分析した。なお、日本の現状についても合わせて収集・整理を行い比較検討した。

- (1) 規制機関とその役割
- (2) 法的規制の枠組み
- (3) 倫理委員会と倫理審査
- (4) 被験者保護

インフォームド・コンセント、
プライバシーの保護、
安全性報告、
補償制度、など

(5) 利益相反

国・地域	機関名
欧州連合 (EU)	欧州委員会 保健衛生・食品安全総局 (DG-SANTE) 欧州医薬品庁 (EMA)
ベルギー	連邦医薬品局 (FAMHP)
ドイツ	パウル・エールリヒ研究所 (PEI) 連邦医薬品医療機器研究所 (BfArM)
フランス	国立医薬品・医療用品安全管理機構 (ANSM) フランス保健省
オランダ	医療監察局 (IGZ) 人を対象とする研究中央委員会 (CCMO)
英国	医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) 医療研究機構 (HRA) 英国保健省 Nuffield 生命倫理委員会
米国	国立衛生研究所 (NIH) 被験者保護局 (OHRP) 研究公正局 (ORI) 食品医薬品局 (FDA)

(6) 臨床試験登録制度

表 1. ヒアリング実施機関一覧

(倫理面への配慮)

当研究において、個人データ等を扱っていないので倫理面への配慮は必要ない。

C.研究結果

以下、国（地域）別に臨床研究に関する規制の現状について報告する。

1. 欧州連合 (EU)

(1) 規制機関とその役割

EU では行政執行機関である欧州委員会 (European Commission) が臨床研究に関する法規制の主要な役割を担う。欧州委員会は管轄する分野に応じて総局 (Directorates-General, DG) が設置され、法案提出、政策の遂行・運営、加盟国の法遵守の監視などの権限を有する。欧州委員会が策定した法案は EU 理事会と欧州議会での議論を経て採決される。

臨床研究については、医薬品等については保健衛生・食品安全総局 (Health and Food Safety, DG-SANTE)、医療機器については域内市場・産業・起業・中小企業総局 (Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs DG-GROWTH) がそれぞれ所管する。また、医薬品については専門機関として欧州医薬品庁 (European Medicines Agency EMA) が設置され、EU 内で使用される医薬品の科学的評価、監督、安全性モニタリングの他、加盟国における GCP、GLP、GMP などの基準の遵守状況の査察、医薬品の臨床試験データベース EU Clinical Trial Register (EU-CTR) の管理運営を行っている。臨床試験の承認などの規制当局としての機能は各加盟国に委ねられている。

(2) 法的規制の枠組み

EU における臨床研究は、医薬品や医療機器など対象とする製品により異なる法令が定められている。EU 法には「規則 (Regulation)」(加盟国の法令を統一するために制定される法律。加盟国に直接の効力を持ち、各加盟国の国内法を必要としないもの) と「指令 (Directive)」(加盟国に一定の判断権限を与えた上で、加盟国が協調して実施すべき枠組みを提供する法律。各加盟国は指令の内容を国内法に置き換える必要がある。したがって、各加盟国の法令が完全に一致することはない) が存在する。現行では、医薬品、医療機器ともに「指令」が施行され、各加盟国は指令の内容を国内法に置き換えて規制を行っている。しかし、医薬品については 2014 年に「規則」が採択され (2018 年 10 月に施行予定)、医療機器についても 2017 年前半に「規則」が採択される予定であり、EU における臨床研究に関する規制の枠組みは大きな転換点を迎えている。医薬品、医療機器を用いた臨床研究の関係法令について以下に詳述する。なお、手術手技や行動療法など、医薬品や医療機器を用いない臨床研究は規制対象とはならない。

① 医薬品

EU における医薬品の臨床研究の規制に関する要件は臨床試験指令 (Directive 2001/20/EC) に規定されている。臨床試験指令は被験者保護と監視体制の調和を目指して施行されたもので、加盟国は同指令の内容を各国の法律、規則等に置き換えて施行している。規制対象となる臨床研究は 1 つ

以上の試験医薬品 (investigational medicinal products IMPs) を使用した臨床試験 (clinical trials) すべてであり、市販承認の有無や試験の実施主体による限定はない。なお、非介入研究 (non-interventional trials) については規制の対象外である。EU における医薬品の市販承認申請については、ヒトに用いる医薬品に関する指令 (Directive 2001/83/EC) に規定されているが、その中で、欧州経済領域 (European Economic Area EEA) で実施される医薬品の臨床試験は臨床試験指令を遵守して実施することが求められている。臨床試験指令を加盟国に適用する際の GCP および GMP のガイドラインとして、GCP 指令 (Directive 2005/28/EC) および GMP 指令 (Directive 2003/94/EC) が定められている。

臨床試験指令については、各国が少しずつ異なる制度を設けたため加盟国間の規制の整合性が阻害され、複数国が関与する臨床試験の実施が困難であるとの指摘があった。この限界を解消し、より整合性のとれた制度を目指して、2014 年 4 月に加盟国に直接実効される臨床試験規則

(Regulation/536/2014) (仮訳参照) が採択された。同規則にはすでに施行されている GCP 指令 (Directive 2005/28/EC)、GMP 指令 (Directive 2003/94/EC) からも条項を取り入れているが、これらの指令も規則の施行にあたって規則として改正される予定である。

臨床試験規則の主な目的は規制、管理のプロセスを統一化し国際共同研究の活性化を図ることにあり、統一様式での臨床試験の申請・登録、臨床試験の承認手続きの共通化、有害事象 (Adverse Events, AE) 報告の集約化 (EudraVigilance に集約される)、介入のリスクに基づいたアプローチ (低介入試験 (low-intervention clinical trials) の設定により、承認およびモニタリングのプロセスを簡略化) などの特徴がある。すでに市販承認された薬剤のオフラベル使用、広告目的の研究についても臨床試験に該当する場合は同様に規制対象となるが、この場合も、多くは低介入試験として扱われ承認の手続きは簡略化されることになる。

なお、医薬品に関する EU の関連法令およびガイドラインは EudraLex という法令集として欧州委員会保健衛生・食品安全総局のウェブサイトにもまとめられており、Volume 10 に医薬品の臨床試

験の関係法令およびガイドラインの一覧が掲載されている (URL:

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en)。2017 年 3 月現在で同サイトに掲載されている内容は現行の臨床試験指令に関連するものであるが、今後、臨床試験規則の施行に際してガイドライン等も改訂される予定である。臨床試験規則の施行に向けては、Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) という加盟国の代表者で構成されるボランティア組織が構成され、加盟国間での準備状況の整合性を高めるべく活動を行っている。

②医療機器

医療機器に関する臨床研究は、医療機器指令 (Directive 93/42/EEC) により規制されるが、心臓ペースメーカー等については能動埋込型医療機器 (Active Implantable Medical Devices (AIMDD)) 指令 (Directive 90/385/EEC)、体外診断用医療機器 (In Vitro Diagnostic Medical Devices (IVDMD)) については体外診断用医療機器指令 (Directive 98/79/EC) により別途規制される。

医療機器は医療機器指令の Annex IX に規定されたルールにより、人体への侵襲の程度によりリスクの低い順にクラス I、クラス IIa、クラス IIb、クラス III の 4 階級に分類され、階級に応じて適合性評価のプロセスが異なる。クラス I では原則として製造業者による自己認証が認められているが、クラス IIa 以上は加盟国の規制当局が承認した認証機関 (Notified Body (2017 年 3 月現在、EU 全体で 58 機関)) が適合性評価を行う。適合性評価の結果、当該医療機器が指令の要件を満たしていると判断された場合は、製造業者が適合宣言書を作成し、同機器に CE マークを付けることができる。適合性評価のプロセスとして、安全性と有効性の観点から臨床評価 (Clinical Evaluation) が行われる。臨床評価は文献情報等様々な観点から実施され、すべての医療機器で臨床試験が必要となるわけではないが、クラス III および埋込型医療機器については原則として臨床試験を実施することが医療機器指令 Annex X 1.1a に規定されている。臨床試験を含む臨床評価の実施要件については、医療機器指令第 15 条および Annex VIII、X に規定があるほか、同指令の施行にあたってのガイドライン (下記) が発行さ

れている。

- 臨床評価ガイドライン（製造業者および認証機関向け）：Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42 and 90/385
- 加盟国の規制当局向けの臨床試験通知の評価ガイドライン：Guidance document Medical Devices - Clinical investigation, clinical evaluation - Guide for Competent Authorities in making an assessment of clinical investigation notification - MEDDEV 2.7/2
- 臨床試験の重大な有害事例報告のガイドライン：Guidance document - Clinical investigation, clinical evaluation - Clinical investigations: serious adverse event reporting - MEDDEV 2.7/3
- 臨床試験ガイドライン（製造業者および認証機関向け）：Guidance document Medical Devices - Clinical investigation, clinical evaluation - Guidelines on Clinical investigations: a guide for manufacturers and notified bodies - MEDDEV 2.7/4

医療機器についても、医薬品同様に EU レベルの規則の施行に向けて準備が進んでいる。2017 年度中には現行の医療機器指令と能動埋込型医療機器指令が医療機器規則（Medical Device Regulation）に、体外診断用医療機器指令が体外診断用医療機器規則（IVDMD Regulation）にそれぞれ改正され、採択から数年後に施行される予定である。本改正は、より高いレベルでの安全性の確保、EU 域内の医療機器の流通の整備、近年の医療機器の技術・性能面の進歩への適応などを目的としたものであり、医療機器の臨床試験に関する規制も強化される見込みである。

（3）倫理委員会と倫理審査

EU の研究倫理に関する規定は、欧州評議会作成条約である、「生物学及び医学の応用に関する人権及び人間の尊厳の保護のための条約（人権及び生物学に関する条約 ETS No.164）」の 15-18 条により定められている。例えば、欧州委員会研究イノベーション総局は、研究・イノベーション資金助成プログラムである Horizon 2020 プログラムの申請者向けに研究倫理に関するガイドライン（Guidance: How to complete your ethics

self-assessment）を策定しているが、この中では人を対象とした研究について、ヘルシンキ宣言、人権および生物学に関する条約、および臨床試験規則の規定を遵守することが明記されている。

倫理委員会（Ethics committee）は、「各加盟国の法律に従ってその加盟国内で設置され、本規則の目的のために、非専門家、とりわけ患者又は患者団体の見解を考慮して意見を述べる権限を与えられた独立機関」として臨床試験規則に定義され、同 4 条に臨床試験について倫理委員会による審査と承認が必要であることが定められている。

倫理委員会が審査対象とすべき事項については、臨床試験指令第 6 条 3 項に試験の意義と重要性、リスクとベネフィットからみた試験の正当性、プロトコル、研究者および支援スタッフの適正、治験薬概要書、試験実施機関のクオリティ、インフォームド・コンセント、臨床試験による傷害や死亡に対する補償、研究者およびスポンサーの賠償責任保険、研究者や被験者が得る報酬や研究施設とスポンサーとの間の契約内容、被験者のリクルート方法などが挙げられているが、具体的な倫理委員会の機能や構成、審査プロセスについては、加盟国の責任で行われる。

倫理審査は各加盟国の倫理委員会において実施される。したがって、いずれかの国で承認された研究でも別の国では承認されない可能性もある。臨床試験規則では、臨床試験の承認までの期間を短く設定しているため、各加盟国では、倫理委員会と倫理審査に関する体制整備が急務となっている。

（4）被験者保護

被験者保護については臨床試験規則第 5 章（第 28-35 条）に規定される。

<インフォームド・コンセント>

臨床試験規則第 29 条はインフォームド・コンセントの手続きの他、被験者に提供すべき情報の内容について下記のように規定している。

(a) 被験者又はその法定代理人がその情報によって以下の事項を理解することができる。

- (i) 臨床試験の性質、目的、利益、影響、リスク及び不便さ
- (ii) 自身の保護に関する被験者の権利及び保証、とりわけ参加を拒否する権利、並びに結果として損害を被ることなく、及び根拠を提供する必

要なしに臨床試験からいつでも離脱する権利

(iii) 臨床試験が実施される条件（臨床試験への被験者の予定参加期間を含む）

(iv) 考えうる代替治療（臨床試験への被験者の参加が打ち切られた場合のフォローアップ措置を含む）

(b) 非専門家にとっても分かりやすく、簡潔で、明確にして関連性があり、理解可能である。

(c) 関係加盟国の法律に従い適切な資格を有する治験チームのメンバーにより、事前のインタビューにおいて提供される。

(d) 第76条1項にいう適切な被害補償制度についての情報を含む。

(e) EU試験番号及び第6項に従った臨床試験結果の利用可能性についての情報を含む。

また、低介入の集団試験（cluster trials）については、一定の条件を満たす場合に限り簡略化した方法でインフォームド・コンセントを取得することができる（第30条）。この他、被験者が同意能力を欠く者（第31条）、未成年者（第32条）、妊婦または妊産婦（第33条）である場合、ならびに緊急を要する臨床試験（第35条）においてのインフォームド・コンセントの手続きについても定められている。

<プライバシーの保護>

肉体的及び精神的な健全性、プライバシーならびにデータ保護指令（Directive 95/46/EC）に従った自身に関するデータの保護に対する被験者の権利が守られていることが、臨床試験規則第28条に定められている。プライバシー保護を規定する法的枠組みとしては、データ保護指令に替わるものとして一般データ保護規則（General Data Protection Regulation, Regulation 2016/679）が採択されており、2018年5月に施行される予定である。

<安全性報告>

臨床試験規則において、研究者からスポンサーへの有害事象（Adverse Events, AE）および重篤な有害事象（Serious Adverse Events, SAE）の報告（第41条）、スポンサーから欧州医薬品庁への予期せぬ重篤な副作用（Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR）の報告（第42条）などについて規定されている。スポンサーからの欧州医薬品庁への報告は遅滞なく電子的に行うこととされており、安全性情報のデータベ

ースを整備することが定められている。なお、安全性報告については同規則のAnnex IIIに報告項目等の詳細が掲載されている。

<補償制度>

加盟国は、被験者が当該臨床試験への参加に伴って被った損害（damage）に対し、補償制度を整備することが定められている（臨床試験規則第76条）。補償については保険またはそれと同等の方法で行い、スポンサーおよび研究者はこの制度を利用することとされている。また、低介入臨床試験で既存の補償制度の対象となっている場合には、上記の制度を追加適用すべきではないとされている。

（4）利益相反

利益相反（Conflict of Interest, COI）について、研究者およびスポンサーに対してのEUレベルの関係法規、管理指針は存在しない。ただし、倫理委員会の委員や規制当局の評価担当者等、臨床試験の評価に関与する者については、利益相反がなく、関与するスポンサー、試験実施施設、研究者、臨床試験への資金提供者と無関係であることと定められている（臨床試験規則第9条）。例えば欧州医薬品庁の専門委員については、競合する利害（Competing Interests）について金銭的な利害だけでなく、製薬企業との関係や研究者やスポンサーとの関係についても報告することが義務付けられており、個々の委員の情報がウェブサイトで公開されている（情報は毎年更新される）。

（5）臨床試験登録制度

臨床研究で使用する医薬品の情報については、人用および動物用薬品の認可手続きと監視、並びに医薬品庁の設立に関する規則（Regulation No.726/2004）第57条に定められるとおろすべて登録しなければならない。

医薬品の臨床試験については現行では、試験開始前にEU Clinical Trial Register (EU-CTR)に登録し、試験に固有に割り振られるEudra CT番号を取得ことが求められる。登録対象となる臨床試験は、1) EUまたはEEAで実施される成人を対象としたPhase 2-4の臨床試験のすべて、および2) EU内で実施される小児を対象とした臨床試験のすべて（小児臨床試験計画（PIP）参加研究、市販承認申請取得者（MAH）がスポンサーとなりEUで市販承認された医薬品を用いる小児の臨床試験は、EU外のものも含まれる）であ

る。スポンサーから申請された情報を、加盟国の規制当局が、許認可情報、倫理委員会の意見（結果のみで詳細は含まない）、試験終了時の情報を追記し、登録する。EU 以外で実施される臨床試験の情報は、責任企業／団体により提供される。試験の結果に関する情報は、スポンサーにより提供される。なお、非介入研究、および介入研究であっても、医療機器、手術法、行動療法など医薬品以外の臨床試験については、登録対象とならない。

臨床試験の登録内容は原則公開だが、患者情報など公開が免除されるものもある。販売に関する機密情報も公開の免除の対象になりうるが、社会的な必要性が上回る場合は公開されることもある。EU-CTR は WHO のプライマリレジストリとしても機能しており、登録された情報は WHO のデータベースに転載される。臨床試験規則の施行にあたっては、EU ポータルと呼ばれる、登録、申請、安全性報告などを一括するポータルサイトの運営が条件となっており、規則施行後は EU-CTR も EU ポータルに移行する。

医療機器のデータベースとして、European Databank on Medical Devices (EUDAMED) が医療機器指令の規定により設置され、製造業者や医療機器および承認に関する情報、監視手続きのデータの他、臨床試験のデータも登録される。EUDAMED は一般公開されておらず、加盟国の医療機器の規制当局と欧州委員会の管轄部門のみがアクセス可能となっている。

2. ベルギー

(1) 規制機関とその役割

ベルギーの規制当局は連邦医薬品庁 (Federal Agency for Medicines and Health Products, FAMHP) であり、医薬品および医療機器の品質、安全性、効果について監督する。研究開発 (R&D) 部門が医薬品および医療機器の臨床研究の承認、モニタリングを担当する。EU 臨床試験規則施行後は第 83 条に規定される加盟国のコンタクトポイントとなる。

(2) 法的規制の枠組み

EU 臨床試験指令 (2001/20) を国内法に取り入れた Law dated 7th May 2004 が主要な法令である。Royal Decree dated 30th June 2004 が医薬品を用いた臨床試験に関する施行規則に相当す

る。非介入研究は対象外であり、市販承認目的の有無による規制の違いはない。未承認薬の使用は臨床試験の範囲内で行われることが多い (Royal Decree of 25 April 2014 amending the Royal Decree of 14 December 2006)。

ベルギーでは臨床試験規則の施行を見据えて、Law dated 7th May 2004 の改正案が策定されているが、その施行に先立ち、法体系はそのまま、臨床試験規則施行後の運用を試行するパイロットプロジェクトが実施されている。これにより、所轄当局の審査と倫理委員会の審査が平行して独立に実施され、最終的には国としての「1つの意見」としてまとめられる。

医療機器の臨床研究については、EU 医療機器指令を国内法に取り入れた Royal Decree dated 18th March 1999 などにより規定される。CE マーク未取得の医療機器を用いる場合または CE マーク取得済みの医療機器を別の用途で用いる場合は、FAMHP への届出が必要である。クラス III またはクラス IIa, IIb で埋込型の機器や侵襲が長期に及ぶ機器は、試験開始前に届出が必要である。

(3) 倫理委員会と倫理審査

Law dated 7th May 2004 および、倫理委員会に関する規則である Royal Decree dated 4th April 2014 に規定される。医療機関や研究機関に倫理委員会が設置される。一定の基準を満たし、多施設共同研究の審査・承認を実施できる調整倫理委員会 (Coordinating ethics committees) と各研究施設に設置される一般の倫理委員会がある。この他に College と呼ばれる中央委員会が存在し、倫理委員会の認証および調整を行っている。中央委員会は、それ自体が臨床試験の倫理審査は行わないが、倫理委員会の構成員の利益相反マネジメントなどを行う。

研究者は規制当局と倫理委員会に別々に申請を提出し、それぞれが独立に審査される。臨床試験規則の施行後は、独立に判定しつつも最終的には国として1つに意見をまとめて報告する必要がある。規制機関と倫理委員会は情報共有する。スポンサーが規制機関に申請、研究者が倫理委員会に申請する。

EUR 施行後は、研究者の所属機関以外の機関の倫理委員会が審査することになる。現在、規制当局と倫理委員会が情報共有しているが、今後は College を通じて行うことになる可能

性がある。

(4) 被験者保護

<インフォームド・コンセント>

Law dated 7th May 2004 の 4 条-9 条に定められている。またインフォームド・コンセントのテンプレートが倫理委員会により作成されている

Circular 604。

<プライバシーの保護>

プライバシー法 (Privacy Act) により規制される。

<安全性報告>

AE 報告、SAE 報告が Law dated 7th May 2004 第 27 条、第 28 条にそれぞれ規定されており、SUSAR 報告については、Royal Decree dated 30th June 2004 第 IV 章第 6 条に、規制当局と倫理委員会に報告することが記載されている。

⑤ 補償制度

研究開始前に賠償責任保険に加入することが Law dated 7th May 2004 第 29 条に規定されている。

(5) 利益相反

研究者とスポンサーの間の金銭的な協定については開示が必要であり、倫理審査の対象となる。EudraCT システムにより開示されるが、規制当局が積極的に公開することはない。臨床試験規則の施行後も、開示請求があれば開示することになる。倫理委員会の委員の利益相反の管理の必要性については、Law dated 7th May 2004 の第 11 条 2 に定められている。

(6) 臨床研究の登録

現行では、医薬品に関する臨床試験のみ EU-CTR に登録する。医療機器その他については登録制度はない。

3. ドイツ

(1) 規制機関とその役割

ドイツの臨床試験の規制当局は、パウル・エールリヒ研究所 (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) と連邦医薬品医療機器研究所 (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) の 2 機関である。規制当局が 1 機関に統一されていないのは歴史的背景に由来するが、各機関の管轄は医薬品法 (Arzneimittelgesetz, AMG) により明確に規定されている。PEI は血清、ワクチン、血液製剤等を所管し、それ以外の医薬品、医療機器は BfArM が所管する。先端医療医薬品

(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) も種類に応じてこれらの機関が所管するが、食品や化粧品は管轄外である。

(2) 法的規制の枠組み

臨床試験を規制する法的枠組みは、医薬品と医療機器により大きく分けられる。医薬品の臨床試験は、医薬品を規定する AMG の第 6 章「臨床試験における被験者保護」(第 40 節-第 42b 節) に規定される。この他に、GCP の実施に関する GCP 規則 (GCP-Verordnung, GCP-V) が定められている。医療機器の臨床試験は医療機器法

(Medizinproduktegesetz, MPG) により規定され (第 19 節-第 24 節)、この他に医療機器臨床試験規則 (Medizinprodukte-Klinische Prüfungsverordnung, MPKPV) と医療資料情報機構規則 (Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Medizinprodukte des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDIV) が定められている。また、個人情報の保護、データ管理については連邦データ保護法に定められている。医薬品や臨床機器を使用しない臨床研究は法的な規制の対象とはならないが、ドイツ医学会による「医師の行動規範」

((Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (Stand 2015)) の第 15 条に研究に関する行動規範が定められている。なお、市販承認目的の有無、公的助成金の取得の有無は規制に影響しない。

ドイツでは、医薬品、医療機器ともに臨床試験の開始にあたって、倫理委員会の好意的な意見 (favorable opinion) と規制当局の承認が必要である (医薬品 : AMG 第 40 節 (1)、医療機器 : MPG 第 20 節 (1))。

(3) 倫理委員会と倫理審査

ドイツの倫理委員会は州レベルの規則で規定されている。現在、16 の州と大学病院に約 50 の倫理委員会が設置されている。現行では研究責任者の所属する州の倫理委員会が審査を担当しているが、今後は倫理委員会をランダムに振り分けられることになる。倫理審査の要件については、AMG 第 42 節、MPG 第 22 節に定められている。なお、倫理委員会の審査や手続きの整合性を高める目的で、連邦レベルの医療倫理委員会ワーキンググループが組織されており、定期的な意見交換等

が行なわれている。

(4) 被験者保護

<補償制度>

被験者保護については、ICH-E6に準拠する形でGCP-Vに定められている。また、損害補償については、被験者1名に対して500,000ユーロ以上の保険への締結が義務付けられておりAMG、MPGそれぞれに明記されている。

(5) 利益相反

臨床試験に従事する研究者の利益相反について、明確な法的な規定はない。上述の「医師の行動規範」の第15条(2)に研究結果を出版する際に、医師とスポンサーとの利害関係について開示することが定められているが、金額等の詳細な規定はない。また、倫理審査委員会の審査基準に含まれている場合もあると考えられるが、少なくとも連邦レベルでの統一された指針は作成されていない。

一方で倫理委員会の委員の利益相反の開示については、連邦レベルの規則が定められたが、未施行である。規制当局については、医薬品を所管する部門の職員は過去5年間の金銭的利益相反の開示が義務付けられているが、医療機器を所管する部門には同様の規定はない。

(6) 臨床試験登録制度

医薬品の臨床試験はEU-CTRへの登録が必要である。臨床試験に用いた医薬品情報に関する書類(API)の提出も必要だが、これについては、機密情報として内部で管理され、情報が他機関と共有あるいは一般公開されることはない。医療機器の臨床試験については、スポンサーが申請時にDIMDIデータベース(一般公開はされていない)に登録することが定められており、登録すると自動的にEUDAMEDにも登録される。この他にWHOのプライマリレジストリとして、Deutsche Register Klinischer Studien(DRKS)が存在するが、登録にあたっての法的な規制はない。

4. フランス

(1) 規制機関とその役割

フランスの臨床試験の規制当局は、国立医薬品・医療用品安全管理機構(Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ANSM)である。ANSMは、医薬品、医療機器、美容用品等の評価、試験、製造などに関

する決定、医薬品の販売許可の交付、医薬品等のリスク監視や医薬品のリスク・ベネフィット評価などを主な任務とする。

(2) 法的規制の枠組み

フランスの臨床試験に関する法令は公衆衛生法典(Code de la Santé Public : CSP)第1部第1編第2章「生物医学研究(Recherches impliquant la personne humaine)」にまとまっている。フランスでは2011年の食欲抑制剤ベンフルオレックス(商品名Mediator)の副作用による薬害事件以降、臨床試験に対する規制が厳格となっており、被験者保護と薬物監視の強化の観点などから、2012年の改正法(loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine、通称ジャルデ法)に代表される大規模な法改正が実施され、2016年11月に施行されている。この法改正では規制対象となる「研究」が再定義され、これまでは主に介入研究のみが規制対象であったのに対して、現行では人が関わるあらゆる研究が対象となり、以下の3区分に分類し規制手続きの差別化をはかっている(第L.1121-1条)。

1. 通常の医療では正当化できない介入を伴う介入研究
2. 軽微なリスクおよび拘束しか伴わない介入研究(具体的なリストは保健大臣がデクレ(命令)により定める)
3. 実施する行為および使用する製品がすべて通常の使用の範囲内で行われ、リスクや拘束を伴わない非介入研究

なお、医薬品や医療機器等、使用する製品の種別や市販承認目的の有無によらず、同法が適用される。

上記1に該当する研究は、研究開始に先立って人保護委員会(倫理委員会に相当、後述)の好意的な意見(favorable opinion)と規制当局であるANSMの承認が必要となる。これに対して、上記2または3に該当する研究は、人保護委員会の好意的な意見を得られれば、規制当局への申請を行わずに研究を開始することができる(第L.1121-4条)。

(3) 倫理委員会と倫理審査

フランスの倫理委員会は人保護委員会(Comité de Protection des Personnes, CPP)と呼ばれる。CPPは公法上の法人格を有する委員会であり、フ

ランス全国に約 40 の CPP が設置されている。今回の法改正では CPP の権限が強化され、法に規定されるすべての研究について CPP が審査を行うことになった。また、全国の CPP の連携・調整を行う取りまとめ機関として、全国レベルの委員会 (Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, CNR) が設置された。以前は CPP の管轄地域単位で審査が実施されていたが、現行では申請された研究プロトコルを CNR が各地の CPP にランダムに振り分けて審査を実施している。CPP が研究の妥当性について審査し意見を下すポイントについても、被験者保護、インフォームド・コンセント、複数の臨床試験への同時参加の禁止、ベネフィットとリスクおよび期待される結果から判断される研究の適切性、研究者の資質、被験者の参加報酬など、具体的な項目が挙げられている(第 L.1123-7 条)。

(4) 被験者保護

<インフォームド・コンセント>

第 L.1122-1 条に被験者に対する情報提供および同意の取得が規定されている。研究の目的、方法、期間、期待される結果、CPP の意見などの情報提供が上記のすべての研究区分に対して義務づけられている。一方、同意の取得については、区分 1 の研究では、情報提供後の書面による同意が必要とされるが、区分 2 の研究では同意のみ(書面は不要)が必要であり、区分 3 の研究では本人の反対がないことが必要(オプト・アウト方式)となっている。同条には、緊急の状況下で同意が得られない場合、被験者の同意能力が制限されている場合、未成年者の場合についても規定されている。

<プライバシーの保護>

被験者の個人情報保護についてはデータの保護に関する法律 (Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés) により規定される。なお、従来、研究に関する情報保護については「情報処理と自由に関する全国委員会 (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL)」により別に審議されていたが、現行では CPP が一括して審議する体制となっている。

<補償制度>

上記区分 1 および区分 2 の研究については、スポンサー(プロモーター)は臨床試験の開始前に

保険に加入することが義務付けられている。

(5) 利益相反

臨床研究における研究者の利益相反については、法令による明確な規定はないが、医療従事者の行動規範を規定する第 L.4113-6 条に、研究目的で企業等から資金援助を受ける場合の契約締結に関する要件が定められている。なお、CPP の委員については、利益相反について開示すべきことが、第 L.1123-1 条に定められている。

(6) 臨床試験登録制度

国レベルの臨床試験登録制度は存在しない。

5. オランダ

(1) 規制機関とその役割

保健省 (Ministry of Health, Welfare and Sport, VWS) 管轄の 3 つの独立機関が臨床研究の規制に関与している。

①人を対象とする研究中央委員会 (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, CCMO) : 医薬品の臨床試験の規制当局だが、オランダでは他の欧州諸国と異なり倫理委員会

(METC) が臨床試験の安全性についても審査するため、規制当局としての機能は限定的である。CCMO の主な機能は、1) 倫理委員会の認証と監督、2) 倫理審査結果への異議申し立ての受付(倫理委員会の審査内容を評価し、必要に応じて再審査を行い CCMO として最終審査を下すこともある)、3) 特定の臨床試験の審査である。

②医療評価委員会 (Medical Evaluation Board, MEB) : 医薬品の市販承認および市販後の安全監視 (pharmacovigilance) を担当する。

③医療観察局 (Inspectie voor de Gezondheidszorg, IGZ) : 保健医療サービス全般の質の管理や関係機関の法令遵守に関する監督を行う。医薬品の臨床試験については規制当局である CCMO の法令遵守状況を監督する。また、CE マーク未取得の医療機器を扱う臨床試験の監督を行う。

(2) 法的規制の枠組み

EU 臨床試験指令の要件を国内法に取り込んだ医学研究(被験者)法 (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, WMO) が臨床研究を規定する主要法令である。臨床試験指令が医薬品の臨床試験に範囲を限定しているのに対して、WMO は Division 1,

Section 1.1 で臨床試験 clinical trial を「人が治療を受ける、または特定の行動手法に従うことを求められる医学研究」と定義しており、医薬品に限らずあらゆる臨床研究が規制の対象となる。質問紙などで状態を評価しその後のフォローアップを行うような研究も臨床研究として同法の対象となる。ただし、治療のみを意図して行われる行為は臨床研究とはみなされない（同 Section 1 の 2）。また、Population Screening Act および Embryo Act により規定される一部の臨床試験は同法の規制対象とならない。

医療機器については、医療機器法（Wet op de medische hulpmiddelen, WMH）と、同法に関連した医療機器規則（Besluit medische hulpmiddelen, BMH）により規制され、BMH の Section 13 に EU 医療機器指令（Directive 93/42/EEC）に準じた臨床試験の規定がある。販売承認が得られていない（CE マーク未取得、または CE マーク取得済みだが異なる用途で使用される）医療機器を扱う臨床試験を実施する場合は、製造業者は規制当局である IGZ に届け出る必要がある。また、研究者が承認されていない方法で医療機器を研究に使用することも禁じられている。

医療機器指令の Annex X の Section 2 に定められた目的以外で、CE マーク未取得の医療機器を提供することは禁じられている。そのため研究者主導で CE マーク未取得の医療機器を用いた研究を遂行することはできない。

（3）倫理委員会と倫理審査

CCMO による認証を受けた倫理委員会または CCMO のみが倫理審査を行うことができる

（2017 年 3 月現在 23 の倫理委員会が認証されている）。認証基準は WMO に規定される。全ての研究者は研究倫理に関するコースを受講し認証を得る必要がある。倫理委員会は申請された研究を審査し、その結果を CCMO に対して報告する。CCMO は倫理委員会に適切な専門家が揃っているか評価する。臨床研究を実施する研究者は、倫理委員会に所定の様式を提出し審査を受ける。この内容うち WHO のレジストリにより規定される 20 項目は公開される。ただし、公開は義務ではなく、研究者が拒否すれば公開されない。複数の施設で行われる研究の場合、代表となる 1 つの施設の倫理委員会の判断が他の施設においても適用

されるため、複数の倫理委員会で審査されることはない。倫理委員会の標準実施要領（SOP）が作成されており、各委員会の委員長は年に 2 回集まり、委員会間の整合性を高める試みがある。

倫理委員会の裁量権が強い反面、倫理委員会の構成により、不十分な審査で研究が認可されることがある。特に、医療機器に関する技術系の専門家が不足しているため、医療機器の研究の許認可が甘くなる可能性がある。

研究プロトコルや、インフォームド・コンセントを得る上での情報提供文書について、倫理委員会の判断を監視し必要に応じて IGZ が修正を求めることが可能である。

（4）被験者保護

<インフォームド・コンセント>

WMO の Section 6 に被験者に提供すべき情報の内容および同意取得の方法などが規定されている。未成年は両親の署名が必要であり、12 歳以上は本人の署名も必要となる。同意の取得が困難な被験者の場合は配偶者、19 歳以上の子供、または法的に認められた親族が署名する。

<プライバシーの保護>

被験者のプライバシーを最大限尊重することが研究者の責務として WMO の Section 12 に定められている。また、臨床試験のデータ保護については個人データ保護法（Wet bescherming persoonsgegevens）に規定される。

<安全情報報告>

SUSAR および SAE はスポンサーから倫理委員会と CCMO に対して報告される。WMO の Section 13o から 13q に安全情報報告に関する研究者、スポンサー、ならびに関係当局の責務が規定されている。

<補償制度>

医学研究の被験者はすべて被験者用の保険に加入することが義務付けられている（WMO の Section 7 およびこれに関する規則に規定）。ただし、被験者に対してリスクがないと倫理委員会が判断した場合は、保険加入は免除される。医療機器については上記に加えて製造業者の保険加入が義務付けられている（BMH）。

（5）利益相反

研究者の利益相反に関しては、臨床試験の申請書に含まれる履歴書および研究助成の情報等から評価する。申請書に過去 5 年間の利益相反に関

する項目があるが、詳細について記載は求められない。研究者とスポンサーの間の利益相反については、スポンサーの責任であり、審査の対象はならない。

CCMO および倫理委員会の委員は行動規範に従って利益相反について開示することが求められる。オランダ保健省の職員は 50 ユーロ以上の金品は受け取ることができない。

(6) 臨床試験登録制度

臨床研究を実施する研究者から倫理委員会に提出された様式に記載された内容は、国内のデータベースに登録される。この内容うち WHO のレジストリにより規定される 20 項目は公開される。ただし、公開は義務ではなく、研究者が拒否すれば公開されない。

医薬品に関する臨床研究については、CCMO を通じて EU-CTR に登録される。CCMO が管理運営する、ToetsingOnline というポータルサイトを通じて ABR フォームと呼ばれる申請書式をオンラインで入力し申請する(URL:

https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_web.nsf/CCMO.xsp?page=home)。医薬品の臨床試験の場合は、EU-CTR に登録するための XML ファイルも同時にアップロードする。この段階で全ての情報は CCMO のデータベースに登録されるが、公開はされない。その上で、WHO の定める 20 項目と臨床試験のサマリー、および倫理委員会の判定結果が CCMO-Register として公開される。試験結果も公開されるが、研究者が公開を拒否した場合は公開されない。

なお、オランダには WHO のプライマリレジストリとして、The Netherlands National Trial Register が存在するため、現行では、CCMO のレジストリの内容は WHO の ICTRP には提供されていない。また、研究者はプライマリレジストリと CCMO の両方に登録する必要がある。将来的に統合し、CCMO のレジストリをプライマリレジストリとする方向で議論が進んでいる。

EU 臨床試験規則の施行後は、該当する臨床試験については EU ポータルへの登録となる。その場合、オランダ国民へのオランダ語での情報提供に限界が生じるため、オランダ語で運用される国内のレジストリを存続する方向で検討されている。

6. 英国

(1) 規制機関とその役割

医薬品・医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) : 保健省の執行機関であり、MHRA 規制センター (Regulatory Centre)、臨床研究データリンク (Clinical Practice Research Datalink, CPRD)、国立生物製品基準規制機構 (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC) の 3 組織で構成される (以下 MHRA 規制センターを MHRA とする)。MHRA はすべての医薬品、医療機器、血液製剤を所管する英国の規制当局であり、その 1 部門である臨床試験ユニット (Clinical Trials Unit, CTU) は医薬品の臨床試験申請の審査を行い臨床試験承認 (Clinical Trial Authorisation: CTA) を与えるほか、安全性情報の評価を行う。

(2) 法的規制の枠組み

英国における臨床試験は、医薬品や医療機器など対象とする製品により異なる法令が定められている。医薬品の臨床試験を規制する法令は、EU 臨床試験指令 (Directive 2001/20/EC) を国内法に置き換えた臨床試験規則 (Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations, Statutory Instrument No. 1031 (2004), Amendment (SI 2006/1928)) である。

すべての臨床試験 (下記の非介入研究を除く) は実施前に倫理委員会 (Ethics Committee) の好意的意見 (favourable opinion) が必要である。これに対して、非介入研究 (non-interventional trials) の場合は規制当局の承認の取得は不要だが、後述のように倫理審査は必要となる。非介入研究は販売承認を得た医薬品を使用する研究であり、かつ以下の (a) から (e) のすべてを満たすものと定義される (SI 2004/1031 の Part 1 の 2)。

(a) 医薬品は承認された条件にしたがって通常の方法で処方されること

(b) 特定の治療法への患者の割り付けが臨床試験のプロトコルに事前に定められていないこと

(c) 特定の医薬品を処方することの判断と患者を研究対象とすることの判断が独立であること

(d) 研究対象となる患者に対して、研究対象とする治療法の範囲内で通常実施されるもの

以外の診断またはモニタリングの処置を行わないこと

(e) 研究により発生したデータの分析は疫学的な手法を用いて行うこと

したがって、承認済みの医薬品の適用外使用の臨床試験は、臨床試験として事前の承認が必要となる。

医療機器については Medical Devices Regulations (2002), Medical Devices (Amendment) Regulations 2008 No 2936 により規制される。

(3) 倫理委員会と倫理審査

英国では臨床試験に限らず、当該研究が保健医療またはソーシャルケアの分野の「研究 (research)」に該当する場合は研究倫理委員会 (Research Ethics Committees, RECs) に申請し審査を経た上で承認(「好意的な意見」を得ること)が必要となる(なお、組織バンク(バイオバンク)または既存のデータベースを利用した研究については必ずしも必要とはならない。倫理委員会の承認が必要となる「研究」の範囲については、Integrated Research Application System (IRAS)のプロジェクト振り分け用質問2に一覧が掲載されている)。また、国民保健サービス

(NHS)の施設で研究を実施する場合は、当該施設の研究開発部門の管理承認(損害補償手続きを含む)を得る必要がある。

RECは、保健省の独立機関である医療研究機構(Health Research Authority, HRA)の認証を得て設置される。HRAは、審査プロセスの標準化に向けて、全国のREC(NHS内のREC、遺伝子治療諮問委員会(Gene Therapy Advisory Committee, GTAC)、イングランドソーシャルケア研究倫理委員会)を対象に標準実施要領(Standard Operating Procedures for Research Ethics Committees, REC SOPs)を作成している(報告書作成時の最新版はVersion 7.2 January 2017。なお、防衛省研究倫理委員会は別にSOPを作成しているが同様の内容である)。

倫理審査は、従来各研究機関等のRECが個別に実施していたが、イングランドでは2016年以降、IRASのポータルサイトを通じてHRAに電子申請する体制となった(HRA Approvalと呼ばれる)。これにより、倫理審査はイングランド国内で集約化され、NHSの研究開発部門の管理承

認も一括して得られるようになった。なお、本体制は、EU臨床試験規則の施行を見据えた臨床試験承認プロセスの統一化の第一歩としても位置づけられている。なお、医薬品の臨床試験を実施する場合は、HRAの承認だけでなく、上述のとおり規制当局であるMHRAの承認を別に得る必要がある。

(4) 被験者保護

<インフォームド・コンセント>

医薬品の臨床試験におけるインフォームド・コンセントについては、SI 2004/1031のSchedule 1に同意の要件が定められている。HRAは同規則に関するインフォームド・コンセントの解説文書「臨床試験におけるインフォームド・コンセント」を作成し、未成年者や同意取得が困難な成人に対するインフォームド・コンセントや緊急時のインフォームド・コンセントについての指針を示している。この他、同意文書および参加者情報シート(Participant Information Sheet, PIS)の作成について、HRAによるオンラインガイダンスが準備されており、同意文書やPISのサンプル書式も提供されている

(<http://www.hra-decisiontools.org.uk/consent/index.html>)

<プライバシーの保護>

個人が特定可能な臨床試験の記録については、データ保護法(Data Protection Act 1998)および秘密保持に関する法令の要件を遵守して保護すべきことが、SI 2004/1031のSchedule 1, Part 2に定められている。

<安全性報告>

SI 2004/1031 Part 5 医薬品安全性監視

(Pharmacovigilance)において、有害事象報告に関するスポンサーおよび研究者の責務が規定されている。ICH E2B 臨床安全データマネジメントに従って有害事象を報告する。英国ではeSUSARというオンラインシステムを通じてスポンサーはMHRAと倫理委員会に対してSUSARを報告する。ICH E2Fに従って年次の治験安全最新報告を提出する。一連の安全性報告については、MRC/DH joint project to codify good practice in publicly-funded UK clinical trials with medicinesにまとめられている。

<補償制度>

医薬品の臨床試験においては研究者またはス

ポンサーの過失を補償する保険または補償が要件とされており、倫理委員会の審査対象となる (SI 2004/1031 Section 15)。

(5) 利益相反マネジメント

SI 2004/1031 規則第 15 (5) によると、倫理委員会が考慮すべき項目として研究者と被験者に対する報酬や補償の金額等が挙げられており、倫理委員会への申請書に含めるべき項目として、研究責任者および個々の研究者の利益相反が挙げられている (SI 2004/1031 Schedule 3) が、報告内容の詳細については規定がない。IRAS の申請フォームでも利益相反の申告が必要だが、費目や金額等の詳細についての規定はない。

法的拘束力はないが、General Medical Council の医師を対象とした研究ガイダンス「Good Practice in Research」には、利益相反の開示義務や研究上の判断が利害関係により影響されてはならない旨について記載されている。また、国立研究倫理諮問委員会 (National Research Ethics Advisors' Panel, NREAP) により作成された倫理委員会向けの利益相反・競合利害のガイドライン (NREAP/04) では、「金銭的あるいはそれ以外の潜在的な競合利害 competing interest を認めたとしても、他に重大な倫理的問題がなければ、それだけで自動的に批判的意見

(unfavourable opinion) を出すべきではない」と推奨されている。その上で、倫理委員会のとりうる対応として、研究者の金銭的およびその他の利害関係の公開、研究管理やモニタリングの独立性の向上、利害関係の終結、重大な利益相反がある研究者のプロジェクトからの除外などが挙げられている。

(6) 臨床試験登録制度

臨床試験の登録について、英国独自のレジストリは存在せず、医薬品については EU-CTR に、医療機器については EUDAMED に登録される。

7. 米国

(1) 規制機関とその役割

食品医薬品局 (US Food and Drug Administration, FDA) : 公衆衛生の保護および向上を目的とする保健福祉省所管の連邦政府機関であり、医薬品、生物製剤 (ワクチン、血液製剤等)、医療機器、化粧品を食品の規制を管轄する。根拠法は連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal

Food, Drug, and Cosmetic Act: FFDC) である。

(2) 法的規制の枠組み

臨床研究に関する法令は、医薬品 (生物製剤を含む) を扱う研究と医療機器を扱う研究により大きく分けられる。また被験者保護を中心とする倫理委員会 (Institutional review board: IRB) の審査については、連邦政府機関による助成の有無により扱いが異なる。

① 医薬品 (生物製剤を含む)

連邦規則集 (Code of Federal Regulations, CFR) Title 21 Part 312 (21 CFR 312) Investigational New Drug Applications (新薬臨床試験許可申請) : FDA の承認が得られていない生物製剤を含むすべての医薬品 (先進医薬品も含まれる) および FDA の承認が得られた医薬品の適応外使用については、研究の実施にあたり FDA の許可が必要となる。適応外使用については、一定の条件を満たす場合は IND が免除される (21 CFR 312.2)。この他、重篤かつ生命を脅かす疾患に対する医薬品については優先審査プロセスが規定されている (21 CFR 312.80 サブパート E)

② 医療機器

21 CFR 812 Investigational Device Exemptions

(治験医療機器に対する一部規則の適用免除) : FDA の市販承認の有無によらずあらゆる医療機器を用いた臨床研究が規制対象となるが、診断機器の研究については免除される (21 CFR 812.2)

FDA が管轄する医薬品や医療機器を扱わない臨床試験 (例: 手術手技や認知行動療法などに関する臨床試験) は FDA による規制対象とはならないが、連邦政府の助成を受けた研究については、FDA の所管によらずコモン・ルール (後述) による規制対象となり、倫理委員会 (米国では Institutional Review Board, IRB) による審査が必須となる (後述)。

FDA が管轄する医薬品等も扱わず、連邦政府の助成も受けていない研究については、連邦レベルの規制対象とはならないが、州による規制の対象となることもある。ただし、連邦認証 (Federal wide Assurance FWA) を得た機関については、連邦政府の助成を受けていない研究を含むすべての研究に対してもコモン・ルールを適用することが可能である。現状では、約 1/3 の機関はすべての研究に対してコモン・ルールを適用している。

研究を目的としない診療行為に関しては、承認

された医薬品、医療機器については医師の裁量で使用可能である。臨床研究に用いられる場合は上記の法の規制対象となる。

21 CFR 312 サブパート D および 21 CFR 812 サブパート E にスポンサーと研究者の責務について規定されている。例えば、臨床試験遂行にあたり故意に規則遵守違反を行なった場合、規則違反を繰り返した場合には、FDA が管轄する医薬品等を用いた研究の実施資格が剥奪される。

規制当局ではないが、国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) は米国の臨床研究に対する主要な助成機関として、臨床研究の規制に関する様々な指針等を示している。2016年には、臨床研究の質の向上と効率化を目指して、臨床研究の管理改革 (Stewardship Reforms) を発表した。改革の内容には、NIH による臨床試験の研究助成を受ける研究者を対象とした GCP 教育や単一 IRB での倫理審査、臨床試験登録に関する法改正などが含まれており、2017年1月から実施されている (図1)。

- Policy on Good Clinical Practice Training for NIH Awardees Involved in NIH-funded Clinical Trials (NOT-OD-16-148)
- Policy on Funding Opportunity Announcements (FOA) for Clinical Trials (NOT-OD-16-147)
- Clinical Trials Registration and Results Information Submission (42 CFR 11)
- Final NIH Policy on the Use of a Single Institutional Review Board for Multi-Site Research (NOT-OD-16-094)
- NIH and FDA Request for Public Comment on Draft Clinical Trial Protocol Template for Phase 2 and 3 IND/IDE Studies (NOT-OD-16-043)

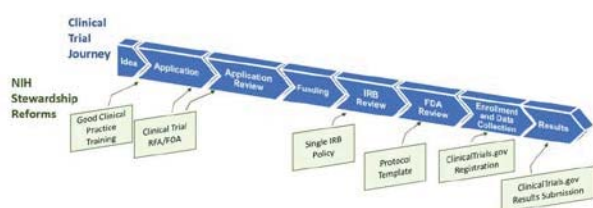


図1 Clinical trials journey and NIH stewardship reforms

<https://nexus.od.nih.gov/all/2016/09/16/clinical-trials-stewardship-and-transparency/>

(3) 倫理委員会と倫理審査

研究倫理についてはコモン・ルール(45 CFR 46 サブパート A) により被験者保護の観点から規制され、保健福祉省被験者保護局 (Office for Human Research Protections, OHRP) が管轄機関となっている。コモン・ルールには倫理委員会 (Institutional Review Board IRB) の機能についても定められている。IRB の審査プロセスについては、連邦レベルでの統一された基準等は定められていないが、NIH は上述の Stewardship Reform の一環として、単一の IRB 審査に関する指針 (Single IRB Policy) を発表した。多施設臨床試験の倫理審査を単一の IRB で実施するための方針を示したものであり、多くの研究機関で活用されている。

また、研究施設の被験者保護の取り組みを強化し臨床研究の質の向上を目指す取り組みとして「被験者保護プログラム認証制度」が存在し、非営利団体である被験者保護プログラム認証協会 (The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc., AAHRPP) が施設の認証を行っている。施設の組織体制、IRB、研究者およびスタッフの各分野について認証基準が定められており、基準を満たした施設に対して AAHRPP 認証が与えられる。

なお、米国における IRB の審査は、上述の通り被験者保護の観点からの審査が中心となっており、研究者とスポンサーの間の利益相反については必ずしも審査の対象とならない。また、捏造、改ざん、剽窃などの研究不正については保健福祉省の研究公正局 (Office of Research Integrity ORI) が管轄し、42 CFR 93 (研究不正に関する連邦公衆衛生局指針 Public Health Service Policies on Research Misconduct) に従って、研究不正の査察や処分を行っている。なお、米国の大学をはじめとする研究機関では、副学部長クラスの教員が研究の公正性 (research integrity) を管理する担当者として指定されている場合が多い。

(4) 被験者保護

被験者保護については 1991 年施行のコモン・ルール (45 CFR 46 サブパート A、2005 年最終改正) により規定されていたが、2017 年 1 月に

保健福祉省をはじめとする 16 の連邦機関により改正規則が制定され、2018 年に発効する。今回の主な改正点を以下に挙げる（全文の仮訳を別紙に示す）。

- 被験者に対して、研究参加によるリスクとベネフィットなどを含めた研究内容のよりよい理解を促し、さらに、十分に理解した上で参加の判断が可能となるような同意書の作成を求める
- 多施設研究における単一の IRB での審査を推進する
- 保存検体等の将来における研究利用について、研究参加時点での包括的な同意をもって可能とする（同意取得の免除について IRB の審査を受けてもよい。なお、個人が特定できない保存検体等についてはこれまで同様、同意は不要）
- リスクの低い研究に対する審査プロセスを簡略化する
- 進行中の研究における継続的な審査について、被験者保護の観点からその意義が小さいものについては不要とする
- 連邦政府の助成を受けた一部の臨床試験については、同意書をウェブサイト公開する
今回の改正にあたっては、2015 年に原案が公開され、2,100 件以上のパブリックコメントが寄せられた。原案では、個人が特定できない保存検体等の研究利用における同意取得、連邦政府の助成を受けていない研究を含めた規制範囲の拡大、などの改正案が含まれていたが、最終版からは削除された。

（5）利益相反

研究に関する利益相反のマネジメントは、助成機関と研究機関により扱われる。NIH の研究助成をはじめとする公衆衛生局（US Public Health Service, PHS）の助成に申請する研究者および研究機関を対象に、Responsibility of Applicants for Promoting Objectivity in Research for which PHS Funding is Sought (42 CFR 50 サブパート F) and Responsible Prospective Contractors

(45 CFR 94)（金銭的利益相反規則 Financial COI regulations）の改訂版が 2011 年に発行され、金銭的利益相反の定義、研究者の開示、研究機関の管理、公開すべき情報、研究者のトレーニングなどについて定められている。この中で、金銭的

利益相反（FCOI）は当該助成の対象となる研究のデザイン、実施、報告において直接かつ重大な影響を及ぼしうる金銭的利益と定義される。また、重大な金銭的利益（significant financial interests, FSI）として、研究者本人（配偶者または扶養の子供を含む）が受け取った年間総額が 5,000 ドル以上の報酬（コンサルタント料、謝礼、執筆料など）や同当額の株や所有権の所有などが該当すると定められており、この基準に従って、研究機関は所属する研究者に対して利益相反の報告と管理が求められることになっている。

NIH の助成または研究開発契約の審査担当者についての COI の管理については、42 CFR 52h をもとにガイダンス（NIH Conflict of Interest Rules: Information for Reviewers of NIH Applications and R&D Contract Proposals）が作成されており、審査案件に関して COI がある場合は当該案件の審査委員になれないことが定められている。

この他、臨床研究とは直接関係ないが、2013 年に施行された Physician Payments Sunshine Act（サンシャイン法）では、製薬企業、医療機器製造業者などから医師または教育病院に対して支払われた 10 ドル以上の金品（旅費、研究費、プレゼント、講演料、食事等）および、当該企業の医師本人や家族の所有権（ownership interests）について、提供した企業に対して報告が義務付けられている。提供された内容は 2013 年以降毎年集計され一般公開されており、Center for Medicare and Medicaid Services（CMS）のウェブサイト <https://openpaymentsdata.cms.gov/> で、医師、教育病院、企業のそれぞれの単位で情報が検索できるようになっている。

（6）臨床試験登録制度

米国の臨床試験は、NIH の国立医学図書館（National Library of Medicine, NLM）が管理運営する ClinicalTrials.gov に登録される。FDA 改正法（FDA Amendment Act FDAAA）Section 801 により、スポンサーまたは研究代表者は、FDA が規制する医薬品、生物学的製剤および医療機器を用いた臨床試験について市販承認の有無にかかわらず ClinicalTrials.gov への登録が義務付けられている。またこれに遵守しない場合は、罰金のほか連邦政府による研究費助成の差し止めなどの罰則が設けられている。

臨床研究への参加を検討する患者にとって分かりやすい情報提供や臨床試験のデザインを強化し不毛な試験が繰り返されないようにすることなどを旨として、臨床試験の登録および結果情報の提出に関する規則が制定され2017年1月から施行された(42 CFR 11.22)。この改正に伴い、2017年1月18日以降に開始される臨床研究については、以下の項目をすべて満たす場合にClinicalTrials.govに登録することが明確に示された(https://prinfo.clinicaltrials.gov/ACT_Checklist.pdfを参照)。

1. 介入研究である
2. FDAにより規制される医薬品、生物学的製剤または医療機器の評価を行う
3. 医薬品または生物学的製剤のフェーズ1試験ではない。または、医療機器のフィジビリティ研究ではない。
4. 以下のいずれかに該当する
 - 少なくとも1つの研究施設が米国内(海外領土を含む)にある
 - FDAのIND申請またはIDEにより実施される
 - 米国内(海外領土を含む)で製造され、米国外の国に研究目的で輸出された医薬品、生物学的製剤または医療機器の研究である

なお、ClinicalTrials.govへの臨床試験プロトコルの登録要件は1) IRBによる承認を受けていること、および2) 国または地域の保健当局の規制に遵守していることであり、この要件を満たす場合は、上記のFDAの規制対象とならない臨床試験(例: 外科手術や行動介入などに関する臨床試験)についても登録が可能である。登録が完了するとNCT numberと呼ばれる固有の番号が割り振られる。なお、ClinicalTrials.govは米国のプライマリレジストリであり、登録された内容はWHOのICTRPに提供される。

8. 日本

(1) 規制機関とその役割

厚生労働省ならびに独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が規制当局であり、医薬品医療機器法(薬機法)に規定される治験計画の届出及び治験中の副作用、不具合等報告の受付を行い、厚生労働省に報告する。

(2) 法的規制の枠組み

日本において「臨床研究」は「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」において、「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするもの」とされ、

- ① 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの
- ② 介入を伴う研究(①に該当するものを除く。)
- ③ 介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究(明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。)を含まないものと定義されてきた。その上で、治験(薬機法において規定される医薬品、医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売の承認を目的とする臨床試験)に該当する場合に限り、薬機法およびGCP省令等の法的規制の対象となり、製造販売の承認を目的としない臨床試験については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(以前は上述の「臨床研究に関する倫理指針」)の対象として倫理審査委員会の対象とはなるものの、実施に際して法的な規制は存在しない。

ところが、近年社会的に問題となった研究不正の反省を踏まえて、2017年度4月には「臨床研究法」が制定され(1年後に施行予定)、治験以外の臨床試験も法的規制の対象となった。「臨床研究法案」では、「臨床研究」は「医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究(治験に該当するものその他厚生労働省令で定めるものを除く)」と定義され(第2条)、さらに「薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究」と「製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究」については「特定臨床研究」として、厚生労働大臣が省令として定める「臨床研究実施基準」の遵守が義務付けられることになる。実質的には、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会による事前の審査が必須となり、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報保護、

記録の保存等が義務付けられることになる。

なお、特定臨床研究に該当しない臨床研究については、臨床研究実施基準の遵守が努力義務となるが、法案の定義に該当しない医薬品等以外の臨床研究（手術手技や行動療法等）については現状では直接の規制対象とはならないが、法案の附則第2条に「政府は、この法律の施行後二年以内に、先端的な科学技術を用いる医療行為その他の必ずしも十分な科学的知見が得られていない医療行為についてその有効性及び安全性を検証するための措置について検討を加え、その結果に基づき、法制上の措置その他の必要な措置を講ずるものとする」とあり、今後規制対象となる可能性がある。

（3）倫理委員会と倫理審査

治験については「治験審査委員会」がGCP省令第4章第1節に定められているが、その他の臨床研究について審査する倫理委員会については「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で「倫理審査委員会」の設置が規定されてはいるものの、法的な定めはない。ただし、「臨床研究法」においては、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の設置が規定されている。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」は個人情報保護法などの改正を受け、2017年2月28日に一部改正され同5月30日から施行される。倫理審査委員会には、倫理的観点及び科学的観点から、研究機関及び研究者等の利益相反に関する情報も含めて中立的かつ公正に審査を行い、文書により意見を述べる事が求められている。

なお、日本においては倫理委員会は施設単位で設置されており、認証制度、全国の倫理委員会の審査の質の標準化のための手順書は作成されていない。我が国では2014年に倫理審査委員会の認定制度を開始しているが、臨床研究新法の制定・施行にあたり、本制度は新しい認定制度に発展的に移行するものと考えられる。

（4）被験者保護

治験の被験者については、インフォームド・コンセント、副作用報告、補償措置などについてGCP省令で法的に定められているが、治験以外の臨床研究については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施することとなる。なお、臨床研究法施行時には特定臨床研究に対して被験者保護の各要件について臨床研究

実施基準に定められる見込みである。

プライバシーの保護については、個人情報保護法により規定される。なお、上述の通り同法改正に対応して「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」も改訂された。同指針第6章「個人情報等及び匿名加工情報」において、基本的責務、安全管理、個人情報の開示、および匿名加工情報の取扱いについて記載されており、今般新たに定義された「要配慮個人情報」の研究上の扱いについても指針が示されている。

（5）利益相反

法令としては、GCP省令第32条第1項第2項ガイダンス2(6)において、その他治験審査委員会が必要と認める資料の例として、「利益相反に関する資料」が挙げられているが、利益相反の報告方法や内容に関しての言及はない。

ガイドラインとしては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に利益相反の管理に関する研究者等の責務が規定されているほか、利益相反に関連するものとして、日本製薬工業協会公表の「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドラインについて」（製薬企業側のCOI管理）、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest: COI）の管理に関する指針」（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定）、全国医学部長病院長会議による「COIマネジメントのガイドライン」などがある。

なお、「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest: COI）の管理に関する指針」では、「COIの管理については、各所属機関において、一定の基準を設定し、それを超える「経済的な利益関係」の報告を求めて管理することで差し支えない」とした上で、「一定の基準の目安」を費目と金額を含めて提示している。なお、本ガイドラインは、「公的研究である厚生労働科学研究」を対象としているが、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス（平成29年3月8日改訂）」においても、利益相反の考え方の参考として挙げられており、厚生労働科学研究以外の研究においても同様の考え方で対応することが可能である。なお、「COIマネジメントのガイドライン」でも、開示基準や罰則の具体的な設定は、あくまでも各施設・機関が行う、枠組みのみを提唱している。

（6）臨床試験登録制度

新規医薬品・医療機器の治験については、厚生労働省・PMDA への届出が薬機法および施行令により義務付けられており、これらの機関においては規制業務目的で治験のリストが作成・管理されている。基本的にこれらは非公開で運用される DB である。

これとは別に、以下の3機関が設置する臨床試験登録システムが運用され、国立保健医療科学院により登録情報の統合が行なわれている。①大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) : アカデミックな臨床研究を中心とした登録システム、②財団法人日本医薬情報センター (JAPIC) 臨床試験登録・公開システム「臨床試験情報」: 日本製薬工業協会が主導し、主に治験の情報公開を目的とする、③日本医師会治験促進センター (JMACCT) : 主に医師主導の治験と医療機器の治験の登録と開示を支援する

なお、これらシステムを運用・監視する UMIN-CTR、JAPIC、JMACCT、国立保健医療科学院および厚生労働省 (医政局研究開発振興課治験推進室) により、Japan Primary Registries Network (JPRN) が構成され、プライマリ・レジストリとして WHO の ICTRP に登録情報が送られている。

臨床試験の事前登録に関する法的な規制はないが、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」により、介入を行う研究については、上記3機関が設置する公開データベースに、当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新しなければならないこと、また、研究を終了したときは遅滞なく当該研究の結果を登録しなければならないことが定められている。ただし、「研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについては、この限りでない」とされており、事前登録が求められない場合もある。

D. 考察

EU および主要加盟国、米国、日本の臨床研究に関する法制度の現状について、最近の動向を踏まえて調査を行った。以下、臨床研究法施行後の

日本の体制を視野に入れて、法的規制の枠組み、倫理委員会・倫理審査制度、被験者保護、研究の透明性の点から考察する。

<法的規制の枠組み>

EU では臨床試験規則の施行、さらに医療機器規則の採択等に向けて、今後数年間にかけて法的枠組みが大きく変化し、これに合わせて臨床研究に関するデータベースなどのシステムや、倫理委員会や規制当局の組織構造や機能も大きく変わろうとしている。一連の変化は、被験者保護、臨床研究の信頼性・透明性を確保するための規制の強化を行いつつ、リスクに基づいた段階的な規制や、審査体制の集約化など、手続きの効率化も目指すものである。米国の改定も概ね同様の方向性で行なわれている。

欧州では、欧州委員会の法規制に準じて、医薬品と医療機器で異なる法令が定められている国が大部分であるが、フランスではすべての臨床研究が1つの法令により規定される。米国は FDA 管轄する製品の扱いと、連邦機関の研究助成の有無により規制対象となる研究が規定される。市販承認の有無により規制が異なるのは日本のみであり、臨床研究法案による規制範囲の拡大により、欧米諸国の法的枠組みにより近いものになると考えられる。なお、手術手技や行動療法など、医薬品や医療機器に該当しない臨床試験については、各国とも倫理審査の対象とはしているが、規制当局によって扱われることはない。技術の進歩により、これまでの枠組みでカバーできない医療的な介入を行う研究が増えてくることも予想されるため、規制対象の設定については今後も検討が必要だと考えられる。

<倫理委員会と倫理審査>

倫理委員会の機能については、欧州、米国ともに審査プロセスの標準化、あるいは多施設共同研究における審査の一本化に向けて体制を整備している。例えばフランス、ドイツなど、倫理委員会の地域的な独立性が高かった国々でも、整合性を高めて国レベルでより標準化された審査体制の整備を進めている。より集約化された例として英国 (イングランド) のすべての臨床研究の審査・承認を一本化した HRA の審査システムがあるが、英国では大多数の医療機関や大学病院をはじめとする医学研究機関が NHS の管轄であるためこのような集約化が行いやすい環境にあると

考えられる。また、オランダ（CCMO）の例に見られるように、臨床研究の倫理審査を国レベルで管理・運営する取り組みは画期的である。

集約化が進む一方で倫理委員会の審査対象となる範囲も拡大することになるため、倫理委員会の委員には多分野の専門性が求められるなど課題もある。また、臨床試験規則では倫理委員会のあり方や審査プロセスの詳細については、加盟国の社会的文化的背景の違いを尊重し、施行後も加盟国の裁量に委ねられる部分が多い。そのため、加盟国間での審査プロセスの整合性が今後の課題となる。

日本では、臨床研究法の施行により、従来の治験審査委員会に加えて、認定臨床研究倫理委員会が設置されることになるが、これらの委員会の質の確保、各施設の倫理委員会の集約化や機能分担について検討が必要になると考えられる。国レベルの倫理委員会の SOP の策定や認証制度の導入などもこれらの課題を解決する上での選択肢となりうるだろう。

<被験者保護>

被験者保護については、EU、米国とも総じて被験者保護を強化する方向に変化している。EU では薬害事件や医療機器による健康被害を契機に、規制対象となる研究範囲の拡大や、リスクの高い医療機器の承認における臨床試験の義務化などの対応がとられている。この点では日本において、特定臨床研究に対する規制範囲の拡大は欧米諸国と同調する流れであるといえる。

インフォームド・コンセントの手続きについても、米国のコモン・ルールでも、被験者がより理解しやすい情報提供が求められるなど、被験者の立場を重視した改正が行われている。その一方で、研究のリスクに応じた、承認プロセスや監視の簡略化が各国で採用されている。臨床試験の推進に向けた効率的な取り組みであり、また、被験者の負担も軽減する可能性も指摘されているが、より適切な規制のあり方に向けて今後引き続き検討が必要だと考えられる。

<研究の透明性>

利益相反については、日本および米国では、研究者およびスポンサーの利益相反についての指針が策定され、倫理委員会における審査対象項目とされているが、欧州諸国では、研究者およびスポンサーの利益相反については、必ずしも倫理委

員会等の審査項目となっていない、または重視されていない傾向がみられた。また、ドイツやフランスなど、研究者の利益相反を研究倫理に関する問題としてよりも、医師等の専門職としての行動規範の観点から規制している国もある。米国のサンシャイン法も類似の観点に由来するものといえるだろう。

一方で、規制当局の専門家および倫理委員会の委員に関する利益相反については、欧州、米国とも、EU 規則や CFR などの法令で厳格に規定されているのに対して、日本では同様の規制はない。

日本におけるこれらの規制の導入を検討するとともに、臨床研究の透明性・信頼性の向上における利益相反の管理の効果についても検証が必要だろう。

EU では医薬品の臨床試験については、EU-CTR が存在し、臨床試験指令に従って登録制度が整備され、現在は、臨床試験規則の施行に向けて、EU ポータルとしてより包括的な登録システムが整備されているところである。EMA により加盟国の規制当局の協力のもとで管理・運営されるシステムであり、システムが運用可能であることが施行の条件となっているため、重点的に作業が行われているが、主要加盟国の1つである英国の EU 離脱など課題も多い。また、EU ポータルについても医薬品の臨床試験に特化したものであるため、あらゆる臨床試験を扱うデータベースとはなっておらず、特に外科的手技や行動療法などの臨床試験については、EU レベルの登録システムは存在しない。また、EU 特有の課題として、ドイツやオランダのように国として登録システムを別に設置している国については、EU ポータルと国のシステムを両立させる上での課題（研究者やスポンサーの負担、WHO-ICTRP への二重登録の可能性など）も存在するようである。

一方米国は、医薬品、医療機器によらず、FDA の規制対象となる製品の評価を行う臨床試験は ClinicalTrials.gov への登録が法的に義務付けられているが、上記の製品を用いない臨床試験についての登録は任意となっている。これに対して日本では、治験についての届出は法的規制があるものの、治験以外の臨床試験については臨床研究法施行後に臨床研究として登録されることがあるが、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に規定されるのみで、法的な登録義務はない。

しかし、上記指針で登録の対象としている研究は介入研究全般であるため、指針が遵守されれば欧米に比べてより包括的な登録が可能となると考えられる。

複雑化する臨床試験の手続きを支援する取り組みも、臨床研究に関わる研究者等のコンプライアンスを高める上で有用かもしれない。例えば、英国国立健康研究所(National Institute of Health Research, NIHR)のウェブサイトでは、臨床試験(医薬品)の申請から終了までの一連の過程を電車の路線図に見立てて視覚的に分かりやすく解説した Clinical Trials Toolkit-Routemap (<http://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap/>) が公開されており、必要なチェックポイントごとに求められる要件や文書が提示されるようになっている。ウェブサイトに関連法令やガイドラインをリストするだけでなく、研究者の制度への理解を推進し、運用しやすい環境整備も重要だろう。

E. 結論

日本同様、欧米各国も被験者保護、研究の信頼性や透明性の確保などに関する規制を強化しつつ、研究の推進を目指す方向で、法令、規則の改正を進めていることが把握できた。特に EU においては臨床試験規則施行後の体制の変化や英国の EU 離脱の影響など、不確実な部分も大きいいため、各国の情勢に注意を払いつつ、国際的に整合性のとれた規制のあり方を検討する必要がある。

謝辞

本研究の実施にあたり、東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室・原湖楠先生、慶応義塾大学経済学部・南大志氏に情報収集・整理の支援をいただいた。心から感謝申し上げます。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付資料

1. 医薬品・医療機器規制当局一覧(欧州7か国、米国および日本)
2. 医薬品・医療機器等に関する法的規制、登録・監視制度、倫理審査・利益相反管理等についての現状
3. 臨床試験関連主要法令(国別)一覧
4. 欧米法令(抜粋)(英文、和訳)
5. 米国 改正 Common Rule(英文、和訳)

新臨床研究法案で求められる登録情報に関する研究

研究分担者 藤井 仁, 湯川 慶子, 佐藤 元¹⁾

1) 国立保健医療科学院 政策技術評価研究部

目的：本研究では新臨床研究法案の施行上必要と考えられるデータベースの構成等を整理し、新たに追加が必要とされる項目等を明らかにすることを目的とする。

方法：新臨床研究法案の施行に伴い、厚生労働省が収集しようとしている項目を、どの機関がどのような形で保持するのが最も簡便かを考えるとともに、他のデータベースとの効率的な連携のあり方についても考察を加える。

結果：臨床研究新法の対象となるのは、①未承認の医薬品を用いた臨床試験、②適用外の医薬品を用いた臨床試験、③広告を目的とする臨床試験（企業が資金元の臨床試験）であり、これらの試験を厚生労働省が監督下におくために必要としたデータ項目は1) レジストリ登録番号、2) 認定 IRB 番号、3) 行政番号、4) 研究区分、5) 試験名、6) 研究代表者情報、7) 医薬品名、8) 構造式（構造概要）、9) 効果、10) 用法の 10 項目である。これ以外の情報に関しては、1)-3)の情報をキーワードとして公開されている臨床試験登録情報から検索する。

結論：新法への対応のために既存のデータベースに追加が要請される項目は、認定 IRB 番号、行政番号、研究区分の三項目であるが、その部分のみの改修にとどまらず、これまでの臨床試験登録の問題点への対応を同時にすすめるべきであると考えられる。

A.研究目的

2007 年の高血圧治療薬等の臨床研究における不適正事案の発生を受けて、国が定めた検討会では臨床研究事案の状況把握及び再発防止策等の具体的方策が考案された。その結論として、臨床研究の質の確保、被験者の保護、製薬企業の資金提供等に当たっての透明性確保などの観点から、法制度を含めた臨床研究に係る制度について検討を加え、臨床研究の信頼回復を図るべきであるとされた。より具体的には、①認定臨床研究審査委員会の審査、管理体制の構築、②臨床研究の実施基準の策定（ICH-GCP に準拠）と遵守、③有害事象発生時の報告等が必要だと結論付けられた。

平成 30 年 4 月からこれらの内容を含む臨床研究新法の施行が見込まれており、薬機法における未承認・適用外の医薬品等の臨床研究、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対しては、厚生労働省へ研究計画等の報告義務、実施基準の遵守義務が生じる見通しである。本研究では現時点で考案されているデータベースの構成等を整理し、必要とされるシステムを明らかにすることを目的と

する。それと同時に、既存の国立保健医療科学院の臨床研究ポータルサイトと、どのような形で情報をリンクさせるか等についても検討を加える。

B.研究方法

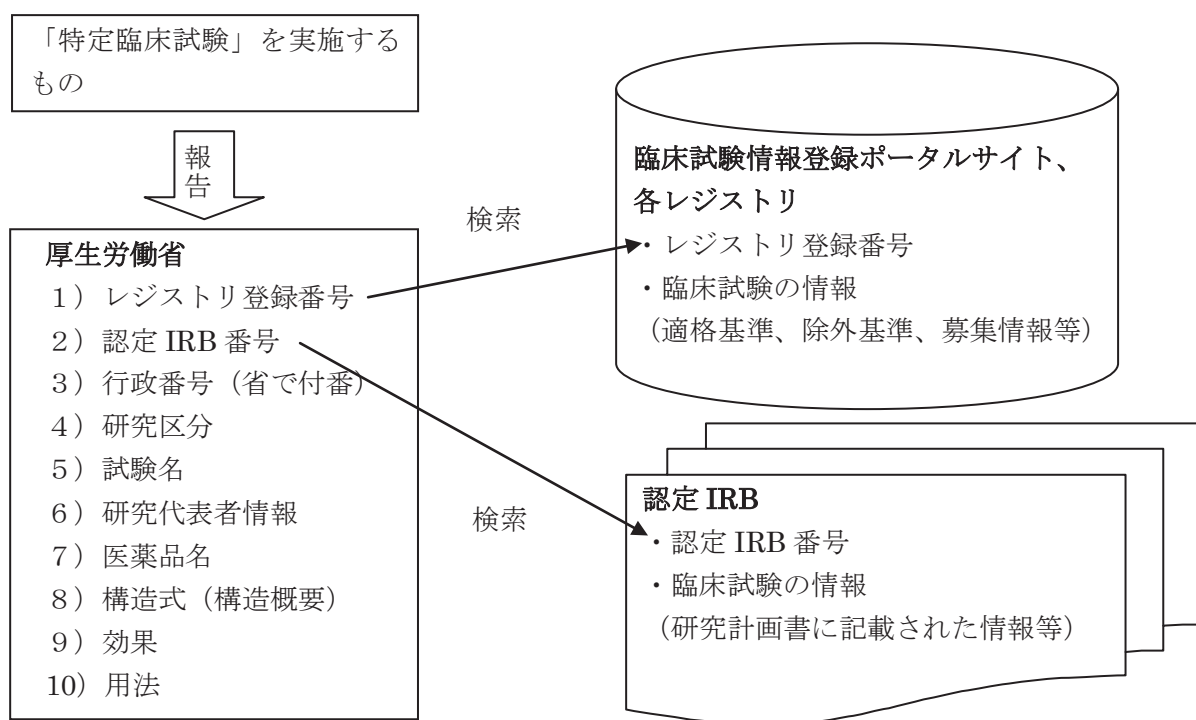
新臨床研究法案の施行に伴い、厚生労働省が収集しようとしている項目を、どの機関がどのような形で保持するのが最も簡便かを考えるとともに、他のデータベースとの効率的な連携のあり方についても考察を加える。

（倫理面への配慮）本研究においては個人データ等を扱っておらず倫理面への配慮は必要ない。

C.研究結果

研究者等が用いる「臨床試験」という単語は、人を対象とした、薬や医療器具などの有効性、安全性等を検討するための介入研究のことを指しているが、厚生労働省の定義はこれとは異なる。上記のような試験のうち、新薬の承認を目的とするものを「治験」とし、それ以外の人を対象とした介入研究のことを「臨床試験」と定義している。新法での「臨床試験」も、厚生労働省の定義に基づく。

図1 新臨床研究法案における「特定臨床試験」の情報の流れ



「臨床試験」のうち、新法の対象となるのは、上記のとおり、

- ①未承認の医薬品を用いた臨床試験
- ②適用外の医薬品を用いた臨床試験
- ③広告を目的とする臨床試験（企業が資金元の臨床試験）

この3つである。新法ではこの三つの試験を「特定臨床試験」として国の監督下に置く予定である。新法の運用上、厚生労働省では新たに臨床試験を認証する公的な登録機関を設ける必要があると考えている。現行の3登録機関（UMIN、JAPIC、JMACCT）は法令に基づく組織ではなく、関係する団体によって自主的に運用されており、公的ガバナンス下でない。現在、ガバナンス下にある厚生労働省の関連団体に登録機関の設置とその運用が検討されている。

試験の監視には、現在の臨床試験登録システム（UMIN-CTR、JAPIC-CTI、JMACCT）に登録されていない項目が必要であると考え、以下の10項目の情報を厚生労働省が収集する予定である。

- 1) レジストリ登録番号
- 2) 認定 IRB 番号
- 3) 行政番号
- 4) 研究区分
- 5) 試験名

- 6) 研究代表者情報
- 7) 医薬品名
- 8) 構造式（構造概要）
- 9) 効果
- 10) 用法

この10項目のみでは、臨床試験の進行状況や全体像を把握することは難しいが、1)-3)の各項目から、公開されている臨床試験登録情報や認定IRBに存在する情報を検索すれば、おおよその概要を把握できるものと考えられる。つまり、1)-3)の項目は、公開された臨床試験登録データベースとの突合鍵としての役割を持つ。各国のレジストリ（日本の場合は上記の臨床試験登録システムを保持する3機関と、その情報をまとめる国立保健医療科学院の臨床試験情報登録ポータルサイト）が発番する番号はユニークな番号となるよう設定されているため、世界中のどのレジストリに登録されていても、該当する試験の特定が可能である。3)については政府が新たに発番する予定である。4)については、新しく監督下に置く臨床試験のうち、①未承認、②適用外、③公告のどれに当てはまるのかを書き込む。

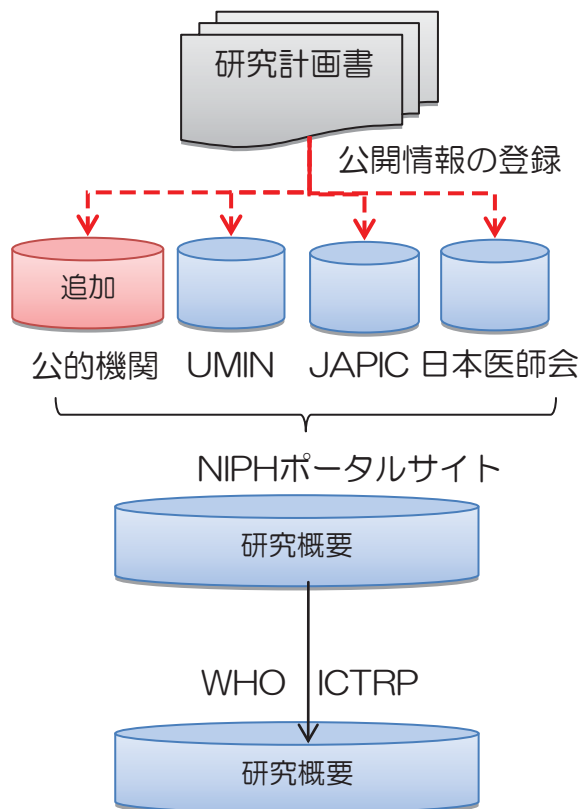
5)、6)については、突合鍵で検索した情報と一致するかどうかの確認のために、世界中のどのレジストリにも必ず含まれている情報を2つ加え

た。

7)-10) は、企業にとって知的財産権の対象となりうるため、現在の臨床試験登録システムでは公開されていない項目である。8) については、医薬品の場合は構造式を、医療機器の場合は構造概要を提出する。

情報の流れをまとめたものが図1である。厚生労働省に研究計画書の情報や臨床試験登録情報を全て報告させず、最低限の情報にとどめた理由は二つある。

図2 新しい登録システムの追加



1. 「特定臨床試験」を実施するものの負担軽減
臨床試験登録において登録すべき項目はかなり多く、それを再度厚生労働省にも報告させることの負担を斟酌した。

2. 履歴情報の管理

臨床試験において研究計画の変更はしばしば生じるものであり、計画を変更した場合は登録内容も変更する必要がある。現時点では、厚生労働省に集まる情報を電子的に管理するシステムは構築しない予定であり、そういったシステムなしで変更履歴を管理することは困難であるため、すでに履歴の管理機能がある現行の臨床研究登録システムを利用することを想定している。

図1に示されるように、検索は基本的に厚生労働省から公開データベースを検索する形になる。ゆえに、既存の臨床試験登録システムが発番するレジストリ登録番号があれば突合が可能であり、他に情報は不要であるが、特定臨床試験のデータのみを検索し、抜き出すことができれば、特定臨床試験の概要を把握する上で利便性が高いと考えられることから、既存データベースにも4)の研究区分を追加するよう要請する予定である。また、厚生労働省、臨床試験登録ポータルサイト(レジストリ)、認定IRB間の検索をより容易にするため、2) 認定IRB番号、3) 行政番号についても追加を要請する予定である。

しかし、現時点でUMIN-CTR、JAPIC-CTI、JMACCTの3登録システムがこれらの項目の追加に対応するかが現時点で明らかでないため、特定臨床研究の登録に対応した新しい入力システムを構築する予定である。

既存の3登録システムは入力できるデータ項目が固定されており、今回のような制度的な変更のたびにシステムの改修を余儀なくされる。近年、世界的に臨床試験の結果を公開することが推奨されており、その対応にもシステム改修が必要になった。今回構築するシステムは、このような制度的変更等に今後に対応できるよう、入力項目を管理者が設定できるような、柔軟なシステムを構築する予定である。既存のWebアンケートシステムと同様のプログラムで構築できると考えられ、技術的な難易度は高くないと考えられる。

D. 考察

新法への対応のために追加が要請される項目は、認定IRB番号、行政番号、研究区分の三項目であるが、その部分のみの改修にとどまらず、これまでの臨床試験登録の問題点への対応を同時にすすめるべきであると考えられる。

既存の3登録機関で登録項目等が異なり、共通する項目でもデータフォーマットが異なる問題について協議を進め、システム改修をデータの標準化への契機とすべきであると考えられる。

E. 結論

臨床研究新法の対象となるのは、

- ①未承認の医薬品を用いた臨床試験
- ②適用外の医薬品を用いた臨床試験

③広告を目的とする臨床試験（企業が資金元の臨床試験）

この3つの臨床試験であり、これらの試験を厚生労働省が監督下におくために必要としたデータ項目は

- 1) レジストリ登録番号
- 2) 認定 IRB 番号
- 3) 行政番号
- 4) 研究区分
- 5) 試験名
- 6) 研究代表者情報
- 7) 医薬品名
- 8) 構造式（構造概要）
- 9) 効果
- 10) 用法

である。これ以外の情報に関しては、1)-3)の情報をキーワードとして公開されている臨床試験登録情報から検索する。

F.研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

新法下における臨床試験登録の管理システムに関する研究

研究分担者 湯川 慶子, 藤井 仁, 佐藤 元¹⁾

1)国立保健医療国立保健医療科学院 政策技術評価研究部

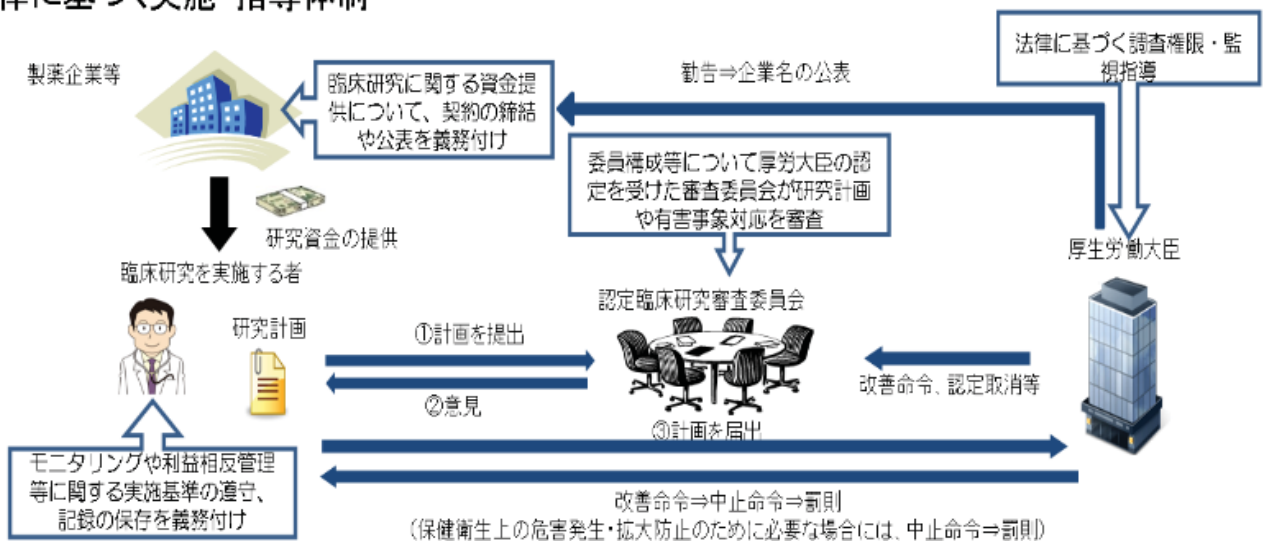
目的： 特定臨床試験においては、1) 試験区分、2) 行政番号、3) IRB 認定番号の 3 項目を国の管理するデータベースへ登録することが法律により義務付けられたが、公的なデータベースは存在せず、新たに設置することが求められている。本稿では、新臨床研究法下で求められる臨床試験登録の管理システムについて整理することを目的とした。

方法： 情報公開用データベースの内容を確定し、その内容を入力できるシステムを設計する。このシステムで入力した内容は既存の臨床研究ポータルサイトで公開できるような仕様とする。また、要求されるセキュリティ水準を確定させ、これらを要件定義書の形にまとめる。単なるシステムの設計にとどまらず、運用面を含めた計画を作成する。具体的には、登録項目の変更やフォーマットの変更に堪えられるシステムを考案する。

結果： 従来の薬事法下で実施される臨床研究は、JPRN の 3 登録機関(UMIN・JAPIC・JMACCT) の Web サイトで独自のシステムを持った臨床研究実施機関により登録され、国立保健医療科学院でデータ変換テーブルを構築し統合しているが、項目とデータフォーマット等の不統一から諸問題が発生している。臨床研究登録システムに必要な機能として、入力者、閲覧者、システム管理者等の要件を、データ項目としては ICTRP の 20 項目と新 3 項目を挙げた。関連データとの紐づけは、認定 IRB 番号、レジストリ登録番号、行政番号で行う。実際のシステムイメージとしては、一括管理型、分離管理型、混在型が想定された。

結論： 新法下における臨床試験登録の管理システムを、別紙仕様書・要件定義書案の通り提案する。

法律に基づく実施・指導体制



A.研究目的

高血圧治療薬等の臨床研究における不適正事案の発生を受けて、国の検討会では臨床研究事案の状況把握及び再発防止策等の具体的方策が考案された。臨床研究の質の確保、被験者の保護、製薬企業の資金提供等に当たっての透明性確保などの観点から、臨床研究に係る制度について検討を加え、臨床研究の信頼回復を図ることが望まれている。より具体的には、①認定臨床研究審査委員会の審査、管理体制の構築、②臨床研究の実施基準の策定(ICH-GCP に準拠)と遵守、③有害事象発生時の報告等が必要と結論付けられている。

平成 29 年度にはこれらに関する臨床研究法の施行予定であり、薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対しては、厚生労働省へ研究計画等の報告義務、実施基準の遵守義務が生じる。

厚生労働省では、平成 30 年 4 月からの臨床研究新法で対象となる臨床研究を 1)薬機法における製造販売の承認を受けていない(適応外使用を含む)医薬品等の臨床試験と 2)製薬企業等から資金提供を受けて実施される医薬品等の臨床試験とし、「特定臨床試験」と定義している。

この特定臨床試験は、従来の薬事法等の制度下では厳格に管理されていなかった為、今回新たに管理する為に「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース」の構築が必須である。

特に、特定臨床試験においては、試験区分、行政番号、IRB 認定番号の 3 項目が新たに国の管理するデータベースへの登録が法律により義務付けられたが、国が管理する公的なデータベースは存在せず、新たに設置することが求められている。

そこで、本研究では、海外の臨床試験・治験等への法規制と情報公開の運用状況等を考慮した上で、情報公開用データベースの内容や構造の要件を整理し、データベースの仕様、要件定義を考案することを目的とする。同時に、既存の登録機関

との情報のリンク方法についても検討する。

さらに、新法で要求される新項目を実際に管理するためのシステムやデータベースのあり方について検討することを目的とする。新臨床研究法案下で臨床試験登録の管理システムについて整理することを目的とした。

今回の対象は、薬事法における生産販売の承認を受けていない、適用外使用、未承認の臨床試験と、製薬企業から資金提供を受けている試験を、「特定臨床試験」としてこれら管理するためのデータベースの構築が必須で、最適なデータベースのあり方を検討する。

B.研究方法

1) 既存の臨床試験ポータルサイトとの情報連携に関する検討

既存の臨床試験ポータルサイトの登録内容との連携について検討する。今回、検討する情報公開用データベースは、管理者のみに公開される情報をもつ可能性があるため、全ての情報が公開されている臨床研究ポータルとの情報連携は双方向的なものにはならないと考えられる。一方的にデータをリンクさせる場合、どの項目をどのような形でリンクさせるのが望ましいか等の検討も含め、必要性、重要性、技術的な課題等から検討を加える。

2) 具体的管理システム—電子的仕様の検討

ここまでの議論を集約し具体化する。情報公開用データベースの内容を確定し、その内容を入力できるシステムを設計する。このシステムで入力した内容は既存の臨床研究ポータルサイトで公開できるように仕様とする。また、要求されるセキュリティ水準を確定させこれらを要件定義書の形にまとめる。この作業は単なるシステムの設計にとどまらず、運用面を含めた計画を作成する。具体的には、登録項目の変更やフォーマットの変更に堪えられるシステムを考案する。

欧米を中心とした臨床試験に関連する法規・ガイドライン、また情報基盤の最新動向を精査しながら、データベースの必要項目・機能を検討する。また、データベースの構築と連携、要求されるセキュリティについて技術的検討を加える。
(倫理面への配慮) 本研究においては個人データ等を扱っておらず倫理面への配慮は必要ない。

C.研究結果

1. 臨床研究登録の現状

現制度(薬事法)下で実施される臨床研究は、JPRNの3登録機関(UMIN・JAPIC・JMACCT)のWebサイトで臨床研究実施機関により登録され、登録データは国立保健医療科学院の臨床研究情報データベース(Webサイト)で一元的に管理・公開されている。

また、登録されるデータ(日本語と英語)のうち、英語で登録された臨床研究情報は、WHOのICTRPに転送され登録が行われ、WHOのICTRP(Webサイト)で管理・公開がなされている。

1	UMIN	大学病院医療情報ネットワーク(University Hospital Medical Information Network)の略称。全国42の国立大学病院のネットワーク組織である。 UMINは大学病院等で行われている臨床研究情報について、UMIN臨床試験登録システムの運営を行っている。
2	JAPIC	財団法人日本医薬情報センター(Japan Pharmaceutical Information Center)の略称。国内外の医薬品に関する臨床的に有用な情報を収集・処理・提供することを目的に設立された公益法人である。 JAPICは、製薬企業が実施する治験を含む臨床研究の情報について、Japic CTIの運営を行っている。
3	JMACCT	社団法人日本医師会 治験促進センター(Japan Medical Association Center for Clinical Trial)の略称。医師主導の治験実施基盤の整備を進めている。

	JMACCTは、採択された医師主導治験の情報について臨床試験登録システムの運営を行っている。
--	--

2. 臨床研究登録の現状の課題

前記JPRNの3登録機関は、臨床研究情報登録のために、各団体で独自のシステムを構築しており、その登録項目について項目とデータフォーマットが統一されておらず、国立保健医療科学院でデータ変換テーブルを構築し運用しているが、現状以下の問題が発生している。

- ・入力項目が統一されていない為に、公開すべき情報の欠如(例：都道府県情報)
- ・検索機能が有効に働かない(例：病名の入力の違いにより、検索結果が異なる)
- ・システムのメンテナンス性が悪い(例：今回の新法対応時のシステム改編を一元的に実施できない。登録項目の追加や変更をする場合に一元的に実施できない)

上記現状の課題を解決する為には、臨床研究に係わる登録・管理システムを一元化し、項目、データフォーマットの統一を図ることが重要であり、将来的には、その運営機関をひとつにまとめるべきという課題も残されている。

3. 新法下の特定試験登録システムに必要な機能 機能に関する事項

ア【入力者】(特定臨床研究実施者)機能

(ア) 特定臨床研究の登録・修正機能

特定臨床研究について、登録項目の登録・修正が出来ること。登録されたデータの削除機能は不要である。登録項目の詳細は、「(4) 情報・データに関する事項」を参照すること。

(イ) 特定臨床研究の検索・閲覧機能

自機関で登録したデータの一覧が表示されること。
登録した項目について検索ができること。

検索方式は全文検索を含め利用者にとって効率的な方法を実装すること。

なお、他機関で登録されたデータは一覧に表示されないこと。

イ【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA 他一般国民）機能

- (ア) 特定臨床研究の検索・閲覧機能
全登録データの一覧が表示されること。
全登録データの項目について検索ができること。検索方式は全文検索を含め利用者にとって効率的な方法を実装すること。

ウ【システム管理者】機能

- (ア) 利用者管理機能
本システムの利用者の登録、修正、削除がおこなえること。
利用者からの申請方法は Web、紙いずれの方法でも行えること。
- (イ) データ出力機能
本システムに登録されているデータ（特定臨床研究情報と利用者情報）の csv 形式での出力が可能。なお、本機能は当院の指定するユーザのみが利用可能とすること。
- (ウ) ログ分析機能
本システムの利用者の操作ログを記録すること。
なお、上記（イ）のデータ出力機能を利用した場合には、当院が指定するメールアドレスへリアルタイムで通知すること。
- (エ) バックアップ機能
本システムに登録されているデータ（特定臨床研究情報と利用者情報）の定期的なバックアップ、リストアができること。

エ その他の機能

オンラインヘルプ機能

【入力者】（特定臨床研究実施者）機能と【関

覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA）機能には、操作をガイドする為のオンラインヘルプ機能を実装すること。

画面に関する事項

上記「(1)機能に関する事項」を実現しつつ、画面構成やデザインは、特定臨床研究の登録システムであることが容易に視認でき、使いやすいデザインとすること。詳細は設計段階で当院と調整を行うものとする。

帳票に関する事項

上記「(1) 機能に関する事項」に定めた情報の入出力要件を満たす限り、特に帳票要件は設けない。

外部インターフェースに関する事項

本システムは、他システムとは独立して動作するものとし、特に外部インターフェース要件は設けない。

（※別紙要件定義書【3. 機能要件の定義】）

4. データ項目、データフォーマット

情報・データに関する事項

ア 登録言語：

特定臨床研究情報は、日本語と英語による登録を行う。国として管理するときに、データの統合、WHO の ICTRP へのデータ転送も含まれるためである。

なお、WHO の ICTRP では、次の 20 項目の必要登録事項が定められている。

- 1) Primary Registry and Trial Identifying Number (試験のユニークな識別番号)
- 2) Date of Registration in Primary Registry (試験登録日)
- 3) Secondary Identifying Numbers (試験に対するその他の識別番号)
- 4) Source of Monetary or Material Support (研究費提供元)
- 5) Primary Sponsor (主要な実施責任)

組織) 6) Secondary Sponsor (共同実施組織) 7) Contact for Public Queries (試験の問い合わせ先) 8) Contact for Scientific Queries (試験責任者の連絡先) 9) Public Title (試験の簡略名) 10) Scientific Title (試験の正式名) 11) Countries of Recruitment (試験実施国) 12) Health Condition or Problem Studied (対象疾患) 13) Intervention (介入と対照の内容) 14) Key Inclusion and Exclusion Criteria (選択/除外基準) 15) Study Type (試験のタイプ) 16) Date of First Enrollment (試験開始予定日) 17) Target Sample Size (目標症例数) 18) Recruitment Status (進捗状況) 19) Primary Outcome (主要アウトカム評価項目) 20) Key Secondary Outcomes (副次アウトカム評価項目)

イ 日本語登録項目：以下に登録項目を示す。

No	項目	データ種別	入力方法
1	認定 IRB 番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	行政番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
3	研究区分	文字列	選択式
4	ICTRP20 項目		

ウ 英語登録項目

No	項目	データ種別	入力方法
1	Certified IRB number	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	Administrative number	文字列	入力フォーム (テキスト)
3	Research category	文字列	選択式
4	ICTRP20 項目		

エ 利用者情報

No	項目	データ種別	入力方法
1	所属団体名	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	部門名	文字列	入力フォーム

			(テキスト)
3	役職名	文字列	入力フォーム (テキスト)
4	氏名	文字列	入力フォーム (テキスト)
5	住所	文字列	入力フォーム (テキスト)
6	電話番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
7	メールアドレス	文字列	入力フォーム (テキスト)
8	MAC アドレス	文字列	入力フォーム (テキスト)

オ 暗号化

データベース内の全てのデータは暗号化され、閲覧時にもみ複合化される等のセキュリティ対策を講じ、万が一情報の漏えいが発生した場合でも、複合化されることがないように構成すること。

EU では、臨床試験登録情報の要約または全情報をテキスト形式でのみダウンロードできる。一方、米国の ClinicalTrials.gov では、リスト画面で表示される 18 項目を、テキスト、CSV、XML の形式でダウンロードする方法と、FULL TEXT Viewer などの詳細画面で表示される全項目を XML 形式でダウンロードする方法が用意されている(中村(2009)参照)。また、ファイルを ZIP で圧縮した形式でもダウンロードが可能である。

新システムでも、これらをふまえ、これらの形式、項目をダウンロードできる機能を備えることが望ましいと考えられる。

(※別紙要件定義書【3. 機能要件の定義(4)情報・データに関する事項】)

5. セキュリティ対策

特定臨床研究の実施状況管理のためのデータベース(以下、「本システム」という。)は、

セキュアなインターネット通信を用いて、

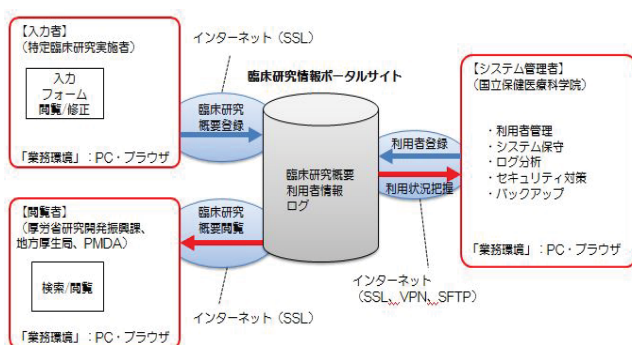
ア 本システムの利用者（【入力者】と【閲覧者】と【システム管理者】）は、本システムの利用に際し事前に利用端末の登録を行い、本システムを利用する為の ID とパスワードが付与される。

イ 利用者は、本システムの URL へアクセスをし、ID とパスワードを入力する。なおこの際、ワンタイムパスワード等を組合せた二要素認証を行うこと。（現状は、MAC アドレスと ID、PW で良いが、医薬品名、構造式、構造図等の非公開データを登録管理するシステムとする場合は、ワンタイムパスワード等を組み合わせてセキュリティ対策を強化する必要がある。

ウ 【入力者】（特定臨床研究実施者）が特定臨床研究の登録項目を新規登録・修正され、データベースに登録される。

エ 【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA、他一般国民）は、登録された特定臨床研究情報の検索・閲覧できる。

システム概要を以下に示す。



また、有害事象報告書に記載のある 1) 認定 IRB 番号、2) 行政番号、3) レジストリ登録番号を用いて、

オ 本システムから該当する臨床研究を検索する。

カ 本システムから得られる情報を元に外部の

関係データベースを検索し

キ 関連する研究機関等に、有害事象の共有や注意喚起を行うことが可能となる。

（※別紙要件定義書【2. 業務要件の定義】【3. 機能要件の定義(4)情報・データに関する事項】）

6. 関連データとの紐づけ

関連データとの紐づけは、1) 認定 IRB 番号、2) レジストリ登録番号、3) 行政番号で行う。有害事象管理上も、この 3 項目の追加が必須となる。

なお、新法施行当初は、非公開データも本省管理の為、同様にこの 3 項目の追加が必須となる。

行政によって発番される予定である「行政番号」については、情報の流れに直接影響するため、どの段階で、どのような形で発番するかを確定しておく必要がある。現時点では 2 通りの発番方法が考えられる。

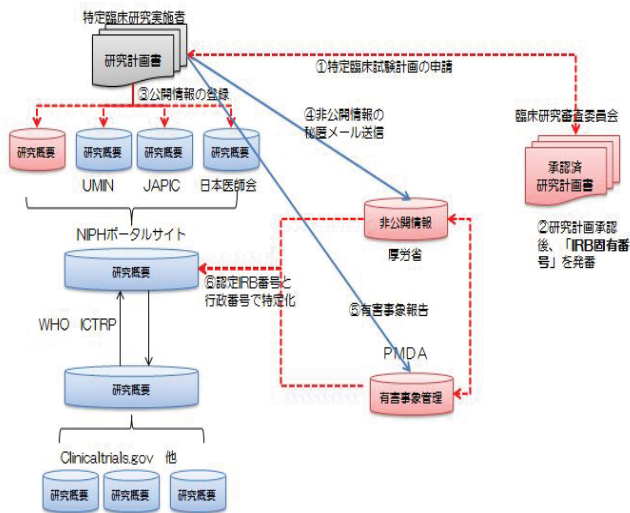
①行政が発番する

臨床試験の責任者が特定臨床研究を実施する際に、国が定めた項目の情報をメール、郵便等で報告する。その報告を受けて、行政が発番し、責任者へ返信する。責任者は番号を受け取り、臨床試験情報登録サイトで登録する。

②臨床試験情報登録サイトで発番する

臨床試験の責任者が特定臨床研究を実施する際に、国が定めた項目の一部を臨床試験情報登録サイトで登録する。そのサイトにユニークな番号を発番させる機能を付加しておく (UMIN 等のレジストリ登録番号発番と同様の機能)。責任者は発番された番号を含め、国が定めた項目の情報をメール、郵便等で報告する。

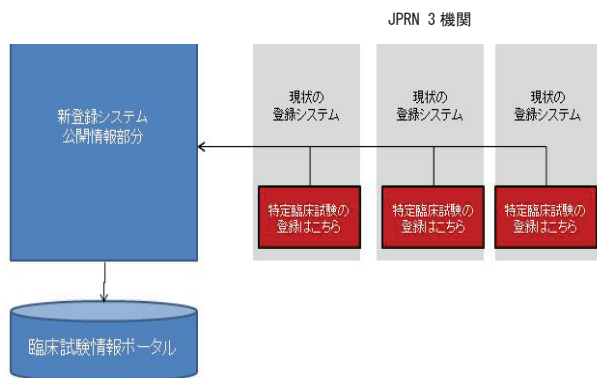
①は発番機能をシステムに組み込む必要がなく、安価ではあるが、番号の管理等の手間が生じる。これに対して、②は逆であり、開発費用はかかるが、管理の手間は生じない。



7. 想定されるシステムイメージ

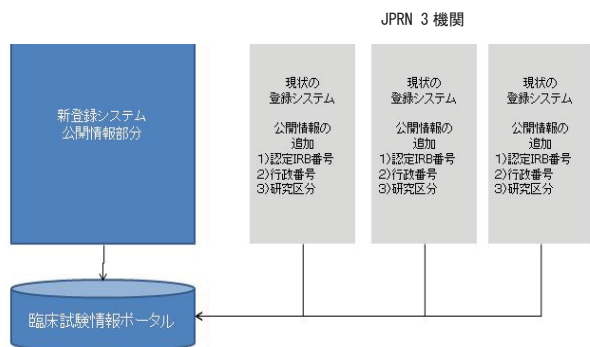
1) 包括管理型

政府直轄の機関であらたに新登録システムを構築し、JPRN 三機関については、政府直轄の機関の新登録システムへのリンクを貼るのみとする。



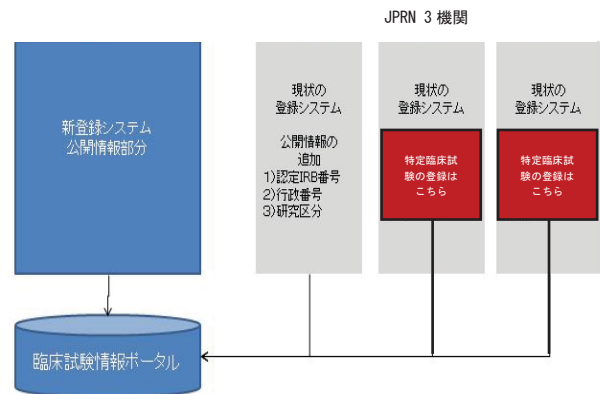
2) 分離管理型

政府直轄の機関であらたに新登録システムを構築し、JPRN 三機関については、現状の登録項目との差異について 3 項目を追加し登録できるようにする。



3) 混在型

法廷による公的機関であらたに新登録システムを構築し、JPRN 三機関については、政府直轄の機関の新登録システムへのリンクを貼る（包括管理型）か、現状の登録項目との差異について 3 項目を追加し登録できるようにする（分離管理型）かを選択する。



D. 考察

公開されるデータベースの設計・運用にあたっては、機能要件（入力者・閲覧者・システム管理者など）、データ項目が必須事項で、さらに、セキュリティ対策、関連データとの紐づけ、想定される管理システムを考慮する必要がある。

1. 機能要件、データ項目に関して

現時点では、ICTRP で基本 20 項目が要求されていることから、日本語・英語での 20 項目の入力フォーマットを備えることが最低条件となる。加えて、米国の ClinicalTrials.gov では研究結果の公開も進んでいることから、結果の入力フォーマットの準備も将来的には必要と考えられる。

検索機能についても、他国のレジストリが有する機能と比較し、検討する必要がある。表 1 は日本、WHO、米国、EU のそれぞれのレジストリが有する検索項目を比較したものである。すでに日本語では、ICTRP の検索項目がカバーされている。今後、改修が予定されている英語版でも同等の機能を実装することが望ましい。また、米国の検索機能

は項目だけを比較しても群を抜いて優れており、今後の開発にあたって、目指すべき方向性を示唆するものである。

2. 管理システムの長所・短所

包括管理型は、開発工数の削減と、システムおよびデータの一元管理が可能となる。ただし、平成30年4月の新法施行時は、非公開データは、秘匿メールによる運用を行う為、管理対象外とする。非公開データのデータベース化等については運用後検討をおこなうことになる。

分離管理型においては、3機関に特定臨床研究の登録情報が存在する形になり、現状の臨床研究情報ポータルサイトのデータ転送の仕組みがそのまま利用できるメリットはある。しかし、各機関におけるシステム改修工数や改修費用が発生する上、非公開データの取扱いを各機関に負担させる事を考慮した場合、現実的なシステムではない。

混在型は、三機関ごとに包括管理型（国の登録システムにリンクをはり、管理をゆだねる）か、分離管理型（機関内で特定臨床研究の登録システムをもつ）かを選べるように特定臨床研究の登録情報が存在する形になり、現状の臨床研究情報ポータルサイトのデータ転送の仕組みがそのまま利用できるメリットはある。また、各機関におけるシステム改修工数が発生についても負担が大きい場合は包括管理型を選択できるため、柔軟なシステムと言える。

なお、メインに移行するための暫定期間の対応として、JPRN3 機関としては3種類の対応を取りうることになる。ただし、今回は特定臨床試験、新法での範囲内での対応であることから、従来の薬事法下における臨床試験という従来方式が残ってしまう部分について整理を進める必要はあるだろう。

法的には、公的な登録機関へ特定臨床研究のデータを送るまでに、運用上、既存の登録機関が利用可能なシステムのオプションとして、3機関が位置づけられることになる。

さらに、現状は独自のシステムを持つ3機関で登録されており、データフォーマットや項目が違うなどのシステムの要件に関する課題がある。国立保健医療科学院でデータの変換テーブルを作成し一元管理、WHOへの送信を行っているが、これを機に必須の20項目についてはデータフォーマットを共通のものに揃える必要もあるだろう。

表1 絞り込み検索の項目

	臨床研究ポータル	WHO ICTRP	Clinical Trial.gov	EU Clinical Trial Register
試験 ID	○		○	
試験登録日	○	○	○	○
スポンサー			○	
試験タイトル	○	○	○	
募集の状況	○	○	○	○
試験のタイプ	○		○	
適格基準			○	
介入			○	
タイトル			○	
募集国・地域	○	○	○	○
対象年齢	○		○	○
対象性別	○		○	○
対象疾患	○	○	○	
介入内容		○	○	
主要・副次的評価項目	○		○	
セカンダリ ID		○		

3. 新法前の登録の捕捉率に関する問題

PMDA には新薬申請のための臨床試験として届出ても、法的な義務でないため、JPRN には登録していない試験が存在し得る。PMDA への届出は、新薬申請に薬事法で義務化されているが、JPRN への登録が推奨はされているが義務ではない。現在、国立保健医療科学院から ICTRP に送信されている臨床試験データにおいても、PMDA からは ICTRP にデータを送っていないため、新薬申請のための臨

床試験は ICTRP からは漏れている可能性があり、潜在的な問題である。

ICTRP へデータを統合する必要があることから、正式な入力システムとデータの統合が必要となる。今までは必須化されておらず、一部が登録、一部は未登録であった。しかし、新法によって、登録が義務化される対象が拡充されたため、ICTRP に送るデータも、従来より捕捉率が高まることが期待できる。

4. 意義

本研究で検討した、新法下における臨床試験登録の管理システムは、被験者の個人情報や、製薬企業の保持する企業秘密など、保護されるべき情報を除き、臨床研究に関する情報を国際的動向、最新の技術水準を視野に入れて公開するという点で貢献することが期待される。

現在、国立保健医療科学院の臨床試験ポータルサイトで提供している情報では、現在対応していない補償に関する事項等や、臨床研究法案で新たに位置付けられる認定臨床研究審査委員会の認定番号等についても、臨床研究の情報として公開することは、臨床研究の透明性の確保、臨床研究への参加を検討している患者等に有用な情報源となるほか、厚生労働省における臨床研究の実施状況

の管理にも貢献することとなる。

以上より、臨床試験・治験推進計画に資するものであると考えられる。

E. 結論

以上から、政府直轄の機関の新登録システムを、別紙仕様書・要件定義書案の通り提案する。

参考文献)

中村文胤. ClinicalTrials.gov に登録された臨床試験の分析. 情報管理 2009; 52(8): 475-486.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

參考資料

資料1 医薬品・医療機器規制当局一覧（欧州主要国（7か国）、米国、日本）

国名	医薬品規制当局*/URL	医療機器規制当局*/URL
欧州連合	European Medicines Agency (EMA) http://www.ema.europa.eu	
ベルギー	Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) www.fagg-afmps.be	Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) www.fagg-afmps.be
フランス	National Agency for the Safety of Medicine and Health Products (ANSM) www.ansm.sante.fr	National Agency for the Safety of Medicine and Health Products (ANSM) www.ansm.sante.fr
ドイツ	Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) www.bfarm.de Paul Ehrlich Institute (PEI) www.pei.de	Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) www.bfarm.de
イタリア	Italian Medicines Agency (AIFA) www.agenziafarmaco.it	Ministry of Health www.salute.gov.it
オランダ	Medicines Evaluation Board (MEB) www.cb-g-meb.nl Healthcare Inspectorate (IGZ) www.igz.nl	Healthcare Inspectorate (IGZ) www.igz.nl
スペイン	Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) www.aemps.gob.es	Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) www.aemps.gob.es
英国	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) www.mhra.gov.uk	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) www.mhra.gov.uk
米国	US Food and Drug Administration (FDA) www.fda.gov	US Food and Drug Administration (FDA) www.fda.gov
日本	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) www.pmda.go.jp	

*名称は、日本を除きすべて英語表記

EMA の下記ウェブサイトの情報などをもとに作成（2017年3月末日現在）

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000219.jsp&mid=WC0b01ac058003174e

資料 2 医薬品・医療機器等に関する法的規制、登録・監視制度の現状

医薬品に対する法的規制の現状

		日本	米国	欧州連合	ベルギー	ドイツ	フランス	オランダ	英国
治験	医薬品	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
治験以外の介入を伴う臨床研究	製薬企業の資金で実施されるもの	●	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	未承認・適応外	●	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	上記以外で介入をとらなうもの	●	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
介入を伴わない臨床研究		○	◎ 連邦の助成を受けた研究など	×	×	○	◎ (規制当局への申請は不要)	◎	◎ (規制当局への申請は不要)

◎法令による規制 (●臨床研究法による規制)

○ガイドライン等による規制

×規制なし

医療機器および手術・手技に関する臨床研究監視の現状

		日本	米国	欧州連合	ベルギー	ドイツ	フランス	オランダ	英国
治験	医療機器	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
治験以外の介入を伴う臨床研究	未承認・適応外	●	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	上記以外介入あり(医療機器)	●	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	上記以外介入あり(手術・手技)	○	◎ 連邦の助成を受けた研究など	◎	◎	○	◎	◎	○
介入を伴わない臨床研究	医療機器	○	◎ 連邦の助成を受けた研究など	×	×	○	◎ (規制当局への申請は不要)	◎ (規制当局への申請は不要)	◎ (規制当局への申請は不要)
	手術・手技	○	◎ 連邦の助成を受けた研究など	×	×	○	◎ (規制当局への申請は不要)	◎ (規制当局への申請は不要)	○

◎法令による規制

○ガイドライン等による規制

×規制なし

医薬品の臨床試験登録の範囲

	日本	米国	欧州連合	ベルギー	ドイツ	フランス	オランダ	英国
レジストリの有無(有りの場合その名称)	○ UMIN-CTR JAPIC JMACCT	○ ClinicalTrials.gov	○ EU-CTR	×	○ DRKS (EU-CTRに登録)	×	○ NTR (EU-CTRに登録)	×
登録義務	●○	◎	◎	EU-CTR:◎	EU-CTR:◎ DRKS:×	EU-CTR:◎	EU-CTR:◎ NTR:×	EU-CTR:◎
登録対象	すべての臨床試験	FDAの規制対象となる医薬品・医療機器等を用いた臨床試験(詳細について規定あり。登録義務はないが、上記規制対象外の臨床試験も登録可)	医薬品の臨床試験	-	すべての臨床試験	-	すべての臨床試験	-

◎法令による規制 (●臨床研究法による規制)

○ガイドライン等による規制

×規制なし

資料3 臨床試験関連主要法令（国別）一覧

欧州連合（EU）

臨床試験指令

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 (Clinical Trials Directive)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf

ヒト用医薬品に関する共同体法典指令

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 (Community Code for medicinal products)

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

---日本語仮訳（抜粋）

Title III Placing on the market

Title IV Manufacture and Importation

Title V Labelling and Package Leaflet

Title VI Classification of Medicinal Products

Title VIII Advertising

GCP 指令

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 (GCP Directive)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_en.pdf

臨床試験規則

Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Clinical Trials Regulation)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf

---日本語仮訳

医療機器指令

Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf

能動埋込型医療機器指令

Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 concerning active implantable medical devices

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31990L0385&locale=en>

体外診断用医療機器指令

Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on vitro diagnostic medical devices

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31998L0079&locale=en>

ベルギー

ヒトを対象にした研究に関する法律

7 MAI 2004. - Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table_name=loi

上記法律に関する規則

30 JUIN 2004. - Arrêté royal déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain.

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004063030&table_name=loi

医療機器に関する規則

18 MARS 1999. - Arrêté royal relatif aux dispositifs médicaux.

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1999031834&table_name=loi

ドイツ

医薬品法

Arzneimittelgesetz, AMG

https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/

GCP 規則

GCP-Verordnung

<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/>

医療機器法

Medizinproduktegesetz, MPG

<https://www.gesetze-im-internet.de/mpg/>

医療機器臨床試験規則

Medizinprodukte-Klinische Prüfungsverordnung, MPKPV

<http://www.gesetze-im-internet.de/mpkpv/>

医療資料情報機構規則

Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Medizinprodukte des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDIV

<http://www.gesetze-im-internet.de/dimdiv/>

ドイツ医学会「医師の行動規範」

Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (Stand 2015)

http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO_02.07.2015.pdf

(英語版)

http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO_EN_Novellierung_2015.pdf

フランス

公衆衛生法典 Code de la santé publique

第1部 第2編 第2章 生物医学研究

Partie législative

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches impliquant la personne humaine

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?jsessionid=8605F964037513A59071A39B7025DBFC.tpdila16v_2?idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170401

- Chapitre Ier : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine (Article L1121-1-L1121-17)
- Chapitre II : Information de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine et recueil de son consentement (Article L1122-1-L1122-2)
- Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente (Article L1123-1-L1123-14)
- Chapitre IV : Dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments (Article L1124-1)
- Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches (Article L1125-1-L1125-4)
- Chapitre VI : Dispositions pénales (Article L1126-1-L1126-12)

第1部 第2編 第5章 倫理的な規則および保健医療専門職

Titre V : Règles déontologiques et expertise sanitaire

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000032411486&idSectionTA=LEGISCTA000025104139&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170502>

- Chapitre Ier : Liens d'intérêts et transparence (Articles L1451-1)
- Chapitre III : Avantages consentis par les entreprises
- Section 1 : Produits de santé à usage humain (Article L1453-1)
- Chapitre IV : Dispositions pénales (Articles L1454-1 à L1454-2)

第4部 第1編 第1章 医療専門職の行使

Quatrième partie : Professions de santé

Livre Ier : Professions médicales

Titre Ier : Exercice des professions médicales

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?jsessionid=C124AEE181EE5361197062EF4DCDEF3A.tpdila12v_1?idSectionTA=LEGISCTA000020891125&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130418

- Chapitre III : Règles communes liées à l'exercice de la profession (Article L4113-1-L4113-14)

(規則集：上記法令に対する規則一覧)

Partie réglementaire

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches biomédicales

Chapitre Ier : Principes généraux

Section 1 : Définitions. (Articles R1121-1 à R1121-2)

Section 2 : Dispositions financières. (Articles R1121-3 à R1121-3-1)

Section 3 : Assurance des promoteurs de recherches (Articles R1121-4 à R1121-9)

Section 4 : Conditions d'autorisation de certains lieux de recherche (Articles R1121-10 à R1121-15)

Section 5 : Répertoire des recherches impliquant la personne humaine

Section 6 : Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. (Article R1121-16)

Chapitre II : Consentement de la personne

Le présent chapitre ne comporte pas de dispositions réglementaires.

Chapitre III : Comité de protection des personnes, commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et autorité compétente

Section 1 : Comités de protection des personnes

Sous-section 1 : Conditions d'agrément (Articles R1123-1 à R1123-3)

Sous-section 2 : Composition et nomination (Articles R1123-4 à R1123-10)

Sous-section 3 : Organisation et fonctionnement (Articles R1123-11 à R1123-19-3)

Sous-section 4 : Procédure d'avis. (Articles R1123-20 à R1123-26)

Section 2 : Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine

Sous-section 1 : Missions (Article D1123-27)

Sous-section 2 : Composition et nomination des membres (Articles D1123-28 à D1123-31)

Sous-section 3 : Organisation et fonctionnement (Articles D1123-32 à D1123-36)

Section 3 : Autorité compétente. (Articles R1123-37 à R1123-41)

Section 4 : Modifications substantielles de la recherche. (Articles R1123-42 à R1123-44)

Section 5 : Vigilance et mesures urgentes de sécurité

Sous-section 1 : Vigilance. (Articles R1123-45 à R1123-61)

Sous-section 2 : Mesures urgentes de sécurité. (Article R1123-62)

Section 6 : Suspension, interdiction et fin de recherche. (Articles R1123-63 à R1123-68)

Section 7 : Des informations communiquées par le promoteur (Articles R1123-69 à R1123-71)

Chapitre IV : Dispositions particulières relatives aux essais cliniques portant sur le médicament (Article R1124-1)

Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches

Section 1 : Recherches portant sur les produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés mentionnées à l'article L. 1125-3.

Section 2 : Recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 nécessitant une autorisation expresse portant sur les produits mentionnés aux articles L. 1125-1 à L. 1125-3 (Articles R1125-7 à R1125-13-1)

Section 3 : Dispositions particulières aux recherches menées dans le cadre de la procréation médicalement assistée

Sous-section 1 : Définitions et conditions particulières (Articles R1125-14 à R1125-20-1)

Sous-section 2 : Vigilance (Articles R1125-21 à R1125-25)

Section 4 : Recherches intéressant la défense nationale (Article R1125-26)

Livre IV : Administration générale de la santé

Titre V : Règles déontologiques et expertise sanitaire

Chapitre Ier : Liens d'intérêts et transparence

Section 1 : Déclaration publique d'intérêts (Article R1451-1-L1451-4)

オランダ

医学研究法

Medical Research (Human Subjects) Act (“Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen”, WMO)

<http://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/2017-03-01>

医療機器法

Medical Devices Act (“Wet op de medische hulpmiddelen”, WMH)

<http://wetten.overheid.nl/BWBR0002697/2016-08-01>

医療機器規則

Medical Devices Decree (“Besluit medische hulpmiddelen”, BMH)

<http://wetten.overheid.nl/BWBR0007307/2016-10-06>

能動埋込型医療機器規則

Active Implants Decree (“Besluit actieve implantaten”, BAI)

<http://wetten.overheid.nl/BWBR0006060/2016-10-06>

英国

医薬品の臨床試験に関する規則

The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (SI 2004 No. 1031)

<http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2004/1031/contents/made>

医療機器に関する規則

The Medical Devices Regulations 2002 (SI 2002 No.618)

<http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2002/618/contents/made>

米国

CFR: 連邦規則集

21 CFR 50 (被験者保護 Protection of Human Subject)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=pt21.1.50&rgn=div5>

---日本語仮訳

21 CFR 54 (研究者の経済的利益の開示 Financial Disclosure for Clinical Investigators)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node>

=pt21.1.54&rgn=div5

21 CFR 56 (倫理委員会 Institutional Review Boards)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=pt21.1.56&rgn=div5>

21 CFR 312 (治験用新薬の申請 Investigational New Drugs)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=pt21.5.312&rgn=div5>

--- 日本語仮訳

21 CFR 812 (治験医療機器の適用免除 Investigational devices)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=pt21.8.812&rgn=div5>

--- 日本語仮訳

21 CFR 1271 (ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤 Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=pt21.8.1271&rgn=div5>

--- 日本語仮訳

42 CFR 50 (Policies of General Applicability)

Subpart F—研究における客観性の促進 Promoting Objectivity in Research

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=pt42.1.50&rgn=div5#sp42.1.50.f>

--- 日本語仮訳

45 CFR 46 (Protection of Human Subjects)

Subpart A—ヒト被験者保護のための保健福祉省の基本規則 Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects

Common Rule

(現行)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=pt45.1.46&rgn=div5#sp45.1.46.a>

(改正版)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=20170119y1.194>

--- 日本語仮訳 (改正コモン・ルール)

45 CFR 94 (責任ある受注予定者 Responsible Prospective Contractors)

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=96c73b8da94aee2039b26e32f2f5fd86&mc=true&node=pt45.1.94&rgn=div5>

--- 日本語仮訳

EU

Regulation (EU) No 536/2014 of The European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

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 (Title III-VIII)

USA

Code of Federal Regulations (電子版 eCFR)

Title 21 Food and Drugs

- Chapter 1 Subchapter A Part 50 Protection of Human Subjects
- Chapter 1 Subchapter D Part 312 Investigational New Drug Application
- Chapter 1 Subchapter H Part 812 Investigational Device Exemptions
- Chapter 1 Subchapter L Part 1271
Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products

Title 42 Public Health

- Chapter 1 Subchapter D Part 50 Subpart F Promoting Objectivity in Research

Title 45 Public Welfare

- Title 45 Public Welfare
- Subtitle A Department of Health and Human Services
- Subchapter A General Administration
 - Part 94 Responsible Prospective Contractors

[Common Rule, revised version expected]

Part 46 Protection of Human Subjects

- Subpart A Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects
 - Amendment(s) published January 19, 2017, in 82 FR 7273
 - Effective Dates: January 19, 2018

I

(Legislative acts)

REGULATIONS

REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 16 April 2014
on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Articles 114 and 168(4)(c) thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

After transmission of the draft legislative act to the national parliaments,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee ⁽¹⁾,

After consulting the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the ordinary legislative procedure ⁽²⁾,

Whereas:

- (1) In a clinical trial the rights, safety, dignity and well-being of subjects should be protected and the data generated should be reliable and robust. The interests of the subjects should always take priority over all other interests.
- (2) In order to allow for independent control as to whether these principles are adhered to, a clinical trial should be subject to prior authorisation.
- (3) The existing definition of a clinical trial as contained in Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council ⁽³⁾ should be clarified. For that purpose, the concept of clinical trial should be more precisely defined by introducing the broader concept of 'clinical study' of which the clinical trial is a category. That category should be defined on the basis of specific criteria. This approach takes due account of international guidelines, and is in line with the Union law governing medicinal products, which builds on the dichotomy of 'clinical trial' and 'non-interventional study'.
- (4) Directive 2001/20/EC aims to simplify and harmonise the administrative provisions governing clinical trials in the Union. However, experience shows that a harmonised approach to the regulation of clinical trials has only been partly achieved. This makes it in particular difficult to perform a given clinical trial in several Member

⁽¹⁾ OJ C 44, 15.2.2013, p. 99.

⁽²⁾ Position of the European Parliament of 3 April 2014 (not yet published in the Official Journal) and decision of the Council of 14 April 2014.

⁽³⁾ 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 (OJ L 121, 1.5.2001, p. 34).

States. Scientific development, however, suggests that future clinical trials will target more specific patient populations, such as subgroups identified through genomic information. In order to include a sufficient number of patients for such clinical trials it may be necessary to involve many, or all, Member States. The new procedures for the authorisation of clinical trials should stimulate the inclusion of as many Member States as possible. Therefore, in order to simplify the procedures for the submission of an application dossier for the authorisation of a clinical trial, the multiple submission of largely identical information should be avoided and replaced by the submission of one application dossier to all the Member States concerned through a single submission portal. Given that clinical trials carried out in a single Member State are equally important to European clinical research, the application dossier for such clinical trials should also be submitted through that single portal.

- (5) As regards Directive 2001/20/EC, experience also indicates that the legal form of a Regulation would present advantages for sponsors and investigators, for example in the context of clinical trials taking place in more than one Member State, since they will be able to rely on its provisions directly, but also in the context of safety reporting and labelling of investigational medicinal products. Divergences of approach among different Member States will be therefore kept to a minimum.
- (6) The Member States concerned should cooperate in assessing a request for authorisation of a clinical trial. This cooperation should not include aspects of an intrinsically national nature, such as informed consent.
- (7) In order to avoid administrative delays for starting a clinical trial, the procedure to be used should be flexible and efficient, without compromising patient safety or public health.
- (8) The timelines for assessing an application dossier for clinical trials should be sufficient to assess the file while, at the same time, ensuring quick access to new, innovative treatments and ensuring that the Union remains an attractive place for conducting clinical trials. Against this background, Directive 2001/20/EC introduced the concept of tacit authorisation. This concept should be maintained in order to ensure that timelines are adhered to. In the event of a public health crisis, Member States should have the possibility to assess and authorise a clinical trial application swiftly. No minimal timelines for approval should therefore be established.
- (9) Clinical trials for the development of orphan medicinal products as defined in Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council⁽¹⁾ and of medicinal products addressed to subjects affected by severe, debilitating and often life-threatening diseases affecting no more than one person in 50 000 in the Union (ultra-rare diseases) should be fostered.
- (10) Member States should efficiently assess all clinical trials applications within the given timelines. A rapid yet in-depth assessment is of particular importance for clinical trials concerning medical conditions which are severely debilitating and/or life threatening and for which therapeutic options are limited or non-existent, as in the case of rare and ultra-rare diseases.
- (11) The risk to subject safety in a clinical trial mainly stems from two sources: the investigational medicinal product and the intervention. Many clinical trials, however, pose only a minimal additional risk to subject safety compared to normal clinical practice. This is particularly the case where the investigational medicinal product is covered by a marketing authorisation, that is the quality, safety and efficacy has already been assessed in the course of the marketing authorisation procedure” or, if that product is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation, that use is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of that product, and the intervention poses only very limited additional risk to the subject compared to normal clinical practice. Those low-intervention clinical trials are often of crucial importance for assessing standard treatments and diagnoses, thereby optimising the use of medicinal products and thus contributing to a high level of public health. Those clinical trials should be subject to less stringent rules, as regards monitoring, requirements for the contents of the master file and traceability of investigational medicinal products. In order to ensure subject safety they should however be subject to the same application procedure as any other clinical trial. The published scientific evidence supporting the safety and efficacy of an investigational medicinal product not used in accordance with the terms of the marketing authorisation could include high quality data published in scientific journal articles, as well as national, regional or institutional treatment protocols, health technology assessment reports or other appropriate evidence.

⁽¹⁾ Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1).

- (12) The Recommendation of the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Council on the Governance of Clinical Trials of 10 December 2012 introduced different risk categories for clinical trials. Those categories are compatible with the categories of clinical trials defined in this Regulation as the OECD Categories A and B(1) correspond to the definition of a low-intervention clinical trial as set out in this Regulation, and the OECD Categories B(2) and C correspond to the definition of a clinical trial as set out in this Regulation.
- (13) The assessment of the application for a clinical trial should address in particular the anticipated therapeutic and public health benefits (relevance) and the risk and inconvenience for the subject. In respect of the relevance, various aspects should be taken into account, including whether the clinical trial has been recommended or imposed by regulatory authorities in charge of the assessment of medicinal products and the authorisation of their placing on the market and whether surrogate end-points, when they are used, are justified.
- (14) Unless otherwise justified in the protocol, the subjects participating in a clinical trial should represent the population groups, for example gender and age groups, that are likely to use the medicinal product investigated in the clinical trial.
- (15) In order to improve treatments available for vulnerable groups such as frail or older people, people suffering from multiple chronic conditions, and people affected by mental health disorders, medicinal products which are likely to be of significant clinical value should be fully and appropriately studied for their effects in these specific groups, including as regards requirements related to their specific characteristics and the protection of the health and well-being of subjects belonging to these groups.
- (16) The authorisation procedure should provide for the possibility to extend the timelines for the assessment in order to allow the sponsor to address questions or comments raised during the assessment of the application dossier. Moreover, it should be ensured that, within the extension period, there is always sufficient time for assessing the additional information submitted.
- (17) The authorisation to conduct a clinical trial should address all aspects of subject protection and data reliability and robustness. That authorisation should therefore be contained in a single administrative decision by the Member State concerned.
- (18) It should be left to the Member State concerned to determine the appropriate body or bodies to be involved in the assessment of the application to conduct a clinical trial and to organise the involvement of ethics committees within the timelines for the authorisation of that clinical trial as set out in this Regulation. Such decisions are a matter of internal organisation for each Member State. When determining the appropriate body or bodies, Member States should ensure the involvement of laypersons, in particular patients or patients' organisations. They should also ensure that the necessary expertise is available. In accordance with international guidelines, the assessment should be done jointly by a reasonable number of persons who collectively have the necessary qualifications and experience. The persons assessing the application should be independent of the sponsor, the clinical trial site, and the investigators involved, as well as free from any other undue influence.
- (19) The assessment of applications for the authorisation of clinical trials should be conducted on the basis of appropriate expertise. Specific expertise should be considered when assessing clinical trials involving subjects in emergency situations, minors, incapacitated subjects, pregnant and breastfeeding women and, where appropriate, other identified specific population groups, such as elderly people or people suffering from rare and ultra rare diseases.
- (20) In practice, sponsors do not always have all the information needed for submitting a complete application for authorisation of a clinical trial in all of the Member States where a clinical trial is eventually going to be conducted. It should be possible for sponsors to submit an application solely on the basis of documents assessed jointly by those Member States where the clinical trial might be conducted.
- (21) The sponsor should be allowed to withdraw the application for authorisation of a clinical trial. To ensure the reliable functioning of the assessment procedure, however, an application for authorisation of a clinical trial should be withdrawn only for the entire clinical trial. It should be possible for the sponsor to submit a new application for authorisation of a clinical trial following the withdrawal of an application.

- (22) In practice, in order to reach recruitment targets or for other reasons, sponsors may have an interest in extending the clinical trial to an additional Member States after the initial authorisation of the clinical trial. An authorisation mechanism should be provided to allow for such extension, while avoiding the re-assessment of the application by all the Member States concerned which were involved in the initial authorisation of the clinical trial.
- (23) Clinical trials are usually subject to many modifications after they have been authorised. Those modifications may relate to the conduct, the design, the methodology, the investigational or auxiliary medicinal product, or the investigator or clinical trial site involved. Where those modifications have a substantial impact on the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, they should be subject to an authorisation procedure similar to the initial authorisation procedure.
- (24) The content of the application dossier for authorisation of a clinical trial should be harmonised in order to ensure that all Member States have the same information available and to simplify the application process for clinical trials.
- (25) In order to increase transparency in the area of clinical trials, data from a clinical trial should only be submitted in support of a clinical trial application if that clinical trial has been recorded in a publicly accessible and free of charge database which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the international clinical trials registry platform of the World Health Organization (WHO ICTRP). Data providers to the WHO ICTRP create and manage clinical trial records in a manner that is consistent with the WHO registry criteria. Specific provision should be made for data from clinical trials started before the date of application of this Regulation.
- (26) It should be left to Member States to establish the language requirements for the application dossier. To ensure that the assessment of the application for authorisation of a clinical trial functions smoothly, Member States should consider accepting a commonly understood language in the medical field as the language for the documentation not destined for the subject.
- (27) Human dignity and the right to the integrity of the person are recognised in the Charter of Fundamental Rights of the European Union (the 'Charter'). In particular, the Charter requires that any intervention in the field of biology and medicine cannot be performed without free and informed consent of the person concerned. Directive 2001/20/EC contains an extensive set of rules for the protection of subjects. These rules should be upheld. Regarding the rules concerning the determination of the legally designated representatives of incapacitated persons and minors, those rules diverge in Member States. It should therefore be left to Member States to determine the legally designated representatives of incapacitated persons and minors. Incapacitated subjects, minors, pregnant women and breastfeeding women require specific protection measures.
- (28) An appropriately qualified medical doctor or, where appropriate, a qualified dental practitioner should be responsible for all medical care provided to the subject, including the medical care provided by other medical staff.
- (29) It is appropriate that universities and other research institutions, under certain circumstances that are in accordance with the applicable law on data protection, be able to collect data from clinical trials to be used for future scientific research, for example for medical, natural or social sciences research purposes. In order to collect data for such purposes it is necessary that the subject gives consent to use his or her data outside the protocol of the clinical trial and has the right to withdraw that consent at any time. It is also necessary that research projects based on such data be made subject to reviews that are appropriate for research on human data, for example on ethical aspects, before being conducted.
- (30) In accordance with international guidelines, the informed consent of a subject should be in writing. When the subject is unable to write, it may be recorded through appropriate alternative means, for instance through audio or video recorders. Prior to obtaining informed consent, the potential subject should receive information in a prior interview in a language which is easily understood by him or her. The subject should have the opportunity to ask questions at any moment. Adequate time should be provided for the subject to consider his or her decision. In view of the fact that in certain Member States the only person qualified under national law to perform an interview with a potential subject is a medical doctor while in other Member States this is done by other professionals, it is appropriate to provide that the prior interview with a potential subject should be performed by a member of the investigating team qualified for this task under the national law of the Member State where the recruitment takes place.

- (31) In order to certify that informed consent is given freely, the investigator should take into account all relevant circumstances which might influence the decision of a potential subject to participate in a clinical trial, in particular whether the potential subject belongs to an economically or socially disadvantaged group or is in a situation of institutional or hierarchical dependency that could inappropriately influence her or his decision to participate.
- (32) This Regulation should be without prejudice to national law requiring that, in addition to the informed consent given by the legally designated representative, a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information given to him or her, should himself or herself assent in order to participate in a clinical trial.
- (33) It is appropriate to allow that informed consent be obtained by simplified means for certain clinical trials where the methodology of the trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products. In those clinical trials the investigational medicinal products are used in accordance with the marketing authorisations, and the individual subject receives a standard treatment regardless of whether he or she accepts or refuses to participate in the clinical trial, or withdraws from it, so that the only consequence of non-participation is that data relating to him or her are not used for the clinical trial. Such clinical trials, which serve to compare established treatments, should always be conducted within a single Member State.
- (34) Specific provisions should be defined for the protection of pregnant and breastfeeding women participating in clinical trials and in particular when the clinical trial does not have the potential to produce results of direct benefit to her or to her embryo, foetus or child after birth.
- (35) Persons performing mandatory military service, persons deprived of liberty, persons who, due to a judicial decision, cannot take part in clinical trials, and persons, who due to their age, disability or state of health are reliant on care and for that reason accommodated in residential care institutions, that is accommodations providing an uninterrupted assistance for persons who necessitate such assistance, are in a situation of subordination or factual dependency and therefore may require specific protective measures. Member States should be allowed to maintain such additional measures.
- (36) This Regulation should provide for clear rules concerning informed consent in emergency situations. Such situations relate to cases where for example a patient has suffered a sudden life-threatening medical condition due to multiple traumas, strokes or heart attacks, necessitating immediate medical intervention. For such cases, intervention within an ongoing clinical trial, which has already been approved, may be pertinent. However, in certain emergency situations, it is not possible to obtain informed consent prior to the intervention. This Regulation should therefore set clear rules whereby such patients may be enrolled in the clinical trial under very strict conditions. In addition, the said clinical trial should relate directly to the medical condition because of which it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the subject or from his or her legally designated representative. Any previously expressed objection by the patient should be respected, and informed consent from the subject or from his or her legally designated representative should be sought as soon as possible.
- (37) In order to allow patients to assess possibilities to participate in a clinical trial, and to allow for effective supervision of a clinical trial by the Member State concerned, the start of the clinical trial, the end of the recruitment of subjects for the clinical trial and the end of the clinical trial should be notified. In accordance with international standards, the results of the clinical trial should be reported within one year from the end of the clinical trial.
- (38) The date of the first act of recruitment of a potential subject is the date on which the first act of the recruitment strategy described in the protocol was performed, e. g. the date of a contact with a potential subject or the date of the publication of an advertisement for a particular clinical trial.
- (39) The sponsor should submit a summary of the results of the clinical trial together with a summary that is understandable to a layperson, and the clinical study report, where applicable, within the defined timelines. Where it is not possible to submit the summary of the results within the defined timelines for scientific reasons, for example when the clinical trial is still ongoing in third countries and data from that part of the trial are not available, which makes a statistical analysis not relevant, the sponsor should justify this in the protocol and specify when the results are going to be submitted.

- (40) In order for the sponsor to assess all potentially relevant safety information, the investigator should, as a rule, report to him all serious adverse events.
- (41) The sponsor should assess the information received from the investigator, and report safety information on serious adverse events which are suspected unexpected serious adverse reactions to the European Medicines Agency ('the Agency').
- (42) The Agency should forward that information to the Member States for them to assess it.
- (43) The members of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) have agreed on a detailed set of guidelines on good clinical practice which is an internationally accepted standard for designing, conducting, recording and reporting clinical trials, consistent with principles that have their origin in the World Medical Association's Declaration of Helsinki. When designing, conducting, recording and reporting clinical trials, detailed questions may arise as to the appropriate quality standard. In such a case, the ICH guidelines on good clinical practice should be taken appropriately into account for the application of the rules set out in this Regulation, provided that there is no other specific guidance issued by the Commission and that those guidelines are compatible with this Regulation.
- (44) The conduct of a clinical trial should be adequately monitored by the sponsor in order to ensure the reliability and robustness of the results. Monitoring may also contribute to subject safety, taking into account the characteristics of the clinical trial and respect for fundamental rights of subjects. When establishing the extent of monitoring, the characteristics of the clinical trial should be taken into account.
- (45) The individuals involved in conducting a clinical trial, in particular investigators and other healthcare professionals, should be sufficiently qualified to perform their tasks, and the facilities where a clinical trial is to be conducted should be suitable for that clinical trial.
- (46) In order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data from clinical trials, it is appropriate to provide that there should be arrangements for traceability, storage, return and destruction of investigational medicinal products, depending on the nature of the clinical trial. For the same reasons, there should also be such arrangements for unauthorised auxiliary medicinal products.
- (47) During a clinical trial, a sponsor may become aware of serious breaches of the rules for the conduct of that clinical trial. This should be reported to the Member States concerned in order for action to be taken by those Member States, where necessary.
- (48) Apart from the reporting of suspected unexpected serious adverse reactions, there may be other events which are relevant in terms of benefit-risk balance and which should be reported in a timely manner to the Member States concerned. It is important for subject safety that, in addition to serious adverse events and reactions, all unexpected events that might materially influence the benefit-risk assessment of the medicinal product or that would lead to changes in the administration of a medicinal product or in overall conduct of a clinical trial are notified to the Member States concerned. Examples of such unexpected events include an increase in the rate of occurrence of expected serious adverse reactions which may be clinically important, a significant hazard to the patient population, such as lack of efficacy of a medicinal product, or a major safety finding from a newly completed animal study (such as carcinogenicity).
- (49) Where unexpected events require an urgent modification of a clinical trial, it should be possible for the sponsor and the investigator to take urgent safety measures without awaiting prior authorisation. If such measures constitute a temporary halt of the clinical trial, the sponsor should apply for a substantial modification before restarting the clinical trial.
- (50) In order to ensure compliance of the conduct of a clinical trial with the protocol, and in order for investigators to be informed about the investigational medicinal products they administer, the sponsor should supply the investigators with an investigator's brochure.

- (51) The information generated in a clinical trial should be recorded, handled and stored adequately for the purpose of ensuring subject rights and safety, the robustness and reliability of the data generated in the clinical trial, accurate reporting and interpretation, effective monitoring by the sponsor and effective inspection by Member States.
- (52) In order to be able to demonstrate compliance with the protocol and with this Regulation, a clinical trial master file, containing relevant documentation to allow effective supervision (monitoring by the sponsor and inspection by Member States), should be kept by the sponsor and by the investigator. The clinical trial master file should be archived appropriately to allow for supervision after the clinical trial has ended.
- (53) Where there are problems with respect to the availability of authorised auxiliary medicinal products, unauthorised auxiliary medicinal products may be used in a clinical trial in justified cases. The price of the authorised auxiliary medicinal product should not be considered as having an effect on the availability of such medicinal products.
- (54) Medicinal products intended for research and development trials fall outside the scope of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁾. Such medicinal products include medicinal products used in the context of a clinical trial. They should be covered by specific rules taking account of their peculiarities. In establishing these rules, a distinction should be made between investigational medicinal products (the tested product and its reference products, including placebos) and auxiliary medicinal products (medicinal products used in the context of a clinical trial but not as investigational medicinal products), such as medicinal products used for background treatment, challenge agents, rescue medication, or used to assess end-points in a clinical trial. Auxiliary medicinal products should not include concomitant medications, that is medications unrelated to the clinical trial and not relevant for the design of the clinical trial.
- (55) In order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial, and in order to allow for the distribution of investigational and auxiliary medicinal products to clinical trial sites throughout the Union, rules on the manufacturing and import of both investigational and auxiliary medicinal products should be established. As is already the case for Directive 2001/20/EC, those rules should reflect the existing rules of good manufacturing practices for products covered by Directive 2001/83/EC. In some specific cases, it should be possible to allow deviations from those rules in order to facilitate the conduct of a clinical trial. Therefore, the applicable rules should allow for some flexibility, provided that subject safety, as well as reliability and robustness of the data generated in the clinical trial are not compromised.
- (56) The requirement to hold an authorisation for manufacture or import of investigational medicinal products should not apply to the preparation of investigational radiopharmaceuticals from radionuclide generators, kits or radionuclide precursors in accordance with the manufacturer's instructions for use in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State.
- (57) Investigational and auxiliary medicinal products should be appropriately labelled in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in clinical trials, and in order to allow for the distribution of those products to clinical trial sites throughout the Union. The rules for labelling should be adapted to the risks to subject safety and the reliability and robustness of data generated in clinical trials. Where the investigational or auxiliary medicinal product have already been placed on the market as an authorised medicinal product in accordance with Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council ⁽²⁾, as a general rule no additional labelling should be required for clinical trials that do not involve the blinding of the label. Moreover, there are specific products, such as radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal product, where the general rules on labelling are inappropriate in view of the very controlled setting of the use of radiopharmaceuticals in clinical trials.
- (58) In order to ensure clear responsibilities, the concept of a 'sponsor' of a clinical trial, in line with international guidelines, was introduced by Directive 2001/20/EC. This concept should be upheld.
- (59) In practice, there may be loose, informal networks of researchers or research institutions which jointly conduct a clinical trial. Those networks should be able to be co-sponsors of a clinical trial. In order not to weaken the

⁽¹⁾ 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 (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).

⁽²⁾ 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 (OJ L 136, 30.4.2004, p. 1.)

concept of responsibility in a clinical trial, where a clinical trial has several sponsors, they should all be subject to the obligations of a sponsor under this Regulation. However, the co-sponsors should be able to split up the responsibilities of the sponsor by contractual agreement.

- (60) In order to ensure that enforcement action may be taken by Member States and that legal proceedings may be brought in appropriate cases, it is appropriate to provide that sponsors that are not established in the Union should be represented by a legal representative in the Union. However in view of the divergent approaches of the Member States as regards civil and criminal liability, it is appropriate to leave to each Member State concerned, as regards its territory, the choice as to whether or not to require such a legal representative, provided that at least a contact person is established in the Union.
- (61) Where, in the course of a clinical trial, damage caused to the subject leads to the civil or criminal liability of the investigator or the sponsor, the conditions for liability in such cases, including issues of causality and the level of damages and sanctions, should remain governed by national law.
- (62) In clinical trials compensation should be ensured for damages successfully claimed in accordance with the applicable laws. Therefore Member States should ensure that systems for compensation for damages suffered by a subject are in place which are appropriate to the nature and the extent of the risk.
- (63) The Member State concerned should be given the power to revoke the authorisation of a clinical trial, suspend a clinical trial or require the sponsor to modify a clinical trial.
- (64) In order to ensure compliance with this Regulation, Member States should be able to conduct inspections and should have adequate inspection capacities.
- (65) The Commission should be able to control whether Member States correctly supervise compliance with this Regulation. Moreover, the Commission should be able to control whether regulatory systems of third countries ensure compliance with the specific provisions of this Regulation and Directive 2001/83/EC concerning clinical trials conducted in third countries.
- (66) In order to streamline and facilitate the flow of information between sponsors and Member States as well as between Member States, the Agency should, in collaboration with Member States and the Commission, set up and maintain an EU database, accessed through an EU portal.
- (67) In order to ensure a sufficient level of transparency in the clinical trials, the EU database should contain all relevant information as regards the clinical trial submitted through the EU portal. The EU database should be publicly accessible and data should be presented in an easily searchable format, with related data and documents linked together by the EU trial number and with hyperlinks, for example linking together the summary, the layperson's summary, the protocol and the clinical study report of one clinical trial, as well as linking to data from other clinical trials which used the same investigational medicinal product. All clinical trials should be registered in the EU database prior to being started. As a rule, the start and end dates of the recruitment of subjects should also be published in the EU database. No personal data of data subjects participating in a clinical trial should be recorded in the EU database. The information in the EU database should be public, unless specific reasons require that a piece of information should not be published, in order to protect the right of the individual to private life and the right to the protection of personal data, recognised by Articles 7 and 8 of the Charter. Publicly available information contained in the EU database should contribute to protecting public health and fostering the innovation capacity of European medical research, while recognising the legitimate economic interests of sponsors.
- (68) For the purposes of this Regulation, in general the data included in a clinical study report should not be considered commercially confidential once a marketing authorisation has been granted, the procedure for granting

the marketing authorisation has been completed, the application for marketing authorisation has been withdrawn. In addition, the main characteristics of a clinical trial, the conclusion on Part I of the assessment report for the authorisation of a clinical trial, the decision on the authorisation of a clinical trial, the substantial modification of a clinical trial, and the clinical trial results including reasons for temporary halt and early termination, in general, should not be considered confidential.

- (69) Within a Member State, there may be several bodies involved in the authorisation of clinical trials. In order to allow for effective and efficient cooperation between Member States, each Member State should designate one contact point.
- (70) The authorisation procedure set out in this Regulation is largely controlled by Member States. Nevertheless, the Commission and the Agency should support the good functioning of that procedure, in accordance with this Regulation.
- (71) In order to carry out the activities provided for in this Regulation, Member States should be allowed to levy fees. However, Member States should not require multiple payments to different bodies involved in the assessment, in a given Member State, of an application for authorisation of a clinical trial.
- (72) In order to ensure uniform conditions for the implementation of this Regulation, implementing powers should be conferred on the Commission in respect of the establishment and modification of rules on cooperation between the Member States when assessing the information provided by the sponsor on the Eudravigilance database and the specification of detailed arrangements for inspection procedures. Those powers should be exercised in accordance with Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁾.
- (73) In order to supplement or amend certain non-essential elements of this Regulation, the power to adopt acts in accordance with Article 290 of the Treaty on the Functioning of the European Union (TFEU) should be delegated to the Commission in respect of: the amendment of Annexes I, II, IV and V to this Regulation in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials; the amendment of Annex III in order to improve the information on the safety of medicinal products, to adapt technical requirements to technical progress or to take account of international regulatory developments in the field of safety requirements in clinical trials endorsed by bodies in which the Union or the Member States participate; the specification of the principles and guidelines of good manufacturing practice and the detailed arrangements for inspection for ensuring the quality of investigational medicinal products; the amendment of Annex VI in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial or to take account of technical progress. It is of particular importance that the Commission carry out appropriate consultations during its preparatory work, including at expert level. The Commission, when preparing and drawing-up delegated acts, should ensure a simultaneous, timely and appropriate transmission of relevant documents to the European Parliament and to the Council.
- (74) Directive 2001/83/EC provides that that Directive does not affect the application of national legislation prohibiting or restricting the sale, supply or use of medicinal products as abortifacients. Directive 2001/83/EC provides that national legislation prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells is not, in principle, affected by either that Directive or any of the Regulations referred to therein. Likewise, this Regulation should not affect national law prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells, or the sale, supply or use of medicinal products used as abortifacients. In addition, this Regulation should not affect national law prohibiting or restricting the sale, supply or use of medicinal products containing narcotic substances within the meaning of the relevant international conventions in force such as the Single Convention on Narcotic Drugs of 1954 of the United Nations. Member States should communicate those national provisions to the Commission.
- (75) Directive 2001/20/EC provides that no gene therapy trials may be carried out which result in modifications to the subject's germ line genetic identity. It is appropriate to maintain that provision.

⁽¹⁾ Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council of 16 February 2011 laying down the rules and general principles concerning mechanisms for control by Member States of the Commission's exercise of implementing powers (OJ L 55, 28.2.2011, p. 13).

- (76) Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁾ applies to the processing of personal data carried out in the Member States within the framework of this Regulation, under the supervision of the Member States competent authorities, in particular the public independent authorities designated by the Member States and Regulation (EC) No 45/2001 of the European Parliament and of the Council ⁽²⁾ applies to the processing of personal data carried out by the Commission and the Agency within the framework of this Regulation, under the supervision of the European Data Protection Supervisor. Those instruments strengthen personal data protection rights, encompassing the right to access, rectification and withdrawal, as well as specify the situations when restriction on those rights may be imposed. With a view to respecting those rights, while safeguarding the robustness and reliability of data from clinical trials used for scientific purposes and the safety of subjects participating in clinical trials, it is appropriate to provide that, without prejudice to Directive 95/46/EC, the withdrawal of informed consent should not affect the results of activities already carried out, such as the storage and use of data obtained on the basis of informed consent before withdrawal.
- (77) Subjects should not have to pay for investigational medicinal products, auxiliary medicinal products, medical devices used for their administration and procedures specifically required by the protocol, unless the law of the Member State concerned provides otherwise.
- (78) The authorisation procedure set out in this Regulation should apply as soon as possible, in order for sponsors to reap the benefits of a streamlined authorisation procedure. However, in view of the importance of the extensive IT functionalities required for the authorisation procedure, it is appropriate to provide that this Regulation should only become applicable once it has been verified that the EU portal and the EU database are fully functional.
- (79) Directive 2001/20/EC should be repealed to ensure that only one set of rules applies to the conduct of clinical trials in the Union. In order to facilitate the transition to the rules set out in this Regulation, sponsors should be allowed to start and conduct a clinical trial in accordance with Directive 2001/20/EC during a transitional period.
- (80) This Regulation is in line with the major international guidance documents on clinical trials, such as the 2008 version of the World Medical Association's Declaration of Helsinki and good clinical practice, which has its origins in the Declaration of Helsinki.
- (81) As regards Directive 2001/20/EC, experience also shows that a large proportion of clinical trials are conducted by non-commercial sponsors. Non-commercial sponsors frequently rely on funding which comes partly or entirely from public funds or charities. In order to maximise the valuable contribution of such non-commercial sponsors and to further stimulate their research but without compromising the quality of clinical trials, measures should be taken by Member States to encourage clinical trials conducted by those sponsors.
- (82) This Regulation is based on the double legal basis of Articles 114 and 168(4)(c) TFEU. It aims at achieving an internal market as regards clinical trials and medicinal products for human use, taking as a base a high level of protection of health. At the same time, this Regulation sets high standards of quality and safety for medicinal products in order to meet common safety concerns as regards these products. Both objectives are being pursued simultaneously. These two objectives are inseparably linked and one is not secondary to another. Regarding Article 114 TFEU, this Regulation harmonises the rules for the conduct of clinical trials in the Union, therefore ensuring the functioning of the internal market in view of the conduct of a clinical trial in several Member States, the acceptability throughout the Union of data generated in a clinical trial and submitted in the application for the authorisation of another clinical trial or of the placing on the market of a medicinal product, and the free movement of medicinal products used in the context of a clinical trial. Regarding Article 168(4)(c) TFEU, this Regulation sets high standards of quality and safety for medicinal products by ensuring that data generated in clinical trials are reliable and robust, thus ensuring that treatments and medicines which are intended to be an improvement of a treatment of patients build on reliable and robust data. Moreover, this Regulation sets high standards of quality and safety of medicinal products used in the context of a clinical trial, thus ensuring the safety of subjects in a clinical trial.

⁽¹⁾ Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (OJ L 281, 23.11.1995, p. 31).

⁽²⁾ Regulation (EC) No 45/2001 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2000 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data (OJ L 8, 12.1.2001, p. 1).

- (83) This Regulation respects the fundamental rights and observes the principles recognised in particular by the Charter and notably human dignity, the integrity of the person, the rights of the child, respect for private and family life, the protection of personal data and the freedom of art and science. This Regulation should be applied by the Member States in accordance with those rights and principles.
- (84) The European Data Protection Supervisor has given an opinion ⁽¹⁾ pursuant to Article 28(2) of Regulation (EC) No 45/2001.
- (85) Since the objective of this Regulation, namely to ensure that, throughout the Union, clinical trial data are reliable and robust while ensuring respect for the rights, safety, dignity and well-being of subjects, cannot be sufficiently achieved by the Member States but can rather, by reason of its scale, be better achieved at Union level, the Union may adopt measures, in accordance with the principle of subsidiarity as set out in Article 5 of the Treaty on European Union. In accordance with the principle of proportionality, as set out in that Article, this Regulation does not go beyond what is necessary in order to achieve that objective,

HAVE ADOPTED THIS REGULATION:

CHAPTER I

GENERAL PROVISIONS

Article 1

Scope

This Regulation applies to all clinical trials conducted in the Union.

It does not apply to non-interventional studies.

Article 2

Definitions

1. For the purposes of this Regulation, the definitions of 'medicinal product', 'radiopharmaceutical', 'adverse reaction', 'serious adverse reaction', 'immediate packaging' and 'outer packaging' set out in points (2), (6), (11), (12), (23) and (24), respectively, of Article 1 of Directive 2001/83/EC apply.
2. For the purposes of this Regulation, the following definitions also apply:
 - (1) 'Clinical study' means any investigation in relation to humans intended:
 - (a) to discover or verify the clinical, pharmacological or other pharmacodynamic effects of one or more medicinal products;
 - (b) to identify any adverse reactions to one or more medicinal products; or
 - (c) to study the absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more medicinal products;with the objective of ascertaining the safety and/or efficacy of those medicinal products;
 - (2) 'Clinical trial' means a clinical study which fulfils any of the following conditions:
 - (a) the assignment of the subject to a particular therapeutic strategy is decided in advance and does not fall within normal clinical practice of the Member State concerned;
 - (b) the decision to prescribe the investigational medicinal products is taken together with the decision to include the subject in the clinical study; or
 - (c) diagnostic or monitoring procedures in addition to normal clinical practice are applied to the subjects.

⁽¹⁾ OJ C 253, 3.9.2013, p. 10.

- (3) 'Low-intervention clinical trial' means a clinical trial which fulfils all of the following conditions:
- (a) the investigational medicinal products, excluding placebos, are authorised;
 - (b) according to the protocol of the clinical trial,
 - (i) the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation; or
 - (ii) the use of the investigational medicinal products is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of those investigational medicinal products in any of the Member States concerned; and
 - (c) the additional diagnostic or monitoring procedures do not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice in any Member State concerned;
- (4) 'Non-interventional study' means a clinical study other than a clinical trial;
- (5) 'Investigational medicinal product' means a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial;
- (6) 'Normal clinical practice' means the treatment regime typically followed to treat, prevent, or diagnose a disease or a disorder;
- (7) 'Advanced therapy investigational medicinal product' means an investigational medicinal product which is an advanced therapy medicinal product as defined in point (a) of Article 2(1) of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁾;
- (8) 'Auxiliary medicinal product' means a medicinal product used for the needs of a clinical trial as described in the protocol, but not as an investigational medicinal product;
- (9) 'Authorised investigational medicinal product' means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004 or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an investigational medicinal product;
- (10) 'Authorised auxiliary medicinal product' means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an auxiliary medicinal product;
- (11) 'Ethics committee' means an independent body established in a Member State in accordance with the law of that Member State and empowered to give opinions for the purposes of this Regulation, taking into account the views of laypersons, in particular patients or patients' organisations;
- (12) 'Member State concerned' means the Member State where an application for authorisation of a clinical trial or of a substantial modification has been submitted under Chapters II or III of this Regulation respectively;
- (13) 'Substantial modification' means any change to any aspect of the clinical trial which is made after notification of a decision referred to in Articles 8, 14, 19, 20 or 23 and which is likely to have a substantial impact on the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial;
- (14) 'Sponsor' means an individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, for the management and for setting up the financing of the clinical trial;

⁽¹⁾ 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 (OJ L 324, 10.12.2007, p. 121).

- (15) 'Investigator' means an individual responsible for the conduct of a clinical trial at a clinical trial site;
- (16) 'Principal investigator' means an investigator who is the responsible leader of a team of investigators who conduct a clinical trial at a clinical trial site;
- (17) 'Subject' means an individual who participates in a clinical trial, either as recipient of an investigational medicinal product or as a control;
- (18) 'Minor' means a subject who is, according to the law of the Member State concerned, under the age of legal competence to give informed consent;
- (19) 'Incapacitated subject' means a subject who is, for reasons other than the age of legal competence to give informed consent, incapable of giving informed consent according to the law of the Member State concerned;
- (20) 'Legally designated representative' means a natural or legal person, authority or body which, according to the law of the Member State concerned, is empowered to give informed consent on behalf of a subject who is an incapacitated subject or a minor;
- (21) 'Informed consent' means a subject's free and voluntary expression of his or her willingness to participate in a particular clinical trial, after having been informed of all aspects of the clinical trial that are relevant to the subject's decision to participate or, in case of minors and of incapacitated subjects, an authorisation or agreement from their legally designated representative to include them in the clinical trial;
- (22) 'Protocol' means a document that describes the objectives, design, methodology, statistical considerations and organisation of a clinical trial. The term 'protocol' encompasses successive versions of the protocol and protocol modifications;
- (23) 'Investigator's brochure' means a compilation of the clinical and non-clinical data on the investigational medicinal product or products which are relevant to the study of the product or products in humans;
- (24) 'Manufacturing' means total and partial manufacture, as well as the various processes of dividing up, packaging and labelling (including blinding);
- (25) 'Start of a clinical trial' means the first act of recruitment of a potential subject for a specific clinical trial, unless defined differently in the protocol;
- (26) 'End of a clinical trial' means the last visit of the last subject, or at a later point in time as defined in the protocol;
- (27) 'Early termination of a clinical trial' means the premature end of a clinical trial due to any reason before the conditions specified in the protocol are complied with;
- (28) 'Temporary halt of a clinical trial' means an interruption not provided in the protocol of the conduct of a clinical trial by the sponsor with the intention of the sponsor to resume it;
- (29) 'Suspension of a clinical trial' means interruption of the conduct of a clinical trial by a Member State;
- (30) 'Good clinical practice' means a set of detailed ethical and scientific quality requirements for designing, conducting, performing, monitoring, auditing, recording, analysing and reporting clinical trials ensuring that the rights, safety and well-being of subjects are protected, and that the data generated in the clinical trial are reliable and robust;
- (31) 'Inspection' means the act by a competent authority of conducting an official review of documents, facilities, records, quality assurance arrangements, and any other resources that are deemed by the competent authority to be related to the clinical trial and that may be located at the clinical trial site, at the sponsor's and/or contract research organisation's facilities, or at other establishments which the competent authority sees fit to inspect;

- (32) 'Adverse event' means any untoward medical occurrence in a subject to whom a medicinal product is administered and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment;
- (33) 'Serious adverse event' means any untoward medical occurrence that at any dose requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, results in a congenital anomaly or birth defect, is life-threatening, or results in death;
- (34) 'Unexpected serious adverse reaction' means a serious adverse reaction, the nature, severity or outcome of which is not consistent with the reference safety information;
- (35) 'Clinical study report' means a report on the clinical trial presented in an easily searchable format, prepared in accordance with Annex I, Part I, Module 5 of Directive 2001/83/EC and accompanying an application for marketing authorisation.
3. For the purposes of this Regulation, a subject who falls under the definition of both 'minor' and 'incapacitated subject' shall be deemed to be an incapacitated subject.

Article 3

General principle

A clinical trial may be conducted only if:

- (a) the rights, safety, dignity and well-being of subjects are protected and prevail over all other interests; and
- (b) it is designed to generate reliable and robust data.

CHAPTER II

AUTHORISATION PROCEDURE FOR A CLINICAL TRIAL

Article 4

Prior authorisation

A clinical trial shall be subject to scientific and ethical review and shall be authorised in accordance with this Regulation.

The ethical review shall be performed by an ethics committee in accordance with the law of the Member State concerned. The review by the ethics committee may encompass aspects addressed in Part I of the assessment report for the authorisation of a clinical trial as referred to in Article 6 and in Part II of that assessment report as referred to in Article 7 as appropriate for each Member State concerned.

Member States shall ensure that the timelines and procedures for the review by the ethics committees are compatible with the timelines and procedures set out in this Regulation for the assessment of the application for authorisation of a clinical trial.

Article 5

Submission of an application

1. In order to obtain an authorisation, the sponsor shall submit an application dossier to the intended Member States concerned through the portal referred to in Article 80 (the 'EU portal').

The sponsor shall propose one of the Member States concerned as reporting Member State.

If a Member State concerned other than the proposed reporting Member State is willing to be the reporting Member State or where the proposed reporting Member State does not wish to be the reporting Member State, this shall be notified through the EU portal to all Member States concerned not later than three days after the application dossier is submitted.

If only one Member State concerned is willing to be the reporting Member State or if the clinical trial involves only one Member State, that Member State shall be the reporting Member State.

If there is no Member State concerned willing to be the reporting Member State or if there is more than one Member State concerned willing to be the reporting Member State, the reporting Member State shall be selected by agreement among the Member States concerned taking into account the recommendations referred to in point (c) of Article 85(2).

If there is no agreement among the Member States concerned, the proposed reporting Member State shall be the reporting Member State.

The reporting Member State shall notify the sponsor and the other Member States concerned that it is the reporting Member State, through the EU portal, within six days from the submission of the application dossier.

2. The sponsor shall, when applying for a low-intervention clinical trial, where the investigational medicinal product is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation but the use of that product is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of that product, propose one of the Member States concerned where the use is evidence-based, as reporting Member State.

3. Within 10 days from the submission of the application dossier, the reporting Member State shall validate the application taking into account considerations expressed by the other Member States concerned and notify the sponsor, through the EU portal, of the following:

(a) whether the clinical trial applied for falls within the scope of this Regulation;

(b) whether the application dossier is complete in accordance with Annex I;

Member States concerned may communicate to the reporting Member State any considerations relevant to the validation of the application within seven days from the submission of the application dossier.

4. Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3, the clinical trial applied for shall be deemed to fall within the scope of this Regulation and the application dossier shall be considered complete.

5. Where the reporting Member State, taking into account considerations expressed by the other Member States concerned, finds that the application dossier is not complete, or that the clinical trial applied for does not fall within the scope of this Regulation, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of the first subparagraph of paragraph 3.

Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the clinical trial applied for shall be deemed to fall within the scope of this Regulation and the application dossier shall be considered complete.

Where the sponsor has not provided comments or completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

6. For the purposes of this Chapter, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 3 or 5 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 3 and 5.

Article 6

Assessment report — Aspects covered by Part I

1. The reporting Member State shall assess the application with regard to the following aspects:
 - (a) Whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial, where claimed by the sponsor;
 - (b) Compliance with Chapter V with respect to the following:
 - (i) The anticipated therapeutic and public health benefits taking account of all of the following:
 - the characteristics of and knowledge about the investigational medicinal products;
 - the relevance of the clinical trial, including whether the groups of subjects participating in the clinical trial represent the population to be treated, or if not, the explanation and justification provided in accordance with point (y) of paragraph 17 of Annex I to this Regulation; the current state of scientific knowledge; whether the clinical trial has been recommended or imposed by regulatory authorities in charge of the assessment and authorisation of the placing on the market of medicinal products; and, where applicable, any opinion formulated by the Paediatric Committee on a paediatric investigation plan in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁾;
 - the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, taking account of statistical approaches, design of the clinical trial and methodology, including sample size and randomisation, comparator and endpoints;
 - (ii) The risks and inconveniences for the subject, taking account of all of the following:
 - the characteristics of and knowledge about the investigational medicinal products and the auxiliary medicinal products;
 - the characteristics of the intervention compared to normal clinical practice;
 - the safety measures, including provisions for risk minimisation measures, monitoring, safety reporting, and the safety plan;
 - the risk to subject health posed by the medical condition for which the investigational medicinal product is being investigated;
 - (c) Compliance with the requirements concerning the manufacturing and import of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products set out in Chapter IX;
 - (d) Compliance with the labelling requirements set out in Chapter X;
 - (e) The completeness and adequateness of the investigator's brochure.
2. The reporting Member State shall draw up an assessment report. The assessment of the aspects referred to in paragraph 1 shall constitute Part I of the assessment report.
3. The assessment report shall contain one of the following conclusions concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report:
 - (a) the conduct of the clinical trial is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation;
 - (b) the conduct of the clinical trial is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation, but subject to compliance with specific conditions which shall be specifically listed in that conclusion; or
 - (c) the conduct of the clinical trial is not acceptable in view of the requirements set out in this Regulation.
4. The reporting Member State shall submit, through the EU portal, the final Part I of the assessment report, including its conclusion, to the sponsor and to the other Member States concerned within 45 days from the validation date.

⁽¹⁾ 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 (OJ L 378, 27.11.2006, p. 1).

5. For clinical trials involving more than one Member State, the assessment process shall include three phases:
- (a) an initial assessment phase performed by the reporting Member State within 26 days from the validation date;
 - (b) a coordinated review phase performed within 12 days from the end of the initial assessment phase involving all Member States concerned;
 - (c) a consolidation phase performed by the reporting Member State within seven days from the end of coordinated review phase.

During the initial assessment phase, the reporting Member State shall develop a draft Part I of the assessment report and circulate it to all other Member States concerned.

During the coordinated review phase, all Member States concerned shall jointly review the application based on the draft Part I of the assessment report and shall share any considerations relevant to the application.

During the consolidation phase, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned when finalising Part I of the assessment report and shall record how all such considerations have been dealt with. The reporting Member State shall submit the final Part I of the assessment report to the sponsor and all other Member States concerned within the period referred to in paragraph 4.

6. For the purposes of this Chapter, the date on which the final Part I of the assessment report is submitted by the reporting Member State to the sponsor and to the other Member States concerned shall be the reporting date.

7. The reporting Member State may also extend the period referred to in paragraph 4 by a further 50 days for clinical trials involving an advanced therapy investigational medicinal products or a medicinal product as defined in point 1 of the Annex to Regulation (EC) No 726/2004, for the purpose of consulting with experts. In such case, the periods referred to in paragraphs 5 and 8 of this Article shall apply *mutatis mutandis*.

8. Between the validation date and the reporting date, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor, taking into account the considerations referred to in paragraph 5.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the reporting Member State may extend the period referred to in paragraph 4 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days of the receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days of the end of coordinated review. When finalising Part I of the assessment report, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the reporting Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 7

Assessment report — Aspects covered by Part II

1. Each Member State concerned shall assess, for its own territory, the application with respect to the following aspects:
- (a) compliance with the requirements for informed consent as set out in Chapter V;
 - (b) compliance of the arrangements for rewarding or compensating subjects with the requirements set out in Chapter V and investigators;

- (c) compliance of the arrangements for recruitment of subjects with the requirements set out in Chapter V;
- (d) compliance with Directive 95/46/EC;
- (e) compliance with Article 49;
- (f) compliance with Article 50;
- (g) compliance with Article 76;
- (h) compliance with the applicable rules for the collection, storage and future use of biological samples of the subject.

The assessment of the aspects referred to in the first subparagraph shall constitute Part II of the assessment report.

2. Each Member State concerned shall complete its assessment within 45 days from the validation date and submit, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, to the sponsor.

Each Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding the aspects referred to in paragraph 1 only within the period referred to in the first subparagraph.

3. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in the second subparagraph of paragraph 2 from the sponsor in accordance with the second and third subparagraph, the Member State concerned may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 2 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in that Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 8

Decision on the clinical trial

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the clinical trial is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of one single decision within five days from the reporting date or from the last day of the assessment referred to in Article 7, whichever is later.

An authorisation of a clinical trial subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report only on the following grounds:

- (a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;
- (b) infringement of its national law as referred to in Article 90;
- (c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 5 or 8 of Article 6.

Where a Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

3. Where, regarding the aspects covered by Part I of the assessment report, the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the Member State concerned shall include in its decision its conclusion on Part II of the assessment report.

4. A Member State concerned shall refuse to authorise a clinical trial if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in the second subparagraph of paragraph 2, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects addressed in Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which in accordance with the law of the Member State concerned is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

5. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the clinical trial is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of all Member States concerned.

6. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the relevant periods referred to in paragraph 1, the conclusion on Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the clinical trial.

7. The Member States concerned shall not request additional information regarding the aspects addressed in Part I of the assessment report from the sponsor after the reporting date.

8. For the purposes of this Chapter, the notification date shall be the date on which the decision referred to in paragraph 1 is notified to the sponsor. Where the sponsor has not been notified in accordance with paragraph 1, the notification date shall be deemed to be the last day of the period provided for in paragraph 1.

9. If no subject has been included in the clinical trial in a Member State concerned within two years from the notification date of the authorisation, the authorisation shall expire in that Member State concerned unless an extension, on request of the sponsor, has been approved following the procedure set out in Chapter III.

Article 9

Persons assessing the application

1. Member States shall ensure that the persons validating and assessing the application do not have conflicts of interest, are independent of the sponsor, of the clinical trial site and the investigators involved and of persons financing the clinical trial, as well as free of any other undue influence.

In order to guarantee independence and transparency, the Member States shall ensure that persons admitting and assessing the application as regards the aspects addressed in Parts I and II of the assessment report have no financial or personal interests which could affect their impartiality. These persons shall make an annual declaration of their financial interests.

2. Member States shall ensure that the assessment is done jointly by a reasonable number of persons who collectively have the necessary qualifications and experience.

3. At least one layperson shall participate in the assessment.

Article 10

Specific considerations for vulnerable populations

1. Where the subjects are minors, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of paediatric expertise or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial problems in the field of paediatrics.

2. Where the subjects are incapacitated subjects, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant disease and the patient population concerned or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial questions in the field of the relevant disease and the patient population concerned.
3. Where the subjects are pregnant or breastfeeding women, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant condition and the population represented by the subject concerned.
4. If according to the protocol a clinical trial provides for the participation of specific groups or subgroups of subjects, where appropriate, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of that clinical trial on the basis of expertise in the population represented by the subjects concerned.
5. In any application for authorisation of a clinical trial referred to in Article 35, specific consideration shall be given to the circumstances of the conduct of the clinical trial.

Article 11

Submission and assessment of applications limited to aspects covered by Part I or Part II of the assessment report

Where the sponsor so requests, the application for authorisation of a clinical trial, its assessment and the conclusion shall be limited to the aspects covered by Part I of the assessment report.

After the notification of the conclusion on the aspects covered by Part I of the assessment report, the sponsor may within two years apply for an authorisation limited to aspects covered by Part II of the assessment report. In that application the sponsor shall declare that he is not aware of any new substantial scientific information that would change the validity of any item submitted in the application on the aspects covered by Part I of the assessment report. In this case, that application shall be assessed in accordance with Article 7 and the Member State concerned shall notify its decision on the clinical trial in accordance with Article 8. In those Member States where the sponsor does not apply for an authorisation limited to aspects covered by Part II of the assessment report within two years, the application on the aspects covered by Part I of the assessment report shall be deemed to have lapsed.

Article 12

Withdrawal

The sponsor may withdraw the application at any time until the reporting date. In such a case, the application may only be withdrawn with respect to all Member States concerned. The reasons for the withdrawal shall be communicated through the EU portal.

Article 13

Resubmission

This Chapter is without prejudice to the possibility for the sponsor to resubmit, following the refusal to grant an authorisation or the withdrawal of an application, an application for authorisation to any intended Member State concerned. That application shall be deemed to be a new application for authorisation of another clinical trial.

Article 14

Subsequent addition of a Member State concerned

1. Where the sponsor wishes to extend an authorised clinical trial to another Member State ('additional Member State concerned'), the sponsor shall submit an application dossier to that Member State through the EU portal.

The application dossier may be submitted only after the notification date of the initial authorisation decision.

2. The reporting Member State for the application dossier referred to in paragraph 1 shall be the reporting Member State for the initial authorisation procedure.

3. The additional Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal, within 52 days from the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1, by way of one single decision as to whether the clinical trial is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether the authorisation is refused.

An authorisation of a clinical trial subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

4. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the additional Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, an additional Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report only on the following grounds:

- (a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;
- (b) infringement of its national law as referred to in Article 90;
- (c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 5 or 6.

Where an additional Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

5. Between the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1 and five days before the expiry of the period referred to in paragraph 3, the additional Member State concerned may communicate to the reporting Member State and the other Member States concerned any considerations relevant to the application through the EU portal.

6. Between the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1 and the expiry of the period referred to in paragraph 3, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report, taking into account the considerations referred to in paragraph 5.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraphs, the reporting Member State may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the additional Member State concerned together with all other Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days from the receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days from the end of the coordinated review. The reporting Member State shall take due account of the considerations of the Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the reporting Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the additional Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

7. The additional Member State concerned shall assess, for its territory, the aspects addressed in Part II of the assessment report within the period referred to in paragraph 3 and submit, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, to the sponsor. Within that period it may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding aspects addressed in Part II of the assessment report as far as its territory is concerned.

8. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in paragraph 7 from the sponsor in accordance with the second and third subparagraphs, the additional Member State concerned may extend the period referred to in paragraph 7 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the additional Member State concerned which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the additional Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the additional Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

9. Where, regarding the aspects covered by Part I of the assessment report, the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the additional Member State concerned shall include in its decision its conclusion on Part II of the assessment report.

10. The additional Member State concerned shall refuse to authorise the clinical trial if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in second subparagraph of paragraph 4, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects addressed in Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of the additional Member State concerned, is valid for that entire additional Member State. That additional Member State concerned shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

11. Where the additional Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the period referred to in paragraph 3, or in case that period has been extended in accordance with paragraph 6 or 8 where that additional Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the extended period, the conclusion on Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of that additional Member State concerned on the application for authorisation of the clinical trial.

12. A sponsor shall not submit an application dossier in accordance with this Article where a procedure set out in Chapter III is pending as regards that clinical trial.

CHAPTER III

AUTHORISATION PROCEDURE FOR A SUBSTANTIAL MODIFICATION OF A CLINICAL TRIAL

Article 15

General principles

A substantial modification, including the addition of a clinical trial site or the change of a principal investigator in the clinical trial site, may only be implemented if it has been approved in accordance with the procedure set out in this Chapter.

Article 16

Submission of application

In order to obtain an authorisation, the sponsor shall submit an application dossier to the Member States concerned through the EU portal.

Article 17

Validation of an application for the authorisation of a substantial modification of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. The reporting Member State for the authorisation of a substantial modification shall be the reporting Member State for the initial authorisation procedure.

Member States concerned may communicate to the reporting Member State any considerations relevant to the validation of the application of a substantial modification within five days from the submission of the application dossier.

2. Within six days from the submission of the application dossier, the reporting Member State shall validate the application taking into account considerations expressed by the other Member States concerned and notify the sponsor through the EU portal as to whether:

- (a) the substantial modification concerns an aspect covered by Part I of the assessment report; and
- (b) the application dossier is complete in accordance with Annex II.

3. Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in paragraph 2, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part I of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

4. Where the reporting Member State, taking into account considerations expressed by the other Member States concerned, finds that the application does not concern an aspect covered by Part I of the assessment report or that the application dossier is not complete, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of paragraph 2.

Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part I of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

Where the sponsor has not provided comments or completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

5. For the purposes of Articles 18, 19 and 22, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 2 or 4 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 2 and 4.

Article 18

Assessment of a substantial modification of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. The reporting Member State shall assess the application with regard to an aspect covered by Part I of the assessment report, including whether the clinical trial will remain a low-intervention clinical trial after its substantial modification, and draw up an assessment report.

2. The assessment report shall contain one of the following conclusions concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report:

- (a) the substantial modification is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation;
- (b) the substantial modification is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation, but subject to compliance with specific conditions which shall be specifically listed in that conclusion; or
- (c) the substantial modification is not acceptable in view of the requirements set out in this Regulation.

3. The reporting Member State shall submit, through the EU portal, the final assessment report including its conclusion, to the sponsor and to the other Member States concerned within 38 days from the validation date.

For the purposes of this Article and Articles 19 and 23, the reporting date shall be the date on which the final assessment report is submitted to the sponsor and to the other Member States concerned.

4. For clinical trials involving more than one Member State the assessment process of substantial modification shall include three phases:

- (a) an initial assessment phase performed by the reporting Member State within 19 days from the validation date;
- (b) a coordinated review phase performed within 12 days from the end of the initial assessment phase involving all Member States concerned; and
- (c) a consolidation phase performed by the reporting Member State within seven days from the end of coordinated review phase.

During the initial assessment phase, the reporting Member State shall develop a draft assessment report and circulate it to all Member States concerned.

During the coordinated review phase, all Member States concerned shall jointly review the application based on the draft assessment report and shall share any considerations relevant to the application.

During the consolidation phase, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned when finalising the assessment report and shall record how all such considerations have been dealt with. The reporting Member State shall submit the final assessment report to the sponsor and all other Member States concerned by the reporting date.

5. The reporting Member State may extend the period referred to in paragraph 3 by a further 50 days for clinical trials involving an advanced therapy investigational medicinal product or a medicinal product as set out in point 1 of the Annex to Regulation (EC) No 726/2004, for the purpose of consulting with experts. In such case, the periods referred to in paragraphs 4 and 6 of this Article shall apply *mutatis mutandis*.

6. Between the validation date and the reporting date, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor, taking into account the considerations referred to in paragraph 4.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the reporting Member State may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days from receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days from the end of the coordinated review. When finalising the assessment report, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period determined by the reporting Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 19

Decision on the substantial modification of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within five days from the reporting date.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State is that the substantial modification is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with that conclusion of the reporting Member State only on the following grounds:

- (a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;
- (b) infringement of its national law as referred to in Article 90;
- (c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 4 or 6 of Article 18.

Where the Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States and to the sponsor.

A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in the second subparagraph, or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of that Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

3. Where the conclusion of the reporting Member State, as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report, is that the substantial modification is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of all Member States concerned.

4. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the period referred to in paragraph 1, the conclusion of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the substantial modification.

Article 20

Validation, assessment and decision regarding a substantial modification of an aspect covered by Part II of the assessment report

1. Within six days from the submission of the application dossier, the Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal of the following:

- (a) whether the substantial modification concerns an aspect covered by Part II of the assessment report; and
- (b) whether the application dossier is complete in accordance with Annex II.

2. Where the Member State concerned has not notified the sponsor within the period referred to in paragraph 1, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part II of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

3. Where the Member State concerned finds that the substantial modification does not concern an aspect covered by Part II of the assessment report or that the application dossier is not complete, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of paragraph 1.

Where the Member State concerned has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the substantial modification shall be deemed to concern an aspect covered by Part II of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

Where the sponsor has not provided comments nor completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the Member State concerned.

4. For the purpose of this Article, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 1 or 3 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 1 and 3.

5. The Member State concerned shall assess the application and shall submit to the sponsor, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, and the decision as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within 38 days from the validation date.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

6. During the period referred to in the second subparagraph of paragraph 5, the Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding the substantial modification as far as its territory is concerned.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor, the Member State concerned may extend the period referred to in the second subparagraph of paragraph 5 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in that Member State.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

7. A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it finds, on duly justified grounds, that the aspects covered by Part II of the assessment report are not complied with or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of that Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

8. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the periods set out in paragraphs 5 and 6, the substantial modification shall be deemed to be authorised in that Member State.

Article 21

Substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report

1. Where a substantial modification relates to aspects covered by Parts I and II of the assessment report, the application for authorisation of that substantial modification shall be validated in accordance with Article 17.

2. The aspects covered by Part I of the assessment report shall be assessed in accordance with Article 18 and the aspects covered by Part II of the assessment report shall be assessed in accordance with Article 22.

*Article 22***Assessment of a substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report —
Assessment of the aspects covered by Part II of the assessment report**

1. Each Member State concerned shall assess, for its own territory, the aspects of the substantial modification which are covered by Part II of the assessment report and submit, through the EU portal, that report, including its conclusion, to the sponsor within 38 days from the validation date.
2. During the period referred to in paragraph 1, the Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding this substantial modification as far as its territory is concerned.
3. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in paragraph 2 from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the Member State concerned may extend the period referred to paragraph 1 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide the requested additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in that Member State.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

*Article 23***Decision on the substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report**

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within five days from the reporting date or from the last day of the assessment period referred to in Article 22, whichever is later.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State is that the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State only on the following grounds:

- (a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;
- (b) infringement of its national law as referred to in Article 90;
- (c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 4 or 6 of Article 18.

Where the Member State concerned disagrees with the conclusion regarding the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification through the EU portal to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

3. Where, regarding the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report, the substantial modification is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the Member State concerned shall include in its decision its conclusion on the substantial modification of aspects covered by Part II of the assessment report.
4. A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in second subparagraph of paragraph 2, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects covered by Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which in accordance with the law of the Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State concerned shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.
5. Where the conclusion of the reporting Member State as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report is that the substantial modification is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.
6. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the periods referred to in paragraph 1, the conclusion on the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the substantial modification.

Article 24

Persons assessing the application for a substantial modification

Article 9 applies to assessments made under this Chapter.

CHAPTER IV

APPLICATION DOSSIER

Article 25

Data submitted in the application dossier

1. The application dossier for the authorisation of a clinical trial shall contain all required documentation and information necessary for the validation and assessment referred to in Chapter II and relating to:
 - (a) the conduct of the clinical trial, including the scientific context and arrangements taken,
 - (b) the sponsor, investigators, potential subjects, subjects, and clinical trial sites;
 - (c) the investigational medicinal products and, where necessary, the auxiliary medicinal products, in particular their properties, labelling, manufacturing and control;
 - (d) measures to protect subjects;
 - (e) justification as to why the clinical trial is a low-intervention clinical trial, in cases where this is claimed by the sponsor.

The list of required documentation and information is set out in Annex I.

2. The application dossier for the authorisation of a substantial modification shall contain all required documentation and information necessary for the validation and assessment referred to in Chapter III:
 - (a) a reference to the clinical trial or clinical trials which are substantially modified using the EU trial number referred to in the third subparagraph of Article 81(1) (the 'EU trial number');
 - (b) a clear description of the substantial modification, in particular, the nature of and the reasons for substantial modification;

- (c) a presentation of data and additional information in support of the substantial modification, where necessary;
- (d) a clear description of the consequences of the substantial modification as regards the rights and safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

The list of required documentation and information is set out in Annex II.

3. Non-clinical information submitted in an application dossier shall be based on data derived from studies complying with Union law on the principles of good laboratory practice, as applicable at the time of performance of those studies.
4. Where reference is made in the application dossier to data generated in a clinical trial, that clinical trial shall have been conducted in accordance with this Regulation or, if conducted prior to the date referred to in the second paragraph of Article 99, in accordance with Directive 2001/20/EC.
5. Where the clinical trial referred to in paragraph 4 has been conducted outside the Union, it shall have been conducted in accordance with principles equivalent to those of this Regulation as regards the rights and safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.
6. Data from a clinical trial started as from the date referred to in the second paragraph of Article 99 shall only be submitted in an application dossier if that clinical trial has been registered prior to its start in a public register which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the WHO ICTRP.

Data from a clinical trial started before the date referred to in the second paragraph of Article 99 shall only be submitted in an application dossier if that clinical trial is registered in a public register which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the WHO ICTRP or if the results of that clinical trial have been published in an independent peer-reviewed scientific publication.

7. Data submitted in an application dossier which do not comply with paragraphs 3 to 6 shall not be considered in the assessment of an application for authorisation of a clinical trial or of a substantial modification.

Article 26

Language requirements

The language of the application dossier, or parts thereof, shall be determined by the Member State concerned.

Member States, in applying the first paragraph, shall consider accepting, for the documentation not addressed to the subject, a commonly understood language in the medical field.

Article 27

Update by way of delegated acts

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 85 in respect of amending Annexes I and II in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials.

CHAPTER V

PROTECTION OF SUBJECTS AND INFORMED CONSENT

Article 28

General rules

1. A clinical trial may be conducted only where all of the following conditions are met:
 - (a) the anticipated benefits to the subjects or to public health justify the foreseeable risks and inconveniences and compliance with this condition is constantly monitored;
 - (b) the subjects, or where a subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, have been informed in accordance with Article 29(2) to (6);

- (c) the subjects, or where a subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, have given informed consent in accordance with Article 29(1), (7) and (8);
- (d) the rights of the subjects to physical and mental integrity, to privacy and to the protection of the data concerning them in accordance with Directive 95/46/EC are safeguarded;
- (e) the clinical trial has been designed to involve as little pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk as possible for the subjects and both the risk threshold and the degree of distress are specifically defined in the protocol and constantly monitored;
- (f) the medical care provided to the subjects is the responsibility of an appropriately qualified medical doctor or, where appropriate, a qualified dental practitioner;
- (g) the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative has been provided with the contact details of an entity where further information can be received in case of need;
- (h) no undue influence, including that of a financial nature, is exerted on subjects to participate in the clinical trial.

2. Without prejudice to Directive 95/46/EC, the sponsor may ask the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative at the time when the subject or the legally designated representative gives his or her informed consent to participate in the clinical trial to consent to the use of his or her data outside the protocol of the clinical trial exclusively for scientific purposes. That consent may be withdrawn at any time by the subject or his or her legally designated representative.

The scientific research making use of the data outside the protocol of the clinical trial shall be conducted in accordance with the applicable law on data protection.

3. Any subject, or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, may, without any resulting detriment and without having to provide any justification, withdraw from the clinical trial at any time by revoking his or her informed consent. Without prejudice to Directive 95/46/EC, the withdrawal of the informed consent shall not affect the activities already carried out and the use of data obtained based on informed consent before its withdrawal.

Article 29

Informed consent

1. Informed consent shall be written, dated and signed by the person performing the interview referred to in point (c) of paragraph 2, and by the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative after having been duly informed in accordance with paragraph 2. Where the subject is unable to write, consent may be given and recorded through appropriate alternative means in the presence of at least one impartial witness. In that case, the witness shall sign and date the informed consent document. The subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative shall be provided with a copy of the document (or the record) by which informed consent has been given. The informed consent shall be documented. Adequate time shall be given for the subject or his or her legally designated representative to consider his or her decision to participate in the clinical trial.

2. Information given to the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative for the purposes of obtaining his or her informed consent shall:

- (a) enable the subject or his or her legally designated representative to understand:
 - (i) the nature, objectives, benefits, implications, risks and inconveniences of the clinical trial;
 - (ii) the subject's rights and guarantees regarding his or her protection, in particular his or her right to refuse to participate and the right to withdraw from the clinical trial at any time without any resulting detriment and without having to provide any justification;
 - (iii) the conditions under which the clinical trial is to be conducted, including the expected duration of the subject's participation in the clinical trial; and
 - (iv) the possible treatment alternatives, including the follow-up measures if the participation of the subject in the clinical trial is discontinued;
- (b) be kept comprehensive, concise, clear, relevant, and understandable to a layperson;

- (c) be provided in a prior interview with a member of the investigating team who is appropriately qualified according to the law of the Member State concerned;
 - (d) include information about the applicable damage compensation system referred to in Article 76(1); and
 - (e) include the EU trial number and information about the availability of the clinical trial results in accordance with paragraph 6.
3. The information referred to in paragraph 2 shall be prepared in writing and be available to the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative.
4. In the interview referred to in point (c) of paragraph 2, special attention shall be paid to the information needs of specific patient populations and of individual subjects, as well as to the methods used to give the information.
5. In the interview referred to in point (c) of paragraph 2, it shall be verified that the subject has understood the information.
6. The subject shall be informed that the summary of the results of the clinical trial and a summary presented in terms understandable to a layperson will be made available in the EU database, referred to in Article 81 (the 'EU database'), pursuant to Article 37(4), irrespective of the outcome of the clinical trial, and, to the extent possible, when the summaries become available.
7. This Regulation is without prejudice to national law requiring that both the signature of the incapacitated person and the signature of his or her legally designated representative may be required on the informed consent form.
8. This Regulation is without prejudice to national law requiring that, in addition to the informed consent given by the legally designated representative, a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information given to him or her, shall also assent in order to participate in a clinical trial.

Article 30

Informed consent in cluster trials

1. Where a clinical trial is to be conducted exclusively in one Member State, that Member State may, without prejudice to Article 35, and by way of derogation from points (b), (c), and (g) of Article 28(1), Article 29(1), point (c) of Article 29(2), Article 29(3), (4) and (5), points (a), (b) and (c) of Article 31(1) and points (a), (b) and (c) of Article 32(1), allow the investigator to obtain informed consent by the simplified means set out in paragraph 2 of this Article, provided that all of the conditions set out in paragraph 3 of this Article are fulfilled.
2. For clinical trials that fulfil the conditions set out in paragraph 3, informed consent shall be deemed to have been obtained if:
- (a) the information required under points (a), (b), (d) and (e) of Article 29(2) is given, in accordance with what is laid down in the protocol, prior to the inclusion of the subject in the clinical trial, and this information makes clear, in particular, that the subject can refuse to participate in, or withdraw at any time from, the clinical trial without any resulting detriment; and
 - (b) the potential subject, after being informed, does not object to participating in the clinical trial.
3. Informed consent may be obtained by the simplified means set out in paragraph 2, if all the following conditions are fulfilled:
- (a) the simplified means for obtaining informed consent do not contradict national law in the Member State concerned;
 - (b) the methodology of the clinical trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products in a clinical trial;
 - (c) the clinical trial is a low-intervention clinical trial and the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation;

- (d) there are no interventions other than the standard treatment of the subjects concerned;
 - (e) the protocol justifies the reasons for obtaining informed consent with simplified means and describes the scope of information provided to the subjects, as well as the ways of providing information.
4. The investigator shall document all refusals and withdrawals and shall ensure that no data for the clinical trial are collected from subjects that refuse to participate in or have withdrawn from the clinical trial.

Article 31

Clinical trials on incapacitated subjects

1. In the case of incapacitated subjects who have not given, or have not refused to give, informed consent before the onset of their incapacity, a clinical trial may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, all of the following conditions are met:
- (a) the informed consent of their legally designated representative has been obtained;
 - (b) the incapacitated subjects have received the information referred to in Article 29(2) in a way that is adequate in view of their capacity to understand it;
 - (c) the explicit wish of an incapacitated subject who is capable of forming an opinion and assessing the information referred to in Article 29(2) to refuse participation in, or to withdraw from, the clinical trial at any time, is respected by the investigator;
 - (d) no incentives or financial inducements are given to the subjects or their legally designated representatives, except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial;
 - (e) the clinical trial is essential with respect to incapacitated subjects and data of comparable validity cannot be obtained in clinical trials on persons able to give informed consent, or by other research methods;
 - (f) the clinical trial relates directly to a medical condition from which the subject suffers;
 - (g) there are scientific grounds for expecting that participation in the clinical trial will produce:
 - (i) a direct benefit to the incapacitated subject outweighing the risks and burdens involved; or
 - (ii) some benefit for the population represented by the incapacitated subject concerned when the clinical trial relates directly to the life-threatening or debilitating medical condition from which the subject suffers and such trial will pose only minimal risk to, and will impose minimal burden on, the incapacitated subject concerned in comparison with the standard treatment of the incapacitated subject's condition.
2. Point (g)(ii) of paragraph 1 shall be without prejudice to more stringent national rules prohibiting the conduct of those clinical trials on incapacitated subjects, where there are no scientific grounds to expect that participation in the clinical trial will produce a direct benefit to the subject outweighing the risks and burdens involved.
3. The subject shall as far as possible take part in the informed consent procedure.

Article 32

Clinical trials on minors

1. A clinical trial on minors may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, all of the following conditions are met:
- (a) the informed consent of their legally designated representative has been obtained;
 - (b) the minors have received the information referred to in Article 29(2) in a way adapted to their age and mental maturity and from investigators or members of the investigating team who are trained or experienced in working with children;

- (c) the explicit wish of a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information referred to in Article 29(2) to refuse participation in, or to withdraw from, the clinical trial at any time, is respected by the investigator;
 - (d) no incentives or financial inducements are given to the subject or his or her legally designated representative except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial;
 - (e) the clinical trial is intended to investigate treatments for a medical condition that only occurs in minors or the clinical trial is essential with respect to minors to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods;
 - (f) the clinical trial either relates directly to a medical condition from which the minor concerned suffers or is of such a nature that it can only be carried out on minors;
 - (g) there are scientific grounds for expecting that participation in the clinical trial will produce:
 - (i) a direct benefit for the minor concerned outweighing the risks and burdens involved; or
 - (ii) some benefit for the population represented by the minor concerned and such a clinical trial will pose only minimal risk to, and will impose minimal burden on, the minor concerned in comparison with the standard treatment of the minor's condition.
2. The minor shall take part in the informed consent procedure in a way adapted to his or her age and mental maturity.
3. If during a clinical trial the minor reaches the age of legal competence to give informed consent as defined in the law of the Member State concerned, his or her express informed consent shall be obtained before that subject can continue to participate in the clinical trial.

Article 33

Clinical trials on pregnant or breastfeeding women

A clinical trial on pregnant or breastfeeding women may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, the following conditions are met:

- (a) the clinical trial has the potential to produce a direct benefit for the pregnant or breastfeeding woman concerned, or her embryo, foetus or child after birth, outweighing the risks and burdens involved; or
- (b) if such clinical trial has no direct benefit for the pregnant or breastfeeding woman concerned, or her embryo, foetus or child after birth, it can be conducted only if:
 - (i) a clinical trial of comparable effectiveness cannot be carried out on women who are not pregnant or breastfeeding;
 - (ii) the clinical trial contributes to the attainment of results capable of benefitting pregnant or breastfeeding women or other women in relation to reproduction or other embryos, foetuses or children; and
 - (iii) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the pregnant or breastfeeding woman concerned, her embryo, foetus or child after birth;
- (c) where research is undertaken on breastfeeding women, particular care is taken to avoid any adverse impact on the health of the child; and
- (d) no incentives or financial inducements are given to the subject except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial.

Article 34

Additional national measures

Member States may maintain additional measures regarding persons performing mandatory military service, persons deprived of liberty, persons who, due to a judicial decision, cannot take part in clinical trials, or persons in residential care institutions.

*Article 35***Clinical trials in emergency situations**

1. By way of derogation from points (b) and (c) of Article 28(1), from points (a) and (b) of Article 31(1) and from points (a) and (b) of Article 32(1), informed consent to participate in a clinical trial may be obtained, and information on the clinical trial may be given, after the decision to include the subject in the clinical trial, provided that this decision is taken at the time of the first intervention on the subject, in accordance with the protocol for that clinical trial" and that all of the following conditions are fulfilled:

- (a) due to the urgency of the situation, caused by a sudden life-threatening or other sudden serious medical condition, the subject is unable to provide prior informed consent and to receive prior information on the clinical trial;
- (b) there are scientific grounds to expect that participation of the subject in the clinical trial will have the potential to produce a direct clinically relevant benefit for the subject resulting in a measurable health-related improvement alleviating the suffering and/or improving the health of the subject, or in the diagnosis of its condition;
- (c) it is not possible within the therapeutic window to supply all prior information to and obtain prior informed consent from his or her legally designated representative;
- (d) the investigator certifies that he or she is not aware of any objections to participate in the clinical trial previously expressed by the subject;
- (e) the clinical trial relates directly to the subject's medical condition because of which it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the subject or from his or her legally designated representative and to supply prior information, and the clinical trial is of such a nature that it may be conducted exclusively in emergency situations;
- (f) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject in comparison with the standard treatment of the subject's condition.

2. Following an intervention pursuant to paragraph 1, informed consent in accordance with Article 29 shall be sought to continue the participation of the subject in the clinical trial, and information on the clinical trial shall be given, in accordance with the following requirements:

- (a) regarding incapacitated subjects and minors, the informed consent shall be sought by the investigator from his or her legally designated representative without undue delay and the information referred to in Article 29(2) shall be given as soon as possible to the subject and to his or her legally designated representative;
- (b) regarding other subjects, the informed consent shall be sought by the investigator without undue delay from the subject or his or her legally designated representative, whichever is sooner and the information referred to in Article 29(2) shall be given as soon as possible to the the subject or his or her legally designated representative, whichever is sooner.

For the purposes of point (b), where informed consent has been obtained from the legally designated representative, informed consent to continue the participation in the clinical trial shall be obtained from the subject as soon as he or she is capable of giving informed consent.

3. If the subject or, where applicable, his or her legally designated representative does not give consent, he or she shall be informed of the right to object to the use of data obtained from the clinical trial.

CHAPTER VI

START, END, TEMPORARY HALT, AND EARLY TERMINATION OF A CLINICAL TRIAL*Article 36***Notification of the start of a clinical trial and of the end of the recruitment of subjects**

1. The sponsor shall notify each Member State concerned of the start of a clinical trial in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the start of the clinical trial in relation to that Member State.

2. The sponsor shall notify each Member State concerned of the first visit of the first subject in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the first visit of the first subject in relation to that Member State.

3. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of the recruitment of subjects for a clinical trial in that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the recruitment of subjects. In case of re-start of recruitment, paragraph 1 shall apply.

Article 37

End of a clinical trial, temporary halt and early termination of a clinical trial and submission of the results

1. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in relation to that Member State.

2. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in all Member States concerned through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in the last Member State concerned.

3. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in all Member States concerned and in all third countries in which the clinical trial has been conducted through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in the last of the Member States concerned and third countries in which the clinical trial has been conducted.

4. Irrespective of the outcome of a clinical trial, within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, the sponsor shall submit to the EU database a summary of the results of the clinical trial. The content of that summary is set out in Annex IV.

It shall be accompanied by a summary written in a manner that is understandable to laypersons. The content of that summary is set out in Annex V.

However, where, for scientific reasons detailed in the protocol, it is not possible to submit a summary of the results within one year, the summary of results shall be submitted as soon as it is available. In this case, the protocol shall specify when the results are going to be submitted, together with a justification.

In addition to the summary of the results, where the clinical trial was intended to be used for obtaining a marketing authorisation for the investigational medicinal product, the applicant for marketing authorisation shall submit to the EU database the clinical study report within 30 days after the day the marketing authorisation has been granted, the procedure for granting the marketing authorisation has been completed, or the applicant for marketing authorisation has withdrawn the application.

For cases where the sponsor decides to share raw data on a voluntary basis, the Commission shall produce guidelines for the formatting and sharing of those data.

5. The sponsor shall notify each Member State concerned of a temporary halt of a clinical trial in all Member States concerned for reasons not affecting the benefit-risk balance through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the temporary halt of the clinical trial in all Member States concerned and shall include the reasons for such action.

6. When a temporarily halted clinical trial referred to in paragraph 5 is resumed the sponsor shall notify each Member State concerned through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the restart of the temporarily halted clinical trial in all Member States concerned.

7. If a temporarily halted clinical trial is not resumed within two years, the expiry date of this period or the date of the decision of the sponsor not to resume the clinical trial, whichever is earlier, shall be deemed to be the date of the end of the clinical trial. In the case of early termination of the clinical trial, the date of the early termination shall be deemed to be the date of the end of the clinical trial.

In the case of early termination of the clinical trial for reasons not affecting the benefit-risk balance, the sponsor shall notify each Member State concerned through the EU portal of the reasons for such action and, when appropriate, follow-up measures for the subjects.

8. Without prejudice to paragraph 4, where the clinical trial protocol provides for an intermediate data analysis date prior to the end of the clinical trial, and the respective results of the clinical trial are available, a summary of those results shall be submitted to the EU database within one year of the intermediate data analysis date.

Article 38

Temporary halt or early termination by the sponsor for reasons of subject safety

1. For the purposes of this Regulation, the temporary halt or early termination of a clinical trial for reasons of a change of the benefit-risk balance shall be notified to the Member States concerned through the EU portal.

That notification shall be made without undue delay but not later than in 15 days of the date of the temporary halt or early termination. It shall include the reasons for such action and specify follow-up measures.

2. The restart of the clinical trial following a temporary halt as referred to in paragraph 1 shall be deemed to be a substantial modification subject to the authorisation procedure laid down in Chapter III.

Article 39

Update of the contents of the summary of results and summary for laypersons

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to amend Annexes IV and V, in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments, in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials.

CHAPTER VII

SAFETY REPORTING IN THE CONTEXT OF A CLINICAL TRIAL

Article 40

Electronic database for safety reporting

1. The European Medicines Agency established by Regulation (EC) No 726/2004 (the 'Agency') shall set up and maintain an electronic database for the reporting provided for in Articles 42 and 43. That database shall be a module of the database referred to in Article 24 of Regulation (EC) No 726/2004 (the 'Eudravigilance database').

2. The Agency shall, in collaboration with Member States, develop a standard web-based structured form for the reporting by sponsors to the database referred to in paragraph 1 of suspected unexpected serious adverse reactions.

*Article 41***Reporting of adverse events and serious adverse events by the investigator to the sponsor**

1. The investigator shall record and document adverse events or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to the safety evaluation and report them to the sponsor in accordance with the reporting requirements and within the periods specified in the protocol.
2. The investigator shall record and document all adverse events, unless the protocol provides differently. The investigator shall report to the sponsor all serious adverse events occurring to subjects treated by him or her in the clinical trial, unless the protocol provides differently.

The investigator shall report serious adverse events to the sponsor without undue delay but not later than within 24 hours of obtaining knowledge of the events, unless, for certain serious adverse events, the protocol provides that no immediate reporting is required. Where relevant, the investigator shall send a follow-up report to the sponsor to allow the sponsor to assess whether the serious adverse event has an impact on the benefit-risk balance of the clinical trial.

3. The sponsor shall keep detailed records of all adverse events reported to it by the investigator.
4. If the investigator becomes aware of a serious adverse event with a suspected causal relationship to the investigational medicinal product that occurs after the end of the clinical trial in a subject treated by him or her, the investigator shall, without undue delay, report the serious adverse event to the sponsor.

*Article 42***Reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Agency**

1. The sponsor of a clinical trial performed in at least one Member State shall report electronically and without delay to the database referred to in Article 40(1) all relevant information about the following suspected unexpected serious adverse reactions:
 - (a) all suspected unexpected serious adverse reactions to investigational medicinal products occurring in that clinical trial, irrespective of whether the suspected unexpected serious adverse reaction has occurred at a clinical trial site in the Union or in a third country;
 - (b) all suspected unexpected serious adverse reactions related to the same active substance, regardless of pharmaceutical form and strength or indication investigated, in investigational medicinal products used in the clinical trial, occurring in a clinical trial performed exclusively in a third country, if that clinical trial is sponsored:
 - (i) by that sponsor, or
 - (ii) by another sponsor who is either part of the same parent company as the sponsor of the clinical trial, or who develops a medicinal product jointly, on the basis of a formal agreement, with the sponsor of the clinical trial. For this purpose, provision of the investigational medicinal product or information to a future potential marketing authorisation holder on safety matters shall not be considered a joint development; and
 - (c) all suspected unexpected serious adverse reactions to investigational medicinal products occurring in any of the subjects of the clinical trial, which are identified by or come to the attention of the sponsor after the end of the clinical trial.
2. The period for the reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Agency shall take account of the seriousness of the reaction and shall be as follows:
 - (a) in the case of fatal or life-threatening suspected unexpected serious adverse reactions, as soon as possible and in any event not later than seven days after the sponsor became aware of the reaction;
 - (b) in the case of non-fatal or non-life-threatening suspected unexpected serious adverse reactions, not later than 15 days after the sponsor became aware of the reaction;
 - (c) in the case of a suspected unexpected serious adverse reaction which was initially considered to be non-fatal or non-life threatening but which turns out to be fatal or life-threatening, as soon as possible and in any event not later than seven days after the sponsor became aware of the reaction being fatal or life-threatening.

Where necessary to ensure timely reporting, the sponsor may, in accordance with section 2.4 of Annex III, submit an initial incomplete report followed up by a complete report.

3. Where a sponsor, due to a lack of resources, does not have the possibility to report to the database referred to in Article 40(1) and the sponsor has the agreement of the Member State concerned, it may report to the Member State where the suspected unexpected serious adverse reaction occurred. That Member State shall report the suspected unexpected serious adverse reaction in accordance with paragraph 1 of this Article.

Article 43

Annual reporting by the sponsor to the Agency

1. Regarding investigational medicinal products other than placebo, the sponsor shall submit annually through the database referred to in Article 40(1) to the Agency a report on the safety of each investigational medicinal product used in a clinical trial for which it is the sponsor.
2. In the case of a clinical trial involving the use of more than one investigational medicinal product, the sponsor may, if provided for in the protocol, submit a single safety report on all investigational medicinal products used in that clinical trial.
3. The annual report referred to in paragraph 1 shall only contain aggregate and anonymised data.
4. The obligation referred to in paragraph 1 starts with the first authorisation of a clinical trial in accordance with this Regulation. It ends with the end of the last clinical trial conducted by the sponsor with the investigational medicinal product.

Article 44

Assessment by Member States

1. The Agency shall, by electronic means, forward to the Member States concerned the information reported in accordance with Article 42 and 43.
2. Member States shall cooperate in assessing the information reported in accordance with Articles 42 and 43. The Commission may, by means of implementing acts, set up and modify the rules on such cooperation. Those implementing acts shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 88(2).
3. The responsible ethics committee shall be involved in the assessment of the information referred to in paragraphs 1 and 2, if it has been provided for in the law of the Member State concerned.

Article 45

Technical aspects

Technical aspects for safety reporting in accordance with Articles 41 to 44 are contained in Annex III. Where necessary in order to improve the level of protection of subjects, the Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to amend Annex III for any of the following purposes:

- (a) improving the information on the safety of medicinal products;
- (b) adapting technical requirements to technical progress;
- (c) taking account of international regulatory developments in the field of safety requirements in clinical trials, endorsed by bodies in which the Union or the Member States participate.

Article 46

Reporting with regard to auxiliary medicinal products

Safety reporting with regard to auxiliary medicinal products shall be made in accordance with Chapter 3 of Title IX of Directive 2001/83/EC.

CHAPTER VIII

CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL, SUPERVISION BY THE SPONSOR, TRAINING AND EXPERIENCE, AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS*Article 47***Compliance with the protocol and good clinical practice**

The sponsor of a clinical trial and the investigator shall ensure that the clinical trial is conducted in accordance with the protocol and with the principles of good clinical practice.

Without prejudice to any other provision of Union law or Commission guidelines, the sponsor and the investigator, when drawing up the protocol and when applying this Regulation and the protocol, shall also take appropriate account of the quality standards and the ICH guidelines on good clinical practice.

The Commission shall make publicly available the detailed ICH guidelines on good clinical practice referred to in the second paragraph.

*Article 48***Monitoring**

In order to verify that the rights, safety and well-being of subjects are protected, that the reported data are reliable and robust, and that the conduct of the clinical trial is in compliance with the requirements of this Regulation, the sponsor shall adequately monitor the conduct of a clinical trial. The extent and nature of the monitoring shall be determined by the sponsor on the basis of an assessment that takes into consideration all characteristics of the clinical trial, including the following characteristics:

- (a) whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial;
- (b) the objective and methodology of the clinical trial; and
- (c) the degree of deviation of the intervention from normal clinical practice.

*Article 49***Suitability of individuals involved in conducting the clinical trial**

The investigator shall be a medical doctor as defined in national law, or a person following a profession which is recognised in the Member State concerned as qualifying for an investigator because of the necessary scientific knowledge and experience in patient care.

Other individuals involved in conducting a clinical trial shall be suitably qualified by education, training and experience to perform their tasks.

*Article 50***Suitability of clinical trial sites**

The facilities where the clinical trial is to be conducted shall be suitable for the conduct of the clinical trial in compliance with the requirements of this Regulation.

*Article 51***Traceability, storage, return and destruction of investigational medicinal products**

1. Investigational medicinal products shall be traceable. They shall be stored, returned and/or destroyed as appropriate and proportionate to ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, in particular, taking into account whether the investigational medicinal product is an authorised investigational medicinal product, and whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial.

The first subparagraph shall also apply to unauthorised auxiliary medicinal products.

2. The relevant information regarding the traceability, storage, return and destruction of medicinal products referred to in paragraph 1 shall be contained in the application dossier.

Article 52

Reporting of serious breaches

1. The sponsor shall notify the Member States concerned about a serious breach of this Regulation or of the version of the protocol applicable at the time of the breach through the EU portal without undue delay but not later than seven days of becoming aware of that breach.

2. For the purposes of this Article, a 'serious breach' means a breach likely to affect to a significant degree the safety and rights of a subject or the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

Article 53

Other reporting obligations relevant for subject safety

1. The sponsor shall notify the Member States concerned through the EU portal of all unexpected events which affect the benefit-risk balance of the clinical trial, but are not suspected unexpected serious adverse reactions as referred to in Article 42. That notification shall be made without undue delay but no later than 15 days from the date the sponsor became aware of this event.

2. The sponsor shall submit to the Member States concerned, through the EU portal, all inspection reports of third country authorities concerning the clinical trial. When requested by a Member State concerned, the sponsor shall submit a translation of the report or of its summary in an official language of the Union indicated in the request.

Article 54

Urgent safety measures

1. Where an unexpected event is likely to seriously affect the benefit-risk balance, the sponsor and the investigator shall take appropriate urgent safety measures to protect the subjects.

2. The sponsor shall notify the Member States concerned, through the EU portal, of the event and the measures taken.

That notification shall be made without undue delay but no later than seven days from the date the measures have been taken.

3. This Article is without prejudice to Chapters III and VII.

Article 55

Investigator's brochure

1. The sponsor shall provide the investigator with the investigator's brochure.

2. The investigator's brochure shall be updated where new and relevant safety information becomes available, and shall be reviewed by the sponsor at least once per year.

*Article 56***Recording, processing, handling and storage of information**

1. All clinical trial information shall be recorded, processed, handled, and stored by the sponsor or investigator, as applicable, in such a way that it can be accurately reported, interpreted and verified while the confidentiality of records and the personal data of the subjects remain protected in accordance with the applicable law on personal data protection.
2. Appropriate technical and organisational measures shall be implemented to protect information and personal data processed against unauthorised or unlawful access, disclosure, dissemination, alteration, or destruction or accidental loss, in particular where the processing involves the transmission over a network.

*Article 57***Clinical trial master file**

The sponsor and the investigator shall keep a clinical trial master file. The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents relating to that clinical trial which allow verification of the conduct of a clinical trial and the quality of the data generated, taking into account all characteristics of the clinical trial, including in particular whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial. It shall be readily available, and directly accessible upon request, to the Member States.

The clinical trial master file kept by the investigator and that kept by the sponsor may have a different content if this is justified by the different nature of the responsibilities of the investigator and the sponsor.

*Article 58***Archiving of the clinical trial master file**

Unless other Union law requires archiving for a longer period, the sponsor and the investigator shall archive the content of the clinical trial master file for at least 25 years after the end of the clinical trial. However, the medical files of subjects shall be archived in accordance with national law.

The content of the clinical trial master file shall be archived in a way that ensures that it is readily available and accessible, upon request, to the competent authorities.

Any transfer of ownership of the content of the clinical trial master file shall be documented. The new owner shall assume the responsibilities set out in this Article.

The sponsor shall appoint individuals within its organisation to be responsible for archives. Access to archives shall be restricted to those individuals.

The media used to archive the content of the clinical trial master file shall be such that the content remains complete and legible throughout the period referred to in the first paragraph.

Any alteration to the content of the clinical trial master file shall be traceable.

*Article 59***Auxiliary medicinal products**

1. Only authorised auxiliary medicinal products may be used in a clinical trial.
2. Paragraph 1 shall not apply where no authorised auxiliary medicinal product is available in the Union or where the sponsor cannot reasonably be expected to use an authorised auxiliary medicinal product. A justification to this effect shall be included in the protocol.

3. Member States shall ensure that unauthorised auxiliary medicinal products may enter their territories for the purpose of their use in a clinical trial in accordance with paragraph 2.

CHAPTER IX

MANUFACTURING AND IMPORT OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

Article 60

Scope of this Chapter

This Chapter shall apply to the manufacture and import of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products.

Article 61

Authorisation of manufacturing and import

1. The manufacturing and import of investigational medicinal products in the Union shall be subject to the holding of an authorisation.
2. In order to obtain the authorisation referred to in paragraph 1, the applicant shall meet the following requirements:
 - (a) it shall have at its disposal, for manufacture or import, suitable and sufficient premises, technical equipment and control facilities complying with the requirements set out in this Regulation;
 - (b) it shall have permanently and continuously at its disposal the services of at least one qualified person who fulfils the conditions of qualification set out in Article 49(2) and (3) of Directive 2001/83/EC ('qualified person').
3. The applicant shall specify, in the application for authorisation, the types and pharmaceutical forms of the investigational medicinal product manufactured or imported, the manufacturing or import operations, the manufacturing process where relevant, the site where the investigational medicinal products are to be manufactured or the site in the Union to which they are to be imported, and detailed information concerning the qualified person.
4. Articles 42 to 45, and point (e) of Article 46 of Directive 2001/83/EC shall apply *mutatis mutandis* to the authorisation referred to in paragraph 1.
5. Paragraph 1 shall not apply to any of the following processes:
 - (a) re-labelling or re-packaging, where those processes are carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the Member State concerned to carry out such processes, and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State;
 - (b) preparation of radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal products where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the Member State concerned to carry out such process, and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State;
 - (c) the preparation of medicinal products referred to in points (1) and (2) of Article 3 of Directive 2001/83/EC for use as investigational medicinal products, where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics legally authorised in the Member State concerned to carry out such process and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State.
6. Member States shall make the processes set out in paragraph 5 subject to appropriate and proportionate requirements to ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial. They shall subject the processes to regular inspections.

*Article 62***Responsibilities of the qualified person**

1. The qualified person shall ensure that each batch of investigational medicinal products manufactured in or imported into the Union complies with the requirements set out in Article 63 and shall certify that those requirements are fulfilled.
2. The certification referred to in paragraph 1 shall be made available by the sponsor at the request of the Member State concerned.

*Article 63***Manufacturing and import**

1. Investigational medicinal products shall be manufactured by applying manufacturing practice which ensures the quality of such medicinal products in order to safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of clinical data generated in the clinical trial ('good manufacturing practice'). The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to specify the principles and guidelines of good manufacturing practice and the detailed arrangements for inspection for ensuring the quality of investigational medicinal products, taking account of subject safety or data reliability and robustness, technical progress and global regulatory developments in which the Union or the Member States are involved.

In addition, the Commission shall also adopt and publish detailed guidelines in line with those principles of good manufacturing practice and revise them when necessary in order to take account of technical and scientific progress.

2. Paragraph 1 shall not apply to the processes referred to in Article 61(5).
3. Investigational medicinal products imported into the Union shall be manufactured by applying quality standards at least equivalent to those laid down pursuant to paragraph 1.
4. The Member States shall ensure compliance with the requirements of this Article by means of inspections.

*Article 64***Modification of authorised investigational medicinal products**

Articles 61, 62 and 63 shall apply to authorised investigational medicinal products only as regards any modification of such products not covered by a marketing authorisation.

*Article 65***Manufacturing of auxiliary medicinal products**

Where the auxiliary medicinal product is not authorised, or where an authorised auxiliary medicinal product is modified while such modification is not covered by a marketing authorisation, it shall be manufactured according to the good manufacturing practice referred to in Article 63(1) or to at least an equivalent standard, in order to ensure appropriate quality.

CHAPTER X

LABELLING

*Article 66***Unauthorised investigational and unauthorised auxiliary medicinal products**

1. The following information shall appear on the outer packaging and on the immediate packaging of unauthorised investigational medicinal products and unauthorised auxiliary medicinal products:
 - (a) information to identify contact persons or persons involved in the clinical trial;
 - (b) information to identify the clinical trial;

- (c) information to identify the medicinal product;
- (d) information related to the use of the medicinal product.

2. The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, while taking account of the design of the clinical trial, whether the products are investigational or auxiliary medicinal product, and whether they are products with particular characteristics.

The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall be clearly legible.

A list of information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging is set out in Annex VI.

Article 67

Authorised investigational and authorised auxiliary medicinal products

1. Authorised investigational medicinal products and authorised auxiliary medicinal products shall be labelled:

- (a) in accordance with Article 66(1); or
- (b) in accordance with Title V of Directive 2001/83/EC.

2. Notwithstanding point (b) of paragraph 1, where the specific circumstances, provided for in the protocol, of a clinical trial so require in order to ensure the safety of the subject or the reliability and robustness of data generated in a clinical trial, additional particulars relating to the identification of the clinical trial and of the contact person shall appear on the outer packaging and the immediate packaging of authorised investigational medicinal products. A list of these additional particulars appearing on the outer packaging and immediate packaging is set out in section C of Annex VI.

Article 68

Radiopharmaceuticals used as investigational medicinal products or as auxiliary medicinal products for a medical diagnosis

Articles 66 and 67 shall not apply to radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal products or as diagnostic auxiliary medicinal products.

The products referred to in the first paragraph shall be labelled appropriately in order to ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of data generated in the clinical trial.

Article 69

Language

The language of the information on the label shall be determined by the Member State concerned. The medicinal product may be labelled in several languages.

Article 70

Delegated act

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in respect of amending Annex VI in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial or to take account of technical progress.

CHAPTER XI

SPONSOR AND INVESTIGATOR*Article 71***Sponsor**

A clinical trial may have one or several sponsors.

Any sponsor may delegate, in a written contract, any or all of its tasks to an individual, a company, an institution or an organisation. Such delegation shall be without prejudice to the responsibility of the sponsor, in particular regarding the safety of subjects and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

The investigator and the sponsor may be the same person.

*Article 72***Co-sponsorship**

1. Without prejudice to Article 74, where a clinical trial has more than one sponsor, all sponsors shall have the responsibilities of a sponsor set out in this Regulation, unless the sponsors decide otherwise in a written contract setting out their respective responsibilities. Where the contract does not specify to which sponsor a given responsibility is attributed, that responsibility shall lie with all sponsors.

2. By way of derogation from paragraph 1, the sponsors shall be jointly responsible for establishing:

- (a) a sponsor responsible for compliance with the obligations of a sponsor in the authorisation procedures set out in Chapters II and III;
- (b) a sponsor responsible for being a contact point for receiving all questions from subjects, investigators or any Member State concerned regarding the clinical trial and providing answers to them;
- (c) a sponsor responsible for implementing the measures taken in accordance with Article 77.

*Article 73***Principal investigator**

A principal investigator shall ensure compliance of a clinical trial at a clinical trial site with the requirements of this Regulation.

The principal investigator shall assign tasks among the members of the team of investigators in a way which is not compromising the safety of subjects and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial at that clinical trial site.

*Article 74***Legal representative of the sponsor in the Union**

1. Where the sponsor of a clinical trial is not established in the Union, that sponsor shall ensure that a natural or legal person is established in the Union as its legal representative. Such legal representative shall be responsible for ensuring compliance with the sponsor's obligations pursuant to this Regulation, and shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation. Any communication to that legal representative shall be deemed to be a communication to the sponsor.

2. Member States may choose not to apply paragraph 1 as regards clinical trials to be conducted solely on their territory, or on their territory and the territory of a third country, provided that they ensure that the sponsor establishes at least a contact person on their territory in respect of that clinical trial who shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation.

3. As regards clinical trials to be conducted in more than one Member State, all those Member States may choose not to apply paragraph 1 provided that they ensure that the sponsor establishes at least a contact person in the Union in respect of that clinical trial who shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation.

Article 75

Liability

This Chapter shall not affect the civil and criminal liability of the sponsor, investigator, or persons to whom the sponsor has delegated tasks.

CHAPTER XII

DAMAGE COMPENSATION

Article 76

Damage compensation

1. Member States shall ensure that systems for compensation for any damage suffered by a subject resulting from participation in a clinical trial conducted on their territory are in place in the form of insurance, a guarantee, or a similar arrangement that is equivalent as regards its purpose and which is appropriate to the nature and the extent of the risk.
2. The sponsor and the investigator shall make use of the system referred to in paragraph 1 in the form appropriate for the Member State concerned where the clinical trial is conducted.
3. Member States shall not require any additional use of the system referred to in paragraph 1 from the sponsor for low-intervention clinical trials, if any possible damage that could be suffered by a subject resulting from the use of the investigational medicinal product in accordance with the protocol of that specific clinical trial on the territory of that Member State is covered by the applicable compensation system already in place.

CHAPTER XIII

SUPERVISION BY MEMBER STATES, UNION INSPECTIONS AND CONTROLS

Article 77

Corrective measures to be taken by Member States

1. Where a Member State concerned has justified grounds for considering that the requirements set out in this Regulation are no longer met, it may take the following measures on its territory:
 - (a) revoke the authorisation of a clinical trial;
 - (b) suspend a clinical trial;
 - (c) require the sponsor to modify any aspect of the clinical trial.
2. Before the Member State concerned takes any of the measures referred to in paragraph 1 it shall, except where immediate action is required, ask the sponsor and/or the investigator for their opinion. That opinion shall be delivered within seven days.
3. The Member State concerned shall immediately after taking a measure referred to in paragraph 1 inform all Member States concerned through the EU portal.
4. Each Member State concerned may consult the other Member States concerned before taking any of the measures referred to in paragraph 1.

*Article 78***Member State inspections**

1. Member States shall appoint inspectors to perform inspections in order to supervise compliance with this Regulation. They shall ensure that those inspectors are adequately qualified and trained.
2. Inspections shall be conducted under the responsibility of the Member State where the inspection takes place.
3. Where a Member State concerned intends to carry out an inspection on its territory or in a third country with regard to one or several clinical trials which are conducted in more than one Member State concerned, it shall notify its intention to the other Member States concerned, the Commission and the Agency, through the EU portal, and shall inform them of its findings after the inspection.
4. Inspections fees, if any, may be waived for non-commercial sponsors.
5. In order to efficiently use the resources available and to avoid duplications, the Agency shall coordinate the cooperation between Member States concerned on inspections conducted in Member States, in third countries, and inspections conducted in the framework of an application for a marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004.
6. Following an inspection, the Member State under whose responsibility the inspection has been conducted shall draw up an inspection report. That Member State shall make the inspection report available to the inspected entity and the sponsor of the relevant clinical trial and shall submit the inspection report through the EU portal.
7. The Commission shall specify, by means of implementing acts, the detailed arrangements for the inspection procedures including the qualification and training requirements for inspectors. Those implementing acts shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 88(2).

*Article 79***Union controls**

1. The Commission may conduct controls in order to verify:
 - (a) whether Member States correctly supervise compliance with this Regulation;
 - (b) whether the regulatory system applicable to clinical trials conducted outside the Union ensures that point 8 of the Introduction and general principles contained in Annex I to Directive 2001/83/EC is complied with;
 - (c) whether the regulatory system applicable to clinical trials conducted outside the Union ensures that Article 25(5) of this Regulation is complied with.
2. The Union controls referred to in point (a) of paragraph 1 shall be organised in cooperation with the Member States concerned.

The Commission shall prepare in cooperation with the Member States a programme for the Union controls referred to in points (b) and (c) of paragraph 1.

The Commission shall report on the findings of each Union control carried out. Those reports shall, if appropriate, contain recommendations. The Commission shall submit those reports through the EU portal.

CHAPTER XIV

IT INFRASTRUCTURE*Article 80***EU portal**

The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain a portal at Union level as a single entry point for the submission of data and information relating to clinical trials in accordance with this Regulation. The EU portal shall be technically advanced and user-friendly so as to avoid unnecessary work.

Data and information submitted through the EU portal shall be stored in the EU database.

Article 81

EU database

1. The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain a EU database at Union level. The Agency shall be considered to be the controller of the EU database and shall be responsible for avoiding unnecessary duplication between the EU database and the EudraCT and Eudravigilance databases.

The EU database shall contain the data and information submitted in accordance with this Regulation.

The EU database shall identify each clinical trial by a unique EU trial number. The sponsor shall refer to this EU trial number in any subsequent submission relating or referring to that clinical trial.

2. The EU database shall be established to enable cooperation between the competent authorities of the Member States concerned to the extent that it is necessary for the application of this Regulation and to search for specific clinical trials. It shall also facilitate the communication between sponsors and Member States concerned and enable sponsors to refer to previous submissions of an application for authorisation of a clinical trial or a substantial modification. It shall also enable citizens of the Union to have access to clinical information about medicinal products. To this end all data held in the EU database shall be in an easily searchable format, all related data shall be grouped together by way of the EU trial number, and hyperlinks shall be provided to link together related data and documents held on the EU database and other databases managed by the Agency.

3. The EU database shall support the recording and submission to the Medicinal Product Dictionary, contained in the Eudravigilance database, of all the data on medicinal products without a marketing authorisation in the Union and substances not authorised as part of a medicinal product in the Union, that are necessary for the maintenance of that dictionary. To this effect and also with the purpose of enabling the sponsor to cross-refer to prior applications, an EU medicinal product number shall be issued for every medicinal product without a marketing authorisation and an EU active substances code shall be issued for each new active substance not previously authorised as part of a medicinal product in the Union. This shall be done before or during the application for authorisation of the first clinical trial with that product or active substance submitted in accordance with this Regulation. Those numbers shall be mentioned in all subsequent applications for clinical trials and for substantial modifications.

The data submitted, in accordance with the first subparagraph, describing medicinal products and substances shall comply with Union and international standards for the identification of medicinal products and active substances. When an investigational medicinal product which already has a marketing authorisation in the Union and/or an active substance which is part of a medicinal product with a marketing authorisation in the Union, is to be used in a clinical trial, the relevant product and active substance numbers shall be referred to in the application for that clinical trial.

4. The EU database shall be publicly accessible unless, for all or part of the data and information contained therein, confidentiality is justified on any of the following grounds:

- (a) protecting personal data in accordance with Regulation (EC) No 45/2001;
- (b) protecting commercially confidential information, in particular through taking into account the status of the marketing authorisation for the medicinal product, unless there is an overriding public interest in disclosure;
- (c) protecting confidential communication between Member States in relation to the preparation of the assessment report;
- (d) ensuring effective supervision of the conduct of a clinical trial by Member States.

5. Without prejudice to paragraph 4, unless there is an overriding public interest in disclosure, data contained in the application dossier shall not be publicly accessible before the decision on the clinical trial has been made.

6. The EU database shall contain personal data only insofar as this is necessary for the purposes of paragraph 2.

7. No personal data of subjects shall be publicly accessible.

8. The user interface of the EU database shall be available in all official languages of the Union.
9. The sponsor shall permanently update in the EU database information on any changes to the clinical trials which are not substantial modifications but are relevant for the supervision of the clinical trial by the Member States concerned.
10. The Agency, the Commission and Member States shall ensure that the data subject may effectively exercise his or her rights to information, to access, to rectify and to object in accordance with Regulation (EC) No 45/2001 and national data protection legislation implementing Directive 95/46/EC, respectively. They shall ensure that the data subject may effectively exercise the right of access to data relating to him or her, and the right to have inaccurate or incomplete data corrected or erased. Within their respective responsibilities, the Agency, the Commission and Member States shall ensure that inaccurate and unlawfully processed data are deleted, in accordance with the applicable law. Corrections and deletions shall be carried out as soon as possible, but no later than 60 days of a request being made by a data subject.

Article 82

Functionality of the EU portal and the EU database

1. The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, draw up the functional specifications for the EU portal and the EU database, together with the time frame for their implementation.
2. The Management Board of the Agency shall, on the basis of an independent audit report, inform the Commission when it has verified that the EU portal and the EU database have achieved full functionality and the systems meet the functional specifications drawn up pursuant to paragraph 1.
3. The Commission shall, when it is satisfied that the conditions referred to in paragraph 2 have been fulfilled, publish a notice to that effect in the *Official Journal of the European Union*.

CHAPTER XV

COOPERATION BETWEEN MEMBER STATES

Article 83

National contact points

1. Each Member State shall designate one national contact point in order to facilitate the functioning of the procedures set out in Chapters II and III.
2. Each Member State shall communicate the contact point referred to in paragraph 1 to the Commission. The Commission shall publish a list of the national contact points.

Article 84

Support by the Agency and the Commission

The Agency shall support the functioning of the cooperation of the Member States in the framework of the authorisation procedures set out in Chapters II and III of this Regulation by maintaining and updating the EU portal and the EU database in accordance with the experience acquired during the implementation of this Regulation.

The Commission shall support the functioning of the cooperation of the Member States referred to in Article 44(2).

Article 85

Clinical Trials Coordination and Advisory Group

1. A Clinical Trials Coordination and Advisory Group (CTAG), composed of the national contact points referred to in Article 83 is hereby established.

2. The CTAG shall have the following tasks:
 - (a) to support the exchange of information between the Member States and the Commission on the experience acquired with regard to the implementation of this Regulation;
 - (b) to assist the Commission in providing the support referred to in the second paragraph of Article 84;
 - (c) to prepare recommendations on criteria regarding the selection of a reporting Member State.
3. The CTAG shall be chaired by a representative of the Commission.
4. The CTAG shall meet at regular intervals and whenever the situation requires, on a request from the Commission or a Member State. Any item of the agenda of the meeting shall be placed at the request of the Commission or a Member State.
5. The secretariat shall be provided by the Commission.
6. The CTAG shall draw up its rules of procedure. The rules of procedure shall be made public.

CHAPTER XVI

FEES

Article 86

General principle

This Regulation shall be without prejudice to the possibility for Member States to levy a fee for the activities set out in this Regulation, provided that the level of the fee is set in a transparent manner and on the basis of cost recovery principles. Member States may establish reduced fees for non-commercial clinical trials.

Article 87

One payment per activity per Member State

A Member State shall not require, for an assessment as referred to in Chapters II and III, multiple payments to different bodies involved in this assessment.

CHAPTER XVII

IMPLEMENTING ACTS AND DELEGATED ACTS

Article 88

Committee procedure

1. The Commission shall be assisted by the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use established by Directive 2001/83/EC. That committee shall be a committee within the meaning of Regulation (EU) No 182/2011.
2. Where reference is made to this paragraph, Article 5 of Regulation (EU) No 182/2011 shall apply.

Where the committee delivers no opinion, the Commission shall not adopt the draft implementing act and the third subparagraph of Article 5(4) of Regulation (EU) No 182/2011 shall apply.

Article 89

Exercise of the delegation

1. The power to adopt delegated acts is conferred on the Commission subject to the conditions laid down in this Article.

2. The power to adopt delegated acts referred to in Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 shall be conferred on the Commission for a period of five years from the date referred to in the second paragraph of Article 99. The Commission shall draw up a report in respect of the delegated powers not later than six months before the end of the five year period. The delegation of powers shall be tacitly extended for periods of an identical duration, unless the European Parliament or the Council opposes such extension not later than three months before the end of each period.

3. The delegation of power referred to in Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 may be revoked at any time by the European Parliament or by the Council. A decision of revocation shall put an end to the delegation of the power specified in that decision. It shall take effect the day following the publication of the decision in the *Official Journal of the European Union* or at a later date specified therein. It shall not affect the validity of any delegated acts already in force.

4. As soon as it adopts a delegated act, the Commission shall notify it simultaneously to the European Parliament and to the Council.

5. A delegated act adopted pursuant to Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 shall enter into force only if no objection has been expressed either by the European Parliament or the Council within a period of two months from notification of that act to the European Parliament and the Council or if, before the expiry of that period, the European Parliament and the Council have both informed the Commission that they will not object. That period shall be extended by two months at the initiative of the European Parliament or the Council.

CHAPTER XVIII

MISCELLANEOUS PROVISIONS

Article 90

Specific requirements for special groups of medicinal products

This Regulation shall not affect the application of national law prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells, or the sale, supply or use of medicinal products containing, consisting of or derived from those cells, or of medicinal products used as abortifacients or of medicinal products containing narcotic substances within the meaning of the relevant international conventions in force such as the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 of the United Nations. The Member States shall communicate that national law to the Commission.

No gene therapy clinical trials may be carried out which result in modifications to the subject's germ line genetic identity.

Article 91

Relation with other Union legislation

This Regulation shall be without prejudice to Council Directive 97/43/Euratom ⁽¹⁾, Council Directive 96/29/Euratom ⁽²⁾, Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council ⁽³⁾, Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council ⁽⁴⁾, Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council ⁽⁵⁾, Directive 2010/53/EC of the European Parliament and of the Council ⁽⁶⁾, and Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council. ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Council Directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing Directive 84/466/Euratom (OJ L 180, 9.7.1997, p. 22).

⁽²⁾ Council Directive 96/29/Euratom of 13 May 1996 laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionizing radiation (OJ L 159, 29.6.1996, p. 1).

⁽³⁾ 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 (OJ L 106, 17.4.2001, p. 1).

⁽⁴⁾ Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells (OJ L 102, 7.4.2004, p. 48).

⁽⁵⁾ 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 (OJ L 33, 8.2.2003, p. 30).

⁽⁶⁾ Directive 2010/53/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation (OJ L 207, 6.8.2010, p. 14).

⁽⁷⁾ Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms (OJ L 125, 21.5.2009, p. 75).

*Article 92***Investigational medicinal products, other products and procedures, free of charge for the subject**

Without prejudice to the Member States' competence for the definition of their health policy and for the organisation and delivery of health services and medical care, the costs for investigational medicinal products, auxiliary medicinal products, medical devices used for their administration and procedures specifically required by the protocol shall not be borne by the subject, unless the law of the Member State concerned provides otherwise.

*Article 93***Data protection**

1. Member States shall apply Directive 95/46/EC to the processing of personal data carried out in the Member States pursuant to this Regulation.
2. Regulation (EC) No 45/2001 shall apply to the processing of personal data carried out by the Commission and the Agency pursuant to this Regulation.

*Article 94***Penalties**

1. Member States shall lay down rules on penalties applicable to infringements of this Regulation and shall take all measures necessary to ensure that they are implemented. The penalties provided for shall be effective, proportionate and dissuasive.
2. The rules referred to in paragraph 1 shall address, inter alia, the following:
 - (a) non-compliance with the provisions laid down in this Regulation on submission of information intended to be made publicly available to the EU database;
 - (b) non-compliance with the provisions laid down in this Regulation on subject safety.

*Article 95***Civil and criminal liability**

This Regulation is without prejudice to national and Union law on the civil and criminal liability of a sponsor or an investigator.

CHAPTER XIX

FINAL PROVISIONS*Article 96***Repeal**

1. Directive 2001/20/EC is repealed as from the date referred to in the second paragraph of Article 99.
2. References to Directive 2001/20/EC shall be construed as references to this Regulation and shall be read in accordance with the correlation table laid down in Annex VII.

*Article 97***Review**

Five years after the date referred to in the second paragraph of Article 99, and every five years thereafter, the Commission shall present a report to the European Parliament and to the Council on the application of this Regulation. That report shall include an assessment of the impact that the Regulation has had on scientific and technological progress, comprehensive information on the different types of clinical trials authorised pursuant to this Regulation, and the measures required in order to maintain the competitiveness of European clinical research. The Commission shall, if appropriate, present a legislative proposal based on that report in order to update the provisions set out in this Regulation.

*Article 98***Transitional provision**

1. By way of derogation from Article 96(1) of this Regulation, where the request for authorisation of a clinical trial has been submitted before the date referred to in the second paragraph of Article 99 of this Regulation pursuant to Directive 2001/20/EC, that clinical trial shall continue to be governed by that Directive until three years from that date.
2. By way of derogation from Article 96(1) of this Regulation, where the request for authorisation of a clinical trial is submitted between six months after the date of publication of the notice referred to in Article 82(3) of this Regulation and 18 months after the date of publication of that notice, or, if the publication of that notice occurs earlier than 28 November 2015, where that request is submitted between 28 May 2016 and 28 May 2017, that clinical trial may be started in accordance with Articles 6, 7 and 9 of Directive 2001/20/EC. That clinical trial shall continue to be governed by that Directive until 42 months after the date of publication of the notice referred to in Article 82(3) of this Regulation, or, if that publication occurs earlier than 28 November 2015, until 28 May 2019.

*Article 99***Entry into force**

This Regulation shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the *Official Journal of the European Union*.

It shall apply as from six months after the publication of the notice referred to in Article 82(3), but in any event no earlier than 28 May 2016.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Strasbourg, 16 April 2014.

For the European Parliament

The President

M. SCHULZ

For the Council

The President

D. KOURKOULAS

ANNEX I

APPLICATION DOSSIER FOR THE INITIAL APPLICATION

A. INTRODUCTION AND GENERAL PRINCIPLES

1. The sponsor shall, where appropriate, refer to any previous applications. If these applications have been submitted by another sponsor, the written agreement from that sponsor shall be submitted.
2. Where a clinical trial has more than one sponsor, detailed information of the responsibilities of each of the sponsors shall be submitted in the application dossier.
3. The application shall be signed by the sponsor or a representative of the sponsor. This signature confirms that the sponsor is satisfied that:
 - (a) the information provided is complete;
 - (b) the attached documents contain an accurate account of the information available;
 - (c) the clinical trial is to be conducted in accordance with the protocol; and
 - (d) the clinical trial is to be conducted in accordance with this Regulation.
4. The application dossier for an application limited to Part I of the assessment report referred to in Article 11 shall be limited to sections B to J and Q of this Annex.
5. Without prejudice to Article 26, the application dossier for an application limited to Part II of the assessment report referred to in Article 11 and the application dossier for an application referred to in Article 14 shall be limited to sections K to R of this Annex.

B. COVER LETTER

6. The cover letter shall specify the EU trial number and the universal trial number and shall draw attention to any features which are particular to the clinical trial.
7. However, in the cover letter it is not necessary to reproduce information already contained in the EU application form, with the following exceptions:
 - (a) specific features of the clinical trial population, such as subjects not able to give informed consent, minors and pregnant or breastfeeding women;
 - (b) whether the clinical trial involves the first administration of a new active substance to humans;
 - (c) whether scientific advice relating to the clinical trial or the investigational medicinal product has been given by the Agency, a Member State or a third country;
 - (d) whether the clinical trial is part or is intended to be part of a Paediatric Investigation Plan (PIP) as referred to in Title II, Chapter 3, of Regulation (EC) No 1901/2006 (if the Agency has already issued a decision on the PIP, the cover letter contains the link to the decision of the Agency on its website);
 - (e) whether investigational medicinal products or auxiliary medicinal products are a narcotic, psychotropic or radiopharmaceutical;
 - (f) whether the investigational medicinal products consist of or contain a genetically-modified organism or organisms;
 - (g) whether the sponsor has obtained an orphan designation for the investigational medicinal product for an orphan condition;
 - (h) a comprehensive list, including the regulatory status, of all investigational medicinal products and a list of all auxiliary medicinal products; and

- (i) a list of medical devices which are to be investigated in the clinical trial but which are not part of the investigational medicinal product or products, together with a statement as to whether the medical devices are CE-marked for the intended use.
 8. The cover letter shall indicate where the information listed in paragraph 7 is contained in the application dossier.
 9. The cover letter shall indicate if the clinical trial is considered by the sponsor to be a low-intervention clinical trial and shall contain a detailed justification thereof.
 10. The cover letter shall indicate if the methodology of the clinical trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products in a clinical trial, and as a consequence whether informed consent will be obtained by simplified means.
 11. The cover letter shall indicate the location in the application dossier of the information necessary for assessing whether an adverse reaction is a suspected unexpected serious adverse reaction, that is the reference safety information.
 12. In the case of a resubmission, the cover letter shall specify the EU trial number for the previous clinical trial application, highlight the changes as compared to the previous submission and, if applicable, specify how any unresolved issues in the first submission have been addressed.
- C. EU APPLICATION FORM
13. The EU application form, duly completed.
- D. PROTOCOL
14. The protocol shall describe the objective, design, methodology, statistical considerations, purpose and organisation of the clinical trial.
 15. The protocol shall be identified by:
 - (a) the title of the clinical trial;
 - (b) the EU trial number;
 - (c) the sponsor's protocol code number specific for all versions of it (if relevant);
 - (d) the date and number of the version, to be updated when it is amended;
 - (e) a short title or name assigned to the protocol; and
 - (f) the name and address of the sponsor, as well as the name and function of the representative or representatives of the sponsor authorised to sign the protocol or any substantial modification to the protocol.
 16. The protocol shall, when possible, be written in an easily accessible and searchable format, rather than scanned images.
 17. The protocol shall at least include:
 - (a) a statement that the clinical trial is to be conducted in compliance with the protocol, with this Regulation and with the principles of good clinical practice;
 - (b) a comprehensive list of all investigational medicinal products and of all auxiliary medicinal products;
 - (c) a summary of findings from non-clinical studies that potentially have clinical significance and from other clinical trials that are relevant to the clinical trial;
 - (d) a summary of the known and potential risks and benefits including an evaluation of the anticipated benefits and risks to allow assessment in accordance with Article 6; for subjects in a clinical trial in an emergency situation, the scientific grounds for expecting that the participation of the subjects has the potential to produce a direct clinically relevant benefit shall be documented;
 - (e) where patients were involved in the design of the clinical trial, a description of their involvement;

- (f) a description of, and justification for, the dosage, the dosage regime, the route and mode of administration, and the treatment period for all investigational medicinal products and auxiliary medicinal products;
- (g) a statement of whether the investigational medicinal products and auxiliary medicinal products used in the clinical trial are authorised; if authorised, whether they are to be used in the clinical trial in accordance with the terms of their marketing authorisations, and, if not authorised, a justification for the use of non-authorised auxiliary medicinal products in the clinical trial;
- (h) a description of the groups and subgroups of the subjects participating in the clinical trial, including, where relevant, groups of subjects with specific needs, for example. age, gender, participation of healthy volunteers, subjects with rare and ultra rare diseases;
- (i) references to literature and data that are relevant to the clinical trial, and that provide background for the clinical trial;
- (j) a discussion of the relevance of the clinical trial in order to allow assessment in accordance with Article 6;
- (k) a description of the type of clinical trial to be conducted and a discussion of the trial design (including a schematic diagram of trial design, procedures and stages, if relevant);
- (l) a specification of the primary end-points and the secondary end-points, if any, to be measured during the clinical trial;
- (m) a description of the measures taken to minimise bias, including, if applicable, randomisation and blinding;
- (n) a description of the expected duration of subject participation and a description of the sequence and duration of all clinical trial periods, including follow-up, if relevant;
- (o) a clear and unambiguous definition of the end of the clinical trial in question and, if it is not the date of the last visit of the last subject, a specification of the estimated end date and a justification thereof;
- (p) a description of the criteria for discontinuing parts of the clinical trial or the entire clinical trial;
- (q) arrangements for the maintenance of clinical trial treatment randomisation codes and procedures for breaking codes, if relevant;
- (r) a description of procedures for the identification of data to be recorded directly on the Case Report Forms considered as source data;
- (s) a description of the arrangements to comply with the applicable rules for the collection, storage and future use of biological samples from clinical trial subjects, where applicable, unless contained in a separate document;
- (t) a description of the arrangements for tracing, storing, destroying and returning the investigational medicinal product and unauthorised auxiliary medicinal product in accordance with Article 51;
- (u) a description of the statistical methods to be employed, including, if relevant:
 - timing of any planned interim analysis and the number of subjects planned to be enrolled;
 - reasons for choice of sample size;
 - calculations of the power of the clinical trial and clinical relevance;
 - the level of significance to be used;
 - criteria for the termination of the clinical trial;
 - procedures for accounting for missing, unused, and spurious data and for reporting any deviation from the original statistical plan; and
 - the selection of subjects to be included in the analyses;

- (v) a description of the subject inclusion and exclusion criteria, including criteria for withdrawing individual subjects from treatment or from the clinical trial;
 - (w) a description of procedures relating to the withdrawal of subjects from treatment or from the clinical trial including procedures for the collection of data regarding withdrawn subjects, procedures for replacement of subjects and the follow-up of subjects that have withdrawn from treatment or from the clinical trial;
 - (x) a justification for including subjects who are incapable of giving informed consent or other special populations, such as minors;
 - (y) a justification for the gender and age allocation of subjects and, if a specific gender or age group is excluded from or underrepresented in the clinical trials, an explanation of the reasons and justification for these exclusion criteria;
 - (z) a detailed description of the recruitment and informed consent procedure, especially when subjects are incapable of giving informed consent;
 - (aa) a description of the treatments, including medicinal products, which are permitted or not permitted, before or during the clinical trial;
 - (ab) a description of the accountability procedures for the supply and administration of medicinal products to subjects including the maintenance of blinding, if applicable;
 - (ac) a description of procedures for monitoring subject compliance, if applicable;
 - (ad) a description of arrangements for monitoring the conduct of the clinical trial;
 - (ae) a description of the arrangements for taking care of the subjects after their participation in the clinical trial has ended, where such additional care is necessary because of the subjects' participation in the clinical trial and where it differs from that normally expected for the medical condition in question;
 - (af) a specification of the efficacy and safety parameters as well as the methods and timing for assessing, recording, and analysing these parameters;
 - (ag) a description of ethical considerations relating to the clinical trial if those have not been described elsewhere;
 - (ah) a statement from the sponsor (either in the protocol or in a separate document) confirming that the investigators and institutions involved in the clinical trial are to permit clinical trial-related monitoring, audits and regulatory inspections, including provision of direct access to source data and documents;
 - (ai) a description of the publication policy;
 - (aj) duly substantiated reasons for the submission of the summary of the results of the clinical trials after more than one year;
 - (ak) a description of the arrangements to comply with the applicable rules on the protection of personal data; in particular organisational and technical arrangements that will be implemented to avoid unauthorised access, disclosure, dissemination, alteration or loss of information and personal data processed;
 - (al) a description of measures that will be implemented to ensure confidentiality of records and personal data of subjects;
 - (am) a description of measures that will be implemented in case of data security breach in order to mitigate the possible adverse effects.
18. If a clinical trial is conducted with an active substance available in the Union under different trade names in a number of authorised medicinal products, the protocol may define the treatment in terms of the active substance or Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code (level 3-5) only and not specify the trade name of each product.

19. With regard to the notification of adverse events, the protocol shall identify the categories of:
 - (a) adverse events or laboratory anomalies that are critical to safety evaluations and must be reported by the investigator to the sponsor, and
 - (b) serious adverse events which do not require immediate reporting by the investigator to the sponsor.
 20. The protocol shall describe the procedures for:
 - (a) eliciting and recording adverse events by the investigator, and the reporting of relevant adverse events by the investigator to the sponsor;
 - (b) reporting by the investigator to the sponsor of those serious adverse events which have been identified in the protocol as not requiring immediate reporting;
 - (c) reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Eudravigilance database; and
 - (d) follow-up of subjects after adverse reactions including the type and duration of follow-up.
 21. In case the sponsor intends to submit a single safety report on all investigational medicinal products used in the clinical trial in accordance with Article 43(2), the protocol shall indicate the reasons thereof.
 22. Issues regarding labelling and the unblinding of investigational medicinal products shall be addressed in the protocol, where necessary.
 23. The protocol shall be accompanied by the Charter of the Data Safety Monitoring Committee, if applicable.
 24. The protocol shall be accompanied by a synopsis of the protocol.
- E. INVESTIGATOR'S BROCHURE (IB)
25. An IB, which has been prepared in accordance with the state of scientific knowledge and international guidance, shall be submitted.
 26. The purpose of the IB is to provide the investigators and others involved in the clinical trial with information to facilitate their understanding of the rationale for, and their compliance with, key features of the protocol, such as the dose, dose frequency/interval, methods of administration, and safety monitoring procedures.
 27. The information in the IB shall be presented in a concise, simple, objective, balanced and non-promotional form that enables a clinician or investigator to understand it and make an unbiased risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed clinical trial. It shall be prepared from all available information and evidence that supports the rationale for the proposed clinical trial and the safe use of the investigational medicinal product in the clinical trial and be presented in the form of summaries.
 28. If the investigational medicinal product is authorised, and is used in accordance with the terms of the marketing authorisation, the approved summary of product characteristics (SmPC) shall be the IB. If the conditions of use in the clinical trial differ from those authorised, the SmPC shall be supplemented with a summary of relevant non-clinical and clinical data that support the use of the investigational medicinal product in the clinical trial. Where the investigational medicinal product is identified in the protocol only by its active substance, the sponsor shall select one SmPC as equivalent to the IB for all medicinal products that contain that active substance and are used at any clinical trial site.
 29. For a multinational clinical trial where the medicinal product to be used in each Member State concerned is authorised at national level, and the SmPC varies among Member States concerned, the sponsor shall choose one SmPC for the whole clinical trial. This SmPC shall be the one best suited to ensure patient safety.

30. If the IB is not an SmPC, it shall contain a clearly identifiable section called the 'Reference Safety Information' (RSI). In accordance with paragraphs 10 and 11 of Annex III, the RSI shall contain product information on the investigational medicinal product and on how to determine what adverse reactions are to be considered as expected adverse reactions, and on the frequency and nature of those adverse reactions.

F. DOCUMENTATION RELATING TO COMPLIANCE WITH GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) FOR THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

31. As regards documentation relating to GMP compliance, the following shall apply.

32. No documentation needs to be submitted where the investigational medicinal product is authorised and is not modified, whether or not it is manufactured in the Union.

33. If the investigational medicinal product is not authorised, and does not have a marketing authorisation from a third country that is party to the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and is not manufactured in the Union, the following documentation shall be submitted:

(a) a copy of the authorisation referred to in Article 61; and

(b) certification by the qualified person in the Union that the manufacturing complies with GMP at least equivalent to the GMP in the Union, unless there are specific arrangements provided for in mutual recognition agreements between the Union and third countries.

34. In all other cases, a copy of the authorisation referred to in Article 61 shall be submitted.

35. For processes related to investigational medicinal products set out in Article 61(5), which are not subject to an authorisation in accordance with Article 61, documentation to demonstrate compliance with the requirements referred to in Article 61(6) shall be submitted.

G. INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER (IMPD)

36. The IMPD shall give information on the quality of any investigational medicinal product, the manufacture and control of the investigational medicinal product, and data from non-clinical studies and from its clinical use.

1.1. **Data relating to the investigational medicinal product**

Introduction

37. Regarding data, the IMPD may be replaced by other documentation which may be submitted alone or with a simplified IMPD. The details of this 'simplified IMPD' are set out in section 1.2 'Simplified IMPD by referring to other documentation'.

38. Each section of the IMPD shall be prefaced with a detailed table of contents and a glossary of terms.

39. The information in the IMPD shall be concise. The IMPD must not be unnecessarily voluminous. It is preferable to present data in tabular form accompanied by a brief narrative highlighting the main salient points.

Quality data

40. Quality data shall be submitted in a logical structure such as that of Module 3 of the ICH Common Technical Document format.

Non-clinical pharmacology and toxicology data

41. The IMPD shall also contain summaries of non-clinical pharmacology and toxicology data for any investigational medicinal product used in the clinical trial in accordance with international guidance. It shall contain a reference list of studies conducted and appropriate literature references. Wherever appropriate, it is preferable to present data in tabular form accompanied by a brief narrative highlighting the main salient points. The summaries of the studies conducted shall allow an assessment of the adequacy of the study and whether the study has been conducted according to an acceptable protocol.

42. Non-clinical pharmacology and toxicology data shall be submitted in a logical structure, such as that of Module 4 of the ICH Common Technical Document format.
43. The IMPD shall provide a critical analysis of the data, including justification for omissions of data, and an assessment of the safety of the product in the context of the proposed clinical trial rather than a mere factual summary of the studies conducted.
44. The IMPD shall contain a statement of the good laboratory practice status or equivalent standards, as referred to in Article 25(3).
45. The test material used in toxicity studies shall be representative of that of the clinical trial use in terms of qualitative and quantitative impurity profiles. The preparation of the test material shall be subject to the controls necessary to ensure this and thus support the validity of the study.

Data from previous clinical trials and human experience

46. Data from previous clinical trials and human experience shall be submitted in a logical structure, such as that of Module 5 of the ICH Common Technical Document format.
47. This section shall provide summaries of all available data from previous clinical trials and human experience with the investigational medicinal products.

It shall also contain a statement of the compliance with good clinical practice of those previous clinical trials, as well as a reference to the public entry referred to in Article 25(6).

Overall risk and benefit assessment

48. This section shall provide a brief integrated summary that critically analyses the non-clinical and clinical data in relation to the potential risks and benefits of the investigational medicinal product in the proposed clinical trial unless this information is already provided in the protocol. In the latter case, it shall cross-refer to the relevant section in the protocol. The text shall identify any studies that were terminated prematurely and discuss the reasons. Any evaluation of foreseeable risks and anticipated benefits for studies on minors or incapacitated adults shall take account of the specific provisions set out in this Regulation.
49. Where appropriate, safety margins shall be discussed in terms of relative systemic exposure to the investigational medicinal product, preferably based on 'area under the curve' (AUC) data, or peak concentration (C_{max}) data, whichever is considered more relevant, rather than in terms of applied dose. The clinical relevance of any findings in the non-clinical and clinical studies along with any recommendations for further monitoring of effects and safety in the clinical trials shall also be discussed.

1.2. Simplified IMPD by referring to other documentation

50. The applicant may refer to other documentation submitted alone or with a simplified IMPD.

Possibility of referring to the IB

51. The applicant may either provide a stand-alone IMPD or cross-refer to the IB for the reference safety information and the summaries of pre-clinical and clinical parts of the IMPD. In the latter case, the summaries of pre-clinical information and clinical information shall include data, preferably in tables, providing sufficient detail to allow assessors to reach a decision on the potential toxicity of the investigational medicinal product and the safety of its use in the proposed clinical trial. If there is some special aspect of the pre-clinical data or clinical data that requires a detailed expert explanation or discussion beyond what would usually be included in the IB, the pre-clinical and clinical information shall be submitted as part of the IMPD.

Possibility of referring to the SmPC

52. The applicant may submit the version of the SmPC valid at the time of application, as the IMPD if the investigational medicinal product is authorised. The exact requirements are detailed in Table 1. Where new data are provided, it should be clearly identified.

Table 1: Content of the simplified IMPD

Types of previous assessment	Quality data	Non-clinical data	Clinical data
The investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and is used in the clinical trial: — within the conditions of the SmPC — outside the conditions of the SmPC — after modification (for example blinding)	SmPC		
	SmPC	If appropriate	If appropriate
	P+A	SmPC	SmPC
Another pharmaceutical form or strength of the investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and the investigational medicinal product is supplied by the marketing authorisation holder	SmPC+P+A	Yes	Yes
The investigational medicinal product is not authorised and has no marketing authorisation in an ICH country but the active substance is contained in an authorised medicinal product, and — is supplied by the same manufacturer — is supplied by another manufacturer	SmPC+P+A	Yes	Yes
	SmPC+S+P+A	Yes	Yes
The investigational medicinal product was subject to a previous clinical trial application and authorised in the Member State concerned and has not been modified, and — no new data are available since last amendment to the clinical trial application, — new data are available since last amendment to the clinical trial application, — is used under different conditions	Reference to previous submission		
	New data	New data	New data
	If appropriate	If appropriate	If appropriate

(S: Data relating to the active substance; P: Data relating to the investigational medicinal product; A: Additional information on Facilities and Equipment, Adventitious Agents Safety Evaluation, Novel Excipients, and Solvents for Reconstitution and Diluents)

53. If the investigational medicinal product is defined in the protocol in terms of active substance or ATC code (see above, paragraph 18), the applicant may replace the IMPD by one representative SmPC for each active substance/active substance pertaining to that ATC group. Alternatively, the applicant may provide a collated document containing information equivalent to that in the representative SmPCs for each active substance that could be used as an investigational medicinal product in the clinical trial.

1.3. IMPD in cases of placebo

54. If the investigational medicinal product is a placebo, the information requirements shall be limited to quality data. No additional documentation is required if the placebo has the same composition as the tested investigational medicinal product (with the exception of the active substance), is manufactured by the same manufacturer, and is not sterile.

H. AUXILIARY MEDICINAL PRODUCT DOSSIER

55. Without prejudice to Article 65, the documentation requirements set out in sections F and G shall also apply to auxiliary medicinal products. However, where the auxiliary medicinal product is authorised in the Member State concerned, no additional information is required.

I. SCIENTIFIC ADVICE AND PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (PIP)

56. If available, a copy of the summary of scientific advice of the Agency, or of any Member State or third country, with regard to the clinical trial shall be submitted.

57. If the clinical trial is part of an agreed PIP, a copy of the Agency's decision on the agreement on the PIP, and the opinion of the Paediatric Committee, unless these documents are fully accessible via the internet shall be submitted. In the latter case, a link to this documentation in the cover letter is sufficient (see section B).

J. CONTENT OF THE LABELLING OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

58. A description of the content of the labelling of the investigational medicinal product in accordance with Annex VI shall be provided.

K. RECRUITMENT ARRANGEMENTS (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

59. Unless described in the protocol, a separate document shall describe in detail the procedures for inclusion of subjects and shall provide a clear indication of what the first act of recruitment is.

60. Where the recruitment of subjects is done through advertisement, copies of the advertising material shall be submitted, including any printed materials, and audio or visual recordings. The procedures proposed for handling responses to the advertisement shall be outlined. This includes copies of communications used to invite subjects to participate in the clinical trial and arrangements for information or advice to the respondents found not to be suitable for inclusion in the clinical trial.

L. SUBJECT INFORMATION, INFORMED CONSENT FORM AND INFORMED CONSENT PROCEDURE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

61. All information given to the subjects (or, where applicable, to their legally designated representatives) before their decision to participate or abstain from participation shall be submitted together with the form for written informed consent, or other alternative means according to Article 29(1) for recording informed consent.

62. A description of procedures relating to informed consent for all subjects, and in particular:

(a) in clinical trials with minors or incapacitated subjects, the procedures to obtain informed consent from the legally designated representatives, and the involvement of the minor or incapacitated subject shall be described;

(b) if a procedure with consent witnessed by an impartial witness is to be used, relevant information on the reason for using an impartial witness, on the selection of the impartial witness and on the procedure for obtaining informed consent shall be provided;

(c) in the case of clinical trials in emergency situations as referred to in Article 35, the procedure for obtaining the informed consent of the subject or the legally designated representative to continue the clinical trial shall be described;

(d) in the case of clinical trials in emergency situations as referred to in Article 35, the description of the procedures followed to identify the urgency of the situation and to document it;

(e) in the case of clinical trials where their methodology requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products, as referred to in Article 30, and where, as a consequence, simplified means for obtaining informed consent will be used, the simplified means shall be described.

63. In the cases set out in paragraph 62, the information given to the subject and to his or her legally designated representative shall be submitted.

M. SUITABILITY OF THE INVESTIGATOR (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

64. A list of the planned clinical trial sites, the name and position of the principal investigators and the planned number of subjects at the sites shall be submitted.
65. Description of the qualification of the investigators in a current curriculum vitae and other relevant documents shall be submitted. Any previous training in the principles of good clinical practice or experience obtained from work with clinical trials and patient care shall be described.
66. Any conditions, such as economic interests and institutional affiliations, that might influence the impartiality of the investigators shall be presented.

N. SUITABILITY OF THE FACILITIES (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

67. A duly justified written statement on the suitability of the clinical trial sites adapted to the nature and use of the investigational medicinal product and including a description of the suitability of facilities, equipment, human resources and description of expertise, issued by the head of the clinic/institution at the clinical trial site or by some other responsible person, according to the system in the Member State concerned, shall be submitted.

O. PROOF OF INSURANCE COVER OR INDEMNIFICATION (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

68. Proof of insurance, a guarantee, or a similar arrangement shall be submitted, if applicable.

P. FINANCIAL AND OTHER ARRANGEMENTS (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

69. A brief description of the financing of the clinical trial.
70. Information on financial transactions and compensation paid to subjects and investigator/site for participating in the clinical trial shall be submitted.
71. Description of any other agreement between the sponsor and the site shall be submitted.

Q. PROOF OF PAYMENT OF FEE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

72. Proof of payment shall be submitted, if applicable.

R. PROOF THAT DATA WILL BE PROCESSED IN COMPLIANCE WITH UNION LAW ON DATA PROTECTION

73. A statement by the sponsor or his or her representative that data will be collected and processed in accordance with Directive 95/46/EEC shall be provided.

ANNEX II

APPLICATION DOSSIER FOR SUBSTANTIAL MODIFICATION

A. INTRODUCTION AND GENERAL PRINCIPLES

1. Where a substantial modification concerns more than one clinical trial of the same sponsor and the same investigational medicinal product, the sponsor may make a single request for authorisation of the substantial modification. The cover letter shall contain a list of all clinical trials to which the application for substantial modification relates, with the EU trial numbers and respective modification code numbers of each of those clinical trials.
2. The application shall be signed by the sponsor or a representative of the sponsor. This signature shall confirm that the sponsor is satisfied that:
 - (a) the information provided is complete;
 - (b) the attached documents contain an accurate account of the information available; and
 - (c) the clinical trial will be conducted in accordance with the amended documentation.

B. COVER LETTER

3. A cover letter with the following information:
 - (a) in its subject line, the EU trial number with the title of the clinical trial and the substantial modification code number which allows unique identification of the substantial modification, and which shall be used consistently throughout the application dossier;
 - (b) identification of the applicant;
 - (c) identification of the substantial modification (the sponsor's substantial modification code number and date), whereby the modification may refer to several changes in the protocol or scientific supporting documents;
 - (d) a highlighted indication of any special issues relating to the modification and an indication as to where the relevant information or text is located in the original application dossier;
 - (e) identification of any information not contained in the modification application form that might impact on the risk to subjects; and
 - (f) where applicable, a list of all clinical trials which are substantially modified, with EU trial numbers and respective modification code numbers.

C. MODIFICATION APPLICATION FORM

4. The modification application form, duly completed.

D. DESCRIPTION OF THE MODIFICATION

5. The modification shall be presented and described as follows:
 - (a) an extract from the documents to be amended showing previous and new wording in track changes, as well as an extract showing only the new wording, and a explanation of the changes; and
 - (b) notwithstanding point (a), if the changes are so widespread or far-reaching that they justify an entirely new version of the document, a new version of the entire document (in such cases, an additional table lists the amendments to the documents, whereby identical changes can be grouped).
6. The new version of the document shall be identified by the date and an updated version number.

E. SUPPORTING INFORMATION

7. Where applicable, additional supporting information shall at least include:
 - (a) summaries of data;
 - (b) an updated overall risk/benefit assessment;

- (c) possible consequences for subjects already included in the clinical trial;
- (d) possible consequences for the evaluation of the results;
- (e) documents which relate to any changes to the information provided to subjects or their legally designated representatives, the informed consent procedure, informed consent forms, information sheets, or to letters of invitation; and
- (f) a justification for the changes sought in the application for a substantial modification.

F. UPDATE OF EU APPLICATION FORM

8. If a substantial modification involves changes to entries on the EU application form referred to in Annex I, a revised version of that form shall be submitted. The fields affected by the substantial modification shall be highlighted in the revised form.

G. PROOF OF PAYMENT OF FEE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

9. Proof of payment shall be submitted, if applicable.

ANNEX III

SAFETY REPORTING**1. REPORTING OF SERIOUS ADVERSE EVENTS BY THE INVESTIGATOR TO THE SPONSOR**

1. The investigator does not need to actively monitor subjects for adverse events once the clinical trial has ended with regard to the subjects treated by him, unless otherwise provided for in the protocol.

2. REPORTING OF SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTIONS (SUSARs) BY THE SPONSOR TO THE AGENCY IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 42**2.1. Adverse Events and Causality**

2. Medication errors, pregnancies and uses outside what is foreseen in the protocol, including misuse and abuse of the product, shall be subject to the same obligation to report as adverse reactions.
3. In determining whether an adverse event is an adverse reaction, consideration shall be given to whether there is a reasonable possibility of establishing a causal relationship between the event and the investigational medicinal product based on an analysis of available evidence.
4. In the absence of information on causality provided by the reporting investigator, the sponsor shall consult the reporting investigator and encourage him to express an opinion on this issue. The causality assessment given by the investigator shall not be downgraded by the sponsor. If the sponsor disagrees with the investigator's causality assessment, the opinion of both the investigator and the sponsor shall be provided with the report.

2.2. Expectedness, unexpectedness and the RSI

5. In determining whether an adverse event is unexpected, consideration shall be given to whether the event adds significant information on the specificity, increase of occurrence, or severity of a known, already documented serious adverse reaction.
6. The expectedness of an adverse reaction shall be set out by the sponsor in the RSI. Expectedness shall be determined on the basis of events previously observed with the active substance and not on the basis of the anticipated pharmacological properties of a medicinal product or events related to the subject's disease.
7. The RSI shall be contained in the SmPC or the IB. The covering letter shall refer to the location of the RSI in the application dossier. If the investigational medicinal product is authorised in several Member States concerned with different SmPCs, the sponsor shall select the most appropriate SmPC, with reference to subject safety, as the RSI.
8. The RSI may change during the conduct of a clinical trial. For the purpose of reporting SUSARs the version of the RSI at the moment of occurrence of the SUSARs shall apply. Thus, a change of the RSI impacts on the number of adverse reactions to be reported as SUSARs. Regarding the applicable RSI for the purpose of the annual safety report, see section 3 of this Annex.
9. If information on expectedness has been provided by the reporting investigator, this shall be taken into consideration by the sponsor.

2.3. Information for the reporting of SUSARs

10. The information shall at least include:
 - (a) a valid EU trial number;
 - (b) a sponsor study number;
 - (c) an identifiable coded subject;
 - (d) an identifiable reporter;
 - (e) a SUSAR;
 - (f) a suspect investigational medicinal product (including active substance name-code);
 - (g) a causality assessment.

11. In addition, in order to properly process the report electronically, the following administrative information shall be provided:
 - (a) the sender's (case) safety report unique identifier;
 - (b) the receive date of the initial information from the primary source;
 - (c) the receipt date of the most recent information;
 - (d) the worldwide unique case identification number;
 - (e) the sender identifier.

2.4. Follow-up reports of SUSARs

12. If the initial report of a SUSAR referred to in point (a) of Article 42(2) (fatal or life-threatening) is incomplete, for example if the sponsor has not provided all the information within seven days, the sponsor shall submit a completed report based on the initial information within an additional eight days.
13. The clock for initial reporting (day 0 = Di 0) starts as soon as the information containing the minimum reporting criteria has been received by the sponsor.
14. If significant new information on an already reported case is received by the sponsor, the clock starts again at day zero, that is the date of receipt of the new information. This information shall be reported as a follow-up report within 15 days.
15. If the initial report of a SUSAR referred to in Article 42(2)(c) (initially considered to be non-fatal or non-life-threatening but which turns out to be fatal or life-threatening) is incomplete, a follow-up report shall be made as soon as possible, but within a maximum of seven days of first knowledge of the reaction being fatal or life-threatening. The sponsor shall submit a completed report within an additional eight days.
16. In cases where a SUSAR turns out to be fatal or life-threatening, whereas initially it was considered as non-fatal or not life-threatening, if the initial report has not yet been submitted, a combined report shall be created.

2.5. Unblinding treatment allocation

17. The investigator shall only unblind the treatment allocation of a subject in the course of a clinical trial if unblinding is relevant to the safety of the subject.
18. When reporting a SUSAR to the Agency, the sponsor shall only unblind the treatment allocation of the affected subject to whom the SUSAR relates.
19. If an event is potentially a SUSAR the blind shall be broken for that subject only by the sponsor. The blind shall be maintained for other persons responsible for the ongoing conduct of the clinical trial (such as the management, monitors, investigators) and those persons responsible for data analysis and interpretation of results at the conclusion of the clinical trial, such as biometrics personnel.
20. Unblinded information shall be accessible only to persons who need to be involved in the safety reporting to the Agency, to Data Safety Monitoring Boards ('DSMB'), or to persons performing ongoing safety evaluations during the clinical trial.
21. However, for clinical trials carried out in high morbidity or high mortality disease, where efficacy end-points could also be SUSARs or when mortality or another 'serious' outcome, that may potentially be reported as a SUSAR, is the efficacy end-point in a clinical trial, the integrity of the clinical trial may be compromised if the blind is systematically broken. Under these and similar circumstances, the sponsor shall highlight in the protocol which serious events are to be treated as disease-related and are not subject to systematic unblinding and expedited reporting.
22. If following unblinding, an event turns out to be a SUSAR the reporting rules for SUSARs set out in Article 42 and in Section 2 of this Annex shall apply.

3. ANNUAL SAFETY REPORTING BY THE SPONSOR

23. The report shall contain, in an appendix, the RSI in effect at the start of the reporting period.

24. The RSI in effect at the start of the reporting period shall serve as RSI during the reporting period.
 25. If there are significant changes to the RSI during the reporting period they shall be listed in the annual safety report. Moreover, in this case the revised RSI shall be submitted as an appendix to the report, in addition to the RSI in effect at the start of the reporting period. Despite the change to the RSI, the RSI in effect at the start of the reporting period serves as RSI during the reporting period.
-

ANNEX IV

CONTENT OF THE SUMMARY OF THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL

The summary of the results of the clinical trial shall contain information on the following elements:

A. CLINICAL TRIAL INFORMATION:

1. Clinical trial identification (including title of the trial and protocol number);
2. Identifiers (including EU trial number, other identifiers);
3. Sponsor details (including scientific and public contact points);
4. Paediatric regulatory details (including information whether the clinical trial is a part of a Paediatric Investigation Plan);
5. Result analysis stage (including information about intermediate data analysis date, interim or final analysis stage, date of global end of the clinical trial). For clinical trials replicating studies on already authorised investigational medicinal products and used in accordance with the terms of the marketing authorisation, the summary of the results should also indicate identified concerns in the overall results of the clinical trial relating to relevant aspects of the efficacy of the related medicinal product;
6. General information about the clinical trial (including information about main objectives of the trial, trial design, scientific background and explanation of rationale for the trial; date of the start of the trial, measures of protection of subjects taken, background therapy; and statistical methods used);
7. Population of subjects (including information with actual number of subjects included in the clinical trial in the Member State concerned, in the Union and in third countries; age group breakdown, gender breakdown).

B. SUBJECT DISPOSITION:

1. Recruitment (including information on the number of subjects screened, recruited and withdrawn; inclusion and exclusion criteria; randomisation and blinding details; investigational medicinal products used);
2. Pre-assignment Period;
3. Post Assignment Periods.

C. BASELINE CHARACTERISTICS:

1. Baseline Characteristics (Required) Age;
2. Baseline Characteristics (Required) Gender;
3. Baseline Characteristics (Optional) Study Specific Characteristic.

D. END POINTS:

1. End point definitions (*)
2. End Point #1
Statistical Analyses
3. End Point #2
Statistical Analyses

(*) Information shall be provided for as many end points as defined in the protocol.

E. ADVERSE EVENTS:

1. Adverse events information;
2. Adverse event reporting group;
3. Serious adverse event;
4. Non-serious adverse event.

F. ADDITIONAL INFORMATION:

1. Global Substantial Modifications;
 2. Global Interruptions and re-starts;
 3. Limitations, addressing sources of potential bias and imprecisions and Caveats;
 4. A declaration by the submitting party on the accuracy of the submitted information.
-

ANNEX V

CONTENT OF THE SUMMARY OF THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL FOR LAYPERSONS

The summary of the results of the clinical trial for laypersons shall contain information on the following elements:

1. Clinical trial identification (including title of the trial, protocol number, EU trial number and other identifiers);
 2. Name and contact details of the sponsor;
 3. General information about the clinical trial (including where and when the trial was conducted, the main objectives of the trial and an explanation of the reasons for conducting it);
 4. Population of subjects (including information on the number of subjects included in the trial in the Member State concerned, in the Union and in third countries; age group breakdown and gender breakdown; inclusion and exclusion criteria);
 5. Investigational medicinal products used;
 6. Description of adverse reactions and their frequency;
 7. Overall results of the clinical trial;
 8. Comments on the outcome of the clinical trial;
 9. Indication if follow up clinical trials are foreseen;
 10. Indication where additional information could be found.
-

ANNEX VI

LABELLING OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS**A. UNAUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS****A.1. General rules**

1. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:
 - (a) name, address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding; this may be the sponsor, contract research organisation or investigator (for the purpose of this Annex this is referred to as the 'main contact');
 - (b) the name of the substance and its strength or potency, and in the case of blind clinical trials the name of the substance is to appear with the name of the comparator or placebo on the packaging of both the unauthorised investigational medicinal product and the comparator or placebo;
 - (c) pharmaceutical form, route of administration, quantity of dosage units;
 - (d) the batch or code number identifying the contents and packaging operation;
 - (e) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
 - (f) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number;
 - (g) the name of the investigator (if not included in (a) or (e));
 - (h) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the subject or person administering the product);
 - (i) 'For clinical trial use only' or similar wording;
 - (j) the storage conditions;
 - (k) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity; and
 - (l) 'Keep out of reach of children', except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.
2. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings or handling instructions may be displayed.
3. The address and telephone number of the main contact shall not be required to appear on the label if subjects have been given a leaflet or card which provides these details and have been instructed to keep this in their possession at all times.

A.2. Limited labelling of immediate packaging**A.2.1. Immediate and outer packaging provided together**

4. When the product is provided to the subject or the person administering the medicinal product in an immediate packaging and outer packaging intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in section A.1., the following particulars shall appear on the immediate packaging (or any sealed dosing device that contains the immediate package):
 - (a) name of the main contact;
 - (b) pharmaceutical form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and, in the case of clinical trials which do not involve the blinding of the label, the name/identifier and strength/potency;
 - (c) batch and/or code number identifying the contents and packaging operation;

- (d) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
- (e) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number; and
- (f) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity.

A.2.2. *Small immediate packaging*

5. If the immediate packaging takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in section A.1. cannot be displayed, the outer packaging provided shall bear a label with those particulars. The immediate packaging shall contain the following:

- (a) name of the main contact;
- (b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and, in the case of clinical trials which do not involve the blinding of the label, the name/identifier and strength/potency;
- (c) batch or code number identifying the contents and packaging operation;
- (d) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
- (e) the subject identification number/treatment number and, where relevant, the visit number; and
- (f) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity.

B. UNAUTHORISED AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

6. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

- (a) name of the main contact;
- (b) name of the medicinal product, followed by its strength and pharmaceutical form;
- (c) statement of the active substances expressed qualitatively and quantitatively per dosage unit;
- (d) batch or code number identifying the contents and packaging operation;
- (e) clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator and subject;
- (f) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the subject or person administering the product);
- (g) 'For clinical trial use only' or similar wording;
- (h) the storage conditions; and
- (i) period of use (expiry date or retest date as applicable).

C. ADDITIONAL LABELLING FOR AUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

7. In accordance with Article 67(2), the following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

- (a) name of the main contact;
- (b) clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator, sponsor and subject;
- (c) 'For clinical trial use only' or similar wording.

D. REPLACING OF INFORMATION

8. The particulars listed in sections A, B and C, other than those particulars listed in paragraph 9, may be omitted from the label of a product and made available by other means, for example by use of a centralised electronic randomisation system, use of a centralised information system, provided that the safety of the subject and the reliability and robustness of data are not compromised. This shall be justified in the protocol.

9. The particulars referred to in the following points shall not be omitted from the label of a product:
- (a) paragraph 1, points (b), (c), (d), (f), (j) and (k);
 - (b) paragraph 4, points (b), (c), (e), and (f);
 - (c) paragraph 5, points (b), (c), (e), and (f);
 - (d) paragraph 6, points (b), (d), (e), (h), and (i).
- _____

ANNEX VII

CORRELATION TABLE

Directive 2001/20/EC	This Regulation
Article 1(1)	Article 1 and Article 2(1) and (2) points (1), (2) and (4)
Article 1(2)	Article 2(2) point (30)
Article 1(3), first subparagraph	—
Article 1(3), second subparagraph	Article 47, third subparagraph
Article 1(4)	Article 47, second subparagraph
Article 2	Article 2
Article 3(1)	—
Article 3(2)	Articles 4, 28, 29 and 76
Article 3(3)	Article 28(1)(f)
Article 3(4)	Article 28(1)(g)
Article 4	Articles 10(1), 28, 29 and 32
Article 5	Articles 10(2), 28, 29 and 31
Article 6	Articles 4 to 14
Article 7	Articles 4 to 14
Article 8	—
Article 9	Articles 4 to 14
Article 10(a)	Articles 15 to 24
Article 10(b)	Article 54
Article 10(c)	Articles 37 and 38
Article 11	Article 81
Article 12	Article 77
Article 13(1)	Article 61(1) to (4)
Article 13(2)	Article 61(2)
Article 13(3), first subparagraph	Articles 62(1) and 63(1) and (3)
Article 13(3), second subparagraph	Article 63(1)
Article 13(3), third subparagraph	—
Article 13(4)	Article 62
Article 13(5)	—
Article 14	Articles 66 to 70
Article 15(1)	Article 78(1), (2) and (5)
Article 15(2)	Article 78(6)

Directive 2001/20/EC	This Regulation
Article 15(3)	—
Article 15(4)	—
Article 15(5)	Articles 57, 58 and 78(7)
Article 16	Article 41
Article 17(1)(a) to (c)	Article 42
Article 17(1)(d)	—
Article 17(2)	Article 43
Article 17(3)(a)	—
Article 17(3)(b)	Article 44(1)
Article 18	—
Article 19, first paragraph, first sentence	Article 75
Article 19, first paragraph, second sentence	Article 74
Article 19, second paragraph	Article 92
Article 19, third paragraph	—
Article 20	—
Article 21	Article 88
Article 22	—
Article 23	—
Article 24	—

I

(立法行為)

規則

人用医薬品の臨床試験および指令 2001/20EC の廃止に関する
2014 年 4 月 16 日の欧州議会及び理事会規則 (EU) 第 536/2014 号

(EEA 関連文書)

欧州議会及び欧州連合理事会は、

欧州連合の機能に関する条約に、とりわけ第 114 条及び第 168 条 4 項 c 号に鑑み、

欧州委員会の提案を考慮し、

各国議会への立法行為草案の送達後に、

欧州経済社会評議会の意見¹を考慮し、

地域委員会の聴取後に、

通常の立法手続に従って決議し²、

以下の事項を踏まえて、本規則を採択した。

- (1) 臨床試験においては、被験者の権利、安全、尊厳及び福祉が保護され、生じたデータは信頼性と頑健性のあるものでなければならない。被験者の利益は常に他のあらゆる利益に優先されるべきである。
- (2) 係る原則が守られているかどうかについての独立した管理を可能にするために、臨床試験は事前承認を得ることを条件とすべきである。
- (3) 欧州議会及び理事会指令 2001/20/EC³に記載されている臨床試験の既存の定義は、明確化すべきである。そのために、「臨床研究」のより幅広い概念を採り入れ、臨床試験をその一カテゴリーとすることによって、臨床試験の概念をより正確に定義すべきである。係るカテゴリーは、具体的な基準に基づいて定義すべきである。このアプローチは、国際的ガイドラインを十分に考慮し、医薬品に関する EU 法——「臨床試験」と「非介入研究」の二分法に基づく——に則るものである。

¹ OJ C 44, 15.2.2013, p. 99.

² Position of the European Parliament of 3 April 2014 (not yet published in the Official Journal) and decision of the Council of 14 April 2014 (2014 年 4 月 3 日の欧州議会の立場(官報では未だ公表されていない)及び 2014 年 4 月 14 日の理事会決定)。

³ 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(人用医薬品の臨床試験の実施に際して GCP の履行に関する加盟国の法、規則及び行政規定の近似化に関する 2001 年 4 月 4 日の欧州議会及び理事会指令 2001/20/EC)(OJ L 121, 1.5.2001, p. 34).

- (4) 指令 2001/20/EC は、EU における臨床試験に関する行政規定を簡略化して調和させることを目的としている。しかし経験の示すところによれば、臨床試験の規則を調和させるアプローチは部分的にしか達成されていない。このため、いくつかの加盟国においては、所与の臨床試験の実施が特に困難になっている。しかしながら、科学の進歩を考えれば、将来の臨床試験においては、ゲノム情報を通じて特定されるサブグループのような、より具体的な患者集団を標的とすることになると推測される。こうした臨床試験に十分な数の患者を参加させるためには、多くの(またはすべての)加盟国が関与する必要があるだろう。臨床試験の新たな承認手続は、できるだけ多くの加盟国を組み込むことを奨励すべきである。したがって、臨床試験の承認申請資料の提出手続を簡略化するためには、大部分同一の情報を何度も提出することを回避し、単一の提出窓口(ポータル)を通じてすべての関係加盟国に 1 つの申請資料を提出するやり方に替えるべきである。単一の加盟国で行われる臨床試験は欧州の臨床研究にとって等しく重要であることを考えると、そのような臨床試験の申請資料も先述の単一ポータルを通じて提出されるべきである。
- (5) 指令 2001/20/EC に関して、やはり経験によれば、法律形式の規則があることは、治験依頼者や治験責任医師にとってメリットになることが示されている。例えば、臨床試験が複数の加盟国で行われている場合や、治験薬の安全性報告や表示を行う場合に関しても、直接その規定に依拠することができるからである。したがって、異なる加盟国間のアプローチの相違は、最小限に抑えられることになる。
- (6) 関係加盟国は、臨床試験の承認要請の評価に際して協力すべきである。この協力には、インフォームド・コンセントのような本質的に各国固有の事情で異なる側面は含むべきではない。
- (7) 臨床試験の開始が管理運営上遅れることを回避するために、用いる手続は患者の安全性や公衆衛生を損なうことなく、柔軟かつ効率的なものとすべきである。
- (8) 臨床試験の申請資料を評価するためのスケジュールは、書類を評価する上で十分な余裕があることと同時に、新しい革新的な治療への迅速なアクセスを確保し、臨床試験を実施する場所としての EU の魅力を維持するものであることが望ましい。こうした背景に照らし、指令 2001/20/EC は黙示の承認という概念を導入している。スケジュールが守られることを確保するために、この概念は維持すべきである。加盟国は、公衆衛生の危機が生じた場合に臨床試験申請を迅速に評価して承認できる可能性を有するべきである。したがって、承認の期限に下限を設定すべきではない。
- (9) 欧州議会及び理事会規則(EC)第 141/2000 号¹に定義する希少医薬品並びに、EU 内の 5 万人に 1 人未満が罹患している重篤で身体を衰弱させ多くの場合生命を脅かす疾患(超希少疾患)に罹患した被験者に対処する医薬品を開発するための臨床試験を促進すべきである。
- (10) 加盟国は、所与のスケジュール内ですべての臨床試験申請を効率的に評価すべきである。希少及び超希少疾病の場合のように、重度に身体を衰弱させ及び(又は)生命を脅かす病状並びに治療の選択肢が限られているか存在しない病状に関する臨床試験にとって、迅速にして詳細な評価はとりわけ重要である。
- (11) 臨床試験における被験者の安全性に対するリスクは、主に 2 つの要因——治験薬と介入——に由来する。もっとも、多くの臨床試験の場合、通常の臨床診療に比べて追加される被験者の安全性に対するリスクはごくわずかなものにすぎない。とりわけ、治験薬が販売承認の対象となっている場合、すなわち、品質、安全性及び有効性が販売承認手続の間にすでに評価されている場合、又は当該薬が販売承認の条件に従って使用されない場合はその使用が証拠に基づき、当該品の安全性及び有効性に関する公刊された科学的証拠によって裏付けられており、通常の臨床診療に比べて介入が被験者に与える追加的リスクがごく限られている場合には、このことが該当する。このような低介入臨床試験は、標準的な治療や診断の評価にはきわめて重要なことが多いため、医薬品の使用を最適化して高水準の公衆衛生に寄与する。このような臨床試験に対しては、モニタリング、マスターファイルの内容に対する要件、治験薬のトレーサビリティに関して、あまり厳しくないルールを適用すべきである。とはいえ、被験者の安全性を確保するためには、低介入臨床試験も申請手続は他のあらゆる臨床試験と同じにすべきである。販売承認の条件に従って使用されない治験薬の安全性と有効性を裏付ける公刊された科学的証拠としては、科学誌の論文に掲載された高品質のデータ、国、地域若しくは機関の治療プロトコル、医療技術評価報告書又はその他の適切な証拠が考えられる。
- (12) 臨床試験の管理に関する 2012 年 12 月 10 日の経済協力開発機構(OECD)理事会勧告は、臨床試験に対する異なるリスク・カテゴリーを導入した。これらのカテゴリーは、本規則において定義する臨床試験のカテゴリーと整合しており、OECD カテゴリー A 及び B(1)は本規則に示す低介入臨床試験の定義に一致し、OECD カテゴリー

¹ Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (希少医薬品に関する 1999 年 12 月 16 日の欧州議会及び理事会規則(EC)第 141/2000 号)(OJ L 18, 22.1.2000, p. 1)。

リーB(2)及びCは、本規則に示す臨床試験の定義に一致する。

- (13) 臨床試験申請の評価は、とりわけ予測される治療及び公衆衛生上の利益(関連性 **relevance**)並びに被験者にとってのリスクと不便について検討すべきである。関連性については、その臨床試験が医薬品の評価及びその販売承認を担当する規制当局により勧告されたものであるか否か、並びにサロゲート・エンドポイントを使用する場合は妥当性があるか否かなどを含め、さまざまな観点を考慮すべきである。
- (14) プロトコルにおいて別の事由の妥当性が示されていない限り、臨床試験に参加する被験者は、その臨床試験で調査される医薬品を使用する可能性の高い人口集団(例、性別、年齢群)を代表すべきである。
- (15) 虚弱者又は高齢者、複数の慢性疾患のある患者及び精神疾患患者などの弱者集団に利用できる治療を改善するために、重要な臨床的価値をもたらしそうな医薬品は、係る特定の集団における効果を十分且つ適切に研究すべきである(係る集団に属する被験者の固有の特性並びにその健康及び福祉の保護に関する要件についての検討を含む)。
- (16) 承認手続は、申請資料の評価中に呈された疑問又はコメントに治験依頼者が対応できるようにするために、評価スケジュールを延長する可能性を規定すべきである。さらに、延長期間中において、提出された追加情報を評価するための十分な時間が常にあることを確保すべきである。
- (17) 臨床試験の実施に対する承認は、被験者の保護並びにデータの信頼性及び頑健性のあらゆる観点を検討すべきである。したがって、承認は関係加盟国の単一の行政決定に含まれるべきである。
- (18) 臨床試験の実施申請の評価にどの機関(1又は複数)が関与すべきかを決定し、本規則に定める臨床試験の承認のスケジュール内で倫理委員会の関与をとりまとめることは、関係加盟国に委ねられるべきである。係る決定は、各加盟国の国内組織が扱うべき事柄である。関係機関(1又は複数)の決定に際して、加盟国は非専門家、とりわけ患者又は患者団体が必ず関与するようにすべきである。また、必要な専門知識が利用できることも確保すべきである。国際的ガイドラインに従い、評価は、必要な資格及び経験を全体として保持できる合理的な人数によって合同で行われるべきである。申請の評価者は、関与する治験依頼者、臨床試験実施施設、治験責任医師と無関係であるとともに、他のいかなる不当な影響も受けてはならない。
- (19) 臨床試験の承認申請の評価は、適切な専門知識に基づいて行うべきである。緊急状態にある被験者、未成年、同意能力を欠く被験者、妊娠及び授乳婦、並びに当てはまる場合には高齢者や希少及び超希少疾患のある患者などの指定された特定の人口集団が関与する臨床試験を評価する際には、特定の専門知識が考慮されるべきである。
- (20) 実際には、最終的に臨床試験が実施されることになる加盟国のすべてにおいて、完全な臨床試験承認申請を提出するために必要なすべての情報を常に治験依頼者が有しているとは限らない。臨床試験が実施される可能性のある加盟国によって合同で評価される文書のみに基づいて、治験依頼者が申請を提出できるようにすべきである。
- (21) 治験依頼者は、臨床試験の承認申請を撤回することを認められるべきである。とはいえ、評価手続が信頼を得て機能することを確保するためには、臨床試験承認申請の撤回は臨床試験全体についてのみ行えるようにすべきである。治験依頼者が1件の申請の撤回に続いて、新たな臨床試験承認申請を提出することは可能とすべきである。
- (22) 実際には、募集の対象者の獲得又はその他の理由で、治験依頼者は当初の臨床試験承認後に新たに加盟国を追加して臨床試験を拡大することに関心を示す可能性がある。当初の臨床試験承認に関与したすべての関係加盟国が申請の再評価を行うことがないようにしつつ、こうした対象範囲拡大に対する承認の仕組みを規定すべきである。
- (23) 臨床試験は通常、承認を受けた後で多くの変更を行わなければならない。こうした変更は、実施、デザイン、方法論、治験薬若しくは補助薬、又は関与する治験責任医師若しくは臨床試験実施施設に関するものが考えられる。こうした変更が被験者の安全性若しくは権利又は臨床試験で生成されるデータの信頼性及び頑健性に大きな影響を与える場合には、当初の承認手続と同様の承認手続を経るべきである。

- (24) 臨床試験の承認申請資料の内容は、全加盟国が同じ情報を利用できることを確保し、臨床試験の申請プロセスを簡略化するために、調和(ハーモナイゼーション)すべきである。
- (25) 臨床試験の分野における透明性を高めるために、臨床試験で得たデータを臨床試験申請の裏付けとして提出するのは、その臨床試験が、一般公開された無料のデータベース——世界保健機構の国際臨床試験登録プラットフォーム(WHO ICTRP)のプライマリー若しくはパートナー・レジストリ¹、又は WHO ICTRP へのデータ提供者——に記録されている場合に限定すべきである。WHO ICTRP へのデータ提供者は、WHO 登録基準に整合する方法で臨床試験記録を作成し管理する。本規則の適用日以前に開始した臨床試験で得たデータについては、特別な規定を設けるべきである。
- (26) 申請資料の言語要件の規定は加盟国に委ねるべきである。臨床試験承認申請の評価を円滑に機能させるために、加盟国は被験者向けではない文書の言語として、医療分野で一般に理解される言語の採用を検討すべきである。
- (27) 人間の尊厳及び人としての健全さの権利ⁱⁱは、欧州連合基本権憲章(以下、「憲章」という)で認められている。とりわけ、憲章は生物学及び医学の分野におけるいかなる介入も、当事者の自由意思による十分な情報に基づく同意なしに行ってはならないことを要求している。指令 2001/20/EC は、被験者の保護に関する一連の広範なルールを規定している。これらのルールは維持すべきである。同意能力を欠く者及び未成年者の法定代理人の決定に関するルールについては、加盟国間でさまざまに異なる。したがって、同意能力を欠く者及び未成年者の法定代理人の決定は、加盟国に委ねるべきである。同意能力を欠く被験者、未成年者、妊婦及び授乳婦には、特別な保護措置が必要となる。
- (28) 適切な資格を有する医師又は適切な場合には資格を有する歯科医師は、被験者に提供するすべての医療(他の医療スタッフが提供する医療を含む)に責任を負うべきである。
- (29) 大学及びその他の研究機関が、データ保護に関する適用法にしたがった一定の状況下において、臨床試験からデータを収集して例えば医学、自然科学、社会科学研究目的など、将来の科学研究に使用できることは適当である。係る目的でデータを収集するために、被験者が自分のデータを臨床試験のプロトコルの範囲外で使用することに同意すること、いつでもその同意を取り消す権利を有することが必要である。また、係るデータに基づく研究プロジェクトが開始される前に、人間のデータに関する研究に適した審査(例えば倫理的側面に関する審査)を受けなければならないようにすることも必要である。
- (30) 国際的ガイドラインに従い、被験者のインフォームド・コンセントは書面で行うべきである。被験者が文字を書けないときは、適切な代替手段(例えば音声記録機又はビデオレコーダー)を通じて記録することができる。インフォームド・コンセントを得る前に、被験者候補には事前のインタビューにおいて、本人の容易に理解できる言語によって情報を提供すべきである。被験者はいつ何時でも質問をする機会を有するべきである。被験者には、自分の決定について検討する十分な時間を提供すべきである。加盟国によって、国内法に基づき被験者候補にインタビューを行う資格を有するのは医師のみとなっている国もあれば、他の専門家が行っている国もあるという事実を踏まえれば、被験者候補との事前のインタビューは、募集を行う加盟国の国内法に基づき、この仕事を行う資格を有する研究チームのメンバーが行うことが適当である。
- (31) インフォームド・コンセントが自由に与えられることを確保するために、治験責任医師は被験者候補の臨床試験への参加の決定に影響を及ぼしそうなあらゆる関連事情、とりわけ、被験者候補が経済的若しくは社会的に恵まれない集団に属しているかどうか、又は本人の参加への決定に不適切に影響を与えかねない組織的若しくは階層的依存状態にあるかどうかを考慮すべきである。
- (32) 本規則は、法定代理人により与えられるインフォームド・コンセントに加えて、自分の意見を持つこと及び与えられた情報を評価することのできる未成年者は、臨床試験に参加するためには自ら同意することを要件とする国内法の適用を妨げるものではない。
- (33) 被験者個人ではなく被験者の集団を異なる治験薬に割り付けることを必要とする試験方法をとる臨床試験については、簡略化した方法によるインフォームド・コンセントの取得を認めることが適当である。このような臨床試験においては、治験薬は販売承認に従って使用され、個々の被験者は臨床試験への参加を承諾、拒否又は撤回するかどうかに関わらず標準的治療を受け、参加しないことの唯一の帰結は、被験者本人に関するデータがその臨床試験に使用されないことである。こうした臨床試験は、確立された治療法の比較に役立つものであり、常に単一の加盟国内で実施されるべきである。
- (34) 臨床試験に参加する妊婦及び授乳婦の保護については、とりわけその臨床試験が被験者又はその胚、胎児又

は出産後の子に直接利益となる結果を生む可能性がない場合には、特別の規定を定義すべきである。

- (35) 兵役に服する者、自由を奪われた者、裁判所の決定により臨床試験に参加できない者、及び年齢、障害又は健康状態により介護に頼り、そのために養護施設——補助を必要とする者に施設が途切れない補助を提供している——に入所している者は、従属状態又は事実上の依存状態にあるため、特別の保護措置が必要と考えられる。加盟国に、こうした追加措置を認めるべきである。
- (36) 本規則では、緊急状態におけるインフォームド・コンセントに関して明確なルールを規定すべきである。係る状態は、例えば患者が多発外傷、脳卒中又は心臓発作により生命を脅かす病状に突然襲われ、直ちに医療介入を必要とする場合に関係する。このような症例では、すでに承認を得て進行中の臨床試験内での介入が妥当と考えられる。とはいえ、緊急状態によっては、介入の前にインフォームド・コンセントを得ることができないことがある。したがって本規則は、係る患者をきわめて厳格な条件に基づき臨床試験に登録するための明確なルールを設定すべきである。さらに、係る臨床試験は、治療域内で被験者又はその法定代理人から事前のインフォームド・コンセントを得ることがない原因となっている病状に直接関連するものであるべきである。患者が以前に表明した異議は何であれ尊重されるべきであり、被験者又はその法定代理人のインフォームド・コンセントは可及的速やかに求めるべきである。
- (37) 臨床試験に参加する可能性を患者が評価できるようにし、関係加盟国による臨床試験の効果的なモニタリングを可能にするために、臨床試験の開始、臨床試験の被験者募集の終了、臨床試験の終了を通知すべきである。国際基準に従い、臨床試験の結果は臨床試験の終了から1年以内に報告すべきである。
- (38) 被験者候補の最初の募集行為の日は、プロトコルに記述された募集戦略が最初に実行された日(例えば、被験者候補と最初に連絡を取った日又は特定の臨床試験の広告発表日)とする。
- (39) 治験依頼者は、臨床試験の結果の要約と、併せて非専門家にも理解できる要約、及び必要に応じて治験総括報告書を、定められた期間内に提出すべきである。科学的理由、例えば臨床試験が第三国でまだ継続中であり、試験のその部分のデータが入手できないため、統計解析の関連性が得られないことなどにより、定められた期間内に結果の要約を提出することが不可能な場合、治験依頼者はプロトコルにおいてその理由の正当性を説明し、結果を提出する時期を明記すべきである。
- (40) 治験依頼者が関連する可能性のあるすべての安全性情報を評価するために、治験責任医師は原則として、治験依頼者にすべての重篤な有害事象を報告すべきである。
- (41) 治験依頼者は、治験責任医師から受け取った情報を評価し、予期せぬ重篤な副作用の疑いⁱⁱⁱのある重篤な有害事象に関する安全性情報を欧州医薬品庁(以下、「医薬品庁」という)に報告すべきである。
- (42) 医薬品庁は、係る情報を加盟国に送付して評価を求めるべきである。
- (43) 医薬品規制調和国際会議(ICH)のメンバーは、GCPに関する詳細な一連のガイドラインに合意している。GCPは臨床試験のデザイン、実施、記録及び報告に対する国際的に受け入れられた基準であり、世界医師会のヘルシンキ宣言に由来する原則に一致している。臨床試験のデザイン、実施、記録及び報告を行う際には、適切な品質基準について細かい疑問が生じる可能性がある。そのような場合には、本規則に規定するルールの適用についてGCPに関するICHガイドラインを適宜考慮に入れるべきである。ただし、他に委員会が出した具体的な指針がなく、ICHガイドラインが本規則に整合していることを条件とする。
- (44) 臨床試験の実施は、結果の信頼性と頑健性を確保するために、治験依頼者によって適切にモニタリングされるべきである。モニタリングはまた、臨床試験の特徴及び被験者の基本的権利の尊重を考慮することで、被験者の安全性にも寄与することができる。モニタリングの範囲を確定する際には、臨床試験の特徴を考慮に入れるべきである。
- (45) 臨床試験の実施に関与する個人、とりわけ治験責任医師及び他の医療専門家は、各自の仕事遂行する十分な適格性を備えるべきであり、臨床試験を実施する施設は当該の臨床試験に適しているべきである。
- (46) 被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性を確保するために、臨床試験の性質に応じた治験薬のトレーサビリティ、保管、返却及び廃棄について取決めを設けることを規定することは、適当である。同じ理由により、未承認補助薬についての同様の取決めも設けるべきである。

- (47) 臨床試験の間、治験依頼者はその臨床試験の実施に対する重大なルール違反に気付くことがあるかもしれない。その場合は関係加盟国に報告し、当該加盟国は必要に応じて措置を講じることになる。
- (48) 予期せぬ重篤な副作用の疑いの報告とは別に、利益／リスク・バランスに関連する他の事象で、関係加盟国に適時報告すべきものがあるかもしれない。被験者の安全性にとって、重篤な有害事象や副作用に加えて、医薬品の利益／リスク評価に重大な影響を与えかねない、又は医薬品の投与若しくは臨床試験の実施全体の変更につながりかねないすべての予期せぬ事象が、関係加盟国に通知されることは重要である。係る予期せぬ事象の例としては、予測できる重篤な副作用について臨床的に重要と判断される発現率の増加、患者集団に対する重大な危険(医薬品の有効性の欠如など)又は新たに終了した動物研究による安全性についての重要な所見(発がん性など)が挙げられる。
- (49) 予期せぬ事象によって臨床試験に至急の変更を行う必要がある場合、治験依頼者及び治験責任医師は事前の許可を待つことなく緊急安全策を取ることができるようにすべきである。係る安全策に臨床試験の一時中断が含まれる場合、治験依頼者は臨床試験を再開する前に実質の変更を申請すべきである。
- (50) 臨床試験の実施のプロトコルへの適合性を確保するとともに、治験責任医師に自身が投与する治験薬についての情報を与えるために、治験依頼者は治験責任医師に治験薬概要書を提供すべきである。
- (51) 臨床試験において生まれる情報は、被験者の権利と安全性、その臨床試験で得られるデータの頑健性と信頼性、正確な報告及び解釈、治験依頼者による効果的なモニタリング並びに加盟国による効果的な査察を確保する目的で、適切な記録、取扱い及び保管がなされるべきである。
- (52) プロトコル及び本規則への適合性を実証できるようにするために、治験依頼者及び治験責任医師は、効果的な監督(治験依頼者によるモニタリング及び加盟国による査察)を可能にする関連文書を含んだ、臨床試験マスターファイル¹を維持すべきである。臨床試験マスターファイルは、当該臨床試験の終了後に監督できるように適切にアーカイブに保存すべきである。
- (53) 承認補助薬の入手可能性に関する問題がある場合、正当性が認められる場合には未承認補助薬を臨床試験で使用することができる。承認補助薬の価格は、係る医薬品の入手可能性に影響を及ぼすものと解すべきではない。
- (54) 研究開発試験用の医薬品^{iv}は、欧州議会及び理事会指令 2001/83/EC の適用範囲外となる¹。このような医薬品には、臨床試験に関連して使用される医薬品も含まれる。これらの医薬品には、その特異性を考慮して特別のルールを設けるべきである。係るルールを定める際には、治験薬(被験薬及びプラセボを含む対照薬)と補助薬(臨床試験に関連して治験薬としてではなく使用される医薬品であり、基礎治療、チャレンジテスト、レスキュー治療、又はエンドポイント評価で使用されるような医薬品)とを区別すべきである。補助薬は、併用投与薬——当該臨床試験に関係なく、当該臨床試験のデザインにも関連のない薬物——を含まない。
- (55) 被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性を確保し、EU 全域の臨床試験実施施設への治験薬及び補助薬の交付を可能にするために、治験薬及び補助薬の製造と輸入に関するルールを定めるべきである。指令 2001/20/EC の場合と同様に、係るルールは、指令 2001/83/EC の対象薬品に対する既存の GMP(製造管理及び品質管理に関する基準)^vルールを反映すべきである。場合によっては、臨床試験の実施を円滑化するために係るルールからの逸脱が認められるべきである。したがって、被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性が損なわれないことを条件として、適用ルールはある程度の柔軟性をもたせるべきである。
- (56) 治験薬の製造又は輸入に対する許可取得要件は、同じ加盟国内で同じ臨床試験に参加している病院、保健センター又はクリニックでの使用のために、製造者の指示に従って放射性核種生成装置、キット又は放射性核種の前駆体から放射性治験薬を作ることには適用すべきではない。
- (57) 被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性を確保し、EU 全域の臨床試験実施施設への治験薬及び補助薬の交付を可能にするために、係る薬剤は適切にラベル表示されるべきである。表示のためのルールは、被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性に対するリスクに適応すべきである。治験薬又は補助薬が欧州議会及び理事会指令 2001/83/EC 及び規則(EC) No. 726/2004²に従っ

¹ 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 (人用医薬品に関する共同体法に関する 2001 年 11 月 6 日の欧州議会及び理事会指令 2001/83/EC) (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)。

² 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 Agency (人及び動物用医薬品の承認及び監督のための共同体手

ですすでに承認医薬品として市販されている場合、原則として、盲検化をともなわない臨床試験に対して追加のラベル表示は必要としない。さらに、診断治験薬として使用される放射性医薬品のような特殊な医薬品もある。臨床試験において放射性医薬品の使用はきわめて厳重な管理が行われていることを踏まえれば、一般的な表示ルールは不適切である。

- (58) 明確な責任を確保するために、指令 2001/20/EC によって、国際的ガイドラインに沿って臨床試験の「治験依頼者」という概念が導入された。この概念は維持すべきである。
- (59) 実際には、共同で臨床試験を行う研究者又は研究機関の緩やかな非公式のネットワークもあると考えられる。こうしたネットワークが臨床試験の共同治験依頼者になれるようにすべきである。臨床試験における責任の概念を弱めないために、臨床試験に複数の治験依頼者が存在する場合には、その全員が本規則に基づく治験依頼者の義務に従うべきである。ただし、共同治験依頼者は契約上の合意によって、治験依頼者の責任を分担できるようにすべきである。
- (60) 加盟国が執行措置をとること及び必要に応じて法的手続がとられることを確保するために、EU 内で設立されていない治験依頼者は EU 内で法定代理人によって代表される旨を規定することが適当である。ただし、民事及び刑事責任に関するアプローチが加盟国間で異なることを考慮すると、そのテリトリーについては、少なくとも EU 内に連絡先が確立されていることを条件とした上で、係る法定代理人を義務付けるかどうかの選択は関係加盟各国に委ねることが適当である。
- (61) 臨床試験の過程で被験者に生じた損害が、治験責任医師又は治験依頼者の民事又は刑事責任につながる場合、係る事案における責任の条件は、因果関係並びに損害及び制裁のレベルの問題を含めて、なお国内法に準拠すべきである。
- (62) 臨床試験において、適用法に従い請求して認められた損害については、補償が確保されるべきである。したがって加盟国は、被験者の受けた損害に対して、リスクの性質及び程度に見合う補償のシステムが整備されることを確保すべきである。
- (63) 関係加盟国は、臨床試験の承認の取消し、臨床試験の中断、又は治験依頼者に対する臨床試験の変更の要求を行う権限を与えられるべきである。
- (64) 本規則の遵守を確保するために、加盟国は査察を行うことができるとともに、十分な査察能力を有するべきである。
- (65) 加盟国が本規則の遵守を適切に監督しているかどうかを、欧州委員会が管理できるようにすべきである。さらに、第三国の規制システムが、本規則及び指令 2001/83/EC に定められた第三国で実施される臨床試験に関する規定を確実に遵守するものになっているかどうかについても、欧州委員会が管理できるようにすべきである。
- (66) 治験依頼者と加盟国の間並びに加盟国間の情報の流れを合理化して促進するために、医薬品庁は加盟国及び欧州委員会と協力し、EU ポータル経由でアクセスできる EU データベースを立ち上げて維持すべきである。
- (67) 臨床試験に十分なレベルの透明性を確保するために、EU データベースは EU ポータルを通じて提出された臨床試験に関するあらゆる関連情報を保有すべきである。EU データベースは一般にアクセスできるように公開してデータを検索しやすい形式で提示し、関連するデータ及び文書を EU 試験番号と一緒にハイパーリンク設定すべきである（例えば、ある臨床試験の要約、非専門家用の要約、プロトコル及び治験総括報告書をリンクし、同じ治験薬を用いる他の臨床試験で得たデータにもリンクするなど）。すべての臨床試験は開始する前に EU データベースに登録すべきである。減速して、被験者の募集の開始日と終了日も EU データベースに公表すべきである。臨床試験に参加する被験者の個人データは、EU データベースに記録してはならない。EU データベース内の情報は公開すべきである。但し、憲章第 7 条及び第 8 条で認められた個人の私生活の権利及び個人データ保護の権利を守るために、特定の理由によって一部の情報を公表してはならない場合を除く。EU データベースに含まれる一般公開された情報は、治験依頼者の正当な経済的利益を認めつつ、公衆衛生の保護及び欧州の医学研究のイノベーション能力の育成に寄与すべきである。
- (68) 本規則において、一般に治験総括報告書に含まれるデータは、いったん販売承認が付与された、販売承認付

与の手續が完了した、又は販売承認申請が撤回されたら、企業秘密と解すべきではない。加えて、臨床試験の主要特性、臨床試験の承認のための評価報告書パート I に関する結論、臨床試験の承認に関する決定、臨床試験の実質的変更、一時的中断及び早期終了の理由を含む臨床試験結果は、一般に秘密と解されない。

- (69) 1 つの加盟国内で複数の機関が臨床試験の承認に関与していることもあるかもしれない。加盟国間で効果的かつ効率的な協力ができるようにするために、各加盟国は 1 つの連絡窓口を指定すべきである。
- (70) 本規則に定める承認手續は、大部分が加盟国によって管理される。それにもかかわらず、欧州委員会及び医薬品庁に係る手續が本規則に従って良好に機能するよう支援すべきである。
- (71) 本規則に規定する活動を実行するために、加盟国は手数料を課すことを認められるべきである。ただし加盟国は、ある 1 加盟国内で複数の機関が臨床試験の承認申請の評価に関与する場合に、これらの機関への多重の支払いを求めてはならない。
- (72) 本規則の実施が均一な条件で行われることを確保するために、Eudravigilance データベース及び査察手順の詳細な取決めの仕様に関して治験依頼者の提供した情報を評価する際の、加盟国間の協力に関するルールの確立と変更に関する実施権限を欧州委員会に付与すべきである。この権限は、欧州議会及び理事会規則 (EU) No 182/2011¹に従って行使すべきである。
- (73) 本規則の特定の非本質的要素を補足し又は修正するために、欧州連合の機能に関する条約 (TFEU) 第 290 条に従い、次の事柄に関して法行為を採択する権限を欧州委員会に委任すべきである——本規則の付属書 I、II、II 及び V の修正 (技術の進歩に適応させるため又は臨床試験の分野における EU 若しくは加盟国の関与する国際的規制の進展を踏まえるため)、付属書 III の修正 (医薬品の安全性に関する情報を向上させるため、技術の進歩に技術的要件を適応させるため、又は EU 若しくは加盟国の参加する機関によって支持された臨床試験の安全性要件の分野における国際的規制の進展を考慮に入れるため)、GMP の原則及びガイドラインの仕様並びに治験薬の品質を確保するための査察の詳細な取決め、付属書 VI の修正 (被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性を確保するため、又は技術的進歩を考慮するため)。欧州委員会が準備作業中に専門家レベルを含め適切な協議を行うことは、とりわけ重要である。欧州委員会は、委任された法行為を準備し作成する際に、関連文書を欧州議会及び理事会に同時に適時適切に送信することを確保すべきである。
- (74) 指令 2001/83/EC は、墮胎薬としての医薬品の販売、供給又は使用を禁止又は制限する国内法の適用に対し、指令が影響しないことを規定している。指令 2001/83/EC は、人又は動物の特定種類の細胞の使用を禁止又は制限する国内法は、原則として、指令又は係る指令に言及する規則による影響を受けないことを規定している。同様に、本規制は、人若しくは動物の特定種類の細胞の使用又は墮胎薬としての医薬品の販売、供給若しくは使用を禁止又は制限する国内法に影響しない。加えて本規則は、国連の 1961 年麻薬単一条約のような施行中の関連国際条約の意義の範囲内で、麻薬物質を含む医薬品の販売、供給又は使用を禁止又は制限する国内法には影響を与えない。加盟国は係る国内規定を欧州委員会に伝えるべきである。
- (75) 指令 2001/20/EC は、被験者の生殖細胞系の遺伝的同一性を改変することになる遺伝子治療試験は実施してはならないと規定している。この規定を維持することが適当である。
- (76) 欧州議会及び理事会指令 95/46/EC²は、加盟国の所轄官庁、とりわけ、加盟国の指定する独立した公的機関の監督下において本規則の枠組内で加盟国内で実行される個人データの処理に適用され、欧州議会及び理事会規則 (EC) No 45/2001³は、欧州個人情報保護監察局の監督下において、本規則の枠組内で欧州委員会及び医薬品庁によって実行される個人データの処理に適用される。これらの法令は、アクセス、修正及び取消の権利を含めて個人データ保護の権利を強化するとともに、係る権利に制限を課することのできる状況を規定している。特定目的で使用される臨床試験由来データの頑健性及び信頼性及び臨床試験に参加する被験者の安全性を守りつつ、これらの権利を尊重することを目的として、指令 95/46/EC の適用を妨げることなく、インフォー

¹ Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council of 16 February 2011 laying down the rules and general principles concerning mechanisms for control by Member States of the Commission's exercise of implementing powers (加盟国が欧州委員会の実施権限の行使を管理するための仕組みに関するルール及び一般原則を規定する 2011 年 2 月 16 日の欧州議会及び理事会規則 (EU) No 182/2011) (OJ L 55, 28.2.2011, p. 13).

² Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (個人データの処理に関する個人の保護及び係るデータの自由移動に関する 1995 年 10 月 24 日の欧州議会及び理事会指令 95/46/EC) (OJ L 281, 23.11.1995, p. 31).

³ Regulation (EC) No 45/2001 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2000 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data (欧州委員会の機関及び組織による個人データの処理に関する個人の保護並びに係るデータの自由な移動に関する 2000 年 12 月 18 日の欧州議会及び理事会規則 (EC) No 45/2001) (OJ L 8, 12.1.2001, p. 1).

ムド・コンセントの撤回は、撤回前にインフォームド・コンセントに基づいて得られたデータの保存や使用など、すでに行われた活動の結果に影響しない旨を規定することが適当である。

- (77) 関係加盟国の法律で別段の定めのない限り、被験者は、プロトコルで具体的に規定された投与及び処置に使用される治験薬、補助薬、医療機器の費用を支払わなくてもよい。
- (78) 治験依頼者が合理化された承認手続の恩恵を受けられるように、本規則に定める承認手続は可及的速やかに適用すべきである。ただし、承認手続に必要な広範な IT 機能の重要性を考慮し、本規則は EU ポータル及び EU データベースが完全に機能していることが確認されるまで適用されない旨を規定することが適当である。
- (79) EU における臨床試験の実施には単一のルールが適用されることを確保するために、指令 2001/20/EC は廃止すべきである。本規則に定めるルールへの移行を円滑化するために、治験依頼者は移行期間中は指令 2001/20/EC に従って臨床試験を開始し実施することを認められるべきである。
- (80) 本規則は、世界医師会の 2008 年版ヘルシンキ宣言及びヘルシンキ宣言に由来する GCP など、臨床試験に関する主要な国際指針に沿っている。
- (81) 指令 2001/20/EC については、臨床試験の大部分が非営利の治験依頼者によって行われていることも経験上わかっている。非営利の治験依頼者は、公的資金又は慈善基金を一部又は全部財源とする資金に依存することが多い。こうした非営利の治験依頼者の貴重な貢献を最大化し、臨床試験の質を損なうことなくその研究をいっそう刺激するために、加盟国は係る治験依頼者の行う臨床試験を奨励する対策を講じるべきである。
- (82) 本規則は、TFEU 第 114 条及び第 168 条 4 項 c 号という二重の法的根拠に基づいている。本規則は、臨床試験及び人用医薬品に関して、高い水準の健康保護を基礎とした域内市場の実現を目指している。同時にまた、医薬品に関する安全性への共通の懸念に対応するために、これらの医薬品に対する高い品質及び安全性基準を定めている。本規則はこの両方の目的を同時に追求している。この 2 つの目的は不可分に結びついており、両者に優劣はない。TFEU 第 114 条に関して、本規則は EU 内での臨床試験の実施ルールを調和し、それによって、複数の加盟国での臨床試験の実施を踏まえた域内市場の機能、ある臨床試験で得られたデータが他の臨床試験の承認申請で提出されること又はある医薬品が市場で販売されることに対する EU 全域での受け入れ、及び臨床試験に関連して使用される医薬品が自由な移動を確保している。TFEU 第 168 条 4 項 c 号に関して、本規則は、臨床試験で得るデータの信頼性と頑健性を確保し、それにより患者の治療の向上を目指す治療及び薬が信頼できる頑健なデータを基礎にしていることを確保することによって、医薬品の品質と安全性の高い基準を定めている。さらには、本規則は臨床試験に関連して使用される医薬品の品質及び安全性に高い基準を定めており、これによって臨床試験における被験者の安全性を確保している。
- (83) 本規則は基本的権利を尊重し、特に憲章に認められる諸原則、とりわけ人間の尊厳、人としての健全さ、子供の権利、個人及び家族生活の尊重、個人データの保護並びに芸術と科学の自由を守るものである。本規則は、これらの権利及び原則に従い、加盟国によって適用されるべきである。
- (84) 欧州個人情報保護監察局は、規則 (EC) No 45/2001 第 28 条 2 項に従い、意見を述べた¹。
- (85) 本規則の目的、すなわち、EU 全域を通じて被験者の権利、安全性、尊厳及び福祉への尊重を確保しつつ臨床試験データが信頼性と頑健性を有することを確保することは、加盟国によっては十分に達成できず、その規模故に EU レベルのほうがより良く実現できることから、EU は欧州連合条約第 5 条に定める補完性の原則に従って、対策を採択することができる。同条の均衡性の原則に従い、本規則はその目的を達成するために必要なことを逸脱しない。

第 I 章

¹ OJ C 253, 3.9.2013, p. 10.

総則

第1条

適用範囲

本規則は、EU内で実施されるすべての臨床試験に適用される。

非介入研究には適用されない。

第2条

定義

1. 本規則においては、「医薬品」、「放射性医薬品」、「副作用」、「重篤な副作用」、「直接包装」及び「外包装」の定義については、指令 2001/83/EC 第1条第2項、6項、11項、12項、23項及び24項がそれぞれ適用される。
2. 本規則においては、以下の定義も適用される。
 - (1) 「臨床研究 (Clinical Study)」とは、人に関する調査であって、以下を意図するものをいう。
 - (a) 1又は複数種類の医薬品の臨床的、薬理的又はその他の薬力学的な効果を検出し、又は検証すること
 - (b) 1又は複数種類の医薬品の副作用を特定すること
 - (c) 1又は複数種類の医薬品の安全性及び(又は)有効性を確認する目的で、係る医薬品の吸収、分布、代謝及び排泄を調査すること。
 - (2) 「臨床試験 (Clinical trial)」とは、以下の条件のいずれかを満たす臨床研究をいう。
 - (a) 特定の治療戦略への被験者の割り付けは事前に決定され、関係加盟国の通常の臨床診療の範囲内に収まらない。
 - (b) 治験薬の処方決定は、臨床研究に当該被験者を組み入れることの決定と合わせて行われる。
 - (c) 通常の臨床診療に加えて追加的な診断又はモニタリングの手順が当該被験者に適用される。
 - (3) 「低介入臨床試験 (Low-intervention Clinical trial)」とは、以下の条件をすべて満たす臨床試験をいう。
 - (a) プラセボを除き、治験薬が承認されている。
 - (b) 臨床試験のプロトコルに従い、
 - (i) 治験薬は販売承認の条件に従って使用される、又は
 - (ii) 治験薬の使用が、関係加盟国において証拠に基づくものとされており、当該治験薬の安全性及び有効性に関する公刊された科学的証拠によって裏付けられている。
 - (c) 追加的な診断又はモニタリングの手順が、関係加盟国の通常の臨床診療と比較して、最小限を上回る追加的リスク又は安全性に対する負担を被験者にもたらさない。
 - (4) 「非介入研究 (Non-interventional study)」とは、臨床試験以外の臨床研究をいう。
 - (5) 「治験薬 (Investigational medicinal product)」とは、臨床試験において被験薬又は対照薬として用いられる医薬品をいい、プラセボを含む。
 - (6) 「通常の臨床診療 (Normal clinical practice)」とは、疾病又は障害の治療、予防又は診断に際して一般的に従う治療計画をいう。

- (7) 「先進治療治験薬 (Advanced therapy investigational medical product)」とは、欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1394/2007 第 2 条 1 項 a 号¹に定義する先進治療医薬品であるところの治験薬をいう。
- (8) 「補助薬 (Auxiliary medical product)」とは、プロトコルにおいて記述された臨床試験の必要性のために、治験薬としてではなく用いられる医薬品をいう。
- (9) 「承認治験薬 (Authorised investigational medical product)」とは、規則 (EC) No 726/2004 に従って、又は関係加盟国において指令 2001/83/EC に従って承認された医薬品をいい、その医薬品の表示の変更にに関わりなく、治験薬として使用されるものをいう。
- (10) 「承認補助薬 (Authorised auxiliary medical product)」とは、規則 (EC) No 726/2004 に従って、又は関係加盟国において指令 2001/83/EC に従って承認された医薬品をいい、その医薬品の表示の変更にに関わりなく、補助薬として使用されるものをいう。
- (11) 「倫理委員会 (Ethics committee)」とは、各加盟国の法律に従ってその加盟国内で設置され、本規則の目的のために、非専門家、とりわけ患者又は患者団体の見解を考慮して意見を述べる権限を与えられた独立機関をいう。
- (12) 「関係加盟国 (Member State concerned)」とは、本規則第 II 章又は III 章にそれぞれ基づき臨床試験又は実質的変更の承認申請が提出された加盟国をいう。
- (13) 「実質的変更 (Substantial modification)」とは、臨床試験のいずれかの観点に対して行われる変更であって、第 8 条、14 条、19 条、20 条又は 23 条に述べる決定の通知後に行われ、当該臨床試験における被験者の安全性若しくは権利又は得られたデータの信頼性及び頑健性に実質的な影響を与える可能性のあるものをいう。
- (14) 「治験依頼者 (Sponsor)」とは、臨床試験の開始、管理及び資金調達の設定に責任を負う個人、企業、機関又は団体をいう。
- (15) 「治験責任医師 (Investigator)^{vi}」とは、臨床試験実施施設で臨床試験を実施する責任を負う個人をいう。
- (16) 「主席治験責任医師 (Principal investigator)^{vii}」とは、臨床試験実施施設で臨床試験を実施する治験責任医師チームに対する責任を負うリーダーたる治験責任医師をいう。
- (17) 「被験者 (Subject)」とは、治験薬の投与を受ける者又は対照として臨床試験に参加する個人をいう。
- (18) 「未成年者 (Minor)」とは、関係加盟国の法律に従って、インフォームド・コンセントを与える法的能力を有する年齢に満たない被験者をいう。
- (19) 「同意能力を欠く被験者 (Incapacitated subject)」とは、インフォームド・コンセントを与える法的能力のある年齢以外の理由により、関係加盟国の法律に従ってインフォームド・コンセントを与えることができない被験者をいう。
- (20) 「法定代理人 (Legally designated representative)」とは、関係加盟国の法律に従って、同意能力を欠く被験者又は未成年者である被験者に代わってインフォームド・コンセントを与える権限を付与された自然人、法人、当局又は機関をいう。
- (21) 「インフォームド・コンセント (Informed consent)」とは、特定の臨床試験について、被験者の参加の決定又は未成年者及び同意能力を欠く被験者の場合はその法定代理人による臨床試験への参加の許可若しくは同意に関係するあらゆる側面を知らされた後に、係る被験者による自由且つ自発的な当該臨床試験への参加意思の表明をいう。
- (22) 「プロトコル (Protocol)」とは、臨床試験の目的、デザイン、方法、統計学的考察及び組織を記述した文書をいう。「プロトコル」という用語は、プロトコル及びプロトコルの継続的バージョン及び改訂版を含む。
- (23) 「治験薬概要書 (Investigator's brochure)」とは、1 又は複数種類の治験薬に関する臨床及び非臨床データであって、人におけるその治験薬製品の研究に係るものを編集した書類をいう。
- (24) 「製造 (Manufacturing)」とは、全体及び部分的な製造並びに小分け、包装及びラベル表示 (盲検化を含む) など

¹ Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal product and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (先進治療医薬品並びに指令 2001/83/EC 及び規則 (EC) no 726/2004 の改正に冠する 2007 年 11 月 13 日の欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1394/2007) (OJ L 324, 10.12.2007, p. 121).

のさまざまな工程をいう。

- (25)「臨床試験の開始(Start of a clinical trial)」とは、当該の臨床試験を目的とした被験者候補の最初の募集行為をいう。但し、プロトコルに別段の定義がある場合を除く。
- (26)「臨床試験の終了(End of a clinical trial)」とは、最後の被験者の最後の来院又はプロトコルに定義されているそれより後の時期をいう。
- (27)「臨床試験の早期終了(Early termination of a clinical trial)」とは、プロトコルに指定された条件に遵守される前に何らかの理由により臨床試験が途中で終了することという。
- (28)「臨床試験の一時中断(Temporary halt of a clinical trial)」とは、プロトコルに規定されていない臨床試験の実施の中断であって、治験依頼者が再開の意図をもって行うものをいう。
- (29)「臨床試験の一時停止(Suspension of a clinical trial)^{viii}」とは、加盟国による臨床試験の実施の中断をいう。
- (30)「GCP(Good clinical practice = 医薬品の臨床試験の実施基準)」とは、臨床試験のデザイン、実施、遂行、モニタリング、監査、記録、解析及び報告に対する一連の詳細な倫理的及び科学的品質要件であって、被験者の権利、安全性及び福祉が保護され、臨床試験で得るデータが信頼性及び頑健性を有することを確保するものをいう。
- (31)「査察(Inspection)」とは、所轄官庁が臨床試験に関係するとみなし、並びに臨床試験実施施設、治験依頼者及び(又は)契約研究機関の施設、又は所轄官庁が査察に適切とみなすその他の施設に所在する文書、設備、記録、品質保証取決め及びその他の資源について、所轄官庁が行う公式の審査をいう。
- (32)「有害事象(Adverse event)」とは、医薬品の投与を受けた被験者に発現した好ましくない医療上のできごとをいい、必ずしもその治療との因果関係はない。
- (33)「重篤な有害事象(Serious adverse event)」とは、用量に関わらず、入院若しくは現在の入院の延長を必要とし、永続的な若しくは重大な障害若しくは機能不全をもたらし、先天性異常若しくは出生時欠損をもたらし、生命を脅かし、又は死に至る、好ましくない医療上のできごとをいう。
- (34)「予期せぬ重篤な副作用(Unexpected serious adverse reaction)」とは、その性質、重症度又は転帰が安全性参照情報と一致しない重篤な副作用をいう。
- (35)「治験総括報告書(Clinical study report)」とは、指令 2001/83/EC 付属書 I パート I モジュール 5 に従って作成され、検索しやすい形式で提示された臨床試験に関する報告書をいい、販売承認申請書に添付する。

3. 本規則において、「未成年者」及び「同意能力を欠く被験者」の両方に該当する被験者は、「同意能力を欠く被験者」とみなすものとする。

第3条

一般原則

臨床試験は、以下の条件をすべて満たした場合に限り実施することができる。

- (a) 被験者の権利、安全性、尊厳及び福祉が保護され、他のあらゆる利益に優先する
- (b) 信頼できる頑健なデータを生み出すようにデザインされている。

第II章

臨床試験の承認手続

第4条

事前承認

臨床試験は、科学的及び倫理的審査を受け、本規則に従って承認を受けるものとする。

倫理審査は、関係加盟国の法律に従って、倫理委員会が行う。倫理委員会による審査には、各関係加盟国の必要に応じて、第 6 条に述べる臨床試験の承認のための評価報告書パート I 及び第 7 条に述べる前述評価報告書パート II で検討対象となる観点を含むことができる。

加盟国は、倫理委員会による審査のスケジュール及び手続が、臨床試験の承認申請の評価について本規則に定めるスケジュール及び手続と整合することを確保する。

第 5 条

申請書の提出

1. 承認を得るために、治験依頼者は、第 80 条に述べるポータル(「EU ポータル」という)を通じて意図する関係加盟国に申請資料を提出する。

治験依頼者は、関係加盟国の 1 カ国を報告加盟国として提案する。

提案されている報告加盟国以外の関係加盟国が報告加盟国になる意思を示している場合、又は提案されている報告加盟国が報告加盟国になることを望まない場合には、申請資料の提出後 3 日以内に EU ポータルを通じてすべての関係加盟国にその旨が通知されなければならない。

報告加盟国になる意思を示す関係加盟国が 1 カ国のみである、又は臨床試験に関与する加盟国が 1 カ国のみである場合、係る加盟国が報告加盟国となる。

報告加盟国になる意思を示す関係加盟国がない、又は報告加盟国になる意思を示す関係加盟国が複数ある場合には、第 85 条 2 項 c 号に述べる勧告を踏まえて、関係加盟国間の合意によって報告加盟国を選出する。

関係加盟国間で合意がない場合、提案された報告加盟国が報告加盟国となる。

報告加盟国は、治験依頼者及び他の関係加盟国に対し、申請資料の提出後 6 日以内に自国が報告加盟国であることを EU ポータルを通じて通知する。

2. 治験依頼者は、低介入臨床研究を申請する際に、治験薬は販売承認の条件に従って使用されないが、その使用が証拠に基づき、当該品の安全性及び有効性に関する公刊された科学的証拠によって裏付けられている場合には、その使用の証拠が認められている関係加盟国の 1 つを報告加盟国として提案する。

3. 申請資料の提出から 10 日以内に、報告加盟国は他の関係加盟国の示す検討事項を考慮の上、申請のバリデーション(妥当性検証)を行い、EU ポータルを通じて以下の事項を治験依頼者に通知する。

(a) 申請した臨床試験が本規則の適用範囲内に該当するかどうか。

(b) 申請資料が付属書 I に従って完全に整っているかどうか。

関係加盟国は、申請のバリデーションに関して何か検討事項がある場合には、申請資料の提出から 7 日以内に報告加盟国に連絡することができる。

4. 報告加盟国が第 3 項第 1 段落に示す期間内に治験依頼者に通知しなかった場合、申請した臨床試験は本規則の適用範囲内に該当するものとみなされ、申請資料は完全に整っているものと考えられる。

5. 報告加盟国は、他の関係加盟国に示す検討事項を考慮の上、申請資料が完全ではない、又は申請した臨床試験が本規則の適用範囲外と考える場合には、EU ポータルを通じてその旨を治験依頼者に伝え、治験依頼者に対して最長 10 日以内に EU ポータルを通じて申請にコメントする又は申請資料を完成することを求める。

コメント又は完全な申請資料の受理から 5 日以内に、報告加盟国は治験依頼者に対し、申請が第 3 項第 1 段落 a 及び b 号に定める要件に適合しているか否かについて通知する。

報告加盟国が第 2 段落に示す期間内に治験依頼者に通知しなかった場合、申請した臨床試験は本規則の適用範囲内に適合するものとみなされ、申請資料は完全なものと考えられる。

治験依頼者が第 1 段落に示す期間内にコメントを提示しない、又は申請資料を完成しなかった場合、申請はすべての関係加盟国において失効したものとみなされる。

6. 本章において、第 3 項又は第 5 項に従って治験依頼者が通知を受けた日を申請受理日 (validation date of the application) とする。治験依頼者が通知を受けていない場合、申請受理日は第 3 項及び第 5 項に示す各期間の最終日とする。

第 6 条

評価報告書——パート I の対象となる観点

1. 報告加盟国は、以下の観点に関して申請を評価する。
 - (a) 治験依頼者が低介入臨床試験であることを主張している場合、臨床試験が低介入臨床試験であるかどうか
 - (b) 以下に関する第 V 章の遵守
 - (i) 以下のすべてを踏まえた上での、予測される治療及び公衆衛生上の利益
 - 治験薬の特性及び治験薬についての知識
 - その臨床試験の関連性 (臨床試験に参加する被験者群が治療すべき集団を代表しているかどうか、又は代表していない場合には本規則の付属書 I 第 17 項 y 号に従って提示された説明及び根拠を含む)、科学的知識の現状、その臨床試験が医薬品の評価及び販売承認を担当する規制当局によって推奨され又は矯正されたものかどうか、並びに該当する場合には、欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1901/2006¹ に従って小児調査計画に関する小児科委員会のまとめた意見
 - 統計学的アプローチ、臨床試験のデザイン及び方法 (サンプルサイズ、無作為化、対照薬及びエンドポイントを含む) を考慮の上で、臨床試験で得られるデータの信頼性及び頑健性
 - (ii) 以下のすべてを踏まえた上での、被験者のリスク及び不都合
 - 治験薬及び補助薬の特性及びそれらについての知識
 - 通常の臨床診療と比較した介入の特性
 - 安全対策 (リスク最小化策、モニタリング、安全性報告及び安全計画を含む)
 - 治験薬の研究対象である病状が被験者の健康にもたらすリスク
 - (c) 第 IX 章に定める治験薬及び補助薬の製造及び輸入に関する要件の遵守
 - (d) 第 X 章に定める表示要件の遵守
 - (e) 治験薬概要書の完全性及び適切性
2. 報告加盟国は評価報告書を作成する。第 1 項に掲げる観点の評価が、評価報告書のパート I を構成する。
3. 評価報告書は、評価報告書パート I の観点に関する以下の結論のうち 1 つを記載することとする。
 - (a) 本規則に定める要件を考慮の上、臨床試験の実施は認められる。
 - (b) 本規則に定める要件を考慮の上、臨床試験の実施は認められるが、その結論に具体的に掲げる特定の条件の遵守を条件とする。
 - (c) 本規則に定める要件を考慮の上、臨床試験の実施は認められない。
4. 報告加盟国 は、評価報告書の最終的なパート I (その結論を含む) を、申請受理日から 45 日以内に EU ポータ

¹ Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal product for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (小児用医薬品並びに規則 (EEC) No 1768/92、指令 2001/20/EC、指令 2001/83/EC 及び規則 (EC) No 726/2004 の改正に関する 2006 年 12 月 12 日の欧州議会及び理事会規則 (EC) No 1901/2006) (OJ L 378, 27.11.2006, p. 1).

ルを通じて治験依頼者及び他の関係加盟国に提出する。

5. 複数の加盟国の関与する臨床試験の場合、評価プロセスは3段階に分かれる。

- (a) 申請受理日から26日以内に報告加盟国が行う初期評価段階
- (b) 初期評価段階の終わりから12日以内にすべての関係加盟国が関与して行われる調整審査段階
- (c) 調整審査段階の終わりから7日以内に報告加盟国が行う統合段階。

初期評価段階では、報告加盟国が評価報告書のパートIの草案を作成し、他のすべての関係加盟国に回覧する。

調整審査段階には、関係加盟国が評価報告書パートI草案に基づいて申請を合同で審査し、申請に関連する検討事項を共有する。

統合段階においては、報告加盟国が他の関係加盟国の検討事項を十分に考慮して評価報告書パートIを仕上げ、係るすべての検討事項にどう対処したかを記録する。報告加盟国は、第4項に示す期間内に、治験依頼者及び他のすべての関係加盟国に最終的な評価報告書パートIを提出する。

6. 本章において、報告加盟国が治験依頼者及び他の関係加盟国に最終的な評価報告書パートIを提出した日を、報告日とする。

7. 報告加盟国はまた、先進治療治験薬又は規則(EC)No 726/2004の付属書第1項に定義する医薬品の関わる臨床試験については、専門家と協議する目的で第4項に示す期間を50日延長することもできる。このような場合には、本条第5項及び8項に示す期間が準用される。

8. 申請受理日から報告日までの間に、第5項にいう検討事件を考慮の上、報告加盟国のみが治験依頼者に追加情報を要請することができる。

本項第3及び4段落に従って治験依頼者からこの追加情報を取得し審査することを目的として、報告加盟国は第4項に示す期間を最長31日間延長することができる。

治験依頼者は、報告加盟国の設定した期間内に、要請された追加情報を提出する。この期間は、要請を受けてから12日を超えないものとする。

追加情報を受け取り次第、関係加盟国は、治験依頼者の提供した追加情報を最初の申請と併せて合同で審査し、申請に関連する検討事項を共有する。調整審査は、追加情報を受け取ってから最長で12日以内に行い、調整審査の終了から最長で7日以内に統合審査を行う。評価報告書パートIの仕上げに際し、報告加盟国は関係加盟国の検討事項を十分に考慮し、係るすべての検討事項にどう対処したかを記録する。

治験依頼者が第3段落に従って報告加盟国の設定した期間内に追加情報を提供しない場合、申請はすべての関係加盟国において失効したものとみなされる。

追加情報の要請及び追加情報は、EUポータルを通じて提出する。

第7条

評価報告書——パートIIの対象となる観点

1. 各関係加盟国は、自国テリトリーについて、以下の観点に関して申請を評価する。

- (a) 第V章に定めるインフォームド・コンセント要件の遵守
- (b) 第V章に定める被験者及び治験責任医師に対する報酬又は補償の取決め要件の遵守
- (c) 第V章に定める被験者募集の取決め要件の遵守
- (d) 指令95/46/ECの遵守
- (e) 第49条の遵守
- (f) 第50条の遵守
- (g) 第76条の遵守

(h) 被験者の生物試料の収集、保管及び将来の使用に対する適用ルールの遵守。

第 1 段落に掲げる観点の評価が、評価報告書パート II を構成する。

2. 各関係加盟国は、評価報告書パート II (その結論を含む) を申請受理日から 45 日以内に完成し、EU ポータルを通じて治験依頼者に提出する。

各関係加盟国は、正当な理由を以て、第 1 段落に示す期間内においてのみ、第 1 項に掲げる観点に関して治験依頼者に追加情報を要請することができる。

3. 第 2 項の第 2 段落に示す治験依頼者からの追加情報を本項第 2 及び第 3 段落に従って治験依頼者から取得し審査する目的で、関係加盟国は第 2 項第 1 段落に示す期間を最長 31 日間延期することができる。

治験依頼者は、関係加盟国の設定した期間内に、要請された追加情報を提出する。この期間は、要請を受けてから 12 日を超えないものとする。

追加情報を受け取り次第、関係加盟国は最長 19 日以内に評価を完了する。

治験依頼者が、本項第 2 段落に従い関係加盟国が設定した期間内に追加情報を提出しない場合、申請はその関係加盟国において失効したものとみなされる。

追加情報の要請及び追加情報は、EU ポータルを通じて提出する。

第 8 条

臨床試験に関する決定

1. 各関係加盟国は、臨床試験が承認されるかどうか、条件付きで承認されるかどうか、又は承認が拒否されるかどうかについて、EU ポータルを通じて治験依頼者に通知する。

通知は、報告日又は第 7 条に示す評価の最終日のいずれか遅い方の日から 5 日以内に、単一の決定によって行う。

臨床試験の条件付き承認は、その性質上、当該承認時点では満たすことのできない条件に限定される。

2. 評価報告書パート I に関する報告加盟国の結論が、臨床試験の実施が認められる、又は特定条件の遵守を条件として認められるというものである場合、係る結論は関係加盟国の結論とみなされる。

本項第 1 段落にも関わらず、以下の事由に基づく場合に限り、関係加盟国は評価報告書パート I に関する報告加盟国の結論に同意しないことができる。

(a) 被験者がその臨床試験に参加することにより、当該関係加盟国における通常の臨床診療より劣る治療を受ける可能性があると判断するとき

(b) 第 90 条に規定される国内法違反

(c) 第 6 条第 5 項又は 8 項に基づき提出される、被験者の安全性並びにデータの信頼性及び頑健性に関する懸念

関係加盟国が本項第 2 段落に基づいて結論に同意しない場合、その不同意を詳細な根拠と併せて、EU ポータルを通じて欧州委員会、すべての加盟国及び治験依頼者に伝える。

3. 評価報告書パート I の観点に関して、臨床試験が認められる、又は特定条件への適合を条件として認められる場合、関係加盟国はその決定に、評価報告書パート II に関する自国の結論を含める。

4. 関係加盟国は、第 2 項第 2 段落に掲げる事由のいずれかに基づいて評価報告書パート I に関する報告加盟国の結論に同意しない場合、若しくは十分に正当化された根拠に基づいて評価報告書パート II に取りあげる観点が遵守されていないと考える場合、又は倫理委員会が関係加盟国の法律に従い当該加盟国全体に対して有効な否定的意見を出した場合には、臨床試験の承認を拒否するものとする。当該関係加盟国は、係る拒否に関して抗告手続を規定する。

5. 評価報告書パート I に関する報告加盟国の結論が、当該臨床試験は認められないというものである場合、係る結論はすべての関係加盟国の結論とみなされる。

6. 関係加盟国が第 1 項に示す当該期間内にその決定を治験依頼者に通知しなかった場合、評価報告書パート I の結論は、当該臨床試験の承認申請に関する当該関係加盟国の決定とみなされる。
7. 関係加盟国は、報告日より後に、評価報告書パート I の観点に関する追加情報を治験依頼者に要請してはならない。
8. 本章において、通知日とは、第 1 項にいう決定が治験依頼者に通知された日とする。治験依頼者が第 1 項に従って通知を受けなかった場合、通知日は第 1 項に定める期間の最終日とみなされる。
9. 承認の通知日から 2 年以内に関係加盟国における臨床試験に被験者の参加がない場合、第 III 章に定める手順に従って治験依頼者の要請に応じて延長が認められた場合を除き、当該関係加盟国における承認は失効するものとする。

第 9 条

申請の評価者

1. 加盟国は申請のバリデーションと評価を行う者が利益相反がなく、関与する治験依頼者、臨床試験実施施設、治験責任医師及び臨床試験への資金提供者と無関係であり、並びに他のいかなる不当な影響も受けないことを確保する。

独立性と透明性を保証するために、加盟国は、評価報告書のパート I 及び II で検討対象とする観点に関して申請を受け入れ評価する者が、その公平性に影響しかねない金銭的又は個人的利害を有していないことを確保する。係る者は、その金銭的利害関係について年に 1 度申告を行う。

2. 加盟国は、必要な資格及び経験を全体として保持できる合理的な人数によって評価が合同で行われることを確保する。
3. 評価には少なくとも 1 人の非専門家が参加することとする。

第 10 条

弱者集団に対する特別な考慮

1. 被験者が未成年者の場合、臨床試験の承認申請の評価に対しては、小児科の専門知識に基づき、又は小児科領域における臨床、倫理及び心理社会上の問題に関して助言を聞いた後に、特別な考慮を払うこととする。
2. 被験者が同意能力を欠く被験者の場合、臨床試験の承認申請の評価に対しては、関連疾病及び当該患者集団における専門知識に基づき、関連疾病の領域及び当該患者集団における臨床、倫理及び心理社会上の問題に関する助言を聞いた後に、特別な考慮を払うこととする。
3. 被験者が妊婦又は授乳婦の場合、臨床試験の承認申請の評価に対しては、関連する症状及び当該被験者によって代表される集団における専門知識に基づき、特別な考慮を払うこととする。
4. プロトコルにより、臨床試験が特定の被験者集団又はサブグループの参加を規定している場合、係る臨床試験の承認申請の評価に対しては、必要に応じて、当該被験者によって代表される集団における専門知識に基づき特別な考慮を払うこととする。
5. 第 35 条に述べる臨床試験の承認申請においては、当該臨床試験の実施の状況に特別な考慮を払うこととする。

第 11 条

評価報告書のパート I 又はパート II の観点に限定した申請の提出及び評価

治験依頼者が要請する場合には、臨床試験の承認申請、その評価及び結論は、評価報告書パート I の観点に限定する。

評価報告書パート I の観点に関する結論を通知した後、治験依頼者は 2 年以内に、評価報告書パート II の観点に限定した承認を申請することができる。係る申請において、治験依頼者は、評価報告書パート I で取りあげる観点に関する申請で提出した項目の有効性を変更するような新しい相当な科学情報については承知していない旨を申告する。この場合において、当該の申請は第 7 条に従って評価され、関係加盟国は第 8 条に従って臨床試験に関する決定を

通知する。治験依頼者が2年以内に評価報告書パートIIの観点に限定した承認を申請しない加盟国においては、評価報告書パートIで取りあげた観点に関する申請は失効したものとみなされる。

第12条

撤回

治験依頼者は、報告日まではいつでも申請を撤回できる。この場合、申請の撤回はすべての関係加盟国を対象にした場合に限られる。撤回の理由はEUポータルを通じて連絡する。

第13条

再提出

本章は、治験依頼者が申請の付与の拒否又は申請の撤回を行った後に、意図するいずれかの関係加盟国に承認申請を再提出する可能性を損なうものではない。係る申請は、別の臨床試験の承認に対する新たな申請とみなされる。

第14条

事後的な関係加盟国の追加

1. 治験依頼者が承認済みの臨床試験を新たな加盟国(以下、「追加関係加盟国」という)に拡大することを望む場合、治験依頼者はEUポータルを通じて当該加盟国に申請資料を提出する。

係る申請資料は、最初の承認決定の通知日の後にもみ提出できる。

2. 第1項にいう申請資料に対する報告加盟国は、最初の承認手続の報告加盟国とする。

3. 追加関係加盟国は、第1項にいう申請資料の提出日から52日以内に、臨床試験が承認されるかどうか、条件付きで承認されるかどうか、又は承認が拒否されるかどうかについて、単一の決定によってEUポータルを通じて治験依頼者に通知する。

臨床試験の条件付き承認は、その性質上、当該承認時点では満たすことのできない条件に限定される。

4. 評価報告書パートIに関する報告加盟国の結論が、臨床試験の実施が認められる、又は特定条件の遵守を条件として認められるというものである場合、係る結論は追加関係加盟国の結論とみなされる。

本項第1段落にも関わらず、以下の事由に基づく場合に限り、追加関係加盟国は評価報告書パートIに関する報告加盟国の結論に同意しないことができる。

(a) 被験者がその臨床試験に参加することにより、当該関係加盟国における通常の臨床診療より劣る治療を受ける可能性があると判断するとき

(b) 第90条に規定される国内法違反

(c) 第5項又は6項に基づき提出される、被験者の安全性並びにデータの信頼性及び頑健性に関する懸念

追加関係加盟国が本項第2段落に基づいて結論に同意しない場合、その不同意を詳細な根拠と併せて、EUポータルを通じて欧州委員会、すべての加盟国及び治験依頼者に伝える。

5. 第1項にいう申請資料の提出日から第3項にいう満了日の5日前までの間に、追加関係加盟国は申請に関する検討事項について、報告加盟国及びその他の関係加盟国にEUポータルを通じて連絡することができる。

6. 第1項示す申請資料提出日と第3項に示す期間満了日までの間に、第5項にいう検討事件を考慮の上、報告加盟国のみが治験依頼者に対し、評価報告書パートIで取りあげた観点に関する追加情報を要請することができる。

本項第3及び4段落に従って治験依頼者からこの追加情報を取得し審査することを目的として、報告加盟国は第3項第1段落に示す期間を最長31日間延長することができる。

治験依頼者は、報告加盟国の設定した期間内に、要請された追加情報を提出する。この期間は、要請を受けてから

12 日を超えないものとする。

追加情報を受け取り次第、追加関係加盟国は他のすべての関係加盟国と一緒に、治験依頼者の提供した追加情報を最初の申請と併せて合同で審査し、申請に関連する検討事項を共有する。調整審査は、追加情報を受け取ってから最長で 12 日以内に行い、調整審査の終了から最長で 7 日以内に統合審査を行う。報告加盟国は他の関係加盟国の検討事項を十分に考慮し、係るすべての検討事項にどう対処したかを記録する。

治験依頼者が、本項第 3 段落に従い報告加盟国が設定した期間内に追加情報を提出しない場合、申請は追加関係加盟国において失効したものとみなされる。

追加情報の要請及び追加情報は、EU ポータルを通じて提出する。

7. 追加関係加盟国は、自国のテリトリーについて、第 3 項に示す期間内に評価報告書パート II に取りあげる観点の評価し、EU ポータルを通じて評価報告書パート II (その結論を含む) を治験依頼者に提出する。係る期間内に追加関係加盟国は、正当な理由を以て、そのテリトリーに関する限りにおいて、評価報告書パート II の観点に関して治験依頼者に追加情報を要請することができる。

8. 本項第 2 及び第 3 段落に従って、第 7 項にいう治験依頼者からの追加情報を取得して審査する目的で、追加関係加盟国は第 7 項に示す期間を最長 31 日間延長することができる。

治験依頼者は、追加加盟国の設定した期間内に、要請された追加情報を提出する。この期間は、要請を受けてから 12 日を超えないものとする。

追加情報を受け取り次第、関係加盟国は最長 19 日以内に評価を完了する。

治験依頼者が、本項第 2 段落に従い追加関係加盟国が設定した期間内に追加情報を提出しない場合、申請はその追加関係加盟国において失効したものとみなされる。

追加情報の要請及び追加情報は、EU ポータルを通じて提出する。

9. 評価報告書パート I の観点に関して、臨床試験が認められる、又は特定条件への適合を条件として認められる場合、追加関係加盟国はその決定に、評価報告書パート II に関する自国の結論を含める。

10. 追加関係加盟国は、第 4 項第 2 段落に掲げる事由のいずれかに基づいて評価報告書パート I に関する報告加盟国の結論に同意しない場合、若しくは十分に正当化された根拠に基づいて評価報告書パート II に取りあげる観点が遵守されていないと考える場合、又は倫理委員会が追加関係加盟国の法律に従い当該追加加盟国全体に対して有効な否定的意見を出した場合には、臨床試験の承認を拒否するものとする。当該追加関係加盟国は、係る拒否に関して抗告手続を規定する。

11. 追加関係加盟国が第 3 項示す当該期間内にその決定を治験依頼者に通知しなかった場合、又は第 6 項若しくは 8 項に従いその期間が延長されているときは追加関係加盟国がその延長期間内にその決定を治験依頼者に通知しなかった場合、評価報告書パート I の結論は、当該臨床試験の承認申請に関する当該追加関係加盟国の決定とみなされる。

12. 第 III 章に定める手続に係る臨床試験に関して保留になっている場合、治験依頼者は本条に従って申請資料を提出してはならない。

第 III 章

臨床試験の実質的変更に対する承認手続

第 15 条

一般原則

実質的変更 (臨床試験実施施設の追加又は臨床試験実施施設における主席治験責任医師の変更を含む) は、本章に定める手続に従って承認された場合にのみ実施することができる。

第 16 条

申請の提出

承認を得るために、治験依頼者は EU ポータルを通じて関係加盟国に申請資料を提出する。

第17条

評価報告書パート I の観点の実質的変更に対する承認申請のバリデーション

1. 実質的変更の承認の報告加盟国は、最初の承認手続の報告加盟国とする。

関係加盟国は、申請資料の提出から 5 日以内に、実質的変更の申請のバリデーションに関連する検討事項を報告加盟国に連絡することができる。

2. 申請資料の提出から 6 日以内に、報告加盟国は、他の関係加盟国の表明した検討事項を踏まえて申請のバリデーションを行い、以下の事項に関して EU ポータルを通じて臨床試験に通知する。

- (a) その実質的変更が評価報告書パート I の観点に関係するかどうか
- (b) 申請資料が付属書 II に従って完全であるかどうか。

3. 報告加盟国が第 2 項に示す当該期間内に治験依頼者に通知しなかった場合、申請された実質的変更は、評価報告書パート I の観点に関係するとみなされ、申請資料は完全なものとはみなされる。

4. 報告加盟国は、他の関係加盟国の表明した検討事項を考慮の上、申請が評価報告書パート I の観点に関係がない、又は申請資料が完全でないと考えられる場合には、EU ポータルを通じてその旨を治験依頼者に伝え、治験依頼者に対して最長 10 日以内に EU ポータルを通じて申請にコメントする又は申請資料を完成することを求める。

コメント又は完全な申請資料の受理から 5 日以内に、報告加盟国は治験依頼者に対し、申請が第 2 項 a 及び b 号に定める要件に適合しているか否かについて通知する。

報告加盟国が本項第 2 段落に示す期間内に治験依頼者に通知しなかった場合、申請された実質的変更は、評価報告書パート I の観点に関係するとみなされ、申請資料は完全なものとはみなされる。

治験依頼者が第 1 段落に示す期間内にコメントを提示しない、又は申請資料を完成しなかった場合、申請はすべての関係加盟国において失効したものとみなされる。

5. 第 18、19 及び 22 条において、第 2 項又は 4 項に従って治験依頼者が通知を受けた日を申請受理日とする。治験依頼者が通知を受けていない場合、申請受理日は第 2 項及び 4 項に示す各期間の最終日とする。

第18条

評価報告書パート I の観点の実質的変更の評価

1. 報告加盟国は、評価報告書パート I の観点に関して評価を行い(当該臨床試験が実質的変更の後も引き続き低介入臨床試験のままであるかどうかを含む)、評価報告書を作成する。

2. 評価報告書には、評価報告書パート I の観点に関する以下の結論のうち 1 つを記載するものとする。

- (a) 本規則に定める要件を考慮の上、実質的変更は認められる。
- (b) 本規則に定める要件を考慮の上、実質的変更は認められるが、その結論に具体的に掲げる特定の条件の遵守を条件とする。
- (c) 本規則に定める要件を考慮の上、実質的変更は認められない。

3. 報告加盟国は、申請受理日から 38 日以内に、EU ポータルを通じて最終評価報告書(その結論を含む)を治験依頼者及び他の関係加盟国に提出する。

本条並びに第 19 条及び 23 条において、報告日とは最終評価報告書が治験依頼者及び他の関係加盟国に提出された日とする。

4. 複数の加盟国の関与する臨床試験の場合、実質的変更の評価プロセスは 3 段階に分かれる。

- (a) 申請受理日から 19 日以内に報告加盟国が行う初期評価段階
- (b) 初期評価段階の終わりから 12 日以内にすべての関係加盟国が関与して行われる調整審査段階

(c) 調整審査段階の終わりから 7 日以内に報告加盟国が行う統合段階。

初期評価段階では、報告加盟国が評価報告書の草案を作成し、他のすべての関係加盟国に回覧する。

調整審査段階には、関係加盟国が評価報告書草案に基づいて申請を合同で審査し、申請に関連する検討事項を共有する。

統合段階においては、報告加盟国が他の関係加盟国の検討事項を十分に考慮して評価報告書を仕上げ、係るすべての検討事項にどう対処したかを記録する。報告加盟国は、報告日までに、治験依頼者及び他のすべての関係加盟国に最終的な評価報告書を提出する。

5. 報告加盟国は、先進治療治験薬又は規則(EC) No 726/2004 の付属書第 1 項に定義する医薬品の関わる臨床試験については、専門家と協議する目的で第 3 項に示す期間を 50 日延長することもできる。このような場合には、本条第 4 項及び 6 項に示す期間が準用される。

6. 申請受理日から報告日までの間に、第 4 項にいう検討事項を考慮の上、報告加盟国のみが治験依頼者に追加情報を要請することができる。

本項第 3 及び 4 段落に従って治験依頼者からこの追加情報を取得し審査することを目的として、報告加盟国は第 3 項に示す期間を最長 31 日間延長することができる。

治験依頼者は、報告加盟国の設定した期間内に、要請された追加情報を提出する。この期間は、要請を受けてから 12 日を超えないものとする。

追加情報を受け取り次第、関係加盟国は、治験依頼者の提供した追加情報を最初の申請と併せて合同で審査し、申請に関連する検討事項を共有する。調整審査は、追加情報を受け取ってから最長で 12 日以内に行い、調整審査の終了から最長で 7 日以内に統合審査を行う。評価報告書の仕上げに際し、報告加盟国は他の関係加盟国の検討事項を十分に考慮し、係るすべての検討事項にどう対処したかを記録する。

治験依頼者が、本項第 3 段落に従い報告加盟国が設定した期間内に追加情報を提出しない場合、申請はすべての関係加盟国において失効したものとみなされる。

追加情報の要請及び追加情報は、EU ポータルを通じて提出する。

第 19 条

評価報告書パート I で取りあげた観点の実質的変更に関する決定

1. 各関係加盟国は、実質的変更が承認されるかどうか、条件付きで承認されるかどうか、又は承認が拒否されるかどうかについて、EU ポータルを通じて治験依頼者に通知する。

通知は、報告日から 5 日以内に、単一の決定によって行う。

実質的変更の条件付き承認は、その性質上、当該承認時点では満たすことのできない条件に限定される。

2. 報告加盟国の結論が、実質的変更が認められる、又は特定条件の遵守を条件として認められるというものである場合、係る結論は関係加盟国の結論とみなされる。

本項第 1 段落にも関わらず、以下の事由に基づく場合に限り、関係加盟国は報告加盟国の結論に同意しないことができる。

(a) 被験者がその臨床試験に参加することにより、当該関係加盟国における通常の臨床診療よりも劣る治療を受ける可能性があるかと判断するとき

(b) 第 90 条に規定される国内法違反

(c) 第 18 条第 4 項又は 6 項に基づき提出される、被験者の安全性並びにデータの信頼性及び頑健性に関する懸念

関係加盟国が本項第 2 段落に基づいて結論に同意しない場合、その不同意を詳細な根拠と併せて、EU ポータルを

通じて欧州委員会、すべての加盟国及び治験依頼者に伝える。

関係加盟国は、本項第 2 段落に掲げる事由のいずれかに基づいて評価報告書パート I に関する報告加盟国の結論に同意しない場合、又は倫理委員会が当該関係加盟国の法律に従い当該加盟国全体に対して有効な否定的意見を出した場合には、実質的変更の承認を拒否するものとする。当該関係加盟国は、係る拒否に関して抗告手続を規定する。

3. 評価報告書パート I の観点の実質的変更に関する報告加盟国の結論が、実質的変更は認められないというものである場合、係る結論はすべての関係加盟国の結論とみなされる。
4. 関係加盟国が第 1 項に示す期間内にその決定を治験依頼者に通知しなかった場合、評価報告書の結論は、その実質的変更の承認申請に関する当該関係加盟国の決定とみなされる。

第 20 条

評価報告書パート II で取りあげた観点の実質的変更に関するバリデーション、評価及び決定

1. 申請資料の提出から 6 日以内に、関係加盟国は EU ポータルを通じて、以下の事項を臨床試験に通知する。
 - (a) その実質的変更が評価報告書パート I の観点に関係するかどうか
 - (b) 申請資料が付属書 II に従って完全であるかどうか。
2. 関係加盟国が第 1 項に示す期間内に治験依頼者に通知しなかった場合、申請された実質的変更は、評価報告書パート II の観点に関係するとみなされ、申請資料は完全なものとはみなされる。
3. 関係加盟国は、実質的変更が評価報告書パート II の観点に関係がない、又は申請資料が完全でないと考えられる場合には、EU ポータルを通じてその旨を治験依頼者に伝え、治験依頼者に対して最長 10 日以内に EU ポータルを通じて申請にコメントする又は申請資料を完成することを求める。

コメント又は完全な申請資料の受理から 5 日以内に、報告加盟国は治験依頼者に対し、申請が第 1 項 a 及び b 号に定める要件に適合しているか否かについて通知する。

関係加盟国が本項第 2 段落に示す期間内に治験依頼者に通知しなかった場合、実質的変更は評価報告書パート II の観点に関係するとみなされ、申請資料は完全なものとはみなされる。

治験依頼者が第 1 段落に示す期間内にコメントを提示しない、又は申請資料を完成しなかった場合、申請は関係加盟国において失効したものとみなされる。

4. 本条において、第 1 項又は 3 項に従って治験依頼者が通知を受けた日を申請受理日とする。治験依頼者が通知を受けていない場合、申請受理日は第 1 項及び 3 項に示す各期間の最終日とする。
5. 関係加盟国は、申請を評価し、EU ポータルを通じて治験依頼者に評価報告書パート II (その結論を含む) 及び実質的変更が承認されるかどうか、条件付きで承認されるかどうか又は拒否されるかどうかについての決定を提出する。

通知は、申請受理日から 38 日以内に、単一の決定によって行う。

実質的変更の条件付き承認は、その性質上、当該承認時点では満たすことのできない条件に限定される。

6. 第 5 項第 2 段落に示す期間内に、関係加盟国は、正当な理由を以て、そのテリトリーに関する限りにおいて実質的変更に関する追加情報を治験依頼者に要請することができる。

治験依頼者からのこの追加情報を取得して審査する目的で、関係加盟国は第 5 項第 2 段落に示す期間を最長 31 日間延長することができる。

治験依頼者は、関係加盟国の設定した期間内に、要請された追加情報を提出する。この期間は、要請を受けてから 12 日を超えないものとする。

追加情報を受け取り次第、関係加盟国は最長 19 日以内に評価を完了する。

治験依頼者が、本項第 3 段落に従い関係加盟国が設定した期間内に追加情報を提出しない場合、申請はその関係加盟国において失効したものとみなされる。

追加情報の要請及び追加情報は、EU ポータルを通じて提出する。

7. 関係加盟国は、十分に正当化された根拠に基づいて評価報告書パート II に取りあげる観点が遵守されていないと考える場合、又は倫理委員会が当該関係加盟国の法律に従い当該加盟国全体に対して有効な否定的意見を出した場合には、実質的変更の承認を拒否するものとする。当該関係加盟国は、係る拒否に関して抗告手続を規定する。

8. 関係加盟国が第 5 項及び 6 項に示す期間内にその決定を治験依頼者に通知しなかった場合、実質的変更は当該関係加盟国において承認されたものとみなされる。

第 21 条

評価報告書パート I 及び II の観点の実質的変更

1. 実質的変更が評価報告書パート I 及び II の観点に関係する場合、係る実質的変更の承認申請は第 17 条に従ってバリデーションを行われる。

2. 評価報告書パート I の観点は第 18 条に従って評価され、評価報告書パート II の観点は第 22 条に従って評価される。

第 22 条

評価報告書パート I 及び II の観点の実質的変更の評価——評価報告書パート II の観点の評価

1. 各関係加盟国は、自国のテリトリーについて、評価報告書パート II に取りあげる実質的変更の観点の評価し、申請受理日から 38 日以内に EU ポータルを通じて係る報告書(その結論を含む)を治験依頼者に提出する。

2. 第 1 項に示す期間内に、関係加盟国は、正当な理由を以て、そのテリトリーに関する限りにおいてこの実質的変更に関する追加情報を治験依頼者に要請することができる。

3. 本項第 3 及び第 4 段落に従って、第 2 項にいう治験依頼者からの追加情報を取得して審査する目的で、関係加盟国は第 1 項に示す期間を最長 31 日間延長することができる。

治験依頼者は、関係加盟国の設定した期間内に、要請された追加情報を提出する。この期間は、要請を受けてから 12 日を超えないものとする。

追加情報を受け取り次第、関係加盟国は最長 19 日以内に評価を完了する。

治験依頼者が、本項第 2 段落に従って関係加盟国の設定した期間内に、要請された追加情報を提供しない場合、申請は当該加盟国において失効したものとみなされる。

追加情報の要請及び追加情報は、EU ポータルを通じて提出する。

第 23 条

評価報告書パート I 及び II の観点の実質的変更に関する決定

1. 各関係加盟国は、実質的変更が承認されるかどうか、条件付きで承認されるかどうか、又は承認が拒否されるかどうかについて、EU ポータルを通じて治験依頼者に通知する。

通知は、報告日又は第 22 条示す評価の最終日のいずれか遅い方の日からから 5 日以内に、単一の決定によって行う。

実質的変更の条件付き承認は、その性質上、当該承認時点では満たすことのできない条件に限定される。

2. 報告加盟国の結論が、評価報告書パート I の観点の実質的変更が認められる、又は特定条件の遵守を条件として認められるというものである場合、係る結論は関係加盟国の結論とみなされる。

本項第 1 段落にも関わらず、以下の事由に基づく場合に限り、関係加盟国は報告加盟国の結論に同意しないことができる。

- (a) 被験者がその臨床試験に参加することにより、当該関係加盟国における通常の臨床診療よりも劣る治療を受ける可能性があるとは判断するとき
- (b) 第 90 条に規定される国内法違反
- (c) 第 18 条第 4 項又は 6 項に基づき提出される、被験者の安全性並びにデータの信頼性及び頑健性に関する懸念

関係加盟国が本項第 2 段落に基づいて、評価報告書パート I の観点の実質的変更に関する結論に同意しない場合、その不同意を詳細な根拠と併せて、EU ポータルを通じて欧州委員会、すべての加盟国及び治験依頼者に伝える。

3. 評価報告書パート I の観点の実質的変更に関して、実質的変更臨床試験が認められる、又は特定条件への適合を条件として認められる場合、関係加盟国はその決定に、評価報告書パート II の観点の実質的変更に関する自国の結論を含める。

4. 関係加盟国は、第 2 項第 2 段落に掲げる事由のいずれかに基づいて評価報告書パート I に取りあげた観点の実質的変更に関する報告加盟国の結論に同意しない場合、若しくは十分に正当化された根拠に基づいて評価報告書パート II に取りあげる観点が遵守されていないと考える場合、又は倫理委員会が当該関係加盟国の法律に従い当該加盟国全体に対して有効な否定的意見を出した場合には、実質的変更の承認を拒否するものとする。当該関係加盟国は、係る拒否に関して抗告手続を規定する。

5. 評価報告書パート I に取りあげられた観点の実質的変更に関する報告加盟国の結論が、実質的変更は認められないというものである場合、係る結論は関係加盟国の結論とみなされる。

6. 関係加盟国が第 1 項に示す期間内にその決定を治験依頼者に通知しなかった場合、評価報告書パート I の観点の実質的変更に関する結論は、その実質的変更の承認申請に関する当該関係加盟国の決定とみなされる。

第 24 条

実質的変更の申請の評価者

本章に基づき行われる評価には第 9 条が適用される。

第 IV 章

申請資料

第 25 条

申請資料において提出されるデータ

1. 臨床試験の承認のための申請資料には、第 II 章に述べるバリデーション及び評価に必要であって、以下の事項に関連するすべての必要文書及び情報を含むものとする。

- (a) 臨床試験の実施(科学的な文脈及び採用した取決めを含む)
- (b) 治験依頼者、治験責任医師、被験者候補、被験者及び臨床試験実施施設
- (c) 治験薬及び必要に応じて補助薬、とりわけその特性、ラベル表示、製造及び管理
- (d) 被験者に対する保護対策
- (e) 治験依頼者が当該臨床試験を低介入臨床試験であると主張している場合、その根拠

付属書 I に必要な文書及び情報のリストを示す。

2. 実質的変更の承認のための申請資料には、第 III 章に述べるバリデーション及び評価に必要なすべての必要文書及び情報を含むものとする。

- (a) 臨床試験又は実質的に変更される臨床試験へのレファレンス——第 81 条 1 項第 3 段落に述べる EU 試験番号 (以下、「EU 試験番号」)を用いる
- (b) 実質的変更の明確な記述——とりわけ、実質的変更の性質及び理由
- (c) 必要に応じて、実質的変更を裏付けるデータ及び追加情報の提示
- (d) 実質的変更の結果についての、被験者の権利及び安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性に関する明確な記述

付属書 II に必要な文書及び情報のリストを示す。

3. 申請資料において提出される非臨床情報は、研究実施時点での GLP (優良試験所規範、非臨床試験の実施基準) の原則に関する適用 EU 法を遵守した研究で得られたデータに基づくものとする。

4. 申請資料において何らかの臨床試験で得られたデータを参照する場合には、当該臨床試験は本規則に従って実施されたもの、又は第 99 条 2 項に示す日付より前に実施された場合には指令 2001/20/EC に従って実施されたものでなければならない。

5. 第 4 項にいう臨床試験が EU 域外で実施されていた場合、被験者の権利及び安全性並びに当該臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性に関して、本規則の定めと同等の原則に従って実施されたものでなければならない。

6. 第 99 条 2 項に示す日付以降に開始した臨床試験で得たデータを申請資料において提出する場合は、当該臨床試験がその開始以前に、WHO ICTRP のプライマリー若しくはパートナー・レジストリ又は WHO ICTRP へのデータ提供者である公共レジスターに登録されていた場合に限るものとする。

第 99 条 2 項に示す日付以前に開始した臨床試験で得たデータを申請資料において提出する場合は、当該臨床試験が WHO ICTRP のプライマリー若しくはパートナー・レジストリ若しくは WHO ICTRP へのデータ提供者である公共レジスターに登録されている、又は当該臨床試験の結果が独立の査読科学出版物において公表されている場合に限るものとする。

7. 申請資料において提出されるデータが第 3～6 項に適合していない場合、係るデータは臨床試験又は実質的変更の承認申請の評価において検討されないものとする。

第 26 条

言語要件

申請資料又はその一部の言語は、関係加盟国が決定する。

加盟国は、第 1 段落の適用に際し、被験者向けではない文書については、医学領域で一般に理解されている言語の採択を検討することとする。

第 27 条

委任法令による更新

欧州委員会は、技術の進歩に適応するために、又は臨床試験の領域において EU 若しくは加盟国が関与する国際的な規制の進展を踏まえるために付属書 I 及び II を改正することに関して、第 85 条に従い委任法令を採択する権限を与えられる。

第 V 章

被験者の保護及びインフォームド・コンセント

第 28 条

通則

1. 臨床試験は、以下の条件がすべて満たされた場合にのみ実施することができる。

- (a) 被験者又は公衆衛生に期待される利益が予見されるリスク及び不便を正当化しており、及びこの条件の遵守が絶えず監視されている。

- (b) 被験者は、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合にはその法定代理人は、第 29 条 2～6 項に従って情報を与えられている。
- (c) 被験者は、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合にはその法定代理人は、第 29 条 1 項、7 項及び 8 項に従ってインフォームド・コンセントを与えている。
- (d) 肉体的及び精神的な健全性、プライバシー並びに指令 95/46/EC に従った自分に関するデータの保護に対する被験者の権利が守られている。
- (e) 臨床試験は、被験者の痛み、不快感、不安及びその他の予見できるリスクをできるだけ少なくするようにデザインされており、リスクの閾値及び苦痛の程度がともにプロトコルに具体的に定義されて絶えず監視される。
- (f) 被験者に提供される医療は、適切な資格を有する医師、又は必要に応じて、資格を有する歯科医師の責任となる。
- (g) 被験者、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合にはその法定代理人に対し、必要な場合にさらなる情報を受け取ることのできる主体の詳細な連絡先が提供されている。
- (h) 臨床試験に参加する上で不当な影響(金銭的性質のものを含む)が被験者に及んでいない。

2. 指令 95/46/EC の適用を妨げることなく、治験依頼者は被験者に対し、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合はその法定代理人に対し、被験者又は法定代理人が臨床試験への参加に対するインフォームド・コンセントを与える時点で、専ら科学的目的のために臨床試験のプロトコルの範囲外で被験者のデータを使用することへの同意を求めることができる。被験者又はその法定代理人は、この同意をいつでも撤回することができる。

臨床試験のプロトコルの範囲外でデータを利用する科学研究は、データ保護に関する適用法に従って実施することとする。

3. 被験者は、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合はその法定代理人は、結果として損害を被ることなく且つ根拠を示す必要もなしに、自分のインフォームド・コンセントを取り消すことによっていつでも臨床試験から離脱することができる。指令 95/46/EC の適用を妨げることなく、インフォームド・コンセントの撤回は、すでに実行された活動及び撤回前のインフォームド・コンセントに基づいて得られたデータの使用には影響を及ぼさない。

第 29 条

インフォームド・コンセント

1. インフォームド・コンセントは、第 2 項に従い十分な情報を与えられた上で、第 2 項 c 号に述べるインタビューを行う者及び被験者、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合はその法定代理人によって、日付と署名を付記入して書面で行うこととする。被験者が文字を書けないときは、1 人以上の公平な証人立会のもとで、適当な代替手段を通じて同意が与えられ記録される。この場合、証人がインフォームド・コンセントの文書に証明し日付を記入する。被験者には、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合はその法定代理人には、インフォームド・コンセントを与えた文書(又は記録)の写しが提供される。インフォームド・コンセントは文書化される。被験者又はその法定代理人に対しては、臨床試験への参加の決定を検討するための十分な時間が与えられなければならない。
2. インフォームド・コンセントを得る目的で、被験者、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合はその法定代理人に与えられる情報は、以下の条件をすべて満たさなければならない。
- (a) 被験者又はその法定代理人がその情報によって以下の事項を理解することができる。
- (i) 臨床試験の性質、目的、利益、影響、リスク及び不便さ
 - (ii) 自身の保護に関する被験者の権利及び保証、とりわけ参加を拒否する権利、並びに結果として損害を被ることなく、及び根拠を提供する必要なしに臨床試験からいつでも離脱する権利
 - (iii) 臨床試験が実施される条件(臨床試験への被験者の予定参加期間を含む)
 - (iv) 考えうる代替治療(臨床試験への被験者の参加が打ち切られた場合のフォローアップ措置を含む)
- (b) 常に非専門家にわかりやすく、簡潔で、明確にして関連性があり、理解可能である。
- (c) 関係加盟国の法律に従い適切な資格を有する治験チームのメンバーにより、事前のインタビューにおいて提供される。
- (d) 第 76 条 1 項にいう適切な被害補償制度についての情報を含む。
- (e) EU 試験番号及び第 6 項に従った臨床試験結果の利用可能性についての情報を含む。

3. 第 2 項にいう情報は書面で作成し、被験者、又は被験者がインフォームド・コンセントを与えられない場合にはその法定代理人に利用可能にする。
4. 第 2 項 c 号に述べるインタビューにおいては、特定の患者集団及び個人被験者の情報ニーズ並びに情報提供に用いる方法について特別の注意を払う。
5. 第 2 項 c 号に述べるインタビューにおいては、被験者が情報を理解したことが確認されなければならない。
6. 被験者には、臨床試験の結果の要約及び非専門家に理解可能な用語で示された要約が、第 37 条 4 項に従い、臨床試験の転帰に関わりなく、可能な限り当該要約が利用可能になった時に、第 81 条に述べる EU データベース(以下、「EU データベース」という)で利用可能になる旨が伝えられることとする。
7. 本規則は、インフォームド・コンセント同意能力を欠く者の署名及びその法定代理人の署名の両方を同意文書に付することを義務づける国内法の適用を妨げるものではない。
8. 本規則は、臨床試験に参加するために、法定代理人によるインフォームド・コンセントに加えて、自分の意見を持つこと及び与えられた情報を評価することのできる未成年者も同意することを義務づける国内法の適用を妨げるものではない。

第 30 条

集団試験(cluster trials)におけるインフォームド・コンセント

1. 臨床試験が加盟国 1 カ国だけで行われようとする場合、当該加盟国は、第 35 条の適用を妨げることなく、第 28 条 1 項 b、c 及び g 号、第 29 条 1 項、第 29 条 2 項 c 号、第 29 条 3、4 及び 5 項、第 31 条 1 項 a、b 及び c 号並びに第 32 条 1 項 a、b 及び c 号によらず、本条第 3 項に定めるすべての条件が満たされることを前提として、治験責任医師が本条第 2 項に定める簡略化した方法によってインフォームド・コンセントを得ることを認めることができる。
2. 第 3 項に定める条件を満たす臨床試験については、以下の条件がすべて満たされている場合には、インフォームド・コンセントが得られたものとみなす。
 - (a) 臨床試験に被験者を組み込む前に、プロトコルに規定する事柄に従い、第 29 条 2 項 a、b、d 及び e 号に基づき求められる情報が与えられ、並びに係る情報において、とりわけ被験者が結果的な損害を被ることなく臨床試験への参加を拒否し、又は臨床試験からいつでも離脱できる旨が明確にされている。
 - (b) 被験者候補は、情報を与えられた後に、臨床試験への参加に異議を唱えない。
3. 以下のすべての条件が満たされている場合には、第 2 項に定める簡略化した方法によってインフォームド・コンセントを得ることができる。
 - (a) 簡略化したインフォームド・コンセントの取得方法が、関係加盟国の国内法に反していない。
 - (b) 臨床試験の方法上、臨床試験において被験者個人ではなく被験者の集団を異なる治験薬に割り付けることが必要とされている。
 - (c) 臨床試験が低介入臨床研究であり、治験薬は販売承認の条件に従って使用される。
 - (d) 当該被験者の標準的治療以外に介入はない。
 - (e) プロトコルにおいて、簡略化した方法でインフォームド・コンセントを取得する理由が正当化されており、被験者に提供される情報の範囲及び情報提供の方法が明記されている。
4. 治験責任医師は、すべての拒否及び離脱を記録し、臨床試験への参加を拒否し又は臨床試験から離脱した被験者からは臨床試験のデータは収集されないことを確保する。

同意能力を欠く被験者に対する臨床試験

1. 同意能力を欠く被験者が、その機能不能の発現前にインフォームド・コンセントを与えていなかった、又は与えることを拒否していなかった場合、係る被験者に対する臨床試験は、第 28 条に定める条件に加えて、以下のすべての条件が満たされている場合にのみ実施することができる。
 - (a) 当該被験者の法定代理人の インフォームド・コンセントが得られている。
 - (b) 同意能力を欠く被験者が、本人の理解能力を考慮の上適切な方法によって第 29 条 2 項にいう情報を受け取っている。
 - (c) 同意能力を欠く被験者であって、自分の意見を持つこと及び第 29 条 2 項にいう情報を評価することのできる者による、臨床試験への参加を拒否し又は臨床試験からいつでも離脱することの明白な願望が、治験責任医師によって尊重される。
 - (d) 臨床試験への参加に直接関連する費用及び収入損失の補償を除き、被験者又はその法定代理人に対してインセンティブ又は金銭的誘因は与えられない。
 - (e) 同意能力を欠く被験者に関してその臨床試験が不可欠であり、インフォームド・コンセントを与えることのできる者に対する臨床試験又は他の研究方法においては、同等な有効性をもつデータが取得できない。
 - (f) 臨床試験が被験者の病状に直接関係する。
 - (g) 臨床試験への参加に対して以下のいずれかの結果を期待する科学的根拠がある。
 - (i) 同意能力を欠く被験者に対し、ともなうリスク及び負担を上回る直接の利益をもたらす。
 - (ii) 臨床試験が、被験者の患っている生命を脅かす又は身体を衰弱させる病状に直接関係し、係る臨床試験が当該の同意能力を欠く被験者の症状に対する標準的治療と比べて当該被験者にもたらすリスク及び負担が最小限である場合に、当該の同意能力を欠く被験者によって代表される集団に対し、一定の利益をもたらす。
2. 第 1 項 g 号(ii) は、臨床試験への参加がそのリスク及び負担を上回る直接の利益を被験者にもたらすことを期待する科学的根拠がない場合には、同意能力を欠く被験者に対する臨床試験の実施を禁止する、より厳しい国内規則の適用を妨げるものではない。
3. 被験者は、インフォームド・コンセントの手続にできる限り参加するものとする。

第32条**未成年者に対する臨床試験**

1. 未成年者に対する臨床試験は、第 28 条に定める条件に加えて、以下のすべての条件が満たされている場合にのみ実施することができる。
 - (a) 当該被験者の法定代理人の インフォームド・コンセントが得られている。
 - (b) 未成年者が、その年齢及び精神的成熟度に適応した方法により、治験責任医師又は治験チームのうち子供を扱う作業の訓練を受けた若しくは経験のあるメンバーから、第 29 条 2 項にいう情報を受け取っている。
 - (c) 自分の意見を持つこと及び第 29 条 2 項にいう情報を評価することのできる未成年者による、臨床試験への参加を拒否し又は臨床試験からいつでも離脱することの明白な願望が、治験責任医師によって尊重される。
 - (d) 臨床試験への参加に直接関連する費用及び収入損失の補償を除き、被験者又はその法定代理人に対してインセンティブ又は金銭的誘因は与えられない。
 - (e) 臨床試験は、未成年者にのみ発現する病状の治療を研究することを意図している、又は臨床試験は、インフォームド・コンセントを与えることのできる者に対する臨床試験若しくは他の研究方法で得たデータを未成年者に関してバリデーションするために不可欠である。
 - (f) 臨床試験は、当該未成年者の病状に直接関係する、又は未成年者に対してのみ実施できる性質のものである。
 - (g) 臨床試験への参加に対して以下のいずれかの結果を期待する科学的根拠がある。
 - (i) 未成年者に対し、ともなうリスク及び負担を上回る直接の利益をもたらす。

- (ii) 当該の未成年者によって代表される集団に一定の利益をもたらす、係る臨床試験が当該の未成年者の症状に対する標準的治療と比べて当該未成年者にもたらすリスク及び負担は最小限である。
2. 未成年者は、本人の年齢及び精神的成熟度に適応した方法により、インフォームド・コンセントの手続に参加するものとする。
3. 臨床試験の期間中に未成年者が関係加盟国の法律に定義するインフォームド・コンセントを与える法的能力のある年齢に達した場合、係る被験者が当該臨床試験への参加を継続する前に、本人の明確なインフォームド・コンセントを得なければならない。

第33条

妊婦又は授乳婦に対する臨床試験

妊婦又は授乳婦に対する臨床試験は、第28条に定める条件に加えて、以下のすべての条件が満たされている場合にのみ実施することができる。

- (a) 臨床試験は、当該の妊婦若しくは授乳婦又はその胚、胎児若しくは出産後の子に対し、ともなうリスク及び負担を上回る直接の利益をもたらす可能性がある。
- (b) 臨床試験は、当該の妊婦若しくは授乳婦又はその胚、胎児若しくは出産後の子に対し直接の利益がない場合には、以下のすべての条件が満たされた場合にのみ実施することができる。
- (i) 妊婦又は授乳婦ではない女性に対しては、同等の有効性のある臨床試験が実施できない。
- (ii) 当該の臨床試験は、妊婦、授乳婦若しくはその他生殖に関する女性又は他の胚、胎児若しくは子供に利益をもたらすことのできる結果の達成に貢献する。
- (iii) 当該の臨床試験は、当該の妊婦、授乳婦、その胚、胎児又は出産後の子に対し最小限のリスク及び負担しかもたらさない。
- (c) 研究が授乳婦に対して行われる場合、子供の健康に一切の悪影響が及ばないように注意を払う。
- (d) 臨床試験への参加に直接関連する費用及び収入損失の補償を除き、被験者に対してインセンティブ又は金銭的誘因は与えられない。

第34条

追加的国内措置

加盟国は、兵役に服する者、自由を奪われた者、裁判所の決定により臨床試験に参加できない者、又は養護施設に入所している者に関して、追加的措置を維持することができる。

第35条

緊急状態における臨床試験

1. 第28条1項b及びc号、第31条1項a及びb号並びに第32条1項a及びb号によらず、臨床試験に参加するためのインフォームド・コンセントを得ること及び臨床試験に関する情報を与えることは、臨床試験に当該被験者を組み込む決定の後に行うことができる。但し係る決定は、当該臨床試験のプロトコルに従って当該被験者に対する最初の介入時点で行い、以下のすべての条件が満たされていることを条件とする。
- (a) 突然の生命を脅かす病状又はその他の突然の重篤な病状に起因する状況の緊急性により、被験者が臨床試験に対する事前のインフォームド・コンセントを与えられず、及び臨床試験に関する事前の情報を受け取れない。
- (b) 臨床試験に被験者が参加することが、結果として被験者の苦痛を緩和し及び(若しくは)健康を改善する測定可能な健康関連の改善又は症状の診断をもたらす、被験者にとって臨床的に意味のある直接の利益を生む可能性があることを期待する科学的根拠がある。
- (c) 治療域の範囲内では、被験者の法定代理人にすべての事前の情報を提供し、係る法定代理人から事前のインフォームド・コンセントを得ることが不可能である。

- (d) 治験責任医師は、被験者が以前に臨床試験への参加に異議を唱えていたことを一切承知していないことを証明する。
- (e) 被験者の病状を理由として治療域の範囲内では被験者又はその法定代理人から事前のインフォームド・コンセントを得ること及び被験者又はその法定代理人に事前の情報を提供することが不可能であるとき、臨床試験に係る被験者の病状に直接関係し、尚且つ緊急状態においてのみ実施できる性質のものである。
- (f) 臨床試験は、被験者の症状の標準的治療に比較して、被験者にもたらすリスク及び負担が最小限である。
2. 第 1 項に基づく介入に続き、以下の要件に従って、臨床試験への被験者の参加を継続するために第 29 条に従ったインフォームド・コンセントを求め、臨床試験に関する情報が与えられることとする。
- (a) 同意能力を欠く被験者及び未成年者に関しては、治験責任医師が不当な遅滞なくその法定代理人にインフォームド・コンセントを求め、第 29 条 2 項にいう情報が被験者及びその法定代理人に可及的速やかに与えられる。
- (b) その他の被験者に関しては、治験責任医師が不当な遅滞なく被験者又はその法定代理人のいずれか早い方にインフォームド・コンセントを求め、第 29 条 2 項にいう情報が被験者又はその法定代理人のいずれか早い方に可及的速やかに与えられる。
- 本項 b 号において、インフォームド・コンセントを法定代理人から得た場合には、被験者がインフォームド・コンセントを与えることができるようになり次第、臨床試験への参加を継続するためのインフォームド・コンセントを被験者から得ることとする。
3. 被験者又は必要に応じてその法定代理人が同意を与えない場合、被験者又はその法定代理人には、臨床試験から得るデータの使用に反対する権利を有することを伝えることとする。

第 VI 章

臨床試験の開始、終了、一時中断及び早期終了

第 36 条

臨床試験の開始及び被験者募集の終了の通知

1. 治験依頼者は、各関係加盟国に対し、当該加盟国に関する臨床試験の開始について EU ポータルを通じて通知する。
- 係る通知は、当該加盟国に関する臨床試験の開始から 15 日以内に行うこととする。
2. 治験依頼者は、各関係加盟国に対し、当該加盟国に関する最初の被験者の最初の来院について EU ポータルを通じて通知する。
- 係る通知は、当該加盟国に関する最初の被験者の最初の来院から 15 日以内に行うこととする。
3. 治験依頼者は、各関係加盟国に対し、当該加盟国における臨床試験の被験者募集の終了について EU ポータルを通じて通知する。
- 係る通知は、被験者の募集の終了から 15 日以内に行うこととする。募集の再開の場合は、第 1 項が適用される。

第 37 条

臨床試験の終了、一時中断及び臨床試験の早期終了並びに結果の提出

1. 治験依頼者は各関係加盟国に対し、当該加盟国に関する臨床試験の終了について EU ポータルを通じて通知する。
- 係る通知は、当該加盟国に関する臨床試験の終了から 15 日以内に行うこととする。
2. 治験依頼者は各関係加盟国に対し、すべての関係加盟国における臨床試験の終了について EU ポータルを通じて通知する。

係る通知は、最後の関係加盟国における臨床試験の終了から 15 日以内に行うこととする。

3. 治験依頼者は、各関係加盟国に対し、すべての関係加盟国及び臨床試験が実施されていたすべての第三国における臨床試験の終了について EU ポータルを通じて通知する。

係る通知は、関係加盟国及び臨床試験が実施されていた第三国の最後の国における臨床試験の終了から 15 日以内に行うこととする。

4. 臨床試験の転帰に関わらず、すべての関係加盟国における臨床試験の終了から 1 年以内に、治験依頼者は臨床試験の結果の要約を EU データベースに提出する。係る要約の内容は、付属書 IV において規定する。

上述の要約には、非専門家に理解できる方法で書かれた要約を伴うこととする。係る要約の内容は、付属書 V において規定する。

ただし、プロトコルに詳述した科学的理由により、1 年以内に結果の要約の提出が不可能な場合には、結果の要約は利用可能になり次第提出する。この場合、プロトコルには結果を提出する時期を、根拠と併せて明記すること。

結果の要約に加えて、臨床試験を治験薬の販売承認の取得のために用いることを意図していた場合には、販売承認の申請者は、販売承認が付与された日、販売承認の付与手続が完了した日、又は販売承認の申請者が申請を撤回した日から 30 日以内に、治験総括報告書を EU データベースに提出する。

治験依頼者が生データを共有することを自主的に決める場合、欧州委員会は係るデータのフォーマット及び共有に関するガイドラインを作成する。

5. 治験依頼者は、各関係加盟国に対し、利益/リスク・バランスに影響しない理由によるすべての関係加盟国における臨床試験の一時中断について、EU ポータルを通じて通知する。

係る通知は、すべての関係加盟国における臨床試験の一時中断から 15 日以内に行い、係る行動の理由も併せて伝えることとする。

6. 第 5 項で述べる一時中断した臨床試験が再開する場合、治験依頼者は EU ポータルを通じて各関係加盟国に通知する。

係る通知は、一時中断された臨床試験がすべての関係加盟国で再開されてから 15 日以内に行うこととする。

7. 一時中断された臨床試験が 2 年以内に再開されない場合、この期間の満了日又は治験依頼者が臨床試験を再開しないことに決定した日のいずれか早い方を、当該臨床試験の終了日とみなす。臨床試験の早期終了の場合には、早期終了の日を当該臨床試験の終了日とみなす。

利益/リスク・バランスに影響しない理由による臨床試験の早期終了の場合、治験依頼者は EU ポータルを通じて、係る行動の理由及び必要に応じて被験者に対するフォローアップ措置を各関係加盟国に通知する。

8. 第 4 項の適用を妨げることなく、臨床試験のプロトコルが臨床試験の終了の前に中間データ解析日を規定し、臨床試験のそれぞれの結果が利用可能な場合には、中間データ解析日から 1 年以内に係る結果の要約を EU データベースに提出する。

第 38 条

被験者の安全性を理由とした治験依頼者による一時中断又は早期終了

1. 本規則において、利益/リスク・バランスの変更を理由とした臨床試験の一時中断又は早期終了は、EU ポータルを通じて関係加盟国に通知されることとする。

係る通知は、不当な遅滞なく、遅くとも一時中断又は早期終了の日から 15 日以内に行うこととする。通知には係る行動の理由を付し、フォローアップ措置を明記する。

2. 第 1 項にいう一時中断の後の臨床試験の再開は、第 III 章に規定する承認手続を条件とする実質的変更とみなす。

第 39 条

結果の要約及び非専門家向け要約の内容の更新

欧州委員会は、技術の進歩に適応するために、又は臨床試験の領域において EU 若しくは加盟国が関与する国際規則の進展を踏まえるために付属書 IV 及び V を改正することに関して、第 89 条に従い委任法令を採択する権限を与えられる。

第 VII 章

臨床試験に関連する安全性報告

第 40 条

安全性報告の電子データベース

1. 規則 (EC) No 726/2004 により設立された欧州医薬品庁 (以下、「医薬品庁」という) は、第 42 条及び 43 条に規定する報告のための電子データベースを立ち上げて維持する。係るデータベースは、規則 (EC) No 726/2004 第 24 条に述べるデータベース (以下、「Eudravigilance データベース」という) の 1 モジュールとなる。
2. 医薬品庁は加盟国と協力し、第 1 項にいうデータベースに治験依頼者が予期せぬ重篤な副作用の疑いを報告するための、標準的なウェブベースの体系的フォームを開発する。

第 41 条

治験責任医師から治験依頼者への有害事象及び重篤な有害事象の報告

1. 治験責任医師は、プロトコルにおいて安全性評価にとって重大と認定している有害事象又は検査所見の異常を記録及び文書化し、報告要件に従って、プロトコルに指定する期間内に治験依頼者に報告する。
2. 治験責任医師は、プロトコルに別段の規定がない限り、すべての有害事象を記録し文書化する。治験責任医師は、プロトコルに別段の規定がない限り、自らが臨床試験において治療した被験者に発現したすべての重篤な有害事象について治験依頼者に報告する。

治験責任医師は、重篤な有害事象が発現したときは不当な遅滞なく、遅くとも当該事象について知ってから 24 時間以内に治験依頼者にこれを報告する。ただし、プロトコルにおいて、特定の重篤な有害事象については迅速報告を不要とすることが規定されている場合はこの限りではない。該当する場合には、治験依頼者が重篤な有害事象が臨床試験の利益/リスク・バランスに影響を与えたかどうかを評価できるようにするために、治験責任医師は治験依頼者にフォローアップ報告を送る。

3. 治験依頼者は、治験責任医師より報告を受けたすべての有害事象を詳細な記録に残す。
4. 治験責任医師が、自らが治療した被験者に臨床試験の終了後に治験薬との因果関係の疑われる重篤な有害事象が発現したことを知ったときは、治験責任医師は不当な遅滞なく、当該の重篤な有害事象を治験依頼者に報告する。

第 42 条

治験依頼者から医薬品庁への予期せぬ重篤な副作用の疑いの報告

1. 1 カ国以上の加盟国で行われる臨床試験の治験依頼者は、以下の予期せぬ重篤な副作用の疑いについてのすべての関連情報を、第 40 条 1 項にいうデータベースに電子的に遅滞なく報告する。
 - (a) 当該臨床試験において発現した、治験薬に対するすべての予期せぬ重篤な副作用の疑い。当該の予期せぬ重篤な副作用の疑いが発現した臨床試験実施施設が EU 内であるか第三国内であるかは問わない。
 - (b) 臨床試験のスポンサーが以下のいずれかに該当する場合に、調査対象の剤形、力価又は適応に関わりなく、当該臨床試験で使用した治験薬中の同じ有効成分に関連し、第三国でのみ実施されていた臨床試験で発現したすべての予期せぬ重篤な副作用の疑い。
 - (i) 当該治験依頼者

- (ii) 別のスポンサーであつて、当該臨床試験の治験依頼者と同じ親会社の一部である、又は正式な契約に基づいて当該臨床試験の治験依頼者と共同で医薬品を開発している者。この目的において、将来の潜在的な販売承認保持者に治験薬又は安全性の問題に関する情報を提供することは、共同開発とはみなされない。
 - (c) 臨床試験のいずれかの被験者に発現した、治験薬に対するすべての予期せぬ重篤な副作用の疑いであつて、臨床試験の終了後に治験依頼者が確認し又は知ることになったもの。
2. 治験依頼者が医薬品庁に予期せぬ重篤な副作用の疑いを報告するための期間は、副作用の重篤性を考慮の上、以下のとおりとする。
- (a) 致命的又は生命を脅かす予期せぬ重篤な副作用の疑いの場合、可及的速やかに、且つかかる場合においても治験依頼者が当該副作用について知ってから 7 日以内
 - (b) 非致命的又は生命を脅かすことはない予期せぬ重篤な副作用の疑いの場合、治験依頼者が当該副作用について知ってから 15 日以内。
 - (c) 当初は非致命的又は生命を脅かすことはないと思なされていたが、致命的又は生命を脅かすことが判明した予期せぬ重篤な副作用の疑いの場合、可及的速やかに、且つかかる場合においても当該副作用が致命的又は生命を脅かすものであることを治験依頼者が知ってから 7 日以内。

適時の報告を確保するために必要な場合には、治験依頼者は付属書 III セクション 2.4 に従い、ひとまず当初は不完全な報告を提出し、追って完全な報告書を提出することができる。

3. 資源不足により、治験依頼者が第 40 条 1 項にいうデータベースに報告する可能性がなく、係る治験依頼者が関係加盟国の合意を得ている場合、治験依頼者は予期せぬ重篤な副作用の疑いの発現した加盟国に報告することができる。係る加盟国は、係る予期せぬ重篤な副作用の疑いについて本条第 1 項に従って報告する。

第 43 条

治験依頼者から医薬品庁への年次報告

1. プラセボ以外の治験薬に関して、治験依頼者は、自らが治験依頼者となっている臨床試験で使用する各治験薬の安全性に関する報告書を、第 40 条 1 項にいうデータベースを通じて年 1 回医薬品庁に提出する。
2. 1 種類以上の治験薬の使用をともなう臨床試験の場合、プロトコルに規定されている場合には、治験依頼者は係る臨床試験で使用したすべての治験薬に関する単一の安全性報告書を提出する。
3. 第 1 項にいう年次報告書は、匿名化した集計データのみを記載するものとする。
4. 第 1 項にいう義務は、本規則に従った臨床試験の最初の承認を以て開始する。係る義務は、治験依頼者が治験薬を用いて実施する最後の臨床試験の終了を以て終了する。

第 44 条

加盟国による評価

1. 医薬品庁は、第 42 条及び 43 条に従って報告された情報を、電子的手段により関係加盟国に送付する。
2. 加盟国は、第 42 条及び 43 条に従って報告された情報の評価に際して協力する。係る実施法令は、第 88 条 2 項にいう検証手順に従って採択されることとする。
3. 関係加盟国の法律に規定されている場合、担当の倫理委員会は第 1 項及び 2 項にいう情報の評価に関与する。

第 45 条

技術的観点

第 41～44 条に従った安全性報告についての技術的観点は付属書 III に示している。被験者の保護のレベルを高めるために必要な場合には、欧州委員会は、以下のいずれかの目的により付属書 III を改正することに関して、第 89 条に従い委任法令を採択する権限を与えられる。

- (a) 医薬品の安全性に関する情報を向上させる。

- (b) 技術要件を技術の進歩に適応させる。
- (c) 臨床試験における安全性要件の分野において、EU 又は加盟国が参加する機関による支持を受ける国際的な規制の進展を踏まえる。

第46条

補助薬に関する報告

補助薬に関する安全性報告は、指令 2001/83/EC 第 IX 編第 3 章に従って行う。

第 VIII 章

臨床試験の実施、治験依頼者による監督、研修及び経験、補助医薬品

第47条

プロトコル及び GCP の遵守

臨床試験の治験依頼者及び治験責任医師は、当該臨床試験がプロトコル及び GCP の原則に従って実施されることを確保する。

他の EU 法の規定又は欧州委員会のガイドラインの適用を妨げることなく、治験依頼者及び治験責任医師は、プロトコルを作成する際並びに本規則及びプロトコルを適用する際に、品質基準及び GCP に関する ICH ガイドラインについても適切に考慮することとする。

欧州委員会は、第 2 段落にいう GCP に関する詳細な ICH ガイドラインを公開する。

第48条

モニタリング

被験者の権利、安全性及び福祉が保護され、報告されたデータが信頼性と頑健性を備え、並びに臨床試験の実施が本規則の要件に従っていることを検証するために、治験依頼者は臨床試験の実施を適切にモニタリングする。モニタリングの範囲及び性質は、当該臨床試験の以下の特性を含むすべての特性を考慮した評価に基づき、治験依頼者が決定する。

- (a) 臨床試験が低介入臨床研究であるかどうか
- (b) 臨床試験の目的及び方法
- (c) 通常の臨床診療からの介入の逸脱の程度

第49条

臨床試験の実施に関与する個人の適格性

治験責任医師は、国内法の定義する医師、又は関係加盟国において患者のケアに必要な科学的知識及び経験を有するとして治験責任医師の資格を有すると認められている職に就く者とする。

上記以外で臨床試験の実施に関与する者は、教育、研修及び経験により自らの責務の遂行に適した資格を有していることとする。

第50条

臨床試験実施施設の適格性

臨床試験を実施する施設は、本規則の要件を遵守した臨床試験の実施に適していることとする。

第51条

治験薬のトレーサビリティ、保管、返却及び廃棄

1. 治験薬は追跡可能(トレーサブル)でなければならない。治験薬は、とりわけ当該治験薬が承認治験薬かどうか及び臨床試験が低介入臨床研究かどうかを考慮の上、被験者の安全性並びに臨床試験で得られるデータの信頼性及び頑健性を確保するために適切かつ釣り合ったレベルで保管し、返却し及び(又は)破棄することとする。

第 1 段落は、未承認補助薬にも適用される。

2. 第 1 項にいう医薬品のトレーサビリティ、保管、返却及び廃棄に関する関連情報は、申請資料に含めることとする。

第 52 条**重大な違反の報告**

1. 治験依頼者は、本規則又は違反時に適用されていたバージョンのプロトコルの重大な違反について、不当な遅滞なく、遅くとも当該違反を知ってから 7 日以内に、EU ポータルを通じて関係加盟国に通知する。

2. 本条において、「重大な違反」とは、被験者の安全及び権利又は臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性に対し、かなりの程度影響を与える可能性のある違反をいう。

第 53 条**被験者の安全性に関するその他の報告義務**

1. 治験依頼者は、臨床試験の利益／リスク・バランスに影響するすべての予期せぬ事象であって、第 42 条にいう予期せぬ重篤な副作用の疑いはないものについて、EU ポータルを通じて関係加盟国に通知する。係る通知は、不当な遅滞なく、遅くとも治験依頼者が係る事象について知ってから 15 日以内に行うこととする。

2. 治験依頼者は、臨床試験に関する第三国の当局のすべての査察報告書を、EU ポータルを通じて関係加盟国に提出する。関係加盟国から要請を受けたときは、治験依頼者は要請において指示された EU 公用語による翻訳版の報告書またはその要約を提出する。

第 54 条**緊急安全策**

1. 予期せぬ事象が利益／リスク・バランスに重大な影響をあたえそうな場合、治験依頼者及び治験責任医師は被験者を保護するために適切な緊急安全策を講ずることとする。

2. 治験依頼者は、当該の事象及び高じた対策について、EU ポータルを通じて関係加盟国に通知する。

係る通知は、不当な遅滞なく、遅くとも対策が講じられた日から 7 日以内に行うこととする。

3. 本条は、第 III 章及び第 VII 章の適用を妨げるものではない。

第 55 条**治験薬概要書**

1. 治験依頼者は、治験責任医師に治験薬概要書を提供する。

2. 治験薬概要書は、新たに関連する安全性情報が入手可能になった場合には更新され、少なくとも年 1 回は治験依頼者による審査を受けることとする。

第 56 条

情報の記録、処理、取扱い及び保管

1. すべての臨床試験情報は、治験依頼者又は治験責任医師によって、個人データ保護に関する適用法に従い、記録及び被験者の個人データの機密保持が維持されつつ、正確な報告、解釈及び検証ができるような方法で記録、処理、取扱い及び保管されることとする。
2. とりわけ処理にネットワークを介した伝送がともなう場合に、不正又は違法なアクセス、開示、流布、改変若しくは破棄又は不慮の損失から情報及び処理された個人データを保護するために、適切な技術的及び組織的な対策を実施することとする。

第 57 条

臨床試験マスターファイル

治験依頼者及び治験責任医師は、臨床試験マスターファイルを残すこととする。臨床試験マスターファイルには、臨床試験に関する基本的書類として、臨床試験のすべての特性（とりわけ、臨床試験が低介入臨床試験かどうかを含む）を考慮の上、臨床試験の実施及び得られたデータの品質の検証を可能にする書類を常に含むこととする。臨床試験マスターファイルは、加盟国が容易に入手することができ、要請に応じて直接アクセスできるものとする。

臨床試験マスターファイルは、治験責任医師及び治験依頼者の責任の性質が異なることを以て正当な理由とできる場合には、作成者が治験責任医師と治験依頼者とは内容が異なる場合もある。

第 58 条

臨床試験マスターファイルの保存

他の EU 法がより長い期間を義務づけていない限り、治験依頼者及び治験責任医師は、臨床試験マスターファイルの内容を臨床試験の終了後最低 25 年間アーカイブに保存する。ただし、被験者の医療ファイルは国内法に従って保存する。

臨床試験マスターファイルの内容は、所轄官庁が要請すれば容易に入手可能でアクセスできるような方法によってアーカイブに保存することとする。

臨床試験マスターファイルの内容の所有権を移転する場合は、必ず文書に記録する。新たな所有者は、本条に定める責任を負うこととする。

治験依頼者は、その組織内の個人をアーカイブの責任者として指名する。アーカイブにアクセスできるのは係る個人に制限される。

臨床試験マスターファイルの内容の保存に用いるメディアは、第 1 段落に示す期間を通じて内容が完全且つ判読可能な状態で維持されるものとする。

臨床試験マスターファイルの内容の改変は、追跡可能でなければならない。

第 59 条

補助薬

1. 臨床試験には承認補助薬のみを使用することができる。
2. 承認補助薬が EU 内で入手可能でない場合、又は治験依頼者が承認補助薬を使用することを合理的に望めない場合には、第 1 項は適用されない。プロトコルにおいて、この趣旨での根拠を示すこととする。
3. 加盟国は、第 2 項に従って臨床試験で使用する目的で、未承認補助薬が自国テリトリーに入ることができることを確保する。

第 IX 章

治験薬及び補助薬の製造及び輸入**第60条****本章の適用範囲**

本章は、治験薬及び補助薬の製造及び輸入に適用される。

第61条**製造及び輸入の承認**

1. EUにおける治験薬の製造及び輸入は、承認を得ることが条件となる。
2. 第1項にいう承認を取得するために、申請者は以下の要件を満たさなければならない。
 - (a) 申請者は、製造又は輸入のために、本規則に定める要件に適合し、自由に使える適切かつ十分な建物、技術的設備および管理施設を有している。
 - (b) 申請者は、指令 2001/83/EC 第 49 条 2 項及び 3 項に定める資格条件を満たす有資格者(以下、「有資格者」という)少なくとも 1 人の勤務を永続的かつ継続的に確保している。
3. 申請者は、承認申請において、製造し若しくは輸入する治験薬の種類及び剤形、製造若しくは輸入業務、該当する場合は製造工程、治験薬が製造される予定の製造施設、又は輸入される予定の EU 内の施設、並びに有資格者に関する詳細情報を明記する。
4. 第1項にいう承認については、指令 2001/83/EC 第 42～45 条及び第 46 条 3 号が準用される。
5. 第1項は以下のプロセスにはいずれも適用されない。
 - (a) 再表示又は再包装——係るプロセスが病院、医療センター又はクリニックにおいて、薬剤師又は関係加盟国において係るプロセスの実施を法的に許可された者によって実施される場合であって、尚且つ当該治験薬が同一加盟国内で同一の臨床試験に参加する病院、医療センター又はクリニックにおいてのみ使用されることが意図されている場合。
 - (b) 診断治験薬として使用する放射性医薬品の調製——係るプロセスが病院、医療センター又はクリニックにおいて、薬剤師又は関係加盟国において係るプロセスの実施を法的に許可された者によって実施される場合であって、尚且つ当該治験薬が同一加盟国内で同一の臨床試験に参加する病院、医療センター又はクリニックにおいてのみ使用されることが意図されている場合。
 - (c) 治験薬として使用するための指令 2001/83/EC 第 3 条 1 及び 2 号にいう医薬品の調製——係るプロセスが病院、医療センター又はクリニックにおいて、薬剤師又は関係加盟国において係るプロセスの実施を法的に許可された者によって実施される場合であって、尚且つ当該治験薬が同一加盟国内で同一の臨床試験に参加する病院、医療センター又はクリニックにおいてのみ使用されることが意図されている場合。
6. 加盟国は、第 5 項に定めるプロセスに対し、被験者の安全性並びに臨床試験で得られるデータの信頼性及び頑健性を確保するための適切かつ釣り合ったレベルの要件を課すこととする。加盟国は、係るプロセスに対して定期的な査察を行う。

第62条**有資格者の責任**

1. 有資格者は、EU 内で製造され又は EU に輸入された治験薬の各バッチが第 63 条に定める要件を遵守していることを確保し、係る要件が満たされていることを認証する。
2. 第1項にいう認証は、関係加盟国の要請に応じて治験依頼者によって提供されることとする。

第63条**製造及び輸入**

1. 治験薬は、被験者の安全性及び臨床試験において得られる臨床データの信頼性と頑健性を守るために、係る医薬品の品質を確保する製造基準(「GMP」)を適用することによって製造されることとする。欧州委員会は、被験者の安全性又はデータの信頼性と頑健性、技術の進歩、及び EU 又は加盟国が関与する国際規則の進展を考慮の上、治験薬の品質を確保するために GMP の原則及びガイドライン並びに査察の詳細な取決めを指定する目的で、第 89 条に従い委任法令を採択する権限を与えられる。

さらには、欧州委員会は GMP の原則に沿って詳細なガイドラインを採択して公表し、技術及び科学の進歩を踏まえて必要に応じてこれを改訂する。

2. 第 1 項は、第 61 条 5 項にいうプロセスには適用されない。

3. EU に輸入される治験薬は、少なくとも第 1 項に基づいて定められる品質基準と同等の品質基準を適用して製造されるものでなければならない。

4. 加盟国は、査察によって本条の要件の遵守を確保する。

第 64 条

承認治験薬の変更

第 61、62 及び 63 条の規定は、承認済みの治験薬に対し販売承認の対象ではない変更が行われる場合に、その変更に関してのみ承認済み治験薬に適用される。

第 65 条

補助薬の製造

補助薬が承認されていない場合、又は承認補助薬が変更され、係る変更が販売承認の対象になっていない場合には、適切な品質を確保するために、補助薬は第 63 条 1 項にいう GMP 又は少なくとも同等の基準に従って製造されていなければならない。

第 X 章

表示

第 66 条

未承認治験薬及び未承認補助薬

1. 未承認治験薬及び未承認補助薬の外包装及び直接包装には、以下の情報が表示されることとする。

- (a) 臨床試験の連絡先又は臨床試験の関係者を特定する情報
- (b) 臨床試験を識別する情報
- (c) 医薬品を識別する情報
- (d) 医薬品の使用に関する情報

2. 外包装及び直接包装に表示される情報は、臨床試験のデザイン、該製品が治験薬なのか補助薬なのか、並びに特殊な特性を有する製品なのかどうかを踏まえた上で、被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性を確保するものでなければならない。

外包装及び直接包装に表示される情報は、はっきりと判読できるものでなければならない。

外包装及び直接包装に表示すべき情報のリストは、付属書 VI に示している。

第 67 条

承認治験薬及び承認補助薬

1. 承認治験薬及び承認補助薬は、以下のいずれかによってラベル表示することとする。

(a) 第 66 条 1 項に従う。

(b) 指令 2001/83/EC 第 V 編に従う。

2. 第 1 項 b 号にも関わらず、被験者の安全性又は臨床試験で得られるデータの信頼性及び頑健性を確保するために、プロトコルに規定する臨床試験の特殊な状況によって必要な場合には、臨床試験及び連絡先の識別に関する追加の詳細を、承認治験薬の外包装及び直接包装に表示する。外包装及び直接包装に表示する係る追加の詳細のリストは、付属書 VI のセクション C に示している。

第 68 条

医療診断用の治験薬又は補助薬として使用する放射性医薬品

第 66 条及び 67 条は、診断用治験薬又は診断用補助薬として使用する放射性医薬品には適用されない。

第 1 段落にいう製品には、被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性を確保するために、適切にラベル表示する。

第 69 条

言語

ラベルに表示する情報の言語は、関係加盟国が決定する。医薬品は複数言語によりラベル表示することができる。

第 70 条

委任法令

欧州委員会は、被験者の安全性並びに臨床試験で得られるデータの信頼性及び頑健性を確保するため、又は技術的進歩を考慮に入れるために付属書 VI を改正することに関して、第 89 条に従い委任法令を採択する権限を与えられる。

第 XI 章

治験依頼者及び治験責任医師

第 71 条

治験依頼者

臨床試験には、1 又は複数の治験依頼者が存在する。

治験依頼者は、書面による契約において、その責務の一部又は全部を個人、企業、機関又は団体に委任することができる。係る委任は、とりわけ被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性に関して、治験依頼者の責任に影響を与えるものではない。

治験責任医師と治験依頼者は同一人物が務めることができる。

第 72 条

共同スポンサー

1. 第 74 条の適用を妨げることなく、臨床試験に複数の治験依頼者がいる場合には、係る治験依頼者が別段の書面による契約で各自の責任を規定しない限り、本規則に定める治験依頼者の責任をすべての治験依頼者が負うものとする。契約において、ある責任についての治験依頼者に帰属するのかを明記していない場合には、係る責任はすべての治験依頼者が負うものとする。

2. 第 1 項によらず、治験依頼者は以下を確定する共同責任を負うものとする。
 - (a) 第 II 章及び III 章に定める承認手続において治験依頼者の義務を遵守する責任を負う治験依頼者
 - (b) 被験者、治験責任医師又は関係加盟国からの臨床試験に関するすべての質問を受け付け、それに対して答えを提供する連絡窓口を担当する治験依頼者
 - (c) 第 77 条に従って対策を実施する責任を負う治験依頼者

第 73 条

主席治験責任医師

主席治験責任医師は、臨床試験実施施設において臨床試験が本規則の要件を遵守することを確保する。

主席治験責任医師は、当該臨床試験実施施設における被験者の安全性並びに臨床試験で得るデータの信頼性及び頑健性を損ねない方法で、治験責任医師チームのメンバー間に仕事を割り当てる。

第 74 条

EU における治験依頼者の法定代理人

1. 臨床試験の治験依頼者が EU 内で設立されていない場合、係る治験依頼者は、その法定代理人として自然人又は法人が EU 内で設立されていることを確保することとする。係る法定代理人は、本規則に基づく治験依頼者の義務への遵守を確保する責任を負い、本規則に規定する治験依頼者とのすべての連絡の受取人となる。係る法定代理人への連絡は、治験依頼者への連絡とみなされる。
2. 加盟国は、自国テリトリーのみで、又は自国テリトリー及び第三国のテリトリーのみで実施される臨床試験に関して、第 1 項を適用しないことを選択できる。ただしその場合加盟国は、治験依頼者が当該臨床試験に関して、本規則に定める治験依頼者とのすべての連絡の受取人となる連絡窓口を当該加盟国テリトリー内に少なくとも 1 人確定することを確保することを条件とする。
3. 複数の加盟国で実施される臨床試験に関しては、係るすべての加盟国は第 1 項を適用しないことを選択できる。ただしその場合加盟国は、治験依頼者が当該臨床試験に関して、本規則に定める治験依頼者とのすべての連絡の受取人となる連絡窓口を当該加盟国テリトリー内に少なくとも 1 人確定することを確保することを条件とする。

第 75 条

責任

本章は、治験依頼者、治験責任医師又は治験依頼者が責務を委任した者の民事及び刑事責任には影響しない。

第 XII 章

損害の補償

第 76 条

損害の補償

1. 加盟国は、自国テリトリーで実施された臨床試験への参加に起因して被験者が被った損害に対し、保険、保証又は同様の取決め形式により、その目的に相当し且つリスクの性質及び範囲に適した補償制度が整備されていることを確保する。
2. 治験依頼者及び治験責任医師は、臨床試験が実施される関係加盟国に適した形式において、第 1 項にいう制度を利用する。
3. 加盟国は、自国のテリトリーにおける低介入臨床試験のプロトコルに従った治験薬の使用に起因して被験者が被る可能性のある損害が、すでに実施されている適用可能な補償制度の対象となっている場合には、当該臨床試験の

治験依頼者に対して第 1 項にいう制度の追加利用を要求してはならない。

第 XIII 章

加盟国及び EU の査察による監督並びに管理

第 77 条

加盟国の講じる是正措置

1. 関係加盟国は、本規則に定める要件が満たされなくなっていると考える正当な理由を有する場合には、自国テリトリーにおいて以下の措置を講じることができる。
 - (a) 臨床試験の承認の取り消し
 - (b) 臨床試験の中断
 - (c) 治験依頼者に対する臨床試験のいずれかの観点の変更要求
2. 関係加盟国は、第 1 項に述べる措置のいずれかを講じる前に、緊急行動が必要な場合を除き、治験依頼者及び(又は)治験責任医師の意見を求める。係る意見は 7 日以内に提供することとする。
3. 関係加盟国は、第 1 項にいう措置を講じた直後に、EU ポータルを通じてすべての関係加盟国にその旨を通知する。
4. 各関係加盟国は、第 1 項にいう措置のいずれかを講じる前に、他の関係加盟国に相談することができる。

第 78 条

加盟国による査察

1. 加盟国は、本規則に準じて監督を行うために査察を実行する査察官を指名する。加盟国は、係る査察官が適切に資格を有し研修を受けていることを確保する。
2. 査察は、査察が行われる加盟国の責任において実施される。
3. 複数の関係加盟国で実施される 1 又は複数の臨床試験に関して、ある関係加盟国が自国テリトリー又は第三国において査察を行おうとする場合、その意向を他の関係加盟国、欧州委員会及び医薬品庁に EU ポータルを通じて通知し、査察後にわかった結果についても知らせる。
4. 査察料が生じる場合には、非営利の治験依頼者はこれを免除されることができる。
5. 利用可能な資源を効率的に使用し、重複を避けるために、医薬品庁は、加盟国及び第三国で実施される査察並びに規則 (EC) No 726/2004 に基づく販売承認申請の枠組内で実施される査察に関して、関係加盟国間の協力を調整する。
6. 査察を受けて、当該査察の実施責任を負っていた加盟国は、査察報告書を作成する。係る加盟国は、査察を受けた主体及び当該臨床試験の治験依頼者に査察報告書が利用できるようにするとともに、EU ポータルを通じて査察報告書を提出する。
7. 欧州委員会は、実施法令によって、査察手続の詳細な取決め(査察官の資格及び研修要件を含む)を指定する。係る実施法令は、第 88 条 2 項にいう検証手順に従って採択することとする。

第 79 条

EU による管理

1. 欧州委員会は、以下のことを検証するために管理を行うことができる。
 - (a) 加盟国が本規則への遵守を正しく監督しているかどうか。

- (b) EU 域外で実施される臨床試験に適用される規制システムが、指令 2001/83/EC 付属書 I の概要及び一般原則第 8 号の遵守を確保しているかどうか。
- (c) EU 域外で実施される臨床試験に適用される規制システムが、本規則第 25 条 5 項の遵守を確保しているかどうか。
2. 第 1 項 a 号にいう EU による管理は、関係加盟国との協力によって取り仕切ることとする。

欧州委員会は、第 1 項 b 及び c 号にいう EU による管理のためのプログラムを、加盟国と協力して作成する。

欧州委員会は、実施された EU による各管理の結果の所見について報告する。係る報告には、必要に応じて勧告を盛り込むこととする。欧州委員会は、EU ポータルを通じて係る報告を提出する。

第 XIV 章

IT 基盤

第 80 条

EU ポータル

医薬品庁は、加盟国及び欧州委員会と連携して、本規則に従った臨床試験関連のデータ及び情報を提出する単一の窓口として、EU レベルのポータルを立ち上げて維持することとする。EU ポータルは、不必要な作業を避けられるように技術的に進んだ使いやすしいものでなければならない。

EU ポータルを通じて提出されたデータ及び情報は、EU データベースに保存される。

第 81 条

EU データベース

1. 医薬品庁は、加盟国及び欧州委員会と連携して、EU レベルで EU データベースを立ち上げて維持することとする。医薬品庁は EU データベースの管理者とされ、EU データベースと EudraCT 及び Eudravigilance データベースとの不必要な重複を回避する責任を負う。

EU データベースは、本規則に従って提出されたデータ及び情報を収録する。

EU データベースは、臨床試験ごとに独自の EU 試験番号を付して識別する。治験依頼者は、その後の当該臨床試験に関する提出又は当該臨床試験への参照に際しては、この EU 試験番号を参照する。

2. EU データベースは、本規則の適用に必要な範囲において関係加盟国の所轄官庁間の協力を可能にするため及び特定の臨床試験を検索するために設置される。また、治験依頼者と関係加盟国との連絡を容易にするとともに、治験依頼者が臨床試験又は実質の変更に対する以前の承認申請の提出を参照することも可能にするものとする。さらにまた、EU の市民が医薬品についての臨床情報にアクセスすることも可能にするものとする。こうした目的のために、EU データベースのすべてのデータは容易に検索可能なフォーマットで保有し、すべての関連データは EU 試験番号によってグループにまとめ、並びにハイパーリンクを設定して EU データベースと医薬品庁の管理する他のデータベースに保有される関連データ及び文書をリンクさせてつなげるようにする。

3. EU 内での販売承認のない医薬品及び EU 内で医薬品の一部として承認されていない物質に関するすべてのデータを、Medicinal Product Dictionary (医薬品辞書、Eudravigilance データベースに収録) に記録し及び提出することは、係る辞書の維持に必要であり、EU データベースは係る記録及び提出を支援する。この趣旨及び治験依頼者による以前の申請の相互参照を可能にするために、販売承認のないすべての医薬品に EU 医薬品番号を発行するとともに、EU 内で医薬品の一部としてかつて承認されたことのない新たな有効成分ごとに、EU 有効成分コードを発行することとする。この作業は、本規則に従って提出する、当該医薬品又は有効成分を用いる最初の臨床試験の承認申請の前又は最中に行う。係る番号は、臨床試験及び実質の変更のその後のすべての申請において言及することとする。

第 1 段落に従って提出され、医薬品及び有効成分を記述するデータは、医薬品及び有効成分の識別に関する EU 基準及び国際基準に適合していることとする。すでに EU 内で販売承認を得ている治験薬及び(又は) EU 内で販売承認を得ている医薬品の一部である有効成分を臨床試験で使用しようとする場合、当該製品及び有効成分の番号を当該臨床試験の申請に参照として示すこととする。

4. EU データベースは公的にアクセス可能にする。ただし、収録されるデータ及び情報の全部又は一部について以

下のいずれかの理由により機密保持が正当化される場合を除く。

- (a) 規則(EC) No 45/2001 に従った個人データの保護。
 - (b) とりわけ当該医薬品の販売承認の状況を考慮した上での、企業秘密情報の保護。ただし、開示することにそれを上回る公益性がある場合を除く。
 - (c) 評価報告書の作成に関連した加盟国間の秘密通信の保護。
 - (d) 臨床試験の実施に対する加盟国による効果的監督の確保。
5. 第 4 項の適用を妨げることなく、開示することにそれを上回る公益性がない限り、申請資料に含まれるデータは臨床試験に関する決定がくだされる前に公的にアクセス可能にしてはならない。
6. EU データベースは、第 2 項の目的に必要な限りにおいてのみ、個人データを収録するものとする。
7. 被験者の個人データは公的にアクセス可能にしてはならない。
8. EU データベースのユーザーインターフェースは、EU のすべての公用語で利用可能なものにする。
9. 治験依頼者は、臨床試験に対して実質的変更ではないが関係加盟国による臨床試験の監督に関連する変更があった場合は必ず、EU データベースにおいて係る変更に関する情報を永続的に更新する。
10. 医薬品庁、欧州委員会及び加盟国は、規則(EC) No 45/2001 及び指令 95/46/EC を実施する国内データ保護法令にそれぞれ従い、データ主体が情報、アクセス、修正及び異議申立てへの権利を有効に行使できることを確保する。医薬品庁、欧州委員会及び加盟国は、データ主体が本人に関するデータにアクセスする権利及び不正確若しくは不完全なデータを修正させ又は消去させる権利を有効に行使できることを確保する。医薬品庁、欧州委員会及び加盟国は、それぞれの責任の範囲内で、不正確かつ不当に処理されたデータが適用法に従って削除されることを確保する。修正及び削除は、可及的速やかに、遅くともデータ主体から要請があつてから 60 日以内に行うこととする。

第 82 条

EU ポータル及び EU データベースの機能性

1. 医薬品庁は、加盟国及び欧州委員会と連携して、EU ポータル及び EU データベースの機能仕様書とその実施のタイムフレームと併せて作成する。
2. 医薬品庁の管理委員会は、独立した監査報告書に基づき、EU ポータル及び EU データベースが完全に機能しシステムが第 1 項に基づき作成した機能仕様を満たしたことを確認したら、欧州委員会にその旨を通知する。
3. 欧州委員会は、第 2 項にいう条件が満たされたことに納得したら、EU 官報にその旨の通知を公表する。

第 XV 章

加盟国間の協力

第 83 条

各国の連絡窓口

1. 各加盟国は、第 II 章及び III 章に定める手続の機能を円滑化するために、国内に 1 つの連絡窓口を指定する。
2. 各加盟国は、第 1 項にいう連絡窓口を欧州委員会に伝える。欧州委員会は、各国の連絡窓口のリストを公表する。

第 84 条

医薬品庁及び欧州委員会による支援

医薬品庁は、本規則の実施に際して得た経験に従って EU ポータル及び EU データベースを維持し及び更新することによって、本規則第 II 章及び III 章に定める承認手続の枠組において、加盟国の協力が機能するよう支援する。

欧州委員会は、第 44 条 2 項にいう加盟国の協力が機能するよう支援する。

第 85 条

臨床試験調整・助言グループ

1. 第 83 条にいう各国連絡窓口で構成される臨床試験調整・助言グループ (CTAG) を設置する。
2. CTAG は以下の務めを担う。
 - (a) 本規則の実施に関して得た経験について、加盟国と欧州委員会の情報交換を支援する。
 - (b) 欧州委員会による第 84 条第 2 項にいう支援の提供を補助する。
 - (c) 報告加盟国の選択基準に関する勧告を作成する。
3. CTAG の議長は欧州委員会の代表者が務める。
4. CTAG は定期的に会合を開き、尚且つ状況によって必要が報じたときはいつでも欧州委員会又は加盟国の要請に応じて会合を開く。会合の議題項目は、欧州委員会又は加盟国の要請により設定する。
5. 事務局は欧州委員会が提供する。
6. CTAG はその手続規則を策定する。係る手続規則は公表する。

第 XVI 章

料金

第 86 条

一般原則

本規則は、加盟国が本規則に定める活動に対して料金を課す可能性を妨げるものではない。ただし係る料金のレベルは、透明な方法により、費用回収の原則に基づいて設定されることを条件とする。加盟国は、非営利の臨床試験に対しては減額した料金を設定することができる。

第 87 条

加盟国及び活動単位の支払い

加盟国は、第 II 章及び III 章にいう評価に対して、この評価に関与する異なる機関に多重の支払いを求めてはならない。

第 XVII 章

実施法令及び委任法令

第 88 条

委員会の手続

1. 欧州委員会は、指令 2001/83/EC によって設置された人用医薬品に関する常任委員会による補助を受ける。同委員会は、規則 (EU) No 182/2011 の意義の範囲内における委員会となる。
2. 本項が参照される場合、規則 (EU) No 182/2011 第 5 条が適用される。

常任委員会が意見を述べない場合、欧州委員会は実施法草案を採択してはならず、規則 (EU) No 182/2011 第 5 条 4 項第 3 段落が適用される。

第 89 条

委任の行使

1. 本条に定める条件に従い、委任法令を採択する権限は欧州委員会に付与される。
2. 第 27 条、39 条、45 条、63 条 1 項及び 70 条にいう委任法令を採択する権限は、第 99 条 2 項に示す日付から 5 年間欧州委員会に付与される。欧州委員会は、係る 5 年期間が終了する 6 カ月前までに、委任された権限に関する報告書を作成する。権限の委任は、暗黙のうちに同じ長さの期間延長される。ただし、欧州議会又は理事会が各期間の終了の 3 カ月前までに延長に反対した場合はこの限りではない。
3. 第 27 条、39 条、45 条、63 条 1 項及び 70 条にいう権限の委任は、欧州議会又は理事会によっていつでも取り消すことができる。取り消しの決定は、係る決定に明記された権限の委任を終了させるものとする。決定は、EU 官報に決定が公表された翌日又は決定に明記するそれより遅い日に発効する。決定は、すでに実施されている委任法令の有効性に影響することはない。
4. 欧州委員会は、委任法令を採択したらすぐに、欧州議会及び理事会に同時に通知する。
5. 第 27 条、39 条、45 条、63 条 1 項及び 70 条に基づき採択された委任法令は、欧州議会及び理事会に当該法令が通知されてから 2 カ月以内に欧州理事会または議会のいずれも異議を表明しない場合、又は係る期間の満了前に、欧州議会及び理事会の両方が欧州委員会に対し異議を申し立てないことを伝える場合に限り、発効する。係る期間は、欧州議会又は理事会の主導により 2 カ月延長される。

第 XVIII 章

雑則

第 90 条

特定の医薬品グループに関する特別要件

本規則は、特定種類の人若しくは動物の細胞の使用、又は係る細胞を含む、係る細胞で構成される、若しくは係る細胞由来の医薬品、随胎薬として使用される医薬品、若しくは国連の 1961 年麻薬単一条約のような関連する施行中の国際条約の意義の範囲内における麻薬物質を含む医薬品の販売、供給若しくは使用を禁止又は制限する国内法の適用に影響を与えるものではない。加盟国は当該国内法を欧州委員会に伝えることとする。

結果として被験者の生殖細胞系の遺伝的同一性を改変することになる遺伝子治療の臨床試験は、実施してはならない。

第 91 条

他の EU 法令との関係

本規則は、理事会指令 97/43/Euratom¹、理事会指令 96/29/Euratom²、欧州議会及び理事会指令 2001/18/EC³、欧州議会及び理事会指令 2004/23/EC⁴、欧州議会及び理事会指令 2002/98/EC⁵、欧州議会及び理事会指令 2010/53/EC⁶ 及び欧州議会及び理事会指令 2009/41/EC⁷ の適用を妨げるものではない。

¹ Council Directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing Directive 84/466/Euratom (医療被曝に関係する電離放射線の危険に対する個人の健康保護及び指令 84/466/Euratom の廃止に関する 1997 年 6 月 30 日の理事会指令 97/43/Euratom) (OJ L 180, 9.7.1997, p. 22).

² Council Directive 96/29/Euratom of 13 May 1996 laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionizing radiation (電離放射線由来の危険に対する労働者及び一般市民の健康保護のための安全基準を規定する 1996 年 5 月 13 日の理事会指令 96/29/Euratom) (OJ L 159, 29.6.1996, p. 1).

³ 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 (遺伝子組換え生物の故意の環境への放出及び理事会指令 90/220/EEC の廃止に関する 2001 年 3 月 12 日の欧州議会及び理事会指令 2001/18/EC) (OJ L 106, 17.4.2001, p. 1).

⁴ Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells (人の組織及び細胞の寄付、調達、試験、処理、保存、貯蔵及び流通に対する品質及び安全性基準の設定に関する 2004 年 3 月 31 日の欧州議会及び理事会指令 2004/23/EC) (OJ L 102, 7.4.2004, p. 48).

⁵ 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 (人の血液及び血液成分の収集、試験、処理、貯蔵及び流通に対する品質及び安全性基準の設定並びに指令 2001/83/EC の改正に関する 2003 年 1 月 27 日の欧州議会及び理事会指令 2002/98/EC) (OJ L 33, 8.2.2003, p. 30).

⁶ Directive 2010/53/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation (移植用の人の臓器の質及び安全性基準に関する 2010 年 7 月 7 日の欧州議会及び理事会指令 2010/53/EU) (OJ L 207, 6.8.2010, p. 14).

⁷ Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified microorganisms (遺伝子組換

第92条

治験薬、その他の製品及び手順の被験者への無料提供

加盟国が自国の保健医療政策の定義並びに保険サービス及び医療の編成及び提供を行う能力を損ねることなく、プロトコルにおいてその必要を明記する投与及び手順で使用する治験薬、補助薬、医療機器の費用は、関係加盟国の法律で別段の定めのない限り、被験者に負担させてはならない。

第93条

データの保護

1. 加盟国は、本規則に基づき加盟国内で実施する個人データの処理に対し、指令 95/46/EC を適用する。
2. 規則 (EC) No 45/2001 は、本規則に基づき欧州委員会及び医薬品庁が実施する個人データの処理に適用される。

第94条

罰則

1. 加盟国は、本規則の違反に適用される罰則に関するルールを定め、それらを確実に実施するために必要なあらゆる措置を講じるものとする。規定する罰則は、効果的でバランスがとれ、且つ抑止的なものとする。
2. 第1項にいうルールは、なかんづく以下の事項に対処することとする。
 - (a) 公開を意図した EU データベースへの情報提出に関して本規則に定める規定の不遵守。
 - (b) 被験者の安全性に関して本規則に定める規定の不遵守。

第95条

民事責任及び刑事責任

本規則は、治験依頼者又は治験責任医師の民事及び刑事責任に関する国内法の適用を妨げるものではない。

第 XIX 章

最終規定

第96条

廃止

1. 指令 2001/20/EC は、第99条2項に示す日付を以て廃止される。
2. 指令 2001/20/EC への参照は本規則への参照と解釈され、付属書 VII に掲げる関連表に従って読むこととする。

第97条

見直し

第99条2項に示す日付から5年後及びその後5年ごとに、欧州委員会は、本規則の適用に関する報告書を欧州議会及び理事会に提示する。係る報告書には、規則が科学及び技術の進歩に及ぼした影響の評価、本規則に基づき承認されたさまざまな種類の臨床試験に関する包括的な情報、並びに欧州の臨床研究の競争力を維持するために必要な措置を記載することとする。欧州委員会は、必要に応じて、本規則に定める規定を更新するために、係る報告書に基づいた法案を提示する。

第98条

経過規定

1. 本規則の第 96 条 1 項によらず、臨床試験の承認請求が指令 2001/20/EC に基づき本規則第 99 条 2 項に示す日付の前に提出された場合、係る臨床試験については、係る日付から 3 年後までは引き続き係る指令が適用されることとする。
2. 本規則の第 96 条 1 項によらず、臨床試験の承認請求が、本規則第 82 条 3 項にいう通知の公表日の 6 カ月後から係る通知の公表日の 18 カ月後までの間に提出される場合、又は係る通知の公表が 2015 年 11 月 28 日以前に行われたときには係る請求が 2016 年 5 月 28 日から 2017 年 5 月 28 日までの間に提出される場合には、係る臨床試験は指令 2001/20/EC 第 6 条、7 条及び 9 条に従って開始することができる。係る臨床試験については、本規則第 82 条 3 項にいう通知の公表日から 42 カ月後まで、又は公表が 2015 年 11 月 28 日以前に行われたときは 2019 年 5 月 28 日まで、引き続き係る指令が適用されることとする。

第 99 条

発効

本規則は、EU 官報で公表された後、20 日目に発効する。

本規則は、第 82 条 3 項にいう通知の公表後 6 カ月から適用されるが、いずれにしても 2016 年 5 月 28 日以後であることとする。

本規則は、全体として拘束力があり、すべての加盟国に直接適用される。

2014 年 4 月 16 日、ストラスブールにて作成

欧州議会代表

理事会代表

議長

議長

M. SCHULZ

D. KOURKOULAS

—————

付属書 I

最初の申請のための申請資料

A. 概要及び一般原則

1. 治験依頼者は、該当する場合には、以前の申請を参照する。係る申請が別の治験依頼者によって提出されている場合には、当該の治験依頼者から得た書面による合意を提出することとする。
2. 臨床試験に複数の治験依頼者が存在する場合、各治験依頼者の責任についての詳細な情報を申請資料において提出することとする。
3. 申請には治験依頼者又は治験依頼者の代理人による署名を記入する。この署名は、治験依頼者が以下の事項に納得していることを確認するものである。
 - (a) 提供されている情報が完全である。
 - (b) 添付書類には入手可能な情報の正確な報告が含まれている。
 - (c) 臨床試験はプロトコルに従って実施される。
 - (d) 臨床試験は本規則に従って実施される。
4. 第 11 条にいう評価報告書パート I に限定した申請の申請資料は、本付属書セクション B~J 及びセクション Q に限定される。
5. 第 26 条の適用を妨げることなく、第 11 条にいう評価報告書パート II に限定した申請の申請資料及び第 14 条にいう申請の申請資料は、本付属書セクション K~R に限定される。

B. カバーレター

6. カバーレターには、EU 試験番号と統一試験番号 (universal trial number) を明記し、当該臨床試験に固有の特徴を目立つように示す。
7. ただし、下記を例外として、カバーレターにはすでに EU 申請フォームに記載されている情報を繰り返し記す必要はない
 - (a) 臨床試験の対象集団の具体的特徴——インフォームド・コンセントを与えられない被験者、未成年者、妊婦又は授乳婦など。
 - (b) 臨床試験に、新しい有効成分の人への初めての投与がともなうかどうか。
 - (c) 臨床試験又は治験薬に関する科学的助言が、医薬品庁、加盟国又は第三国によって与えられたかどうか。
 - (d) 臨床試験が、規則 (EC) No 1901/2006 第 II 編第 3 章にいう小児調査計画 (Paediatric Investigation Plan: PIP) の一部である又は一部になる意図があるかどうか (医薬品庁がすでに PIP に対する決定を出している場合、医薬品庁のウェブサイトに掲載された当該決定へのリンクをカバーレターに記載する)。
 - (e) 治験薬又は補助薬が麻薬物質、向精神薬又は放射性医薬品であるかどうか。
 - (f) 治験薬が 1 種類又は複数種類の遺伝子組換え生物 から成っているかどうか。
 - (g) 治験依頼者は、治験薬に対し希少な症状向けの希少指定を取得しているかどうか。
 - (h) すべての治験薬についての包括的リスト (規制状況を含む) 及びすべての補助薬についてのリスト。
 - (i) 臨床試験において調査対象となるが、治験薬の一部ではない医療機器のリストと、併せてその医療機器が使用目的について CE マーク表示されているかどうかの表明。
8. カバーレターには、第 7 項に掲げた情報が申請資料に含まれているかどうかを示す。
9. カバーレターには、治験依頼者が当該臨床試験を低介入臨床試験と考えているかどうかを示し、その詳細な根拠を記載する。
10. カバーレターには、臨床試験の方法が、臨床試験において被験者個人ではなく被験者の集団を異なる治験薬に割り付けることを必要とするものであるかどうか、及びその結果としてインフォームド・コンセントが簡略化

した方法で得られるかどうかを示す。

11. カバーレターには、副作用が予期せぬ重篤な副作用の疑いであるかどうかを評価するために必要な情報、すなわち安全性参照情報が、申請資料のどこにあるかを示す。
12. 再提出の場合、カバーレターには以前の臨床試験申請の EU 試験番号を明記し、以前の提出と比較した変更部分を強調し、該当する場合は最初の提出で未解決だった課題がどのように対処されたかを明記する。

C. EU 申請フォーム

13. 漏れなく記入した EU 申請フォーム。

D. プロトコル

14. プロトコルには、臨床試験の目的、デザイン、方法、統計学的考察、意図及び組織を記述する。
15. プロトコルを識別するために以下の項目を記載する。
 - (a) 臨床試験の標題
 - (b) EU 試験番号
 - (c) 治験依頼者の全バージョンのプロトコル番号(該当する場合)
 - (d) 修正される場合は更新されるバージョンの日付と番号
 - (e) プロトコルに付けられた簡略標題又は名称
 - (f) 治験依頼者の名前及び住所、並びにプロトコル又はプロトコルの実質的変更に関する署名する権限を与えられた治験依頼者の代理人(1人又は複数)の名前及び業務。
16. プロトコルは、できればスキャン画像ではなく、容易にアクセス及び検索が可能なフォーマットで作成する。
17. プロトコルには少なくとも以下を含むこと。
 - (a) 臨床試験がプロトコル、本規則及び GCP の原則を遵守して実施される旨の陳述。
 - (b) すべての治験薬及びすべての補助薬の包括的リスト。
 - (c) 臨床的に重要な意味をもつ可能性のある非臨床研究及び当該臨床試験に関連のある他の臨床試験から得られた所見の要約。
 - (d) 既知及び潜在的なリスクと利益の要約(第 6 条に従った評価を可能にする予測される利益とリスクの評価を含む)。緊急状態にある臨床試験の被験者については、当該被験者の参加が臨床的に関連する直接の利益をもたらす可能性があることを見込む科学的根拠を示す。
 - (e) 臨床試験のデザインに患者が関与する場合には、その関与についての説明。
 - (f) すべての治験薬及び補助薬の用量、用法、投与経路、投与方式及び投与期間の説明及び根拠。
 - (g) 臨床試験で使用する治験薬及び補助薬が承認されているかどうかの陳述。承認されている場合は、これらの薬品がその販売承認の条件に従って臨床試験で使用されるかどうか。承認されていない場合は、臨床試験で未承認補助薬を使用することの根拠。
 - (h) 臨床試験に参加する被験者の集団及びサブグループの説明(該当する場合には、特定のニーズのある被験者集団——年齢、性別、健康な志願者の参加、希少及び超希少疾患の被験者など——を含む)。
 - (i) 臨床試験に関連し、その背景情報を提供する参考文献及びデータ。
 - (j) 第 6 条に従った評価を可能にするための臨床試験の関連性についての考察。
 - (k) 実施される臨床試験の種類の説明及び試験のデザインについての考察(該当する場合は、試験のデザイン、手順及び段階の構成図を含む)。
 - (l) 臨床試験中に測定される主要評価項目及び副次的評価項目(ある場合)の詳細説明。
 - (m) バイアスを最小限にする又は避けるために取られる方法の説明(該当する場合には、無作為化及び盲検化を含む)。
 - (n) 被験者の参加予定期間及びフォローアップ(該当する場合)を含む全ての臨床試験の順序及び期間の

説明。

- (o) 当該臨床試験の終了についての明確な定義、及びそれが最後の被験者の最終来院日ではない場合には、推定終了日の指定及びその根拠。
- (p) 臨床試験の一部又は全部の中止基準の説明。
- (q) 臨床試験治療の無作為化のコードの維持及びコードの開封手続(該当する場合)の取決め。
- (r) 症例報告書に直接記録され、原データと解すべきデータの識別手順についての説明。
- (s) 臨床試験の被験者からの生物試料の収集、保管及び将来の使用に適用されるルールを遵守するための取決めの説明(該当する場合)。ただし別の文書に記載されている場合を除く。
- (t) 第 51 条に従った治験薬及び未承認補助薬の追跡、保管、廃棄及び返却の取決めについての説明。
- (u) 採用する統計解析手法の説明(該当する場合には以下を含む)。
 - 予定している中間解析の時期及び登録予定の被験者数
 - サンプルサイズの設定の理由
 - 臨床試験の検出力の計算及び臨床上の関連性
 - 用いられる有意水準
 - 臨床試験の中止基準
 - 欠落、不採用及び異常データを説明する手順並びに当初の統計解析計画からの逸脱を報告する手順
 - 解析の対象となる被験者の選択
- (v) 被験者の選択及び除外基準の説明(治療又は臨床試験からの個人被験者の離脱基準を含む)
- (w) 治療又は臨床試験からの被験者の離脱に関する手順の説明(離脱した被験者に関するデータの収集手順、被験者の交代の手順並びに治療又は臨床試験から離脱した被験者のフォローアップの手順を含む)。
- (x) インフォームド・コンセントを与えることのできない被験者又は未成年者などその他の特別な集団を試験対象に含める根拠。
- (y) 被験者の性別及び年齢の配分の根拠、並びに特定の性別又は年齢の集団が臨床試験から除外され又は実際より少ない割合で含まれている場合、そうした排除基準の理由及び根拠の説明。
- (z) 募集及びインフォームド・コンセントの手順の詳細な説明(とりわけ、被験者にインフォームド・コンセントを与える能力がない場合)。
- (aa) 臨床試験の実施前又は実施中に許容される治療又は許容されない治療の説明(治験薬を含む)。
- (ab) 被験者への治験薬の供給及び投与に対する説明責任手順の説明(該当する場合、盲検化の維持を含む)。
- (ac) 被験者の遵守状況のモニタリング手順の説明(該当する場合)。
- (ad) 臨床試験の実施のモニタリングに関する取決めの説明。
- (ae) 臨床試験への被験者の参加に起因して追加ケアが必要になる場合、参加の結果が及び当該の病状に対して通常予測されるものと異なる場合に、臨床試験への参加終了後の被験者に対するケアの取決めの説明。
- (af) 有効性及び安全性の評価指標の特定、並びに係る評価指標の評価、記録及び解析の方法と時期の指定。
- (ag) 臨床試験に関する倫理的配慮の記述(他所に記述されていない場合)。
- (ah) 臨床試験に関与する治験責任医師及び実施機関が、臨床試験に関連するモニタリング、監査及び当局の査察を認めること(原データ及び原資料への直接アクセスの提供を含む)を確認する、治験依頼者による陳述(プロトコル又は別の文書のいずれかに記載する)。

- (ai) 公表に関する方針の説明。
 - (aj) 終了から 1 年以上後に臨床試験の結果の要約を提出することに対する十分に裏付けのある理由。
 - (ak) 個人データの保護に適用されるルールを遵守するための取決めの説明。とりわけ、情報及び処理されたデータの不正なアクセス、開示、流布、改変若又は損失を回避するために実施される技術的及び組織的な対策の説明。
 - (al) 被験者の記録及び個人データの機密保護を確保するために実施される対策の説明。
 - (am) データの機密保護違反が生じたばあいに、起こりうる悪影響を軽減するために実施される対策の説明。
18. 臨床試験が、EU 内で複数種類の承認医薬品において異なる商品名で入手可能な有効成分を用いて実施される場合、プロトコルでは当該有効成分又は解剖治療化学分類(ATC)コード(レベル 3~5)のみに関して治療を定義し、各製品の商品名は特定しない。
 19. 有害事象の通知に関しては、プロトコルでは以下についてカテゴリーを特定する。
 - (a) 治験責任医師から治験依頼者に報告しなければならない、安全性評価にとって重要な有害事象又は検査所見の異常。
 - (b) 治験責任医師から治験依頼者への迅速報告の必要のない、重篤な有害事象。
 20. プロトコルでは、以下についての手順を説明する。
 - (a) 治験責任医師による有害事象の引き出し及び記録、並びに治験責任医師から治験依頼者への当該有害事象の報告
 - (b) プロトコルにおいて迅速報告を必要としないと特定されている重篤な有害事象についての、治験責任医師から治験依頼者への報告
 - (c) 治験依頼者から Eudravigilance データベースへの、予期せぬ重篤な副作用の疑いの報告
 - (d) 副作用が発現後の被験者のフォローアップ(フォローアップの種類と期間を含む)
 21. 治験依頼者が、第 43 条 2 項に従って、臨床試験で使用したすべての治験薬に関する単一の安全性報告書を提出しようとする場合、プロトコルにその理由を示す。
 22. 必要な場合には、治験薬のラベル表示及び開封に関する問題をプロトコルに取りあげる。
 23. プロトコルには、データ安全性モニタリング委員会のチャーターを添付する(該当する場合)。
 24. プロトコルには、プロトコルのシノプシスを添付する。

E. 治験薬概要書(IB)

25. 既知の科学的知識及び国際指針に従って作成された IB を提出する。
26. IB の目的は、治験責任医師及びその他臨床試験に関与する者が、プロトコルの主要項目(例えば投与量、投与回数・間隔、投与方法及び安全性のモニタリング手順等)の合理的根拠を理解し、かつそれらを遵守するための情報提供することにある。
27. IB に記載する情報は、簡潔で要領よく、客観的で公平、かつ販売促進に関わりのない形で提示し、それによって治験責任医師はその情報を理解し、提案されている臨床試験の妥当性のリスクベネフィット評価を偏りなく行うことが可能になるようにする。IB は、提案されている臨床試験及び臨床試験における治験薬の安全な使用の合理的根拠を裏付ける利用可能なすべての情報と証拠を用いて作成し、要約の形式で提示する。
28. 治験薬が承認済みであり、販売承認の条件に従って使用される場合、承認された製品特性概要(summary of product characteristics: SmPC)を IB とする。臨床試験での使用条件が承認された条件と異なる場合、SmPC の補足として、当該臨床試験での治験薬の使用を裏付ける関連の非臨床データ及び臨床データの要約を追加する。プロトコルにおいて治験薬がその有効成分によってのみ規定されている場合、治験依頼者は、当該有効成分を含み臨床試験施設で使用されるすべての医薬品に対する IB に相当する書類として、1 つ

の SmPC を選択する。

29. 多国籍の臨床試験であって、各関係加盟国で使用される医薬品が国内レベルで承認され、SmPC が関係加盟国間で異なる場合、治験依頼者は臨床試験全体に対し 1 つの SmPC を選択する。この SmPC は、患者の安全性を確保する上で最も適したものにする。
30. IB が SmPC ではない場合、「安全性参照情報」(Reference Safety Information: RSI)と題した明確に識別できるセクションを組み込むこととする。付属書 III の第 10 項及び 11 項に従い、RSI には治験薬に関する製品情報と、予測される副作用と解される副作用の判定方法、並びに係る副作用の頻度と性質を記載する。

F. 医薬品治験薬に対する GMP の遵守に関する文書

31. GMP の遵守に関連する文書については、以下が適用される。
32. 治験薬が承認済みであって、尚且つ変更されていない場合、EU 域内での製造であるか否かに関わらず、文書を提出する必要はない。
33. 治験薬が未承認であって、医薬品規制調和国際会議 (ICH) に加盟する第三国による販売承認を得ておらず、尚且つ EU 域内で製造されていない場合、以下の文書を提出する。
 - (a) 第 61 条にいう承認の写し。
 - (b) 製造が GMP 又は少なくとも EU 内で GMP 相当の基準に適合している旨を記した、EU 内の有資格者による証明書。ただし、EU と第三国の間の相互承認協定において特別な取決めが規定されている場合を除く。
34. 上記以外のすべての場合において、第 61 条にいう承認の写しを提出する。
35. 第 61 条に従った承認の適用外となる第 61 条 5 項に定める治験薬関連のプロセスについては、第 61 条 6 項にいう要件の遵守を立証する文書を提出する。

G. 治験薬の資料 (IMPD)

36. IMPD は、あらゆる治験薬の品質、治験薬の製造及び管理並びに非臨床研究及び臨床使用から得たデータに関する情報を提供する。

1.1. 治験薬に関連するデータ

序

37. データに関しては、IMPD の代わりに他の文書を単独で提出する、又は簡略 IMPD と併せて提出することができる。この「簡略 IMPD」の詳細は、セクション 1.2 の「他の文書の参照による簡略 IMPD」に記載されている。
38. IMPD の各セクションには、冒頭に詳細な目次と用語集を掲載する。
39. IMPD に含む情報は簡潔なものとする。IMPD は不必要に量が多くなってはならない。データは表形式で示し、主要な要点に簡単な説明をつけて強調することが望ましい。

品質データ

40. 品質データは、ICH コモン・テクニカル・ドキュメント様式のモジュール 3 のような論理構造で提出する。

非臨床薬理試験及び毒性試験のデータ

41. IMPD には、国際指針に従い、臨床試験に使用する治験薬の非臨床薬理試験及び毒性試験のデータの要約も含める。実施した研究の参照リスト及び適切な参考文献も提示する。適当と認められるときは、データは表形式で示し、主要な要点に簡単な説明をつけて強調することが望ましい。実施された試験を要約することにより、係る試験の妥当性及び係る試験が容認できるプロトコルに準拠して実施されているかどうかを評価できるようにする。
42. 非臨床薬理試験及び毒性試験のデータは、ICH コモン・テクニカル・ドキュメント様式のモジュール 4 のような論理構造で提出する。
43. IMPD では、データの批評的な分析(データの省略の根拠を含む)を提示するとともに、実施された試験の単なる事実に基づくまとめではなく、提案された臨床試験の文脈における製品の安全性評価を提供する。

44. IMPD には、第 25 条 3 項にいう GLP 又は同等の基準の陳述を提示する。

45. 毒性試験で用いる試験材料は、定性的及び定量的な不純物プロフィールに関して、臨床試験で用いる材料を代表するものとする。試験材料の調製は、前記を確保し、それによって試験の妥当性を裏付けるために必要な管理を受けることが条件となる。

以前の臨床試験及び人の経験から得たデータ

46. 以前の臨床試験及び人の経験から得たデータは、ICH コモン・テクニカル・ドキュメント様式のモジュール 5 のような論理構造で提出する。

47. 本セクションでは、当該治験薬を用いた以前の臨床試験及び人の経験から得た利用可能なすべてのデータの要約を提示する。

本セクションではまた、こうした以前の臨床試験に関する GCP の遵守の陳述と、第 25 条 6 項にいう公共レジスターへの登録への参照も示すこととする。

リスク及び利益の全般的な評価

48. 本セクションでは、提案されている臨床試験において起こりうるリスク及び利益に関連する非臨床試験及び臨床試験データを批判的に分析した、簡単な統合要約を提示する。ただし、この情報がプロトコルですでに提示されている場合はこの限りではなく、その場合はプロトコルの当該セクションを相互参照する。中止された試験があればすべてテキストで特定し、その理由を考察する。未成年者又は同意能力を欠く成人に対する研究についての予見可能なリスク及び期待される利益を評価する際には、本規則に定める特別規定を踏まえることとする。

49. 該当する場合は、安全性限界は適用用量についてではなく、治験薬への相対的な全身性被曝(なるべく、「濃度曲線下面積」(AUC)又はピーク濃度(C_{max})データのうち、より関連性の高いほうに基づく)について討議するものとする。非臨床試験及び臨床試験におけるすべての所見の治験薬との関連性は、当該臨床試験の有効性及び安全性のさらなるモニタリングに対する提言とともに討議するものとする。

1.2. 他の文書の参照による簡略 IMPD

50. 申請者は、提出されている他の文書のみ又は簡略 IMPD と併せてを参照することができる。

IB を参照する可能性

51. 申請者は、完全版 IMPD を提供するか、又は安全性参照情報並びに IMPD の前臨床及び臨床部分の要約について IB を相互参照するか、いずれかを行うことができる。後者の場合、前臨床情報及び臨床情報の要約にはデータを含み(なるべく表で)、評価者が治験薬の潜在的毒性及び提案されている臨床試験で使用する上での安全性に関する判断を下せるだけの十分な詳細を提供することとする。前臨床データ又は臨床データにおいて、詳細な説明又は通常 IB に含む範囲を超えた討議を必要とする特別な側面がある場合は、IMPD の一部として提出することとする。

SmPC を参照する可能性

52. 申請者は、当該治験薬が承認されている場合には、申請時点で有効なバージョンの SmPC を IMPD として提出することができる。正確な要件は表 1 に詳細を示す。新しいデータが記載されている箇所は、そのことを明確に示すべきである。

表 1: 簡略 IMPD の内容

以前の評価の種類	品質データ	非臨床データ	臨床データ
治験薬が承認されている、又は ICH 加盟国において販売承認を得ており、以下の状態で臨床試験に使用されている。			
— SmPC の条件の範囲内	SmPC		
— SmPC の条件の範囲外	SmPC	該当する場合	該当する場合
— 変更後 (例えば、盲検化)	P+A	SmPC	SmPC
治験薬の別の剤形若しくは力価が承認されている、又は ICH 加盟国において販売承認を得ており、その治験薬が販売承認保有者によって供給されている。	SmPC+P+A	あり	あり
治験薬は承認されておらず、ICH 加盟国内で販売承認を得ていないが、ある承認医薬品の中に当該有効成分が含まれており、尚且つ、			
— 同一メーカーによって供給されている。	SmPC+P+A	あり	あり
— 別のメーカーによって供給されている。	SmPC+S+P+A	あり	あり
治験薬が以前の臨床試験申請の対象として関係加盟国において承認され、それ以後変更されていない。尚且つ、			
— 臨床試験申請に対する最後の修正以降、新たに利用可能になったデータはない。	以前の申請への参照		
— 臨床試験申請に対する最後の修正以降新たに利用可能になったデータがある。	新しいデータ	新しいデータ	新しいデータ
— 異なる条件下で使用される。	該当する場合	該当する場合	該当する場合

(S: 有効成分に関するデータ、P: 治験薬に関するデータ、A: 施設及び装置、外来の薬剤の安全性評価、新規な賦形剤、並びに溶解用溶剤及び希釈物に関する追加情報)

53. 治験薬 がプロトコルにおいて有効成分又は ATC コードの観点から定義されている場合 (第 18 項参照)、申請者は IMPD の代わりに、各有効成分/当該 ATC グループに属する有効成分を代表する 1 つの SmPC を提出することができる。あるいは申請者は、臨床試験において治験薬として使用しうる各有効成分を代表する SmPC に含まれる情報と同等の情報を含む照合書類を提供することができる。

1.3. プラセボの場合の IMPD

54. 治験薬がプラセボである場合、情報要件は品質データに限定される。プラセボが試験済みの治験薬と同じ成分で構成され (有効成分を除く)、同じメーカーによって製造され、及び無菌ではない場合には、追加書類は必要ない。

H. 補助薬の資料

55. 第 65 の適用を妨げることなく、セクション F 及び G に定める文書要件は補助薬にも適用される。ただし、補助薬が関係加盟国において承認されている場合には、追加情報は必要ない。

- I. 科学的助言及び小児調査計画(PIP)
56. 入手可能であれば、臨床試験に関する医薬品庁又は加盟国若しくは第三国の科学的助言の要約の写しを提出する。
57. 臨床試験が合意済みの PIP の一環である場合、PIP に関する合意についての医薬品庁による決定の写し及び小児科委員会の意見を提出する。ただし、これらの文書がインターネットで全部アクセスできる場合はこの限りではない。後者の場合、この文書へのリンクをカバーレターに掲載すれば十分である(セクション B 参照)。
- J. 治験薬の表示内容
58. 付属書 VI に従い、治験薬の表示内容の説明を提示する。
- K. 募集の取決め(関係加盟国ごとの情報)
59. プロトコルに説明がない限り、別の文書において被験者の選択の手順を詳細に説明し、最初の募集行為とは何であるかを明確に提示する。
60. 広告を通じて被験者の募集を行う場合、広告資料の写し(印刷物及び録音・録画資料を含む)を提出する。広告への応募の取扱いについて提案されている手順の概略を示す。概略の内容としては、臨床試験への参加を被験者に勧めるのに用いる通信の写し、及び臨床試験への参加に適していないことがわかった応募者に伝える情報又は助言が含まれる。
- L. 被験者向け情報、同意文書及びインフォームド・コンセントの手続(関係加盟国ごとの情報)
61. 参加する又は参加を控えることを決定する前に被験者(又は、必要に応じて法定代理人)に与えられたすべての情報を、同意書の用紙又は第 29 条 1 項に従いインフォームド・コンセントを記録するための代替手段と併せて提出する。
62. すべての被験者についてのインフォームド・コンセントに関連する手続の説明、及びとりわけ以下についての説明。
- (a) 未成年者又は同意能力を欠く被験者の参加する臨床試験においては、法定代理人からインフォームド・コンセントを得るための手続に加え、未成年者又は同意能力を欠く被験者の関与について説明する。
- (b) 公平な証人立ち会いのもとでの同意の手続を採用する場合、公平な証人を用いる理由、当該の公正な証人の選択及びインフォームド・コンセントの取得手続に関する関連情報を提供する。
- (c) 第 35 条にいう緊急状態における臨床試験の場合、臨床試験の継続に対する被験者又は法定代理人のインフォームド・コンセントを得るための手続の説明。
- (d) 第 35 条にいう緊急状態における臨床試験の場合、状況の切迫性を見極め、それを記録するために用いた手順の説明。
- (e) 第 30 条にいうように、臨床試験の方法上、被験者個人ではなく被験者の集団を異なる治験薬に割り付けることが必要とされ、その結果として、インフォームド・コンセントを得るために簡略化した方法が用いられる場合には、その簡略化した方法について説明する。
63. 第 62 項に掲げる場合において、被験者又はその法定代理人に与えられる情報を提出する。
- M. 治験責任医師の適格性(関係加盟国ごとの情報)
64. 臨床試験実施施設、治験責任医師の氏名及び職位並びに実施施設で計画されている被験者数のリストを提出する。
65. 治験責任医師の資格を記述した最新の履歴書その他の関連書類を提出する。GCP の原則について以前研修を受けたことがあればその研修、又は臨床試験及び患者治療に従事して得た経験を記述する。
66. 治験責任医師の公平性に影響を与えかねない条件(経済的利害及び団体への所属など)があればすべて提示する。
- N. 施設の適格性(関係加盟国ごとの情報)
67. 治験薬の性質及び使用に適応した臨床試験実施施設の適格性に関する、十分な根拠に基づく陳述書を提出する。陳述書には、臨床試験実施施設の臨床／組織責任者又は他の責任者が関係加盟国の制度に従って出す、施設、設備及び人的資源の適格性の記述並びに専門知識の記述を含める。
- O. 保険又は補償の証明(関係加盟国ごとの情報)
68. 保険証明書、保証書又は同様の取決めの証拠を提出する(該当する場合)。

- P. 資金調達及びその他の取決め(関係加盟国ごとの情報)
69. 臨床試験の資金調達についての簡単な説明。
 70. 金融取引並びに臨床試験への参加に関して被験者及び治験責任医師／臨床試験実施施設に支払われる報酬に関する情報を提出する。
 71. 治験依頼者と実施施設の間に他の合意があればその説明を提出する。
- Q. 料金支払いの証明(関係加盟国ごとの情報)
72. 支払証明を提出する(該当する場合)。
- R. データがデータ保護に関する EU 法に従って処理されることの証明
73. データが指令 95/46/EEC に従って収集され処理される旨の、治験依頼者又はその代理人による陳述を提出する。
-

付属書 II

実質的変更のための申請資料

A. 概要及び一般原則

1. 実質的変更が同一の治験依頼者による同一の治験薬についての複数の臨床試験に関わる場合、治験依頼者が実質的変更の承認要請を行うのは 1 件でよい。カバーレターには、実質的変更の申請が関係するすべての臨床試験のリストを掲載し、リストにはそれぞれの臨床試験の EU 試験番号と変更コード番号を付記する。
2. 申請には、治験依頼者又は治験依頼者の代理人による署名を記入する。この署名は、治験依頼者が以下の事項に納得していることを確認するものである。
 - (a) 提供されている情報が完全である。
 - (b) 添付書類には入手可能な情報の正確な報告が含まれている。
 - (c) 臨床試験は修正した文書に従って実施される。

B. カバーレター

3. 以下の情報を記載したカバーレター

- (a) 被験者の欄に、実質的変更の一意的識別を可能にする EU 試験番号、臨床試験の標題及び実質的変更コード番号を記入する。これらは申請資料において一貫して同じものを使用する。
- (b) 申請者の識別。
- (c) 実質的変更の識別(治験依頼者の実質的変更コード番号と日付) — それによって、当該の変更をプロトコル又は科学的関係書類における複数の変更参照できるもの。
- (d) 変更に関連する特別な問題点を強調して示し、最初の申請資料における関連する情報又はテキストの該当箇所を示す。
- (e) 変更申請フォームに記載されない情報であって、被験者に対するリスクに影響を与えかねない情報の識別。
- (f) 該当する場合、実質的に変更されるすべての臨床試験のリスト(EU 試験番号とそれぞれの変更コード番号を記入)。

C. 変更申請フォーム

4. 漏れなく記入した変更申請フォーム。

D. 変更の説明

5. 変更は以下のように提示し説明する。

- (a) 変更履歴として修正する文書から以前の文言と新しい文言を示す抜粋、並びに新しい文言のみを示す抜粋及び変更の説明。
- (b) a 号に関わらず、変更があまりに多岐にわたっている又は広範囲に及ぶために文書を丸ごと新しいバージョンにすることが適当な場合、文書全体の新しいバージョン(このような場合において、文書の修正箇所を列挙する表を追加し、同一の変更をグループにまとめられるようにする)。

6. 新バージョンの文書は、日付とバージョン更新番号によって識別する。

E. 補足情報

7. 該当する場合、追加の補足情報には少なくとも以下を含むこととする。

- (a) データのまとめ
- (b) 更新された全般的な利益/リスク評価
- (c) すでに臨床試験に含まれている被験者に与える影響
- (d) 結果の評価に与える影響
- (e) 被験者又はその法定代理人に提供される情報、インフォームド・コンセントの手続、同意文書、情報シート、又は案内状の変更に関する書類

(f) 実質的変更の申請において求めている変更の根拠

F. EU 申請フォームの更新

8. 実質的変更が、付属書 I に関する EU 申請フォームへの記入事項の変更をともなう場合、係るフォームの改訂版を提出する。改訂フォームでは、実質的変更による影響を受けた欄を強調表示する。

G. 料金支払いの証明(関係加盟国ごとの情報)

9. 支払証明を提出する(該当する場合)。
-

付属書 III

安全性報告

1. 治験責任医師から治験依頼者への重篤な有害事象の報告
 1. プロトコルに別段の規定がない限り、治験責任医師は、自らが治療する被験者に関して一旦臨床試験が終了したら、有害事象について被験者を積極的にモニタリングする必要はない。
 2. 第 42 条に従った治験依頼者から医薬品庁への予期せぬ重篤な副作用の疑い (SUSARS) の報告
- 2.1. 有害事象と因果関係**
2. 投薬過誤、妊娠及びプロトコルで予見されている範囲外の使用 (薬剤の誤用及び乱用を含む) は、副作用と同じ報告義務を負う。
 3. 有害事象が副作用かどうかを判断する際には、利用できる証拠の分析に基づいて、当該事象と治験薬の間に因果関係を立証できる合理的な可能性があるかどうかを考慮する。
 4. 治験責任医師の報告に因果関係に関する情報がない場合、治験依頼者は報告した治験責任医師に相談し、この問題に関する意見を表明するよう促す。治験責任医師の行った因果関係評価を、治験依頼者は軽視してはならない。治験依頼者が治験責任医師の因果関係評価に同意しないときは、治験責任医師と治験依頼者双方の意見を報告書とともに提供する。
- 2.2. 予測性、非予測性及び RSI**
5. 有害事象が予期していないものかどうかを判断する際には、当該事象が既知のすでに文書化されている重篤な副作用の特異性、発現率の増加、又は重症度に新たに重要な情報を加えるものかどうかを考慮する。
 6. 副作用の予測性は、治験依頼者が RSI において規定する。予測性は、当該有効成分について以前観察されていた事象を基にして判断し、医薬品の予測される薬理学的特性や被験者の疾病に関連する事象を基に判断してはならない。
 7. RSI は、SmPC 又は IB の中に含まれることとする。カバーレターには申請資料のどこに RSI が記載されているかを示す。治験薬が複数の関係加盟国で承認され、それぞれ用いている SmPC が異なる場合、治験依頼者は被験者の安全性に関して RSI として最も適当な SmPC を選択する。
 8. RSI は臨床試験の実施中に変更することがある。SUSARs を報告する目的においては、SUSAR の発現時点における RSI のバージョンが該当する。このため、RSI の変更は SUSARs として報告される副作用の数に影響する。年次安全性報告において該当する RSI に関しては、本付属書セクション 3 を参照すること。
 9. 報告を行った治験責任医師が予測性に関する情報を提供した場合、治験依頼者はこのことを考慮に入れることとする。
- 2.3. SUSARs の報告に必要な情報**
10. 報告には少なくとも以下の情報を含まなければならない。
 - (a) 有効な EU 試験番号
 - (b) 治験依頼者の研究番号
 - (c) コード化により識別可能な被験者
 - (d) 識別可能な報告者
 - (e) SUSAR
 - (f) 被疑治験薬 (有効成分の名前・コードを含む)
 - (g) 因果関係評価
 11. 更に、報告を電子的に適切に処理するために、以下の管理情報を提供する。
 - (a) 送信者の (症例) 安全性報告の一意識別番号
 - (b) 第一次情報源からの最初の情報の受取日
 - (c) 最新情報の受取日
 - (d) 世界一意症例識別番号

(e) 送信者の識別子

2.4. SUSARs のフォローアップ報告

12. 第 42 条 2 項 a 号にいう SUSAR (致命的又は生命を脅かす) の初回報告が不完全な場合、例えば、治験依頼者が 7 日以内にすべての情報を提供しなかった場合には、治験依頼者は新たに 8 日以内に、最初の情報に基づいた完全な報告書を提出する。
13. 初回報告の時計 (0 日目 = Di 0) は、最小限の報告基準を満たした情報を治験依頼者が受け取り次第スタートする。
14. すでに報告済みの症例に関する重要な新情報を治験依頼者が受け取った場合、時計は再び 0 日からスタートし、新情報の入手日が 0 日目となる。この情報は、フォローアップ報告として 15 日以内に報告する。
15. 第 42 条 2 項 c 号にいう SUSAR (当初は非致命的又は生命を脅かすことはないと思われていたが、致命的又は生命を脅かすことが判明した) の初回報告が不完全な場合、可及的速やかに、遅くとも副作用が致命的又は生命を脅かすことを最初に知ってから最長 7 日以内にフォローアップ報告を行う。治験依頼者は、新たに 8 日以内に完全な報告書を提出する。
16. 当初は非致命的又は生命を脅かすことはないと思われていた SUSAR が致命的又は生命を脅かすことが判明したときに、初回報告書がまだ提出されていなかった場合には、それを組み込んだ報告書を作成する。

2.5. 割付の開封

17. 治験責任医師は、開封が被験者の安全性に関連する場合にのみ、臨床試験の実施中に被験者の治療割付を開封する。
 18. SUSAR を医薬品庁に報告する際、治験依頼者は SUSAR が関連する当該被験者の割付のみを開封する。
 19. ある事象が SUSAR の可能性がある場合、当該被害者についての盲検の解除は治験依頼者によってのみ行うこととする。継続中の臨床試験の実施に責任を負う他の関係者 (管理者、モニター、治験責任医師など)、並びに臨床試験の終わりにデータ解析及び結果の解釈を担当する者 (バイオメトリックスの担当者など) に対しては盲検性を維持する。
 20. 開封した情報は、医薬品庁、データ安全性モニタリング委員会 (DSMB) 又は臨床試験中に継続的安全性評価を行う者に向けた安全性報告に関与する必要がある者のみがアクセスできることとする。
 21. ただし、高罹患率又は高死亡率の疾患での臨床試験については、有効性エンドポイントが同時に SUSARs でもありうる場合、又は死亡率若しくは別の「重篤な」転帰——SUSAR として報告される可能性もある——が臨床試験における有効性エンドポイントであるときには、盲検性が系統的に破られれば臨床試験の完全性が損なわれる可能性がある。これら及び類似の状況下においては、治験依頼者はプロトコルにおいて、どの重篤な事象が疾病関連として対処され、系統的開封及び緊急報告の対象にならないのかを強調して示すこととする。
 22. 開封の後に、ある事象が SUSAR であることが判明した場合、第 42 条及び本付属書セクション 2 に定める SUSARs 用の報告ルールが適用される。
3. 治験依頼者による年次安全性報告
23. 報告書には、報告期間の開始時に有効な RSI を付録として記載する。
 24. 報告期間開始時に有効な RSI は、報告期間を通して RSI として機能する。
 25. 報告期間中に RSI に重要な変更が生じた場合には、年次安全性報告書にそれらの変更をリストで示す。さらにこの場合には、報告期間開始時に有効な RSI に加えて、改訂 RSI を報告書の付録の形で提出する。RSI への変更にも関わらず、報告期間開始時に有効な RSI は、報告期間中は RSI として機能する。

付属書 IV

臨床試験結果の要約の内容

臨床試験の結果の要約には、以下の要素に関する情報を記載する。

A. 臨床試験の情報

1. 臨床試験の識別 (試験の標題及びプロトコル番号を含む)
2. 識別子 (EU 試験番号、その他の識別子)
3. 治験依頼者の詳細 (科学分野及び広報分野の連絡窓口を含む)。
4. 小児科規制関連の詳細 (当該臨床試験が小児調査計画の一環であるかどうかを示す情報を含む)
5. 結果解析の段階 (中間データ解析日、中間又は最終解析段階、臨床試験の全体的終了日についての情報を含む)。すでに承認され、販売承認の条件に従って使用されている治験薬に関する追試を行う臨床試験については、結果の要約には、臨床試験の全体的な結果において、関連医薬品の有効性の当該側面に関して特定された考察事項も示すこととする。
6. 臨床試験についての一般情報 (試験の主目的、試験のデザイン、試験の科学的背景及び合理的根拠の説明、試験開始日、被験者の保護のためにとった対策、基礎療法、用いた統計的手法についての情報を含む)。
7. 被験者集団 (関係加盟国、EU 及び第三国において臨床試験に含まれる被験者の実数、年齢層の内訳、性別の内訳に関する情報を含む)。

B. 被験者の内訳

1. 募集 (スクリーニング、募集及び離脱した被験者の数、被験者の選択基準と除外基準、無作為化と盲検化の詳細、使用した治験薬に関する情報を含む)
2. 割り付け前の期間
3. 割り付け後の期間

C. 基本特性

1. 基本特性 (必須) 年齢
2. 基本特性 (必須) 性別
3. 基本特性 (任意) 試験特異的な特性

D. エンドポイント

1. エンドポイントの定義^(*)
2. エンドポイント #1
統計解析
3. エンドポイント #2
統計解析

E. 有害事象

-
1. 有害事象の情報
 2. 有害事象の報告グループ
 3. 重篤な有害事象
 4. 重篤ではない有害事象

F. 追加情報

1. 全体的な実質的変更^{ix}
 2. 全体的な介入及び再開
 3. 限界、潜在的バイアス及び不正確さの原因への対処、注意事項
 4. 提出した情報の正確さに関する提出者による宣言
-

付属書V

非専門家用の臨床試験結果の要約の内容

非専門家用の臨床試験結果の要約には、以下の要素に関する情報を記載する。

1. 臨床試験の識別(試験の標題、プロトコル番号、EU 試験番号及びその他の識別子を含む)
2. 治験依頼者の名前及び連絡先
3. 臨床試験についての一般的情報(試験を実施する場所及び時期、試験の主目的、実施理由の説明を含む)
4. 被験者集団(関係加盟国、EU 及び第三国において試験に含まれる被験者の数、年齢層及び性別の内訳、選択基準及び排除基準に関する情報を含む)。
5. 使用する治験薬
6. 副作用及びその頻度の説明
7. 臨床試験の全体的な結果
8. 臨床試験の転帰に関するコメント
9. フォローアップ臨床試験が予見されるかどうかを示す
10. どこで追加情報を得られるかを示す

付属書 VI

治験薬及び補助薬の表示

A. 未承認治験薬

A.1. 通則

1. 直接包装及び外包装には以下の詳細事項を表示すること。
 - (a) 当該治験薬、臨床試験及び緊急開封に関する情報の主連絡先の名前、住所及び電話番号——治験依頼者、開発業務受託機関又は治験責任医師が該当する(本付属書においては「主連絡先」という)
 - (b) 当該物質の名称及びその力価又は含有量。盲検化臨床試験の場合には、未承認治験薬と対照薬又はプラセボの両方の包装に、当該物質の名称を対照薬又はプラセボの名称と一緒に表示する。
 - (c) 剤形、投与経路、投与単位の量
 - (d) 内容物と包装作業を識別するバッチ又はコード番号
 - (e) 臨床試験照合コード——試験、実施施設、治験責任医師及び治験依頼者の識別情報が他の場所に示されていない場合
 - (f) 被験者識別番号及び(又は)治療番号、該当する場合は来院番号
 - (g) 治験責任医師の氏名(a又はeに含まれていない場合)
 - (h) 使用法(被験者又は治験薬投与者用に作成されたリーフレットや他の説明書を参照することができる)
 - (i) 「臨床試験用に限定」又は類似の注意書き
 - (j) 保管条件;
 - (k) 使用期間(有効期限又は必要に応じて再試験日)、月/年の形式により曖昧さを回避する方法で表示
 - (l) 「子供の手の届かない場所に置くこと」の記載——ただし、被験者が治験薬を自宅に持ち帰らない場合を除く。
2. 上述した情報を明瞭にするために、シンボルや絵文字を併せて提示することができる。追加の情報、警告又は取扱い上の注意を表示することもできる。
3. 主連絡先の住所及び電話番号については、その情報を掲載したリーフレットやカードがすでに被験者に提供され、常時所持しておくようにと指導されている場合には、ラベル上に表示する必要はない。

A.2. 直接包装の限定表示

A.2.1. 直接包装と外包装のセットで提供

4. 被験者又は治験薬投与者に提供される治験薬の包装が直接包装と外包装とセットで保管されることになっており、外包装にセクション A.1 に掲げる詳細事項が表示されている場合、直接包装(又は直接包装を含む密封の投与装置上)には以下の詳細事項を表示する。
 - (a) 主連絡先の名前
 - (b) 剤形、投与経路(経口固形製剤では省略可)、投与単位の量、及び表示の盲検化をとみなわない臨床試験の場合には、薬の名称/識別子、力価/含有量
 - (c) 内容物及び包装作業を識別するバッチ及び(又は)コード番号
 - (d) 臨床試験照合コード——試験、実施施設、治験責任医師及び治験依頼者の識別情報が他の場所に示されていない場合
 - (e) 被験者識別番号及び(又は)治療番号、該当する場合は来院番号
 - (f) 使用期間(有効期限又は必要に応じて再試験日)、月/年の形式により曖昧さを回避する方法で表示

A.2.2. 小包装

5. 直接包装がブリスターパックやアンプルのような小さい包装単位の形態をとり、セクション A.1 で要求されている詳細事項を表示できない場合、外包装に998の事項をラベル表示する。直接包装には、以下の事項を表示する。

- (a) 主連絡先の名前
- (b) 投与経路(経口固形製剤では省略可)、及び表示の盲検化をとみなわない臨床試験の場合には、薬の名称/識別子、力価/含有量
- (c) 内容物及び包装作業を識別するバッチ又はコード番号
- (d) 臨床試験照合コード—試験、実施施設、治験責任医師及び治験依頼者の識別情報が他の場所に示されていない場合
- (e) 被験者識別番号及び(又は)治療番号、該当する場合は来院番号
- (f) 使用期間(有効期限又は必要に応じて再試験日)、月/年の形式により曖昧さを回避する方法で表示
- B. 未承認補助薬
6. 直接包装及び外包装には以下の詳細事項を表示すること。
- (a) 主連絡先の名前
- (b) 医薬品の名称に続き、その力価及び剤形
- (c) 有効成分の定性的及び投与単位当たりの定量的記述
- (d) 内容物及び包装作業を識別するバッチ又はコード番号
- (e) 臨床試験実施施設、治験責任医師及び被験者の識別を可能にする臨床試験照合コード
- (f) 使用法(被験者又は治験薬投与者用に作成されたリーフレットや他の説明書を参照することができる)
- (g) 「臨床試験用に限定」又は類似の注意書き
- (h) 保管条件
- (i) 使用期間(有効期限又は必要に応じて再試験日)
- C. 承認治験薬に対する追加表示
7. 第 67 条 2 項に従い、直接包装及び外包装には以下の詳細事項を表示すること。
- (a) 主連絡先の名前
- (b) 臨床試験実施施設、治験責任医師、治験依頼者及び被験者の識別を可能にする臨床試験照合コード
- (c) 「臨床試験用に限定」又は類似の注意書き
- D. 情報の置換
8. セクション A、B 及び C に掲げる詳細事項は、第 9 項に掲げる詳細事項を除き、製品の表示では省略し、他の手段(例えば、一元化した電子的な無作為化システムや集中情報システムの利用など)によって入手可能にすることができる。ただし、被験者の安全性並びにデータの信頼性及び頑健性が損なわれないことを条件とする。このことについては、プロトコルにおいて正当化する。
9. 以下の各号に参照されている詳細事項は、製品のラベル表示から省略してはならない。
- (a) 第 1 項 b、c、d、f、j 及び k 号
- (b) 第 4 項 b、c、e 及び f 号
- (c) 第 5 項 b、c、e 及び f 号
- (d) 第 6 項 b、d、e、h 及び i 号

付属書VII

相関表

指令 2001/20/EC	本規則
第1条1項	第1条並びに第2条1項及び2項1、2及び4号
第1条2項	第2条2項30号
第1条3項第1段落	—
第1条3項第2段落	第47条第3段落
第1条4項	第47条第2段落
第2条	第2条
第3条1項	—
第3条2項	第4条、28条、29条及び76条
第3条3項	第28条1項f号
第3条4項	第28条1項g号
第4条	第10条1項、28条、29条及び32条
第5条	第10条2項、28条、29条及び31条
第6条	第4条～14条
第7条	第4条～14条
第8条	—
第9条	第4条～14条
第10条a号	第15条～24条
第10条b号	第54条
第10条c号	第37条及び38条
第11条	第81条
第12条	第77条
第13条1項	第61条1～4項
第13条2項	第61条2項
第13条3項第1段落	第62条1項並びに63条1及び3項
第13条3項第2段落	第63条1項
第13条3項第3段落	—
第13条4項	第62条
第13条5項	—
第14条	第66条～70条
第15条1項	第78条1、2及び5項
第15条2項	第78条6項

指令 2001/20/EC	本規則
第 15 条 3 項	—
第 15 条 4 項	—
第 15 条 5 項	第 57 条、58 及び 78 条 7 項
第 16 条	第 41 条
第 17 条 1 項 a～c 号	第 42 条
第 17 条 1 項 d 号	—
第 17 条 2 項	第 43 条
第 17 条 3 項 a 号	—
第 17 条 3 項 b 号	第 44 条 1 項
第 18 条	—
第 19 条第 1 段落第 1 センテンス	第 75 条
第 19 条第 1 段落第 2 センテンス	第 74 条
第 19 条第 2 段落	第 92 条
第 19 条第 3 段落	—
第 20 条	—
第 21 条	第 88 条
第 22 条	—
第 23 条	—
第 24 条	—

ⁱ Primary registry, partner registry: 定訳はなさそう。Primary registry は主登録機関、Partner registry はパートナー登録機関または提携登録機関、とも訳せるが、どちらかといえば「機関」というより「サイト」の場合も多いようなので、ここでは「レジストリ」と訳した。

ⁱⁱ Right to the integrity of the person: 衆議院憲法調査会の資料による訳語。他にも「人間の完全性への権利」「人間の一体性への権利」、「人格統合に関する権利」などがある。

ⁱⁱⁱ Suspected unexpected serious adverse reactions: SUSAR 公的機関においても何通りもの訳語が当てられているので、その 1 つを採用。他には「予測できない重篤な副作用」、「未知の重篤な副作用」等々。

^{iv} Medicinal products intended for research and development trial: 今ひとつわからないが直訳した。

^v Good manufacturing practices: 直訳すると「優れた製造慣行」となるが、確定している和訳は長く GMP として使用されているので(ここでは小文字表記ではあるが同じものを指すと思われる)、それで統一した。

^{vi} この定義の説明には「医師」と特定されていないが、臨床研究における investigator はほとんどの場合「治験責任者」ではなく「治験責任医師」が用いられているので、そちらを採用した。

^{vii} これも種々訳語が見られる。

^{viii} 定訳があるかどうか不明

^{ix} Global substantial modification: 時々出てくる「global」は、「全体的」と訳した。世界的、異なる国や場所で行われている試験すべてという意味と解釈。

ヒト用医薬品に係る共同体法典に関する指令
(Directive 2001/83/EC) (抜粋 Title III-VIII)

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

TITLE III
PLACING ON THE MARKET
CHAPTER 1

Marketing authorization

Article 6

1. No medicinal product may be placed on the market of a Member State unless a marketing authorization has been issued by the competent authorities of that Member State in accordance with this Directive or an authorization has been granted in accordance with Regulation (EEC) No 2309/93.

2. The authorisation referred to in paragraph 1 shall also be required for radionuclide generators, radionuclide kits, radionuclide precursor radiopharmaceuticals and industrially prepared radiopharmaceuticals.

Article 7

A marketing authorization shall not be required for a radiopharmaceutical prepared at the time of use by a person or by an establishment authorized, according to national legislation, to use such medicinal products in an approved health care establishment exclusively from authorized radionuclide generators, radionuclide kits or radionuclide precursors in accordance with the manufacturer's instructions.

Article 8

1. In order to obtain an authorization to place a medicinal product on the market regardless of the procedure established by Regulation (EEC) No 2309/93, an application shall be made to the competent authority of the Member State concerned.

2. A marketing authorization may only be granted to an applicant established in the Community.

3. The application shall be accompanied by the following particulars and documents, submitted in accordance with Annex I:

(a) Name or corporate name and permanent address of the applicant and, where applicable, of the manufacturer.

(b) Name of the medicinal product.

(c) Qualitative and quantitative particulars of all the constituents of the medicinal product in usual terminology, but excluding empirical chemical formulae, with mention of the international

non-proprietary name recommended by the World Health Organization where such name exists.

(d) Description of the manufacturing method.

(e) Therapeutic indications, contra-indications and adverse reactions.

(f) Posology, pharmaceutical form, method and route of administration and expected shelf life.

(g) If applicable, reasons for any precautionary and safety measures to be taken for the storage of the medicinal product, its administration to patients and for the disposal of waste products, together with an indication of any potential risks presented by the medicinal product for the environment.

(h) Description of the control methods employed by the manufacturer (qualitative and quantitative analysis of the constituents and of the finished product, special tests, e.g. sterility tests, tests for the presence of pyrogenic substances, the presence of heavy metals, stability tests, biological and toxicity tests, controls carried out at an intermediate stage of the manufacturing process).

(i) Results of:

- physico-chemical, biological or microbiological tests,

- toxicological and pharmacological tests,

- clinical trials.

(j) A summary, in accordance with Article 11, of the product characteristics, one or more specimens or mock-ups of the outer packaging and the immediate packaging of the medicinal product, together with a package leaflet.

(k) A document showing that the manufacturer is authorised in his own country to produce medicinal products.

(l) Copies of any authorisation obtained in another Member State or in a third country to place the medicinal product on the market, together with a list of those Member States in which an application for authorisation submitted in accordance with this Directive is under examination. Copies of the summary of the product characteristics proposed by the applicant in accordance with Article 11 or approved by the competent authorities of the Member State in accordance with Article 21. Copies of the package leaflet proposed in accordance with Article 59 or approved by the competent authorities of the Member State in accordance with Article 61. Details of any decision to refuse authorization, whether in the Community or in a third country, and the reasons for such a decision.

This information shall be updated on a regular basis.

Article 9

In addition to the requirements set out in Articles 8 and 10(1), an application for authorization to market a radionuclide generator shall also

contain the following information and particulars:

- a general description of the system together with a detailed description of the components of the system which may affect the composition or quality of the daughter nucleid preparation,
- qualitative and quantitative particulars of the eluate or the sublimate.

Article 10

1. In derogation of Article 8(3)(i), and without prejudice to the law relating to the protection of industrial and commercial property:

(a) The applicant shall not be required to provide the results of toxicological and pharmacological tests or the results of clinical trials if he can demonstrate:

(i) either that the medicinal product is essentially similar to a medicinal product authorized in the Member State concerned by the application and that the holder of the marketing authorization for the original medicinal product has consented to the toxicological, pharmacological and/or clinical references contained in the file on the original medicinal product being used for the purpose of examining the application in question;

(ii) or that the constituent or constituents of the medicinal product have a well established medicinal use, with recognized efficacy and an acceptable level of safety, by means of a detailed scientific bibliography;

(iii) or that the medicinal product is essentially similar to a medicinal product which has been authorized within the Community, in accordance with Community provisions in force, for not less than six years and is marketed in the Member State for which the application is made. This period shall be extended to 10 years in the case of high-technology medicinal products having been authorised according to the procedure laid down in Article 2(5) of Council Directive 87/22/EEC(21). Furthermore, a Member State may also extend this period to 10 years by a single Decision covering all the medicinal products marketed on its territory where it considers this necessary in the interest of public health. Member States are at liberty not to apply the six-year period beyond the date of expiry of a patent protecting the original medicinal product.

However, where the medicinal product is intended for a different therapeutic use from that of the other medicinal products marketed or is to be administered by different routes or in different doses, the results of appropriate toxicological and pharmacological tests and/or of appropriate clinical trials must be provided.

(b) In the case of new medicinal products containing known constituents not hitherto used in combination for therapeutic purposes, the results of toxicological and pharmacological tests and of clinical trials relating to that combination

must be provided, but it shall not be necessary to provide references relating to each individual constituent.

2. Annex I shall apply by analogy where, pursuant to point (ii) of paragraph 1, (a), bibliographic references to published data are submitted.

Article 11

The summary of the product characteristics shall contain the following information:

1. Name of the medicinal product.

2. Qualitative and quantitative composition in terms of the active substances and constituents of the excipient, knowledge of which is essential for proper administration of the medicinal product. The usual common name or chemical description shall be used.

3. Pharmaceutical form.

4. Pharmacological properties and, in so far as this information is useful for therapeutic purposes, pharmacokinetic particulars.

5. Clinical particulars:

5.1. therapeutic indications,

5.2. contra-indications,

5.3. adverse reactions (frequency and seriousness),

5.4. special precautions for use and, in the case of immunological medicinal products, any special precautions to be taken by persons handling such products and administering them to patients, together with any precautions to be taken by the patient,

5.5. use during pregnancy and lactation,

5.6. interaction with other medicaments and other forms of interaction,

5.7. posology and method of administration for adults and, where necessary, for children,

5.8. overdose (symptoms, emergency procedures, antidotes),

5.9. special warnings,

5.10. effects on ability to drive and to use machines.

6. Pharmaceutical particulars:

6.1. major incompatibilities,

6.2. shelf life, when necessary after reconstitution of the medicinal product or when the immediate packaging is opened for the first time,

6.3. special precautions for storage,

6.4. nature and contents of the immediate packaging,

6.5. special precautions for disposal of unused medicinal products or waste materials derived from such medicinal products, if appropriate.

7. Name or corporate name and permanent address of the marketing authorization holder.

8. For radiopharmaceuticals, full details of internal radiation dosimetry.

9. For radiopharmaceuticals, additional detailed instructions for extemporaneous preparation and

quality control of such preparation and, where appropriate, maximum storage time during which any intermediate preparation such as an eluate or the ready-to-use pharmaceutical will conform with its specifications.

Article 12

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the documents and particulars listed in Article 8(3)(h) and (i), and Article 10(1)(a)(ii) are drawn up by experts with the necessary technical or professional qualifications before they are submitted to the competent authorities. These documents and particulars shall be signed by the experts.

2. The duties of the experts according to their respective qualifications shall be:

(a) to perform tasks falling within their respective disciplines (analysis, pharmacology and similar experimental sciences, clinical trials) and to describe objectively the results obtained (qualitatively and quantitatively);

(b) to describe their observations in accordance with Annex I, and to state, in particular:

- in the case of the analyst, whether the medicinal product is consistent with the declared composition, giving any substantiation of the control methods employed by the manufacturer;

- in the case of the pharmacologist or the specialist with similar experimental competence, the toxicity of the medicinal product and the pharmacological properties observed;

- in the case of the clinician, whether he has been able to ascertain effects on persons treated with the medicinal product which correspond to the particulars given by the applicant in accordance with Articles 8 and 10, whether the patient tolerates the medicinal product well, the posology the clinician advises and any contra-indications and adverse reactions;

(c) where applicable, to state the grounds for using the bibliography mentioned in point (a)(ii) of Article 10(1).

3. Detailed reports by the experts shall form part of the particulars accompanying the application which the applicant submits to the competent authorities.

CHAPTER 2

Specific provisions applicable to homeopathic medicinal products

Article 13

1. Member States shall ensure that homeopathic medicinal products manufactured and placed on the market within the Community are registered or authorized in accordance with Articles 14, 15 and 16, except where the products are covered by a registration or authorization which was granted under national law on or before 31 December 1993 (and whether or not that registration or

authorization has been renewed after that date). Each Member State shall take due account of registrations and authorizations previously granted by another Member State.

2. A Member State may refrain from establishing a special, simplified registration procedure for the homeopathic medicinal products referred to in Article 14. A Member State shall inform the Commission accordingly. The Member State concerned shall allow the use in its territory of homeopathic medicinal products registered by other Member States in accordance with Articles 14 and 15.

Article 14

1. Only homeopathic medicinal products which satisfy all of the following conditions may be subject to a special, simplified registration procedure:

- they are administered orally or externally,
- no specific therapeutic indication appears on the labelling of the medicinal product or in any information relating thereto,

- there is a sufficient degree of dilution to guarantee the safety of the medicinal product; in particular, the medicinal product may not contain either more than one part per 10000 of the mother tincture or more than 1/100th of the smallest dose used in allopathy with regard to active substances whose presence in an allopathic medicinal product results in the obligation to submit a doctor's prescription.

At the time of registration, Member States shall determine the classification for the dispensing of the medicinal product.

2. The criteria and rules of procedure provided for in Article 4(4), Article 17(1) and Articles 22 to 26, 112, 116 and 125 shall apply by analogy to the special, simplified registration procedure for homeopathic medicinal products, with the exception of the proof of therapeutic efficacy.

3. The proof of therapeutic efficacy shall not be required for homeopathic medicinal products registered in accordance with paragraph 1 of this Article, or, where appropriate, admitted in accordance with Article 13(2).

Article 15

An application for special, simplified registration may cover a series of medicinal products derived from the same homeopathic stock or stocks. The following documents shall be included with the application in order to demonstrate, in particular, the pharmaceutical quality and the batch-to-batch homogeneity of the products concerned:

- scientific name or other name given in a pharmacopoeia of the homeopathic stock or stocks, together with a statement of the various routes of administration, pharmaceutical forms and degree

of dilution to be registered,

- dossier describing how the homeopathic stock or stocks is/are obtained and controlled, and justifying its/their homeopathic nature, on the basis of an adequate bibliography,
- manufacturing and control file for each pharmaceutical form and a description of the method of dilution and potentization,
- manufacturing authorization for the medicinal product concerned,
- copies of any registrations or authorizations obtained for the same medicinal product in other Member States,
- one or more specimens or mock-ups of the outer packaging and the immediate packaging of the medicinal products to be registered,
- data concerning the stability of the medicinal product.

Article 16

1. Homeopathic medicinal products other than those referred to in Article 14(1) shall be authorized and labelled in accordance with Articles 8, 10 and 11.

2. A Member State may introduce or retain in its territory specific rules for the toxicological and pharmacological tests and clinical trials of homeopathic medicinal products other than those referred to in Article 14(1) in accordance with the principles and characteristics of homeopathy as practised in that Member State.

In this case, the Member State concerned shall notify the Commission of the specific rules in force.

3. Title IX shall apply to homeopathic medicinal products, with the exception of those referred to in Article 14(1).

CHAPTER 3

Procedures relevant to the marketing authorization

Article 17

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the procedure for granting an authorization to place a medicinal product on the market is completed within 210 days of the submission of a valid application.

2. Where a Member State notes that an application for authorization is already under active examination in another Member State in respect of that medicinal product, the Member State concerned may decide to suspend the detailed examination of the application in order to await the assessment report prepared by the other Member State in accordance with Article 21(4).

The Member State concerned shall inform the other Member State and the applicant of its decision to suspend detailed examination of the application in question. As soon as it has

completed the examination of the application and reached a decision, the other Member State shall forward a copy of its assessment report to the Member State concerned.

Article 18

Where a Member State is informed in accordance with Article 8(3)(l) that another Member State has authorized a medicinal product which is the subject of an application for authorization in the Member State concerned, that Member State shall forthwith request the authorities of the Member State which has granted the authorization to forward to it the assessment report referred to in Article 21(4).

Within 90 days of the receipt of the assessment report, the Member State concerned shall either recognize the decision of the first Member State and the summary of the product characteristics as approved by it or, if it considers that there are grounds for supposing that the authorization of the medicinal product concerned may present a risk to public health, it shall apply the procedures set out in Articles 29 to 34.

Article 19

In order to examine the application submitted in accordance with Articles 8 and 10(1), the competent authority of the Member State:

1. must verify whether the particulars submitted in support of the application comply with the said Articles 8 and 10(1) and examine whether the conditions for issuing an authorization to place medicinal products on the market (marketing authorization) are complied with.

2. may submit the medicinal product, its starting materials and, if need be, its intermediate products or other constituent materials, for testing by a State laboratory or by a laboratory designated for that purpose in order to ensure that the control methods employed by the manufacturer and described in the particulars accompanying the application in accordance with Article 8(3)(h) are satisfactory.

3. may, where appropriate, require the applicant to supplement the particulars accompanying the application in respect of the items listed in the Articles 8(3) and 10(1). Where the competent authority avails itself of this option, the time limits laid down in Article 17 shall be suspended until such time as the supplementary information required has been provided. Likewise, these time limits shall be suspended for the time allowed the applicant, where appropriate, for giving oral or written explanation.

Article 20

Member States shall take all appropriate measures to ensure that:

(a) the competent authorities verify that

manufacturers and importers of medicinal products coming from third countries are able to carry out manufacture in compliance with the particulars supplied pursuant to Article 8(3)(d), and/or to carry out controls according to the methods described in the particulars accompanying the application in accordance with Article 8(3)(h);

(b) the competent authorities may allow manufacturers and importers of medicinal products coming from third countries, in exceptional and justifiable cases, to have certain stages of manufacture and/or certain of the controls referred to in (a) carried out by third parties; in such cases, the verifications by the competent authorities shall also be made in the establishment designated.

Article 21

1. When the marketing authorization is issued, the holder shall be informed, by the competent authorities of the Member State concerned, of the summary of the product characteristics as approved by it.

2. The competent authorities shall take all necessary measures to ensure that the information given in the summary is in conformity with that accepted when the marketing authorization is issued or subsequently.

3. The competent authorities shall forward to the Agency a copy of the authorization together with the summary of the product characteristics.

4. The competent authorities shall draw up an assessment report and comments on the dossier as regards the results of the analytical and pharmacotoxicological tests and the clinical trials of the medicinal product concerned. The assessment report shall be updated whenever new information becomes available which is of importance for the evaluation of the quality, safety or efficacy of the medicinal product concerned.

Article 22

In exceptional circumstances, and following consultation with the applicant, an authorization may be granted subject to certain specific obligations, including:

- the carrying out of further studies following the granting of authorization,
- the notification of adverse reactions to the medicinal product.

These exceptional decisions may be adopted only for objective and verifiable reasons and shall be based on one of the causes referred to in Part 4 (G) of Annex I.

Article 23

After an authorization has been issued, the

authorization holder must, in respect of the methods of manufacture and control provided for in Article 8(3)(d) and (h), take account of scientific and technical progress and introduce any changes that may be required to enable the medicinal product to be manufactured and checked by means of generally accepted scientific methods. These changes shall be subject to the approval of the competent authority of the Member State concerned.

Article 24

Authorization shall be valid for five years and shall be renewable for five-year periods, on application by the holder at least three months before the expiry date and after consideration by the competent authority of a dossier containing in particular details of the data on pharmacovigilance and other information relevant to the monitoring of the medicinal product.

Article 25

Authorization shall not affect the civil and criminal liability of the manufacturer and, where applicable, of the marketing authorization holder.

Article 26

The marketing authorisation shall be refused if, after verification of the particulars and documents listed in Articles 8 and 10(1), it proves that:

- (a) the medicinal product is harmful in the normal conditions of use, or
- (b) that its therapeutic efficacy is lacking or is insufficiently substantiated by the applicant, or
- (c) that its qualitative and quantitative composition is not as declared.

Authorisation shall likewise be refused if the particulars and documents submitted in support of the application do not comply with Articles 8 and 10(1).

CHAPTER 4

Mutual recognition of authorizations

Article 27

1. In order to facilitate the adoption of common decisions by Member States on the authorization of medicinal products on the basis of the scientific criteria of quality, safety and efficacy, and to achieve thereby the free movement of medicinal products within the Community, a Committee for Proprietary Medicinal Products, hereinafter referred to as "the Committee", is hereby set up. The Committee shall be part of the Agency.

2. In addition to the other responsibilities conferred upon it by Community law, the Committee shall examine any question relating to the granting, variation, suspension or withdrawal of marketing authorization which is submitted to

it in accordance with this Directive.

3. The Committee shall draw up its own Rules of Procedure.

Article 28

1. Before submitting the application for recognition of a marketing authorization, the holder of the authorization shall inform the Member State which granted the authorization on which the application is based (hereinafter "reference Member State"), that an application is to be made in accordance with this Directive and shall notify it of any additions to the original dossier; that Member State may require the applicant to provide it with all the particulars and documents necessary to enable it to check that the dossiers filed are identical.

In addition the holder of the authorization shall request the reference Member State to prepare an assessment report in respect of the medicinal product concerned, or, if necessary, to update any existing assessment report. That Member State shall prepare the assessment report, or update it, within 90 days of the receipt of the request.

At the same time as the application is submitted in accordance with paragraph 2, the reference Member State shall forward the assessment report to the Member State or Member States concerned by the application.

2. In order to obtain the recognition according to the procedures laid down in this Chapter in one or more of the Member States of a marketing authorization issued by a Member State, the holder of the authorization shall submit an application to the competent authorities of the Member State or Member States concerned, together with the information and particulars referred to in Articles 8, 10(1) and 11. He shall testify that the dossier is identical to that accepted by the reference Member State, or shall identify any additions or amendments it may contain. In the latter case, he shall certify that the summary of the product characteristics proposed by him in accordance with Article 11 is identical to that accepted by the reference Member State in accordance with Article 21. Moreover, he shall certify that all the dossiers filed as part of the procedure are identical.

3. The holder of the marketing authorization shall communicate the application to the Agency, inform it of the Member States concerned and of the dates of submission of the application and send it a copy of the authorization granted by the reference Member State. He shall also send the Agency copies of any such authorization which may have been granted by the other Member States in respect of the medicinal product concerned, and shall indicate whether any application for authorization is currently under consideration in any Member State.

4. Save in the exceptional case provided for in Article 29(1), each Member State shall recognize the marketing authorization granted by the reference Member State within 90 days of receipt of the application and the assessment report. It shall inform the reference Member State which granted the initial authorization, the other Member States concerned by the application, the Agency, and the marketing authorization holder.

Article 29

1. Where a Member State considers that there are grounds for supposing that the marketing authorization of the medicinal product concerned may present a risk to public health, it shall forthwith inform the applicant, the reference Member State which granted the initial authorization, any other Member States concerned by the application and the Agency. The Member State shall state its reasons in detail and shall indicate what action may be necessary to correct any defect in the application.

2. All the Member States concerned shall use their best endeavours to reach agreement on the action to be taken in respect of the application. They shall provide the applicant with the opportunity to make his point of view known orally or in writing. However, if the Member States have not reached agreement within the time limit referred to in Article 28(4) they shall forthwith refer the matter to the Agency with regard to the Committee's reference for the application of the procedure laid down in Article 32.

3. Within the time limit referred to in Article 28(4), the Member States concerned shall provide the Committee with a detailed statement of the matters on which they have been unable to reach agreement and the reasons for their disagreement. The applicant shall be provided with a copy of this information.

4. As soon as he is informed that the matter has been referred to the Committee, the applicant shall forthwith forward to the Committee a copy of the information and particulars referred to in Article 28(2).

Article 30

If several applications submitted in accordance with Articles 8, 10(1) and Article 11 have been made for marketing authorization for a particular medicinal product, and Member States have adopted divergent decisions concerning the authorization of the medicinal product or its suspension or withdrawal, a Member State, or the Commission, or the marketing authorization holder may refer the matter to the Committee for application of the procedure laid down in Article 32.

The Member State concerned, the marketing

authorization holder or the Commission shall clearly identify the question which is referred to the Committee for consideration and, where appropriate, shall inform the holder.

The Member State and the marketing authorization holder shall forward to the Committee all available information relating to the matter in question.

Article 31

The Member States or the Commission or the applicant or holder of the marketing authorization may, in specific cases where the interests of the Community are involved, refer the matter to the Committee for the application of the procedure laid down in Article 32 before reaching a decision on a request for a marketing authorization or on the suspension or withdrawal of an authorization, or on any other variation to the terms of a marketing authorization which appears necessary, in particular to take account of the information collected in accordance with Title IX.

The Member State concerned or the Commission shall clearly identify the question which is referred to the Committee for consideration and shall inform the marketing authorization holder.

The Member States and the marketing authorization holder shall forward to the Committee all available information relating to the matter in question.

Article 32

1. When reference is made to the procedure described in this Article, the Committee shall consider the matter concerned and issue a reasoned opinion within 90 days of the date on which the matter was referred to it.

However, in cases submitted to the Committee in accordance with Articles 30 and 31, this period may be extended by 90 days.

In case of urgency, on a proposal from its Chairman, the Committee may agree to a shorter deadline.

2. In order to consider the matter, the Committee may appoint one of its members to act as rapporteur. The Committee may also appoint individual experts to advise it on specific questions. When appointing experts, the Committee shall define their tasks and specify the time-limit for the completion of these tasks.

3. In the cases referred to in Articles 29 and 30, before issuing its opinion, the Committee shall provide the marketing authorization holder with an opportunity to present written or oral explanations.

In the case referred to in Article 31, the marketing authorization holder may be asked to explain himself orally or in writing.

If it considers it appropriate, the Committee may

invite any other person to provide information relating to the matter before it.

The Committee may suspend the time limit referred to in paragraph 1 in order to allow the marketing authorization holder to prepare explanations.

4. The Agency shall forthwith inform the marketing authorization holder where the opinion of the Committee is that:

- the application does not satisfy the criteria for authorization, or

- the summary of the product characteristics proposed by the applicant in accordance with Article 11 should be amended, or

- the authorization should be granted subject to conditions, with regard to conditions considered essential for the safe and effective use of the medicinal product including pharmacovigilance, or

- a marketing authorization should be suspended, varied or withdrawn.

Within 15 days of the receipt of the opinion, the marketing authorization holder may notify the Agency in writing of his intention to appeal. In that case, he shall forward the detailed grounds for appeal to the Agency within 60 days of receipt of the opinion. Within 60 days of receipt of the grounds for appeal, the Committee shall consider whether its opinion should be revised, and the conclusions reached on the appeal shall be annexed to the assessment report referred to in paragraph 5.

5. Within 30 days of its adoption, the Agency shall forward the final opinion of the Committee to the Member States, the Commission and the marketing authorization holder together with a report describing the assessment of the medicinal product and stating the reasons for its conclusions.

In the event of an opinion in favour of granting or maintaining an authorization to place the medicinal product concerned on the market, the following documents shall be annexed to the opinion.

- (a) a draft summary of the product characteristics, as referred to in Article 11;

- (b) any conditions affecting the authorization within the meaning of paragraph 4.

Article 33

Within 30 days of the receipt of the opinion, the Commission shall prepare a draft of the decision to be taken in respect of the application, taking into account Community law.

In the event of a draft decision which envisages the granting of marketing authorization, the documents referred to in Article 32(5)(a) and (b) shall be annexed.

Where, exceptionally, the draft decision is not in accordance with the opinion of the Agency, the

Commission shall also annex a detailed explanation of the reasons for the differences. The draft decision shall be forwarded to the Member States and the applicant.

Article 34

1. A final decision on the application shall be adopted in accordance with the procedure referred to in Article 121(2).

2. The rules of procedure of the Standing Committee established by Article 121(1) shall be adjusted to take account of the tasks incumbent upon it in accordance with this Chapter.

These adjustments shall involve the following:

- except in cases referred to in the third paragraph of Article 33, the opinion of the Standing Committee shall be obtained in writing,
- each Member State is allowed at least 28 days to forward written observations on the draft decision to the Commission,

- each Member State is able to require in writing that the draft decision be discussed by the Standing Committee, giving its reasons in detail.

Where, in the opinion of the Commission, the written observations of a Member State raise important new questions of a scientific or technical nature which have not been addressed in the opinion of the Agency, the Chairman shall suspend the procedure and refer the application back to the Agency for further consideration.

The provisions necessary for the implementation of this paragraph shall be adopted by the Commission in accordance with the procedure referred to in Article 121(2).

3. A decision as referred to in paragraph 1 shall be addressed to the Member States concerned by the matter and reported to the marketing authorization holder. The Member States shall either grant or withdraw marketing authorization, or vary the terms of a marketing authorization as necessary to comply with the decision within 30 days of its notification. They shall inform the Commission and the Agency thereof.

Article 35

1. Any application by the marketing authorization holder to vary a marketing authorization which has been granted in accordance with the provisions of this Chapter shall be submitted to all the Member States which have previously authorized the medicinal product concerned.

The Commission shall, in consultation with the Agency, adopt appropriate arrangements for the examination of variations to the terms of a marketing authorization.

These arrangements shall include a notification system or administration procedures concerning minor variations and define precisely the concept

of "a minor variation".

These arrangements shall be adopted by the Commission in the form of an implementing Regulation in accordance with the procedure referred to in Article 121(2).

2. In case of arbitration submitted to the Commission, the procedure laid down in Articles 32, 33 and 34 shall apply by analogy to variations made to marketing authorizations.

Article 36

1. Where a Member State considers that the variation of a marketing authorization which has been granted in accordance with the provisions of this Chapter or its suspension or withdrawal is necessary for the protection of public health, the Member State concerned shall forthwith refer the matter to the Agency for the application of the procedures laid down in Articles 32, 33 and 34.

2. Without prejudice to the provisions of Article 31, in exceptional cases, where urgent action is essential to protect public health, until a definitive decision is adopted a Member State may suspend the marketing and the use of the medicinal product concerned on its territory. It shall inform the Commission and the other Member States no later than the following working day of the reasons for its action.

Article 37

Articles 35 and 36 shall apply by analogy to medicinal products authorized by Member States following an opinion of the Committee given in accordance with Article 4 of Directive 87/22/EEC before 1 January 1995.

Article 38

1. The Agency shall publish an annual report on the operation of the procedures laid down in this Chapter and shall forward that report to the European Parliament and the Council for information.

2. By 1 January 2001, the Commission shall publish a detailed review of the operation of the procedures laid down in this Chapter and shall propose any amendments which may be necessary to improve these procedures.

The Council shall decide, under the conditions provided for in the Treaty, on the Commission proposal within one year of its submission.

Article 39

The provisions referred to in Articles 27 to 34 shall not apply to the homeopathic medicinal products referred to in Article 16(2).

TITLE IV

MANUFACTURE AND IMPORTATION

Article 40

1. Member States shall take all appropriate

measures to ensure that the manufacture of the medicinal products within their territory is subject to the holding of an authorization. This manufacturing authorization shall be required notwithstanding that the medicinal products manufactured are intended for export.

2. The authorization referred to in paragraph 1 shall be required for both total and partial manufacture, and for the various processes of dividing up, packaging or presentation.

However, such authorization shall not be required for preparation, dividing up, changes in packaging or presentation where these processes are carried out, solely for retail supply, by pharmacists in dispensing pharmacies or by persons legally authorized in the Member States to carry out such processes.

3. Authorization referred to in paragraph 1 shall also be required for imports coming from third countries into a Member State; this Title and Article 118 shall have corresponding application to such imports as they have to manufacture.

Article 41

In order to obtain the manufacturing authorization, the applicant shall meet at least the following requirements:

(a) specify the medicinal products and pharmaceutical forms which are to be manufactured or imported and also the place where they are to be manufactured and/or controlled;

(b) have at his disposal, for the manufacture or import of the above, suitable and sufficient premises, technical equipment and control facilities complying with the legal requirements which the Member State concerned lays down as regards both manufacture and control and the storage of medicinal products, in accordance with Article 20;

(c) have at his disposal the services of at least one qualified person within the meaning of Article 48. The applicant shall provide particulars in support of the above in his application.

Article 42

1. The competent authority of the Member State shall issue the manufacturing authorization only after having made sure of the accuracy of the particulars supplied pursuant to Article 41, by means of an inquiry carried out by its agents.

2. In order to ensure that the requirements referred to in Article 41 are complied with, authorization may be made conditional on the carrying out of certain obligations imposed either when authorization is granted or at a later date.

3. The authorization shall apply only to the premises specified in the application and to the medicinal products and pharmaceutical forms specified in that same application.

Article 43

The Member States shall take all appropriate measures to ensure that the time taken for the procedure for granting the manufacturing authorization does not exceed 90 days from the day on which the competent authority receives the application.

Article 44

If the holder of the manufacturing authorization requests a change in any of the particulars referred to in points (a) and (b) of the first paragraph of Article 41, the time taken for the procedure relating to this request shall not exceed 30 days. In exceptional cases this period of time may be extended to 90 days.

Article 45

The competent authority of the Member State may require from the applicant further information concerning the particulars supplied pursuant to Article 41 and concerning the qualified person referred to in Article 48; where the competent authority concerned exercises this right, application of the time-limits referred to in Article 43 and 44 shall be suspended until the additional data required have been supplied.

Article 46

The holder of a manufacturing authorization shall at least be obliged:

(a) to have at his disposal the services of staff who comply with the legal requirements existing in the Member State concerned both as regards manufacture and controls;

(b) to dispose of the authorized medicinal products only in accordance with the legislation of the Member States concerned;

(c) to give prior notice to the competent authority of any changes he may wish to make to any of the particulars supplied pursuant to Article 41; the competent authority shall, in any event, be immediately informed if the qualified person referred to in Article 48 is replaced unexpectedly;

(d) to allow the agents of the competent authority of the Member State concerned access to his premises at any time;

(e) to enable the qualified person referred to in Article 48 to carry out his duties, for example by placing at his disposal all the necessary facilities;

(f) to comply with the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products as laid down by Community law.

Article 47

The principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products referred to in Article 46(f) shall be adopted in the form of a directive, in accordance with the

procedure referred to in Article 121(2).

Detailed guidelines in line with those principles will be published by the Commission and revised necessary to take account of technical and scientific progress.

Article 48

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the holder of the manufacturing authorization has permanently and continuously at his disposal the services of at least one qualified person, in accordance with the conditions laid down in Article 49, responsible in particular for carrying out the duties specified in Article 51.

2. If he personally fulfils the conditions laid down in Article 49, the holder of the authorization may himself assume the responsibility referred to in paragraph 1.

Article 49

1. Member States shall ensure that the qualified person referred to in Article 48 fulfils the minimum conditions of qualification set out in paragraphs 2 and 3.

2. A qualified person shall be in possession of a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a university course of study, or a course recognized as equivalent by the Member State concerned, extending over a period of at least four years of theoretical and practical study in one of the following scientific disciplines: pharmacy, medicine, veterinary medicine, chemistry, pharmaceutical chemistry and technology, biology.

However, the minimum duration of the university course may be three and a half years where the course is followed by a period of theoretical and practical training of a minimum duration of one year and including a training period of at least six months in a pharmacy open to the public, corroborated by an examination at university level.

Where two university courses or two courses recognized by the State as equivalent co-exist in a Member State and where one of these extends over four years and the other over three years, the three-year course leading to a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a university course or its recognized equivalent shall be considered to fulfil the condition of duration referred to in the second subparagraph in so far as the diplomas, certificates or other evidence of formal qualifications awarded on completion of both courses are recognized as equivalent by the State in question.

The course shall include theoretical and practical study bearing upon at least the following basic

subjects:

- Applied physics
- General and inorganic chemistry
- Organic chemistry
- Analytical chemistry
- Pharmaceutical chemistry, including analysis of medicinal products
- General and applied biochemistry (medical)
- Physiology
- Microbiology
- Pharmacology
- Pharmaceutical technology
- Toxicology
- Pharmacognosy (study of the composition and effects of the natural active substances of plant and animal origin).

Studies in these subjects should be so balanced as to enable the person concerned to fulfil the obligations specified in Article 51.

In so far as certain diplomas, certificates or other evidence of formal qualifications mentioned in the first subparagraph do not fulfil the criteria laid down in this paragraph, the competent authority of the Member State shall ensure that the person concerned provides evidence of adequate knowledge of the subjects involved.

3. The qualified person shall have acquired practical experience over at least two years, in one or more undertakings which are authorized to manufacture medicinal products, in the activities of qualitative analysis of medicinal products, of quantitative analysis of active substances and of the testing and checking necessary to ensure the quality of medicinal products.

The duration of practical experience may be reduced by one year where a university course lasts for at least five years and by a year and a half where the course lasts for at least six years.

Article 50

1. A person engaging in the activities of the person referred to in Article 48 from the time of the application of Directive 75/319/EEC, in a Member State without complying with the provisions of Article 49 shall be eligible to continue to engage in those activities in the State concerned.

2. The holder of a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a university course - or a course recognized as equivalent by the Member State concerned - in a scientific discipline allowing him to engage in the activities of the person referred to in Article 48 in accordance with the laws of that State may - if he began his course prior to 21 May 1975 - be considered as qualified to carry out in that State the duties of the person referred to in Article 48 provided that he has previously engaged in the following activities for at least two years before 21 May 1985 following notification of

this directive in one or more undertakings authorized to manufacture: production supervision and/or qualitative and quantitative analysis of active substances, and the necessary testing and checking under the direct authority of the person referred to in Article 48 to ensure the quality of the medicinal products.

If the person concerned has acquired the practical experience referred to in the first subparagraph before 21 May 1965, a further one year's practical experience in accordance with the conditions referred to in the first subparagraph will be required to be completed immediately before he engages in such activities.

Article 51

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the qualified person referred to in Article 48, without prejudice to his relationship with the holder of the manufacturing authorization, is responsible, in the context of the procedures referred to in Article 52, for securing:

(a) in the case of medicinal products manufactured within the Member States concerned, that each batch of medicinal products has been manufactured and checked in compliance with the laws in force in that Member State and in accordance with the requirements of the marketing authorization;

(b) in the case of medicinal products coming from third countries, that each production batch has undergone in the importing Member State a full qualitative analysis, a quantitative analysis of at least all the active constituents and all the other tests or checks necessary to ensure the quality of medicinal products in accordance with the requirements of the marketing authorization.

The batches of medicinal products which have undergone such controls in a Member State shall be exempt from the controls if they are marketed in another Member State, accompanied by the control reports signed by the qualified person.

2. In the case of medicinal products imported from a third country, where appropriate arrangements have been made by the Community with the exporting country to ensure that the manufacturer of the medicinal product applies standards of good manufacturing practice at least equivalent to those laid down by the Community, and to ensure that the controls referred to under point (b) of the first subparagraph of paragraph 1 have been carried out in the exporting country, the qualified person may be relieved of responsibility for carrying out those controls.

3. In all cases and particularly where the medicinal products are released for sale, the qualified person must certify in a register or equivalent document provided for that purpose, that each production batch satisfies the provisions of this Article; the said register or

equivalent document must be kept up to date as operations are carried out and must remain at the disposal of the agents of the competent authority for the period specified in the provisions of the Member State concerned and in any event for at least five years.

Article 52

Member States shall ensure that the duties of qualified persons referred to in Article 48 are fulfilled, either by means of appropriate administrative measures or by making such persons subject to a professional code of conduct. Member States may provide for the temporary suspension of such a person upon the commencement of administrative or disciplinary procedures against him for failure to fulfil his obligations.

Article 53

The provisions of this Title shall also apply to homeopathic medicinal products.

TITLE V

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

Article 54

The following particulars shall appear on the outer packaging of medicinal products or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging:

(a) the name of the medicinal product followed by the common name where the product contains only one active substance and if its name is an invented name; where a medicinal product is available in several pharmaceutical forms and/or several strengths, the pharmaceutical form and/or the strength (baby, child or adult as appropriate) must be included in the name of the medicinal product;

(b) a statement of the active substances expressed qualitatively and quantitatively per dosage unit or according to the form of administration for a given volume or weight, using their common names;

(c) the pharmaceutical form and the contents by weight, by volume or by number of doses of the product;

(d) a list of those excipients known to have a recognized action or effect and included in the guidelines published pursuant to Article 65. However, if the product is injectable, or a topical or eye preparation, all excipients must be stated;

(e) the method and, if necessary, the route of administration;

(f) a special warning that the medicinal product must be stored out of reach of children;

(g) a special warning, if this is necessary for the medicinal product;

(h) the expiry date in clear terms (month/year);

(i) special storage precautions, if any;

- (j) special precautions for disposal of unused medicinal products or waste materials from medicinal products, if appropriate;
- (k) the name and address of the holder of the authorization for placing the medicinal product on the market;
- (l) the number of the authorization for placing the medicinal product on the market;
- (m) the manufacturer's batch number;
- (n) in the case of self-medication, instructions on the use of the medicinal products.

Article 55

1. The particulars laid down in Articles 54 and 62 shall appear on immediate packagings other than those referred to in paragraphs 2 and 3.

2. The following particulars at least shall appear on immediate packagings which take the form of blister packs and are placed in an outer packaging that complies with the requirements laid down in Articles 54 and 62.

- the name of the medicinal product as laid down in Article 54(a),
- the name of the holder of the authorization for placing the product on the market,
- the expiry date,
- the batch number.

3. The following particulars at least shall appear on small immediate packaging units on which the particulars laid down in Articles 54 and 62 cannot be displayed:

- the name of the medicinal product and, if necessary, the strength and the route of administration,
- the method of administration,
- the expiry date,
- the batch number,
- the contents by weight, by volume or by unit.

Article 56

The particulars referred to in Articles 54, 55 and 62 shall be easily legible, clearly comprehensible and indelible.

Article 57

Notwithstanding Article 60, Member States may require the use of certain forms of labelling of the medicinal product making it possible to ascertain:

- the price of the medicinal product,
- the reimbursement conditions of social security organizations,
- the legal status for supply to the patient, in accordance with Title VI,
- identification and authenticity.

Article 58

The inclusion in the packaging of all medicinal products of a package leaflet shall be obligatory unless all the information required by Articles 59 and 62 is directly conveyed on the outer

packaging or on the immediate packaging.

Article 59

1. The package leaflet shall be drawn up in accordance with the summary of the product characteristics; it shall include, in the following order:

(a) for the identification of the medicinal product:

- the name of the medicinal product, followed by the common name if the product contains only one active substance and if its name is an invented name; where a medicinal product is available in several pharmaceutical forms and/or several strengths, the pharmaceutical form and/or the strength (for example, baby, child, adult) must be included in the name of the medicinal product,

- a full statement of the active substances and excipients expressed qualitatively and a statement of the active substances expressed quantitatively, using their common names, in the case of each presentation of the medicinal product,

- the pharmaceutical form and the contents by weight, by volume or by number of doses of the product, in the case of each presentation of the product,

- the pharmaco-therapeutic group, or type of activity in terms easily comprehensible for the patient,

- the name and address of the holder of the authorization for placing the medicinal product on the market and of the manufacturer;

(b) the therapeutic indications;

(c) list of information which is necessary before taking the medicinal product:

- contra-indications,
- appropriate precautions for use,
- forms of interaction with other medicinal products and other forms of interaction (e.g. alcohol, tobacco, foodstuffs) which may affect the action of the medicinal product,
- special warnings;

this list must:

- take into account the particular condition of certain categories of users (e.g. children, pregnant or breastfeeding women, the elderly, persons with specific pathological conditions),

- mention, if appropriate, potential effects on the ability to drive vehicles or to operate machinery,

- detail those excipients, knowledge of which is important for the safe and effective use of the medicinal product and included in the guidelines published pursuant to Article 65;

(d) the necessary and usual instructions for proper use, in particular:

- the dosage,
- the method and, if necessary, route of administration,
- the frequency of administration, specifying if

necessary, the appropriate time at which the medicinal product may or must be administered, and, as appropriate, depending on the nature of the product:

- the duration of treatment, where it should be limited,
- the action to be taken in the case of an overdose (e.g., symptoms, emergency procedures),
- the course of action to take when one or more doses have not been taken,
- indication, if necessary, of the risk of withdrawal effects;

(e) a description of the undesirable effects which can occur under normal use of the medicinal product and, if necessary, the action to be taken in such a case; the patient should be expressly invited to communicate any undesirable effect which is not mentioned in the leaflet to his doctor or to his pharmacist;

(f) a reference to the expiry date indicated on the label, with:

- a warning against using the product after this date,
- where appropriate, special storage precautions,
- if necessary, a warning against certain visible signs of deterioration;

(g) the date on which the package leaflet was last revised.

2. Notwithstanding paragraph 1(b), the authority competent may decide that certain therapeutic indications shall not be mentioned in the package leaflet, where the dissemination of such information might have serious disadvantages for the patient.

Article 60

Member States may not prohibit or impede the placing on the market of medicinal products within their territory on grounds connected with labelling or the package leaflet where these comply with the requirements of this Title.

Article 61

1. One or more specimens or mock-ups of the outer packaging and the immediate packaging of a medicinal product, together with the draft package leaflet, shall be submitted to the authorities competent for authorizing marketing when the marketing authorization is requested.

2. The competent authority shall refuse the marketing authorization if the labelling or the package leaflet do not comply with the provisions of this Title or if they are not in accordance with the particulars listed in the summary of product characteristics.

3. All proposed changes to an aspect of the labelling or the package leaflet covered by this Title and not connected with the summary of product characteristics shall be submitted to the authorities competent for authorizing marketing.

If the competent authorities have not opposed a proposed change within 90 days following the introduction of the request, the applicant may put the change into effect.

4. The fact that the competent authority do not refuse a marketing authorization pursuant to paragraph 2 or a change to the labelling or the package leaflet pursuant to paragraph 3 does not alter the general legal liability of the manufacturer or as appropriate the marketing authorization holder.

Article 62

The outer packaging and the package leaflet may include symbols or pictograms designed to clarify certain information mentioned in Articles 54 and 59(1) and other information compatible with the summary of the product characteristics which is useful for health education, to the exclusion of any element of a promotional nature.

Article 63

1. The particulars for labelling listed in Articles 54, 59 and 62 shall appear in the official language or languages of the Member State where the product is placed on the market.

The first subparagraph shall not prevent these particulars from being indicated in several languages, provided that the same particulars appear in all the languages used.

2. The package leaflet must be written in clear and understandable terms for the users and be clearly legible in the official language or languages of the Member State where the medicinal product is placed on the market.

The first subparagraph shall not prevent the package leaflet being printed in several languages, provided that the same information is given in all the languages used.

3. The competent authorities may exempt labels and package leaflets for specific medicinal products from the obligation that certain particulars shall appear and that the leaflet must be in the official language or languages of the Member State where the product is placed on the market, when the product is not intended to be delivered to the patient for self-administration.

Article 64

Where the provisions of this Title are not complied with, and a notice served on the person concerned has remained without effect, the competent authorities of the Member States may suspend the marketing authorization, until the labelling and the package leaflet of the medicinal product in question have been made to comply with the requirements of this Title.

Article 65

As necessary, the Commission shall publish

guidelines concerning in particular:

- the formulation of certain special warnings for certain categories of medicinal products,
- the particular information needs relating to self-medication,
- the legibility of particulars on the labelling and package leaflet,
- methods for the identification and authentication of medicinal products,
- the list of excipients which must feature on the labelling of medicinal products and the way these excipients must be indicated.

These guidelines shall be adopted in the form of a Directive, in accordance with the procedure referred to in Article 121(2).

Article 66

1. The outer carton and the container of medicinal products containing radionuclides shall be labelled in accordance with the regulations for the safe transport of radioactive materials laid down by the International Atomic Energy Agency. Moreover, the labelling shall comply with the provisions set out in paragraphs 2 and 3.

2. The label on the shielding shall include the particulars mentioned in Article 54. In addition, the labelling on the shielding shall explain in full, the codings used on the vial and shall indicate, where necessary, for a given time and date, the amount of radioactivity per dose or per vial and the number of capsules, or, for liquids, the number of millilitres in the container.

3. The vial shall be labelled with the following information:

- the name or code of the medicinal product, including the name or chemical symbol of the radionuclide,
- the batch identification and expiry date,
- the international symbol for radioactivity,
- the name of the manufacturer,
- the amount of radioactivity as specified in paragraph 2.

Article 67

The competent authority shall ensure that a detailed instruction leaflet is enclosed with the packaging of radiopharmaceuticals, radionuclide generators, radionuclide kits or radionuclide precursors. The text of this leaflet shall be established in accordance with the provisions of Article 59. In addition, the leaflet shall include any precautions to be taken by the user and the patient during the preparation and administration of the medicinal product and special precautions for the disposal of the packaging and its unused contents.

Article 68

Without prejudice to the provisions of Article 69, homeopathic medicinal products shall be labelled

in accordance with the provisions of this title and shall be identified by a reference on their labels, in clear and legible form, to their homeopathic nature.

Article 69

1. In addition to the clear mention of the words "homeopathic medicinal product", the labelling and, where appropriate, the package insert for the medicinal products referred to in Article 14(1) shall bear the following, and no other, information:

- the scientific name of the stock or stocks followed by the degree of dilution, making use of the symbols of the pharmacopoeia used in accordance with Article 1(5),
- name and address of the registration holder and, where appropriate, of the manufacturer,
- method of administration and, if necessary, route,
- expiry date, in clear terms (month, year),
- pharmaceutical form,
- contents of the sales presentation,
- special storage precautions, if any,
- a special warning if necessary for the medicinal product,
- manufacturer's batch number,
- registration number,
- "homeopathic medicinal product without approved therapeutic indications",
- a warning advising the user to consult a doctor if the symptoms persist during the use of the medicinal product.

2. Notwithstanding paragraph 1, Member States may require the use of certain types of labelling in order to show:

- the price of the medicinal product,
- the conditions for refunds by social security bodies.

TITLE VI CLASSIFICATION OF MEDICINAL PRODUCTS

Article 70

1. When a marketing authorization is granted, the competent authorities shall specify the classification of the medicinal product into:

- a medicinal product subject to medical prescription,
- a medicinal product not subject to medical prescription.

To this end, the criteria laid down in Article 71(1) shall apply.

2. The competent authorities may fix sub-categories for medicinal products which are available on medical prescription only. In that case, they shall refer to the following classification:

- (a) medicinal products on renewable or non-renewable medical prescription;

- (b) medicinal products subject to special medical prescription;
- (c) medicinal products on restricted medical prescription, reserved for use in certain specialized areas.

Article 71

1. Medicinal products shall be subject to medical prescription where they:

- are likely to present a danger either directly or indirectly, even when used correctly, if utilized without medical supervision, or
- are frequently and to a very wide extent used incorrectly, and as a result are likely to present a direct or indirect danger to human health, or
- contain substances or preparations thereof, the activity and/or adverse reactions of which require further investigation, or
- are normally prescribed by a doctor to be administered parenterally.

2. Where Member States provide for the sub-category of medicinal products subject to special medical prescription, they shall take account of the following factors:

- the medicinal product contains, in a non-exempt quantity, a substance classified as a narcotic or a psychotropic substance within the meaning of the international conventions in force, such as the United Nations Conventions of 1961 and 1971, or
- the medicinal product is likely, if incorrectly used, to present a substantial risk of medicinal abuse, to lead to addiction or be misused for illegal purposes, or
- the medicinal product contains a substance which, by reason of its novelty or properties, could be considered as belonging to the group envisaged in the second indent as a precautionary measure.

3. Where Member States provide for the sub-category of medicinal products subject to restricted prescription, they shall take account of the following factors:

- the medicinal product, because of its pharmaceutical characteristics or novelty or in the interests of public health, is reserved for treatments which can only be followed in a hospital environment,
- the medicinal product is used in the treatment of conditions which must be diagnosed in a hospital environment or in institutions with adequate diagnostic facilities, although administration and follow-up may be carried out elsewhere, or
- the medicinal product is intended for outpatients but its use may produce very serious adverse reactions requiring a prescription drawn up as required by a specialist and special supervision throughout the treatment.

4. A competent authority may waive application of paragraphs 1, 2 and 3 having regard to:

- (a) the maximum single dose, the maximum daily dose, the strength, the pharmaceutical form,

certain types of packaging; and/or

- (b) other circumstances of use which it has specified.

5. If a competent authority does not designate medicinal products into sub-categories referred to in Article 70(2), it shall nevertheless take into account the criteria referred to in paragraphs 2 and 3 of this Article in determining whether any medicinal product shall be classified as a prescription-only medicine.

Article 72

Medicinal products not subject to prescription shall be those which do not meet the criteria listed in Article 71.

Article 73

The competent authorities shall draw up a list of the medicinal products subject, on their territory, to medical prescription, specifying, if necessary, the category of classification. They shall update this list annually.

Article 74

On the occasion of the five-yearly renewal of the marketing authorization or when new facts are brought to their notice, the competent authorities shall examine and, as appropriate, amend the classification of a medicinal product, by applying the criteria listed in Article 71.

Article 75

Each year, Member States shall communicate to the Commission and to the other Member States, the changes that have been made to the list referred to in Article 73.

TITLE VII WHOLESALE DISTRIBUTION OF MEDICINAL PRODUCTS

Article 76

Without prejudice to Article 6, Member States shall take all appropriate action to ensure that only medicinal products in respect of which a marketing authorization has been granted in accordance with Community law are distributed on their territory.

Article 77

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the wholesale distribution of medicinal products is subject to the possession of an authorization to engage in activity as a wholesaler in medicinal products, stating the place for which it is valid.

2. Where persons authorized or entitled to supply medicinal products to the public may also, under national law, engage in wholesale business, such persons shall be subject to the authorization provided for in paragraph 1.

3. Possession of a manufacturing authorization shall include authorization to distribute by wholesale the medicinal products covered by that authorization. Possession of an authorization to engage in activity as a wholesaler in medicinal products shall not give dispensation from the obligation to possess a manufacturing authorization and to comply with the conditions set out in that respect, even where the manufacturing or import business is secondary.

4. At the request of the Commission or any Member State, Member States shall supply all appropriate information concerning the individual authorizations which they have granted under paragraph 1.

5. Checks on the persons authorized to engage in the activity of wholesaler in medicinal products and the inspection of their premises, shall be carried out under the responsibility of the Member State which granted the authorization.

6. The Member State which granted the authorization referred to in paragraph 1 shall suspend or revoke that authorization if the conditions of authorization cease to be met. It shall forthwith inform the other Member States and the Commission thereof.

7. Should a Member State consider that, in respect of a person holding an authorization granted by another Member State under the terms of paragraph 1, the conditions of authorization are not, or are no longer met, it shall forthwith inform the Commission and the other Member State involved. The latter shall take the measures necessary and shall inform the Commission and the first Member State of the decisions taken and the reasons for those decisions.

Article 78

Member States shall ensure that the time taken for the procedure for examining the application for the distribution authorization does not exceed 90 days from the day on which the competent authority of the Member State concerned receives the application.

The competent authority may, if need be, require the applicant to supply all necessary information concerning the conditions of authorization. Where the authority exercises this option, the period laid down in the first paragraph shall be suspended until the requisite additional data have been supplied.

Article 79

In order to obtain the distribution authorization, applicants must fulfil the following minimum requirements:

(a) they must have suitable and adequate premises, installations and equipment, so as to ensure proper conservation and distribution of

the medicinal products;

(b) they must have staff, and in particular, a qualified person designated as responsible, meeting the conditions provided for by the legislation of the Member State concerned;

(c) they must undertake to fulfil the obligations incumbent on them under the terms of Article 80.

Article 80

Holders of the distribution authorization must fulfil the following minimum requirements:

(a) they must make the premises, installations and equipment referred to in Article 79(a) accessible at all times to the persons responsible for inspecting them;

(b) they must obtain their supplies of medicinal products only from persons who are themselves in possession of the distribution authorization or who are exempt from obtaining such authorization under the terms of Article 77(3);

(c) they must supply medicinal products only to persons who are themselves in possession of the distribution authorization or who are authorized or entitled to supply medicinal products to the public in the Member State concerned;

(d) they must have an emergency plan which ensures effective implementation of any recall from the market ordered by the competent authorities or carried out in cooperation with the manufacturer or marketing authorization holder for the medicinal product concerned;

(e) they must keep records either in the form of purchase/sales invoices, or on computer, or in any other form, giving for any transaction in medicinal products received or dispatched at least the following information:

- date,
- name of the medicinal product,
- quantity received or supplied,
- name and address of the supplier or consignee, as appropriate;

(f) they must keep the records referred to under (e) available to the competent authorities, for inspection purposes, for a period of five years;

(g) they must comply with the principles and guidelines of good distribution practice for medicinal products as laid down in Article 84.

Article 81

With regard to the supply of medicinal products to pharmacists and persons authorized or entitled to supply medicinal products to the public, Member States shall not impose upon the holder of a distribution authorization which has been granted by another Member State, any obligation, in particular public service obligations, more stringent than those they impose on persons whom they have themselves authorized to engage in equivalent activities.

The said obligations should, moreover, be

justified, in keeping with the Treaty, on grounds of public health protection and be proportionate in relation to the objective of such protection.

Article 82

For all supplies of medicinal products to a person authorized or entitled to supply medicinal products to the public in the Member State concerned, the authorized wholesaler must enclose a document that makes it possible to ascertain:

- the date,
- the name and pharmaceutical form of the medicinal product,
- the quantity supplied,
- the name and address of the supplier and consignor.

Member States shall take all appropriate measures to ensure that persons authorized or entitled to supply medicinal products to the public are able to provide information that makes it possible to trace the distribution path of every medicinal product.

Article 83

The provisions of this Title shall not prevent the application of more stringent requirements laid down by Member States in respect of the wholesale distribution of:

- narcotic or psychotropic substances within their territory,
- medicinal products derived from blood,
- immunological medicinal products,
- radiopharmaceuticals.

Article 84

The Commission shall publish guidelines on good distribution practice. To this end, it shall consult the Committee for Proprietary Medicinal Products and the Pharmaceutical Committee established by Council Decision 75/320/EEC(22).

Article 85

The provisions of this Title shall apply to homeopathic medicinal products, with the exception of those referred to in Article 14(1).

TITLE VIII ADVERTISING

Article 86

1. For the purposes of this Title, "advertising of medicinal products" shall include any form of door-to-door information, canvassing activity or inducement designed to promote the prescription, supply, sale or consumption of medicinal products; it shall include in particular:

- the advertising of medicinal products to the general public,
- advertising of medicinal products to persons qualified to prescribe or supply them,

- visits by medical sales representatives to persons qualified to prescribe medicinal products,
- the supply of samples,
- the provision of inducements to prescribe or supply medicinal products by the gift, offer or promise of any benefit or bonus, whether in money or in kind, except when their intrinsic value is minimal,
- sponsorship of promotional meetings attended by persons qualified to prescribe or supply medicinal products,
- sponsorship of scientific congresses attended by persons qualified to prescribe or supply medicinal products and in particular payment of their travelling and accommodation expenses in connection therewith.

2. The following are not covered by this Title:

- the labelling and the accompanying package leaflets, which are subject to the provisions of Title V,
- correspondence, possibly accompanied by material of a non-promotional nature, needed to answer a specific question about a particular medicinal product,
- factual, informative announcements and reference material relating, for example, to pack changes, adverse-reaction warnings as part of general drug precautions, trade catalogues and price lists, provided they include no product claims,
- statements relating to human health or diseases, provided there is no reference, even indirect, to medicinal products.

Article 87

1. Member States shall prohibit any advertising of a medicinal product in respect of which a marketing authorization has not been granted in accordance with Community law.

2. All parts of the advertising of a medicinal product must comply with the particulars listed in the summary of product characteristics.

3. The advertising of a medicinal product:

- shall encourage the rational use of the medicinal product, by presenting it objectively and without exaggerating its properties,
- shall not be misleading.

Article 88

1. Member States shall prohibit the advertising to the general public of medicinal products which:

- are available on medical prescription only, in accordance with Title VI,
- contain psychotropic or narcotic substances, such as the United Nations Conventions of 1961 and 1971,
- may not be advertised to the general public in accordance with the second subparagraph of paragraph 2.

2. Medicinal products may be advertised to the

general public which, by virtue of their composition and purpose, are intended and designed for use without the intervention of a medical practitioner for diagnostic purposes or for the prescription or monitoring of treatment, with the advice of the pharmacist, if necessary.

Member States shall prohibit the mentioning in advertising to the general public of therapeutic indications such as:

- tuberculosis,
- sexually transmitted diseases,
- other serious infectious diseases,
- cancer and other tumoral diseases,
- chronic insomnia,
- diabetes and other metabolic illnesses.

3. Member States shall be able to ban, on their territory, advertising to the general public of medicinal products the cost of which may be reimbursed.

4. The prohibition referred to in paragraph 1 shall not apply to vaccination campaigns carried out by the industry and approved by the competent authorities of the Member States.

5. The prohibition referred to in paragraph 1 shall apply without prejudice to Article 14 of Directive 89/552/EEC.

6. Member States shall prohibit the direct distribution of medicinal products to the public by the industry for promotional purposes; they may, however, authorize such distribution in special cases for other purposes.

Article 89

1. Without prejudice to Article 88, all advertising to the general public of a medicinal product shall:

(a) be set out in such a way that it is clear that the message is an advertisement and that the product is clearly identified as a medicinal product;

(b) include the following minimum information:

- the name of the medicinal product, as well as the common name if the medicinal product contains only one active substance,
- the information necessary for correct use of the medicinal product,
- an express, legible invitation to read carefully the instructions on the package leaflet or on the outer packaging, as the case may be.

2. Member States may decide that the advertising of a medicinal product to the general public may, notwithstanding paragraph 1, include only the name of the medicinal product if it is intended solely as a reminder.

Article 90

The advertising of a medicinal product to the general public shall not contain any material which:

(a) gives the impression that a medical consultation or surgical operation is unnecessary, in particular by offering a diagnosis or by

suggesting treatment by mail;

(b) suggests that the effects of taking the medicine are guaranteed, are unaccompanied by adverse reactions or are better than, or equivalent to, those of another treatment or medicinal product;

(c) suggests that the health of the subject can be enhanced by taking the medicine;

(d) suggests that the health of the subject could be affected by not taking the medicine; this prohibition shall not apply to the vaccination campaigns referred to in Article 88(4);

(e) is directed exclusively or principally at children;

(f) refers to a recommendation by scientists, health professionals or persons who are neither of the foregoing but who, because of their celebrity, could encourage the consumption of medicinal products;

(g) suggests that the medicinal product is a foodstuff, cosmetic or other consumer product;

(h) suggests that the safety or efficacy of the medicinal product is due to the fact that it is natural;

(i) could, by a description or detailed representation of a case history, lead to erroneous self-diagnosis;

(j) refers, in improper, alarming or misleading terms, to claims of recovery;

(k) uses, in improper, alarming or misleading terms, pictorial representations of changes in the human body caused by disease or injury, or of the action of a medicinal product on the human body or parts thereof;

(l) mentions that the medicinal product has been granted a marketing authorization.

Article 91

1. Any advertising of a medicinal product to persons qualified to prescribe or supply such products shall include:

- essential information compatible with the summary of product characteristics;
- the supply classification of the medicinal product.

Member States may also require such advertising to include the selling price or indicative price of the various presentations and the conditions for reimbursement by social security bodies.

2. Member States may decide that the advertising of a medicinal product to persons qualified to prescribe or supply such products may, notwithstanding paragraph 1, include only the name of the medicinal product, if it is intended solely as a reminder.

Article 92

1. Any documentation relating to a medicinal product which is transmitted as part of the promotion of that product to persons qualified to

prescribe or supply it shall include, as a minimum, the particulars listed in Article 91(1) and shall state the date on which it was drawn up or last revised.

2. All the information contained in the documentation referred to in paragraph 1 shall be accurate, up-to-date, verifiable and sufficiently complete to enable the recipient to form his or her own opinion of the therapeutic value of the medicinal product concerned.

3. Quotations as well as tables and other illustrative matter taken from medical journals or other scientific works for use in the documentation referred to in paragraph 1 shall be faithfully reproduced and the precise sources indicated.

Article 93

1. Medical sales representatives shall be given adequate training by the firm which employs them and shall have sufficient scientific knowledge to be able to provide information which is precise and as complete as possible about the medicinal products which they promote.

2. During each visit, medical sales representatives shall give the persons visited, or have available for them, summaries of the product characteristics of each medicinal product they present together, if the legislation of the Member State so permits, with details of the price and conditions for reimbursement referred to in Article 91(1).

3. Medical sales representatives shall transmit to the scientific service referred to in Article 98(1) any information about the use of the medicinal products they advertise, with particular reference to any adverse reactions reported to them by the persons they visit.

Article 94

1. Where medicinal products are being promoted to persons qualified to prescribe or supply them, no gifts, pecuniary advantages or benefits in kind may be supplied, offered or promised to such persons unless they are inexpensive and relevant to the practice of medicine or pharmacy.

2. Hospitality at sales promotion shall always be reasonable in level and secondary to the main purpose of the meeting and must not be extended to other than health professionals.

3. Persons qualified to prescribe or supply medicinal products shall not solicit or accept any inducement prohibited under paragraph 1 or contrary to paragraph 2.

4. Existing measures or trade practices in Member States relating to prices, margins and discounts shall not be affected by paragraphs 1, 2 and 3.

Article 95

The provisions of Article 94(1) shall not prevent hospitality being offered, directly or indirectly, at events for purely professional and scientific purposes; such hospitality shall always be reasonable in level and remain subordinate to the main scientific objective of the meeting; it must not be extended to persons other than health professionals.

Article 96

1. Free samples shall be provided on an exceptional basis only to persons qualified to prescribe them and on the following conditions:

(a) the number of samples for each medicinal product each year on prescription shall be limited;

(b) any supply of samples shall be in response to a written request, signed and dated, from the prescribing agent;

(c) those supplying samples shall maintain an adequate system of control and accountability;

(d) each sample shall be identical with the smallest presentation on the market;

(e) each sample shall be marked "free medical sample - not for sale" or shall show some other wording having the same meaning;

(f) each sample shall be accompanied by a copy of the summary of product characteristics;

(g) no samples of medicinal products containing psychotropic or narcotic substances within the meaning of international conventions, such as the United Nations Conventions of 1961 and 1971, may be supplied.

2. Member States may also place further restrictions on the distribution of samples of certain medicinal products.

Article 97

1. Member States shall ensure that there are adequate and effective methods to monitor the advertising of medicinal products. Such methods, which may be based on a system of prior vetting, shall in any event include legal provisions under which persons or organizations regarded under national law as having a legitimate interest in prohibiting any advertisement inconsistent with this Title, may take legal action against such advertisement, or bring such advertisement before an administrative authority competent either to decide on complaints or to initiate appropriate legal proceedings.

2. Under the legal provisions referred to in paragraph 1, Member States shall confer upon the courts or administrative authorities powers enabling them, in cases where they deem such measures to be necessary, taking into account all the interests involved, and in particular the public interest:

- to order the cessation of, or to institute appropriate legal proceedings for an order for the

cessation of, misleading advertising, or
- if misleading advertising has not yet been published but publication is imminent, to order the prohibition of, or to institute appropriate legal proceedings for an order for the prohibition of, such publication,

even without proof of actual loss or damage or of intention or negligence on the part of the advertiser.

3. Member States shall make provision for the measures referred to in the second subparagraph to be taken under an accelerated procedure, either with interim effect or with definitive effect. It shall be for each Member State to decide which of the two options set out in the first subparagraph to select.

4. Member States may confer upon the courts or administrative authorities powers enabling them, with a view to eliminating the continuing effects of misleading advertising the cessation of which has been ordered by a final decision:

- to require publication of that decision in full or in part and in such form as they deem adequate,
- to require in addition the publication of a corrective statement.

5. Paragraphs 1 to 4 shall not exclude the voluntary control of advertising of medicinal products by self-regulatory bodies and recourse to such bodies, if proceedings before such bodies are possible in addition to the judicial or administrative proceedings referred to in paragraph 1.

Article 98

1. The marketing authorization holder shall establish, within his undertaking, a scientific service in charge of information about the medicinal products which he places on the market.

2. The marketing authorization holder shall:

- keep available for, or communicate to, the authorities or bodies responsible for monitoring advertising of medicinal products, a sample of all advertisements emanating from his undertaking together with a statement indicating the persons to whom it is addressed, the method of dissemination and the date of first dissemination,
- ensure that advertising of medicinal products by his undertaking conforms to the requirements of this Title,
- verify that medical sales representatives employed by his undertaking have been adequately trained and fulfill the obligations imposed upon them by Article 93(2) and (3),
- supply the authorities or bodies responsible for monitoring advertising of medicinal products with the information and assistance they require to carry out their responsibilities,
- ensure that the decisions taken by the authorities or bodies responsible for monitoring

advertising of medicinal products are immediately and fully complied with.

Article 99

Member States shall take the appropriate measures to ensure that the provisions of this Title are applied and shall determine in particular what penalties shall be imposed should the provisions adopted in the execution of Title be infringed.

Article 100

Advertising of the homeopathic medicinal products referred to in Article 13(2) and Article 14(1) shall be subject to the provisions of this Title with the exception of Article 87(1).

However, only the information specified in Article 69(1) may be used in the advertising of such medicinal products.

Moreover, each Member State may prohibit in its territory any advertising of the homeopathic medicinal products referred to in Article 13(2) and Article 14(1).

ヒト用医薬品に係る共同体法典に関する指令
(Directive 2001/83/EC) (抜粋 第3編第8編)
(日本語仮訳)

第3編 – 市場販売

第1章 – 販売承認

第6条

1. 本指令に従い加盟国の所轄官庁によって販売承認がすでに付与されている場合、または規則 (EC) No 726/2004 (小児用医薬品に関する 2006年12月12日の欧州議会および理事会規則 (EC) No 1901/2006 および規則 (EC) No 1394/2007 と一体のものとして読む) に従って承認が付与されている場合を除き、加盟国の市場で医薬品を販売することはできない。
医薬品が第1段落の規定に基づき最初の販売承認を付与された場合、その力価、剤形、投与経路および表現の追加、並びに変更および延長についても、第1段落の規定に基づき承認を付与されるか、または最初の販売承認に含まれるものとする。これらすべての販売承認は、とりわけ第10条1項の適用を目的とし、同一の世界的销售承認の一部を構成すると見なす。
販売承認の保有者は、医薬品の販売について責任を負うものとする。代表者の指名は、販売承認の保有者の法的責任を免除するものではない。
2. 第1項にいう承認は、放射性核種ジェネレータ、キット、放射性核種前駆体の放射性医薬品、および工業用放射性医薬品にも必要である。

第7条

国内法令に基づき、認定医療機関において、製造者の指示に従い、専ら既承認放射性核種ジェネレータ、

キットまたは放射性核種前駆体からの放射性医薬品の使用を許可された個人または機関が使用時に調製する放射性医薬品に対しては、販売承認は不要である。

第8条

1. 規則 (EEC) No 2309/93 による手続きに関わらず、販売を目的とした医薬品について承認を得るには、申請書を関係加盟国の所轄官庁に提出する。
2. 販売承認は、共同体内に所在を置く申請者に対してのみ付与することができる。
3. 申請書には、以下に掲げる細目および文書を添付し、付属書 I に従って提出する。
 - (a) 申請者 (および該当する場合は製造者) の氏名または企業名および住所
 - (b) 医薬品の名称
 - (c) 医薬品の全成分の定性的・定量的な細目 (WHO が推奨する国際一般的名称 (INN) が当該医薬品に対して存在する場合はその INN への参照、または関連する化学名への参照を含む)
 - (c)(a) 医薬品が引き起こす可能性のある環境リスクの評価。この影響について査定し、影響を限定するための具体的な取決めを個別的に想定する。
 - (d) 製造方法の説明
 - (e) 治療指標、禁忌、および副作用
 - (f) 薬量、剤形、投与方法・経路、および予想有効期間
 - (g) 医薬品の保管、患者への投与、および廃棄を行うにあたり取るべき予防措置および安全措置の理由、並びに当該医薬品による環境への潜在的リスクに関する指標
 - (h) 製造者が使用する管理方法の説明
 - (h)(a) 第46条 f 号の規定に基づく監査

により、有効成分の製造者が GMP（優良製造規範）の原則およびガイドラインを遵守していることについて当該医薬品の製造者が検証した旨を記した確認書。この確認書には、監査の日付と、監査の結果によって製造者による GMP の原則およびガイドラインの遵守を確認した旨の宣言を記載すること。

(i) 以下に掲げる項目に関する結果

- 薬剤（物理化学的、生物学的、または微生物学的）試験
- 前臨床（毒物学的および薬理学的）試験
- 臨床試験

(i)(a) 以下に掲げる項目を含む申請者の医薬品安全性監視システムの要約

- 申請者が、医薬品安全性監視を担当する、自由に使える有資格者を有していることの証明
- 当該有資格者が居住し、その職務を履行する加盟国
- 当該有資格者の連絡先詳細
- 申請者が第 IX 編に定める職務および責任を履行するために必要な手段を有している旨を記し、申請者の署名を付した陳述書
- 当該医薬品に関する医薬品安全性監視システムのマスターファイルが保管されている場所の参照

(a) 申請者が関係医薬品に使用するリスク管理システムについて記述したリスク管理計画、およびその要約

(i)(b) EU 以外の場所で実施された臨床試験が指令 2001/20/EC の倫理要

件を満たしている旨を記した陳述書

(j) 第 11 条の規定に基づく製品特性の要約、第 54 条に定める詳細を含んだ外包装のモックアップ、第 55 条に定める詳細を含んだ直接包装のモックアップ、および第 59 条の規定に基づく能書き

(k) 製造者が自国において医薬品製造を認可されている旨を示した書類

(l) 以下に掲げる項目の写し

- 医薬品を市販することについて他の加盟国または第三国で取得した承認、安全性データの要約（入手可能な場合には定期的安全性最新報告に記載のデータを含む）、および副作用の疑いに関する報告書、並びに本指令に基づき提出された承認申請が審議中となっている加盟国のリスト
- 第 11 条の規定に基づき申請者が提案し、または第 21 条の規定に基づき加盟国の所轄官庁が承認した製品特性の要約、および第 59 条の規定に基づき提案されるか、または第 61 条の規定に基づき加盟国の所轄官庁が承認した能書き
- EU または第三国における承認却下の決定に関する詳細、および係る決定の理由

(m) 当該医薬品が、希少医薬品に関する 1999 年 12 月 16 日の欧州議会および理事会規則 (EC) No 141/2000 に基づく希少医薬品に指定されている旨の写し、並びに関連省庁の意見書の写し。

第 1 段落 i 号にいう薬剤および前臨床試験、並びに

臨床試験の結果に関する文書および情報には、第 12 条の規定に基づき、詳細な要約を添付する。

第 1 段落 i(a)(a)号に定めるリスク管理システムは、当該医薬品の特定されたリスクおよび潜在的リスク、並びに承認後の安全性データの必要に対してバランスの取れたものとする。

第 1 段落にいう情報は、必要に応じて更新する。

第 9 条

第 8 条および第 10 条 1 項に定める要件に加え、放射性核種ジェネレータの販売に関する承認申請には、以下に掲げる情報および細目が含まれていること。

- 本システムの概要、並びに娘核種の調製の組成物または品質に影響を与える可能性のある本システムの構成要素に関する詳細
- 溶出液または昇華物の定性的・定量的な細目

第 10 条

1. 第 8 条 3 項 i 号によらず、並びに工業および商業用財産の保護に関する法律の適用を妨げることなく、申請者は、医薬品が第 6 条の規定に基づき加盟国または欧州共同体で 8 年以上承認されているか、またはされたことがある対照薬のジェネリック医薬品であることを実証できれば、前臨床試験および臨床試験の結果を提出する必要はない。

本規定によって承認されたジェネリック医薬品は、対照薬の最初の承認から 10 年が経過しなければ市場販売してはならないものとする。当該ジェネリック医薬品の申請書が提出されている加盟国において、当該対照薬が承認されなかった場合も第 1 段落の規定は適用されるも

のとする。この場合、申請者は、当該対照薬が承認されているか、または承認されたことがある加盟国の国名を申請書に記載する。申請書の提出を受けた加盟国の所轄官庁の要請により、他方の加盟国の所轄官庁は、当該対照薬が承認されているか、または承認されたことがある旨の確認書、当該対照薬の全組成物、および必要に応じて他の関連書類を 1 ヶ月以内に送付する。第 2 段落にいう 10 年は、当該 10 年のうち最初の 8 年間に於いて、販売承認の保有者が、1 つ以上の新規の治療指標に関する承認を取得し、また係る指標が承認前の科学的評価期間中に既存の治療法と比較して著しい臨床的利益をもたらす場合、この期間を最長で 11 年に延長する。

2. 本条の適用上、以下に掲げる項目を考慮する。
 - (a) 「対照薬」とは、第 8 条の規定に従い、第 6 条の規定に基づいて承認された医薬品をいう。
 - (b) 「ジェネリック医薬品」とは、有効成分内に、対照薬と同一の定性的・定量的な組成、および同一の剤形を持つ医薬品であって、当該対照薬との生物学的同等性が適切なバイオアベイラビリティ研究により実証されているものをいう。有効成分内の異なる塩分、エステル、エーテル、異性体、異性体混合物、合成物、または派生物は、その安全性および（または）有効性について特性が著しく異なっている場合を除き、同一の有効成分と見なす。このような場合、申請者は、承認された有効成分内の多様な塩分、エステル、または派生物に関する安全性および（または）有効性を証明する追加情報を提供しなければならない。多様な即効型の経口剤形は完全に同一の剤形と見なす。当該ジェネリック医薬品が、適切

かつ詳細なガイドラインに定義されている関連基準を満たしていることを申請者が実証できれば、当該申請者はバイオアベイラビリティ研究を実施する必要はない。

3. 医薬品が第2項b号に定めるジェネリック医薬品の定義に該当しない場合、または生物学的同等性がバイオアベイラビリティ研究で実証できない場合、もしくは対照薬に関して有効成分、治療指標、力価、剤形、または投与経路に変更があった場合は、適切な前臨床試験または臨床試験の結果を提出する。
4. 対照生物学的製剤に類似する生物学的製剤が、とりわけ当該の生物学的製剤と対照生物学的製剤の原料および製造工程の相違により、ジェネリック医薬品の定義に示す条件を満たさない場合、係る条件に関する適切な前臨床試験または臨床試験の結果を提出しなければならない。提出する補足データの種類と数量は、付属書Iに示す関連基準および詳細な関係ガイドラインに従わなければならない。当該対照品の申請資料を元にした他の試験の結果は提出しない。
5. 第1項の規定に加え、確立された物質に対する新しい指標について申請を行う場合、係る新指標に関して重要な前臨床または臨床研究が実施されたことを条件として、非累積的な1年間のデータ保護期間が付与される。
6. 第1項、2項、3項および4項並びに派生的な実的要件の適用を目的として必要な研究および試験を実施することは、医薬品の特許権または補充的保護証明書に反するものとは見なされない。

第10a条

第8条3項i号によらず、並びに工業および商業用財産の保護に関する法律の適用を妨げることなく、

申請者は、医薬品の有効成分が欧州共同体において10年以上にわたり確立された医学的用途に使用されており、付属書Iに定める条件について広く認められた有効性と許容水準の安全性を持ち合わせていることを実証できれば、前臨床試験および臨床試験の結果を提出する必要はない。この場合、試験結果は適当な科学文献によって置き換えるものとする。

第10b条

承認医薬品の組成物として使用されているが、これまでに治療用に併用されたことがない有効成分を含む医薬品の場合、第8条3項i号の規定に基づき、当該併用に関する新たな前臨床試験または新たな臨床試験の結果を提出しなければならないが、各個別有効成分に関する科学文献を提出する必要はない。

第10c条

販売承認の付与を受けた後、承認保有者は、有効成分および同一の剤形について同一の定性的・定量的な組成を有する他の医薬品に関する後続出願を審査することを目的として、当該医薬品のファイルに含まれる薬理学、前臨床、および臨床試験の資料を活用することができる。

第11条

医薬品の特性に関する要約には、以下に掲げる情報を次に示す順序で含めるものとする。

1. 医薬品の名称、その後が続いて力価および剤形
2. 賦形剤——それに知識は当該医薬品の適切な投与に不可欠である——の有効成分および構成物質に関する定性的・定量的な組成。一般名称または化学的記述を使用すること。
3. 剤形
4. 臨床細目

- 4.1 治療指標
- 4.2 成人（必要な場合は小児）への薬量および投与方法
- 4.3 禁忌
- 4.4 使用上の特別な警告および注意事項、並びに免疫医薬品の場合には、当該製品を取り扱う者および当該製品を患者に投与する者がとるべき特別な事前注意と併せて患者が払うべき事前注意
- 4.5 他の医薬品との相互作用、および相互作用の他の形態
- 4.6 妊娠中や授乳期間中の使用
- 4.7 投与後の車の運転や機械の使用への影響
- 4.8 副作用
- 4.9 過剰摂取（症状、応急処置、解毒剤）
- 5. 薬理学的特性
 - 5.1 薬動力学的性質
 - 5.2 薬物速度論的特性
 - 5.3 前臨床安全性データ
- 6. 薬理細目
 - 6.1 賦形剤のリスト
 - 6.2 主な不和合性
 - 6.3 当該医薬品の溶解後（必要な場合）、または直接包装を最初に開封したときの有効期間
 - 6.4 保管に関する特別な注意事項
 - 6.5 容器の性質と内容物
 - 6.6 使用済み医薬品、または係る医薬品由来の廃棄物の処理に関する注意事項（適宜）
- 7. 販売承認の保有者
- 8. 販売承認番号
- 9. 最初の承認または承認更新の日付
- 10. 文章内容の変更の日付
- 11. 放射性医薬品の場合、内部被ばく線量の全詳細
- 12. 放射性医薬品の場合、即時調製および係る調整の品質管理に関する追加的な詳細指示、並びに必要なに応じて、溶出液または調製済み薬剤等の中間段階

の調製物が規格に適合する最大保管時間。

第 10 条の規定に基づく承認の場合、対照薬の製品特性の要約の中で、ジェネリック医薬品の販売時に特許法が適用されていた指標または投与剤形に関する部分は含める必要がない。

規則（EC）No 726/2004 の第 23 条にいうリストに含める医薬品の場合、製品特性の要約に「本医薬品は追加的なモニタリングの対象である」との陳述を含めるものとする。この陳述は、規則（EC）No 726/2004 第 23 条にいう黒色の記号の後に続いて掲載し、その後は適切かつ標準的な説明文が続くものとする。

すべての医薬品について、医療従事者に対し、第 107a 条 1 項にいう国内の自発報告システムに従って、副作用が疑われる事案を報告するよう明確に求める標準的な文言を含めるものとする。電子報告を含む他の報告方法は、第 107a 条 1 項の第 2 段落によるものとする。

第 12 条

1. 申請者は、第 8 条 3 項の最終段落にいう詳細な要約を所轄官庁に提出する前に、係る要約が必要な技術的または専門的資格（簡潔な履歴書に記載する）を有する専門家によって作成され署名されていることを確認する。
2. 第 1 項にいう技術的および専門的資格を有する者は、付属書 I に定める条件に従い、第 10a 条の規定に基づく科学文献の使用の正当性を実証するものとする。
3. 当該の詳細な要約は、申請者が所轄官庁に提出するファイルの一部を構成する。

第 2 章 – ホメオパシー医薬品に適用される特別規定

第 13 条

1. 加盟国は、欧州共同体で製造され販売されているホメオパシー医薬品が、第 14 条、第 15 条および第 16 条の規定に基づき登録または承認されていることを確認しなければならないが、係る医薬品が 1993 年 12 月 31 日以前に国内法により付与された登録または承認が適用されている場合はこの限りではない。登録の場合、第 28 条および第 29 条 1 項から 3 項の規定が適用される。
2. 加盟国は、第 14 条に定めるホメオパシー医薬品に関する特別な簡易登録手続きを設定する。

第 14 条

1. 以下に掲げる条件をすべて満たしたホメオパシー医薬品のみ、特別な簡易登録手続きの適用対象となることができる。
 - 経口または外用として投与する。
 - 医薬品のラベルまたはそれに関する情報において、具体的な治療指標が示されていない。
 - 医薬品の安全性を保証する上で十分な希釈度があり、とりわけ、逆症療法薬に含まれていることで医師の処方箋提出が義務づけられる有効成分について、当該医薬品は 10000 分の 1 以上のマザーチンクチャー、または逆症療法で使用する最少量の 100 回分の 1 以上のいずれも含有してはならない。

新しい科学的証拠が認められる場合、欧州委員会は、第 1 段落の 3 番目を修正することができる。本指令の非必須要素を

修正することを目的とした係る措置は、第 121 条 2a 項にいう精査を伴う規制手続きに従って決定する。

登録に際して、加盟国は当該医薬品の調剤について、その分類を決定する。

2. 第 4 条 4 項、第 17 条 1 項、第 22 条から 26 条、第 112 条、第 116 条および第 125 条に定める基準および手続き規則は、類推によって、ホメオパシー医薬品に関する特別な簡易登録手続きに適用されるが、治療有効性の実証は除外する。

第 15 条

特別な簡易登録手続きの申請は、同一のホメオパシー原料に由来する一連の医薬品を対象とすることもできる。以下に掲げる書類を申請書に添付し、とりわけ、製剤品質および関係医薬品に関するロット間の均一性を実証すること。

- 学名、またはホメオパシー原料の薬局方による名称、並びに登録する各種投与経路、剤形、希釈度に関する文書
- 適切な文献に基づき、ホメオパシー原料の入手・管理方法について説明し、そのホメオパシー用途を正当化する関係資料
- 各剤形の製造および管理ファイル、並びに希釈および相乗作用の方法に関する記述
- 関係医薬品の製造承認
- 他の加盟国において同一の医薬品について取得した登録または承認の写し
- 登録する医薬品の外包装および直接包装のモックアップ（1 つ以上）
- 当該医薬品の安定性に関するデータ

第 16 条

1. 第 14 条 1 項に定めるもの以外のホメオパシー医薬品は、第 8 条、第 10 条、第 10a

条、第 10b 条、第 10c 条、および第 11 条の規定に従って承認され、ラベル表示されるものとする。

2. 加盟国は、当該加盟国で実践されているホメオパシーの原則および特性に基づき、第 14 条 1 項に定めるもの以外のホメオパシー医薬品の前臨床試験および臨床試験に関する地域固有の規則を導入するか、または保持することができる。
この場合、当該加盟国は欧州委員会に対し、施行中の具体的な規則を通知する。
3. 第 IX 編はホメオパシー医薬品に適用されるが、第 14 条 1 項に定めるものは例外とする。

第 2a 章- 伝統的な植物性医薬品に適用される特別規定

第 16a 条

1. 以下に掲げる基準のすべてを満たす植物性医薬品について、簡易登録手続き（以下、「伝統的使用登録」という）を定める。
 - (a) その組成および目的を理由として、診断または治療の処方薬もしくは観察のための医師の監督なしで使用することを意図し設計された伝統的な植物性医薬品にのみ該当する指標を有している。
 - (b) 規定の力価および薬量に従った投与のみを目的としている。
 - (c) 経口剤、外用製剤、および（または）吸入用製剤である。
 - (d) 第 16c 条 1 項 c 号に定める伝統的使用の期間が経過している。
 - (e) 当該医薬品の伝統的使用に関する

るデータが十分に存在しており、とりわけ、当該製品が特定の使用条件下で無害であることが実証され、並びに長年にわたる使用および経験に基づき、当該医薬品の薬理効果または有効性が妥当と考えられている

2. 第 1 条 30 項の規定に関わらず、植物性医薬品の中に、その安全性について文書で十分に裏付けられた証拠が存在するビタミン類やミネラル類が含まれることは、第 1 項の規定に基づく登録の資格を妨げない。ただし、当該ビタミン類やミネラル類の作用が、規定の指標に関する植物有効成分の作用分を補助することを条件とする。
3. ただし、伝統的な植物性医薬品が、第 6 条の規定に従い承認の基準、または第 14 条の規定に従い登録の基準を満たしていると所轄官庁が判断した場合、本章の規定は適用されない。

第 16b 条

1. 申請者および登録保有者は、欧州共同体にその所在を置くものとする。
2. 伝統的使用登録を取得するには、申請者は関係加盟国に対して申請書を提出する。

第 16c 条

1. 申請書には以下に掲げるものを添付すること。
 - (a) 細目および文書
 - (I) 第 8 条 3 項 a 号から h、j、および k 号にいう項目
 - (II) 第 8 条 3 項 i 号の 2 番目に

いう薬理試験の結果

(III) 第 11 条 4 項に指定するデータを除いた、製品特性の要約

(IV) 第 1 条 30 項または第 16a 条 2 項にいう併用の場合は、当該併用について第 16a 条 1 項 e 号にいう情報。個々の有効成分が十分に知られていない場合、当該データは個々の有効成分にも関連していなければならない。

(b) 当該医薬品を販売するために他の加盟国または第三国で申請者が取得した承認または登録、および欧州共同体または第三国を問わず、承認または登録の却下が決定された詳細、また当該決定の理由

(c) 当該医薬品または相当製品が、申請日に先立つ 30 年以上の間（欧州共同体における 15 年以上の期間を含む）、一貫して医療用途に使用されていたという旨の文献または鑑定書。伝統的使用登録に係る申請書の提出を受けた加盟国の要請があった場合、植物性医薬品委員会（Committee for Herbal Medicinal Products）は、同製品または相当製品の長年にわたる使用について、そのエビデンスの妥当性に関する意見書を作成する。当該加盟国は、これを裏付ける関連文書を提出する。

(d) 安全性データの文献考察および専門家報告書、並びに所轄官庁により追加の要請があった場合、当該医薬品の安全性を評価する上

に必要なデータ

付属書 I は、類推によって、上記 a 号に定める細目および文書に適用される。

2. 第 1 項 c 号にいう相当製品は、申請する当該医薬品と同一の有効成分（使用している賦形剤に関わらず）、同一または類似の用途（同等の力価および薬量）、および同一または類似の投与経路を特徴とする。

3. 第 1 項 c 号にいう 30 年間一貫した医療用途の使用を示す要件は、当該製品の販売が特定の承認に基づいていない場合であっても満たされる。当該医薬品の数量が当該期間中に減少した場合も同様に、当該基準は満たされる。

4. 欧州共同体における当該製品の使用期間が 15 年に満たないが、簡易登録を受ける資格を有している場合、伝統的使用登録に係る申請書の提出を受けた加盟国は、当該製品について植物性医薬品委員会に委託する。当該加盟国は、これを裏付ける関連文書を提出する。

植物性医薬品委員会は、第 16a 条に定める簡易登録の他の基準に完全に準拠しているか否かを検討する。植物性医薬品委員会が可能と判断する場合、同委員会は、第 16h 条 3 項にいう欧州共同体薬草承認基準を設定し、当該加盟国は最終決定を行う際にこれを考慮に入れるものとする。

第 16d 条

1. 第 16h 条 1 項の適用を妨げることなく、次に掲げることを条件として、第 III 編の第 4 章の規定は、類推によって、

第 16a 条の規定に従って付与された登録に適用される。

(a) 第 16h 条 3 項 の規定に従い、
欧州共同体薬草承認基準
(Community herbal
monograph) が設定されている

(b) 当該植物性医薬品は、第 16f 条
にいうリストに記載の植物性材
料、製剤、またはその組み合わ
せで構成されている

2. 第 16a 条にいう他の植物性医薬品の場合、各加盟国は、伝統的使用登録の申請書を評価する際、本章の規定に従い他の加盟国が付与した登録を十分に考慮する。

第 16e 条

1. 申請が第 16a 条、16b 条もしくは 16c 条に準拠していない場合、または以下に掲げる条件の 1 つ以上該当する場合、伝統的使用登録は却下するものとする。

(a) 定性的および（または）定量的な組成が申告されていない

(b) 指標が第 16a 条に定める条件に準拠していない

(c) 当該製品が一般的な使用条件下において有害である可能性がある

(d) 伝統的使用のデータが不十分である。とりわけ薬理効果または有効性が、長年にわたる使用および経験に基づき妥当ではない場合

(e) 薬理品質が十分に実証されていない

2. 加盟国の所轄官庁は、申請者、欧州委

員会、およびこれを要求している他の所轄官庁に対し、伝統的使用登録の却下決定およびその理由を伝えるものとする。

第 16f 条

1. 伝統的な植物性医薬品で使用される植物性材料、製剤、およびこれらの併用に関するリストを、第 121 条 2 項にいう手続きに従って作成する。当該リストには、各植物性材料について、指標、規定の力価および薬量、投与経路、並びに当該植物性材料を伝統的な医薬品として使用する上での安全性確保に必要な情報を含めるものとする。
2. 伝統的使用登録が、第 1 項に定めるリストに含まれる植物性材料、製剤、またはこれらの併用に関連している場合、第 16c 条 1 項 b 号 c 号および d 号に規定するデータを提出する必要はない。また、第 16e 条 1 項 c 号および d 号は適用されない。
3. 植物性材料、製剤、またはこれらの併用が第 1 項にいうリストから除外される場合、第 16c 条 1 項にいう細目および文書が 3 ヶ月以内に提出されない限り、当該材料を含む植物性医薬品に関する第 2 項の規定による登録は無効となる。

第 16g 条

1. 本指令の第 3 条 1 項および 2 項、第 4 条 4 項、第 6 条 1 項、第 12 条、第 17 条 1 項、第 19 条、第 20 条、第 23 条、第 24 条、第 25 条、第 40 条から第 52 条、第 70 条から第 85 条、第 101 条か

ら第 108b 条、第 111 条 1 項および 3 項、第 112 条、第 116 条、第 117 条、第 118 条、第 122 条、第 123 条、第 125 条、第 126 条第 2 項、127 条、並びにヒト用医薬およびヒト用治験医薬品における GMP の原則およびガイドラインについて規定した 2003 年 10 月 8 日の指令 2003/94/EC は、類推によって、本章により付与する伝統的使用登録に適用される。

2. 第 54 条から第 65 条に関する要件に加え、ラベル表示および使用者向けの能書きには、以下に掲げる旨の記述を含めるものとする。

(a) 当該製品が、長年にわたる使用に基づいた規定の指標のみにおける使用を目的とした伝統的な植物性医薬品である。

(b) 使用者は、当該医薬品を使用している期間中に症状が治まらないか、または能書きに記載のない副作用が現れた場合は、医師または資格のある医療従事者に相談する。

加盟国は、ラベル表示および使用者向けの能書きに、当該伝統薬の性質についても記述するよう求めることができる。

3. 第 86 条から第 99 条に関する要件に加え、本章の規定による登録医薬品の広告には、「長年にわたる使用に基づいた規定の指標における使用を目的とした伝統的な植物性医薬品」の文言を含めるものとする。

1. 植物性医薬品委員会を以下に掲げる通り設置する。本委員会は審査庁の一部を構成するものであり、以下に掲げる能力を有するものとする。

(a) 簡易登録について

- 第 16c 条 1 項および 4 項に起因する職務を履行する。
- 第 16d 条に起因する職務を履行する。
- 第 16f 条 1 項にいう植物性材料、製剤、またはこれらの併用に関するリスト草案の作成
- 本条第 3 項にいう伝統的な植物性医薬品に関する欧州共同体承認基準を設定する。

(b) 植物性医薬品の承認について、本条第 3 項にいう植物性医薬品に関する欧州共同体薬草承認基準を設定する。

(c) 第 III 編の第 4 章の規定による審査庁への委託について、第 16a 条にいう植物性医薬品に関し、第 32 条に定める職務を履行する。

(d) 植物性材料を含む他の医薬品を第 III 編の第 4 章の規定に基づき審査庁へ委託する場合、必要に応じて、当該植物性材料に関する意見を述べる。最後に、植物性医薬品委員会は、共同体法により与えられる他の職務を履行する。

規則 (EEC) No 2309/93 の

第 57 条 2 項の規定に従い、
審査庁の長官が決定する手続
きに則り、ヒト用医薬品委員
会（Committee for Human
Medicinal Products）との適
切な調整を図るものとする。

2. 各加盟国は、更新可能な 3 年の任期に
おいて、植物性医薬品委員会の委員 1
人および代理人 1 人を指名する。

代理人は、欠席した委員の代役を務め、
投票を行う。委員および代理人は、植
物性医薬品の評価における各々の役割
および経験に基づき選出され、自国の
所轄官庁を代表する。

当該委員会は、各自の特定の科学知識
に基づき追加で最大 5 人の委員を選出
することができる。これらの委員の任
期は 3 年とし、これを更新することが
できるが、代理人を持つことはできな
い。

このような委員を選出するにあたり、
当該委員会は、追加の委員が有する補
足的な科学知識を把握する。選出され
た委員は、加盟国または審査庁により
推薦された専門家の中から選出される
ものとする。

当該委員会の委員には、特定の科学ま
たは技術分野の専門家が同伴すること
もできる。

3. 植物性医薬品委員会は、第 10 条 1 項 a
号(ii)の適用に関して、植物性医薬品お
よび伝統的な植物性医薬品の欧州共同
体薬草承認基準を設定する。当該委員
会は、本章および他の共同体法の規定
により付与される追加的な責務を果た
すものとする。

本項の意義の範囲内における欧州共同
体薬草承認基準が設定されている場合、
加盟国は申請書を審議するにあたり、
これを考慮に入れるものとする。この
ような欧州共同体薬草承認基準が設定
されていない場合、他の適切な承認基
準、出版物、またはデータを照会する
ことができる。

新規の欧州共同体薬草承認基準を設定
する場合、登録保有者は、登録の関連
資料を修正する必要があるか否かにつ
いて検討する。このような修正があっ
た場合、登録保有者はその旨を関係加
盟国の所轄官庁に通知する。

当該薬草の承認基準は公表する。

4. ヒト用医薬品委員会に関する規則
（EEC）No 2309/93 の総則は、類推に
よって、植物性医薬品委員会に適用さ
れる。

第 16i 条

2007 年 4 月 30 日までに、欧州委員会は、本章の規
定の適用に関し、欧州議会および理事会に報告書を
提出する。

当該報告書には、医薬品の他のカテゴリに対する伝
統的使用登録の可能な延長に関する評価を含める
ものとする。

第 3 章 - 販売承認に関する手続き

第 17 条

1. 加盟国は、医薬品の販売承認付与に関
する手続きが、有効な申請書の提出か
ら最長 210 日以内に終了するよう、適
切な措置を講ずるものとする。

2 ヶ国以上の加盟国における同一の医

薬品の販売承認の申請書は、第 28 条から第 39 条までの規定に従って提出する。

2. 加盟国が、同一の医薬品について別の販売承認申請が別の加盟国で審議中であることに気付いた場合、関係加盟国は、当該申請書の評価を拒否し、第 28 条から第 39 条までが適用されることを申請者に助言する。

関係加盟国は、他の加盟国および申請者に対し、当該申請の詳細な審議について保留決定がなされた旨を通知する。当該申請の審議が終了し、結論に至り次第、他方の加盟国は、評価報告書の写しを当該関係加盟国に送付する。

第 18 条

関係加盟国が第 8 条 3 項 1 号の規定に従って、当該関係加盟国で承認申請の対象となっている医薬品を別の加盟国が承認したことを通知された場合、当該加盟国は、係る承認を付与した加盟国の所轄官庁に対し、第 21 条 4 項にいう評価報告書を速やかに送付するよう請求する。

当該評価報告書を受領した日から 90 日以内に、当該関係加盟国は、最初の加盟国の決定および製品特性の要約を承認したものとして認めるか、または当該医薬品の承認により公衆衛生にリスクを引き起こす可能性があるとは推定する根拠があると考えられる場合は、第 29 条から第 34 条に定める手続きを適用する。

第 19 条

第 8 条、第 10 条、第 10a 条、第 10b 条、および第 10c 条の規定に従って提出された申請書を審査するにあたり、加盟国の所轄官庁は、以下に掲げる項目

に従うものとする。

1. 当該申請を補足するために提出された細目が、第 8 条、第 10 条、第 10a 条、第 10b 条および第 10c 条に準拠しているか否かを検証し、並びに医薬品の販売に関する承認（販売承認）のための条件が準拠されているか否かを審査しなければならない。
2. 製造者が採用している管理方法であって、第 8 条 3 項 h 号の規定に従い申請書に添付する細目に記載されているものが、条件を満たしていることを確認するにあたり、公的試験検査機関または、加盟国がそのために指定した機関による試験に資するため、当該医薬品、出発物質、および必要な場合は中間生成物または他の構成材料を提出することができる。
3. 必要に応じて、申請者に対し、第 8 条 3 項、第 10 条、第 10a 条、第 10b 条、および第 10c 条に掲げる項目に関して、申請書に添付した細目を補足する情報を要求することができる。所轄官庁がこの要求を行った場合、第 17 条に定める時間制限は、必要な補足情報が提供されるまで保留にする。同様に、必要に応じて、申請者が口頭または書面による説明を行う時間を考慮して、こうした時間制限は保留にする。

第 20 条

加盟国は、以下に掲げる項目を確保するためにすべての適切な措置を講ずるものとする。

- (a) 所轄官庁は、第三国から輸入された医薬品の製造者および輸入者が、第 8 条 3 項 d 号の規定に基づき提出された細目に準

拠した製造を実施することが可能であること、および（または）第8条3項h号の規定に従って申請書に添付した細目に記載の方法による管理を実施することが可能であることを検証する。

- (b) 所轄官庁は、第三国から輸入された医薬品の製造者および輸入者に対し、正当と認められる場合、a号にいう製造および（または）管理の一定段階を第三者に実施させることを認めることができる。このような場合、所轄官庁による検証は指定された施設においても行うものとする。

第21条

1. 販売承認が発行される時、保有者は、関係加盟国の所轄官庁から、当該加盟国により承認された製品特性の要約について通知を受ける。
2. 所轄官庁は、当該要約に記載する情報が、販売承認の発行時またはそれ以降に受理された情報に確実に一致するように、すべての必要な措置を講ずる。
3. 所轄官庁は、当該販売承認に加え、能書き、製品特性の要約、および第21a条、第22条および第22a条の規定に従って設定された条件、並びに承認された各医薬品に対する条件の履行期限を、遅延なく公表する。
4. 所轄官庁は、評価報告書を作成し、薬理試験および前臨床試験の結果、臨床試験、リスク管理システム、並びに当該医薬品の医薬品安全性監視システムに関する見解を同報告書に記載する。評価報告書は、当該医薬品の品質、安全性、または有効性の評価において

重要となる新しい情報が入り次第、更新する。

所轄官庁は、企業秘密に関する情報を削除した後は、評価報告書を自らの見解の理由と併せて遅延なく公表する。申請した各指標については、その根拠を別途提出する。

評価報告書には、一般市民が理解しやすいように書かれた要約を含めるものとする。当該要約には、とりわけ、当該医薬品の使用上の条件に関する項目を設けるものとする。

第21a条

第19条の規定に加え、医薬品の販売承認は、以下に掲げる項目の1つ以上を条件として付与することができる。

- (a) 医薬品の安全な使用がリスク管理システムに必ず含まれるようにするために、一定の措置を講じる。
- (b) 承認後の安全性試験を実施する。
- (c) 疑わしい副作用の記録または報告に関する義務（第IX編にいう義務よりも厳格）を遵守する。
- (d) 当該医薬品の安全かつ効果的な使用に関する他の条件または規制。
- (e) 適切な医薬品安全性監視システムの存在。
- (f) 当該医薬品の有効性の一部側面に関する懸念が発見され、販売後にのみ解決できる場合、承認後の有効性試験を実施する。このような試験を実施する義務は、第108a条にいう科学的指針を踏まえつつ、第22b条の規定により採択された委任法令に基づくものとする。

販売承認には、必要に応じ、このような条件の

履行期限を定めるものとする。

第 22 条

例外的な状況下において、申請者との協議の後に、販売承認は、一定の条件——とりわけ医薬品の安全性、その使用に関する有事の所轄官庁への報告、および取るべき措置——をつけた上で付与することができる。

販売承認は、申請者が、客観的かつ実証可能な理由により、通常の使用条件下での当該医薬品の有効性および安全性に関する包括的なデータを提出できないことが実証できる場合にのみ付与することができるが、付属書 I に定める根拠の 1 つに基づいていなければならない。

販売承認の継続は、当該条件の年次再評価に関連させるものとする。

第 22a 条

1. 販売承認の付与後、所轄官庁は販売承認の保有者に対し、以下に掲げる義務を課すことができる。
 - (a) 承認済み医薬品のリスクに関する懸念がある場合は、承認後の安全性試験を実施する。同一の懸念が 1 つ以上の医薬品に存在する場合、所轄官庁は医薬品安全性監視リスク評価委員会と協議の後、当該販売承認の保有者に対し、共同で承認後の安全性試験を実施するよう促すものとする。
 - (b) 疾病または臨床方法の理解が進み、以前の有効性評価を大幅に見直す必要性

が判明した場合は、承認後の有効性試験を実施する。承認後の有効性試験を実施する義務は、第 108a 条にいう科学的指針を踏まえつつ、第 22b 条の規定により採択された委任法令に基づくものとする。

このような義務付けは十分な根拠で正当化され、書面により通知され、試験の提出と実施に関する目標と期限を定めるものとする。

2. 義務付けに関する通知を受領した日から 30 日以内に販売承認の保有者から要求があった場合、所轄官庁は、当該販売承認の保有者に対し、当該義務付けに対する意見書を、当該所轄官庁が指定する期日までに提出できる機会を与えるものとする。
3. 販売承認の保有者が提出した意見書に基づき、所轄官庁は義務付けを撤回または確認する。所轄官庁が当該義務付けを確認する場合、販売承認を変更し、当該販売承認に係る条件の 1 つとして当該義務を加え、リスク管理システムを適宜更新する。

第 22b 条

1. 本指令の第 21a 条および第 22a 条の規定に基づき、承認後の有効性試験が義務づけられる状況を決定するにあたり、欧州委員会は、第 121a 条の規定に基づく委任法令により、

第 121b 条および第 121c 条の条件に従って、第 21a 条および第 22a 条の規定を補完する措置を採用することができる。

2. 当該委任法令を決定する際、欧州委員会は、本指令の規定に従って行動する。

第 22c 条

1. 販売承認の保有者は、第 21a 条、第 22 条、または第 22a 条にいう条件を、自身のリスク管理システムに盛り込むものとする。
2. 加盟国は、第 21a 条、第 22 条、または第 22a 条の規定に基づく条件に従って付与した販売承認について、審査庁に通知する。

第 23 条

1. 販売承認の付与後、販売承認の保有者は、第 8 条 3 項 d 号および h 号に定める製造および管理の方法について、科学的小および技術の進歩を考慮に入れ、一般的に認められた科学的手法で当該医薬品の製造および検査を可能にするために必要と考えられる変更を導入する。
係る変更は、関係加盟国の所轄官庁の承認を条件とする。
2. 販売承認の保有者は、第 8 条 3 項、第 10 条、第 10a 条および第 11 条、もしくは第 32 条 5 項、または付属書 I にいう細目または文書の改正に伴いそうな新しい情報については、所轄官庁に速やかに提供する。
とりわけ、販売承認の保有者は、当

該医薬品が販売されている国の所轄官庁が課した販売禁止または規制、並びに当該医薬品の利益およびリスクの評価に影響を与えそうな他の新しい情報について、速やかに所轄官庁に通知する。この情報には、販売承認に含まれているか否かに関わらず、すべての指標および母集団における臨床試験または他の試験の肯定的および否定的結果の両方、並びに当該医薬品を販売承認の条件外で使用した場合のデータを含めるものとする。

3. 販売承認の保有者は、当該製品の情報を現在の科学的知識(規則(EC) No 726/2004 の第 26 条の規定に従って設置された欧州医薬品ウェブポータルにより公表された評価の結論および勧告を含む)に合った最新の内容に保つ。

4. リスク・利益バランスを継続的に評価するため、所轄官庁はいつでも販売承認の保有者に対し、リスク・利益バランスが良好な状態を保っていることを証明するデータを送付するよう要請できる。販売承認の保有者は、係る要請には速やかに十分な回答を行うものとする。

所轄官庁はいつでも販売承認の保有者に対し、医薬品安全性監視システムのマスターファイルの写しを提出するよう要請できる。販売承認の保有者は、この要請を受けた日から 7 日以内に係る写しを提出する。

第 23a 条

販売承認が.....した後、当該医薬品の販売量に関するすべてのデータおよび処方量に関して承認保有者が所持するデータを所轄官庁に提出する。

第 23b 条

1. 欧州委員会は、本指令に従って付与される販売承認の条件について、変更を検討するための適切な取決めを採択する。
2. 欧州委員会は、第 1 項にいう取決めを施行規則の形式で決定する。この措置は、本指令を補足することによって非必須要素を修正することを目的としており、第 121 条 2a 項にいう精査を伴う規制手続きに従って採択する。
3. 第 1 項にいう取決めを決定する際、欧州委員会は、多数の販売承認の条件に対する 1 つ以上の同一の変更については、単一の申請書を提出できるよう努力する。
4. 加盟国は、1998 年 1 月 1 日以前に付与された販売承認に対する施行規則の施行時において適用範囲内であった変更に関する国内規定を、当該加盟国のみで承認された医薬品に引き続き適用することができる。本条の規定に従い国内規定の対象である医薬品が、他の加盟国においてその後販売承認が付与される場合、施行規則はその日付から当該医薬品に適用される。
5. 加盟国が、第 4 項に基づき国内規定を引き続き適用することを決定する場合、当該加盟国は欧州委員会にその旨を通知する。通知が 2011 年 1 月 20 日までになされなかった場合は、当該施行規則が適用される。

第 24 条

1. 第 4 項および第 5 項の適用を妨げることなく、販売承認の有効期間は 5 年とする。
2. 販売承認は、承認を付与する加盟国の所轄官庁によるリスク便益バランスの再評価に基づき、5 年が経過した後に更新することができる。
そのために、販売承認の保有者は、品質、安全性、および有効性に関するファイルの統合版（第 IX 編の規定に従い提出された副作用の疑いに関する報告書および定期的安全性最新報告に記載されているデータの評価を含む）および販売承認が付与されてから行われたすべての変更に関する情報を、販売承認が第 1 項の規定に従い失効する 9 ヶ月前までに、所轄官庁に提出する。
3. 一度更新された販売承認は無期限に有効となる。ただし所轄官庁が、医薬品安全性監視に関する正当な根拠に基づき（当該医薬品に暴露した患者数が不十分であることを含む）、第 2 項の規定に従い 5 年の延長更新を進める場合はこの限りではない。
4. 承認の付与から 3 年以内に承認を付与した加盟国内で承認を受けた製品が実際に販売されない場合、係る承認はその有効性を失うものとする。
5. 承認を付与する加盟国において以前販売されていた承認製品が、3 年連続で販売されなくなった場合、係る製品の承認はその有効性を失うものとする。
6. 特別な事情がある場合、および公衆衛生上の理由が存在する場合、所轄官庁は、第 4 項および第 5 項の規定を免除することができる。このような免除は正当な理由によるものでなければならない。

第 25 条

承認は、製造者および（該当する場合は）販売承認の所有者の民事および刑事責任に影響を与えないものとする。

第 26 条

1. 第 8 条、第 10 条、第 10a 条、第 10b 条、および第 10c 条に掲げる細目および文書の検証後、以下に掲げる項目が明らかとなった場合、販売承認は却下されるものとする。
 - (a) リスク便益バランスが良好であるとは考えられない
 - (b) 申請者が治療効果を十分に実証できない
 - (c) 定性的・定量的な組成が申告されていない
2. 販売承認は、申請を補足するために提出された細目および文書が第 8 条、第 10 条、第 10a 条、第 10b 条、および第 10c 条に準拠していない場合も、同様に却下されるものとする。
3. 販売承認の申請者または所有者は、提出した文書およびデータの正確性に責任を負うものとする。

第 27 条

1. 以下に掲げる目的を達成するため、調整グループ (Coordination group) を設置する。
 - (a) 第 4 章に定める手続きに従い、2 ヶ国以上の加盟国における医薬品の販売承認に係る課題の審議
 - (b) 第 107c 条、第 107e 条、第 107g 条、第 107k 条、および第 107q 条の規定に従い、加盟国により承認を受けた医薬品の医薬品安全性監視に係

る課題の審議

- (c) 第 35 条 1 項の規定に従い、加盟国が付与した販売承認の変更に係る課題の審議

審査庁は、この調整グループに事務局を置くものとする。調整グループは、医薬品安全性監視の職務を履行するため（リスク管理システムの承認およびその有効性の監視を含む）、規則 (EC) No 726/2004 の第 56 条 1 項 aa 号に定める医薬品安全性監視リスク評価委員会による科学的評価および勧告に頼るものとする。

2. 調整グループは、各加盟国から選出される代表者 1 人ずつから構成され、その任期は 3 年で更新可能とする。加盟国は、更新可能な任期 3 年を以て、代理人を指名することができる。調整グループの構成員に専門家を同伴させることもできる。調整グループの構成員および専門家は、その職務を履行するため、所轄官庁に利用可能な科学および行政に関する資源に頼るものとする。各所轄官庁は、実施される評価の専門知識のレベルを監視し、指名された調整グループの構成員および専門家の活動を推進する。構成員の透明性および独立性に関して、規制 (EC) No 726/2004 の第 63 条調製グループに適用される。
3. 調整グループは、独自の手続き規則を策定し、欧州委員会から好意的見解を得た後に施行する。係る手続き規則は公表する。
4. 審査庁の長官またはその代理人、および欧州委員会の代表者は、調整グループのすべての会合に出席することができる。
5. 調整グループの構成員は、グループの職務

と、販売承認に係る諮問機関を含む所轄官庁の業務の間で、適切な調整を図るものとする。

6. 本指令に特段の定めがある場合を除き、調整グループに代表者を送る加盟国は、取るべき行動について総意を得られるよう最善を尽くすものとする。総意を得ることができない場合、調整グループに代表者を送る加盟国の過半数をもって採決する。
7. 調整グループの構成員は、自身の職務が終了した後も、職業上の守秘義務の対象となる情報を開示してはならない。

第4章 - 相互承認および分散型審査許可方式

第28条

1. 1ヶ国以上の加盟国における医薬品の販売承認の付与を目的として、申請者は、同一の関係資料に基づいた申請書を当該加盟国に提出する。関係資料には、第8条、第10条、第10a条、第10b条、第10c条、および第11条に定める情報および文書を含めるものとする。提出する文書には、申請書に係る加盟国のリストを含めるものとする。申請者は、1ヶ国の加盟国に対して「参照加盟国」となるよう要請し、第2項または第3項の規定に従って医薬品に関する評価報告書を作成するよう依頼する。
2. 医薬品が申請時に既に販売承認を取得している場合、関係加盟国は、参照加盟国が付与した販売承認を認めるものとする。そのために、販売承認の保有者は当該参照加盟国に対し、当該医薬品に関する評価報告書を作成するよう要請するか、または必要である場合は既存の評価報告書を更新す

るよう要請する。当該参照加盟国は、有効な申請書を受領した日から90日以内に評価報告書を作成または更新する。評価報告書と併せて、製品特性の承認済み要約、ラベル表示および能書きを、関係加盟国および申請者に送付する。

3. 医薬品が申請の際に販売承認を取得していない場合、申請者は参照加盟国に対し、評価報告書草案、製品特性の要約草案、並びにラベル表示および能書きの草案を作成するよう要請する。当該参照加盟国は、有効な申請書を受領した日から120日以内にこれらの文書を作成し、関係加盟国および申請者に送付する。
4. 第2項および第3項にいう文書を受領した日から90日以内に、関係加盟国は、評価報告書、製品特性の要約、並びにラベル表示および能書きを承認し、参照加盟国に適宜通知する。当該参照加盟国は、全当事者の同意を記録し、手続きを終了させ、申請者に適宜通知する。
5. 第1項の規定に従って申請書の提出を受けた各加盟国は、同意の承認から30日以内に、承認された評価報告書、製品特性の要約、並びにラベル表示および能書きに則した決定を行うものとする。

第29条

1. 第28条4項に定める期間内において、加盟国が、公衆衛生に対する重大な潜在的リスクを理由に評価報告書、製品特性の要約、並びにラベル表示および能書きを承認することができない場合、当該加盟国は、参照加盟国、他の関係加盟国、および申請者に対し、係る立場をとる理由について詳細を説明する。不同意の要点を速やかに調整

グループに委託する。

2. 欧州委員会が決定するガイドラインは、公衆衛生に対する重大な潜在的リスクについて定義するものとする。
3. 調整グループ内において、第 1 項にいうすべての加盟国は、取るべき行動について総意を得られるよう最善を尽くす。当該加盟国は申請者に対し、見解を口頭または書面で伝える機会を与える。不同意の要点の伝達から 60 日以内に加盟国が同意に至った場合、参照加盟国は、当該合意について記録し、手続きを終了させ、申請者に適宜通知する。第 28 条 5 項の規定が適用される。
4. 加盟国が、第 3 項に定める 60 日以内に同意に達することができない場合、第 32 条、第 33 条、および第 34 条の規定による手続きの適用を目的として、速やかに審査庁に通知する。加盟国が同意に至らなかった旨、および不同意の理由に関する詳細な説明書を審査庁に提出する。また、その写しを申請者に送付する。
5. 事案が審査庁に委託された旨の通知を受けた申請者は、第 28 条 1 項の第 1 段落にいう情報および文書の写しを直ちに審査庁に送付する。
6. 第 4 項にいう状況の場合、参照加盟国の評価報告書、製品特性の要約草案、並びにラベル表示および能書きを承認した加盟国は、申請者の要請に応じ、第 32 条に定める手続きの結果を待たずして、医薬品を承認することができる。この場合、付与された承認は当該手続きの結果に影響を与えないものとする。

第 30 条

1. 第 8 条、第 10 条、第 10a 条、第 10b 条、

第 10c 条、および第 11 条の規定に従って提出された 2 つ以上の申請書が特定医薬品の販売承認に係るものであって、尚かつ加盟国が、当該医薬品の承認またはその保留もしくは取り消しについて異なる決定を行った場合、加盟国、欧州委員会、または申請者もしくは販売承認の保有者は、第 32 条、第 33 条、および第 34 条に定める手続きの適用に関し、本事案をヒト用医薬品委員会（以下、「ヒト用医薬品委員会」と称す）に委託することができる。

2. ヒト用医薬品委員会で承認された医薬品の承認の調和を推進するため、加盟国は毎年、製品特性に関する調和した要約の作成が必要となる医薬品のリストを調整グループに送付する。

調整グループは、加盟国からの提案書を考慮に入れてリストを作成し、これをヒト用医薬品委員会に送付する。

欧州委員会または加盟国は、審査庁に従い、また利害関係者の見解を考慮し、第 1 項の規定に従い、当該製品をヒト用医薬品委員会に委託することができる。

第 31 条

1. 加盟国、欧州委員会、申請者または販売承認の保有者は、EU の利害が関与する場合、販売承認の申請、販売承認の保留または取り消し、もしくは必要と考えられる販売承認の他の変更に関する決定に先立ち、第 32 条、第 33 条、および第 34 条に定める手続きの適用を目的とし、本事案をヒト用医薬品委員会に委託する。

委託が、承認された医薬品の医薬品安全性監視に関するデータの評価に起因する場合、本事案を医薬品安全性監視リスク評価

委員会に委託するものとし、第 107j 条 2 項の規定を適用することができる。医薬品安全性監視リスク評価委員会は、第 32 条に定める手続きに従い、勧告を出す。最終勧告は、ヒト用医薬品委員会、または必要に応じて調整グループに送付され、第 107k 条に定める手続きが適用されるものとする。

ただし、第 107i 条 1 項に掲げる基準のいずれかを満たしている場合、第 107i 条から 107k 条までの手続きが適用される。

関係加盟国または欧州委員会は、ヒト用医薬品委員会に検討を委託された課題を明確に特定し、申請者または販売承認の保有者に通知する。

加盟国および申請者または販売承認の保有者は、本事案に関して入手できるすべての情報をヒト用医薬品委員会に提供する。

2. ヒト用医薬品委員会への委託が医薬品や薬効分類など多岐にわたる場合、審査庁は、承認の特定部分に対する手続きを制限することができる。

この場合、医薬品が本章にいう承認手続きの適用を受けている場合のみ、第 35 条の規定が適用される。

本条の規定により開始された手続きの範囲が医薬品や薬効分類など多岐にわたる場合、規則 (EC) No 726/2004 に従って承認された医薬品で当該の範囲または分類に属するものも、当該手続きに含めるものとする。

3. 第 1 項の適用を妨げることなく、手続きのいずれかの段階において公衆衛生を保護するために緊急的な行動が必要な場合、加盟国は、最終決定がなされるまで当該加盟国の領域においては当該販売承認を保留

とし、当該医薬品の使用を禁ずることができ。当該加盟国は、欧州委員会、審査庁、および他の加盟国に対し、翌営業日までに当該行動の理由を通知する。

4. 第 2 項の規定に従って決定され、本条の規定により開始された手続きの範囲が規則 (EC) No 726/2004 に基づいて承認された医薬品を含む場合、欧州委員会は、手続きのいずれかの段階において公衆衛生を保護するために緊急的な行動が必要な場合、最終決定がなされるまで、当該販売承認を保留とし、当該医薬品の使用を禁ずることができる。欧州委員会は、審査庁および加盟国に対し、翌営業日までに当該行動の理由を通知する。

第 32 条

1. 委託が本条に定める手続きに対してなされる場合、ヒト用医薬品委員会は本事案について検討し、本事案が同委員会に委託された日から 60 日以内に妥当な意見書を発行することとする。

ただし、第 30 条および第 31 条の規定に従ってヒト用医薬品委員会に提出された場合、同委員会は、当該の申請者または販売承認の保有者の意見を踏まえ、この期間を最長 90 日まで延長することができる。

緊急の場合、および同委員会議長からの提案があれば、ヒト用医薬品委員会は、期限の短縮に同意することができる。

2. 事案を検討するにあたり、ヒト用医薬品委員会は構成員の 1 人を報告者に指名する。ヒト用医薬品委員会は専門家を指名し、特定の課題について助言を得ることもできる。専門家を指名する際、ヒト用医薬品委員会はその職務を定め、当該職務の完了ま

での期日を明確にする。

3. 意見書の発行に先立ち、ヒト用医薬品委員会は、申請者または販売承認の保有者に対し、同委員会が定める期間内において口頭または書面による説明を行う機会を与えるものとする。

ヒト用医薬品委員会の意見書には、当該製品に関する製品特性の要約草案、並びにラベル表示および能書きの草案を添付する。必要に応じ、ヒト用医薬品委員会はこれに先立ち、他の人物に対して本事案に関する情報を提供するよう要請することができる。

ヒト用医薬品委員会は、申請者または販売承認の保有者に説明の準備期間を与えるため、第1項に定める期日を保留にすることができる。

4. 審査庁は、ヒト用医薬品委員会の意見書が以下に掲げる内容の場合、申請者または販売承認の保有者に対して速やかに通知する。

- (a) 申請書は承認の基準を満たしていない。
- (b) 第11条の規定に従い申請者または販売承認の保有者が提出した製品特性に関する要約は修正すべきである。
- (c) 医薬品安全性監視を含む医薬品の安全かつ効果的な使用に必須と考えられる条件を考慮し、承認は一定の条件を課して付与すべきである。
- (d) 販売承認は保留、変更、または取り消しにすべきである。

意見書を受領した日から15日以内に、申請者または販売承認の保有者は審査庁に

対し、意見書に関する再審議要請の意向を書面で通知することができる。この場合、申請者または販売承認の保有者は審査庁に対し、意見書を受領した日から60日以内に、当該要請に関する詳細な見解書を送付する。

当該要請に関する見解書を受領した日から60日以内に、ヒト用医薬品委員会は、規則（EC）No726/2004の第62条1項の第4段落の規定に従い、当該意見書を再審議する。結論の理由は、本条第5項に定める評価報告書に添付する。

5. 決定から15日以内に、審査庁は加盟国、欧州委員会、および申請者または販売承認の保有者に対し、ヒト用医薬品委員会の最終意見書、並びに医薬品の評価および結論の理由を記載した報告書を送付する。

当該医薬品の販売に関する承認を付与または維持することを支持した意見書の場合、以下に掲げる文書を当該意見書に添付する。

- (a) 第11条にいう製品特性の要約草案
- (b) 第4項の意義の範囲内の承認に影響を与える条件
- (c) 医薬品の安全かつ効果的な使用について推奨される条件または規制の詳細
- (d) ラベル表示および能書きの推奨文言

第33条

意見書を受領した日から15日以内に、欧州委員会は、欧州共同体の法律を考慮に入れ、申請に関する決定案を作成する。

決定案の内容が販売承認を付与するものである場

合、第32条5項の第2段落にいう文書を添付する。
例外的に、決定案の内容が審査庁の意見書の内容に則していない場合、欧州委員会は、相違の理由に関する詳細な説明書も添付する。
決定案は、加盟国および申請者または販売承認の保有者に対して送付する。

第34条

1. 欧州委員会は、第121条3項にいう手続きに従い、係る手続きの終了から15日以内に、最終決定を行う。
2. 第121条1項の規定により設置された常任委員会の手続き規則は、本章の規定において履行義務のある職務を考慮に入れて調整する。

係る調整には以下に掲げる規定を伴う。

- (a) 第33条第3段落にいう場合を除き、常任委員会の意見書は書面で提出する。
- (b) 加盟国は、欧州委員会の決定案に対する見解書を22日以内に送付する。ただし、緊急に決定を行う必要がある場合は、緊急性の程度に応じ、同委員会の議長はこの期間を短縮することができる。この期間は、特別な場合を除き、5日を下らないものとする。
- (c) 加盟国は、常任委員会総会で決定案を議論するよう要求する要請書を提出することができる。欧州委員会の意見において、加盟国の見解書により、審査庁が提出した意見書の中では取り上げられていない科学的または技術的性質に関する新たな重要課題が見つかった場合、同委員会の議長

は当該手続きを保留とし、申請書を審査庁に差し戻して再検討を求めることができる。本項の施行に必要な規定は、第121条2項にいう手続きに基づき欧州委員会が決定する。

3. 第1項にいう決定はすべての加盟国に通知し、当該情報は販売承認の保有者または申請者に報告する。関係加盟国および参照加盟国は、当該販売承認の承認もしくは取り消しを行うか、または通知から30日以内に当該決定の内容に則すように条件を変更し、これを委託する。関係加盟国および参照加盟国は、欧州委員会および審査庁にも通知する。

第31条の規定により開始された手続きの範囲が、本指令の第31条2項の第3段落の規定により、規則(EC) No 726/2004に基づいて承認された医薬品を含む場合、欧州委員会は、必要に応じて、販売承認の変更、保留、もしくは取り消しの決定を行うか、または当該販売承認の更新を却下する決定を行うものとする。

第35条

1. 本章の規定に従って付与された販売承認を変更するためには、当該販売承認の保有者は当該医薬品をかつて承認したすべての加盟国に変更の申請書を提出する。
2. 欧州委員会に提出された仲裁書の場合、第32条、第33条、および第34条に定める手続きが、類推によって、販売承認に対する変更に応用されるものとする。

第37条

第35条の規定は、類推によって、1995年1月1日

以前に指令 87/22/EEC の第 4 条の規定に従って提出されたヒト用医薬品委員会の意見書を受けて、加盟国が承認した医薬品に適用される。

第 38 条

1. 審査庁は、本章に定める手続きの運用に関する年次報告書を発行し、係る報告書を、参考用として欧州議会および理事会に送付する。
2. 少なくとも 10 年ごとに、欧州委員会は、本章に記載の手続きに基づいた経験に関する報告書を発行し、係る手続きの改善に必要と考えられる修正を提案する。欧州委員会は、当該報告書を欧州議会および理事会に提出する。

第 39 条

第 29 条 4 項、5 項、および 6 項、並びに第 30 条から第 34 条までの規定は、第 14 条にいうホメオパシー医薬品には適用されない。

第 28 条から第 34 条までの規定は、第 16 条 2 項にいうホメオパシー医薬品には適用されない。

第 IV 編 – 製造および輸入

第 40 条

1. 加盟国は、各自の領域内での医薬品の製造が、承認を保有していること確保するために適切な措置を講ずる。製造された医薬品が輸出用であったとしても、製造承認が必要となる。
2. 第 1 項にいう承認は、全体的および部分的な製造と、配分、包装および提出の各工程においても必要である。
ただし、当該工程が、調剤薬局の薬剤師または加盟国において当該工程の実施を法

的に許可された者により小売販売のみを目的として行われる場合、このような承認は、製剤、配分、変更、包装、または提出には不要とする。

3. 第 1 項にいう承認は、第三国から加盟国への輸入品にも必要である。本編および第 118 条の規定は、このような第三国からの輸入品についても製造に際しては相応に適用されるものとする。
4. 加盟国は、本条第 1 項にいう承認に関する情報を、第 111 条 6 項にいう EU のデータベースに入力する。

第 41 条

販売承認を取得するためには、申請者は少なくとも以下に掲げる要件を満たしていなければならない。

- (a) 製造または輸入する医薬品および剤形、並びに製造および（または）管理する場所を明示する。
- (b) 上記に定める製造または輸入について、第 20 条の規定に従い、医薬品の製造、管理、および保管について加盟国が定める法的要件に準拠した適切かつ十分な施設、技術的設備、および管理施設を有し、自由に使うことができる。
- (c) 第 48 条の意義の範囲内において、1 人以上の有資格者のサービスを自由に使える。

申請者は、自身の申請において上記を裏付ける細目を提供する。

第 42 条

1. 加盟国の所轄官庁は、代理人による審問を介し、第 41 条の規定に基づき提出された細目の正確性を確認した場合のみ、製造承認を発行する。

2. 第 41 条にいう要件への準拠を確保するため、承認の付与時または後日に課せられた一定の義務を履行することを条件に、承認を付与することができる。
3. 承認は、申請書に記載のある施設、並びに同申請書に記載のある医薬品および剤形にのみ適用される。

第 43 条

加盟国は、販売承認の付与手続きにかかる期間が、所轄官庁が申請書を受理した日から 90 日を超えないようすべての適切な措置を講ずる。

第 44 条

販売承認の保有者が、第 41 条第 1 段落 a 号および b 号にいう細目の変更を要求する場合、当該要求に係る手続きにかかる期間は 30 日を超えないものとする。特別な場合、この期間は 90 日まで延長することができる。

第 45 条

加盟国の所轄官庁は、第 41 条の規定により提出された細目、および第 48 条にいう有資格者に関する追加情報を申請者に要求することができる。関係所轄官庁がこの権利を行使する場合、第 43 条および第 44 条にいう期間の適用は、必要な追加データが提供されるまで保留にする。

第 46 条

販売承認の保有者は、少なくとも以下に掲げる項目を行う義務を負う。

- (a) 製造および管理の両方について、関係加盟国の現行の法的要件に準拠したスタッフのサービスを自由に使用できる状態である。
- (b) 承認された医薬品は、関係加盟国の法令に

則った方法でのみ処分する

- (c) 第 41 条の規定により提出された細目に変更を加えたい場合には、所轄官庁に対して事前に通知する。第 48 条にいう有資格者が突如別の人物と入れ替わることがある場合は、この旨を速やかに所轄官庁に通知する。
- (d) 関係加盟国の所轄官庁の代理人に対し、いつでも販売承認の保有者の施設に立ち入ることを認める。
- (e) 第 48 条にいう有資格者に対し、例えばすべての必要な施設を自由に使用できるようにすることによって、その業務の遂行を可能にする。
- (f) 医薬品の GMP の原則およびガイドラインを遵守し、有効成分に関する GMP に従って製造され、有効成分に関する GDP (適正流通規範) に従って流通している有効成分のみを使用する。そのためには、販売承認の保有者は、有効成分の製造者および販売者の製造拠点および販売拠点に対して監査を実施することで、有効成分の製造者および販売者が、GMP および GDP を遵守していることを検証する。販売承認の保有者は、本指令に定める自身の責任に影響を与えない範囲で、保有者自身でまたは契約に基づき代理を務める主体を通して遵守状況を検証する。

販売承認の保有者は、何が適切な GMP であるかを確認することにより、賦形剤が医薬品の使用に適していることを確保する。このことは、第 47 条第 5 段落にいう適用ガイドラインに従って形式化されたリスク評価に基づいて確認する。このようなリスク評価では、他の適切な品質システムによる要件、並びに賦形剤の供給源と使用目

的、および品質欠陥に関する前例を考慮に入れる。販売承認の保有者は、上記の通り確認した適切な GMP が適用されることを確保する。販売承認の保有者は、本項の規定により講ずる措置を文書化する。

- (g) 販売承認の保有者の販売承認の対象範囲内にある医薬品が、合法的なサプライチェーン内または非合法的手段（情報社会サービスによる違法販売を含む）によって販売されているか否かに関わらず、偽造されているか、またはその疑いがあるという情報を得た場合は、この旨を所轄官庁および販売承認の保有者に直ちに通知する。
- (h) 販売承認の保有者に有効成分を提供している製造者、輸入者、または販売者が、所在を置く加盟国の所轄官庁に登録していることを確認する。
- (i) 有効成分および賦形剤の信頼性および品質を確認する。

第 46a 条

1. 本指令の適用上、出発物質として使用されている有効成分の製造には、付属書 I の第 1 部 3.2.1.1(b) に定義する出発物質として使用されている有効成分の全体的および部分的な製造、並びに医薬品に組み込む前の配分、包装、提示の各工程（出発物質の販売者が行う再包装または再表示を含む）が含まれるものとする。
2. 欧州委員会は、科学的小および技術の進歩を考慮に入れて第 1 項を修正する権限を与えられる。本指令の非必須要素を修正することを目的とした係る措置は、第 121 条 2a 項にいう精査を伴う規制手続きに従って決定する。

第 46b 条

1. 加盟国は、有効成分（輸出用のものを含む）の自国領域での製造、輸出、および販売が、有効成分に関する GMP および GDP に準拠していることを確保するために適切な措置を講ずる。
2. 有効成分は、以下に掲げる条件を満たした場合にのみ輸入することができる。

(a) 当該有効成分は、第 47 条第 3 段落の規定により EU が規定する基準と同等以上の GMP に従って製造された。

(b) 当該有効成分には、輸出する第三国の所轄官庁が発行し、以下に掲げる項目が記載された確認書が添付されている。

(I) 輸出された有効成分を製造する工場に適用される GMP の基準が、第 47 条第 3 段落の規定により EU が規定する基準と同等以上である。

(II) 関係製造工場が、EU と同等以上の公衆衛生保護を確保できるように、定期的で厳密かつ透明性のある管理下にあり、GMP の効果的な実施の対象となっている（繰返しの抜き打ち査察を含む）。

(III) 不遵守に関する事柄が発見された場合、係る発見に関する情報は輸出する第三国が EU に対し、遅延なく提供する。

係る確認書は、第 8 条および第 46 条 f 号に定める義務に影響を与えないものとする。

3. 第 111b 条にいうリストに輸出国が含まれている場合、本条第 2 段落 b 号に定める要

件は適用されない。

4. 例外的かつ医薬品の入手可能性を確保するために必要な場合に、輸出用の有効成分を製造する工場が加盟国の査察を受け、第47条第3段落に定めるGMPの原則およびガイドラインに準拠していることが確認されたときには、本条第2段落b号に定める要件は、加盟国の裁量により、GMP証明書の有効期間を超えない期間には適用しないことができる。このような免除の可能性を利用する加盟国は、欧州委員会にその旨を伝達する。

第47条

第46条f号にいう医薬品に係るGMPの原則およびガイドラインは、指令という形で採択される。補足することによって本指令の非必須要素を修正することを目的とした係る措置は、第121条2a項にいう精査を伴う規制手続きに従って決定する。

欧州委員会は係る原則に沿った詳細なガイドラインを公表し、技術および科学の進歩を踏まえて必要に応じてこれを改訂する。

欧州委員会は、第121a条の規定に基づく委任法令により、第121b条および121c条に定める条件に従って、第46条f項第1段落および第46b条にいう有効成分に関するGMPの原則およびガイドラインを採択する。

第46条f号第1段落にいう有効成分に関するGMPの原則は、欧州委員会によってガイドラインの形式で採択されるものとする。

欧州委員会は、第46条f号第2段落にいう賦形剤に関する適切なGMPについて確認するため、形式化されたリスク評価に関するガイドラインを採択する。

第47a条

1. 第54条o号にいう安全機能は、以下に掲げる条件を満たさない限り、全部または一部を取り外したり覆ってはならない。

- (a) 製造承認の保有者は、当該安全機能の全部または一部を取り外したり覆ったりする前に、当該医薬品が本物であり、偽造されていないことを確認する。

- (b) 製造承認の保有者は、係る安全機能を、信頼性および同一性を確認し、医薬品の偽造証拠を提供する可能性に関して同等な安全機能と差し替えることによって、第54条o号の規定を遵守する。係る差し替えは、第1条23に定義する直接包装を開封せずに実施する。

安全機能は、以下の条件をともに満たせば同等と解されるものとする。

- (i) 第54a条2項の規定により採択された委任法令に定める要件に適合している。

- (ii) 医薬品の信頼性および同一性の確認を可能にすること、並びに医薬品の偽造証拠を提供することにおいて同等に有効である。

- (c) 安全機能の差し替えは、医薬品に適用されるGMPに従って実施する。

- (d) 安全機能の差し替えは、所轄官庁による監督を条件とする。

2. 製造承認の保有者（本条第1項にいう活動を行う者を含む）は製造者として見なされ、結果として指令85/374/ECCに定める条件

下での損害に責任を負う。

第 48 条

1. 加盟国は、製造承認の保有者が第 49 条に定める条件に従い、とりわけ第 51 条に定める職務の履行に責任を負う 1 人以上の有資格者のサービスを永久的かつ継続的に自由に使用できる状態を確保するために、すべての適当な措置を講ずる。
2. 承認の保有者は、第 49 条に定める条件を個人的に履行する場合、第 1 項にいう責任を自身で負うことができる。

第 49 条

1. 加盟国は、第 48 条にいう有資格者が、第 2 項および第 3 項に定める資格条件を満たしていることを確保する。
2. 有資格者は、学位、修了証書、または大学課程もしくは関係加盟国が同等と認めた課程の修了をもって授与される正式な資格の証を有し、薬学、医学、獣医学、化学、薬化学、工学、生物学のうち、いずれかの科学的専門分野において理論的および実践的学問を 4 年以上修めた者とする。

ただし、大学課程の最短履修期間は 3 年半とすることができ、その場合は課程修了後に 1 年以上の理論的および実践的訓練を受け（一般薬局での 6 ヶ月以上のトレーニング期間を含む）、大学レベルの試験でその能力が裏付けられていることとする。

2 つの大学課程、または国家が同等と認めた 2 つの大学課程が加盟国内に共存する場合、および当該課程の 1 つの履修期間が 4 年以上で、もう 1 つの課程の履修期間が 3

年以上である場合、学位、修了証書、または大学課程もしくは同等と認められる課程の修了をもって授与される他の正式な資格の証を取得するための 3 年間の課程は、学位、修了証書、または両課程の修了をもって授与される正式な資格の証が当該国家により同等と認められている場合、第 2 段落にいう履修期間の条件を満たしているものとして見なす。

課程には、少なくとも以下に掲げる基礎科目に関連のある理論的および実践的学問が含まれているものとする。

- 実験物理学
- 一般化学および無機化学
- 有機化学
- 分析化学
- 医薬品の分析を含む薬化学
- 一般生化学および応用生化学（医学系）
- 生理学
- 微生物学
- 薬理学
- 製薬技術
- 毒物学
- 生薬学（植物および動物に由来する自然有効成分の組成および効果に関する学問）

上記科目の履修は、当該人物が第 51 条に定める義務を履行できるように調整する必要がある。一定の学位、修了証書、または第 1 段落に記載の正式な資格の証が本項に定める基準を満たしていない場合、加盟国の所轄官庁は、当該人物に対し、当該科目に関して十分な知識を有していることの

証を提出させる。

3. 有資格者は、医薬品の定性分析、有効成分の定量分析、並びに医薬品の品質保証に必要な試験および確認の活動において、医薬品の製造が認められている1つ以上の事業において2年以上の実務経験を有していることとする。
実務経験の期間は、大学課程の履修期間が5年以上の場合は1年、履修期間が6年以上の場合は1年半に短縮することができる。

第 50 条

1. 指令 75/319/ECC の適用時から、加盟国において第 49 条の規定に準拠せずに第 48 条にいう者の活動に携わる者は、欧州共同体における係る活動に継続して携わることができる。
2. 国内法に従って、第 48 条にいう者の活動に携わるために必要な科学的専門分野に関する学位、修了証書、または大学課程（もしくは関係加盟国が同等と認めた課程）の修了をもって授与される正式な資格の証を有する者は、課程の履修を開始したのが 1975 年 5 月 21 日以前であった場合には、製造が認められている1つ以上の事業における本指令の通知後、1985 年 5 月 21 日以前に2年以上にわたり、生産管理および（または）有効成分の定性および定量分析、並びに第 48 条にいう者の直接的な権限下で医薬品の品質保証に必要な試験業務および確認業務に携わった経験がある場合、第 48 条にいう者の職務を当該国において実施する資格を有しているものとみなす。
当該人物が、1965 年 5 月 21 日以前に第 1 段落にいう実務経験を積んでいる場合、当該活動に携わる直前に、第 1 段落にいう条

件に従ってさらにもう1年の実務経験を積むことが必要となる。

第 51 条

1. 加盟国は、第 48 条にいう有資格者が、製造承認の保有者との関係に影響を与えない範囲で、第 52 条にいう手続きに関して、以下に掲げる項目を確保する責任を負う。
 - (a) 関係加盟国で製造された医薬品の場合、医薬品の各ロットが、当該加盟国で施行されている法律に則り、また販売承認の要件に従って製造されおよび確認されている。
 - (b) 第三国から輸入される医薬品の場合、欧州共同体で製造された製品か否かに関わらず、各ロットが当該加盟国において、少なくともすべての有効成分に関する完全な定性分析および定量分析、並びに販売承認の要件に従った医薬品の品質保証に必要な他のすべての試験および確認を受けている。

第 48 条にいう有資格者は、EU で販売することを目的とした医薬品の場合、第 54 条 o 号にいう安全機能が包装に取り付けられていることを確認する。

加盟国でこのような管理を受けた医薬品の生産ロットは、他の加盟国で販売され、有資格者の署名が入った管理報告書が添えられている場合は、当該管理は適用されない。

2. 第三国から輸入される医薬品の場合、当該医薬品の製造者が、欧州共同体が定める基

準と同等以上の GMP の基準を適用し、また第 1 項第 1 段落 b 号にいう管理が当該輸出国で行われるよう欧州共同体と当該輸出国が調整を図っている場合、有資格者は、当該管理の実施に係る責任を解除される。

3. いかなる場合も、とりわけ医薬品が販売される場合、有資格者は、登録簿またはその目的で提供される同等の文書において、各ロットが本条の規定を満たしている旨を明確にしなければならない。係る登録簿または同等の文書は業務を遂行する都度情報を最新の内容に更新し、関係加盟国の規定に指定する期間、およびいかなる場合でも 5 年以上は、所轄官庁の代理人が自由に使用できるように維持しなければならない。

第 52 条

加盟国は、第 48 条にいう有資格者の職務について、適切な行政措置によって、または係る有資格者を専門家行動規範に従わせることによって、履行を確保する。

加盟国は、有資格者による義務の不履行に対する行政手続きまたは懲戒手続きの開始後、当該人物に対する一時的な停職処分を定めることができる。

第 52a 条

1. EU に所在を置く有効成分の輸入者、製造者、および販売者は、所在を置く加盟国の所轄官庁にその活動を登録する。
2. 登録用紙には、少なくとも以下に掲げる情報を記載する。
 - (i) 指名または企業名および定住所
 - (ii) 輸入、製造、または販売される有効成分
 - (iii) 活動に必要な施設および技術設備

に関する細目

3. 第 1 項にいう者は、活動の開始予定日の遅くとも 60 日前に、登録用紙を所轄官庁に提出する。
4. 所轄官庁は、リスク評価に基づき、査察の実施について決定する。所轄官庁が登録用紙を受理した日から 60 日以内に、申請者に対して査察の実施を通知する場合、所轄官庁が申請者に対して活動開始の許可を出すまで、活動を開始してはならない。所轄官庁が登録用紙を受理した日から 60 日以内に、申請者に対して査察を実施しない旨を通知する場合、申請者は活動を開始することができる。
5. 第 1 項にいう者は、登録用紙に記載した情報に関して生じた変更のリストを、毎年所轄官庁に伝える。製造、輸入または販売される有効成分の品質または安全性に影響を与える可能性のある変更は、速やかに通知しなければならない。
6. 第 1 項にいう者で、2013 年 1 月 2 日以前に活動を開始した者は、2013 年 3 月 2 日までに登録用紙を所轄官庁に提出する。
7. 加盟国は、本条第 2 項に従って提供した情報を、第 111 条 6 項にいう EU のデータベースに入力する。
8. 本条は、第 111 条の適用を妨げない。

第 52b 条

1. 第 2 条 1 項の規定に関わらず、第 7 編の適用を妨げることなく、加盟国は、EU 内で販売することを目的とせず同地域に持ち込まれた医薬品について、当該製品が偽造されていることを疑う十分な根拠がある場合、その流通を防ぐために必要な措置を講ずる。

2. 本条第 1 項に定める必要な措置を設定するため、欧州委員会は、第 121a 条の規定に基づく委任法令により、また 121a 条および 121c 条に定める条件に基づき、EU 内で販売することを目的とせず同地域に持ち込まれた医薬品に関する潜在的な偽造の特徴を評価する際に検討すべき基準および実施すべき検証について、本条第 1 項を補完する措置を講ずる。

第 53 条

本編の規定は、ホメオパシー医薬品にも適用される。

第 V 編 – ラベル表示および能書き

第 54 条

以下に掲げる細目は、医薬品の外包装に表示し、外包装がない場合は直接包装に表示する。

- (a) 医薬品の名称、その後が続いて力価および剤形、並びに必要に応じて乳児、小児または成人を対象としているか否か。製品に最大 3 種類の有効成分が含まれている場合は国際一般的名称 (INN) を記載するが、INN が存在しない場合は一般名を記載する。
- (b) 有効成分についての記述——一般名を使用し、投与単位あたりで定性的および定量的に表すか、または所定の容量もしくは重量に対する投与形態によって表す。
- (c) 剤形、並びに製品の重量、容量、または投与回数ごとの含有量
- (d) 確認されている作用や効果を有することが知られており、第 65 条の規定により発行する詳細なガイドラインにも記載のある賦形剤のリスト。ただし、当該製品が注射剤、局所用製剤、または点眼剤の場合は、すべての賦形剤を表示しなければならない

い。

- (e) 投与方法、および必要に応じて投与経路。処方量を表示するためのスペースを設ける。
- (f) 「この製品は子どもの手の届かない場所に保管すること」という注意書き
- (g) 特別な警告 (当該医薬品に必要な場合)
- (h) 明確な文言で書かれた使用期限 (年/月)
- (i) 保管に関する特別な注意事項 (該当する場合)
- (j) 未使用の医薬品または医薬品から生じる廃棄物の処理に関する特別な注意事項。必要に応じて、実施されている適当な回収制度に関する言及。
- (k) 販売承認の保有者の名称および住所、並びに必要に応じて、当該保有者が指名した代理人の氏名
- (l) 当該医薬品の販売に関する承認数
- (m) 製造者のロット番号
- (n) 市販医薬品の場合は使用方法
- (o) 第 54a 条 1 項にいう放射性医薬品以外の医薬品の場合、卸売業者および一般向け医薬品の販売の承認を受けているか、またはその資格がある者が以下の事柄をできるようにする安全機能。
 - 医薬品の信頼性の検証
 - 各包装、並びに外包装の偽造を確認する装置の特定

第 54a 条

1. 処方箋が必要な医薬品には、当該製品が本条第 2 項 b 号に定める手続きに従ってリスト化されている場合を除き、第 54 条 o 号にいう安全機能を取り付けるものとする。処方箋が不要の医薬品には、例外として、偽造のリスクに関する評価を受けた後、本

条第2項b号に定める手続きに従ってリスト化されている場合を除き、第54条o号に定める安全機能を取り付けないものとする。

2. 欧州委員会は、第121a条の規定に基づく委任法令により、121a条および121c条に定める条件に従って、第54条o号に定める安全機能の詳細規則を設定することを目的とし、第54条o号を補完する措置を講ずる。

係る委任法令は、以下に掲げる項目を定めるものとする。

- (a) 医薬品の信頼性の検証および各包装の特定を可能にする、第54条o号にいう安全機能の固有識別名の特性および技術仕様。安全機能を定める際は、その費用対効果を十分に考慮する。
- (b) 処方箋が必要な医薬品の場合は、安全機能をつけない医薬品または製品区分、および処方箋が不要な医薬品の場合は、第54条o号にいう安全機能を取り付ける医薬品または製品区分のリスト。係るリストは、医薬品または医薬品の区分に関する偽造のリスク、およびこれに起因するリスクを考慮して作成する。そのために、少なくとも以下に掲げる基準を適用する。
 - (i) 医薬品の価格および売上高
 - (ii) EU および第三国内でこれまでに報告されている偽造医薬品の事案の数および頻度、並びに当該事案の今までの数および頻度の変化状況
 - (iii) 当該医薬品の特性
 - (iv) 治療対象の重症度
 - (v) 公衆衛生に対する他の潜在的リスク

(c) 第4項に定める欧州委員会への通知に関する手続き、およびb号の適用を目的として係る通知を評価しおよび決定するための迅速なシステム

(d) 製造者、卸売業者、薬剤師、および一般向け医薬品の販売の承認を受けているか、またはその資格がある者、並びに所轄官庁による、第54条o号にいう安全機能の検証様式。係る様式は、第54条o号にいう安全機能を取り付けた医薬品の各包装の信頼性を検証することを可能にし、係る検証の範囲を決定する。係る様式を設定する際は、加盟国におけるサプライチェーンの特性と、サプライチェーンにおける特定当事者に与える検証手段の影響が釣り合ったものになる必要性を考慮に入れる。

(e) 第54条o号に定める、医薬品の信頼性および同一性の検証を可能にする安全機能の情報を収録した、リポジトリシステムの設立、管理、およびアクセシビリティに関する規定。リポジトリシステムに係る費用は、安全機能を取り付けた医薬品の製造承認の保有者が負う。

3. 第2項にいう措置を講ずる場合、欧州委員会は少なくとも以下に掲げる項目を十分に考慮する。

- (a) EU法に定める個人情報の保護
- (b) 企業秘密に属する情報を保護することの正当な利益
- (c) 安全機能の使用で得られたデータの所有権および機密性
- (d) 措置の費用対効果

4. 所轄官庁は欧州委員会に対し、偽造のリス

クがあると判断した処方箋不要の医薬品について通知することとし、また欧州委員会に対し、本条第 2 項 b 号に定める基準に従いリスクがないとみなした医薬品について通知できる。

5. 加盟国は、払い戻しまたは医薬品安全性監視を目的とし、第 54 条 o 号にいう固有識別名の適用範囲を、処方箋または払い戻しが必要な医薬品まで拡大することができる。

加盟国は、払い戻し、医薬品安全性監視、または薬剤疫学を目的とし、本条第 2 項 e 号に定めるリポジトリシステム内の情報を使用することができる。

加盟国は、患者の安全性を目的とし、第 54 条 o 号にいう偽造防止装置の適用範囲をすべての医薬品に拡大することができる。

第 55 条

1. 第 54 条に定める細目は、第 2 項および第 3 項に定めるもの以外の直接包装に表示する。
2. 第 54 条および第 62 条に定める要件に準拠した外包装の中に位置し、ブリスターパックの形態をとる直接包装には、少なくとも以下に掲げる細目を表示する。
 - 第 54 条 a 号に定める医薬品の名称
 - 製品の販売に関する承認の保有者の名前
 - 使用期限
 - ロット番号
3. 第 54 条および第 62 条に定める細目が表示できない小さな直接包装のユニットには、少なくとも以下に掲げる細目を表示する。
 - 第 54 条 a 号に定める医薬品の名称、および必要に応じて投与経路

- 投与方法
- 使用期限
- ロット番号
- 重量、容量、またはユニットごとの含有量

第 56 条

第 54 条、第 55 条、および第 62 条にいう細目は、読みやすく、明確で、理解しやすく、消せないものであること。

第 56a 条

第 54 条 a 号にいう医薬品の名称は、包装に点字による表示も行わなければならない。販売承認の保有者は、患者団体からの要請に基づき、能書きを全盲や弱視の患者にも理解できるような方法で作成する。

第 57 条

第 60 条の規定に関わらず、加盟国は、以下に掲げる項目の確認を可能にするために、特定の形態の医薬品ラベル表示の使用を要求することができる。

- 医薬品の価格
- 社会保障団体による払い戻し条件
- 第 VI 編に基づく患者への供給に関する法的地位
- 第 54a 条 5 項に基づく信頼性および同一性

規則 (EC) No 726/2004 の規定により承認された医薬品の場合、加盟国は、本条の規定を適用するにあたり、本指令の第 65 条にいう詳細なガイドラインに従うものとする。

第 58 条

すべての医薬品の包装に能書きを封入することは、第 59 条および第 62 条で規定されているすべての情

報が外包装または直接包装に直接記載されている場合を除き、義務付けられる。

第 59 条

1. 能書きは、製品特性の要約に基づき作成するものとし、以下の項目を示す順序で記載する。

- (a) 医薬品の識別
 - i) 医薬品の名称、その後が続いて力価および剤形、並びに必要に応じて、乳児、小児または成人を対象としているか否か。当該医薬品に含まれる有効成分が 1 つのみであり、その名称が開発名である場合は一般名を含める。
 - ii) 患者が理解しやすい明確な文言を用いた薬物療法グループまたは活動の種類
- (b) 治療指標
- (c) 医薬品を使用する前に必要な情報のリスト
 - i) 禁忌
 - ii) 使用上の注意
 - iii) 他の医薬品との相互作用の形態、および医薬品の作用に影響を与える恐れのある相互作用の形態（アルコール、煙草、食品等）
 - iv) 特別な警告
- (d) 正しい使用に関して必要かつ一般的な取扱説明で、主に以下に掲げる項目を含む。
 - i) 投与量
 - ii) 方法、必要に応じて投与経路
 - iii) 投与頻度（必要に応じて医薬品を投与してもよいか、または投与しなければならぬ適切な時間を明

記)

必要に応じて、製品の性質に依存

- iv) 治療期間（制限すべき場合）
 - v) 過剰摂取の場合に取るべき行動（症状、応急処置等）
 - vi) 一回または複数回の用量を摂取しなかった場合に行うべきこと
 - vii) 離脱症状のリスクに関する表示（必要に応じて）
 - viii) 製品の使用に関する疑問について、医師または薬剤師に相談するよう促す具体的な推奨文言（必要に応じて）
- (e) 医薬品の通常使用において発生する恐れのある副作用に関する記述、および必要に応じて、その場合の取るべき行動
 - (f) ラベルに記載する使用期限に関する言及には、以下に掲げる項目を含む。
 - i) 使用期限が過ぎた製品の使用に対する警告
 - ii) 保管に関する特別な注意事項（必要に応じて）
 - iii) 品質劣化を示す特定の兆候に関する警告
 - iv) 医薬品の各提供形態に関する（有効成分および賦形剤の）すべての定性的組成、および有効成分の定量的組成（一般名で記載）
 - v) 製品の各提供形態に関し、剤形、および重量、容量、または投与単位の含有量
 - vi) 販売承認の保有者の氏名および住所、並びに必要に応じて、加盟国における当該保有者が指名した

代理人の氏名

vii) 製造者の名称および住所

(g) 医薬品が、第 28 条から第 39 条の規定に従って承認され、関係加盟国において異なる名称を使用している場合、各加盟国で承認されている名称のリスト

(h) 能書きが最後に改訂された日付

規則 (EC) No 726/2004 第 23 条にいうリストに記載される医薬品の場合、製品特性の要約に「本医薬品は追加的なモニタリングの対象である」という文言を含める。この文言は、規則 (EC) No 726/2004 第 23 条に定める黒色の記号の後に続き、その後に適切かつ標準的な説明文言が続くものとする。

すべての医薬品について、患者に対し、副作用が疑われた場合には医師、薬剤師、医療従事者、または第 107a 条 1 項にいう国内の自発報告システムに直接連絡するよう明確に要請し、第 107a 条 1 項の第 2 段落に準拠したさまざまな報告方法（電子報告、住所等）を明記した、標準的な文言を含めることとする。

2. 第 1 項 c 号に定めるリストは、以下に掲げる項目に従うものとする。

- (a) 使用者の特定の区分（小児、妊婦または授乳婦、高齢者、特定の病状を有する者）に関する特定条件を考慮に入れる。
- (b) 車の運転や機械の操作への影響について記載する（必要に応じて）。
- (c) 第 65 条の規定により発行した詳

細なガイドラインに記載のある医薬品の安全かつ効果的な使用において重要となる賦形剤の情報を記載する。

- 3. 能書きは、対象の患者団体との協議の結果を反映し、読みやすく、明確で、使いやすいものにする。
- 4. 2013 年 1 月 1 日までに、欧州委員会は欧州議会および理事会に対し、製品特性の要約および能書きにおける現時点での不備、並びに患者および医療従事者のニーズをより満たすための改善方法に関する評価報告書を提出する。欧州委員会は必要に応じて、当該報告書に基づき、適切な利害関係者との協議の上、当該文書の可読性、レイアウト、および内容の改善を目的とした提案書を提出する。

第 60 条

加盟国は、医薬品のラベル表示または能書きが本編に定める要件に準拠している場合、当該加盟国の領域内において、表示または能書きに関連する理由で当該医薬品の販売を禁止または妨害することはできない。

第 61 条

- 1. 販売承認の要請がある場合、医薬品の外包装および直接包装の 1 つ以上のモックアップを、能書きの草案と併せて、販売承認担当の所轄官庁に提出する。対象の患者団体と提携して実施した評価の結果も所轄官庁に提出する。
- 2. 所轄官庁は、ラベル表示もしくは能書きが本編の規定に準拠していない場合、またはこれらが製品特性の要約に記載の細目に則していない場合、販売承認を却下する。

3. 本編の対象であり、製品特性の要約に関連していないラベル表示または能書きの何らかの側面に対するすべての変更案は、販売承認を担当する所轄官庁に提出する。所轄官庁が、要請の依頼から 90 日以内に変更案に異議を申し立てない場合、申請者は当該変更を実施することができる。
4. 所轄官庁が、第 2 項の規定による販売承認、または第 3 項の規定によるラベル表示または能書きに対する変更を却下しないということは、製造者および販売承認の保有者の一般的な法的責任に変更を加えるものではない。

第 62 条

外包装および能書きには、販促的な性質の要素を除き、第 54 条および第 59 条 1 項に述べる特定の情報、および患者にとって有益な製品特性の要約に対応する他の情報を明確にするための記号や絵文字を含めることができる。

第 63 条

1. 第 54 条、第 59 条、および第 62 条に掲げるラベル表示に関する細目は、本指令の適用上、医薬品が販売される加盟国が定める公用語（複数ある場合は、そのすべての公用語）で表記する。
第 1 段落の規定は、同一の細目がすべての使用言語で表記されている場合、当該細目を複数の言語で表記することを妨げない。
特定の希少医薬品の場合、第 54 条に掲げる細目は、妥当な要請に応じ、欧州共同体の公用語のうち、1 言語のみで表記することができる。
2. 能書きは、使用者が正しく使用できるよう、明確かつ理解しやすい方法で記載および

配置するものとし、必要な場合は医療従事者の協力を得る。能書きは、本指令の適用上、医薬品が販売される加盟国が定める公用語（複数ある場合は、そのすべての公用語）で明確に読みやすく表記する。

第 1 段落の規定は、同一の情報がすべての使用言語で表記されている場合、能書きを複数の言語で印字することを妨げない。

3. 医薬品を患者に直接提供することを目的としていない場合、または医薬品の入手可能性について深刻な問題が存在する場合、所轄官庁は、ヒトの健康保護に必要な措置の検討を条件として、一定の細目をラベル表示または能書きに記載するという義務を免除することができる。また、ラベル表示および能書きは、本指令の適用上、医薬品が販売される加盟国が指定する公用語（複数ある場合は、そのすべての公用語）を使用しなければならないという義務についても、全体的または部分的にこれを免除することができる。

第 64 条

本編の規定が遵守されておらず、当該人物に対する通知が効果のないままになっている場合、加盟国の所轄官庁は、医薬品のラベル表示および能書きが本編に定める要件に準拠するまで、販売承認を保留することができる。

第 65 条

加盟国と当事者との協議において、欧州委員会は、とりわけ以下に掲げる項目に関する詳細なガイドラインを策定し、公表する。

- (a) 医薬品の特定区分に対する特別な警告の文言

- (b) 処方箋不要の医薬品に関する情報の特定のニーズ
- (c) ラベル表示および能書きに表記されている細目の読みやすさ
- (d) 医薬品の識別および認証の方法
- (e) 医薬品のラベル表示に記載しなければならない賦形剤のリスト、および当該賦形剤の表示方法
- (f) 第 57 条の施行に関する統一した規定

第 66 条

1. 放射性核種を含む医薬品の外包装段ボールおよび容器は、国際原子力機関が定める放射性物質の安全な輸送に関する規則に従ってラベル表示する。さらに、当該ラベル表示は、第 2 項および第 3 項の規定に準拠する。
2. 遮蔽のラベルには、第 54 条にいう細目を含めるものとする。さらに、遮蔽のラベルには、薬瓶に記載のコードを略さずに表記し、必要に応じて、一定の期間、投与量あたりまたは薬瓶あたりの放射エネルギー、カプセル数、液体の場合は、容器内のミリリットル数を表示する。
3. 薬瓶のラベルには、以下に掲げる情報を含めるものとする。
 - 医薬品の名称またはコード (放射性核種の名称または元素記号を含む)
 - ロット表示および使用期限
 - 放射性物質の国際記号
 - 製造者の名称および住所
 - 第 2 項に定める放射性物質の量

第 67 条

所轄官庁は、放射性医薬品、放射性核種ジェネレータ、放射性核種キット、または放射性核種前駆体の

包装に、詳細な取扱説明書が必ず入っているようにする。係る取扱説明書の文言は、第 59 条の規定に従って定めるものとする。さらに、係る取扱説明書には、医薬品の調製および投与の際に使用者および患者が取るべき行動についての注意事項、並びに包装および未使用の内容物を処分する際の特別な注意事項を含めるものとする。

第 68 条

第 69 条の適用を妨げることなく、ホメオパシー医薬品は、本編の規定に従ってラベル表示し、当該医薬品のホメオパシーの性質に関する情報を明確かつ読みやすい方法でラベルに記載する。

第 69 条

1. 「ホメオパシー医薬品」という明確な文言に加え、ラベル表示および必要に応じて第 14 条 1 項にいう医薬品の能書きには、次に掲げる項目を含み、それ以外の情報は含まない。
 - 原料の学名および希釈度 (第 1 条 5 項の規定に従い使用する薬局方の記号を利用)。ホメオパシー医薬品が 2 つ以上の原料から構成される場合、ラベルに記載されている当該原料の学名と開発名を併記することができる。
 - 登録保有者の氏名および住所、および必要に応じて製造者の名称および住所
 - 投与方法、および必要に応じて投与経路
 - 明確な文言で書かれた使用期限 (年/月)
 - 剤形
 - 販売プレゼンテーションの内容
 - 保管に関する特別な注意事項 (該当す

る場合)

- 医薬品に関する特別な警告（必要に応じて）
 - 製造者のロット番号
 - 登録番号
 - 「認可された治療指標のないホメオパシー医薬品」
 - 症状が続く場合には医師に相談するよう促す注意書き
2. 第 1 項の規定に関わらず、加盟国は、以下に掲げる項目を示すため、一定のラベル表示の種類の使用を要求することができる。
- 医薬品の価格
 - 社会保障機関による払い戻しの条件

第 VI 編 – 医薬品の分類

第 70 条

1. 販売承認を付与する場合、所轄官庁は、医薬品を以下に掲げる項目のいずれに分類するかを明確にする。
- 処方箋が必要な医薬品
 - 処方箋が不要な医薬品
- この分類については、第 71 条 1 項に定める基準が適用される。
2. 所轄官庁は、処方箋が必要な医薬品のみについて下位カテゴリを定めることができる。この場合、以下に掲げる分類を参照する。
- (a) 更新可能または更新不可能な納品用の処方箋医薬品
 - (b) 特別な処方箋が必要な医薬品
 - (c) 特定の専門分野用に確保されている、処方が「制限された」医薬品

第 71 条

1. 以下の項目のいずれかに該当する医薬品は、処方箋を必要とする。
- 医師の管理なしに使用される場合に、例え正しく使用したとしても、直接的または間接的に危険をもたらす可能性がある。
 - 頻繁かつきわめて広い範囲にわたって誤って使用され、結果として、ヒトの健康に直接的または間接的な危険をもたらす可能性がある。
 - その作用および（または）副作用についてさらなる調査を必要とする物質またはその製剤を含む。
 - 永久的な投与を目的として医師が一般的に処方する。
2. 加盟国が、特別な処方箋を必要とする医薬品の下位カテゴリを定める場合、以下に掲げる要因を考慮に入れる。
- 1961 年および 1971 年の国連条約等、施行中の国際条約の意義の範囲内において、医薬品に麻酔系または向精神系の物質が含まれている（適用対象外の数量）。
 - 医薬品を正しくない方法で使用した場合、薬品乱用の相当なリスクをもたらす、常用または違法目的の乱用につながる可能性がある。
 - 医薬品の新規性や性質により、予防措置として上記 2 番目のグループに属すると見なされる可能性がある。
3. 加盟国が、制限された処方箋を必要とする医薬品の下位カテゴリを定める場合、以下に掲げる要因を考慮に入れる。
- 医薬品が、その薬剤特性もしくは新

規性により、または公衆衛生の利益のために、病院でのみ実施可能な治療のために確保されている。

- 病院または適切な診療設備のある機関でのみ診断する必要のある症状の治療に使用される医薬品だが、投与および経過観察は別の場所でも可能である。
 - 外来患者向けの医薬品だが、非常に多様な副作用を引き起こす可能性があり、専門家が定める処方箋、および治療期間中に特別な管理が必要となる。
4. 所轄官庁は、以下に掲げる項目について、第1項、第2項、および第3項の規定を適用しないことができる。
- (a) 一回の最大投与量、一日の最大投与量、力価、剤形、特定種類の包装
 - (b) 明記されている他の使用状況
5. 所轄官庁が、医薬品を、第70条2項にいう下位カテゴリに指定しない場合も、すべての医薬品を処方箋医薬品に分類すべきか否かを決定するにあたっては、本条第2項および第3項にいう基準を考慮に入れる。

第72条

処方箋が不要な医薬品は、第71条に定める基準を満たしていないものとする。

第73条

所轄官庁は、自身の地域において処方箋が必要な医薬品のリストを作成し、必要に応じて、分類のカテゴリを明記する。当該リストは毎年更新する。

第74条

新たな事実が発生した場合、所轄官庁は医薬品の分

類を精査し、必要に応じて第71条に掲げる基準を適用することでこれを修正する。

第74a条

重要な前臨床試験または臨床試験に基づき医薬品の分類の変更が認められた場合、所轄官庁は、最初の変更が承認されてから1年間は、別の申請者または販売承認の保有者による同一物質の分類の変更に関する申請書を審議するにあたり、当該試験の結果は参照しない。

第75条

所轄官庁は毎年、第73条にいうリストへの変更について、欧州委員会および他の加盟国に連絡する。

第VII編 – 医薬品の卸売販売および売買仲介

第76条

1. 第6条の適用を妨げることなく、加盟国は、共同体法に基づき付与された販売承認を有する医薬品のみが自国領域内で流通することを確保するために適切なすべての措置を講ずる。
2. 卸売販売および保管の場合、医薬品は規則(EC) No 726/2004に基づき付与された販売承認、または本指令に基づく加盟国の所轄官庁の対象となる。
3. 販売承認の保有者ではなく、他の加盟国から医薬品を輸入している販売者は、販売承認の保有者、および製品を輸入する加盟国の所轄官庁に対し、当該製品を輸入する意図を通知する。規則(EC) No 726/2004に基づく承認を付与されていない医薬品の場合、所轄官庁への通知は、当該加盟国の法律に定める追加手続き、および当該通知の審査に対して所轄官庁に支払う費用

には影響を与えない。

4. 規則 (EC) No 726/2004 に基づく承認を付与されている医薬品の場合、販売者は販売承認の保有者および審査庁に対し、本条第 3 項の規定に従い通知書を提出する。医薬品に関する EU 法および販売承認に定める条件が遵守されていることの確認作業について、その費用を審査庁に支払う。

第 77 条

1. 加盟国は、医薬品の卸売販売が、医薬品の卸売業者としての活動に従事するための承認を保有し、当該加盟国の領域内に有効な施設を有していることを明示するという条件を満たすことを確保するために、適切なすべての措置を講ずる。
2. 一般向け医薬品の供給について承認または資格を得ている者が、国内法に基づいて卸売業にも従事することもできる場合、係る者は、第 1 項に定める承認が必要となる。
3. 販売承認の所有には、当該承認の対象となる医薬品を卸売で流通させる承認が含まれる。医薬品の卸売業者としての活動に従事するための承認を保有するということは、例え製造事業または輸入事業が副次的なものであったとしても、販売承認の保有義務、およびこれに定める条件の遵守を免除するものではない。
4. 加盟国は、本条第 1 項にいう承認に関する情報を、第 111 条 6 項にいう EU のデータベースに入力する。欧州委員会または他の加盟国の要請により、加盟国は、本条第 1 項の規定に基づき付与した各承認に関する適切な情報を提供する。
5. 医薬品の卸売業者としての活動に従事するための承認を得た者に対する確認、およ

び当該人物の設備の査察は、自国の領域内にある施設に対して承認を付与した加盟国の責任の下で実施する。

6. 第 1 項にいう承認を付与した加盟国は、当該承認の条件が満たされなくなった場合は、これを保留または取り消す。当該加盟国は、他の加盟国および欧州委員会にこの旨を速やかに通知する。
7. 加盟国が、第 1 項の規定に基づき他の加盟国が付与した承認を有する者について、承認の条件が満たされていないか、または満たされなくなったと考える場合、当該加盟国は欧州委員会および他の関係加盟国にこの旨を速やかに通知する。後者は、必要な措置を講じ、欧州委員会および最初の加盟国に対し、決定内容およびその理由を通知する。

第 78 条

加盟国は、流通承認申請の審査手続きに要する時間が、当該加盟国の所轄官庁が当該申請を受理した日から 90 日を超えないようにする。

所轄官庁は、必要に応じて、申請者に対し、承認の条件に関するすべての必要な情報を提供するよう要求することができる。所轄官庁がこれを行う場合、第 1 段落に定める期間は、要求された追加資料が提供されるまで停止する。

第 79 条

流通承認を得るためには、申請者は、以下に掲げる最低限の要件を満たさなければならない。

- (a) 医薬品の正しい保全および流通を確保するのに適切かつ十分な施設、装置および機器を有していなければならない。
- (b) 職員、とりわけ、当該加盟国の法律で定め

る条件を満たす上で責任を負う指定の有資格者を有しているなければならない。

- (c) 第 80 条の規定に基づき販売者に課せられた義務の履行を約束しなければならない。

第 80 条

流通承認の保有者は、以下に掲げる最低限の要件を満たさなければならない。

- (a) 第 79 条 a 号にいう施設、装置および機器について、担当者がいつでも査察のためにアクセスできるようにしなければならない。
- (b) 医薬品は、流通承認の保有者本人、または第 77 条 3 項の条件により当該承認の取得免除を受けている者のみから取得しなければならない。
- (c) 医薬品は、流通承認の保有者本人、または関係加盟国において一般向け医薬品の供給について承認または資格を得ている者のみに対して供給しなければならない。
- (d) 第 54a 条 2 項にいう委任法令に定める要件に従い、外包装の安全機能を確認することで、受け取った医薬品が偽装されていないことを確認しなければならない。所轄官庁の命令を受けて、または医薬品の製造者もしくは販売承認の保有者と連携して、製品を市場から効果的に回収するための緊急対策を有していなければならない。
- (e) 受領、発送、または仲介された医薬品の取引について、仕入送り状／売上送り状の形式、コンピュータ上、またはその他の形により、少なくとも以下に掲げる情報を含めた記録を保管しなければならない。

- 日付
- 医薬品の名称
- 受領、供給、または仲介する数量

- 供給者または荷受人（必要に応じて）の名称および住所
- 少なくとも第 54 条 o 号にいう安全機能が取り付けられた製品の場合、医薬品のロット番号

- (f) 上記 e 号にいう記録を、5 年間所轄官庁が査察のために利用できるように維持しておかななければならない。

- (g) 第 84 条に定める医薬品における GDP の原則およびガイドラインを遵守しなければならない。

- (h) 活動に関する責任、工程、リスク管理対策を定めた品質システムを維持しなければならない。

- (i) 受領または提供された医薬品が偽造されているか、または偽造された疑いがあることを認める場合は、所轄官庁、必要に応じて販売承認の保有者に速やかに通知しなければならない。

上記 b 号において、医薬品を別の卸売販売業者から入手する場合、卸売販売承認の保有者は、当該供給卸売販売業者が GDP の原則およびガイドラインを遵守していることを確認しなければならない。この場合、当該供給卸売販売業者が、卸売販売承認を有しているか否かも確認する。

医薬品を製造者または輸入者から入手する場合、卸売販売承認の保有者は、当該製造者または輸入者が、製造承認を有していることを確認する。

医薬品を仲介で入手する場合、卸売販売承認の保有者は、関与する仲介人が本指令に定めた要件を満たしていることを確認しなければならない。

第 81 条

薬剤師および一般向け医薬品の供給について承認または資格を得ている者に対する医薬品の供給については、加盟国は、他の加盟国が付与した流通承

認の保有者に対し、自国において同等の活動に従事することを承認する者に課しているよりも厳格な義務、とりわけ公共サービス義務を課さないものとする。

実際に加盟国の市場で販売されている医薬品の販売承認の保有者、および係る医薬品の販売者は、自身の責任の範囲において、薬剤師または一般向け医薬品の供給の承認または資格を得ている者に対する当該医薬品の適切かつ継続的な供給を確保し、当該加盟国の患者のニーズに応えるようにする。

また、本条の実施のための取決めは、公衆衛生の保護という理由により正当化され、条約規則、とりわけ商品と競争の自由移動に関する規則に従い、係る保護の目的に相応しいものとする。

第 82 条

関係加盟国において一般向け医薬品の供給について承認または資格を得ている者に対する医薬品のすべての供給について、承認を得た卸売業者は、以下に掲げる項目が確認できるような文書を同封しなければならない。

- 日付
- 医薬品の名称および剤形
- 供給する数量
- 供給業者および荷送人の名称および住所
- 少なくとも第 54 条 o 号にいう安全機能が取り付けられた製品の場合、医薬品のロット番号

加盟国は、一般向け医薬品の供給について承認または資格を得ている者が、すべての医薬品の流通経路を追跡できる情報を提供できるよう適切なすべての措置を講ずる。

第 83 条

本編の規定は、以下に掲げる卸売販売について、加盟国が定める、より厳格な要件の適用を妨げないものとする。

- 加盟国の領域内における麻酔系または向精神系の物質
- 血液由来の医薬品
- 免疫系医薬品
- 放射性医薬品

第 84 条

欧州委員会は、GDP のガイドラインを公表する。そのために、欧州委員会は、ヒト用医薬品委員会および欧州理事会決議 75/320/EEC により設立された薬事委員会に助言を求める。

第 85 条

本編の規定は、ホメオパシー医薬品に適用される。

第 85a 条

第三国向けの医薬品を扱う卸売販売の場合、第 76 条および第 80 条第 1 段落 c 号の規定は適用されない。さらに、第 80 条第 1 段落 b 号および ca 号は、製品が第三国から直接受領したものではあるが、輸入されたものではない場合には適用されない。ただしこの場合、卸売業者は、医薬品が、当該第三国の適用される法規定および行政規定に基づき、医薬品の供給について承認または資格を得ている者からのみ入手する。卸売業者が第三国の者に医薬品を供給する場合、当該第三国の適用される法規定および行政規定に基づき、一般向け医薬品の供給について承認または資格を得ている者にのみ供給する。第 82 条に定める要件は、第三国の一般向け医薬品の供給について承認または資格を得ている者に対する医薬品の供給に適用される。

第 85b 条

1. 医薬品を仲介する者は、仲介する医薬品が、規則（EC）No 726/2004 に基づき付与された販売承認、または本指令に従い加盟国の所轄官庁の対象であることを確認する。

医薬品を仲介する者は、EU に定住所および連絡先を持ち、所轄官庁による正確な特定、所在、連絡および活動の監督が確保できるようにする。

第 80 条 d 号から i 号に定める要件は、医薬品の仲介に準用する。

2. 第 1 項にいう定住所を加盟国の所轄官庁に登録している者のみが、医薬品を仲介することができる。登録するには、少なくとも氏名、企業名、および定住所を提出する。これに変更があった場合は、所轄官庁に不必要な遅延なく通知する。

医薬品を仲介する者で、2013 年 1 月 2 日以前に活動を始めた場合は、2013 年 3 月 2 日までに所轄官庁に登録する。

所轄官庁は、第 1 段落にいう情報を登録簿に入力し、一般に公開する。

3. 第 84 条にいうガイドラインには、仲介に関する詳細な規定を含めるものとする。
4. 本条は、第 111 条の適用を妨げない。第 111 条にいう査察は、医薬品を仲介する者が登録を行っている加盟国の責任の下で実施する。医薬品を仲介する者が、本条に定める要件を遵守していない場合、所轄官庁は、第 2 項にいう登録簿から当該人物の削除を決定することができる。所轄官庁は当該人物に対し、この旨を通知する。

第 7a 編 – 一般向けの遠隔販売

第 85c 条

1. 情報社会サービスを用いて処方箋医薬品を一般に遠隔販売することを禁じる国内法令の適用を妨げることなく、加盟国は、技術規格の分野における情報提供の手続きおよび情報社会サービスの規制および規則を定めた 1998 年 6 月 22 日の欧州議会および理事会の指令 98/34/EC に定義する情報社会サービスを用いて、以下に掲げる条件において医薬品を遠隔販売で一般に提供していることを確認する。

(a) 医薬品を提供する自然人または法人が、当該自然人または法人が所在を置く加盟国の国内法令に従い、一般向け医薬品の供給、および遠隔販売について承認または資格を得ている。

(b) 上記 a 号にいう者は、当該人物が所在を置く加盟国に対し、少なくとも以下に掲げる情報を通知している。

(i) 氏名または企業名、および医薬品が供給される活動場所の定住所

(ii) 情報社会サービスを用いて医薬品を遠隔販売で一般向けに提供する活動の開始日

(iii) 当該目的に使用するウェブサイトアドレス、および当該ウェブサイトの特定に必要なすべての関連情報

(iv) 該当する場合は、情報社会サービスを用いて一般向けに遠隔販売される医薬品の第 VI 編の規定に従った分類

必要に応じて、当該情報を更新する。

(c) 医薬品は、第 6 条 1 項の規定に従い、販売先加盟国の国内法令に準拠する

ものとする。

- (d) 域内市場における情報社会サービス、とりわけ電子商取引の特定の法的側面に関する 2000 年 6 月 8 日の欧州議会および理事会の指令 2000/31/EC (電子商取引に関する指令) に定める情報の要件に影響を与えない限り、医薬品を提供するウェブサイトには、少なくとも以下に掲げる項目を掲載する。

(i) 所轄官庁または上記(b)の規定に基づき通知を受ける官庁の連絡先

(ii) 所在を置く加盟国の第 4 項にいうウェブサイトへのハイパーリンク

(iii) 医薬品の一般向け遠隔販売に関連したウェブサイトの各ページに明確に表示される、第 3 項にいう共通ロゴマーク。共通ロゴマークには、第 4 項 c 号にいうリストに記載のある者に関する細目へのハイパーリンクを含める。

2. 加盟国は、公衆衛生の保護を目的とし、情報社会サービスを用いて一般向けに遠隔販売する医薬品の自国領域での提供について条件を課すことができる。
3. 共通ロゴマークは EU 全域で認識可能であると同時に、一般向けに遠隔販売する医薬品の提供者が所在を置く加盟国を特定できるように設定する。当該ロゴマークは、第 1 項 d 号の規定に従い、一般向けに遠隔販売される医薬品のウェブサイトに明確に表示する。共通ロゴマークの機能と整合性を図るため、欧州委員会は、以下に掲げる項目に関する施行法を決定する。

(a) 共通ロゴマークの信頼性を確認す

るための技術、電子、暗号に関する要件

(b) 共通ロゴマークのデザイン

係る施行法は、技術および科学の進歩を考慮して必要な場合は修正を加えるものとする。当該施行法は、第 121 条 2 項にいう手続きに従って採択する。

4. 各加盟国は、少なくとも以下に掲げる項目を含んだウェブサイトを立ち上げるものとする。

(a) 情報社会サービスを用いて一般向けに遠隔販売される医薬品の提供に適用される国内法令に関する情報 (医薬品の分類および販売の条件が加盟国間で異なる等の情報を含む)

(b) 共通ロゴマークの目的に関する情報

(c) 第 1 項に基づき、情報社会サービスを用いて一般向けに遠隔販売される医薬品を提供している者のリスト

(d) 情報社会サービスを用いて違法に一般向けとして提供されている医薬品のリスクに関する背景情報

このウェブサイトには、第 5 項に定めるウェブサイトへのハイパーリンクを掲載する。

5. 審査庁は、第 4 項 b 号および d 号にいう情報、偽造医薬品に適用される EU 法に関する情報、並びに第 4 項に定める加盟国のウェブサイトへのハイパーリンクを含んだウェブサイトを立ち上げる。審査庁のウェブサイトには、加盟国において情報社会サービスを用いて一般向けに遠隔販売される医薬品の提供の承認または資格を得ている者に関する情報は当該加盟国のウェブサイトに掲載されている旨を、明確に掲載する。

6. 指令 2000/31/EC および本編に定める要件の

適用を妨げることなく、加盟国は、第1項にいう者以外の者が情報社会サービスを用いて一般向けに遠隔販売される医薬品を提供し、当該加盟国の領域内で事業運営を行っている場合に、有効で相応かつ自制的な罰則の対象とするために必要な措置を講ずる。

第85d条

加盟国の権限に影響を与えない範囲で、欧州委員会は審査庁および加盟国の官庁と連携し、偽造医薬品の危険性について一般市民に周知させる広報活動を実施または推進する。係る活動は、情報社会サービスを用いて一般向けに違法に遠隔販売される医薬品に関するリスク、並びに共通ロゴマーク、加盟国のウェブサイトおよび審査庁のウェブサイトの機能について消費者意識を高めるものである。

第8編 – 広告

第86条

1. 本編の適用上、「医薬品の広告」という文言には、あらゆる形の訪問販売情報、勧誘活動、または医薬品の処方、供給、販売、消費の推進を目的とした誘引が含まれ、具体的にはとりわけ以下に掲げる項目が含まれる。

- 一般向け医薬品の広告
- 医薬品の処方資格を有する者向けの医薬品の広告
- 医療用品販売担当者による医薬品の処方資格を有する者への訪問
- サンプルの供給
- 贈答品による医薬品の処方または供給の誘引、金品での利益または報奨の授受やその約束（本質的

価値が最小限である場合を除く)

- 医薬品の処方または供給資格を持つ者が参加する販促会合への資金援助
- 医薬品の処方または供給資格を持つ者が参加する科学系会合への後援（とりわけ、これに係る旅費や宿泊費の支払い）

2. 以下に掲げる項目は本編の対象とはならない。

- ラベル表示および付随の能書きで第V編の規定の対象となるものの
- 特定の医薬品に関する具体的な質問に回答する必要のある通信（販促目的ではない資料が付随する場合もある）、
- 包装の変更、医薬品の一般注意事項の一部としての副作用の警告、販売カタログ、または価格表等に関する事実に基づく有益な発表および参考資料（製品クレームを含まない場合）
- 医薬品への言及（間接的な言及を含む）がない場合、ヒトの健康や疾病に関する情報

第87条

1. 加盟国は、共同体法に基づく販売承認が付与されていない医薬品の広告を禁ずることができる。

2. 医薬品の広告のすべての部分は、製品特性の要約に掲げる細目に準拠していなければならない。

3. 医薬品の広告は、以下に掲げる条件に従うものとする。

- 客観的に表現し、また特性を誇張せず、医薬品の合理的な使用を呼び掛ける
- 誤解を招かない。

第 88 条

1. 加盟国は、以下に掲げる項目に該当する一般医薬品の広告を禁ずることができる。
 - (a) 第 VI 編の規定に従い、入手には処方箋が必要である。
 - (b) 1961 年および 1971 年の国連条約等の国際条約で向精神系または麻酔系に指定されている物質が含まれている。
2. 医薬品が、その組成および目的に基づき、医師による介入のない診断、または処方もしくは治療のモニタリングを目的としたものであり、必要に応じて薬剤師の助言を得て使用するものである場合は、一般向けに広告を行うことができる。
3. 加盟国は、各自の地域において、費用が払い戻される一般向け医薬品の広告を禁ずることができる。
4. 第 1 項に定める禁令は、医薬品業界が実施し、加盟国の所轄官庁が承認する予防接種運動には適用されない。
5. 第 1 項にいう禁令は、指令 89/552/EEC の第 14 条に影響を与えない範囲で適用される。
6. 加盟国は、医薬品業界による販促を目的とした一般向け医薬品の直接販売を禁ずるものとする。

第 8a 編 – 情報および広告

第 88a 条

指令 2004/726/EC の発効から 3 年以内に、欧州委員会は、患者団体、消費者団体、医師団体、薬剤師団体、加盟国、および他の利害関係者との協議を経て、欧州議会および理事会に対し、情報提供（とりわけインターネット上での情報提供）および患者へのリスクと便益に関する現在の取り組みをまとめた報告書を提出する。

上記の情報の分析に続き、欧州委員会は、必要に応じて、医薬品および他の治療に関する高品質かつ客観的で信頼性があり、販促用ではない情報を提供するための情報戦略を策定する提案書を提出し、情報源の法的責任に関する問題に取り組む。

第 89 条

1. 第 88 条の適用を妨げることなく、医薬品の一般向け広告は、以下に掲げる項目に従うものとする。
 - (a) 文言が広告であると明確に分かり、また当該製品が医薬品であると明確に判別できるような方法で提示されている。
 - (b) 少なくとも以下に掲げる情報を含んでいる。
 - 医薬品の名称、並びに当該医薬品に含まれる有効成分が 1 つのみの場合は一般名
 - 医薬品の正しい使用方法に必要な情報
 - 能書きまたは外包装の指示を注意深く読めるような明確かつ読みやすい内容（必要に応じて）
2. 加盟国は、一般向け医薬品の広告が、第 1 項の規定に関わらず、当該医薬品の名称もしくはその国際一般的名称のみ、またはそ

の商標（存在する場合で、注意喚起的な意味合いだけを持つ場合）を含める。

第 90 条

一般向け医薬品の広告には、以下に掲げる項目に該当する資料は含めないものとする。

- (a) とりわけ郵便による診断の提供または治療法の提案によって、医師への相談や外科手術が不要であるかのような印象を与える。
- (b) 医薬品を使用することの効果が保証されていること、副作用がないこと、または他の治療法や医薬品の効果と同等以上であることを示唆する。
- (c) 医薬品を使用することで使用者の健康が向上すると示唆する。
- (d) 医薬品を使用しないことで使用者の健康に影響がでる可能性があること示唆する。この禁令は、第 88 条 4 項にいう予防接種運動には適用されない。
- (e) 専らまたは主に小児を対象としている。
- (f) 科学者、医療従事者、またはそのいずれでもないが、その知名度により、医薬品の消費が増える可能性がある者による推奨に言及する。
- (g) 医薬品が食料、化粧品、または他の消費者製品であると示唆する。
- (h) 医薬品の安全性または有効性の理由が、自然に由来するものであること示唆する。
- (i) 病歴の記述または詳細な表現により、誤った自己診断を誘発させる。
- (j) 不適切で、不安を煽ったり判断を誤らせるような用語を用いて、症状が回復するとの主張に言及すること

(k) 不適切で、不安を煽ったり判断を誤らせるような用語を用いて、疾病または傷害による身体変化、または身体やその一部に対する医薬品の作用について図的記述を使用する。

第 91 条

1. 医薬品の処方または供給資格を持つ者向けの医薬品の広告には、次の項目を含めるものとする。
 - 製品特性の要約に準じた必須情報
 - 医薬品の供給分類加盟国は、こうした広告において、さまざまな提供形態の販売価格または気配値、および社会保障機関による払い戻し条件を含めることを要求することもできる。
2. 加盟国は、医薬品の処方または供給資格を持つ者向けの医薬品の広告に、第 1 項の規定に関わらず、当該医薬品の名称もしくはその国際一般的名称のみ、またはその商標（存在する場合で、注意喚起的な意味合いだけを持つ場合）を含めることができるよう決定することができる。

第 92 条

1. 製品販促の一環として医薬品の処方または供給資格を持つ者に送付される医薬品に関する文書には、少なくとも、第 91 条 1 項に掲げる細目を含めるものとし、また当該文書の作成日または最終更新日を記載する。
2. 第 1 項にいう文書に記載のすべての情報は、正確、最新、検証可能、かつ十分な内容であり、当該医薬品の治療価値について受領者が自身の意見を持つことができるよう

なものとする。

3. 第1項にいう文書内で利用することを目的とした、医学雑誌または他の科学研究からの引用文、表および例示は忠実に再現し、引用元を正確に記載する。

第93条

1. 医療用品販売担当者は、所属会社による適切なトレーニングを受け、扱う医薬品について正確かつできる限り完全な情報を提供できる十分な科学的知識を有しているものとする。
2. 各訪問の際、医療用品販売担当者は、加盟国の法律で許可されている場合、各医薬品の製品特性に関する要約と併せ、第91条1項にいう払い戻しの価格および条件の詳細を訪問先に提供する。
3. 医療用品販売担当者は、第98条1項にいう科学的サービスに対し、広告している医薬品の使用に関する情報と併せ、訪問先から報告を受けた副作用に関する具体的な言及を伝える。

第94条

1. 医薬品の処方または供給資格を持つ者に医薬品を販促している場合、当該人物に贈答品または金銭的利益の授受またはその約束をしてはならない（これらが安価であり、医学または薬学の職務に関連するものである場合を除く）。
2. 販促イベントでの接待は必ず主要目的のみに厳格に限って行うものとし、医療従事者以外の者に対して行ってはならない。
3. 医薬品の処方または供給資格を持つ者は、第1項の規定により禁じられるか、または第2項の規定に反するいかなる誘引も懇願

または受容してはならない。

4. 価格、利幅、割引に関する加盟国の既存措置または取引慣行は、第1項、第2項、および第3項の規定の影響を受けないものとする。

第95条

第94条1項の規定は、純粋に専門的かつ科学的な目的を持ったイベントにおける直接的または間接的な接待を妨げるものではない。このような接待は、必ずイベントの主要目的のみに厳格に限って行うものとし、医療従事者以外の者に対して行ってはならない。

第96条

1. 無料サンプルは、医薬品を処方する資格のある者に対し、以下に掲げる項目を条件とした上で、のみ例外的に提供する。
 - (a) 処方箋が必要な各医薬品の毎年のサンプル数が限定されている。
 - (b) サンプルは、処方機関が署名し、日付を入れた要求書に対して提供する。
 - (c) サンプルを提供する者は、管理および説明責任に関する適切な制度を維持する。
 - (d) 各サンプルは、市場の最小の提供形態よりも小さい。
 - (e) 各サンプルには、「無料医療サンプル（非売品）」と表記するか、または同様の意味を持つ文言を表記する。
 - (f) 各サンプルには、製品特性の要約の写しを添える。
 - (g) 1961年および1971年の国連条約等の国際条約の意義の範囲内

における麻酔系または向精神系の物質が含まれている医薬品のサンプルは提供してはならない。

2. 加盟国は、一定の医薬品のサンプルの流通に対して追加的な規制を課すことができる。

第 97 条

1. 加盟国は、医薬品の広告の適切かつ有効な監視方法を確保する。係る方法——事前審査のシステムに基づいて策定することができる——は、いかなる場合でも、国内法により本編の規定と矛盾する広告の禁止について正当な利益を有していると思なされる者または団体が、当該広告に対して法的措置を講ずるか、または苦情に対する決定もしくは適当な法的手続の開始を行う権限を有する行政当局に当該広告に対する苦情申し立てを行うことができる旨の法規定を盛り込むものとする。
2. 第 1 項にいう法規定に基づき、加盟国は裁判所または行政当局に対し、すべての利害関係、とりわけ公共の利益を考慮の上、以下に掲げるいずれかの措置が必要とみなす場合には、それを行う権限を与えるものとする。
 - 誤解を招くような広告の停止を命令するか、または当該命令に係る適切な法的手続を開始する。
 - 誤解を招くような広告は発表されていないが、発表が差し迫っている場合、広告主側に実際の損失もしくは損害の証拠、または故意もしくは過失の証拠がない場合でも、当該発表の禁止を命令するか、または当該命令に係る適切な法的手続きを開始する。

3. 加盟国は、第 2 段落にいう措置を迅速化した手続の下で実行し、暫定的効果または決定的効果をともなうための規定を定める。各加盟国は、第 1 段落に定める 2 つの選択肢のいずれを取るか決定する。
4. 加盟国は裁判所または行政当局に対し、誤解を招く広告が最終決定によって中止を命じられた後も効果が持続するのを排除する目的で、以下に掲げる事柄を行う権限を与えることができる。
 - 当該決定を全部または一部において、加盟国が適切とみなす形式により公表することを要求する。
 - 加えて、訂正の声明の発表を要求する。
5. 第 1 項から第 4 項の規定は、自主規制機関による医薬品広告の自主規制と、第 1 項にいう司法または行政手続に加えて自主規制機関による手続が可能な場合には、係る機関に申し立てることを排除するものではない。

第 98 条

1. 販売承認の保有者は、自身の事業の範囲において、自身が販売する医薬品の情報を管理する科学的サービスを確立する。
2. 販売承認の保有者は、以下に掲げる項目に従うものとする。
 - 自身の事業により生じるすべての広告のサンプルと併せ、名宛人、宣伝方法、および宣伝初日を記載した文書を、医薬品広告の監視を担当する官庁または機関が入手できるようにするか、またはその旨を連絡する。
 - 自身の事業による医薬品の広告を、本編の規定に準拠させる。
 - 自身の事業で雇用している医療用品

販売担当者が適切なトレーニングを受け、第 93 条 2 項および 3 項の規定により課されている義務を履行していることを確認する。

- 医薬品広告の監視を担当する官庁または機関に対し、職務を遂行する上で必要な情報や援助を提供する。
 - 医薬品広告の監視を担当する官庁または機関の決定が速やかかつ完全に遵守されるようにする。
3. 加盟国は、販売承認の保有者、および当該保有者が推薦する 1 社以上の企業による医薬品の共同販促を禁じないものとする。

第 99 条

加盟国は、本編の規定が適用されるように適切な措置を講じ、とりわけ、本編の実施に際して採択した規定が侵害された場合の罰則について定めるものとする。

第 100 条

第 14 条 1 項に定めるホメオパシー医薬品の広告は、第 87 条 1 項を除く本編の規定によるものとする。ただし、第 69 条 1 項に定める情報のみ、当該医薬品の広告に使用することができる。

ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS

e-CFR data is current as of January 17, 2017

[Title 21](#) → [Chapter I](#) → [Subchapter A](#) → [Part 50](#)

Title 21: Food and Drugs

PART 50—PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS

Contents

Subpart A—General Provisions

- §50.1 Scope.
- §50.3 Definitions.

Subpart B—Informed Consent of Human Subjects

- §50.20 General requirements for informed consent.
- §50.23 Exception from general requirements.
- §50.24 Exception from informed consent requirements for emergency research.
- §50.25 Elements of informed consent.
- §50.27 Documentation of informed consent.

Subpart C [Reserved]

Subpart D—Additional Safeguards for Children in Clinical Investigations

- §50.50 IRB duties.
- §50.51 Clinical investigations not involving greater than minimal risk.
- §50.52 Clinical investigations involving greater than minimal risk but presenting the prospect of direct benefit to individual subjects.
- §50.53 Clinical investigations involving greater than minimal risk and no prospect of direct benefit to individual subjects, but likely to yield generalizable knowledge about the subjects' disorder or condition.
- §50.54 Clinical investigations not otherwise approvable that present an opportunity to understand, prevent, or alleviate a serious problem affecting the health or welfare of children.
- §50.55 Requirements for permission by parents or guardians and for assent by children.
- §50.56 Wards.

AUTHORITY: 21 U.S.C 321, 343, 346, 346a, 348, 350a, 350b, 352, 353, 355, 360, 360c-360f, 360h-360j, 371, 379e, 381; 42 U.S.C. 216, 241, 262, 263b-263n.

SOURCE: 45 FR 36390, May 30, 1980, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

Subpart A—General Provisions

[↑ Back to Top](#)

§50.1 Scope.

(a) This part applies to all clinical investigations regulated by the Food and Drug Administration under sections 505(i) and 520(g) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as well as clinical investigations that support applications for research or marketing permits for products regulated by the Food and Drug Administration, including foods, including dietary supplements, that bear a nutrient content claim or a health claim, infant formulas, food and color additives, drugs for human use, medical devices for human use, biological products for human use, and electronic products. Additional specific obligations and commitments of, and standards of conduct for, persons who sponsor or monitor clinical investigations involving particular test articles may also be found in other parts (e.g., parts 312 and 812). Compliance with these parts is intended to protect the rights and safety of subjects involved in investigations filed with the Food and Drug Administration

pursuant to sections 403, 406, 409, 412, 413, 502, 503, 505, 510, 513-516, 518-520, 721, and 801 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and sections 351 and 354-360F of the Public Health Service Act.

(b) References in this part to regulatory sections of the Code of Federal Regulations are to chapter I of title 21, unless otherwise noted.

[45 FR 36390, May 30, 1980; 46 FR 8979, Jan. 27, 1981, as amended at 63 FR 26697, May 13, 1998; 64 FR 399, Jan. 5, 1999; 66 FR 20597, Apr. 24, 2001]

[↑ Back to Top](#)

§50.3 Definitions.

As used in this part:

(a) *Act* means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as amended (secs. 201-902, 52 Stat. 1040 *et seq.* as amended (21 U.S.C. 321-392)).

(b) *Application for research or marketing permit* includes:

(1) A color additive petition, described in part 71.

(2) A food additive petition, described in parts 171 and 571.

(3) Data and information about a substance submitted as part of the procedures for establishing that the substance is generally recognized as safe for use that results or may reasonably be expected to result, directly or indirectly, in its becoming a component or otherwise affecting the characteristics of any food, described in §§170.30 and 570.30.

(4) Data and information about a food additive submitted as part of the procedures for food additives permitted to be used on an interim basis pending additional study, described in §180.1.

(5) Data and information about a substance submitted as part of the procedures for establishing a tolerance for unavoidable contaminants in food and food-packaging materials, described in section 406 of the act.

(6) An investigational **new drug** application, described in part 312 of this chapter.

(7) A **new drug** application, described in part 314.

(8) Data and information about the bioavailability or bioequivalence of drugs for human use submitted as part of the procedures for issuing, amending, or repealing a bioequivalence requirement, described in part 320.

(9) Data and information about an over-the-counter drug for human use submitted as part of the procedures for classifying these drugs as generally recognized as safe and effective and not misbranded, described in part 330.

(10) Data and information about a prescription drug for human use submitted as part of the procedures for classifying these drugs as generally recognized as safe and effective and not misbranded, described in this chapter.

(11) [Reserved]

(12) An application for a biologics license, described in part 601 of this chapter.

(13) Data and information about a biological product submitted as part of the procedures for determining that licensed biological products are safe and effective and not misbranded, described in part 601.

(14) Data and information about an in vitro diagnostic product submitted as part of the procedures for establishing, amending, or repealing a standard for these products, described in part 809.

(15) An *Application for an Investigational Device Exemption*, described in part 812.

(16) Data and information about a medical device submitted as part of the procedures for classifying these devices, described in section 513.

(17) Data and information about a medical device submitted as part of the procedures for establishing, amending, or repealing a standard for these devices, described in section 514.

(18) An application for premarket approval of a medical device, described in section 515.

(19) A product development protocol for a medical device, described in section 515.

(20) Data and information about an electronic product submitted as part of the procedures for establishing, amending, or repealing a standard for these products, described in section 358 of the Public Health Service Act.

(21) Data and information about an electronic product submitted as part of the procedures for obtaining a variance from any electronic product performance standard, as described in §1010.4.

(22) Data and information about an electronic product submitted as part of the procedures for granting, amending, or extending an exemption from a radiation safety performance standard, as described in §1010.5.

(23) Data and information about a clinical study of an infant formula when submitted as part of an infant formula notification under section 412(c) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

(24) Data and information submitted in a petition for a nutrient content claim, described in §101.69 of this chapter, or for a health claim, described in §101.70 of this chapter.

(25) Data and information from investigations involving children submitted in a new dietary ingredient notification, described in §190.6 of this chapter.

(c) *Clinical investigation* means any experiment that involves a test article and one or more human subjects and that either is subject to requirements for prior submission to the Food and Drug Administration under section 505(i) or 520(g) of the act, or is not subject to requirements for prior submission to the Food and Drug Administration under these sections of the act, but the results of which are intended to be submitted later to, or held for inspection by, the Food and Drug Administration as part of an application for a research or marketing permit. The term does not include experiments that are subject to the provisions of part 58 of this chapter, regarding nonclinical laboratory studies.

(d) *Investigator* means an individual who actually conducts a clinical investigation, i.e., under whose immediate direction the test article is administered or dispensed to, or used involving, a subject, or, in the event of an investigation conducted by a team of individuals, is the responsible leader of that team.

(e) *Sponsor* means a person who initiates a clinical investigation, but who does not actually conduct the investigation, i.e., the test article is administered or dispensed to or used involving, a subject under the immediate direction of another individual. A person other than an individual (e.g., corporation or agency) that uses one or more of its own employees to conduct a clinical investigation it has initiated is considered to be a sponsor (not a sponsor-investigator), and the employees are considered to be investigators.

(f) *Sponsor-investigator* means an individual who both initiates and actually conducts, alone or with others, a clinical investigation, i.e., under whose immediate direction the test article is administered or dispensed to, or used involving, a subject. The term does not include any person other than an individual, e.g., corporation or agency.

(g) *Human subject* means an individual who is or becomes a participant in research, either as a recipient of the test article or as a control. A subject may be either a healthy human or a patient.

(h) *Institution* means any public or private entity or agency (including Federal, State, and other agencies). The word *facility* as used in section 520(g) of the act is deemed to be synonymous with the term *institution* for purposes of this part.

(i) *Institutional review board (IRB)* means any board, committee, or other group formally designated by an institution to review biomedical research involving humans as subjects, to approve the initiation of and conduct periodic review of such research. The term has the same meaning as the phrase *institutional review committee* as used in section 520(g) of the act.

(j) *Test article* means any drug (including a biological product for human use), medical device for human use, human food additive, color additive, electronic product, or any other article subject to regulation under the act or under sections 351 and 354-360F of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262 and 263b-263n).

(k) *Minimal risk* means that the probability and magnitude of harm or discomfort anticipated in the research are not greater in and of themselves than those ordinarily encountered in daily life or during the performance of routine physical or psychological examinations or tests.

(l) *Legally authorized representative* means an individual or judicial or other body authorized under applicable law to consent on behalf of a prospective subject to the subject's participation in the procedure(s) involved in the research.

(m) *Family member* means any one of the following legally competent persons: Spouse; parents; children (including adopted children); brothers, sisters, and spouses of brothers and sisters; and any individual related by blood or affinity whose close association with the subject is the equivalent of a family relationship.

(n) *Assent* means a child's affirmative agreement to participate in a clinical investigation. Mere failure to object should not, absent affirmative agreement, be construed as assent.

(o) *Children* means persons who have not attained the legal age for consent to treatments or procedures involved in clinical investigations, under the applicable law of the jurisdiction in which the clinical investigation will be conducted.

(p) *Parent* means a child's biological or adoptive parent.

(q) *Ward* means a child who is placed in the legal custody of the State or other agency, institution, or entity, consistent with applicable Federal, State, or local law.

(r) *Permission* means the agreement of parent(s) or guardian to the participation of their child or ward in a clinical investigation.

(s) *Guardian* means an individual who is authorized under applicable State or local law to consent on behalf of a child to general medical care.

[45 FR 36390, May 30, 1980, as amended at 46 FR 8950, Jan. 27, 1981; 54 FR 9038, Mar. 3, 1989; 56 FR 28028, June 18, 1991; 61 FR 51528, Oct. 2, 1996; 62 FR 39440, July 23, 1997; 64 FR 399, Jan. 5, 1999; 64 FR 56448, Oct. 20, 1999; 66 FR 20597, Apr. 24, 2001; 78 FR 12950, Feb. 26, 2013]

[↑ Back to Top](#)

Subpart B—Informed Consent of Human Subjects

SOURCE: 46 FR 8951, Jan. 27, 1981, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§50.20 General requirements for informed consent.

Except as provided in §§50.23 and 50.24, no investigator may involve a human being as a subject in research covered by these regulations unless the investigator has obtained the legally effective informed consent of the subject or the subject's legally authorized representative. An investigator shall seek such consent only under circumstances that provide the prospective subject or the representative sufficient opportunity to consider whether or not to participate and that minimize the possibility of coercion or undue influence. The information that is given to the subject or the representative shall be in language understandable to the subject or the representative. No informed consent, whether oral or written, may include any exculpatory language through which the subject or the representative is made to waive or appear to waive any of the subject's legal rights, or releases or appears to release the investigator, the sponsor, the institution, or its agents from liability for negligence.

[46 FR 8951, Jan. 27, 1981, as amended at 64 FR 10942, Mar. 8, 1999]

[↑ Back to Top](#)

§50.23 Exception from general requirements.

(a) The obtaining of informed consent shall be deemed feasible unless, before use of the test article (except as provided in paragraph (b) of this section), both the investigator and a physician who is not otherwise participating in the clinical investigation certify in writing all of the following:

(1) The human subject is confronted by a life-threatening situation necessitating the use of the test article.

(2) Informed consent cannot be obtained from the subject because of an inability to communicate with, or obtain legally effective consent from, the subject.

(3) Time is not sufficient to obtain consent from the subject's legal representative.

(4) There is available no alternative method of approved or generally recognized therapy that provides an equal or greater likelihood of saving the life of the subject.

(b) If immediate use of the test article is, in the investigator's opinion, required to preserve the life of the subject, and time is not sufficient to obtain the independent determination required in paragraph (a) of this section in advance of using the test article, the determinations of the clinical investigator shall be made and, within 5 working days after the use of the article, be reviewed and evaluated in writing by a physician who is not participating in the clinical investigation.

(c) The documentation required in paragraph (a) or (b) of this section shall be submitted to the IRB within 5 working days after the use of the test article.

(d)(1) Under 10 U.S.C. 1107(f) the President may waive the prior consent requirement for the administration of an investigational **new drug** to a member of the armed forces in connection with the member's participation in a particular

military operation. The statute specifies that only the President may waive informed consent in this connection and the President may grant such a waiver only if the President determines in writing that obtaining consent: Is not feasible; is contrary to the best interests of the military member; or is not in the interests of national security. The statute further provides that in making a determination to waive prior informed consent on the ground that it is not feasible or the ground that it is contrary to the best interests of the military members involved, the President shall apply the standards and criteria that are set forth in the relevant FDA regulations for a waiver of the prior informed consent requirements of section 505(i)(4) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355(i)(4)). Before such a determination may be made that obtaining informed consent from military personnel prior to the use of an investigational drug (including an antibiotic or biological product) in a specific protocol under an investigational **new drug** application (IND) sponsored by the Department of Defense (DOD) and limited to specific military personnel involved in a particular military operation is not feasible or is contrary to the best interests of the military members involved the Secretary of Defense must first request such a determination from the President, and certify and document to the President that the following standards and criteria contained in paragraphs (d)(1) through (d)(4) of this section have been met.

(i) The extent and strength of evidence of the safety and effectiveness of the investigational **new drug** in relation to the medical risk that could be encountered during the military operation supports the drug's administration under an IND.

(ii) The military operation presents a substantial risk that military personnel may be subject to a chemical, biological, nuclear, or other exposure likely to produce death or serious or life-threatening injury or illness.

(iii) There is no available satisfactory alternative therapeutic or preventive treatment in relation to the intended use of the investigational **new drug**.

(iv) Conditioning use of the investigational **new drug** on the voluntary participation of each member could significantly risk the safety and health of any individual member who would decline its use, the safety of other military personnel, and the accomplishment of the military mission.

(v) A duly constituted institutional review board (IRB) established and operated in accordance with the requirements of paragraphs (d)(2) and (d)(3) of this section, responsible for review of the study, has reviewed and approved the investigational **new drug** protocol and the administration of the investigational **new drug** without informed consent. DOD's request is to include the documentation required by §56.115(a)(2) of this chapter.

(vi) DOD has explained:

(A) The context in which the investigational drug will be administered, e.g., the setting or whether it will be self-administered or it will be administered by a health professional;

(B) The nature of the disease or condition for which the preventive or therapeutic treatment is intended; and

(C) To the extent there are existing data or information available, information on conditions that could alter the effects of the investigational drug.

(vii) DOD's recordkeeping system is capable of tracking and will be used to track the proposed treatment from supplier to the individual recipient.

(viii) Each member involved in the military operation will be given, prior to the administration of the investigational **new drug**, a specific written information sheet (including information required by 10 U.S.C. 1107(d)) concerning the investigational **new drug**, the risks and benefits of its use, potential side effects, and other pertinent information about the appropriate use of the product.

(ix) Medical records of members involved in the military operation will accurately document the receipt by members of the notification required by paragraph (d)(1)(viii) of this section.

(x) Medical records of members involved in the military operation will accurately document the receipt by members of any investigational new drugs in accordance with FDA regulations including part 312 of this chapter.

(xi) DOD will provide adequate followup to assess whether there are beneficial or adverse health consequences that result from the use of the investigational product.

(xii) DOD is pursuing drug development, including a time line, and marketing approval with due diligence.

(xiii) FDA has concluded that the investigational **new drug** protocol may proceed subject to a decision by the President on the informed consent waiver request.

(xiv) DOD will provide training to the appropriate medical personnel and potential recipients on the specific investigational **new drug** to be administered prior to its use.

(xv) DOD has stated and justified the time period for which the waiver is needed, not to exceed one year, unless separately renewed under these standards and criteria.

(xvi) DOD shall have a continuing obligation to report to the FDA and to the President any changed circumstances relating to these standards and criteria (including the time period referred to in paragraph (d)(1)(xv) of this section) or that otherwise might affect the determination to use an investigational **new drug** without informed consent.

(xvii) DOD is to provide public notice as soon as practicable and consistent with classification requirements through notice in the FEDERAL REGISTER describing each waiver of informed consent determination, a summary of the most updated scientific information on the products used, and other pertinent information.

(xviii) Use of the investigational drug without informed consent otherwise conforms with applicable law.

(2) The duly constituted institutional review board, described in paragraph (d)(1)(v) of this section, must include at least 3 nonaffiliated members who shall not be employees or officers of the Federal Government (other than for purposes of membership on the IRB) and shall be required to obtain any necessary security clearances. This IRB shall review the proposed IND protocol at a convened meeting at which a majority of the members are present including at least one member whose primary concerns are in nonscientific areas and, if feasible, including a majority of the nonaffiliated members. The information required by §56.115(a)(2) of this chapter is to be provided to the Secretary of Defense for further review.

(3) The duly constituted institutional review board, described in paragraph (d)(1)(v) of this section, must review and approve:

(i) The required information sheet;

(ii) The adequacy of the plan to disseminate information, including distribution of the information sheet to potential recipients, on the investigational product (e.g., in forms other than written);

(iii) The adequacy of the information and plans for its dissemination to health care providers, including potential side effects, contraindications, potential interactions, and other pertinent considerations; and

(iv) An informed consent form as required by part 50 of this chapter, in those circumstances in which DOD determines that informed consent may be obtained from some or all personnel involved.

(4) DOD is to submit to FDA summaries of institutional review board meetings at which the proposed protocol has been reviewed.

(5) Nothing in these criteria or standards is intended to preempt or limit FDA's and DOD's authority or obligations under applicable statutes and regulations.

(e)(1) Obtaining informed consent for investigational in vitro diagnostic devices used to identify chemical, biological, radiological, or nuclear agents will be deemed feasible unless, before use of the test article, both the investigator (e.g., clinical laboratory director or other responsible individual) and a physician who is not otherwise participating in the clinical investigation make the determinations and later certify in writing all of the following:

(i) The human subject is confronted by a life-threatening situation necessitating the use of the investigational in vitro diagnostic device to identify a chemical, biological, radiological, or nuclear agent that would suggest a terrorism event or other public health emergency.

(ii) Informed consent cannot be obtained from the subject because:

(A) There was no reasonable way for the person directing that the specimen be collected to know, at the time the specimen was collected, that there would be a need to use the investigational in vitro diagnostic device on that subject's specimen; and

(B) Time is not sufficient to obtain consent from the subject without risking the life of the subject.

(iii) Time is not sufficient to obtain consent from the subject's legally authorized representative.

(iv) There is no cleared or approved available alternative method of diagnosis, to identify the chemical, biological, radiological, or nuclear agent that provides an equal or greater likelihood of saving the life of the subject.

(2) If use of the investigational device is, in the opinion of the investigator (e.g., clinical laboratory director or other responsible person), required to preserve the life of the subject, and time is not sufficient to obtain the independent determination required in paragraph (e)(1) of this section in advance of using the investigational device, the determinations of the investigator shall be made and, within 5 working days after the use of the device, be reviewed and evaluated in writing by a physician who is not participating in the clinical investigation.

(3) The investigator must submit the written certification of the determinations made by the investigator and an independent physician required in paragraph (e)(1) or (e)(2) of this section to the IRB and FDA within 5 working days after the use of the device.

(4) An investigator must disclose the investigational status of the in vitro diagnostic device and what is known about the performance characteristics of the device in the report to the subject's health care provider and in any report to public health authorities. The investigator must provide the IRB with the information required in §50.25 (except for the information described in §50.25(a)(8)) and the procedures that will be used to provide this information to each subject or the subject's legally authorized representative at the time the test results are provided to the subject's health care provider and public health authorities.

(5) The IRB is responsible for ensuring the adequacy of the information required in section 50.25 (except for the information described in §50.25(a)(8)) and for ensuring that procedures are in place to provide this information to each subject or the subject's legally authorized representative.

(6) No State or political subdivision of a State may establish or continue in effect any law, rule, regulation or other requirement that informed consent be obtained before an investigational in vitro diagnostic device may be used to identify chemical, biological, radiological, or nuclear agent in suspected terrorism events and other potential public health emergencies that is different from, or in addition to, the requirements of this regulation.

[46 FR 8951, Jan. 27, 1981, as amended at 55 FR 52817, Dec. 21, 1990; 64 FR 399, Jan. 5, 1999; 64 FR 54188, Oct. 5, 1999; 71 FR 32833, June 7, 2006; 76 FR 36993, June 24, 2011]

[↑ Back to Top](#)

§50.24 Exception from informed consent requirements for emergency research.

(a) The IRB responsible for the review, approval, and continuing review of the clinical investigation described in this section may approve that investigation without requiring that informed consent of all research subjects be obtained if the IRB (with the concurrence of a licensed physician who is a member of or consultant to the IRB and who is not otherwise participating in the clinical investigation) finds and documents each of the following:

(1) The human subjects are in a life-threatening situation, available treatments are unproven or unsatisfactory, and the collection of valid scientific evidence, which may include evidence obtained through randomized placebo-controlled investigations, is necessary to determine the safety and effectiveness of particular interventions.

(2) Obtaining informed consent is not feasible because:

(i) The subjects will not be able to give their informed consent as a result of their medical condition;

(ii) The intervention under investigation must be administered before consent from the subjects' legally authorized representatives is feasible; and

(iii) There is no reasonable way to identify prospectively the individuals likely to become eligible for participation in the clinical investigation.

(3) Participation in the research holds out the prospect of direct benefit to the subjects because:

(i) Subjects are facing a life-threatening situation that necessitates intervention;

(ii) Appropriate animal and other preclinical studies have been conducted, and the information derived from those studies and related evidence support the potential for the intervention to provide a direct benefit to the individual subjects; and

(iii) Risks associated with the investigation are reasonable in relation to what is known about the medical condition of the potential class of subjects, the risks and benefits of standard therapy, if any, and what is known about the risks and benefits of the proposed intervention or activity.

(4) The clinical investigation could not practicably be carried out without the waiver.

(5) The proposed investigational plan defines the length of the potential therapeutic window based on scientific evidence, and the investigator has committed to attempting to contact a legally authorized representative for each subject within that window of time and, if feasible, to asking the legally authorized representative contacted for consent within that window rather than proceeding without consent. The investigator will summarize efforts made to contact legally authorized representatives and make this information available to the IRB at the time of continuing review.

(6) The IRB has reviewed and approved informed consent procedures and an informed consent document consistent with §50.25. These procedures and the informed consent document are to be used with subjects or their legally authorized

representatives in situations where use of such procedures and documents is feasible. The IRB has reviewed and approved procedures and information to be used when providing an opportunity for a family member to object to a subject's participation in the clinical investigation consistent with paragraph (a)(7)(v) of this section.

(7) Additional protections of the rights and welfare of the subjects will be provided, including, at least:

(i) Consultation (including, where appropriate, consultation carried out by the IRB) with representatives of the communities in which the clinical investigation will be conducted and from which the subjects will be drawn;

(ii) Public disclosure to the communities in which the clinical investigation will be conducted and from which the subjects will be drawn, prior to initiation of the clinical investigation, of plans for the investigation and its risks and expected benefits;

(iii) Public disclosure of sufficient information following completion of the clinical investigation to apprise the community and researchers of the study, including the demographic characteristics of the research population, and its results;

(iv) Establishment of an independent data monitoring committee to exercise oversight of the clinical investigation; and

(v) If obtaining informed consent is not feasible and a legally authorized representative is not reasonably available, the investigator has committed, if feasible, to attempting to contact within the therapeutic window the subject's family member who is not a legally authorized representative, and asking whether he or she objects to the subject's participation in the clinical investigation. The investigator will summarize efforts made to contact family members and make this information available to the IRB at the time of continuing review.

(b) The IRB is responsible for ensuring that procedures are in place to inform, at the earliest feasible opportunity, each subject, or if the subject remains incapacitated, a legally authorized representative of the subject, or if such a representative is not reasonably available, a family member, of the subject's inclusion in the clinical investigation, the details of the investigation and other information contained in the informed consent document. The IRB shall also ensure that there is a procedure to inform the subject, or if the subject remains incapacitated, a legally authorized representative of the subject, or if such a representative is not reasonably available, a family member, that he or she may discontinue the subject's participation at any time without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled. If a legally authorized representative or family member is told about the clinical investigation and the subject's condition improves, the subject is also to be informed as soon as feasible. If a subject is entered into a clinical investigation with waived consent and the subject dies before a legally authorized representative or family member can be contacted, information about the clinical investigation is to be provided to the subject's legally authorized representative or family member, if feasible.

(c) The IRB determinations required by paragraph (a) of this section and the documentation required by paragraph (e) of this section are to be retained by the IRB for at least 3 years after completion of the clinical investigation, and the records shall be accessible for inspection and copying by FDA in accordance with §56.115(b) of this chapter.

(d) Protocols involving an exception to the informed consent requirement under this section must be performed under a separate investigational **new drug** application (IND) or investigational device exemption (IDE) that clearly identifies such protocols as protocols that may include subjects who are unable to consent. The submission of those protocols in a separate IND/IDE is required even if an IND for the same drug product or an IDE for the same device already exists. Applications for investigations under this section may not be submitted as amendments under §§312.30 or 812.35 of this chapter.

(e) If an IRB determines that it cannot approve a clinical investigation because the investigation does not meet the criteria in the exception provided under paragraph (a) of this section or because of other relevant ethical concerns, the IRB must document its findings and provide these findings promptly in writing to the clinical investigator and to the sponsor of the clinical investigation. The sponsor of the clinical investigation must promptly disclose this information to FDA and to the sponsor's clinical investigators who are participating or are asked to participate in this or a substantially equivalent clinical investigation of the sponsor, and to other IRB's that have been, or are, asked to review this or a substantially equivalent investigation by that sponsor.

[61 FR 51528, Oct. 2, 1996]

[↑ Back to Top](#)

§50.25 Elements of informed consent.

(a) *Basic elements of informed consent.* In seeking informed consent, the following information shall be provided to each subject:

(1) A statement that the study involves research, an explanation of the purposes of the research and the expected duration of the subject's participation, a description of the procedures to be followed, and identification of any procedures which are experimental.

(2) A description of any reasonably foreseeable risks or discomforts to the subject.

(3) A description of any benefits to the subject or to others which may reasonably be expected from the research.

(4) A disclosure of appropriate alternative procedures or courses of treatment, if any, that might be advantageous to the subject.

(5) A statement describing the extent, if any, to which confidentiality of records identifying the subject will be maintained and that notes the possibility that the Food and Drug Administration may inspect the records.

(6) For research involving more than minimal risk, an explanation as to whether any compensation and an explanation as to whether any medical treatments are available if injury occurs and, if so, what they consist of, or where further information may be obtained.

(7) An explanation of whom to contact for answers to pertinent questions about the research and research subjects' rights, and whom to contact in the event of a research-related injury to the subject.

(8) A statement that participation is voluntary, that refusal to participate will involve no penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled, and that the subject may discontinue participation at any time without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled.

(b) *Additional elements of informed consent.* When appropriate, one or more of the following elements of information shall also be provided to each subject:

(1) A statement that the particular treatment or procedure may involve risks to the subject (or to the embryo or fetus, if the subject is or may become pregnant) which are currently unforeseeable.

(2) Anticipated circumstances under which the subject's participation may be terminated by the investigator without regard to the subject's consent.

(3) Any additional costs to the subject that may result from participation in the research.

(4) The consequences of a subject's decision to withdraw from the research and procedures for orderly termination of participation by the subject.

(5) A statement that significant new findings developed during the course of the research which may relate to the subject's willingness to continue participation will be provided to the subject.

(6) The approximate number of subjects involved in the study.

(c) When seeking informed consent for applicable clinical trials, as defined in 42 U.S.C. 282(j)(1)(A), the following statement shall be provided to each clinical trial subject in informed consent documents and processes. This will notify the clinical trial subject that clinical trial information has been or will be submitted for inclusion in the clinical trial registry databank under paragraph (j) of section 402 of the Public Health Service Act. The statement is: "A description of this clinical trial will be available on <http://www.ClinicalTrials.gov>, as required by U.S. Law. This Web site will not include information that can identify you. At most, the Web site will include a summary of the results. You can search this Web site at any time."

(d) The informed consent requirements in these regulations are not intended to preempt any applicable Federal, State, or local laws which require additional information to be disclosed for informed consent to be legally effective.

(e) Nothing in these regulations is intended to limit the authority of a physician to provide emergency medical care to the extent the physician is permitted to do so under applicable Federal, State, or local law.

[46 FR 8951, Jan. 27, 1981, as amended at 76 FR 270, Jan. 4, 2011]

[↑ Back to Top](#)

§50.27 Documentation of informed consent.

(a) Except as provided in §56.109(c), informed consent shall be documented by the use of a written consent form approved by the IRB and signed and dated by the subject or the subject's legally authorized representative at the time of consent. A copy shall be given to the person signing the form.

(b) Except as provided in §56.109(c), the consent form may be either of the following:

(1) A written consent document that embodies the elements of informed consent required by §50.25. This form may be read to the subject or the subject's legally authorized representative, but, in any event, the investigator shall give either the subject or the representative adequate opportunity to read it before it is signed.

(2) A *short form* written consent document stating that the elements of informed consent required by §50.25 have been

presented orally to the subject or the subject's legally authorized representative. When this method is used, there shall be a witness to the oral presentation. Also, the IRB shall approve a written summary of what is to be said to the subject or the representative. Only the short form itself is to be signed by the subject or the representative. However, the witness shall sign both the short form and a copy of the summary, and the person actually obtaining the consent shall sign a copy of the summary. A copy of the summary shall be given to the subject or the representative in addition to a copy of the short form.

[46 FR 8951, Jan. 27, 1981, as amended at 61 FR 57280, Nov. 5, 1996]

[↑ Back to Top](#)

Subpart C [Reserved]

[↑ Back to Top](#)

Subpart D—Additional Safeguards for Children in Clinical Investigations

SOURCE: 66 FR 20598, Apr. 24, 2001, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§50.50 IRB duties.

In addition to other responsibilities assigned to IRBs under this part and part 56 of this chapter, each IRB must review clinical investigations involving children as subjects covered by this subpart D and approve only those clinical investigations that satisfy the criteria described in §50.51, §50.52, or §50.53 and the conditions of all other applicable sections of this subpart D.

[↑ Back to Top](#)

§50.51 Clinical investigations not involving greater than minimal risk.

Any clinical investigation within the scope described in §§50.1 and 56.101 of this chapter in which no greater than minimal risk to children is presented may involve children as subjects only if the IRB finds that:

(a) No greater than minimal risk to children is presented; and

(b) Adequate provisions are made for soliciting the assent of the children and the permission of their parents or guardians as set forth in §50.55.

[78 FR 12951, Feb. 26, 2013]

[↑ Back to Top](#)

§50.52 Clinical investigations involving greater than minimal risk but presenting the prospect of direct benefit to individual subjects.

Any clinical investigation within the scope described in §§50.1 and 56.101 of this chapter in which more than minimal risk to children is presented by an intervention or procedure that holds out the prospect of direct benefit for the individual subject, or by a monitoring procedure that is likely to contribute to the subject's well-being, may involve children as subjects only if the IRB finds that:

(a) The risk is justified by the anticipated benefit to the subjects;

(b) The relation of the anticipated benefit to the risk is at least as favorable to the subjects as that presented by available alternative approaches; and

(c) Adequate provisions are made for soliciting the assent of the children and permission of their parents or guardians as set forth in §50.55.

[66 FR 20598, Apr. 24, 2001, as amended at 78 FR 12951, Feb. 26, 2013]

[↑ Back to Top](#)

§50.53 Clinical investigations involving greater than minimal risk and no prospect of direct benefit to individual subjects, but likely to yield generalizable knowledge about the subjects' disorder or condition.

Any clinical investigation within the scope described in §§50.1 and 56.101 of this chapter in which more than minimal risk to children is presented by an intervention or procedure that does not hold out the prospect of direct benefit for the individual subject, or by a monitoring procedure that is not likely to contribute to the well-being of the subject, may involve

children as subjects only if the IRB finds that:

- (a) The risk represents a minor increase over minimal risk;
- (b) The intervention or procedure presents experiences to subjects that are reasonably commensurate with those inherent in their actual or expected medical, dental, psychological, social, or educational situations;
- (c) The intervention or procedure is likely to yield generalizable knowledge about the subjects' disorder or condition that is of vital importance for the understanding or amelioration of the subjects' disorder or condition; and
- (d) Adequate provisions are made for soliciting the assent of the children and permission of their parents or guardians as set forth in §50.55.

[66 FR 20598, Apr. 24, 2001, as amended at 78 FR 12951, Feb. 26, 2013]

[↑ Back to Top](#)

§50.54 Clinical investigations not otherwise approvable that present an opportunity to understand, prevent, or alleviate a serious problem affecting the health or welfare of children.

If an IRB does not believe that a clinical investigation within the scope described in §§50.1 and 56.101 of this chapter and involving children as subjects meets the requirements of §50.51, §50.52, or §50.53, the clinical investigation may proceed only if:

- (a) The IRB finds that the clinical investigation presents a reasonable opportunity to further the understanding, prevention, or alleviation of a serious problem affecting the health or welfare of children; and
- (b) The Commissioner of Food and Drugs, after consultation with a panel of experts in pertinent disciplines (for example: science, medicine, education, ethics, law) and following opportunity for public review and comment, determines either:
 - (1) That the clinical investigation in fact satisfies the conditions of §50.51, §50.52, or §50.53, as applicable, or
 - (2) That the following conditions are met:
 - (i) The clinical investigation presents a reasonable opportunity to further the understanding, prevention, or alleviation of a serious problem affecting the health or welfare of children;
 - (ii) The clinical investigation will be conducted in accordance with sound ethical principles; and
 - (iii) Adequate provisions are made for soliciting the assent of children and the permission of their parents or guardians as set forth in §50.55.

[66 FR 20598, Apr. 24, 2001, as amended at 78 FR 12951, Feb. 26, 2013]

[↑ Back to Top](#)

§50.55 Requirements for permission by parents or guardians and for assent by children.

- (a) In addition to the determinations required under other applicable sections of this subpart D, the IRB must determine that adequate provisions are made for soliciting the assent of the children when in the judgment of the IRB the children are capable of providing assent.
- (b) In determining whether children are capable of providing assent, the IRB must take into account the ages, maturity, and psychological state of the children involved. This judgment may be made for all children to be involved in clinical investigations under a particular protocol, or for each child, as the IRB deems appropriate.
- (c) The assent of the children is not a necessary condition for proceeding with the clinical investigation if the IRB determines:
 - (1) That the capability of some or all of the children is so limited that they cannot reasonably be consulted, or
 - (2) That the intervention or procedure involved in the clinical investigation holds out a prospect of direct benefit that is important to the health or well-being of the children and is available only in the context of the clinical investigation.
- (d) Even where the IRB determines that the subjects are capable of assenting, the IRB may still waive the assent requirement if it finds and documents that:
 - (1) The clinical investigation involves no more than minimal risk to the subjects;

- (2) The waiver will not adversely affect the rights and welfare of the subjects;
- (3) The clinical investigation could not practicably be carried out without the waiver; and
- (4) Whenever appropriate, the subjects will be provided with additional pertinent information after participation.

(e) In addition to the determinations required under other applicable sections of this subpart D, the IRB must determine, in accordance with and to the extent that consent is required under part 50, that the permission of each child's parents or guardian is granted.

(1) Where parental permission is to be obtained, the IRB may find that the permission of one parent is sufficient for clinical investigations to be conducted under §50.51 or §50.52.

(2) Where clinical investigations are covered by §50.53 or §50.54 and permission is to be obtained from parents, both parents must give their permission unless one parent is deceased, unknown, incompetent, or not reasonably available, or when only one parent has legal responsibility for the care and custody of the child.

(f) Permission by parents or guardians must be documented in accordance with and to the extent required by §50.27.

(g) When the IRB determines that assent is required, it must also determine whether and how assent must be documented.

[66 FR 20598, Apr. 24, 2001, as amended at 78 FR 12951, Feb. 26, 2013]

[↑ Back to Top](#)

§50.56 Wards.

(a) Children who are wards of the State or any other agency, institution, or entity can be included in clinical investigations approved under §50.53 or §50.54 only if such clinical investigations are:

- (1) Related to their status as wards; or
- (2) Conducted in schools, camps, hospitals, institutions, or similar settings in which the majority of children involved as subjects are not wards.

(b) If the clinical investigation is approved under paragraph (a) of this section, the IRB must require appointment of an advocate for each child who is a ward.

- (1) The advocate will serve in addition to any other individual acting on behalf of the child as guardian or in loco parentis.
- (2) One individual may serve as advocate for more than one child.

(3) The advocate must be an individual who has the background and experience to act in, and agrees to act in, the best interest of the child for the duration of the child's participation in the clinical investigation.

(4) The advocate must not be associated in any way (except in the role as advocate or member of the IRB) with the clinical investigation, the investigator(s), or the guardian organization.

[↑ Back to Top](#)

[Need assistance?](#)

連邦規則の電子コード

e-CFR データは、2017年1月17日現在最新のものである。

タイトル 21 → 第 1 章 → サブチャプター A → パート 50

タイトル 21 食物と薬物

パート 50 被験者の保護

目次

サブパート A 通則

§ 50.1 対象範囲

§ 50.3 定義

サブパート B 被験者のインフォームド・コンセント

§ 50.20 インフォームド・コンセントの一般要件

§ 50.23 一般要件の例外

§ 50.24 緊急調査のためのインフォームド・コンセント要件からの例外

§ 50.25 インフォームド・コンセントの要素

§ 50.27 インフォームド・コンセントの文書化

サブパート C [保留]

サブパート D 治験における小児のための追加的保護

§ 50.50 IRB の責務

§ 50.51 最小限以上のリスクを伴わない治験

§ 50.52 最小限以上のリスクを伴うが、個々の被験者に対する直接的な利益が見込まれる治験

§ 50.53 最小限以上のリスクを伴い、個々の被験者に対する直接的な利益は見込めないが、被験者の障害または健康状態について一般化できる知識を与える可能性のある治験

§ 50.54 小児の健康と福祉に悪影響を与える深刻な問題を理解し、予防し、軽減する機会を与える治験であり、そうでなければ認められないもの

§ 50.55 親または保護者による許可の要件と小児による同意の要件

§ 50.56 被後見人

典拠：21 U.S.C 321、343、346、346a、348、350a、350b、352、353、355、360、360c-360f、360h-360j、371、379e、381、

42 U.S.C. 216、241、262、263b-263n

出典：別途記載がなければ、1980年5月30日付 45 FR 36390

サブパート A 通則

§ 50.1 対象範囲

(a) 本パートは、連邦食品医薬品化粧品法の第 505(i)項および第 520(g)項に基づき食品医薬品局によって規定されるすべての治験、ならびに食品医薬品局によって規定される製品の研究または市販許可の申請を支援する治験に適用される。ここには、栄養素成分含有表示および健康強調表示がなされている栄養補助食品を含む食物、乳児用調合乳、食品添加物、着色料添加物、ヒト用医薬品、ヒト用医療機器、ヒト用生物学的製剤、および電子製品が含まれる。特定の試験物を伴う治験を後援またはモニターする者の他の固有の義務と責務、ならびにこのような者の行動規範は、他のパート(パート 312、812 など)に記載されているものもある。これらのパートの遵守の目的は、連邦食品医薬品化粧品法の第 403 項、第 406 項、第 409 項、第 412 項、第 413 項、第 502 項、第 503 項、第 505 項、第 510 項、第 513 ~516 項、第 518~520 項および第 801 項、ならびに公衆衛生法の第 351 項および第 354 ~360F 項に従って食品医薬品局に提出された治験に関わる被験者の権利と安全を保護することにある。

(b) 別途記載がなければ、本パート内における連邦規則集の規制条項の参照先はタイトル 21 の第 I 章である。

[1980年5月30日付 45 FR 36390 および 1981年1月27日付 46 FR 8979 と、1998年5月13日付 63 FR 26697、1999年1月5日付 64 FR 399、2001年4月24日 66 FR 20597 による改正]

§ 50.3 定義

本パートで使用する定義：

(a) 法は、改正された連邦食品医薬品化粧品法を意味する。(第 201~902 項、52 Stat. 1040 以下 (改正)、改訂版 (21 U.S.C. 301-392))

(b) 研究または市販許可の申請には、以下が含まれる。

(1) パート 71 に記載される着色料添加物請願。

(2) パート 171 および 571 に記載される食品添加物請願。

(3) 物質が直接または間接的に何らかの食品の成分となるか、またはその特性に影響をおよぼすか、あるいはそうなることが合理的に予想されるような用途において、安全であるとの一般的認識を確立するための手順の一部として提出された当該物質のデータおよび情報。§170.30 および§570.30 に記載。

(4) 追加研究の待機中に暫定的使用が認められた食品添加物に関する手順の一部として提出された当該食品添加物のデータおよび情報。§180.1 に記載。

(5) 食品および食品包装材料中における不可避の汚染物の許容範囲を確立するための手順の一部として提出された物質のデータおよび情報。本法の第 406 項に記載

(6) 新薬の治験申請。本章のパート 312 に記載

(7) 新薬の申請。パート 314 に記載。

(8) 生物学的同等性要件の発行、改訂、または廃止の手順の一部として提出されたヒト用医薬品の生物学的利用性または生物学的同等性のデータおよび情報。第 320 項に記載。

(9) 一般に安全で有効であると認められ、かつ不正表示が行われていないヒト用市販薬を分類するための手順の一部として提出されたヒト用市販薬のデータおよび情報。パート 330 に記載。

(10) 一般に安全で有効であると認められ、かつ不正表示が行われていないヒト用処方薬を分類するための手順の一部として提出されたヒト用処方薬のデータおよび情報。本章に記載。

(11) [保留]

(12) 生物製剤の承認申請。本章のパート 601 に記載。

- (13) 承認された生物学的製剤が安全で効果的であり、かつ不正表示されていないと判断するための手順の一部として提出された生物学的製剤のデータおよび情報。パート 601 に記載
- (14) 生体外診断用医薬品の規格の確立、改訂、または廃止の手順の一部として提出された生体外診断用医薬品のデータおよび情報。パート 809 に記載。
- (15) 治験医療機器の適用免除申請。パート 812 に記載。
- (16) 医療機器を分類するための手順の一部として提出された医療機器のデータおよび情報。第 513 項に記載。
- (17) 医療機器の規格の確立、改訂、または廃止の手順の一部として提出された医療機器のデータおよび情報。第 514 項に記載。
- (18) 医療機器の市販前承認の申請。第 515 項に記載
- (19) 医療機器の製品開発プロトコル。第 515 項に記載。
- (20) 電子製品の基準の確立、改訂、または廃止の手順の一部として提出された電子製品のデータおよび情報。公衆衛生法の第 358 項に記載。
- (21) 電子製品の性能基準からの分散を得るための手順の一部として提出された電子製品のデータおよび情報。§1010.4 に記載される。
- (22) 放射線安全性能基準適用免除を承諾、改訂、または延長するための手順の一部として提出された電子製品のデータおよび情報。§1010.5 に記載。
- (23) 連邦食品医薬品化粧品法の第 412(c)項に基づき、乳児用調合乳通知の一部として提出された乳児用調合乳の臨床試験に関するデータおよび情報。
- (24) 本章の§101.69 に記載した栄養成分表示または本章の§101.70 に記載した健康成分表示の請願で提出されたデータおよび情報。
- (25) 新しい食物成分通知で提出された小児を含む治験によるデータおよび情報。本章の§190.6 に記載。

(c) 治験とは、試験物と1人以上の被験者が関与する実験であり、その一方が本法の第505(i)項または第520(g)項に基づく食品医薬品局への事前提出要件の対象であるか、または本法のこれら条項に基づく食品医薬品局への事前提出要件の対象ではないが、その結果を後に食品医薬品局に提出する予定であるか、または食品医薬品局が研究または市販許可の申請の一部として査察用に保持する予定であるもの。本用語には、非臨床試験に関して、本章のパート58の規定に従う実験は含まれない。

(d) 治験責任医師は、実際に治験を実施する個人を意味する。すなわち、治験責任医師の直接的な指示のもとに試験物が被験者に投与、処方、または使用される。また、治験が、個人のチームによって行われる場合は、治験責任医師はそのチームの責任あるリーダーである。

(e) 治験依頼者は、治験の発案を行うが、実際には治験を実施しない者を意味する。すなわち、試験物は他の個人の直接的な指示のもとで被験者に投与、処方、または使用される。1人または複数の従業員を使用して自ら発案した治験を行う個人以外の者(例えば法人や機関)は、(治験依頼者兼治験責任医師ではなく)治験依頼者であると考えられ、従業員は治験責任医師であると考えられる。

(f) 治験依頼者兼治験責任医師は、単独または他者と共同で治験を発案し、かつ実際に実施する個人を意味する。すなわち治験依頼者兼治験責任医師の直接的な指示のもとに試験物が被験者に投与、処方、または使用される。この用語には、個人以外の者(例えば法人や公的機関)は含まれない。

(g) 被験者は、試験物の被提供者または対照として研究に参加中または参加予定の個人を意味する。被験者は、健康な人間でも患者でもよい。

(h) 機関は、(連邦、州、およびその他の政府機関を含む)公的または私的な団体または機関を意味する。本法の第520(g)項で使用される「施設」という語は、本パートの目的においては「機関」と同義であるとみなされる。

(i) 治験審査委員会(IRB)は、人間を被験者とする生物医学的研究を審査し、このような研究の発案を承認して定期的に審査を行うために、機関によって正式に指定されたあらゆる役員会、委員会、または他のグループを意味する。この用語は、本法の第520(g)項で使用される「治験審査委員会(Institutional review committee)」と同義である。

(j) 試験物は、本法または公衆衛生法(42 USC 262 および 263b-263n)の第 351 項および第 354~360F 項に基づいて規則が適用されるあらゆる医薬品(ヒト用生物学的製剤を含む)、ヒト用医療機器、ヒト用食品添加物と着色料添加物、電子製品、その他の品目を意味する。

(k) 最小限のリスクとは、研究において予想される危害または不快感の可能性と大きさが、基本的にそれ自体で、通常の日常生活中または定期的な物理的または心理学的検査やテストの実行中に通常遭遇する危害や不快感よりも大きくないことを意味する。

(l) 法的代理人は、見込み被験者に代わって被験者が研究に伴う手順に参加することへの同意を行うことが適用法に基づいて認可された個人、司法機関、またはその他の団体を意味する。

(m) 家族は、配偶者、親、子(養子を含む)、兄弟、姉妹、兄弟姉妹の配偶者、被験者との密接な関係が家族関係に相当する血縁または姻戚関係によって関係づけられる個人で、法的資格のある 1 人の者を意味する。

(n) 承諾は、治験への参加に対する小児の肯定的な合意を意味する。単に反対の表明がないだけでは、断定的同意がないと、承諾と解釈してはならない。

(o) 小児は、治験が実施される管区の適用法に基づき、治験に伴う治療と手順に同意できる法定年齢に達していない者を意味する。

(p) 親は、小児の実親または養親を意味する。

(q) 被後見人は、適用される連邦法、州法、または現地法に従って、州または他の公的機関、施設または団体の法的監護の下に置かれた小児を意味する。

(r) 許可は、小児または被後見人が治験に参加することを親または保護者が同意することを意味する。

(s) 保護者は、適用される州法または現地法に基づき、小児に代わって一般的医療に同意することが認められた個人を意味する。

[1980年5月30日付 45 FR 36390 と、1981年1月27日付 46 FR 8950、1989年3月3日付 54 FR 9038、1991年6月18日付 56 FR 28028、1996年10月2日付 61 FR 51528、1997年7月23日付 62 FR 39440、1999年1月5日付 64 FR 399、1999年10月20日付

64 FR 56448、2001年4月24日付 66 FR 20597、および2013年2月26日付 78 FR 12950
による改正]

サブパート B 被験者のインフォームド・コンセント

出典：別途記載がなければ、1981年1月27日付 46 FR 8951

§ 50.20 インフォームド・コンセントの一般要件

§50.23 および§50.24 に規定される場合を除き、治験責任医師が法的効力を持つインフォームド・コンセントを被験者または被験者の法的代理人から得ていない限り、いかなる治験責任医師も、ヒトをこれらの規制の対象となる研究の被験者としてはならない。治験責任医師は、見込み被験者またはその法定代理人に、参加するかどうかを考える十分な機会を提供し、強制や不当な影響の可能性が最小限の状況においてのみ、インフォームド・コンセントを求めることができる。被験者または法定代理人に与えられる情報は、被験者または法定代理人が理解できる言語によるものでなければならない。口頭または文書にかかわらず、インフォームド・コンセントには、被験者またはその法定代理人に被験者の法的権利を適用除外させるような、または適用除外したと見せかけさせるような、あるいは治験責任医師、治験依頼者、機関、またはその代理人の過失責任を免除させるような、または免除したと見せかけさせるような弁明的表現を用いてはならない。

[1981年1月27日付 46 FR 8951 と、1999年3月8日付 64 FR 10942 による改正]

§ 50.23 一般要件の例外

(a) インフォームド・コンセントの取得は、(本項の(b)に規定する場合を除き)試験物の使用前に、治験責任医師と治験の他の面に参加していない医師の両方が以下のすべてを書面で証明する場合には、実現可能であるとみなされる。

- (1) 被験者は、試験物の使用を必要とする生命を脅かす状況に直面している。
- (2) 被験者と意思疎通をはかることまたは被験者から法的効力を持つ同意を得ることが不可能であるため、被験者からインフォームド・コンセントを得ることができない。
- (3) 被験者の法定代理人から同意を得るための十分な時間がない。
- (4) 被験者の命を救える可能性が同等以上であるような認可治療または一般に認められて

いる治療を行う代替手段がない。

(b) 治験責任医師の意見として、被験者の命を守るために試験物の即時使用が必要であり、試験物の使用に先立って本項の(a)で要求される独立した決定を得るための十分な時間が無い場合、治験責任医師が決定を行い、その試験物の使用後 5 就業日以内に当該治験に参加していない医師によって書面で審査と評価が行われるものとする。

(c) 本項の(a)または(b)で要求される文書は、試験物の使用後 5 就業日以内に IRB に提出されるものとする。

(d) (1)10 USC 1107(f)に基づき、大統領は、軍人の特定の軍事作戦への参加に関連して、軍人に治験用新薬を投与するための事前同意を適用除外することができる。この制定法では、大統領のみがこれに関連してインフォームド・コンセントを適用除外できることが規定されており、同意を得ることが実行不能であるか、軍人の最善の利益に反するか、国家安全保障上の利益にならないことを書面で決定した場合に限り、大統領はそのような適用除外を与えることができる。この制定法ではさらに、これが実行不能であるという理由で、または関係する軍人の最善の利益に反するという理由で事前のインフォームド・コンセントを適用除外するという決定を行うにあたって、大統領は、連邦食品医薬品化粧品法(21 U.S.C. 355(i)(4))の第 505(i)(4)項の事前インフォームド・コンセント要件の適用除外について、関連する FDA 規則で規定される標準と基準を適用しなくてはならないと規定している。国防総省が後援する新薬治験許可申請(IND)に基づく特定のプロトコルにおいて、また特定の軍事作戦に関係する特定の軍関係者に限り、治験薬(抗生物質または生物学的製剤を含む)を使用する前に軍関係者からインフォームド・コンセントを得ることが実現不可能であるか、または関係する軍人の最善の利益に反するという決定を行うには、国防長官がまずこのような決定を大統領に要請し、本項の(d)(1)～(d)(4)に記載される以下の標準と基準が満たされていることを大統領に証明し文書化しなければならない。

(i) 軍事作戦中に遭遇する可能性のある医療リスクに対して、治験用新薬の安全性および有効性の証拠の範囲と強度が、IND に基づく薬物投与を支持する大きさである。

(ii) 軍事作戦により、軍関係者が死に至るか、重篤あるいは生命を脅かす傷害または疾患を被る可能性の高い化学、生物、核、またはその他の物質の被曝を受ける大きなリスクがある。

(iii) 治験用新薬の意図された使用に関連して、満足できる代替治療または予防処置が利用できない。

(iv) 各自の自発的参加に応じて治験用**新薬**の使用を調整することが、その使用を拒否する軍人の安全と健康、他の軍関係者の安全、および軍作戦の達成を著しく損なう可能性がある。

(v) 本項の(d)(2)および(d)(3)の要件に従い設置運営されて試験の審査に責任を負う合法的に設立された治験審査委員会(IRB)が、インフォームド・コンセントなしでの治験用**新薬**治験実施プロトコルおよび治験用**新薬**の投与を審査して承認した。国防総省は、本章の§56.115(a)(2)で要求される文書を含めることを要請する。

(vi) 国防総省が以下について説明している。

(A) 治験薬が投与される背景(例えば、その状況、それが自己投与されるのか、それとも医療従事者によって投与されるのか)。

(B) 予防的または治療的処置を行おうとする疾病または病状の性質

(C) 治験薬の効果を変える可能性のある病状に関する情報。既存データまたは情報が利用できる範囲で。

(vii) 国防総省の記録保管システムに追跡能力があり、サプライヤが個々の被提供者に提案した治療を追跡するために使用される。

(viii) 治験用**新薬**の投与に先立って、軍事作戦に携わる各軍人には、治験用**新薬**、その使用のリスクと利益、潜在的な副作用、および本製品の適切な使用に関するその他の関連情報について、特定の文書情報シート(10 USC 1107(d)により要求される情報を含む)が与えられる。

(ix) 軍事作戦に携わる軍人の診療記録に、本項の(d)(1)(viii)で要求される通知を各自が受領したことが正確に記録される。

(x) 軍事作戦に関与する軍人の診療記録に、本章のパート 312 を含む FDA 規則に従い、各自のあらゆる治験薬の受領が正確に記録される。

(xi) 国防総省が、治験薬の使用に起因する有益または有害な健康影響があるかどうかを評価するための適切なフォローアップを提供する。

(xii) 国防総省が、タイムラインを含む医薬品開発と適正評価手続きによる市販承認を追求している。

(xiii) FDA が、インフォームド・コンセント適用除外要請に関する大統領の決定に従い、治験用新薬の治験実施プロトコルを進めてもよいと結論した。

(xiv) 国防総省が、投与される予定の特定治験用新薬の使用前に、それに関する訓練を適切な医療関係者および潜在的被提供者に提供する。

(xv) 国防総省が、これらの標準と基準に基づいて別途更新されない限りにおいて、1 年を超えない適用除外必要期間を提示し、正当と認めた。

(xvi) 国防総省が、これらの標準および基準に関連するあらゆる状況の変化(本項の(d)(1)(xv)で言及された期間を含む)、あるいはその他インフォームド・コンセントなしに治験用新薬を使用する決定に影響を与える可能性があるあらゆる状況の変化を FDA と大統領に報告する継続的な義務を有する。

(xvii) 国防総省が、インフォームド・コンセント判断の適用除外、使用された製品に関する最新の科学情報の要約、および他の関連情報について記載した連邦公報の通知を通じて、可能な限り速やかに、また分類要件に合致し次第、公告を提供する。

(xviii) その他インフォームド・コンセントのない治験薬の使用は、適用法に準拠する。

(2) 本項の(d)(1)(v)に記載されている合法的に設立された治験審査委員会には、連邦政府の(IRBの会員となる目的以外の)従業員または役員ではない少なくとも3人の非加盟会員が含まれていなければならない。これらの会員は必要なあらゆる機密事項取扱い許可を得ることを要求されるものとする。IRBは、召集された会議で提案されたIND治験実施プロトコルを審査する。この会議には、主要な関心事が非科学的領域にある1人以上の会員と、可能であれば非加盟会員の過半数とを含む過半数の会員が出席するものとする。本章の§56.115(a)(2)により要求される情報は、さらに審査を行うため、国防長官に提供されるものとする。

(3) 本項の(d)(1)(v)に記載される合法的に設立された治験審査委員会は、以下を審査して承認しなければならない。

- (i) 必要な情報シート。
- (ii) 潜在的被提供者に治験薬に関する情報シートを配布するなど、情報普及計画の妥当性。
(書面以外の書式など)
- (iii) 潜在的な副作用、禁忌、潜在的な相互作用、および他の関連する考慮事項などの情報
および医療提供者への情報普及の妥当性。
- (iv) 国防総省がインフォームド・コンセントを関係者の一部または全員から得ることができると判断した状況で本章のパート 50 で要求されるインフォームド・コンセント様式。
- (4) 国防総省は、提案された治験実施プロトコルを審査した治験審査委員会会議の要約を
FDA に提出しなければならない。
- (5) これらの基準または標準のいずれも、適用される制定法および規則に基づく FDA およ
び国防総省の権限または義務を回避または制限するものではない。
- (e) (1) 化学薬剤、生物学的薬剤、放射線剤、または核剤を特定するために使用される治験
生体外診断機器についてインフォームド・コンセントを得ることは可能であるとみなされて
いるが、試験物の使用前に治験責任医師(治験部長または他の責任ある個人など)および治
験の他の面に参加しない医師の両方が決定を下し、後に書面で以下のすべてを証明する場
合はこの限りでない。
 - (i) 被験者が、テロ事象または他の公衆衛生上の緊急事態を示唆する化学薬剤、生物学的薬
剤、放射線剤、または核剤を特定するために治験生体外診断機器の使用を必要とするよう
な生命を脅かす状況に直面している。
 - (ii) 以下の理由により、被験者からインフォームド・コンセントを得ることができない。
 - (A) 検体の収集を指示した者が、検体を収集した時点においては、被験者の検体に対して治
験生体外診断機器を使用する必要があることを知る合理的な方法がなかった。
 - (B) 被験者の生命をリスクにさらすことなく、被験者から同意を得るための十分な時間がな
い。
 - (iii) 被験者の法定代理人から同意を得るための十分な時間がない。

(iv) 化学薬剤、生物学的薬剤、放射線剤、または核剤を特定するための診断方法として、被験者の命を救える可能性が同等以上であるような認定かつ承認された利用可能代替方法がない。

(2) 治験責任医師(治験部長または他の責任ある個人など)の意見として、被験者の命を守るために治験機器の使用が必要であり、治験機器の使用に先立って本項の(e)(1)で要求される独立した判断を得るための十分な時間がない場合、治験責任医師によって判断が行われ、その判断は、その機器の使用後 5 就業日以内に当該治験に参加していない医師によって書面で審査と評価が行われるものとする。

(3) 治験責任医師は、治験責任医師および本項の(e)(1)または(e)(2)で要求された独立医師により行われた決定の書面による証明書を、機器の使用後 5 就業日以内に IRB および FDA に提出しなければならない。

(4) 治験責任医師は、生体外診断機器の治験状態およびその機器の性能特性について判明していることを報告書で被験者の医療提供者に公開し、任意の報告書で公衆衛生当局へ公開しなければならない。治験責任医師は、試験結果が被験者の医療提供者および公衆衛生当局に提供された時点で、§50.25 で要求された情報(§50.25(a)(8)に記載されている情報を除く)および各被験者または被験者の法定代理人に情報を提供するために使用される手順を IRB に提供しなければならない。

(5) IRB は、§50.25(§50.25(a)(8)に記載されている情報を除く)で要求される情報の妥当性を保証し、この情報を各被験者または被験者の法定代理人に提供するための手順が適切であることを保証する責任を負う。

(6) いかなる州または州の下部行政機関も、テロ事象の疑いおよび他の潜在的な公衆衛生上の緊急事態で化学薬剤、生物学的薬剤、放射線剤、または核剤を特定するために治験生体外診断機器を使用する前にインフォームド・コンセントを得なくてはならないという法、規定、規則、または他の要件を、本規則の要件とは異なる内容で、または本規則の要件への追加として制定または効力維持してはならない。

[1981年1月27日付 46 FR 8951 と、1990年12月21日付 55 FR 52817、1999年1月5日付 64 FR 399、1999年10月5日付 64 FR 54188、2006年6月7日付 71 FR 32833、および2011年6月24日付 76 FR 36993 による改正]

§ 50.24 緊急調査のためのインフォームド・コンセント要件からの例外

(a) 本項に記載された治験の審査、承認、継続審査に責任を負う IRB は、(IRB の会員または IRB のコンサルタントで、治験に参加していない免許を受けた医師の同意を得て)IRB が以下の各項目を認識して文書化した場合には、すべての研究被験者のインフォームド・コンセントを得ることを要求することなく当該治験を承認できる。

(1) 被験者が生命を脅かされる状況にあり、利用可能な治療法は検証されていないか、満足できるものではなく、特定の介入の安全性と有効性を判定するには無作為化プラセボ対照治験により得られる証拠などの有効な科学的証拠の収集が必要である。

(2) 以下の理由により、インフォームド・コンセントを得ることが不可能である。

(i) 被験者が、医学的状態の結果としてインフォームド・コンセントを与えることができない。

(ii) 被験者の法定代理人の同意を得ることが可能になる前に、治験に基づく介入を実施しなければならない。

(iii) 治験に個人が参加できるようになる可能性を前もって確認する合理的な手段がない。

(3) 以下の理由のため、研究への参加が、被験者に直接的な利益を与える見込みがある。

(i) 被験者は生命を脅かされる状況に直面しており、介入が必要である。

(ii) 動物やその他の前臨床試験が適切に実施されており、これらの研究および関連する証拠に由来する情報により、個々の被験者への介入が直接的な利益をもたらす可能性が裏付けられる。

(iii) 被験者の潜在的区分の医学的状態について判明していること、標準治療のリスクと利益（該当する場合）、および提案された介入または活動のリスクと利益について判明していることとの関係において、治験に伴うリスクは妥当である。

(4) 適用除外しないと、実際的に治験を実施できない。

(5) 提案された治験計画は、科学的証拠に基づいて潜在的治療可能時間域の長さを定義し、

治験責任医師がその治療可能時間域内に各被験者の法定代理人に連絡するよう試みることを約束し、また可能な場合には、承諾なしに治験を進めるのではなく、治療可能時間域中に連絡のとれた法定代理人から承諾を求めることを約束する。治験責任医師は、法定代理人と連絡をとるために払った努力を要約し、この情報を継続審査の時点で IRB の利用に供する。

(6) IRB が、§50.25 に従うインフォームド・コンセント手順およびインフォームド・コンセント文書を既に審査し、承認している。これらの手順およびインフォームド・コンセント文書は、そのような手順およびインフォームド・コンセント文書が使用可能である状況において、被験者またはその法定代理人に用いられる。IRB は、この項の(a)(7)(v)に従い、家族が治験における被験者の参加に異議を唱える機会を提供する際に使用すべき手順と情報を既に審査し、承認している。

(7) 少なくとも以下の項目を含む被験者の権利と福祉の追加的保護が提供される。

(i) 治験の実施地であり、被験者の選定地である地域社会の代表者との協議(場合には、IRB が実施する協議を含む)を行う。

(ii) 治験の計画およびそのリスクと期待される利益を、治験の開始前に、治験の実施地であり、被験者の選定地である地域社会に対して公開する。

(iii) 治験完了の後、研究集団の人口統計的特徴を含む試験とその結果を地域社会と研究者に知らせるために十分な情報を公開する。

(iv) 治験の監視を行うための独立したデータ監視委員会を設置する。

(v) インフォームド・コンセントを得ることが不可能で、適切な法定代理人が合理的に存在しない場合に、治験責任医師が、可能であれば、治療可能時間域中に法定代理人ではない被験者の家族との連絡を試み、その家族が被験者の治験参加に反対であるかどうかを尋ねることを約束している。治験責任医師は、家族と連絡をとるために払った努力を要約し、この情報を継続審査の時点で IRB の利用に供する。

(b) IRB は、可能な限り早い機会に、被験者の治験への参加、治験の詳細、およびインフォームド・コンセント文書に含まれる他の情報を各被験者に、また被験者に行動能力がない場合には被験者の法定代理人に、あるいは適切な法定代理人がない場合には家族に通知するための適切な手順が設定されていることを保証する責任を負う。IRB はまた、被験者

が罰を受けたり、本来受けるべき利益を失ったりすることなく、何時の時点でも治験への参加を中止できることを各被験者に、また被験者に行動能力がない場合には被験者の法定代理人に、あるいは適切な法定代理人がない場合には家族に通知するための適切な手順が設定されていることを保証するものとする。法定代理人または家族が治験について伝えられた後に、被験者の病状が改善した場合、被験者にも可能な限り速やかに通知する。被験者が同意を適用除外された状態で治験に組み込まれ、法定代理人または家族が連絡を受け取る前に被験者が死亡した場合でも、可能であれば、被験者の法定代理人または家族に治験に関する情報が提供される。

(c) 本項の(a)で要求される IRB の決定および本項の(e)で要求される文書は、治験の完了後少なくとも 3 年間は IRB によって保持され、この記録は、本章の§56.115(b)に従い、FDA が検査およびコピーのためにアクセスできるようにしておくものとする。

(d) 本項に基づくインフォームド・コンセント要件の例外を伴う治験実施プロトコルは、当該治験実施プロトコルが同意を示す能力のない被験者を含めることのできる治験実施プロトコルであることを明確に特定した個別の**新薬**治験許可申請(IND)または治験医療機器の適用免除(IDE)に基づいて実施されなければならない。たとえ同じ医薬品の IND または同じ機器の IDE が既に存在する場合でも、個別の IND/IDE によるこれら治験実施プロトコルの提出が必要となる。本項に基づく治験の申請は、本章の§312.30 または§812.35 に基づく改訂として提出することはできない。

(e) 治験が本項の(a)に規定される例外の基準を満たさないか、あるいは他の関連する倫理的問題のために治験を承認できないと IRB が判断した場合、IRB はその所見を文書化し、速やかにこれらの所見を書面にて治験責任医師と当該治験の治験依頼者に提供しなければならない。当該治験依頼者は、この情報を速やかに FDA に対し、また当該治験または当該治験依頼者の実質的に同等の治験に参加しているかまたは参加するよう依頼されている治験依頼者の治験責任医師に対し、さらには当該治験または実質的に同等の治験を査察するよう当該治験依頼者から過去または現在に依頼されている他の IRB に対して開示しなければならない。

[1996 年 10 月 2 日付 61 FR 51528]

§ 50.25 インフォームド・コンセントの要素

(a) インフォームド・コンセントの基本要素。インフォームド・コンセントを求める際には、以下の情報が各被験者に提供されるものとする。

(1) 調査には研究が伴うとの表明、研究の目的と被験者の参加予定期間、遵守すべき手順の説明、および実験的な手順の特定。

(2) 被験者への合理的に予測されるリスクまたは不快症状の説明。

(3) 研究によって被験者あるいはその他の人々にもたらされることが合理的に期待される利益の説明。

(4) 被験者に有利になるかもしれない適切な代替的治療手順または治療過程があればその開示。

(5) 被験者を特定する記録の秘密が守られる範囲(該当する場合)を説明し、食品医薬品局(FDA)が記録を査察する可能性を記した表明。

(6) 最小限以上のリスクを伴う研究については、傷害が起きた場合に補償が受けられるかどうか、そして治療が受けられるかどうかについての説明。そしてこれらが受けられる場合には、それがどのような内容なのか、どこでさらに詳しい説明を得られるかについての説明。

(7) 研究および研究治験者の権利について関連する質問への回答を得るための連絡先および被験者に研究に関連して傷害が起こった場合の連絡先の説明。

(8) 研究への参加は自由であり、参加を拒否することによって被験者が罰を受けたり、被験者が本来受けるべき利益を失うことはなく、また被験者は罰を受けたり、本来受けるべき利益を失ったりすることなく治験への参加を何時の時点でも中止できるとの表明。

(b) インフォームド・コンセントの追加的要素。適切な場合には、以下に述べる1つまたは複数の項目の情報も各被験者に提供しなければならない。

(1) 特定の治療または手順が、被験者（または妊娠中あるいは妊娠する可能性のある被験者の胎芽または胎児）に、現時点では予測できないリスクを及ぼす可能性があるという表明。

(2) 被験者の同意にもかかわらず、被験者の参加を治験責任医師が中止することが予測される状況。

- (3) 研究への参加により生じうる被験者の追加的な費用負担。
- (4) 被験者が、研究および手順から退いて混乱なく参加を終了したいと決断した場合に起こる結果。
- (5) 被験者が、研究への参加を積極的に継続したいと思わせるような新しい重要な発見が研究過程で明らかになった場合はその発見を被験者に知らせることの表明。
- (6) この試験に関与している被験者のおおよその数。
- (c) 42 U.S.C. 282(j)(1)(A)に定義されるような該当する臨床試験へのインフォームド・コンセントを求める場合には、インフォームド・コンセントの文書および過程において、以下の表明を被験者に提供するものとする。これは、公衆衛生法の第 402 項の(j)に基づき、臨床試験情報を臨床試験登録データバンクに登録するためこの情報が既に提出されたか、提出される予定であることを被験者に通知するものである。この表明文は次のとおりである。
「本臨床試験の説明は、米国法に従って <http://www.ClinicalTrials.gov> で入手できます。この Web サイトには、あなたを特定できる情報は含まれていません。Web サイトにはその結果の要約が含まれるだけです。この Web サイトは随時検索できます。」
- (d) これらの規則におけるインフォームド・コンセント要件は、インフォームド・コンセントに法的効力を持たせるために追加情報の開示を要求する連邦、州、または地域のいかなる適用可能法律の回避も意図するものではない。
- (e) これらの規則のいかなる部分も、連邦、州、または地域の適用可能な法律に基づいて医師に許可される範囲内において医師が救急医療を提供する権限を制限することを意図するものではない。

[1981年1月27日付 46 FR 8951 と、2011年1月4日付 76 FR 270 による改正]

§ 50.27 インフォームド・コンセントの文書化

- (a) §56.109(c)に規定されている場合を除き、インフォームド・コンセントは、IRB によって承認され、同意の時点で被験者または被験者の法定代理人により署名され、日付が付された書面による同意書の使用により文書化されるものとする。その同意書に署名した者には、写しが与えられるものとする。

(b) §56.109(c)に規定されている場合を除き、同意書は以下のいずれでもよい。

(1) §50.25 によって要求されたインフォームド・コンセントの要素を具体化した書面による同意文書。この書式は、被験者または被験者の法定代理人に読み聞かせることができるが、いずれの場合も、この文書に署名される前に、治験責任医師は被験者またはその代理人にこれを読むための十分な機会を提供するものとする。

(2) §50.25 によって要求されたインフォームド・コンセントの要素が、被験者または被験者の法定代理人に口頭で提示済みであることを表明した略式の同意文書。この方法を用いる場合、口頭で提示を行ったことについての証人が必要である。また、IRB は、被験者または代理人に話される予定の内容について、要約文書の承認をおこなうものとする。被験者または代理人が署名するのは略式文書のみである。しかし、証人は、略式文書および要約の写しの両方に署名し、またインフォームド・コンセントの取得に実際に行った者は要約の写しに署名する。要約の写しは、略式文書の写しに加えて、被験者またはその法的代理人に提供される。

[1981年1月27日付 46 FR 8951 と、1996年11月5日付 61 FR 57280 による改正]

サブパート C [保留]

サブパート D 治験における小児のための追加的保護

出典：別途記載がなければ、2001年4月24日付 66 FR 20598

§ 50.50 IRB の責務

各 IRB は、本章のこのパートとパート 56 に基づき IRB に割り当てられている他の責任を果たすとともに、本サブパート D が対象とする被験者として小児が参加する治験を審査して、§50.51、§50.52、または§50.53 に記載されている基準およびサブパート D のすべての適用可能項目の条件を満足する治験のみを承認するようにしなければならない。

§ 50.51 最小限以上のリスクを伴わない治験

小児に対して最小限以上のリスクを発生させない本章の§50.1 および§56.101 に記載された範囲内の治験は、IRB が以下の事項を認めた場合に限り、小児を被験者として参加させることができる。

(a) 小児に対して最小限以上のリスクを発生させない。

(b) § 50.55 に規定されるような小児の同意とその両親または保護者の許可を求めるための適切な規定が作成されている。

[2013年2月26日付 78 FR 12951]

§ 50.52 最小限以上のリスクを伴うが、個々の被験者に対する直接的な利益が見込まれる治験

個々の被験者の直接的な利益が見込まれる治験または手順によって、または被験者の健康に寄与する可能性を持つモニタリング手順によって小児に対して最小限以上のリスクが発生する本章の§50.1 および§56.101 に記載された範囲内の治験は、IRB が以下の事項を認めた場合に限り小児を被験者として参加させることができる。

(a) 被験者に対して予測される利益によってリスクが正当化される。

(b) 被験者にとって、予想される利益とリスクの関係が、利用可能な代替手法によるリスクと比較して、少なくとも同等以上に好ましい。

(b) § 50.55 に規定されるような小児の同意とその両親または保護者の許可を求める適切な規定が作成される。

[2001年4月24日付 66 FR 20598 と、2013年2月26日付 78 FR 12951 による改正]

§ 50.53 最小限以上のリスクを伴い、個々の被験者に対する直接的な利益は見込めないが、被験者の障害または健康状態について一般化できる知識を与える可能性のある治験

個々の被験者の直接的な利益が見込めない治験または手順によって、または被験者の健康に寄与する可能性のないモニタリング手順によって小児に最小限以上のリスクが発生する本章の§50.1 および§56.101 に記載された範囲内の治験は、IRB が以下の事項を認めた場合に限り小児を被験者として参加させることができる。

(a) リスクが最小限のリスクを上回る程度がほんのわずかである。

(b) 介入または手順によって被験者が被る経験の内容が、実際または予測される医学的、歯

学的、精神的、社会的、または教育的な状況に本来的に伴うものと合理的に同等である。

(c) 介入または手順が、被験者の障害または状態について、その被験者の障害または状態の理解または改善にとって大きい重要性を持つ一般化可能な知識をもたらす可能性がある。

(d) § 50.55 に規定されるような小児の同意とその両親または保護者の許可を求める適切な規定が作成される。

[2001年4月24日付 66 FR 20598 と、2013年2月26日付 78 FR 12951 による改正]

§ 50.54 小児の健康と福祉に影響を与える深刻な問題を理解し、予防し、軽減する機会が得られる場合でないとは認められない治験

IRB が、本章の§50.1 および§56.101 に記載されている範囲内で小児を被験者として参加させる治験について、§50.51、§50.52、または§50.53 の要件を満たしていないと考えた場合、治験は以下の場合にのみ進行することができる。

(a) IRB が、当該の治験によって、小児の健康または福祉に影響を与える深刻な問題の理解、予防、または軽減を促進するための合理的な機会が提供されると認める。

(b) 食品医薬品局長官が、関連分野（科学、医学、教育、倫理、法律など）の専門家委員会との協議し、それに続く公開審査およびコメントの機会を得た後に、以下のいずれかの事項を確認した場合。

(1) 治験が実際に§50.51、§50.52、または§50.53(該当する場合)の条件を満たしているか、または

(2) 以下の条件が満たされている。

(i) 治験が、小児の健康または福祉に影響を与える深刻な問題の理解、予防、または緩和を促進するための合理的な機会を提供し、

(ii) 治験が、健全な倫理原則に従って実施され、かつ

(iii) § 50.55 に規定される小児の同意とその両親または保護者の許可を求める適切な規定が作成される。

[2001年4月24日付66 FR 20598と、2013年2月26日付78 FR 12951による改正]

§ 50.55 親または保護者による許可の要件と小児による同意の要件

(a) IRB は、本サブパート D の他の適用項目に基づいて要求された確認に加え、IRB の判断において小児が同意を与えることができる時点で小児の同意を求めるための適切な規定が作成されることを確認しなければならない。

(b) 小児が同意を与えることが可能であるかどうかを判断するにあたって、IRB は当該の小児の年齢、成熟度、および心理状態を考慮しなければならない。この判断は、IRB が適切であるとみなすところに応じて、特定の治験実施プロトコルに基づく治験に参加する予定のすべての小児または各小児に対して行うことができる。

(c) IRB が以下を確認した場合には、小児の同意は治験を進める上での必要条件ではない。

- (1) 小児たちの一部または全員の能力が限られているため、合理的に聞き取りができないか、または
- (2) 治験に伴う介入または手順が、小児の健康または福祉に重要な直接的な利益の見込みを示すものであり、かつ当該治験との関連でのみ利用可能なものである。

(d) IRB は、たとえ被験者は同意を与える能力があると IRB が確認した場合でも、次の事項を確認して文書化した場合には、同意要件を適用除外することができる。

- (1) 治験が、被験者に対して最小限以上のリスクを伴わない。
- (2) 適用除外が、被験者の権利と福祉に悪影響を与えない。
- (3) 適用除外しない限り、治験実施が実際的に不可能である。
- (4) 適切な場合には必ず、参加した後の追加関連情報が被験者に提供される。

(e) IRB は、本サブパート D の他の適用項目に基づいて要求された確認に加えて、パート 50 に従い、またそれに基づいて同意が要求される範囲内において、各小児の親または保護者の許可が得られることを確認しなければならない。

(1) IRB は、親の許可を得ようとする場合、§50.51 または§50.52 に基づき実施される治験には、片方の親の許可で十分であると認め得る。

(2) 治験が§50.53 または§50.54 の対象となっていて、親から許可を得なければならない場合には、両親の許可を得なければならない。ただし、片方の親が亡くなっているか、不明であるか、無資格であるか、またはそれに応じることができない場合、または一方の親のみが小児の養育と保護に対する法的責任を有している場合はその限りでない。

(f) 親または保護者の許可は、§50.27 に従い、またそれに要求された範囲内で文書化されなければならない。

(g) IRB は、同意が必要であると確認したときは、同意の文書化が必要かどうか、またいかにして文書化するかを確認しなければならない。

[2001 年 4 月 24 日付 66 FR 20598 と、2013 年 2 月 26 日付 78 FR 12951 による改正]

§ 50.56 被後見人

(a) 州または他の公的機関、機関、または団体の被後見人となっている小児が§50.53 または§50.54 に基づいて承認された治験に参加することは、その治験が以下の場合にのみ可能である。

(1) 被後見人としての身分と関連したものであるか、または

(2) 被験者として参加する小児の大部分が被後見人ではない学校、キャンプ、病院、機関、または同様の環境で実施される。

(b) 治験が本項の(a)に基づいて承認されている場合、IRB は被後見人である各小児の代弁者の任命を要求しなければならない。

(1) 保護者または親代わりとして小児のために活動する個人に加えて、代弁者が任命される。

(2) 1 人の個人が複数の小児の代弁者としての役割を果たすことができる。

(3) 代弁者は、小児が治験に参加している期間にわたって、小児の最大の利益に従い行動す

るための背景と経験を持ち、またそのように行動することに同意する個人でなければならない。

(4) 代弁者は、(IRB の代弁者または会員としての役割を除き)治験、治験責任医師、または保護者の組織といかなる関係も持つてはならない。

ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS

e-CFR data is current as of January 17, 2017

Title 21 → Chapter I → Subchapter D → Part 312

Title 21: Food and Drugs

PART 312—INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION

Contents

Subpart A—General Provisions

- §312.1 Scope.
- §312.2 Applicability.
- §312.3 Definitions and interpretations.
- §312.6 Labeling of an investigational **new drug**.
- §312.7 Promotion of investigational drugs.
- §312.8 Charging for investigational drugs under an IND.
- §312.10 Waivers.

Subpart B—Investigational New Drug Application (IND)

- §312.20 Requirement for an IND.
- §312.21 Phases of an investigation.
- §312.22 General principles of the IND submission.
- §312.23 IND content and format.
- §312.30 Protocol amendments.
- §312.31 Information amendments.
- §312.32 IND safety reporting.
- §312.33 Annual reports.
- §312.38 Withdrawal of an IND.

Subpart C—Administrative Actions

- §312.40 General requirements for use of an investigational **new drug** in a clinical investigation.
- §312.41 Comment and advice on an IND.
- §312.42 Clinical holds and requests for modification.
- §312.44 Termination.
- §312.45 Inactive status.
- §312.47 Meetings.
- §312.48 Dispute resolution.

Subpart D—Responsibilities of Sponsors and Investigators

- §312.50 General responsibilities of sponsors.
- §312.52 Transfer of obligations to a contract research organization.
- §312.53 Selecting investigators and monitors.
- §312.54 Emergency research under §50.24 of this chapter.
- §312.55 Informing investigators.
- §312.56 Review of ongoing investigations.
- §312.57 Recordkeeping and record retention.
- §312.58 Inspection of sponsor's records and reports.
- §312.59 Disposition of unused supply of investigational drug.
- §312.60 General responsibilities of investigators.
- §312.61 Control of the investigational drug.
- §312.62 Investigator recordkeeping and record retention.
- §312.64 Investigator reports.
- §312.66 Assurance of IRB review.

- §312.68 Inspection of investigator's records and reports.
- §312.69 Handling of controlled substances.
- §312.70 Disqualification of a clinical investigator.

Subpart E—Drugs Intended to Treat Life-threatening and Severely-debilitating Illnesses

- §312.80 Purpose.
- §312.81 Scope.
- §312.82 Early consultation.
- §312.83 Treatment protocols.
- §312.84 Risk-benefit analysis in review of marketing applications for drugs to treat life-threatening and severely-debilitating illnesses.
- §312.85 Phase 4 studies.
- §312.86 Focused FDA regulatory research.
- §312.87 Active monitoring of conduct and evaluation of clinical trials.
- §312.88 Safeguards for patient safety.

Subpart F—Miscellaneous

- §312.110 Import and export requirements.
- §312.120 Foreign clinical studies not conducted under an IND.
- §312.130 Availability for public disclosure of data and information in an IND.
- §312.140 Address for correspondence.
- §312.145 Guidance documents.

Subpart G—Drugs for Investigational Use in Laboratory Research Animals or In Vitro Tests

- §312.160 Drugs for investigational use in laboratory research animals or in vitro tests.

Subpart H [Reserved]

Subpart I—Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use

- §312.300 General.
- §312.305 Requirements for all expanded access uses.
- §312.310 Individual patients, including for emergency use.
- §312.315 Intermediate-size patient populations.
- §312.320 Treatment IND or treatment protocol.

AUTHORITY: 21 U.S.C. 321, 331, 351, 352, 353, 355, 360bbb, 371; 42 U.S.C. 262.

SOURCE: 52 FR 8831, Mar. 19, 1987, unless otherwise noted.

EDITORIAL NOTE: Nomenclature changes to part 312 appear at 69 FR 13717, Mar. 24, 2004.

[↑ Back to Top](#)

Subpart A—General Provisions

[↑ Back to Top](#)

§312.1 Scope.

(a) This part contains procedures and requirements governing the use of investigational new drugs, including procedures and requirements for the submission to, and review by, the Food and Drug Administration of investigational **new drug** applications (IND's). An investigational **new drug** for which an IND is in effect in accordance with this part is exempt from the premarketing approval requirements that are otherwise applicable and may be shipped lawfully for the purpose of conducting clinical investigations of that drug.

(b) References in this part to regulations in the Code of Federal Regulations are to chapter I of title 21, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§312.2 Applicability.

(a) *Applicability.* Except as provided in this section, this part applies to all clinical investigations of products that are subject to section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act or to the licensing provisions of the Public Health

Service Act (58 Stat. 632, as amended (42 U.S.C. 201 *et seq.*)).

(b) *Exemptions.* (1) The clinical investigation of a drug product that is lawfully marketed in the United States is exempt from the requirements of this part if all the following apply:

(i) The investigation is not intended to be reported to FDA as a well-controlled study in support of a new indication for use nor intended to be used to support any other significant change in the labeling for the drug;

(ii) If the drug that is undergoing investigation is lawfully marketed as a prescription drug product, the investigation is not intended to support a significant change in the advertising for the product;

(iii) The investigation does not involve a route of administration or dosage level or use in a patient population or other factor that significantly increases the risks (or decreases the acceptability of the risks) associated with the use of the drug product;

(iv) The investigation is conducted in compliance with the requirements for institutional review set forth in part 56 and with the requirements for informed consent set forth in part 50; and

(v) The investigation is conducted in compliance with the requirements of §312.7.

(2)(i) A clinical investigation involving an in vitro diagnostic biological product listed in paragraph (b)(2)(ii) of this section is exempt from the requirements of this part if (a) it is intended to be used in a diagnostic procedure that confirms the diagnosis made by another, medically established, diagnostic product or procedure and (b) it is shipped in compliance with §312.160.

(ii) In accordance with paragraph (b)(2)(i) of this section, the following products are exempt from the requirements of this part: (a) blood grouping serum; (b) reagent red blood cells; and (c) anti-human globulin.

(3) A drug intended solely for tests in vitro or in laboratory research animals is exempt from the requirements of this part if shipped in accordance with §312.160.

(4) FDA will not accept an application for an investigation that is exempt under the provisions of paragraph (b)(1) of this section.

(5) A clinical investigation involving use of a placebo is exempt from the requirements of this part if the investigation does not otherwise require submission of an IND.

(6) A clinical investigation involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter is not exempt from the requirements of this part.

(c) *Bioavailability studies.* The applicability of this part to in vivo bioavailability studies in humans is subject to the provisions of §320.31.

(d) *Unlabeled indication.* This part does not apply to the use in the practice of medicine for an unlabeled indication of a **new drug** product approved under part 314 or of a licensed biological product.

(e) *Guidance.* FDA may, on its own initiative, issue guidance on the applicability of this part to particular investigational uses of drugs. On request, FDA will advise on the applicability of this part to a planned clinical investigation.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 61 FR 51529, Oct. 2, 1996; 64 FR 401, Jan. 5, 1999]

[↑ Back to Top](#)

§312.3 Definitions and interpretations.

(a) The definitions and interpretations of terms contained in section 201 of the Act apply to those terms when used in this part:

(b) The following definitions of terms also apply to this part:

Act means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (secs. 201-902, 52 Stat. 1040 *et seq.*, as amended (21 U.S.C. 301-392)).

Clinical investigation means any experiment in which a drug is administered or dispensed to, or used involving, one or more human subjects. For the purposes of this part, an experiment is any use of a drug except for the use of a marketed drug in the course of medical practice.

Contract research organization means a person that assumes, as an independent contractor with the sponsor, one or

more of the obligations of a sponsor, e.g., design of a protocol, selection or monitoring of investigations, evaluation of reports, and preparation of materials to be submitted to the Food and Drug Administration.

FDA means the Food and Drug Administration.

IND means an investigational **new drug** application. For purposes of this part, “IND” is synonymous with “Notice of Claimed Investigational Exemption for a **New Drug**.”

Independent ethics committee (IEC) means a review panel that is responsible for ensuring the protection of the rights, safety, and well-being of human subjects involved in a clinical investigation and is adequately constituted to provide assurance of that protection. An institutional review board (IRB), as defined in §56.102(g) of this chapter and subject to the requirements of part 56 of this chapter, is one type of IEC.

Investigational new drug means a **new drug** or biological drug that is used in a clinical investigation. The term also includes a biological product that is used in vitro for diagnostic purposes. The terms “investigational drug” and “investigational **new drug**” are deemed to be synonymous for purposes of this part.

Investigator means an individual who actually conducts a clinical investigation (*i.e.*, under whose immediate direction the drug is administered or dispensed to a subject). In the event an investigation is conducted by a team of individuals, the investigator is the responsible leader of the team. “Subinvestigator” includes any other individual member of that team.

Marketing application means an application for a **new drug** submitted under section 505(b) of the act or a biologics license application for a biological product submitted under the Public Health Service Act.

Sponsor means a person who takes responsibility for and initiates a clinical investigation. The sponsor may be an individual or pharmaceutical company, governmental agency, academic institution, private organization, or other organization. The sponsor does not actually conduct the investigation unless the sponsor is a sponsor-investigator. A person other than an individual that uses one or more of its own employees to conduct an investigation that it has initiated is a sponsor, not a sponsor-investigator, and the employees are investigators.

Sponsor-Investigator means an individual who both initiates and conducts an investigation, and under whose immediate direction the investigational drug is administered or dispensed. The term does not include any person other than an individual. The requirements applicable to a sponsor-investigator under this part include both those applicable to an investigator and a sponsor.

Subject means a human who participates in an investigation, either as a recipient of the investigational **new drug** or as a control. A subject may be a healthy human or a patient with a disease.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 64 FR 401, Jan. 5, 1999; 64 FR 56449, Oct. 20, 1999; 73 FR 22815, Apr. 28, 2008]

[↑ Back to Top](#)

§312.6 Labeling of an investigational **new drug**.

(a) The immediate package of an investigational **new drug** intended for human use shall bear a label with the statement “Caution: **New Drug**—Limited by Federal (or United States) law to investigational use.”

(b) The label or labeling of an investigational **new drug** shall not bear any statement that is false or misleading in any particular and shall not represent that the investigational **new drug** is safe or effective for the purposes for which it is being investigated.

(c) The appropriate FDA Center Director, according to the procedures set forth in §§201.26 or 610.68 of this chapter, may grant an exception or alternative to the provision in paragraph (a) of this section, to the extent that this provision is not explicitly required by statute, for specified lots, batches, or other units of a human drug product that is or will be included in the Strategic National Stockpile.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 72 FR 73599, Dec. 28, 2007]

[↑ Back to Top](#)

§312.7 Promotion of investigational drugs.

(a) *Promotion of an investigational new drug*. A sponsor or investigator, or any person acting on behalf of a sponsor or investigator, shall not represent in a promotional context that an investigational **new drug** is safe or effective for the purposes for which it is under investigation or otherwise promote the drug. This provision is not intended to restrict the full exchange of scientific information concerning the drug, including dissemination of scientific findings in scientific or lay media. Rather, its intent is to restrict promotional claims of safety or effectiveness of the drug for a use for which it is under investigation and to preclude commercialization of the drug before it is approved for commercial distribution.

(b) *Commercial distribution of an investigational new drug.* A sponsor or investigator shall not commercially distribute or test market an investigational **new drug**.

(c) *Prolonging an investigation.* A sponsor shall not unduly prolong an investigation after finding that the results of the investigation appear to establish sufficient data to support a marketing application.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 19476, May 22, 1987; 67 FR 9585, Mar. 4, 2002; 74 FR 40899, Aug. 13, 2009]

[↑ Back to Top](#)

§312.8 Charging for investigational drugs under an IND.

(a) *General criteria for charging.* (1) A sponsor must meet the applicable requirements in paragraph (b) of this section for charging in a clinical trial or paragraph (c) of this section for charging for expanded access to an investigational drug for treatment use under subpart I of this part, except that sponsors need not fulfill the requirements in this section to charge for an approved drug obtained from another entity not affiliated with the sponsor for use as part of the clinical trial evaluation (e.g., in a clinical trial of a new use of the approved drug, for use of the approved drug as an active control).

(2) A sponsor must justify the amount to be charged in accordance with paragraph (d) of this section.

(3) A sponsor must obtain prior written authorization from FDA to charge for an investigational drug.

(4) FDA will withdraw authorization to charge if it determines that charging is interfering with the development of a drug for marketing approval or that the criteria for the authorization are no longer being met.

(b) *Charging in a clinical trial—(1) Charging for a sponsor's drug.* A sponsor who wishes to charge for its investigational drug, including investigational use of its approved drug, must:

(i) Provide evidence that the drug has a potential clinical benefit that, if demonstrated in the clinical investigations, would provide a significant advantage over available products in the diagnosis, treatment, mitigation, or prevention of a disease or condition;

(ii) Demonstrate that the data to be obtained from the clinical trial would be essential to establishing that the drug is effective or safe for the purpose of obtaining initial approval of a drug, or would support a significant change in the labeling of an approved drug (e.g., new indication, inclusion of comparative safety information); and

(iii) Demonstrate that the clinical trial could not be conducted without charging because the cost of the drug is extraordinary to the sponsor. The cost may be extraordinary due to manufacturing complexity, scarcity of a natural resource, the large quantity of drug needed (e.g., due to the size or duration of the trial), or some combination of these or other extraordinary circumstances (e.g., resources available to a sponsor).

(2) *Duration of charging in a clinical trial.* Unless FDA specifies a shorter period, charging may continue for the length of the clinical trial.

(c) *Charging for expanded access to investigational drug for treatment use.* (1) A sponsor who wishes to charge for expanded access to an investigational drug for treatment use under subpart I of this part must provide reasonable assurance that charging will not interfere with developing the drug for marketing approval.

(2) For expanded access under §312.320 (treatment IND or treatment protocol), such assurance must include:

(i) Evidence of sufficient enrollment in any ongoing clinical trial(s) needed for marketing approval to reasonably assure FDA that the trial(s) will be successfully completed as planned;

(ii) Evidence of adequate progress in the development of the drug for marketing approval; and

(iii) Information submitted under the general investigational plan (§312.23(a)(3)(iv)) specifying the drug development milestones the sponsor plans to meet in the next year.

(3) The authorization to charge is limited to the number of patients authorized to receive the drug under the treatment use, if there is a limitation.

(4) Unless FDA specifies a shorter period, charging for expanded access to an investigational drug for treatment use under subpart I of this part may continue for 1 year from the time of FDA authorization. A sponsor may request that FDA reauthorize charging for additional periods.

(d) *Costs recoverable when charging for an investigational drug.* (1) A sponsor may recover only the direct costs of making its investigational drug available.

(i) Direct costs are costs incurred by a sponsor that can be specifically and exclusively attributed to providing the drug for the investigational use for which FDA has authorized cost recovery. Direct costs include costs per unit to manufacture the drug (e.g., raw materials, labor, and nonreusable supplies and equipment used to manufacture the quantity of drug needed for the use for which charging is authorized) or costs to acquire the drug from another manufacturing source, and direct costs to ship and handle (e.g., store) the drug.

(ii) Indirect costs include costs incurred primarily to produce the drug for commercial sale (e.g., costs for facilities and equipment used to manufacture the supply of investigational drug, but that are primarily intended to produce large quantities of drug for eventual commercial sale) and research and development, administrative, labor, or other costs that would be incurred even if the clinical trial or treatment use for which charging is authorized did not occur.

(2) For expanded access to an investigational drug for treatment use under §§312.315 (intermediate-size patient populations) and 312.320 (treatment IND or treatment protocol), in addition to the direct costs described in paragraph (d)(1) (i) of this section, a sponsor may recover the costs of monitoring the expanded access IND or protocol, complying with IND reporting requirements, and other administrative costs directly associated with the expanded access IND.

(3) To support its calculation for cost recovery, a sponsor must provide supporting documentation to show that the calculation is consistent with the requirements of paragraphs (d)(1) and, if applicable, (d)(2) of this section. The documentation must be accompanied by a statement that an independent certified public accountant has reviewed and approved the calculations.

[74 FR 40899, Aug. 13, 2009]

[↑ Back to Top](#)

§312.10 Waivers.

(a) A sponsor may request FDA to waive applicable requirement under this part. A waiver request may be submitted either in an IND or in an information amendment to an IND. In an emergency, a request may be made by telephone or other rapid communication means. A waiver request is required to contain at least one of the following:

- (1) An explanation why the sponsor's compliance with the requirement is unnecessary or cannot be achieved;
- (2) A description of an alternative submission or course of action that satisfies the purpose of the requirement; or
- (3) Other information justifying a waiver.

(b) FDA may grant a waiver if it finds that the sponsor's noncompliance would not pose a significant and unreasonable risk to human subjects of the investigation and that one of the following is met:

- (1) The sponsor's compliance with the requirement is unnecessary for the agency to evaluate the application, or compliance cannot be achieved;
- (2) The sponsor's proposed alternative satisfies the requirement; or
- (3) The applicant's submission otherwise justifies a waiver.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 67 FR 9585, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

Subpart B—Investigational **New Drug** Application (IND)

[↑ Back to Top](#)

§312.20 Requirement for an IND.

(a) A sponsor shall submit an IND to FDA if the sponsor intends to conduct a clinical investigation with an investigational **new drug** that is subject to §312.2(a).

(b) A sponsor shall not begin a clinical investigation subject to §312.2(a) until the investigation is subject to an IND which is in effect in accordance with §312.40.

(c) A sponsor shall submit a separate IND for any clinical investigation involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter. Such a clinical investigation is not permitted to proceed without the prior written authorization from FDA. FDA shall provide a written determination 30 days after FDA receives the IND or earlier.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 61 FR 51529, Oct. 2, 1996; 62 FR 32479, June 16, 1997]

[↑ Back to Top](#)

§312.21 Phases of an investigation.

An IND may be submitted for one or more phases of an investigation. The clinical investigation of a previously untested drug is generally divided into three phases. Although in general the phases are conducted sequentially, they may overlap. These three phases of an investigation are as follows:

(a) *Phase 1.* (1) Phase 1 includes the initial introduction of an investigational **new drug** into humans. Phase 1 studies are typically closely monitored and may be conducted in patients or normal volunteer subjects. These studies are designed to determine the metabolism and pharmacologic actions of the drug in humans, the side effects associated with increasing doses, and, if possible, to gain early evidence on effectiveness. During Phase 1, sufficient information about the drug's pharmacokinetics and pharmacological effects should be obtained to permit the design of well-controlled, scientifically valid, Phase 2 studies. The total number of subjects and patients included in Phase 1 studies varies with the drug, but is generally in the range of 20 to 80.

(2) Phase 1 studies also include studies of drug metabolism, structure-activity relationships, and mechanism of action in humans, as well as studies in which investigational drugs are used as research tools to explore biological phenomena or disease processes.

(b) *Phase 2.* Phase 2 includes the controlled clinical studies conducted to evaluate the effectiveness of the drug for a particular indication or indications in patients with the disease or condition under study and to determine the common short-term side effects and risks associated with the drug. Phase 2 studies are typically well controlled, closely monitored, and conducted in a relatively small number of patients, usually involving no more than several hundred subjects.

(c) *Phase 3.* Phase 3 studies are expanded controlled and uncontrolled trials. They are performed after preliminary evidence suggesting effectiveness of the drug has been obtained, and are intended to gather the additional information about effectiveness and safety that is needed to evaluate the overall benefit-risk relationship of the drug and to provide an adequate basis for physician labeling. Phase 3 studies usually include from several hundred to several thousand subjects.

[↑ Back to Top](#)

§312.22 General principles of the IND submission.

(a) FDA's primary objectives in reviewing an IND are, in all phases of the investigation, to assure the safety and rights of subjects, and, in Phase 2 and 3, to help assure that the quality of the scientific evaluation of drugs is adequate to permit an evaluation of the drug's effectiveness and safety. Therefore, although FDA's review of Phase 1 submissions will focus on assessing the safety of Phase 1 investigations, FDA's review of Phases 2 and 3 submissions will also include an assessment of the scientific quality of the clinical investigations and the likelihood that the investigations will yield data capable of meeting statutory standards for marketing approval.

(b) The amount of information on a particular drug that must be submitted in an IND to assure the accomplishment of the objectives described in paragraph (a) of this section depends upon such factors as the novelty of the drug, the extent to which it has been studied previously, the known or suspected risks, and the developmental phase of the drug.

(c) The central focus of the initial IND submission should be on the general investigational plan and the protocols for specific human studies. Subsequent amendments to the IND that contain new or revised protocols should build logically on previous submissions and should be supported by additional information, including the results of animal toxicology studies or other human studies as appropriate. Annual reports to the IND should serve as the focus for reporting the status of studies being conducted under the IND and should update the general investigational plan for the coming year.

(d) The IND format set forth in §312.23 should be followed routinely by sponsors in the interest of fostering an efficient review of applications. Sponsors are expected to exercise considerable discretion, however, regarding the content of information submitted in each section, depending upon the kind of drug being studied and the nature of the available information. Section 312.23 outlines the information needed for a commercially sponsored IND for a new molecular entity. A sponsor-investigator who uses, as a research tool, an investigational **new drug** that is already subject to a manufacturer's IND or marketing application should follow the same general format, but ordinarily may, if authorized by the manufacturer, refer to the manufacturer's IND or marketing application in providing the technical information supporting the proposed clinical investigation. A sponsor-investigator who uses an investigational drug not subject to a manufacturer's IND or marketing application is ordinarily required to submit all technical information supporting the IND, unless such information may be referenced from the scientific literature.

[↑ Back to Top](#)

§312.23 IND content and format.

(a) A sponsor who intends to conduct a clinical investigation subject to this part shall submit an "Investigational **New**

Drug Application" (IND) including, in the following order:

(1) *Cover sheet (Form FDA-1571)*. A cover sheet for the application containing the following:

(i) The name, address, and telephone number of the sponsor, the date of the application, and the name of the investigational **new drug**.

(ii) Identification of the phase or phases of the clinical investigation to be conducted.

(iii) A commitment not to begin clinical investigations until an IND covering the investigations is in effect.

(iv) A commitment that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set forth in part 56 will be responsible for the initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation and that the investigator will report to the IRB proposed changes in the research activity in accordance with the requirements of part 56.

(v) A commitment to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.

(vi) The name and title of the person responsible for monitoring the conduct and progress of the clinical investigations.

(vii) The name(s) and title(s) of the person(s) responsible under §312.32 for review and evaluation of information relevant to the safety of the drug.

(viii) If a sponsor has transferred any obligations for the conduct of any clinical study to a contract research organization, a statement containing the name and address of the contract research organization, identification of the clinical study, and a listing of the obligations transferred. If all obligations governing the conduct of the study have been transferred, a general statement of this transfer—in lieu of a listing of the specific obligations transferred—may be submitted.

(ix) The signature of the sponsor or the sponsor's authorized representative. If the person signing the application does not reside or have a place of business within the United States, the IND is required to contain the name and address of, and be countersigned by, an attorney, agent, or other authorized official who resides or maintains a place of business within the United States.

(2) *A table of contents*.

(3) *Introductory statement and general investigational plan*. (i) A brief introductory statement giving the name of the drug and all active ingredients, the drug's pharmacological class, the structural formula of the drug (if known), the formulation of the dosage form(s) to be used, the route of administration, and the broad objectives and planned duration of the proposed clinical investigation(s).

(ii) A brief summary of previous human experience with the drug, with reference to other IND's if pertinent, and to investigational or marketing experience in other countries that may be relevant to the safety of the proposed clinical investigation(s).

(iii) If the drug has been withdrawn from investigation or marketing in any country for any reason related to safety or effectiveness, identification of the country(ies) where the drug was withdrawn and the reasons for the withdrawal.

(iv) A brief description of the overall plan for investigating the drug product for the following year. The plan should include the following: (a) The rationale for the drug or the research study; (b) the indication(s) to be studied; (c) the general approach to be followed in evaluating the drug; (d) the kinds of clinical trials to be conducted in the first year following the submission (if plans are not developed for the entire year, the sponsor should so indicate); (e) the estimated number of patients to be given the drug in those studies; and (f) any risks of particular severity or seriousness anticipated on the basis of the toxicological data in animals or prior studies in humans with the drug or related drugs.

(4) [Reserved]

(5) *Investigator's brochure*. If required under §312.55, a copy of the investigator's brochure, containing the following information:

(i) A brief description of the drug substance and the formulation, including the structural formula, if known.

(ii) A summary of the pharmacological and toxicological effects of the drug in animals and, to the extent known, in humans.

(iii) A summary of the pharmacokinetics and biological disposition of the drug in animals and, if known, in humans.

(iv) A summary of information relating to safety and effectiveness in humans obtained from prior clinical studies. (Reprints of published articles on such studies may be appended when useful.)

(v) A description of possible risks and side effects to be anticipated on the basis of prior experience with the drug under investigation or with related drugs, and of precautions or special monitoring to be done as part of the investigational use of the drug.

(6) *Protocols.* (i) A protocol for each planned study. (Protocols for studies not submitted initially in the IND should be submitted in accordance with §312.30(a).) In general, protocols for Phase 1 studies may be less detailed and more flexible than protocols for Phase 2 and 3 studies. Phase 1 protocols should be directed primarily at providing an outline of the investigation—an estimate of the number of patients to be involved, a description of safety exclusions, and a description of the dosing plan including duration, dose, or method to be used in determining dose—and should specify in detail only those elements of the study that are critical to safety, such as necessary monitoring of vital signs and blood chemistries. Modifications of the experimental design of Phase 1 studies that do not affect critical safety assessments are required to be reported to FDA only in the annual report.

(ii) In Phases 2 and 3, detailed protocols describing all aspects of the study should be submitted. A protocol for a Phase 2 or 3 investigation should be designed in such a way that, if the sponsor anticipates that some deviation from the study design may become necessary as the investigation progresses, alternatives or contingencies to provide for such deviation are built into the protocols at the outset. For example, a protocol for a controlled short-term study might include a plan for an early crossover of nonresponders to an alternative therapy.

(iii) A protocol is required to contain the following, with the specific elements and detail of the protocol reflecting the above distinctions depending on the phase of study:

(a) A statement of the objectives and purpose of the study.

(b) The name and address and a statement of the qualifications (curriculum vitae or other statement of qualifications) of each investigator, and the name of each subinvestigator (e.g., research fellow, resident) working under the supervision of the investigator; the name and address of the research facilities to be used; and the name and address of each reviewing Institutional Review Board.

(c) The criteria for patient selection and for exclusion of patients and an estimate of the number of patients to be studied.

(d) A description of the design of the study, including the kind of control group to be used, if any, and a description of methods to be used to minimize bias on the part of subjects, investigators, and analysts.

(e) The method for determining the dose(s) to be administered, the planned maximum dosage, and the duration of individual patient exposure to the drug.

(f) A description of the observations and measurements to be made to fulfill the objectives of the study.

(g) A description of clinical procedures, laboratory tests, or other measures to be taken to monitor the effects of the drug in human subjects and to minimize risk.

(7) *Chemistry, manufacturing, and control information.* (i) As appropriate for the particular investigations covered by the IND, a section describing the composition, manufacture, and control of the drug substance and the drug product. Although in each phase of the investigation sufficient information is required to be submitted to assure the proper identification, quality, purity, and strength of the investigational drug, the amount of information needed to make that assurance will vary with the phase of the investigation, the proposed duration of the investigation, the dosage form, and the amount of information otherwise available. FDA recognizes that modifications to the method of preparation of the **new drug** substance and dosage form and changes in the dosage form itself are likely as the investigation progresses. Therefore, the emphasis in an initial Phase 1 submission should generally be placed on the identification and control of the raw materials and the **new drug** substance. Final specifications for the drug substance and drug product are not expected until the end of the investigational process.

(ii) It should be emphasized that the amount of information to be submitted depends upon the scope of the proposed clinical investigation. For example, although stability data are required in all phases of the IND to demonstrate that the **new drug** substance and drug product are within acceptable chemical and physical limits for the planned duration of the proposed clinical investigation, if very short-term tests are proposed, the supporting stability data can be correspondingly limited.

(iii) As drug development proceeds and as the scale or production is changed from the pilot-scale production appropriate for the limited initial clinical investigations to the larger-scale production needed for expanded clinical trials, the sponsor should submit information amendments to supplement the initial information submitted on the chemistry, manufacturing, and control processes with information appropriate to the expanded scope of the investigation.

(iv) Reflecting the distinctions described in this paragraph (a)(7), and based on the phase(s) to be studied, the submission is required to contain the following:

(a) *Drug substance.* A description of the drug substance, including its physical, chemical, or biological characteristics;

the name and address of its manufacturer; the general method of preparation of the drug substance; the acceptable limits and analytical methods used to assure the identity, strength, quality, and purity of the drug substance; and information sufficient to support stability of the drug substance during the toxicological studies and the planned clinical studies. Reference to the current edition of the United States Pharmacopeia—National Formulary may satisfy relevant requirements in this paragraph.

(b) *Drug product.* A list of all components, which may include reasonable alternatives for inactive compounds, used in the manufacture of the investigational drug product, including both those components intended to appear in the drug product and those which may not appear but which are used in the manufacturing process, and, where applicable, the quantitative composition of the investigational drug product, including any reasonable variations that may be expected during the investigational stage; the name and address of the drug product manufacturer; a brief general description of the manufacturing and packaging procedure as appropriate for the product; the acceptable limits and analytical methods used to assure the identity, strength, quality, and purity of the drug product; and information sufficient to assure the product's stability during the planned clinical studies. Reference to the current edition of the United States Pharmacopeia—National Formulary may satisfy certain requirements in this paragraph.

(c) A brief general description of the composition, manufacture, and control of any placebo used in a controlled clinical trial.

(d) *Labeling.* A copy of all labels and labeling to be provided to each investigator.

(e) *Environmental analysis requirements.* A claim for categorical exclusion under §25.30 or 25.31 or an environmental assessment under §25.40.

(8) *Pharmacology and toxicology information.* Adequate information about pharmacological and toxicological studies of the drug involving laboratory animals or in vitro, on the basis of which the sponsor has concluded that it is reasonably safe to conduct the proposed clinical investigations. The kind, duration, and scope of animal and other tests required varies with the duration and nature of the proposed clinical investigations. Guidance documents are available from FDA that describe ways in which these requirements may be met. Such information is required to include the identification and qualifications of the individuals who evaluated the results of such studies and concluded that it is reasonably safe to begin the proposed investigations and a statement of where the investigations were conducted and where the records are available for inspection. As drug development proceeds, the sponsor is required to submit informational amendments, as appropriate, with additional information pertinent to safety.

(i) *Pharmacology and drug disposition.* A section describing the pharmacological effects and mechanism(s) of action of the drug in animals, and information on the absorption, distribution, metabolism, and excretion of the drug, if known.

(ii) *Toxicology.* (a) An integrated summary of the toxicological effects of the drug in animals and in vitro. Depending on the nature of the drug and the phase of the investigation, the description is to include the results of acute, subacute, and chronic toxicity tests; tests of the drug's effects on reproduction and the developing fetus; any special toxicity test related to the drug's particular mode of administration or conditions of use (e.g., inhalation, dermal, or ocular toxicology); and any in vitro studies intended to evaluate drug toxicity.

(b) For each toxicology study that is intended primarily to support the safety of the proposed clinical investigation, a full tabulation of data suitable for detailed review.

(iii) For each nonclinical laboratory study subject to the good laboratory practice regulations under part 58, a statement that the study was conducted in compliance with the good laboratory practice regulations in part 58, or, if the study was not conducted in compliance with those regulations, a brief statement of the reason for the noncompliance.

(9) *Previous human experience with the investigational drug.* A summary of previous human experience known to the applicant, if any, with the investigational drug. The information is required to include the following:

(i) If the investigational drug has been investigated or marketed previously, either in the United States or other countries, detailed information about such experience that is relevant to the safety of the proposed investigation or to the investigation's rationale. If the drug has been the subject of controlled trials, detailed information on such trials that is relevant to an assessment of the drug's effectiveness for the proposed investigational use(s) should also be provided. Any published material that is relevant to the safety of the proposed investigation or to an assessment of the drug's effectiveness for its proposed investigational use should be provided in full. Published material that is less directly relevant may be supplied by a bibliography.

(ii) If the drug is a combination of drugs previously investigated or marketed, the information required under paragraph (a)(9)(i) of this section should be provided for each active drug component. However, if any component in such combination is subject to an approved marketing application or is otherwise lawfully marketed in the United States, the sponsor is not required to submit published material concerning that active drug component unless such material relates directly to the proposed investigational use (including publications relevant to component-component interaction).

(iii) If the drug has been marketed outside the United States, a list of the countries in which the drug has been marketed and a list of the countries in which the drug has been withdrawn from marketing for reasons potentially related to safety or effectiveness.

(10) *Additional information.* In certain applications, as described below, information on special topics may be needed. Such information shall be submitted in this section as follows:

(i) *Drug dependence and abuse potential.* If the drug is a psychotropic substance or otherwise has abuse potential, a section describing relevant clinical studies and experience and studies in test animals.

(ii) *Radioactive drugs.* If the drug is a radioactive drug, sufficient data from animal or human studies to allow a reasonable calculation of radiation-absorbed dose to the whole body and critical organs upon administration to a human subject. Phase 1 studies of radioactive drugs must include studies which will obtain sufficient data for dosimetry calculations.

(iii) *Pediatric studies.* Plans for assessing pediatric safety and effectiveness.

(iv) *Other information.* A brief statement of any other information that would aid evaluation of the proposed clinical investigations with respect to their safety or their design and potential as controlled clinical trials to support marketing of the drug.

(11) *Relevant information.* If requested by FDA, any other relevant information needed for review of the application.

(b) *Information previously submitted.* The sponsor ordinarily is not required to resubmit information previously submitted, but may incorporate the information by reference. A reference to information submitted previously must identify the file by name, reference number, volume, and page number where the information can be found. A reference to information submitted to the agency by a person other than the sponsor is required to contain a written statement that authorizes the reference and that is signed by the person who submitted the information.

(c) *Material in a foreign language.* The sponsor shall submit an accurate and complete English translation of each part of the IND that is not in English. The sponsor shall also submit a copy of each original literature publication for which an English translation is submitted.

(d) *Number of copies.* The sponsor shall submit an original and two copies of all submissions to the IND file, including the original submission and all amendments and reports.

(e) *Numbering of IND submissions.* Each submission relating to an IND is required to be numbered serially using a single, three-digit serial number. The initial IND is required to be numbered 000; each subsequent submission (e.g., amendment, report, or correspondence) is required to be numbered chronologically in sequence.

(f) *Identification of exception from informed consent.* If the investigation involves an exception from informed consent under §50.24 of this chapter, the sponsor shall prominently identify on the cover sheet that the investigation is subject to the requirements in §50.24 of this chapter.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 53 FR 1918, Jan. 25, 1988; 61 FR 51529, Oct. 2, 1996; 62 FR 40599, July 29, 1997; 63 FR 66669, Dec. 2, 1998; 65 FR 56479, Sept. 19, 2000; 67 FR 9585, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.30 Protocol amendments.

Once an IND is in effect, a sponsor shall amend it as needed to ensure that the clinical investigations are conducted according to protocols included in the application. This section sets forth the provisions under which new protocols may be submitted and changes in previously submitted protocols may be made. Whenever a sponsor intends to conduct a clinical investigation with an exception from informed consent for emergency research as set forth in §50.24 of this chapter, the sponsor shall submit a separate IND for such investigation.

(a) *New protocol.* Whenever a sponsor intends to conduct a study that is not covered by a protocol already contained in the IND, the sponsor shall submit to FDA a protocol amendment containing the protocol for the study. Such study may begin provided two conditions are met: (1) The sponsor has submitted the protocol to FDA for its review; and (2) the protocol has been approved by the Institutional Review Board (IRB) with responsibility for review and approval of the study in accordance with the requirements of part 56. The sponsor may comply with these two conditions in either order.

(b) *Changes in a protocol.* (1) A sponsor shall submit a protocol amendment describing any change in a Phase 1 protocol that significantly affects the safety of subjects or any change in a Phase 2 or 3 protocol that significantly affects the safety of subjects, the scope of the investigation, or the scientific quality of the study. Examples of changes requiring an amendment under this paragraph include:

(i) Any increase in drug dosage or duration of exposure of individual subjects to the drug beyond that in the current protocol, or any significant increase in the number of subjects under study.

(ii) Any significant change in the design of a protocol (such as the addition or dropping of a control group).

(iii) The addition of a new test or procedure that is intended to improve monitoring for, or reduce the risk of, a side effect or adverse event; or the dropping of a test intended to monitor safety.

(2)(i) A protocol change under paragraph (b)(1) of this section may be made provided two conditions are met:

(a) The sponsor has submitted the change to FDA for its review; and

(b) The change has been approved by the IRB with responsibility for review and approval of the study. The sponsor may comply with these two conditions in either order.

(ii) Notwithstanding paragraph (b)(2)(i) of this section, a protocol change intended to eliminate an apparent immediate hazard to subjects may be implemented immediately provided FDA is subsequently notified by protocol amendment and the reviewing IRB is notified in accordance with §56.104(c).

(c) *New investigator.* A sponsor shall submit a protocol amendment when a new investigator is added to carry out a previously submitted protocol, except that a protocol amendment is not required when a licensed practitioner is added in the case of a treatment protocol under §312.315 or §312.320. Once the investigator is added to the study, the investigational drug may be shipped to the investigator and the investigator may begin participating in the study. The sponsor shall notify FDA of the new investigator within 30 days of the investigator being added.

(d) *Content and format.* A protocol amendment is required to be prominently identified as such (*i.e.*, “Protocol Amendment: New Protocol”, “Protocol Amendment: Change in Protocol”, or “Protocol Amendment: New Investigator”), and to contain the following:

(1)(i) In the case of a new protocol, a copy of the new protocol and a brief description of the most clinically significant differences between it and previous protocols.

(ii) In the case of a change in protocol, a brief description of the change and reference (date and number) to the submission that contained the protocol.

(iii) In the case of a new investigator, the investigator's name, the qualifications to conduct the investigation, reference to the previously submitted protocol, and all additional information about the investigator's study as is required under §312.23(a)(6)(iii)(b).

(2) Reference, if necessary, to specific technical information in the IND or in a concurrently submitted information amendment to the IND that the sponsor relies on to support any clinically significant change in the new or amended protocol. If the reference is made to supporting information already in the IND, the sponsor shall identify by name, reference number, volume, and page number the location of the information.

(3) If the sponsor desires FDA to comment on the submission, a request for such comment and the specific questions FDA's response should address.

(e) *When submitted.* A sponsor shall submit a protocol amendment for a new protocol or a change in protocol before its implementation. Protocol amendments to add a new investigator or to provide additional information about investigators may be grouped and submitted at 30-day intervals. When several submissions of new protocols or protocol changes are anticipated during a short period, the sponsor is encouraged, to the extent feasible, to include these all in a single submission.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 53 FR 1918, Jan. 25, 1988; 61 FR 51530, Oct. 2, 1996; 67 FR 9585, Mar. 4, 2002; 74 FR 40942, Aug. 13, 2009]

[↑ Back to Top](#)

§312.31 Information amendments.

(a) *Requirement for information amendment.* A sponsor shall report in an information amendment essential information on the IND that is not within the scope of a protocol amendment, IND safety reports, or annual report. Examples of information requiring an information amendment include:

(1) New toxicology, chemistry, or other technical information; or

(2) A report regarding the discontinuance of a clinical investigation.

(b) *Content and format of an information amendment.* An information amendment is required to bear prominent identification of its contents (e.g., “Information Amendment: Chemistry, Manufacturing, and Control”, “Information Amendment: Pharmacology-Toxicology”, “Information Amendment: Clinical”), and to contain the following:

- (1) A statement of the nature and purpose of the amendment.
- (2) An organized submission of the data in a format appropriate for scientific review.
- (3) If the sponsor desires FDA to comment on an information amendment, a request for such comment.

(c) *When submitted.* Information amendments to the IND should be submitted as necessary but, to the extent feasible, not more than every 30 days.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 53 FR 1918, Jan. 25, 1988; 67 FR 9585, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.32 IND safety reporting.

(a) *Definitions.* The following definitions of terms apply to this section:

Adverse event means any untoward medical occurrence associated with the use of a drug in humans, whether or not considered drug related.

Life-threatening adverse event or life-threatening suspected adverse reaction. An adverse event or suspected adverse reaction is considered “life-threatening” if, in the view of either the investigator or sponsor, its occurrence places the patient or subject at immediate risk of death. It does not include an adverse event or suspected adverse reaction that, had it occurred in a more severe form, might have caused death.

Serious adverse event or serious suspected adverse reaction. An adverse event or suspected adverse reaction is considered “serious” if, in the view of either the investigator or sponsor, it results in any of the following outcomes: Death, a life-threatening adverse event, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, or a congenital anomaly/birth defect. Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalization may be considered serious when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the patient or subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition. Examples of such medical events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in inpatient hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse.

Suspected adverse reaction means any adverse event for which there is a reasonable possibility that the drug caused the adverse event. For the purposes of IND safety reporting, “reasonable possibility” means there is evidence to suggest a causal relationship between the drug and the adverse event. Suspected adverse reaction implies a lesser degree of certainty about causality than adverse reaction, which means any adverse event caused by a drug.

Unexpected adverse event or unexpected suspected adverse reaction. An adverse event or suspected adverse reaction is considered “unexpected” if it is not listed in the investigator brochure or is not listed at the specificity or severity that has been observed; or, if an investigator brochure is not required or available, is not consistent with the risk information described in the general investigational plan or elsewhere in the current application, as amended. For example, under this definition, hepatic necrosis would be unexpected (by virtue of greater severity) if the investigator brochure referred only to elevated hepatic enzymes or hepatitis. Similarly, cerebral thromboembolism and cerebral vasculitis would be unexpected (by virtue of greater specificity) if the investigator brochure listed only cerebral vascular accidents. “Unexpected,” as used in this definition, also refers to adverse events or suspected adverse reactions that are mentioned in the investigator brochure as occurring with a class of drugs or as anticipated from the pharmacological properties of the drug, but are not specifically mentioned as occurring with the particular drug under investigation.

(b) *Review of safety information.* The sponsor must promptly review all information relevant to the safety of the drug obtained or otherwise received by the sponsor from foreign or domestic sources, including information derived from any clinical or epidemiological investigations, animal or in vitro studies, reports in the scientific literature, and unpublished scientific papers, as well as reports from foreign regulatory authorities and reports of foreign commercial marketing experience for drugs that are not marketed in the United States.

(c)(1) *IND safety reports.* The sponsor must notify FDA and all participating investigators (i.e., all investigators to whom the sponsor is providing drug under its INDs or under any investigator’s IND) in an IND safety report of potential serious risks, from clinical trials or any other source, as soon as possible, but in no case later than 15 calendar days after the sponsor determines that the information qualifies for reporting under paragraph (c)(1)(i), (c)(1)(ii), (c)(1)(iii), or (c)(1)(iv) of this section. In each IND safety report, the sponsor must identify all IND safety reports previously submitted to FDA concerning a similar suspected adverse reaction, and must analyze the significance of the suspected adverse reaction in light of previous,

similar reports or any other relevant information.

(i) *Serious and unexpected suspected adverse reaction.* The sponsor must report any suspected adverse reaction that is both serious and unexpected. The sponsor must report an adverse event as a suspected adverse reaction only if there is evidence to suggest a causal relationship between the drug and the adverse event, such as:

(A) A single occurrence of an event that is uncommon and known to be strongly associated with drug exposure (e.g., angioedema, hepatic injury, Stevens-Johnson Syndrome);

(B) One or more occurrences of an event that is not commonly associated with drug exposure, but is otherwise uncommon in the population exposed to the drug (e.g., tendon rupture);

(C) An aggregate analysis of specific events observed in a clinical trial (such as known consequences of the underlying disease or condition under investigation or other events that commonly occur in the study population independent of drug therapy) that indicates those events occur more frequently in the drug treatment group than in a concurrent or historical control group.

(ii) *Findings from other studies.* The sponsor must report any findings from epidemiological studies, pooled analysis of multiple studies, or clinical studies (other than those reported under paragraph (c)(1)(i) of this section), whether or not conducted under an IND, and whether or not conducted by the sponsor, that suggest a significant risk in humans exposed to the drug. Ordinarily, such a finding would result in a safety-related change in the protocol, informed consent, investigator brochure (excluding routine updates of these documents), or other aspects of the overall conduct of the clinical investigation.

(iii) *Findings from animal or in vitro testing.* The sponsor must report any findings from animal or in vitro testing, whether or not conducted by the sponsor, that suggest a significant risk in humans exposed to the drug, such as reports of mutagenicity, teratogenicity, or carcinogenicity, or reports of significant organ toxicity at or near the expected human exposure. Ordinarily, any such findings would result in a safety-related change in the protocol, informed consent, investigator brochure (excluding routine updates of these documents), or other aspects of the overall conduct of the clinical investigation.

(iv) *Increased rate of occurrence of serious suspected adverse reactions.* The sponsor must report any clinically important increase in the rate of a serious suspected adverse reaction over that listed in the protocol or investigator brochure.

(v) *Submission of IND safety reports.* The sponsor must submit each IND safety report in a narrative format or on FDA Form 3500A or in an electronic format that FDA can process, review, and archive. FDA will periodically issue guidance on how to provide the electronic submission (e.g., method of transmission, media, file formats, preparation and organization of files). The sponsor may submit foreign suspected adverse reactions on a Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) I Form instead of a FDA Form 3500A. Reports of overall findings or pooled analyses from published and unpublished in vitro, animal, epidemiological, or clinical studies must be submitted in a narrative format. Each notification to FDA must bear prominent identification of its contents, i.e., "IND Safety Report," and must be transmitted to the review division in the Center for Drug Evaluation and Research or in the Center for Biologics Evaluation and Research that has responsibility for review of the IND. Upon request from FDA, the sponsor must submit to FDA any additional data or information that the agency deems necessary, as soon as possible, but in no case later than 15 calendar days after receiving the request.

(2) *Unexpected fatal or life-threatening suspected adverse reaction reports.* The sponsor must also notify FDA of any unexpected fatal or life-threatening suspected adverse reaction as soon as possible but in no case later than 7 calendar days after the sponsor's initial receipt of the information.

(3) *Reporting format or frequency.* FDA may require a sponsor to submit IND safety reports in a format or at a frequency different than that required under this paragraph. The sponsor may also propose and adopt a different reporting format or frequency if the change is agreed to in advance by the director of the FDA review division that has responsibility for review of the IND.

(4) *Investigations of marketed drugs.* A sponsor of a clinical study of a drug marketed or approved in the United States that is conducted under an IND is required to submit IND safety reports for suspected adverse reactions that are observed in the clinical study, at domestic or foreign study sites. The sponsor must also submit safety information from the clinical study as prescribed by the postmarketing safety reporting requirements (e.g., §§310.305, 314.80, and 600.80 of this chapter).

(5) *Reporting study endpoints.* Study endpoints (e.g., mortality or major morbidity) must be reported to FDA by the sponsor as described in the protocol and ordinarily would not be reported under paragraph (c) of this section. However, if a serious and unexpected adverse event occurs for which there is evidence suggesting a causal relationship between the drug and the event (e.g., death from anaphylaxis), the event must be reported under §312.32(c)(1)(i) as a serious and unexpected suspected adverse reaction even if it is a component of the study endpoint (e.g., all-cause mortality).

(d) *Followup.* (1) The sponsor must promptly investigate all safety information it receives.

(2) Relevant followup information to an IND safety report must be submitted as soon as the information is available and must be identified as such, i.e., "Followup IND Safety Report."

(3) If the results of a sponsor's investigation show that an adverse event not initially determined to be reportable under paragraph (c) of this section is so reportable, the sponsor must report such suspected adverse reaction in an IND safety report as soon as possible, but in no case later than 15 calendar days after the determination is made.

(e) *Disclaimer.* A safety report or other information submitted by a sponsor under this part (and any release by FDA of that report or information) does not necessarily reflect a conclusion by the sponsor or FDA that the report or information constitutes an admission that the drug caused or contributed to an adverse event. A sponsor need not admit, and may deny, that the report or information submitted by the sponsor constitutes an admission that the drug caused or contributed to an adverse event.

[75 FR 59961, Sept. 29, 2010]

[↑ Back to Top](#)

§312.33 Annual reports.

A sponsor shall within 60 days of the anniversary date that the IND went into effect, submit a brief report of the progress of the investigation that includes:

(a) *Individual study information.* A brief summary of the status of each study in progress and each study completed during the previous year. The summary is required to include the following information for each study:

(1) The title of the study (with any appropriate study identifiers such as protocol number), its purpose, a brief statement identifying the patient population, and a statement as to whether the study is completed.

(2) The total number of subjects initially planned for inclusion in the study; the number entered into the study to date, tabulated by age group, gender, and race; the number whose participation in the study was completed as planned; and the number who dropped out of the study for any reason.

(3) If the study has been completed, or if interim results are known, a brief description of any available study results.

(b) *Summary information.* Information obtained during the previous year's clinical and nonclinical investigations, including:

(1) A narrative or tabular summary showing the most frequent and most serious adverse experiences by body system.

(2) A summary of all IND safety reports submitted during the past year.

(3) A list of subjects who died during participation in the investigation, with the cause of death for each subject.

(4) A list of subjects who dropped out during the course of the investigation in association with any adverse experience, whether or not thought to be drug related.

(5) A brief description of what, if anything, was obtained that is pertinent to an understanding of the drug's actions, including, for example, information about dose response, information from controlled trials, and information about bioavailability.

(6) A list of the preclinical studies (including animal studies) completed or in progress during the past year and a summary of the major preclinical findings.

(7) A summary of any significant manufacturing or microbiological changes made during the past year.

(c) A description of the general investigational plan for the coming year to replace that submitted 1 year earlier. The general investigational plan shall contain the information required under §312.23(a)(3)(iv).

(d) If the investigator brochure has been revised, a description of the revision and a copy of the new brochure.

(e) A description of any significant Phase 1 protocol modifications made during the previous year and not previously reported to the IND in a protocol amendment.

(f) A brief summary of significant foreign marketing developments with the drug during the past year, such as approval of marketing in any country or withdrawal or suspension from marketing in any country.

(g) If desired by the sponsor, a log of any outstanding business with respect to the IND for which the sponsor requests or expects a reply, comment, or meeting.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 63 FR 6862, Feb. 11, 1998; 67 FR 9585, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.38 Withdrawal of an IND.

(a) At any time a sponsor may withdraw an effective IND without prejudice.

(b) If an IND is withdrawn, FDA shall be so notified, all clinical investigations conducted under the IND shall be ended, all current investigators notified, and all stocks of the drug returned to the sponsor or otherwise disposed of at the request of the sponsor in accordance with §312.59.

(c) If an IND is withdrawn because of a safety reason, the sponsor shall promptly so inform FDA, all participating investigators, and all reviewing Institutional Review Boards, together with the reasons for such withdrawal.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

Subpart C—Administrative Actions

[↑ Back to Top](#)

§312.40 General requirements for use of an investigational **new drug in a clinical investigation.**

(a) An investigational **new drug** may be used in a clinical investigation if the following conditions are met:

(1) The sponsor of the investigation submits an IND for the drug to FDA; the IND is in effect under paragraph (b) of this section; and the sponsor complies with all applicable requirements in this part and parts 50 and 56 with respect to the conduct of the clinical investigations; and

(2) Each participating investigator conducts his or her investigation in compliance with the requirements of this part and parts 50 and 56.

(b) An IND goes into effect:

(1) Thirty days after FDA receives the IND, unless FDA notifies the sponsor that the investigations described in the IND are subject to a clinical hold under §312.42; or

(2) On earlier notification by FDA that the clinical investigations in the IND may begin. FDA will notify the sponsor in writing of the date it receives the IND.

(c) A sponsor may ship an investigational **new drug** to investigators named in the IND:

(1) Thirty days after FDA receives the IND; or

(2) On earlier FDA authorization to ship the drug.

(d) An investigator may not administer an investigational **new drug** to human subjects until the IND goes into effect under paragraph (b) of this section.

[↑ Back to Top](#)

§312.41 Comment and advice on an IND.

(a) FDA may at any time during the course of the investigation communicate with the sponsor orally or in writing about deficiencies in the IND or about FDA's need for more data or information.

(b) On the sponsor's request, FDA will provide advice on specific matters relating to an IND. Examples of such advice may include advice on the adequacy of technical data to support an investigational plan, on the design of a clinical trial, and on whether proposed investigations are likely to produce the data and information that is needed to meet requirements for a marketing application.

(c) Unless the communication is accompanied by a clinical hold order under §312.42, FDA communications with a sponsor under this section are solely advisory and do not require any modification in the planned or ongoing clinical investigations or response to the agency.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.42 Clinical holds and requests for modification.

(a) *General.* A clinical hold is an order issued by FDA to the sponsor to delay a proposed clinical investigation or to suspend an ongoing investigation. The clinical hold order may apply to one or more of the investigations covered by an IND. When a proposed study is placed on clinical hold, subjects may not be given the investigational drug. When an ongoing study is placed on clinical hold, no new subjects may be recruited to the study and placed on the investigational drug; patients already in the study should be taken off therapy involving the investigational drug unless specifically permitted by FDA in the interest of patient safety.

(b) *Grounds for imposition of clinical hold—(1) Clinical hold of a Phase 1 study under an IND.* FDA may place a proposed or ongoing Phase 1 investigation on clinical hold if it finds that:

(i) Human subjects are or would be exposed to an unreasonable and significant risk of illness or injury;

(ii) The clinical investigators named in the IND are not qualified by reason of their scientific training and experience to conduct the investigation described in the IND;

(iii) The investigator brochure is misleading, erroneous, or materially incomplete; or

(iv) The IND does not contain sufficient information required under §312.23 to assess the risks to subjects of the proposed studies.

(v) The IND is for the study of an investigational drug intended to treat a life-threatening disease or condition that affects both genders, and men or women with reproductive potential who have the disease or condition being studied are excluded from eligibility because of a risk or potential risk from use of the investigational drug of reproductive toxicity (*i.e.*, affecting reproductive organs) or developmental toxicity (*i.e.*, affecting potential offspring). The phrase “women with reproductive potential” does not include pregnant women. For purposes of this paragraph, “life-threatening illnesses or diseases” are defined as “diseases or conditions where the likelihood of death is high unless the course of the disease is interrupted.” The clinical hold would not apply under this paragraph to clinical studies conducted:

(A) Under special circumstances, such as studies pertinent only to one gender (e.g., studies evaluating the excretion of a drug in semen or the effects on menstrual function);

(B) Only in men or women, as long as a study that does not exclude members of the other gender with reproductive potential is being conducted concurrently, has been conducted, or will take place within a reasonable time agreed upon by the agency; or

(C) Only in subjects who do not suffer from the disease or condition for which the drug is being studied.

(2) *Clinical hold of a Phase 2 or 3 study under an IND.* FDA may place a proposed or ongoing Phase 2 or 3 investigation on clinical hold if it finds that:

(i) Any of the conditions in paragraphs (b)(1)(i) through (b)(1)(v) of this section apply; or

(ii) The plan or protocol for the investigation is clearly deficient in design to meet its stated objectives.

(3) *Clinical hold of an expanded access IND or expanded access protocol.* FDA may place an expanded access IND or expanded access protocol on clinical hold under the following conditions:

(i) *Final use.* FDA may place a proposed expanded access IND or treatment use protocol on clinical hold if it is determined that:

(A) The pertinent criteria in subpart I of this part for permitting the expanded access use to begin are not satisfied; or

(B) The expanded access IND or expanded access protocol does not comply with the requirements for expanded access submissions in subpart I of this part.

(ii) *Ongoing use.* FDA may place an ongoing expanded access IND or expanded access protocol on clinical hold if it is determined that the pertinent criteria in subpart I of this part for permitting the expanded access are no longer satisfied.

(4) *Clinical hold of any study that is not designed to be adequate and well-controlled.* FDA may place a proposed or ongoing investigation that is not designed to be adequate and well-controlled on clinical hold if it finds that:

(i) Any of the conditions in paragraph (b)(1) or (b)(2) of this section apply; or

(ii) There is reasonable evidence the investigation that is not designed to be adequate and well-controlled is impeding

enrollment in, or otherwise interfering with the conduct or completion of, a study that is designed to be an adequate and well-controlled investigation of the same or another investigational drug; or

(iii) Insufficient quantities of the investigational drug exist to adequately conduct both the investigation that is not designed to be adequate and well-controlled and the investigations that are designed to be adequate and well-controlled; or

(iv) The drug has been studied in one or more adequate and well-controlled investigations that strongly suggest lack of effectiveness; or

(v) Another drug under investigation or approved for the same indication and available to the same patient population has demonstrated a better potential benefit/risk balance; or

(vi) The drug has received marketing approval for the same indication in the same patient population; or

(vii) The sponsor of the study that is designed to be an adequate and well-controlled investigation is not actively pursuing marketing approval of the investigational drug with due diligence; or

(viii) The Commissioner determines that it would not be in the public interest for the study to be conducted or continued. FDA ordinarily intends that clinical holds under paragraphs (b)(4)(ii), (b)(4)(iii) and (b)(4)(v) of this section would only apply to additional enrollment in nonconcurrently controlled trials rather than eliminating continued access to individuals already receiving the investigational drug.

(5) *Clinical hold of any investigation involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter.* FDA may place a proposed or ongoing investigation involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter on clinical hold if it is determined that:

(i) Any of the conditions in paragraphs (b)(1) or (b)(2) of this section apply; or

(ii) The pertinent criteria in §50.24 of this chapter for such an investigation to begin or continue are not submitted or not satisfied.

(6) *Clinical hold of any investigation involving an exception from informed consent under §50.23(d) of this chapter.* FDA may place a proposed or ongoing investigation involving an exception from informed consent under §50.23(d) of this chapter on clinical hold if it is determined that:

(i) Any of the conditions in paragraphs (b)(1) or (b)(2) of this section apply; or

(ii) A determination by the President to waive the prior consent requirement for the administration of an investigational **new drug** has not been made.

(c) *Discussion of deficiency.* Whenever FDA concludes that a deficiency exists in a clinical investigation that may be grounds for the imposition of clinical hold FDA will, unless patients are exposed to immediate and serious risk, attempt to discuss and satisfactorily resolve the matter with the sponsor before issuing the clinical hold order.

(d) *Imposition of clinical hold.* The clinical hold order may be made by telephone or other means of rapid communication or in writing. The clinical hold order will identify the studies under the IND to which the hold applies, and will briefly explain the basis for the action. The clinical hold order will be made by or on behalf of the Division Director with responsibility for review of the IND. As soon as possible, and no more than 30 days after imposition of the clinical hold, the Division Director will provide the sponsor a written explanation of the basis for the hold.

(e) *Resumption of clinical investigations.* An investigation may only resume after FDA (usually the Division Director, or the Director's designee, with responsibility for review of the IND) has notified the sponsor that the investigation may proceed. Resumption of the affected investigation(s) will be authorized when the sponsor corrects the deficiency(ies) previously cited or otherwise satisfies the agency that the investigation(s) can proceed. FDA may notify a sponsor of its determination regarding the clinical hold by telephone or other means of rapid communication. If a sponsor of an IND that has been placed on clinical hold requests in writing that the clinical hold be removed and submits a complete response to the issue(s) identified in the clinical hold order, FDA shall respond in writing to the sponsor within 30-calendar days of receipt of the request and the complete response. FDA's response will either remove or maintain the clinical hold, and will state the reasons for such determination. Notwithstanding the 30-calendar day response time, a sponsor may not proceed with a clinical trial on which a clinical hold has been imposed until the sponsor has been notified by FDA that the hold has been lifted.

(f) *Appeal.* If the sponsor disagrees with the reasons cited for the clinical hold, the sponsor may request reconsideration of the decision in accordance with §312.48.

(g) *Conversion of IND on clinical hold to inactive status.* If all investigations covered by an IND remain on clinical hold for 1 year or more, the IND may be placed on inactive status by FDA under §312.45.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 19477, May 22, 1987; 57 FR 13249, Apr. 15, 1992; 61 FR 51530, Oct. 2, 1996; 63 FR 68678, Dec. 14, 1998; 64 FR 54189, Oct. 5, 1999; 65 FR 34971, June 1, 2000; 74 FR 40942, Aug. 13, 2009]

[↑ Back to Top](#)

§312.44 Termination.

(a) *General.* This section describes the procedures under which FDA may terminate an IND. If an IND is terminated, the sponsor shall end all clinical investigations conducted under the IND and recall or otherwise provide for the disposition of all unused supplies of the drug. A termination action may be based on deficiencies in the IND or in the conduct of an investigation under an IND. Except as provided in paragraph (d) of this section, a termination shall be preceded by a proposal to terminate by FDA and an opportunity for the sponsor to respond. FDA will, in general, only initiate an action under this section after first attempting to resolve differences informally or, when appropriate, through the clinical hold procedures described in §312.42.

(b) *Grounds for termination—(1) Phase 1.* FDA may propose to terminate an IND during Phase 1 if it finds that:

(i) Human subjects would be exposed to an unreasonable and significant risk of illness or injury.

(ii) The IND does not contain sufficient information required under §312.23 to assess the safety to subjects of the clinical investigations.

(iii) The methods, facilities, and controls used for the manufacturing, processing, and packing of the investigational drug are inadequate to establish and maintain appropriate standards of identity, strength, quality, and purity as needed for subject safety.

(iv) The clinical investigations are being conducted in a manner substantially different than that described in the protocols submitted in the IND.

(v) The drug is being promoted or distributed for commercial purposes not justified by the requirements of the investigation or permitted by §312.7.

(vi) The IND, or any amendment or report to the IND, contains an untrue statement of a material fact or omits material information required by this part.

(vii) The sponsor fails promptly to investigate and inform the Food and Drug Administration and all investigators of serious and unexpected adverse experiences in accordance with §312.32 or fails to make any other report required under this part.

(viii) The sponsor fails to submit an accurate annual report of the investigations in accordance with §312.33.

(ix) The sponsor fails to comply with any other applicable requirement of this part, part 50, or part 56.

(x) The IND has remained on inactive status for 5 years or more.

(xi) The sponsor fails to delay a proposed investigation under the IND or to suspend an ongoing investigation that has been placed on clinical hold under §312.42(b)(4).

(2) *Phase 2 or 3.* FDA may propose to terminate an IND during Phase 2 or Phase 3 if FDA finds that:

(i) Any of the conditions in paragraphs (b)(1)(i) through (b)(1)(xi) of this section apply; or

(ii) The investigational plan or protocol(s) is not reasonable as a bona fide scientific plan to determine whether or not the drug is safe and effective for use; or

(iii) There is convincing evidence that the drug is not effective for the purpose for which it is being investigated.

(3) FDA may propose to terminate a treatment IND if it finds that:

(i) Any of the conditions in paragraphs (b)(1)(i) through (x) of this section apply; or

(ii) Any of the conditions in §312.42(b)(3) apply.

(c) *Opportunity for sponsor response.* (1) If FDA proposes to terminate an IND, FDA will notify the sponsor in writing, and invite correction or explanation within a period of 30 days.

(2) On such notification, the sponsor may provide a written explanation or correction or may request a conference with FDA to provide the requested explanation or correction. If the sponsor does not respond to the notification within the

allocated time, the IND shall be terminated.

(3) If the sponsor responds but FDA does not accept the explanation or correction submitted, FDA shall inform the sponsor in writing of the reason for the nonacceptance and provide the sponsor with an opportunity for a regulatory hearing before FDA under part 16 on the question of whether the IND should be terminated. The sponsor's request for a regulatory hearing must be made within 10 days of the sponsor's receipt of FDA's notification of nonacceptance.

(d) *Immediate termination of IND.* Notwithstanding paragraphs (a) through (c) of this section, if at any time FDA concludes that continuation of the investigation presents an immediate and substantial danger to the health of individuals, the agency shall immediately, by written notice to the sponsor from the Director of the Center for Drug Evaluation and Research or the Director of the Center for Biologics Evaluation and Research, terminate the IND. An IND so terminated is subject to reinstatement by the Director on the basis of additional submissions that eliminate such danger. If an IND is terminated under this paragraph, the agency will afford the sponsor an opportunity for a regulatory hearing under part 16 on the question of whether the IND should be reinstated.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 55 FR 11579, Mar. 29, 1990; 57 FR 13249, Apr. 15, 1992; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.45 Inactive status.

(a) If no subjects are entered into clinical studies for a period of 2 years or more under an IND, or if all investigations under an IND remain on clinical hold for 1 year or more, the IND may be placed by FDA on inactive status. This action may be taken by FDA either on request of the sponsor or on FDA's own initiative. If FDA seeks to act on its own initiative under this section, it shall first notify the sponsor in writing of the proposed inactive status. Upon receipt of such notification, the sponsor shall have 30 days to respond as to why the IND should continue to remain active.

(b) If an IND is placed on inactive status, all investigators shall be so notified and all stocks of the drug shall be returned or otherwise disposed of in accordance with §312.59.

(c) A sponsor is not required to submit annual reports to an IND on inactive status. An inactive IND is, however, still in effect for purposes of the public disclosure of data and information under §312.130.

(d) A sponsor who intends to resume clinical investigation under an IND placed on inactive status shall submit a protocol amendment under §312.30 containing the proposed general investigational plan for the coming year and appropriate protocols. If the protocol amendment relies on information previously submitted, the plan shall reference such information. Additional information supporting the proposed investigation, if any, shall be submitted in an information amendment. Notwithstanding the provisions of §312.30, clinical investigations under an IND on inactive status may only resume (1) 30 days after FDA receives the protocol amendment, unless FDA notifies the sponsor that the investigations described in the amendment are subject to a clinical hold under §312.42, or (2) on earlier notification by FDA that the clinical investigations described in the protocol amendment may begin.

(e) An IND that remains on inactive status for 5 years or more may be terminated under §312.44.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.47 Meetings.

(a) *General.* Meetings between a sponsor and the agency are frequently useful in resolving questions and issues raised during the course of a clinical investigation. FDA encourages such meetings to the extent that they aid in the evaluation of the drug and in the solution of scientific problems concerning the drug, to the extent that FDA's resources permit. The general principle underlying the conduct of such meetings is that there should be free, full, and open communication about any scientific or medical question that may arise during the clinical investigation. These meetings shall be conducted and documented in accordance with part 10.

(b) *“End-of-Phase 2” meetings and meetings held before submission of a marketing application.* At specific times during the drug investigation process, meetings between FDA and a sponsor can be especially helpful in minimizing wasteful expenditures of time and money and thus in speeding the drug development and evaluation process. In particular, FDA has found that meetings at the end of Phase 2 of an investigation (end-of-Phase 2 meetings) are of considerable assistance in planning later studies and that meetings held near completion of Phase 3 and before submission of a marketing application (“pre-NDA” meetings) are helpful in developing methods of presentation and submission of data in the marketing application that facilitate review and allow timely FDA response.

(1) *End-of-Phase 2 meetings—(i) Purpose.* The purpose of an end-of-phase 2 meeting is to determine the safety of

proceeding to Phase 3, to evaluate the Phase 3 plan and protocols and the adequacy of current studies and plans to assess pediatric safety and effectiveness, and to identify any additional information necessary to support a marketing application for the uses under investigation.

(ii) *Eligibility for meeting.* While the end-of-Phase 2 meeting is designed primarily for IND's involving new molecular entities or major new uses of marketed drugs, a sponsor of any IND may request and obtain an end-of-Phase 2 meeting.

(iii) *Timing.* To be most useful to the sponsor, end-of-Phase 2 meetings should be held before major commitments of effort and resources to specific Phase 3 tests are made. The scheduling of an end-of-Phase 2 meeting is not, however, intended to delay the transition of an investigation from Phase 2 to Phase 3.

(iv) *Advance information.* At least 1 month in advance of an end-of-Phase 2 meeting, the sponsor should submit background information on the sponsor's plan for Phase 3, including summaries of the Phase 1 and 2 investigations, the specific protocols for Phase 3 clinical studies, plans for any additional nonclinical studies, plans for pediatric studies, including a time line for protocol finalization, enrollment, completion, and data analysis, or information to support any planned request for waiver or deferral of pediatric studies, and, if available, tentative labeling for the drug. The recommended contents of such a submission are described more fully in FDA Staff Manual Guide 4850.7 that is publicly available under FDA's public information regulations in part 20.

(v) *Conduct of meeting.* Arrangements for an end-of-Phase 2 meeting are to be made with the division in FDA's Center for Drug Evaluation and Research or the Center for Biologics Evaluation and Research which is responsible for review of the IND. The meeting will be scheduled by FDA at a time convenient to both FDA and the sponsor. Both the sponsor and FDA may bring consultants to the meeting. The meeting should be directed primarily at establishing agreement between FDA and the sponsor of the overall plan for Phase 3 and the objectives and design of particular studies. The adequacy of the technical information to support Phase 3 studies and/or a marketing application may also be discussed. FDA will also provide its best judgment, at that time, of the pediatric studies that will be required for the drug product and whether their submission will be deferred until after approval. Agreements reached at the meeting on these matters will be recorded in minutes of the conference that will be taken by FDA in accordance with §10.65 and provided to the sponsor. The minutes along with any other written material provided to the sponsor will serve as a permanent record of any agreements reached. Barring a significant scientific development that requires otherwise, studies conducted in accordance with the agreement shall be presumed to be sufficient in objective and design for the purpose of obtaining marketing approval for the drug.

(2) *"Pre-NDA" and "pre-BLA" meetings.* FDA has found that delays associated with the initial review of a marketing application may be reduced by exchanges of information about a proposed marketing application. The primary purpose of this kind of exchange is to uncover any major unresolved problems, to identify those studies that the sponsor is relying on as adequate and well-controlled to establish the drug's effectiveness, to identify the status of ongoing or needed studies adequate to assess pediatric safety and effectiveness, to acquaint FDA reviewers with the general information to be submitted in the marketing application (including technical information), to discuss appropriate methods for statistical analysis of the data, and to discuss the best approach to the presentation and formatting of data in the marketing application. Arrangements for such a meeting are to be initiated by the sponsor with the division responsible for review of the IND. To permit FDA to provide the sponsor with the most useful advice on preparing a marketing application, the sponsor should submit to FDA's reviewing division at least 1 month in advance of the meeting the following information:

- (i) A brief summary of the clinical studies to be submitted in the application.
- (ii) A proposed format for organizing the submission, including methods for presenting the data.
- (iii) Information on the status of needed or ongoing pediatric studies.
- (iv) Any other information for discussion at the meeting.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 55 FR 11580, Mar. 29, 1990; 63 FR 66669, Dec. 2, 1998; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.48 Dispute resolution.

(a) *General.* The Food and Drug Administration is committed to resolving differences between sponsors and FDA reviewing divisions with respect to requirements for IND's as quickly and amicably as possible through the cooperative exchange of information and views.

(b) *Administrative and procedural issues.* When administrative or procedural disputes arise, the sponsor should first attempt to resolve the matter with the division in FDA's Center for Drug Evaluation and Research or Center for Biologics Evaluation and Research which is responsible for review of the IND, beginning with the consumer safety officer assigned to the application. If the dispute is not resolved, the sponsor may raise the matter with the person designated as ombudsman, whose function shall be to investigate what has happened and to facilitate a timely and equitable resolution. Appropriate

issues to raise with the ombudsman include resolving difficulties in scheduling meetings and obtaining timely replies to inquiries. Further details on this procedure are contained in FDA Staff Manual Guide 4820.7 that is publicly available under FDA's public information regulations in part 20.

(c) *Scientific and medical disputes.* (1) When scientific or medical disputes arise during the drug investigation process, sponsors should discuss the matter directly with the responsible reviewing officials. If necessary, sponsors may request a meeting with the appropriate reviewing officials and management representatives in order to seek a resolution. Requests for such meetings shall be directed to the director of the division in FDA's Center for Drug Evaluation and Research or Center for Biologics Evaluation and Research which is responsible for review of the IND. FDA will make every attempt to grant requests for meetings that involve important issues and that can be scheduled at mutually convenient times.

(2) The "end-of-Phase 2" and "pre-NDA" meetings described in §312.47(b) will also provide a timely forum for discussing and resolving scientific and medical issues on which the sponsor disagrees with the agency.

(3) In requesting a meeting designed to resolve a scientific or medical dispute, applicants may suggest that FDA seek the advice of outside experts, in which case FDA may, in its discretion, invite to the meeting one or more of its advisory committee members or other consultants, as designated by the agency. Applicants may rely on, and may bring to any meeting, their own consultants. For major scientific and medical policy issues not resolved by informal meetings, FDA may refer the matter to one of its standing advisory committees for its consideration and recommendations.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 55 FR 11580, Mar. 29, 1990]

[↑ Back to Top](#)

Subpart D—Responsibilities of Sponsors and Investigators

[↑ Back to Top](#)

§312.50 General responsibilities of sponsors.

Sponsors are responsible for selecting qualified investigators, providing them with the information they need to conduct an investigation properly, ensuring proper monitoring of the investigation(s), ensuring that the investigation(s) is conducted in accordance with the general investigational plan and protocols contained in the IND, maintaining an effective IND with respect to the investigations, and ensuring that FDA and all participating investigators are promptly informed of significant new adverse effects or risks with respect to the drug. Additional specific responsibilities of sponsors are described elsewhere in this part.

[↑ Back to Top](#)

§312.52 Transfer of obligations to a contract research organization.

(a) A sponsor may transfer responsibility for any or all of the obligations set forth in this part to a contract research organization. Any such transfer shall be described in writing. If not all obligations are transferred, the writing is required to describe each of the obligations being assumed by the contract research organization. If all obligations are transferred, a general statement that all obligations have been transferred is acceptable. Any obligation not covered by the written description shall be deemed not to have been transferred.

(b) A contract research organization that assumes any obligation of a sponsor shall comply with the specific regulations in this chapter applicable to this obligation and shall be subject to the same regulatory action as a sponsor for failure to comply with any obligation assumed under these regulations. Thus, all references to "sponsor" in this part apply to a contract research organization to the extent that it assumes one or more obligations of the sponsor.

[↑ Back to Top](#)

§312.53 Selecting investigators and monitors.

(a) *Selecting investigators.* A sponsor shall select only investigators qualified by training and experience as appropriate experts to investigate the drug.

(b) *Control of drug.* A sponsor shall ship investigational new drugs only to investigators participating in the investigation.

(c) *Obtaining information from the investigator.* Before permitting an investigator to begin participation in an investigation, the sponsor shall obtain the following:

(1) A signed investigator statement (Form FDA-1572) containing:

(i) The name and address of the investigator;

- (ii) The name and code number, if any, of the protocol(s) in the IND identifying the study(ies) to be conducted by the investigator;
- (iii) The name and address of any medical school, hospital, or other research facility where the clinical investigation(s) will be conducted;
- (iv) The name and address of any clinical laboratory facilities to be used in the study;
- (v) The name and address of the IRB that is responsible for review and approval of the study(ies);
- (vi) A commitment by the investigator that he or she:
- (a) Will conduct the study(ies) in accordance with the relevant, current protocol(s) and will only make changes in a protocol after notifying the sponsor, except when necessary to protect the safety, the rights, or welfare of subjects;
- (b) Will comply with all requirements regarding the obligations of clinical investigators and all other pertinent requirements in this part;
- (c) Will personally conduct or supervise the described investigation(s);
- (d) Will inform any potential subjects that the drugs are being used for investigational purposes and will ensure that the requirements relating to obtaining informed consent (21 CFR part 50) and institutional review board review and approval (21 CFR part 56) are met;
- (e) Will report to the sponsor adverse experiences that occur in the course of the investigation(s) in accordance with §312.64;
- (f) Has read and understands the information in the investigator's brochure, including the potential risks and side effects of the drug; and
- (g) Will ensure that all associates, colleagues, and employees assisting in the conduct of the study(ies) are informed about their obligations in meeting the above commitments.
- (vii) A commitment by the investigator that, for an investigation subject to an institutional review requirement under part 56, an IRB that complies with the requirements of that part will be responsible for the initial and continuing review and approval of the clinical investigation and that the investigator will promptly report to the IRB all changes in the research activity and all unanticipated problems involving risks to human subjects or others, and will not make any changes in the research without IRB approval, except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to the human subjects.
- (viii) A list of the names of the subinvestigators (e.g., research fellows, residents) who will be assisting the investigator in the conduct of the investigation(s).
- (2) *Curriculum vitae*. A curriculum vitae or other statement of qualifications of the investigator showing the education, training, and experience that qualifies the investigator as an expert in the clinical investigation of the drug for the use under investigation.
- (3) *Clinical protocol*. (i) For Phase 1 investigations, a general outline of the planned investigation including the estimated duration of the study and the maximum number of subjects that will be involved.
- (ii) For Phase 2 or 3 investigations, an outline of the study protocol including an approximation of the number of subjects to be treated with the drug and the number to be employed as controls, if any; the clinical uses to be investigated; characteristics of subjects by age, sex, and condition; the kind of clinical observations and laboratory tests to be conducted; the estimated duration of the study; and copies or a description of case report forms to be used.
- (4) *Financial disclosure information*. Sufficient accurate financial information to allow the sponsor to submit complete and accurate certification or disclosure statements required under part 54 of this chapter. The sponsor shall obtain a commitment from the clinical investigator to promptly update this information if any relevant changes occur during the course of the investigation and for 1 year following the completion of the study.
- (d) *Selecting monitors*. A sponsor shall select a monitor qualified by training and experience to monitor the progress of the investigation.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 61 FR 57280, Nov. 5, 1996; 63 FR 5252, Feb. 2, 1998; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.54 Emergency research under §50.24 of this chapter.

(a) The sponsor shall monitor the progress of all investigations involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter. When the sponsor receives from the IRB information concerning the public disclosures required by §50.24(a)(7)(ii) and (a)(7)(iii) of this chapter, the sponsor promptly shall submit to the IND file and to Docket Number 95S-0158 in the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852, copies of the information that was disclosed, identified by the IND number.

(b) The sponsor also shall monitor such investigations to identify when an IRB determines that it cannot approve the research because it does not meet the criteria in the exception in §50.24(a) of this chapter or because of other relevant ethical concerns. The sponsor promptly shall provide this information in writing to FDA, investigators who are asked to participate in this or a substantially equivalent clinical investigation, and other IRB's that are asked to review this or a substantially equivalent investigation.

[61 FR 51530, Oct. 2, 1996, as amended at 68 FR 24879, May 9, 2003]

[↑ Back to Top](#)

§312.55 Informing investigators.

(a) Before the investigation begins, a sponsor (other than a sponsor-investigator) shall give each participating clinical investigator an investigator brochure containing the information described in §312.23(a)(5).

(b) The sponsor shall, as the overall investigation proceeds, keep each participating investigator informed of new observations discovered by or reported to the sponsor on the drug, particularly with respect to adverse effects and safe use. Such information may be distributed to investigators by means of periodically revised investigator brochures, reprints or published studies, reports or letters to clinical investigators, or other appropriate means. Important safety information is required to be relayed to investigators in accordance with §312.32.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.56 Review of ongoing investigations.

(a) The sponsor shall monitor the progress of all clinical investigations being conducted under its IND.

(b) A sponsor who discovers that an investigator is not complying with the signed agreement (Form FDA-1572), the general investigational plan, or the requirements of this part or other applicable parts shall promptly either secure compliance or discontinue shipments of the investigational **new drug** to the investigator and end the investigator's participation in the investigation. If the investigator's participation in the investigation is ended, the sponsor shall require that the investigator dispose of or return the investigational drug in accordance with the requirements of §312.59 and shall notify FDA.

(c) The sponsor shall review and evaluate the evidence relating to the safety and effectiveness of the drug as it is obtained from the investigator. The sponsors shall make such reports to FDA regarding information relevant to the safety of the drug as are required under §312.32. The sponsor shall make annual reports on the progress of the investigation in accordance with §312.33.

(d) A sponsor who determines that its investigational drug presents an unreasonable and significant risk to subjects shall discontinue those investigations that present the risk, notify FDA, all institutional review boards, and all investigators who have at any time participated in the investigation of the discontinuance, assure the disposition of all stocks of the drug outstanding as required by §312.59, and furnish FDA with a full report of the sponsor's actions. The sponsor shall discontinue the investigation as soon as possible, and in no event later than 5 working days after making the determination that the investigation should be discontinued. Upon request, FDA will confer with a sponsor on the need to discontinue an investigation.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.57 Recordkeeping and record retention.

(a) A sponsor shall maintain adequate records showing the receipt, shipment, or other disposition of the investigational drug. These records are required to include, as appropriate, the name of the investigator to whom the drug is shipped, and the date, quantity, and batch or code mark of each such shipment.

(b) A sponsor shall maintain complete and accurate records showing any financial interest in §54.4(a)(3)(i), (a)(3)(ii), (a)(3)(iii), and (a)(3)(iv) of this chapter paid to clinical investigators by the sponsor of the covered study. A sponsor shall also maintain complete and accurate records concerning all other financial interests of investigators subject to part 54 of this chapter.

(c) A sponsor shall retain the records and reports required by this part for 2 years after a marketing application is approved for the drug; or, if an application is not approved for the drug, until 2 years after shipment and delivery of the drug for investigational use is discontinued and FDA has been so notified.

(d) A sponsor shall retain reserve samples of any test article and reference standard identified in, and used in any of the bioequivalence or bioavailability studies described in, §320.38 or §320.63 of this chapter, and release the reserve samples to FDA upon request, in accordance with, and for the period specified in §320.38.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 58 FR 25926, Apr. 28, 1993; 63 FR 5252, Feb. 2, 1998; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.58 Inspection of sponsor's records and reports.

(a) *FDA inspection.* A sponsor shall upon request from any properly authorized officer or employee of the Food and Drug Administration, at reasonable times, permit such officer or employee to have access to and copy and verify any records and reports relating to a clinical investigation conducted under this part. Upon written request by FDA, the sponsor shall submit the records or reports (or copies of them) to FDA. The sponsor shall discontinue shipments of the drug to any investigator who has failed to maintain or make available records or reports of the investigation as required by this part.

(b) *Controlled substances.* If an investigational **new drug** is a substance listed in any schedule of the Controlled Substances Act (21 U.S.C. 801; 21 CFR part 1308), records concerning shipment, delivery, receipt, and disposition of the drug, which are required to be kept under this part or other applicable parts of this chapter shall, upon the request of a properly authorized employee of the Drug Enforcement Administration of the U.S. Department of Justice, be made available by the investigator or sponsor to whom the request is made, for inspection and copying. In addition, the sponsor shall assure that adequate precautions are taken, including storage of the investigational drug in a securely locked, substantially constructed cabinet, or other securely locked, substantially constructed enclosure, access to which is limited, to prevent theft or diversion of the substance into illegal channels of distribution.

[↑ Back to Top](#)

§312.59 Disposition of unused supply of investigational drug.

The sponsor shall assure the return of all unused supplies of the investigational drug from each individual investigator whose participation in the investigation is discontinued or terminated. The sponsor may authorize alternative disposition of unused supplies of the investigational drug provided this alternative disposition does not expose humans to risks from the drug. The sponsor shall maintain written records of any disposition of the drug in accordance with §312.57.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.60 General responsibilities of investigators.

An investigator is responsible for ensuring that an investigation is conducted according to the signed investigator statement, the investigational plan, and applicable regulations; for protecting the rights, safety, and welfare of subjects under the investigator's care; and for the control of drugs under investigation. An investigator shall, in accordance with the provisions of part 50 of this chapter, obtain the informed consent of each human subject to whom the drug is administered, except as provided in §§50.23 or 50.24 of this chapter. Additional specific responsibilities of clinical investigators are set forth in this part and in parts 50 and 56 of this chapter.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 61 FR 51530, Oct. 2, 1996]

[↑ Back to Top](#)

§312.61 Control of the investigational drug.

An investigator shall administer the drug only to subjects under the investigator's personal supervision or under the supervision of a subinvestigator responsible to the investigator. The investigator shall not supply the investigational drug to any person not authorized under this part to receive it.

[↑ Back to Top](#)

§312.62 Investigator recordkeeping and record retention.

(a) *Disposition of drug.* An investigator is required to maintain adequate records of the disposition of the drug, including dates, quantity, and use by subjects. If the investigation is terminated, suspended, discontinued, or completed, the

investigator shall return the unused supplies of the drug to the sponsor, or otherwise provide for disposition of the unused supplies of the drug under §312.59.

(b) *Case histories.* An investigator is required to prepare and maintain adequate and accurate case histories that record all observations and other data pertinent to the investigation on each individual administered the investigational drug or employed as a control in the investigation. Case histories include the case report forms and supporting data including, for example, signed and dated consent forms and medical records including, for example, progress notes of the physician, the individual's hospital chart(s), and the nurses' notes. The case history for each individual shall document that informed consent was obtained prior to participation in the study.

(c) *Record retention.* An investigator shall retain records required to be maintained under this part for a period of 2 years following the date a marketing application is approved for the drug for the indication for which it is being investigated; or, if no application is to be filed or if the application is not approved for such indication, until 2 years after the investigation is discontinued and FDA is notified.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 61 FR 57280, Nov. 5, 1996; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.64 Investigator reports.

(a) *Progress reports.* The investigator shall furnish all reports to the sponsor of the drug who is responsible for collecting and evaluating the results obtained. The sponsor is required under §312.33 to submit annual reports to FDA on the progress of the clinical investigations.

(b) *Safety reports.* An investigator must immediately report to the sponsor any serious adverse event, whether or not considered drug related, including those listed in the protocol or investigator brochure and must include an assessment of whether there is a reasonable possibility that the drug caused the event. Study endpoints that are serious adverse events (e.g., all-cause mortality) must be reported in accordance with the protocol unless there is evidence suggesting a causal relationship between the drug and the event (e.g., death from anaphylaxis). In that case, the investigator must immediately report the event to the sponsor. The investigator must record nonserious adverse events and report them to the sponsor according to the timetable for reporting specified in the protocol.

(c) *Final report.* An investigator shall provide the sponsor with an adequate report shortly after completion of the investigator's participation in the investigation.

(d) *Financial disclosure reports.* The clinical investigator shall provide the sponsor with sufficient accurate financial information to allow an applicant to submit complete and accurate certification or disclosure statements as required under part 54 of this chapter. The clinical investigator shall promptly update this information if any relevant changes occur during the course of the investigation and for 1 year following the completion of the study.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 63 FR 5252, Feb. 2, 1998; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002; 75 FR 59963, Sept. 29, 2010]

[↑ Back to Top](#)

§312.66 Assurance of IRB review.

An investigator shall assure that an IRB that complies with the requirements set forth in part 56 will be responsible for the initial and continuing review and approval of the proposed clinical study. The investigator shall also assure that he or she will promptly report to the IRB all changes in the research activity and all unanticipated problems involving risk to human subjects or others, and that he or she will not make any changes in the research without IRB approval, except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to human subjects.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

§312.68 Inspection of investigator's records and reports.

An investigator shall upon request from any properly authorized officer or employee of FDA, at reasonable times, permit such officer or employee to have access to, and copy and verify any records or reports made by the investigator pursuant to §312.62. The investigator is not required to divulge subject names unless the records of particular individuals require a more detailed study of the cases, or unless there is reason to believe that the records do not represent actual case studies, or do not represent actual results obtained.

[↑ Back to Top](#)

§312.69 Handling of controlled substances.

If the investigational drug is subject to the Controlled Substances Act, the investigator shall take adequate precautions, including storage of the investigational drug in a securely locked, substantially constructed cabinet, or other securely locked, substantially constructed enclosure, access to which is limited, to prevent theft or diversion of the substance into illegal channels of distribution.

[↑ Back to Top](#)

§312.70 Disqualification of a clinical investigator.

(a) If FDA has information indicating that an investigator (including a sponsor-investigator) has repeatedly or deliberately failed to comply with the requirements of this part, part 50 or part 56 of this chapter, or has repeatedly or deliberately submitted to FDA or to the sponsor false information in any required report, the Center for Drug Evaluation and Research or the Center for Biologics Evaluation and Research will furnish the investigator written notice of the matter complained of and offer the investigator an opportunity to explain the matter in writing, or, at the option of the investigator, in an informal conference. If an explanation is offered and accepted by the applicable Center, the Center will discontinue the disqualification proceeding. If an explanation is offered but not accepted by the applicable Center, the investigator will be given an opportunity for a regulatory hearing under part 16 of this chapter on the question of whether the investigator is eligible to receive test articles under this part and eligible to conduct any clinical investigation that supports an application for a research or marketing permit for products regulated by FDA.

(b) After evaluating all available information, including any explanation presented by the investigator, if the Commissioner determines that the investigator has repeatedly or deliberately failed to comply with the requirements of this part, part 50 or part 56 of this chapter, or has repeatedly or deliberately submitted to FDA or to the sponsor false information in any required report, the Commissioner will notify the investigator, the sponsor of any investigation in which the investigator has been named as a participant, and the reviewing institutional review boards (IRBs) that the investigator is not eligible to receive test articles under this part. The notification to the investigator, sponsor, and IRBs will provide a statement of the basis for such determination. The notification also will explain that an investigator determined to be ineligible to receive test articles under this part will be ineligible to conduct any clinical investigation that supports an application for a research or marketing permit for products regulated by FDA, including drugs, biologics, devices, new animal drugs, foods, including dietary supplements, that bear a nutrient content claim or a health claim, infant formulas, food and color additives, and tobacco products.

(c) Each application or submission to FDA under the provisions of this chapter containing data reported by an investigator who has been determined to be ineligible to receive FDA-regulated test articles is subject to examination to determine whether the investigator has submitted unreliable data that are essential to the continuation of an investigation or essential to the approval of a marketing application, or essential to the continued marketing of an FDA-regulated product.

(d) If the Commissioner determines, after the unreliable data submitted by the investigator are eliminated from consideration, that the data remaining are inadequate to support a conclusion that it is reasonably safe to continue the investigation, the Commissioner will notify the sponsor, who shall have an opportunity for a regulatory hearing under part 16 of this chapter. If a danger to the public health exists, however, the Commissioner shall terminate the IND immediately and notify the sponsor and the reviewing IRBs of the termination. In such case, the sponsor shall have an opportunity for a regulatory hearing before FDA under part 16 on the question of whether the IND should be reinstated. The determination that an investigation may not be considered in support of a research or marketing application or a notification or petition submission does not, however, relieve the sponsor of any obligation under any other applicable regulation to submit to FDA the results of the investigation.

(e) If the Commissioner determines, after the unreliable data submitted by the investigator are eliminated from consideration, that the continued approval of the product for which the data were submitted cannot be justified, the Commissioner will proceed to withdraw approval of the product in accordance with the applicable provisions of the relevant statutes.

(f) An investigator who has been determined to be ineligible under paragraph (b) of this section may be reinstated as eligible when the Commissioner determines that the investigator has presented adequate assurances that the investigator will employ all test articles, and will conduct any clinical investigation that supports an application for a research or marketing permit for products regulated by FDA, solely in compliance with the applicable provisions of this chapter.

[77 FR 25359, Apr. 30, 2012]

[↑ Back to Top](#)

Subpart E—Drugs Intended to Treat Life-threatening and Severely-debilitating Illnesses

AUTHORITY: 21 U.S.C. 351, 352, 353, 355, 371; 42 U.S.C. 262.

SOURCE: 53 FR 41523, Oct. 21, 1988, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§312.80 Purpose.

The purpose of this section is to establish procedures designed to expedite the development, evaluation, and marketing of new therapies intended to treat persons with life-threatening and severely-debilitating illnesses, especially where no satisfactory alternative therapy exists. As stated §314.105(c) of this chapter, while the statutory standards of safety and effectiveness apply to all drugs, the many kinds of drugs that are subject to them, and the wide range of uses for those drugs, demand flexibility in applying the standards. The Food and Drug Administration (FDA) has determined that it is appropriate to exercise the broadest flexibility in applying the statutory standards, while preserving appropriate guarantees for safety and effectiveness. These procedures reflect the recognition that physicians and patients are generally willing to accept greater risks or side effects from products that treat life-threatening and severely-debilitating illnesses, than they would accept from products that treat less serious illnesses. These procedures also reflect the recognition that the benefits of the drug need to be evaluated in light of the severity of the disease being treated. The procedure outlined in this section should be interpreted consistent with that purpose.

[↑ Back to Top](#)

§312.81 Scope.

This section applies to **new drug** and biological products that are being studied for their safety and effectiveness in treating life-threatening or severely-debilitating diseases.

(a) For purposes of this section, the term “life-threatening” means:

- (1) Diseases or conditions where the likelihood of death is high unless the course of the disease is interrupted; and
- (2) Diseases or conditions with potentially fatal outcomes, where the end point of clinical trial analysis is survival.

(b) For purposes of this section, the term “severely debilitating” means diseases or conditions that cause major irreversible morbidity.

(c) Sponsors are encouraged to consult with FDA on the applicability of these procedures to specific products.

[53 FR 41523, Oct. 21, 1988, as amended at 64 FR 401, Jan. 5, 1999]

[↑ Back to Top](#)

§312.82 Early consultation.

For products intended to treat life-threatening or severely-debilitating illnesses, sponsors may request to meet with FDA-reviewing officials early in the drug development process to review and reach agreement on the design of necessary preclinical and clinical studies. Where appropriate, FDA will invite to such meetings one or more outside expert scientific consultants or advisory committee members. To the extent FDA resources permit, agency reviewing officials will honor requests for such meetings

(a) *Pre-investigational new drug (IND) meetings.* Prior to the submission of the initial IND, the sponsor may request a meeting with FDA-reviewing officials. The primary purpose of this meeting is to review and reach agreement on the design of animal studies needed to initiate human testing. The meeting may also provide an opportunity for discussing the scope and design of phase 1 testing, plans for studying the drug product in pediatric populations, and the best approach for presentation and formatting of data in the IND.

(b) *End-of-phase 1 meetings.* When data from phase 1 clinical testing are available, the sponsor may again request a meeting with FDA-reviewing officials. The primary purpose of this meeting is to review and reach agreement on the design of phase 2 controlled clinical trials, with the goal that such testing will be adequate to provide sufficient data on the drug's safety and effectiveness to support a decision on its approvability for marketing, and to discuss the need for, as well as the design and timing of, studies of the drug in pediatric patients. For drugs for life-threatening diseases, FDA will provide its best judgment, at that time, whether pediatric studies will be required and whether their submission will be deferred until after approval. The procedures outlined in §312.47(b)(1) with respect to end-of-phase 2 conferences, including documentation of agreements reached, would also be used for end-of-phase 1 meetings.

[53 FR 41523, Oct. 21, 1988, as amended at 63 FR 66669, Dec. 2, 1998]

[↑ Back to Top](#)

§312.83 Treatment protocols.

If the preliminary analysis of phase 2 test results appears promising, FDA may ask the sponsor to submit a treatment protocol to be reviewed under the procedures and criteria listed in §§312.305 and 312.320. Such a treatment protocol, if requested and granted, would normally remain in effect while the complete data necessary for a marketing application are being assembled by the sponsor and reviewed by FDA (unless grounds exist for clinical hold of ongoing protocols, as provided in §312.42(b)(3)(ii)).

[53 FR 41523, Oct. 21, 1988, as amended at 76 FR 13880, Mar. 15, 2011]

[↑ Back to Top](#)

§312.84 Risk-benefit analysis in review of marketing applications for drugs to treat life-threatening and severely-debilitating illnesses.

(a) FDA's application of the statutory standards for marketing approval shall recognize the need for a medical risk-benefit judgment in making the final decision on approvability. As part of this evaluation, consistent with the statement of purpose in §312.80, FDA will consider whether the benefits of the drug outweigh the known and potential risks of the drug and the need to answer remaining questions about risks and benefits of the drug, taking into consideration the severity of the disease and the absence of satisfactory alternative therapy.

(b) In making decisions on whether to grant marketing approval for products that have been the subject of an end-of-phase 1 meeting under §312.82, FDA will usually seek the advice of outside expert scientific consultants or advisory committees. Upon the filing of such a marketing application under §314.101 or part 601 of this chapter, FDA will notify the members of the relevant standing advisory committee of the application's filing and its availability for review.

(c) If FDA concludes that the data presented are not sufficient for marketing approval, FDA will issue a complete response letter under §314.110 of this chapter or the biological product licensing procedures. Such letter, in describing the deficiencies in the application, will address why the results of the research design agreed to under §312.82, or in subsequent meetings, have not provided sufficient evidence for marketing approval. Such letter will also describe any recommendations made by the advisory committee regarding the application.

(d) Marketing applications submitted under the procedures contained in this section will be subject to the requirements and procedures contained in part 314 or part 600 of this chapter, as well as those in this subpart.

[53 FR 41523, Oct. 21, 1988, as amended at 73 FR 39607, July 10, 2008]

[↑ Back to Top](#)

§312.85 Phase 4 studies.

Concurrent with marketing approval, FDA may seek agreement from the sponsor to conduct certain postmarketing (phase 4) studies to delineate additional information about the drug's risks, benefits, and optimal use. These studies could include, but would not be limited to, studying different doses or schedules of administration than were used in phase 2 studies, use of the drug in other patient populations or other stages of the disease, or use of the drug over a longer period of time.

[↑ Back to Top](#)

§312.86 Focused FDA regulatory research.

At the discretion of the agency, FDA may undertake focused regulatory research on critical rate-limiting aspects of the preclinical, chemical/manufacturing, and clinical phases of drug development and evaluation. When initiated, FDA will undertake such research efforts as a means for meeting a public health need in facilitating the development of therapies to treat life-threatening or severely debilitating illnesses.

[↑ Back to Top](#)

§312.87 Active monitoring of conduct and evaluation of clinical trials.

For drugs covered under this section, the Commissioner and other agency officials will monitor the progress of the conduct and evaluation of clinical trials and be involved in facilitating their appropriate progress.

[↑ Back to Top](#)

§312.88 Safeguards for patient safety.

All of the safeguards incorporated within parts 50, 56, 312, 314, and 600 of this chapter designed to ensure the safety of clinical testing and the safety of products following marketing approval apply to drugs covered by this section. This includes the requirements for informed consent (part 50 of this chapter) and institutional review boards (part 56 of this chapter). These

safeguards further include the review of animal studies prior to initial human testing (§312.23), and the monitoring of adverse drug experiences through the requirements of IND safety reports (§312.32), safety update reports during agency review of a marketing application (§314.50 of this chapter), and postmarketing adverse reaction reporting (§314.80 of this chapter).

[↑ Back to Top](#)

Subpart F—Miscellaneous

[↑ Back to Top](#)

§312.110 Import and export requirements.

(a) *Imports.* An investigational **new drug** offered for import into the United States complies with the requirements of this part if it is subject to an IND that is in effect for it under §312.40 and: (1) The consignee in the United States is the sponsor of the IND; (2) the consignee is a qualified investigator named in the IND; or (3) the consignee is the domestic agent of a foreign sponsor, is responsible for the control and distribution of the investigational drug, and the IND identifies the consignee and describes what, if any, actions the consignee will take with respect to the investigational drug.

(b) *Exports.* An investigational **new drug** may be exported from the United States for use in a clinical investigation under any of the following conditions:

(1) An IND is in effect for the drug under §312.40, the drug complies with the laws of the country to which it is being exported, and each person who receives the drug is an investigator in a study submitted to and allowed to proceed under the IND; or

(2) The drug has valid marketing authorization in Australia, Canada, Israel, Japan, New Zealand, Switzerland, South Africa, or in any country in the European Union or the European Economic Area, and complies with the laws of the country to which it is being exported, section 802(b)(1)(A), (f), and (g) of the act, and §1.101 of this chapter; or

(3) The drug is being exported to Australia, Canada, Israel, Japan, New Zealand, Switzerland, South Africa, or to any country in the European Union or the European Economic Area, and complies with the laws of the country to which it is being exported, the applicable provisions of section 802(c), (f), and (g) of the act, and §1.101 of this chapter. Drugs exported under this paragraph that are not the subject of an IND are exempt from the label requirement in §312.6(a); or

(4) Except as provided in paragraph (b)(5) of this section, the person exporting the drug sends a written certification to the Office of International Programs (HFG-1), Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857, at the time the drug is first exported and maintains records documenting compliance with this paragraph. The certification shall describe the drug that is to be exported (*i.e.*, trade name (if any), generic name, and dosage form), identify the country or countries to which the drug is to be exported, and affirm that:

(i) The drug is intended for export;

(ii) The drug is intended for investigational use in a foreign country;

(iii) The drug meets the foreign purchaser's or consignee's specifications;

(iv) The drug is not in conflict with the importing country's laws;

(v) The outer shipping package is labeled to show that the package is intended for export from the United States;

(vi) The drug is not sold or offered for sale in the United States;

(vii) The clinical investigation will be conducted in accordance with §312.120;

(viii) The drug is manufactured, processed, packaged, and held in substantial conformity with current good manufacturing practices;

(ix) The drug is not adulterated within the meaning of section 501(a)(1), (a)(2)(A), (a)(3), (c), or (d) of the act;

(x) The drug does not present an imminent hazard to public health, either in the United States, if the drug were to be reimported, or in the foreign country; and

(xi) The drug is labeled in accordance with the foreign country's laws.

(5) In the event of a national emergency in a foreign country, where the national emergency necessitates exportation of an investigational **new drug**, the requirements in paragraph (b)(4) of this section apply as follows:

(i) *Situations where the investigational **new drug** is to be stockpiled in anticipation of a national emergency.* There may

be instances where exportation of an investigational **new drug** is needed so that the drug may be stockpiled and made available for use by the importing country if and when a national emergency arises. In such cases:

(A) A person may export an investigational **new drug** under paragraph (b)(4) of this section without making an affirmation with respect to any one or more of paragraphs (b)(4)(i), (b)(4)(iv), (b)(4)(vi), (b)(4)(vii), (b)(4)(viii), and/or (b)(4)(ix) of this section, provided that he or she:

(1) Provides a written statement explaining why compliance with each such paragraph is not feasible or is contrary to the best interests of the individuals who may receive the investigational **new drug**;

(2) Provides a written statement from an authorized official of the importing country's government. The statement must attest that the official agrees with the exporter's statement made under paragraph (b)(5)(i)(A)(1) of this section; explain that the drug is to be stockpiled solely for use of the importing country in a national emergency; and describe the potential national emergency that warrants exportation of the investigational **new drug** under this provision; and

(3) Provides a written statement showing that the Secretary of Health and Human Services (the Secretary), or his or her designee, agrees with the findings of the authorized official of the importing country's government. Persons who wish to obtain a written statement from the Secretary should direct their requests to Secretary's Operations Center, Office of Emergency Operations and Security Programs, Office of Public Health Emergency Preparedness, Office of the Secretary, Department of Health and Human Services, 200 Independence Ave. SW., Washington, DC 20201. Requests may be also be sent by FAX: 202-619-7870 or by e-mail: HHS.SOC@hhs.gov.

(B) Exportation may not proceed until FDA has authorized exportation of the investigational **new drug**. FDA may deny authorization if the statements provided under paragraphs (b)(5)(i)(A)(1) or (b)(5)(i)(A)(2) of this section are inadequate or if exportation is contrary to public health.

(ii) *Situations where the investigational **new drug** is to be used for a sudden and immediate national emergency.* There may be instances where exportation of an investigational **new drug** is needed so that the drug may be used in a sudden and immediate national emergency that has developed or is developing. In such cases:

(A) A person may export an investigational **new drug** under paragraph (b)(4) of this section without making an affirmation with respect to any one or more of paragraphs (b)(4)(i), (b)(4)(iv), (b)(4)(v), (b)(4)(vi), (b)(4)(vii), (b)(4)(viii), (b)(4)(ix), and/or (b)(4)(xi), provided that he or she:

(1) Provides a written statement explaining why compliance with each such paragraph is not feasible or is contrary to the best interests of the individuals who are expected to receive the investigational **new drug** and

(2) Provides sufficient information from an authorized official of the importing country's government to enable the Secretary, or his or her designee, to decide whether a national emergency has developed or is developing in the importing country, whether the investigational **new drug** will be used solely for that national emergency, and whether prompt exportation of the investigational **new drug** is necessary. Persons who wish to obtain a determination from the Secretary should direct their requests to Secretary's Operations Center, Office of Emergency Operations and Security Programs, Office of Public Health Emergency Preparedness, Office of the Secretary, Department of Health and Human Services, 200 Independence Ave. SW., Washington, DC 20201. Requests may be also be sent by FAX: 202-619-7870 or by e-mail: HHS.SOC@hhs.gov.

(B) Exportation may proceed without prior FDA authorization.

(c) *Limitations.* Exportation under paragraph (b) of this section may not occur if:

(1) For drugs exported under paragraph (b)(1) of this section, the IND pertaining to the clinical investigation is no longer in effect;

(2) For drugs exported under paragraph (b)(2) of this section, the requirements in section 802(b)(1), (f), or (g) of the act are no longer met;

(3) For drugs exported under paragraph (b)(3) of this section, the requirements in section 802(c), (f), or (g) of the act are no longer met;

(4) For drugs exported under paragraph (b)(4) of this section, the conditions underlying the certification or the statements submitted under paragraph (b)(5) of this section are no longer met; or

(5) For any investigational new drugs under this section, the drug no longer complies with the laws of the importing country.

(d) *Insulin and antibiotics.* New insulin and antibiotic drug products may be exported for investigational use in accordance with section 801(e)(1) of the act without complying with this section.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987; 64 FR 401, Jan. 5, 1999; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002; 70 FR 70729, Nov. 23, 2005]

[↑ Back to Top](#)

§312.120 Foreign clinical studies not conducted under an IND.

(a) *Acceptance of studies.* (1) FDA will accept as support for an IND or application for marketing approval (an application under section 505 of the act or section 351 of the Public Health Service Act (the PHS Act) (42 U.S.C. 262)) a well-designed and well-conducted foreign clinical study not conducted under an IND, if the following conditions are met:

(i) The study was conducted in accordance with good clinical practice (GCP). For the purposes of this section, GCP is defined as a standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analysis, and reporting of clinical trials in a way that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate and that the rights, safety, and well-being of trial subjects are protected. GCP includes review and approval (or provision of a favorable opinion) by an independent ethics committee (IEC) before initiating a study, continuing review of an ongoing study by an IEC, and obtaining and documenting the freely given informed consent of the subject (or a subject's legally authorized representative, if the subject is unable to provide informed consent) before initiating a study. GCP does not require informed consent in life-threatening situations when the IEC reviewing the study finds, before initiation of the study, that informed consent is not feasible and either that the conditions present are consistent with those described in §50.23 or §50.24(a) of this chapter, or that the measures described in the study protocol or elsewhere will protect the rights, safety, and well-being of subjects; and

(ii) FDA is able to validate the data from the study through an onsite inspection if the agency deems it necessary.

(2) Although FDA will not accept as support for an IND or application for marketing approval a study that does not meet the conditions of paragraph (a)(1) of this section, FDA will examine data from such a study.

(3) Marketing approval of a **new drug** based solely on foreign clinical data is governed by §314.106 of this chapter.

(b) *Supporting information.* A sponsor or applicant who submits data from a foreign clinical study not conducted under an IND as support for an IND or application for marketing approval must submit to FDA, in addition to information required elsewhere in parts 312, 314, or 601 of this chapter, a description of the actions the sponsor or applicant took to ensure that the research conformed to GCP as described in paragraph (a)(1)(i) of this section. The description is not required to duplicate information already submitted in the IND or application for marketing approval. Instead, the description must provide either the following information or a cross-reference to another section of the submission where the information is located:

(1) The investigator's qualifications;

(2) A description of the research facilities;

(3) A detailed summary of the protocol and results of the study and, should FDA request, case records maintained by the investigator or additional background data such as hospital or other institutional records;

(4) A description of the drug substance and drug product used in the study, including a description of the components, formulation, specifications, and, if available, bioavailability of the specific drug product used in the clinical study;

(5) If the study is intended to support the effectiveness of a drug product, information showing that the study is adequate and well controlled under §314.126 of this chapter;

(6) The name and address of the IEC that reviewed the study and a statement that the IEC meets the definition in §312.3 of this chapter. The sponsor or applicant must maintain records supporting such statement, including records of the names and qualifications of IEC members, and make these records available for agency review upon request;

(7) A summary of the IEC's decision to approve or modify and approve the study, or to provide a favorable opinion;

(8) A description of how informed consent was obtained;

(9) A description of what incentives, if any, were provided to subjects to participate in the study;

(10) A description of how the sponsor(s) monitored the study and ensured that the study was carried out consistently with the study protocol; and

(11) A description of how investigators were trained to comply with GCP (as described in paragraph (a)(1)(i) of this section) and to conduct the study in accordance with the study protocol, and a statement on whether written commitments by investigators to comply with GCP and the protocol were obtained. Any signed written commitments by investigators must be maintained by the sponsor or applicant and made available for agency review upon request.

(c) *Waivers.* (1) A sponsor or applicant may ask FDA to waive any applicable requirements under paragraphs (a)(1) and (b) of this section. A waiver request may be submitted in an IND or in an information amendment to an IND, or in an application or in an amendment or supplement to an application submitted under part 314 or 601 of this chapter. A waiver request is required to contain at least one of the following:

(i) An explanation why the sponsor's or applicant's compliance with the requirement is unnecessary or cannot be achieved;

(ii) A description of an alternative submission or course of action that satisfies the purpose of the requirement; or

(iii) Other information justifying a waiver.

(2) FDA may grant a waiver if it finds that doing so would be in the interest of the public health.

(d) *Records.* A sponsor or applicant must retain the records required by this section for a foreign clinical study not conducted under an IND as follows:

(1) If the study is submitted in support of an application for marketing approval, for 2 years after an agency decision on that application;

(2) If the study is submitted in support of an IND but not an application for marketing approval, for 2 years after the submission of the IND.

[73 FR 22815, Apr. 28, 2008]

[↑ Back to Top](#)

§312.130 Availability for public disclosure of data and information in an IND.

(a) The existence of an investigational **new drug** application will not be disclosed by FDA unless it has previously been publicly disclosed or acknowledged.

(b) The availability for public disclosure of all data and information in an investigational **new drug** application for a **new drug** will be handled in accordance with the provisions established in §314.430 for the confidentiality of data and information in applications submitted in part 314. The availability for public disclosure of all data and information in an investigational **new drug** application for a biological product will be governed by the provisions of §§601.50 and 601.51.

(c) Notwithstanding the provisions of §314.430, FDA shall disclose upon request to an individual to whom an investigational **new drug** has been given a copy of any IND safety report relating to the use in the individual.

(d) The availability of information required to be publicly disclosed for investigations involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter will be handled as follows: Persons wishing to request the publicly disclosable information in the IND that was required to be filed in Docket Number 95S-0158 in the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852, shall submit a request under the Freedom of Information Act.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987. Redesignated at 53 FR 41523, Oct. 21, 1988, as amended at 61 FR 51530, Oct. 2, 1996; 64 FR 401, Jan. 5, 1999; 68 FR 24879, May 9, 2003]

[↑ Back to Top](#)

§312.140 Address for correspondence.

(a) A sponsor must send an initial IND submission to the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) or to the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), depending on the Center responsible for regulating the product as follows:

(1) *For drug products regulated by CDER.* Send the IND submission to the Central Document Room, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 5901-B Ammendale Rd., Beltsville, MD 20705-1266; except send an IND submission for an in vivo bioavailability or bioequivalence study in humans to support an abbreviated **new drug** application to the Office of Generic Drugs (HFD-600), Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Metro Park North VII, 7620 Standish Pl., Rockville, MD 20855.

(2) *For biological products regulated by CDER.* Send the IND submission to the Central Document Room, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 5901-B Ammendale Rd., Beltsville, MD 20705-1266.

(3) *For biological products regulated by CBER.* Send the IND submission to the Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Document Control Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver

Spring, MD 20993-0002.

(b) On receiving the IND, the responsible Center will inform the sponsor which one of the divisions in CDER or CBER is responsible for the IND. Amendments, reports, and other correspondence relating to matters covered by the IND should be sent to the appropriate center at the address indicated in this section and marked to the attention of the responsible division. The outside wrapper of each submission shall state what is contained in the submission, for example, "IND Application", "Protocol Amendment", etc.

(c) All correspondence relating to export of an investigational drug under §312.110(b)(2) shall be submitted to the International Affairs Staff (HFY-50), Office of Health Affairs, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857.

[70 FR 14981, Mar. 24, 2005, as amended at 74 FR 13113, Mar. 26, 2009; 74 FR 55771, Oct. 29, 2009; 75 FR 37295, June 29, 2010; 80 FR 18091, Apr. 3, 2015; 81 FR 17066, Mar. 28, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§312.145 Guidance documents.

(a) FDA has made available guidance documents under §10.115 of this chapter to help you to comply with certain requirements of this part.

(b) The Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) maintain lists of guidance documents that apply to the centers' regulations. The lists are maintained on the Internet and are published annually in the FEDERAL REGISTER. A request for a copy of the CDER list should be directed to the Office of Training and Communications, Division of Drug Information, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 10903 New Hampshire Ave., Silver Spring, MD 20993-0002. A request for a copy of the CBER list should be directed to the Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Office of Communication, Outreach and Development, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3103, Silver Spring, MD 20993-0002.

[65 FR 56479, Sept. 19, 2000, as amended at 74 FR 13113, Mar. 26, 2009; 80 FR 18091, Apr. 3, 2015]

[↑ Back to Top](#)

Subpart G—Drugs for Investigational Use in Laboratory Research Animals or In Vitro Tests

[↑ Back to Top](#)

§312.160 Drugs for investigational use in laboratory research animals or in vitro tests.

(a) *Authorization to ship.* (1)(i) A person may ship a drug intended solely for tests in vitro or in animals used only for laboratory research purposes if it is labeled as follows:

CAUTION: Contains a **new drug** for investigational use only in laboratory research animals, or for tests in vitro. Not for use in humans.

(ii) A person may ship a biological product for investigational in vitro diagnostic use that is listed in §312.2(b)(2)(ii) if it is labeled as follows:

CAUTION: Contains a biological product for investigational in vitro diagnostic tests only.

(2) A person shipping a drug under paragraph (a) of this section shall use due diligence to assure that the consignee is regularly engaged in conducting such tests and that the shipment of the **new drug** will actually be used for tests in vitro or in animals used only for laboratory research.

(3) A person who ships a drug under paragraph (a) of this section shall maintain adequate records showing the name and post office address of the expert to whom the drug is shipped and the date, quantity, and batch or code mark of each shipment and delivery. Records of shipments under paragraph (a)(1)(i) of this section are to be maintained for a period of 2 years after the shipment. Records and reports of data and shipments under paragraph (a)(1)(ii) of this section are to be maintained in accordance with §312.57(b). The person who ships the drug shall upon request from any properly authorized officer or employee of the Food and Drug Administration, at reasonable times, permit such officer or employee to have access to and copy and verify records required to be maintained under this section.

(b) *Termination of authorization to ship.* FDA may terminate authorization to ship a drug under this section if it finds that:

(1) The sponsor of the investigation has failed to comply with any of the conditions for shipment established under this section; or

(2) The continuance of the investigation is unsafe or otherwise contrary to the public interest or the drug is used for purposes other than bona fide scientific investigation. FDA will notify the person shipping the drug of its finding and invite immediate correction. If correction is not immediately made, the person shall have an opportunity for a regulatory hearing before FDA pursuant to part 16.

(c) *Disposition of unused drug.* The person who ships the drug under paragraph (a) of this section shall assure the return of all unused supplies of the drug from individual investigators whenever the investigation discontinues or the investigation is terminated. The person who ships the drug may authorize in writing alternative disposition of unused supplies of the drug provided this alternative disposition does not expose humans to risks from the drug, either directly or indirectly (e.g., through food-producing animals). The shipper shall maintain records of any alternative disposition.

[52 FR 8831, Mar. 19, 1987, as amended at 52 FR 23031, June 17, 1987. Redesignated at 53 FR 41523, Oct. 21, 1988; 67 FR 9586, Mar. 4, 2002]

[↑ Back to Top](#)

Subpart H [Reserved]

[↑ Back to Top](#)

Subpart I—Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use

SOURCE: 74 FR 40942, Aug. 13, 2009, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§312.300 General.

(a) *Scope.* This subpart contains the requirements for the use of investigational new drugs and approved drugs where availability is limited by a risk evaluation and mitigation strategy (REMS) when the primary purpose is to diagnose, monitor, or treat a patient's disease or condition. The aim of this subpart is to facilitate the availability of such drugs to patients with serious diseases or conditions when there is no comparable or satisfactory alternative therapy to diagnose, monitor, or treat the patient's disease or condition.

(b) *Definitions.* The following definitions of terms apply to this subpart:

Immediately life-threatening disease or condition means a stage of disease in which there is reasonable likelihood that death will occur within a matter of months or in which premature death is likely without early treatment.

Serious disease or condition means a disease or condition associated with morbidity that has substantial impact on day-to-day functioning. Short-lived and self-limiting morbidity will usually not be sufficient, but the morbidity need not be irreversible, provided it is persistent or recurrent. Whether a disease or condition is serious is a matter of clinical judgment, based on its impact on such factors as survival, day-to-day functioning, or the likelihood that the disease, if left untreated, will progress from a less severe condition to a more serious one.

[↑ Back to Top](#)

§312.305 Requirements for all expanded access uses.

The criteria, submission requirements, safeguards, and beginning treatment information set out in this section apply to all expanded access uses described in this subpart. Additional criteria, submission requirements, and safeguards that apply to specific types of expanded access are described in §§312.310 through 312.320.

(a) *Criteria.* FDA must determine that:

(1) The patient or patients to be treated have a serious or immediately life-threatening disease or condition, and there is no comparable or satisfactory alternative therapy to diagnose, monitor, or treat the disease or condition;

(2) The potential patient benefit justifies the potential risks of the treatment use and those potential risks are not unreasonable in the context of the disease or condition to be treated; and

(3) Providing the investigational drug for the requested use will not interfere with the initiation, conduct, or completion of clinical investigations that could support marketing approval of the expanded access use or otherwise compromise the potential development of the expanded access use.

(b) *Submission.* (1) An expanded access submission is required for each type of expanded access described in this subpart. The submission may be a new IND or a protocol amendment to an existing IND. Information required for a submission may be supplied by referring to pertinent information contained in an existing IND if the sponsor of the existing

IND grants a right of reference to the IND.

(2) The expanded access submission must include:

(i) A cover sheet (Form FDA 1571) meeting the requirements of §312.23(a);

(ii) The rationale for the intended use of the drug, including a list of available therapeutic options that would ordinarily be tried before resorting to the investigational drug or an explanation of why the use of the investigational drug is preferable to the use of available therapeutic options;

(iii) The criteria for patient selection or, for an individual patient, a description of the patient's disease or condition, including recent medical history and previous treatments of the disease or condition;

(iv) The method of administration of the drug, dose, and duration of therapy;

(v) A description of the facility where the drug will be manufactured;

(vi) Chemistry, manufacturing, and controls information adequate to ensure the proper identification, quality, purity, and strength of the investigational drug;

(vii) Pharmacology and toxicology information adequate to conclude that the drug is reasonably safe at the dose and duration proposed for expanded access use (ordinarily, information that would be adequate to permit clinical testing of the drug in a population of the size expected to be treated); and

(viii) A description of clinical procedures, laboratory tests, or other monitoring necessary to evaluate the effects of the drug and minimize its risks.

(3) The expanded access submission and its mailing cover must be plainly marked "EXPANDED ACCESS SUBMISSION." If the expanded access submission is for a treatment IND or treatment protocol, the applicable box on Form FDA 1571 must be checked.

(c) *Safeguards.* The responsibilities of sponsors and investigators set forth in subpart D of this part are applicable to expanded access use under this subpart as described in this paragraph.

(1) A licensed physician under whose immediate direction an investigational drug is administered or dispensed for an expanded access use under this subpart is considered an *investigator*, for purposes of this part, and must comply with the responsibilities for investigators set forth in subpart D of this part to the extent they are applicable to the expanded access use.

(2) An individual or entity that submits an expanded access IND or protocol under this subpart is considered a *sponsor*, for purposes of this part, and must comply with the responsibilities for sponsors set forth in subpart D of this part to the extent they are applicable to the expanded access use.

(3) A licensed physician under whose immediate direction an investigational drug is administered or dispensed, and who submits an IND for expanded access use under this subpart is considered a *sponsor-investigator*, for purposes of this part, and must comply with the responsibilities for sponsors and investigators set forth in subpart D of this part to the extent they are applicable to the expanded access use.

(4) *Investigators.* In all cases of expanded access, investigators are responsible for reporting adverse drug events to the sponsor, ensuring that the informed consent requirements of part 50 of this chapter are met, ensuring that IRB review of the expanded access use is obtained in a manner consistent with the requirements of part 56 of this chapter, and maintaining accurate case histories and drug disposition records and retaining records in a manner consistent with the requirements of §312.62. Depending on the type of expanded access, other investigator responsibilities under subpart D may also apply.

(5) *Sponsors.* In all cases of expanded access, sponsors are responsible for submitting IND safety reports and annual reports (when the IND or protocol continues for 1 year or longer) to FDA as required by §§312.32 and 312.33, ensuring that licensed physicians are qualified to administer the investigational drug for the expanded access use, providing licensed physicians with the information needed to minimize the risk and maximize the potential benefits of the investigational drug (the investigator's brochure must be provided if one exists for the drug), maintaining an effective IND for the expanded access use, and maintaining adequate drug disposition records and retaining records in a manner consistent with the requirements of §312.57. Depending on the type of expanded access, other sponsor responsibilities under subpart D may also apply.

(d) *Beginning treatment—(1) INDs.* An expanded access IND goes into effect 30 days after FDA receives the IND or on earlier notification by FDA that the expanded access use may begin.

(2) *Protocols.* With the following exceptions, expanded access use under a protocol submitted under an existing IND

may begin as described in §312.30(a).

(i) Expanded access use under the emergency procedures described in §312.310(d) may begin when the use is authorized by the FDA reviewing official.

(ii) Expanded access use under §312.320 may begin 30 days after FDA receives the protocol or upon earlier notification by FDA that use may begin.

(3) *Clinical holds.* FDA may place any expanded access IND or protocol on clinical hold as described in §312.42.

[↑ Back to Top](#)

§312.310 Individual patients, including for emergency use.

Under this section, FDA may permit an investigational drug to be used for the treatment of an individual patient by a licensed physician.

(a) *Criteria.* The criteria in §312.305(a) must be met; and the following determinations must be made:

(1) The physician must determine that the probable risk to the person from the investigational drug is not greater than the probable risk from the disease or condition; and

(2) FDA must determine that the patient cannot obtain the drug under another IND or protocol.

(b) *Submission.* The expanded access submission must include information adequate to demonstrate that the criteria in §312.305(a) and paragraph (a) of this section have been met. The expanded access submission must meet the requirements of §312.305(b).

(1) If the drug is the subject of an existing IND, the expanded access submission may be made by the sponsor or by a licensed physician.

(2) A sponsor may satisfy the submission requirements by amending its existing IND to include a protocol for individual patient expanded access.

(3) A licensed physician may satisfy the submission requirements by obtaining from the sponsor permission for FDA to refer to any information in the IND that would be needed to support the expanded access request (right of reference) and by providing any other required information not contained in the IND (usually only the information specific to the individual patient).

(c) *Safeguards.* (1) Treatment is generally limited to a single course of therapy for a specified duration unless FDA expressly authorizes multiple courses or chronic therapy.

(2) At the conclusion of treatment, the licensed physician or sponsor must provide FDA with a written summary of the results of the expanded access use, including adverse effects.

(3) FDA may require sponsors to monitor an individual patient expanded access use if the use is for an extended duration.

(4) When a significant number of similar individual patient expanded access requests have been submitted, FDA may ask the sponsor to submit an IND or protocol for the use under §312.315 or §312.320.

(d) *Emergency procedures.* If there is an emergency that requires the patient to be treated before a written submission can be made, FDA may authorize the expanded access use to begin without a written submission. The FDA reviewing official may authorize the emergency use by telephone.

(1) Emergency expanded access use may be requested by telephone, facsimile, or other means of electronic communications. For investigational biological drug products regulated by the Center for Biologics Evaluation and Research, the request should be directed to the Office of Communication, Outreach and Development, Center for Biologics Evaluation and Research, 240-402-8010 or 1-800-835-4709, e-mail: ocod@fda.hhs.gov. For all other investigational drugs, the request for authorization should be directed to the Division of Drug Information, Center for Drug Evaluation and Research, 301-796-3400, e-mail: druginfo@fda.hhs.gov. After normal working hours (8 a.m. to 4:30 p.m.), the request should be directed to the FDA Emergency Call Center, 866-300-4374, e-mail: emergency.operations@fda.hhs.gov.

(2) The licensed physician or sponsor must explain how the expanded access use will meet the requirements of §§312.305 and 312.310 and must agree to submit an expanded access submission within 15 working days of FDA's authorization of the use.

[74 FR 40942, Aug. 13, 2009, as amended at 75 FR 32659, June 9, 2010; 80 FR 18091, Apr. 3, 2015]

[↑ Back to Top](#)

§312.315 Intermediate-size patient populations.

Under this section, FDA may permit an investigational drug to be used for the treatment of a patient population smaller than that typical of a treatment IND or treatment protocol. FDA may ask a sponsor to consolidate expanded access under this section when the agency has received a significant number of requests for individual patient expanded access to an investigational drug for the same use.

(a) *Need for expanded access.* Expanded access under this section may be needed in the following situations:

(1) *Drug not being developed.* The drug is not being developed, for example, because the disease or condition is so rare that the sponsor is unable to recruit patients for a clinical trial.

(2) *Drug being developed.* The drug is being studied in a clinical trial, but patients requesting the drug for expanded access use are unable to participate in the trial. For example, patients may not be able to participate in the trial because they have a different disease or stage of disease than the one being studied or otherwise do not meet the enrollment criteria, because enrollment in the trial is closed, or because the trial site is not geographically accessible.

(3) *Approved or related drug.* (i) The drug is an approved drug product that is no longer marketed for safety reasons or is unavailable through marketing due to failure to meet the conditions of the approved application, or

(ii) The drug contains the same active moiety as an approved drug product that is unavailable through marketing due to failure to meet the conditions of the approved application or a drug shortage.

(b) *Criteria.* The criteria in §312.305(a) must be met; and FDA must determine that:

(1) There is enough evidence that the drug is safe at the dose and duration proposed for expanded access use to justify a clinical trial of the drug in the approximate number of patients expected to receive the drug under expanded access; and

(2) There is at least preliminary clinical evidence of effectiveness of the drug, or of a plausible pharmacologic effect of the drug to make expanded access use a reasonable therapeutic option in the anticipated patient population.

(c) *Submission.* The expanded access submission must include information adequate to satisfy FDA that the criteria in §312.305(a) and paragraph (b) of this section have been met. The expanded access submission must meet the requirements of §312.305(b). In addition:

(1) The expanded access submission must state whether the drug is being developed or is not being developed and describe the patient population to be treated.

(2) If the drug is not being actively developed, the sponsor must explain why the drug cannot currently be developed for the expanded access use and under what circumstances the drug could be developed.

(3) If the drug is being studied in a clinical trial, the sponsor must explain why the patients to be treated cannot be enrolled in the clinical trial and under what circumstances the sponsor would conduct a clinical trial in these patients.

(d) *Safeguards.* (1) Upon review of the IND annual report, FDA will determine whether it is appropriate for the expanded access to continue under this section.

(i) If the drug is not being actively developed or if the expanded access use is not being developed (but another use is being developed), FDA will consider whether it is possible to conduct a clinical study of the expanded access use.

(ii) If the drug is being actively developed, FDA will consider whether providing the investigational drug for expanded access use is interfering with the clinical development of the drug.

(iii) As the number of patients enrolled increases, FDA may ask the sponsor to submit an IND or protocol for the use under §312.320.

(2) The sponsor is responsible for monitoring the expanded access protocol to ensure that licensed physicians comply with the protocol and the regulations applicable to investigators.

[↑ Back to Top](#)

§312.320 Treatment IND or treatment protocol.

Under this section, FDA may permit an investigational drug to be used for widespread treatment use.

(a) *Criteria.* The criteria in §312.305(a) must be met, and FDA must determine that:

(1) *Trial status.* (i) The drug is being investigated in a controlled clinical trial under an IND designed to support a marketing application for the expanded access use, or

(ii) All clinical trials of the drug have been completed; and

(2) *Marketing status.* The sponsor is actively pursuing marketing approval of the drug for the expanded access use with due diligence; and

(3) *Evidence.* (i) When the expanded access use is for a serious disease or condition, there is sufficient clinical evidence of safety and effectiveness to support the expanded access use. Such evidence would ordinarily consist of data from phase 3 trials, but could consist of compelling data from completed phase 2 trials; or

(ii) When the expanded access use is for an immediately life-threatening disease or condition, the available scientific evidence, taken as a whole, provides a reasonable basis to conclude that the investigational drug may be effective for the expanded access use and would not expose patients to an unreasonable and significant risk of illness or injury. This evidence would ordinarily consist of clinical data from phase 3 or phase 2 trials, but could be based on more preliminary clinical evidence.

(b) *Submission.* The expanded access submission must include information adequate to satisfy FDA that the criteria in §312.305(a) and paragraph (a) of this section have been met. The expanded access submission must meet the requirements of §312.305(b).

(c) *Safeguard.* The sponsor is responsible for monitoring the treatment protocol to ensure that licensed physicians comply with the protocol and the regulations applicable to investigators.

[↑ Back to Top](#)

[Need assistance?](#)

連邦規則の電子コード

e-CFR データは、2017 年 1 月 17 日現在最新のものである。

タイトル 21 → 第 1 章 → サブチャプター D → パート 312

タイトル 21 食物と薬物

パート 312 治験用新薬の申請

目次

サブパート A 通則

- § 312.1 対象範囲
- § 312.2 適用性
- § 312.3 定義および解釈
- § 312.6 治験用新薬のラベリング
- § 312.7 治験薬の販売促進
- § 312.8 IND による治験薬の費用請求
- § 312.10 適用除外

サブパート B 治験用新薬 (IND) 申請

- § 312.20 IND の要件
- § 312.21 治験の相
- § 312.22 IND 提出の一般的原則
- § 312.23 IND の内容およびフォーマット
- § 312.30 プロトコルの変更
- § 312.31 情報の変更
- § 312.32 IND 安全性報告
- § 312.33 年次報告
- § 312.38 IND の取下げ

サブパート C 行政的処置

- § 312.40 治験における治験用新薬の使用上の一般要件
- § 312.41 IND に関するコメントおよびアドバイス
- § 312.42 治験の保留および変更の要求
- § 312.44 終了
- § 312.45 非活性状態

§ 312.47 会合

§ 312.48 論争の解決

サブパート D 治験依頼者および治験責任医師の責任

§ 312.50 治験依頼者の一般的責任

§ 312.52 開発業務受託機関への義務の移転

§ 312.53 治験責任医師およびモニターの選定

§ 312.54 本章の § 50.24 の下での緊急調査

§ 312.55 治験責任医師への情報の提供

§ 312.56 進行中の研究の審査

§ 312.57 記録の保持および保管

§ 312.58 治験依頼者の記録および報告の査察

§ 312.59 不使用治験薬の処置

§ 312.60 治験責任医師の一般的責任

§ 312.61 治験薬の管理

§ 312.62 治験責任医師の記録の保持および保管

§ 312.64 治験責任医師の報告

§ 312.66 治験審査委員会の審査の保証

§ 312.68 治験責任医師の記録および報告の査察

§ 312.69 規制管理物資の取扱い

§ 312.70 治験責任医師の失格

サブパート E 生命を脅かし強度の衰弱をもたらす疾病の治療を意図した医薬品

§ 312.80 目的

§ 312.81 対象範囲

§ 312.82 早期の協議

§ 312.83 治療プロトコル

§ 312.84 生命を脅かし強度の衰弱をもたらす疾病の治療するための医薬品に関する市販申請を審査する際の危険と利益の分析

§ 312.85 第4相研究

§ 312.86 集中的な FDA 規制研究

§ 312.87 臨床試験の実施および評価の能動的監視

§ 312.88 患者の安全のための予防手段

サブパート F その他

§ 312.110 輸入および輸出の要件

§ 312.120 IND によらない外国での臨床研究
§ 312.130 IND のデータおよび情報の公表の入手可能性
§ 312.140 通信の宛先
§ 312.145 ガイダンス文書

サブパート G 実験動物または生体外試験での治験用途向け医薬品

§ 312.160 実験動物または生体外試験での治験用途向け医薬品

サブパート H [保留]

サブパート I 治療用途向け治験薬へのアクセス拡大

§ 312.300 概要
§ 312.305 すべてのアクセス拡大用途の要件
§ 312.310 緊急使用対象者を含む個人患者
§ 312.315 中間サイズの患者集団
§ 312.320 治療 IND または治療プロトコル

典拠：21 U.S.C. 321, 331, 351, 352, 353, 355, 360bbb, 371; 42 U.S.C. 262

出典：別途記載がなければ、1987年3月19日付 52 FR 8831

編集後記：パート 312 に対する用語変更が、2004年3月24日付 69 FR 13717 に記載されている。

サブパート A 通則

§ 312.1 対象範囲

(a) 本パートは、治験用新薬の使用を管理する手順と要件を記載するもので、食品医薬品局への治験用新薬申請 (IND) 提出と同局による審査に関する手順と要件が含まれている。本パートに基づいて IND の対象となる治験用新薬は、対象外であれば適用される市販前承認の要件を免除され、当該医薬品の臨床試験実施のために合法的に輸送することを許される。

(b) 本パートにおける連邦規則コード (CFR) に関する引用は、別途記述がない限り、タイトル 21 の第 I 章に基づくものである。

§ 312.2 適用性

(a) 適用性：本パートは、本セクションに記載がない限り、連邦食品医薬品化粧品法の第 505 項または公衆衛生法（58 Stat. 632 と改正（42 U.S.C. 201 et seq.））による許可規定の対象となる全ての製品の臨床試験に適用される。

(b) 免除：(1) 米国で合法的に市販されている医薬品の治験は、下記項目が全て当てはまる場合には、本パートの要件を免除される。

(i) 治験は、新規効能を裏付ける適切な比較対照臨床試験として FDA に報告するためのものではなく、また医薬品ラベリングにおけるその他の重要な変更を裏付けるためのものでもない。

(ii) 治験を実施する医薬品が処方医薬品として合法的に市販されている場合、当該治験は、製品の広告への重要な変更を裏付けるために行うものではない。

(iii) 治験は、投与経路、投薬量の程度、患者集団への使用内容、あるいは医薬品使用に関連してリスクを顕著に増加させる（またはリスクの容認性を減少させる）その他の要素を対象とするものではない。

(iv) 治験は、パート 56 に規定される医療機関審査要件、およびパート 50 に規定されるインフォームド・コンセントに順守して実施される。

(v) 治験は、§312.7 の要件に順守して行われる。

(2)(i) 本セクションのパラグラフ (b)(2)(ii) に一覧されている生体外診断用生物学的医薬品のための臨床試験は、(a) 当該製品が、医療的に確立された別の診断用製品または手順で確認された診断を支持する診断方法で使用され、(b) § 312.160 を遵守して輸送される限りにおいて、本パートの要件を免除される。

(ii) 本セクションのパラグラフ (b)(2)(ii) に基づき、次の製品は本パートの要件を免除される。(a) 血液型判定用液、(b) 赤血球試薬、(c) 抗人グロブリン。

(3) 生体外試験または実験用動物のみに使用する医薬品は、§ 312.160 を遵守して輸送される限りにおいて、本パートの要件を免除される。

(4) FDA は、本パートのパラグラフ (b)(1) の規定により免除を受ける治験の申請は受理しない。

(5) プラセボを使う臨床試験は、別途 IND の提出の要件がない限り、本パートの要件を免除される。

(6) 本章§50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外となる臨床試験は、本パートの要件の免除を受けない。

(c) 生物学的利用性の研究。人体生体内における生物学的利用性の研究に対する本パートの適用性は、§320.31 の規定に基づく。

(d) ラベリング外の効能。本パートは、ラベリング外の効能に関する医療行為において、パート 314 に基づいて承認された新薬製品または許可済み生物学的医薬品を使用することに対しては適用しない。

(e) ガイダンス。医薬品の特定の治験用途に対する本パートの適用性のガイダンスを、FDA が自主的に公表する場合がある。要請があれば、FDA は計画中の臨床試験に対する本パートの適用性を報告する。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1996年10月2日付 61 FR 51529 および 1999年1月5日付 64 FR 401 による改正]

§ 312.3 定義および解釈

(a) 法のセクション 201 に記載される定義および解釈が、本パートで使われる用語に適用される。

(b) さらに、下記の用語の定義が本パートに適用される。

法とは、連邦食品医薬品化粧品法 (secs. 201-902, 52 Stat. 1040 以下と 21 U.S.C.301-392 による改正) をいう。

臨床試験とは、医薬品が投与、処方、あるいは使用される試験で、少なくとも一人以上の被験者が参加するものをいう。本パートで試験とは、市販薬の医療向け使用を除く全ての使用をいう。

開発業務受託機関とは、治験依頼者の独立委託者として、治験依頼者の義務（例、プロトコルの計画、治験の選択またはモニタリング、報告の評価、食品医薬品局に提出する資料の準備）の一部以上を引き受ける者をいう。

FDA とは、食品医薬品局をいう。

IND とは、治験用新薬の申請をいう。本パートで「IND」は「新薬の治験適用免除届」と同義である。

独立倫理委員会（IEC）とは、臨床試験に参加する被験者の権利、安全、健康の保護を確保する責任を負う審査委員会をいい、その保護を保証するために適切に構成される。本章 § 56.102(g)で定義され、本章のパート 56 に要件の対象となる治験審査委員会（IRB）は、IEC の一形態である。

治験用新薬とは、臨床試験に使われる新規の薬剤または生物学的薬剤をいう。本用語には、診断目的で使用される生物学的医薬製品も含まれる。「治験薬」と「治験用新薬」という用語は、本パートでは同義である。

治験責任医師とは、実際に臨床試験を実施する（すなわち、その直接指示により薬品を被験者に投与または処方する）個人をいう。治験が複数の個人からなるチームにより実施される場合には、治験責任医師がチームの責任を負うリーダーである。「副治験責任医師」は、当該チームのその他全ての個人メンバーである。

市販申請とは、法のセクション 505(b)に基づいて提出される新薬の申請、あるいは公衆衛生法に基づいて提出される生物学的医薬製品の生物学的許可申請をいう。

治験依頼者とは、臨床試験に責任を負いこれを発案する者をいう。治験依頼者は、個人、製薬会社、政府機関、教育機関、民間組織、その他の組織などの場合がある。治験依頼者は、治験依頼者が治験依頼者兼治験責任医師でない限り、実際に治験は行わない。個人以外で、一人以上の自らの従業員を自らが発案した治験に使用する者（注：法人など）は治験依頼者であって、治験依頼者兼治験責任医師ではなく、また当該従業員が治験責任医師である。

治験依頼者兼治験責任医師とは、治験を発案しかつ実施する個人をいい、その直接指示によって治験薬が投与または処方される者である。本用語には個人以外の者は含まない。本パートで治験依頼者兼治験責任医師に適用される要件は、治験責任医師および治験依頼者の双方に適用されるものを含む。

被験者とは、治験用新薬の投与を受けるか比較対照者として、治験に参加する人物をいう。被験者は、健康な人物あるいは罹患した患者である。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と 1999年1月5日付 64 FR 401、1999年10月20日付 64 FR 56449、2008年4月28日付 73 FR 22815 による改正]

§ 312.6 治験用新薬のラベリング

- (a) 人体に使用予定の治験用新薬の直接パッケージには、「注意：新薬。連邦（または合衆国）法により治験向け使用に限定される」と記載したラベルを付けなければならない。
- (b) 試験用新薬のラベルまたはラベリングには、あらゆる意味で虚偽または誤解を招く記載はせず、治験用新薬が治験目的に対して安全または効果的であるとの表記もしてはならない。
- (c) 該当する FDA センターの長官が、本章§§201.26 または 610.68 に記載される手順に従って本セクションのパラグラフ (a) の規定に対する例外や代替策を許可する場合があるが、これは、戦略的国家備蓄に含まれるか、または含まれる予定の、人体用医薬品の特定のロット、バッチ、その他のユニットに対し、当該規定が法令により明白に求められていない場合に限られる。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と 2007年12月28日付 72 FR 73599 による改正]

§ 312.7 治験薬の販売促進

- (a) 治験用新薬の販売促進。治験依頼者、治験責任医師、あるいは治験依頼者または治験責任医師の代理として行動する者は、治験用新薬が治験目的に対して安全あるいは効果的であると販売促進目的で表明したり、当該医薬品の販売促進を行ってはならない。本規定は、医薬品に関するいかなる科学的情報交換を制限するものではなく、これには科学的発見の科学ないし通常メディアへの発信も含まれる。規定の意図はむしろ、医薬品の治験が実施されている使用法に対する安全性または効果性に関する販売促進目的の主張を制限することにあり、商業流通が許可される前の医薬品の商業化を防ぐことにある。
- (b) 治験用新薬の商業流通。治験依頼者または治験責任医師は、治験用新薬を商業流通させたり、市場実験に使用したりしてはならない。
- (c) 治験の延長。治験依頼者は、治験結果が市販申請を裏付けるに十分なデータを確立したとみられた後で、治験を不当に延長してはならない。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年5月22日付 52 FR 19476、2002年3月4日付 67 FR 9585、2009年8月13日付 74 FR 40899 による改正]

§ 312.8 IND による治験薬の費用請求

(a) 費用請求の一般基準。(1) 治験依頼者は、臨床試験の費用請求に関する本セクションの paragraph (b)、または本パートのサブパート I に基づく治療用途向け治験薬へのアクセス拡大に対する費用請求の適用要件を満たさなければならないが、臨床評価の一部に使用するために治験依頼者と関連のない別機関から入手した承認済み医薬品であって、治験依頼者が本セクションの要件を満たす必要がない場合はこの限りではない。(例、承認済み医薬品の新たな使用法の臨床試験における、実対照薬としての承認済み医薬品の使用)

(2) 治験依頼者は本セクションの paragraph (d) に基づいて請求金額の根拠を提示しなければならない。

(3) 治験依頼者は治験薬の費用請求に先立ち FDA の書面による許可を入手しなければならない。

(4) FDA は、費用請求が市販許可向け医薬品の開発の妨げとなると判断した場合、または許可の条件が満たされなくなったと判断した場合、費用請求の許可を取り消す。

(b) 臨床試験における費用請求。(1) 治験依頼者の医薬品に対する費用請求。自らの承認済み医薬品の治験用使用を含む治験用医薬品に対して費用請求しようとする治験依頼者は、下記の手続きを実施しなければならない。

(i) 臨床試験で証明されれば、病気または病状の診断、治療、緩和、予防の面で、入手可能製品に比べて顕著な長所を提供できる診療上の潜在的利点を当該医薬品が持っていることの証拠を提供する。

(ii) 臨床試験で入手するデータが医薬品の初回承認を得るのために医薬品が効果的または安全であると確定するのに必須であること、または承認済み医薬品のラベリングの大きい変更(例、新たな効能、比較における安全性情報の追加)を支持することを証明する。

(iii) 医薬品の費用が治験依頼者にとって異常に高額であるため、費用請求なしでは臨床試験が実施できないことを証明する。費用が異常な高額になるのは、製造方法の複雑さ、天然資源の不足、大量の医薬品の必要性(例、試験の規模、期間のため)、これらの組み合わせ、その他の特種事情(例、治験依頼者が入手出来る資源)などによる。

(2) 臨床試験の費用請求の期間。FDA がより短い期間を指定しない限り、費用請求は臨床試験の期間を通して続けられる。

(c) 治療用途向け治験薬へのアクセス拡大に対する費用請求。(1) 本パートのサブパート I に基づいて治療用途向け治験薬へのアクセス拡大に対する費用請求をしようとする治験依頼者は、費用請求が市販許可向け医薬品の開発を妨げるものでないという正当な保証を提示しなければならない。

(2) §312.320 (治療 IND または治療プロトコル) に基づくアクセス拡大の場合、保証には下記が求められる。

(i) 試験が計画通り成功を収めるであろうことを FDA に保証するため、実施中の臨床試験において市販許可に要する十分な参加者数があることの証拠。

(ii) 市販許可を受けようとする医薬品の開発が十分に進展していることの証拠。

(iii) 一般治験計画に基づき提出された (§ 312.23(a)(3)(iv))、治験依頼者が翌年に達成する予定の医薬品開発マイルストーンの情報。

(3) 費用請求の許可は、治療向けに医薬品の投薬が許可されている患者数に限定がある場合、その数に限定される。

(4) FDA がより短い期間を指定しない限り、本パートのサブパート I に基づく、治療用途向け治験薬へのアクセス拡大に対する費用請求期間は、FDA 許可の時点から 1 年間継続できる。治験依頼者は FDA に対し、費用請求の期間延長に対する再許可を求めることができる。

(d) 治験薬の費用請求において回収可能な費用。(1) 治験依頼者は治験薬を提供するための直接費のみを回収できる。

(i) 直接費は、FDA が費用回収を許可した治験目的で医薬品を提供するために、治験依頼者に具体的、排他的に発生した費用である。直接費には、医薬品の製造にかかる単価 (例、費用請求許可量の医薬品製造に使われる原材料、人件費、再使用不能な在庫品と機器)、または別の製造者から医薬品を入手する費用、医薬品の輸送、取扱 (例、保管) に対する直接費が含まれる。

(ii) 間接費は、医薬品を商業販売用に製造するために発生する初期費用 (例、主に将来の

商業用販売に向けて、治験薬の在庫を大量生産することを主目的とする施設や機器の費用)、費用請求の許可が出た治験または治療への使用がなかった場合にも発生したであろう、研究開発費、管理費、人件費、その他の費用が含まれる。

(2) 本セクションのパラグラフ (d)(1)(i) に記載された直接費に加え、§§312.315 (中間サイズの患者集団) と 312.320 (治療 IND または治療プロトコル) に基づく治療用途向け治験薬へのアクセス拡大の場合、治験依頼者は、IND 報告の要請に基づくアクセス拡大 IND またはプロトコルのモニタリング費用と、アクセス拡大 IND に直接関連するその他の管理費を回収できる。

(3) 費用回収用の計算を裏付けるために、治験依頼者は、計算が本セクションの (d)(1) および適用可能な場合には (d)(2) の要件を満たしていることを示す書類を提出しなければならない。書類には、独立公認会計士が計算と審査承認したとの報告書の添付が求められる。

[2009年8月13日付 74 FR 40899]

§ 312.10 適用除外

(a) 治験依頼者は FDA に対し本パートで提供される要件の適用除外を要請することができる。適用除外の要請は IND の中で、または IND に対する内容変更の中で提出できる。緊急の場合、要請は電話その他の迅速な通信手段によって行える。適用除外要請には、下記のうち最低一項目が含まれていなければならない。

(1) 治験依頼者による要件遵守がなぜ不必要または不可能なのかの説明。

(2) 要件の目的を満たす代替案の提供または行動計画の解説。

(3) 適用除外を正当化するその他の情報。

(b) FDA は、治験依頼者による不遵守が治験の被験者に対し顕著で不当なリスクをもたらさないと了解され、下記の内一項目が満たされる場合、適用除外を認めることがある。

(1) 治験依頼者による要件の順守が、申請を評価する機関にとって不必要であるか、順守が不可能である。

(2) 治験依頼者が提案する代替案が要件を満たす。

(3) 申請者の提出物が適用除外を別途正当化する。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年7月17日付 52 FR 23031、2002年3月4日付 67 FR 9585 による改正]

サブパート B 治験用新薬 (IND) 申請

§ 312.20 IND の要件

(a) 治験依頼者は、§312.2(a) の対象となる治験用新薬で臨床試験を実施しようとする場合、FDA に IND を提出するものとする。

(b) 治験依頼者は、§312.2(a) の対象となる臨床試験を、治験が§312.40 に基づき IND の対象となるまで開始しないものとする。

(c) 治験依頼者は、本章 § 50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外に関わる臨床試験については、全て別個の IND を提出するものとする。そのような臨床試験を、書面による FDA の許可前に進めることは許されていない。FDA は、IND の受領から 30 日以内に書面により結論を提供する。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1996年10月2日付 61 FR 51529、1997年6月16日付 62 FR 32479 による改正]

§ 312.21 治験の相

IND は、治験の一つの相または複数の相に対して提出できる。以前に試験を受けていない医薬品の臨床試験は、通常 3 相に分割される。相は通常順番に実施されるが、重複する場合もある。治験の 3 相は下記の通りである。

(a) 第 1 相。(1) 第 1 相には治験用新薬のヒトへの最初の投薬が含まれる。第 1 相の研究は一般的に細かくモニターされ、患者に対して行われる場合も、健康な志願者に対して行われる場合もある。この研究は、ヒトの体内での医薬品の代謝と薬理作用、投薬量増加にともなう副作用を特定し、可能であれば効果の初期的な証拠を得るように計画されている。第 1 相は、医薬品の薬物動態と薬理学的効果を特定することで、適正な対照を置き科学的に有効な第 2 相の研究計画を実現しなければならない。第 1 相の研究に参加する被験者と患者の総数は医薬品により異なるが、通常は 20 人から 80 人の範囲内である。

(2) 第1相の研究にはまた、医薬品の代謝、構造活性の関係、ヒトの体内での作用メカニズムの研究とともに、生物学的現象や病気の経過の研究ツールとしての治験薬使用の研究も含まれる。

(b) 第2相。第2相には、病気または病状を研究中の患者に対する、医薬品の特定の効能あるいは複数の効能の効果性の評価と、医薬品に関連する短期間の共通副作用とリスクの確定のための比較対照臨床研究が含まれる。第2相の研究は一般的に、適正な対照を置き細かくモニターされており、比較的少人数の患者に対して実施され、被験者は通常数百人を超える事はない。

(c) 第3相。第3相の研究は、拡張された比較対照と無対照の試験である。この研究は、医薬品の効果を裏付ける証明を入手した後で、総合的な利益と危険の関係を評価するのに必要な、効果と安全性に関する追加情報を収集し、医薬品ラベリングに対する適切な基礎情報を提供するために実施される。第3相の研究には、通常数百から数千人の被験者が参加する。

§ 312.22 IND 提出の一般的原則

(a) FDA の IND 審査の第一目的は、治験の全相において被験者の安全と権利を確保し、第2相と第3相においては、当該医薬品の効果と安全性の評価を可能にするために、医薬品の科学的評価の質の適正確保を支えることにある。したがって、第1相の提出物に対するFDAの審査は、第1相の治験の安全性の評価に焦点を置くが、FDAの第2相および第3相に対する審査は、さらに臨床試験の科学的な質と、市販許可の法的基準を満たすに足るデータを治験が提供できるかの評価も含む。

(b) 本セクションの paragraph (a) に示す目的を確実に達成するために、特定の医薬品に関しINDの中で提出すべき情報の総量は、医薬品の革新性、今までに実施された研究の程度、知られているあるいは予想されるリスク、医薬品の開発段階などの要素により異なる。

(c) INDの初回提出内容の焦点は、ヒトを使った特定の研究に対する一般治験計画とプロトコルに置かなければならない。新規または変更後のプロトコルを含むINDのその後の変更は、以前の提出物をもとに論理的に構築しなければならず、追加情報で裏付けなければならないが、これには動物を使った毒物学の研究や、ヒトを使うその他の適切な研究が含まれる。INDの年次報告は、INDに基づき実施された研究の状況報告の中核と位置付けられ、翌年の一般治験計画を更新するものでなければならない。

(d) 治験依頼者は、申請に対する効果的な審査を促進するために、§ 312.23 に規定される IND のフォーマットに常に従わなければならない。ただし、研究する医薬品の種類と入手可能な情報の内容に従い、治験依頼者には、各項で提出される情報の内容について十分な慎重さが求められる。第 312.23 項では、商業的に治験依頼される新規の分子実体 (molecular entity) に求められる情報が概説されている。既に製薬会社の IND または市販申請の対象となっている治験用新薬を、研究用ツールとして使用する治験依頼者兼治験責任医師は、同じ一般フォーマットを使わなければならないが、製薬会社が許可すれば、提案する臨床試験を裏付ける技術情報を提供するにあたり、製薬会社の IND または市販申請を参照として使用することが通常できる。治験依頼者兼治験責任医師が、製薬会社の IND や市販申請の対象ではない治験薬を使う場合、通常は IND を裏付ける全ての情報を提出するよう要請されるが、その情報が科学文献で参照できる場合はこの限りではない。

§ 312.23 IND の内容およびフォーマット

(a) 本パートの対象となる臨床試験を実施しようとする治験依頼者は、下記の内容を下記の順序で含む治験用新薬申請 (IND) を提出しなければならない。

(1) 表紙 (Form FDA-1571)。次の内容を記載した申請書の表紙。

(i) 治験依頼者の名前、住所、電話番号、申請日、治験用新薬名。

(ii) 臨床試験を実施する相または複数の相の明記。

(iii) 治験にかかわる IND が有効になるまで臨床試験は開始しないという宣誓。

(iv) パート 56 に規定される要件を順守する治験審査委員会 (IRB) が、提案する各臨床試験の最初とその後の審査と承認を担当し、治験責任医師がパート 56 の要件に基づいて、研究作業における変更提案を IRB に報告するという宣誓。

(v) 治験は、その他全ての該当する規制の要請に従って実施するという宣誓。

(vi) 臨床試験の実施と進展をモニターする責任者の名前と肩書。

(vii) § 312.32 に基づき、医薬品の安全性にかかわる情報の審査と評価に責任を負う人物の名前と肩書。

(viii) 治験依頼者が、臨床研究の業務を一部でも開発業務受託機関に移転した場合、開発

業務受託機関の名前、住所、臨床研究の明細、移転された業務の一覧を記した陳述。研究管理の全業務が移転された場合、特定の移転業務の一覧表の代わりに、当該移転に対する全般的な陳述を提出しても良い。

(ix) 治験依頼者または治験依頼者の正式代表者の署名。申請書に署名する人物が米国に居住していないか、事業所を所持していない場合、米国内に居住するか、事業所を所持している弁護士、代理人、またはその他の正式責任者の名前と住所、およびその者による共同署名が、INDには求められる。

(2) 目次。

(3) 序文と一般治験計画。(i) 医薬品の名前と全ての活性成分、医薬品の薬理学上の分類、(知られていれば) 医薬品の構造式、使用する剤型の開発、投与経路、提案する臨床試験の目的の概要と予定期間を記載した、簡単な序文。

(ii) 該当する場合は他の IND、および提案する臨床治験の安全性に関連する可能性のある外国での治験または市販の歴史への参照事項を含む、ヒトを使ってこれまでに行った当該薬品に関する試験の歴史の簡単な概要。

(iii) 医薬品が外国において、安全性または効果にかかわる何らかの理由で治験または市販から取り下げられている場合、取り下げのあった国名と取り下げの理由。

(iv) 今後一年間における当該医薬品にかかわる全体計画の概要。計画には次の事項を含むものとする。(a) 医薬品または調査研究の根拠。(b) 研究する効能。(c) 医薬品の評価に適用する一般方針。(d) 提出後一年目に実施する臨床試験の種類(一年全体に対する計画が作成されていない場合、治験依頼者はその旨記載するものとする)。(e) 当該研究のために投薬される患者の予想数。(f) 当該医薬品または関連医薬品の、動物またはこれまでのヒトでの研究における毒性学上のデータから予想される、特定の重篤性または重症度に関するあらゆるリスク。

(4) [保留]

(5) 治験薬概要書。§312.55 に基づき要請のある場合、下記内容を含む治験薬概要書の写し。

(i) 知られている場合には、構造式を含む医薬品の成分と処方簡単な説明。

(ii) 医薬品の、動物における、また知られている範囲でヒトにおける、薬理的、毒性学的な影響。

(iii) 医薬品の、動物における、また知られていればヒトにおける、薬物動態と生物学的性質の概要。

(iv) 今までの臨床研究から得られたヒトに対する安全性と効果に関する情報。(有用であれば、このような研究の出版済み記事を添付しても良い。)

(v) 治験中の医薬品または関連医薬品に関する過去の経験から予想される、あり得る危険性と副作用と、医薬品の治験向け使用の一環で行うべき注意と特定のモニタリングの説明。

(6) プロトコル。(i) 各計画研究のプロトコル。(当初の IND で提出されなかった研究用のプロトコルは、§312.30(a)に基づいて提出しなければならない。) 一般的に、第 1 相研究用のプロトコルは、第 2 相、第 3 相用のプロトコルほど詳細ではなく、柔軟性の高いものである。第 1 相のプロトコルは、主に治験の概要の提供を目指すもので、参加予定の患者数の予想、安全上の除外に関する説明、期間、投薬量、投薬量決定法を含む投薬計画の説明を記載し、研究の中で安全性に重要な要素、例えば重要な兆候や血液化学項目に必要なモニタリングなどについてのみ詳細を明記するものとする。第 1 相研究の試験計画の変更は、それが重要な安全評価に影響しないものであれば、年次報告のみにおいて FDA に報告するように求められる。

(ii) 第 2 相、第 3 相では、研究を全面的に解説するプロトコルを提出しなければならない。第 2 相と第 3 相のプロトコルの場合、治験依頼者が治験の進行に伴って研究計画からの変更の可能性を予期する場合には、そのような変更に対応するための代替案または非常策を、プロトコルに当初から組み込んで作成しなければならない。例えば、短期間の比較対照研究のプロトコルでは、ノンレスポンドナーの代替治療への早期の転向計画を組み込むことも考えられる。

(iii) プロトコルは下記を含み、プロトコルの特定の要素と詳細に関しては、上に記した研究の相による区別を反映しなければならない。

(a) 研究の目標と目的の記述。

(b) 各治験責任医師の名前と住所、資格の記載 (履歴書またはその他による資格の記載)、治験責任医師の指導の下で作業する各副治験責任医師 (例、研修医、助手) の名前、使用する研究施設の名前と住所、審査を行う各治験審査委員会の名前と住所。

- (c) 患者の選択および患者の除外のための基準と、研究に参加する患者数の予想。
 - (d) 使用する対照群があればその種類、被験者、治験責任医師、分析者の中でバイアスを最小化する方法の説明を含む、研究計画の説明。
 - (e) 投薬量の決定法、計画される最大投薬量、個人患者が医薬品を使用する期間。
 - (f) 研究の目的を果たすために実施される観察と計測の説明。
 - (g) 医療手順、臨床検査、その他医薬品の被験者に対する効果をモニターし、かつリスクを最小限にするための対策の説明。
- (7) 化学、製造、管理に関する情報。 (i) IND の対象となる特定の治験に基づき、医薬品成分と医薬製品の構成、製造、管理を説明する項目。治験の各相において、治験薬の正しい品名、質、純度、力価を保証するために十分な情報の提出が求められるが、保証に必要な情報量は、治験の相、提案される治験期間、剤型、他に入手可能な情報量により変わる。FDA は、治験の進行に伴って、**新薬**成分と剤型の調合法の変更や剤型自体の変更が起り得ることを了承している。したがって、第 1 相の当初の提出における一般的な強調点は、原材料と**新薬**の成分の特定と管理になければならない。医薬品成分と医薬製品の最終的な特定は、治験過程の最終段階になるまで期待されていない。
- (ii) 提出する情報量は、提案される臨床試験の対象範囲による点を強調しなければならない。例えば、IND の全ての相において、新規の**新薬**成分と医薬製品が提案中の臨床試験の計画期間に対して、許可される化学および物理学的範囲内にあると証明する安定性のデータが求められるが、もし非常に短期間のテストが提案された場合には、安定性を裏付けるデータも同様に限られることとなる。
- (iii) 医薬品開発が進み、製造規模が当初の限定的な臨床試験に適合した検証規模の製造から、拡張された臨床試験に必要な大規模製造に変わる場合、治験依頼者は、当初提出された化学、製造、管理過程の情報を補足するために、治験の拡張対象範囲に見合った内容変更を届け出なければならない。
- (iv) パラグラフ (a)(7) に記載される区別を反映し、研究する相に基づく提出物には、下記の内容の記載が求められる。
- (a) 医薬品成分。物理的、科学的、生物学的特性を含む、医薬成分の説明。製造者の名前と

住所。医薬成分調合の一般的方法。医薬品成分の特定、力価、質、純度を保証するのに使われる許容制限と分析方法。毒性学上の研究と計画中の臨床研究を通じて医薬成分の安定性を裏付けるに足る情報。最新の「米国薬局方—国家処方集（United States Pharmacopeia—National Formulary）」を参照することで、本パラグラフの対象要件が満たされる場合がある。

(b) 医薬製品。全構成物の一覧表で、治験薬製品の製造に使われる非活性化合物に対する適正な代替物を含んでも良く、これには、医薬製品に配合予定の化合物、配合はされないが製造過程で使われる化合物の双方を含み、また適用可能な場合には、治験の段階で予想される合理的なバリエーションを含む治験薬の量的構成も含む。医薬製品の製薬会社の名前と住所。製品に適応する製造、梱包手順の一般的で簡単な説明。医薬製品の特定、力価、質、純度を保証するのに使われる許容制限と分析方法。計画中の臨床研究を通じて医薬成分の安定性を裏付けるに足る情報。最新の「米国薬局方—国家処方集」を参照することで、本パラグラフの一定の要件が満たされる場合がある。

(c) 比較対照臨床試験で使われるあらゆるプラセボの構成、製造、管理に関する一般的な簡単な説明。

(d) ラベリング。各治療責任医師に提供するラベルとラベリングの写し。

(e) 環境分析要請。§25.30 または 25.31 に基づく分類別除外 (categorical exclusion) または §25.40 に基づく環境評価の届け出。

(8) 薬理学と毒物学の情報。治験依頼者が、提案する臨床試験の実施が合理的に安全であると結論づける基礎となった実験動物または生体外試験における薬理学、毒性学上の研究の適正な情報。実験動物その他の試験の種類、期間、対象範囲は、提案される臨床試験の期間と内容により異なる。この要件を満たす方法を説明したガイダンス文献が FDA から入手できる。この情報には、該当する研究の結果を分析し、提案される治験の開始が合理的に安全であると結論づけた個人の名前と資格、治験が行われた場所と、査察のために記録を入手できる場所の記載を記載しなければならない。治験依頼者は、医薬品開発の進展につれて、当てはまる場合には、安全に関する追加情報と共に内容変更の届出をしなければならない。

(i) 薬理学と医薬品の性質。実験動物における医薬品の薬理学的影響と作用メカニズムを説明するセクションで、知られていれば、医薬品の吸収、分布、代謝、排泄に関する情報も含む。

(ii) 毒物学。(a) 実験動物と生体外試験における医薬品の毒性学上影響の総合概要。医薬品の特質と治験の相に従い、説明には次の試験結果を記載するものとする。急性、亜急性、慢性毒性の試験、生殖作用と発育中の胎児に対する医薬品汚影の試験、特定の投与方法、使用状況（例、吸入、皮膚、目に関する毒物学）にかかわるあらゆる特別毒性試験、医薬品の特性を評価するためのあらゆる生体外研究。

(b) 提案される臨床試験の安全性の裏付けを主眼とする各毒物学研究の中で、詳細審査の実施に寄与する全データの表。

(iii) パート 58 の優良試験所基準の対象となる各医療外試験所に関し、研究がパート 58 の優良試験所基準を順守して実施されたかという記載、または研究がこの基準を順守せずに行われた場合は、遵守しなかった理由の簡単な記載。

(9) 治験薬の過去におけるヒトへの使用歴。該当する場合は、申請者が知る過去のヒトへの治験薬の使用歴の概要。情報は下記の内容を含まなければならない。

(i) 米国内外を問わず、治験薬が以前に治験されるか市販されていた場合には、提案される治験の安全性か治験の正当性に関連する使用歴の詳細情報。医薬品が比較対照試験の対象であった場合は、提案される治験向け使用における医薬品の効果の評価に関連する当該試験汚詳細情報も提供しなければならない。提案される治験の安全性または、提案される治験向け使用における医薬品の評価に関連する出版物は、その全文を提供しなければならない。関連性があまり直接的でない出版物を参考文献録に載せても良い。

(ii) 医薬品が、以前に治験または市販化された医薬品の合剤の場合、本セクションのパラグラフ (a)(9)(i) で求められる情報は、それぞれの有効構成医薬品に対し提供しなければならない。しかし、このような合剤の構成薬品のいずれかが、許可済み市販申請の対象であるか、米国において合法的に販売されている場合は、その成分が提案される治験に直接かかわっていない限り、治験依頼者にその有効構成医薬品に関する出版物の提出は求められない（構成医薬品同士の相互作用に関連する出版物も含む）。

(iii) 医薬品が米国外で市販されている場合、医薬品が市販されている国のリストと、医薬品が、安全性または効果性に関連するかもしれない理由で取り下げられた国のリスト。

(10) 追加情報。下記に記載するような特定の申請においては、特定の課題に関する情報が求められる場合がある。そのような情報は、本項の中で下記通りに提出するものとする。

(i) 医薬品への依存とその乱用の可能性。医薬品が向精神薬であるか、乱用の可能性を持つ

場合に、関連する臨床研究と経験、実験用動物での研究を説明する項。

(ii) 放射性医薬品。医薬品が放射性医薬品である場合、被験者への投薬に際する全身と危険にさらされやすい臓器に対する、放射線吸収量の合理的な計算をするための、動物またはヒトの研究による十分なデータ。放射性医薬品の第 1 相研究には、線量測定計算に対して十分なデータを提供する研究を入れなければならない。

(iii) 小児学の研究。小児に対する安全性と効果を評価するための計画。

(iv) その他の情報。提案される臨床治験の評価に役立つ、その他あらゆる情報についての簡単な記述で、治験の安全性、または医薬品の販売を裏付けるための比較対照臨床試験としての、治験の計画と可能性に関するもの。

(11) 関連情報。その他申請の審査に必要な関連情報で FDA が要求するもの。

(b) 提出済みの情報。治験依頼者は通常、以前に提出した情報の再提出は求められないが、その情報を参照項目として組み入れることはできる。提出済み情報への参照項目は、情報が記載されているファイル名、参照番号、巻、ページ数により、該当ファイルを指定しなければならない。治験依頼者以外の者が本機関に提出した情報を参照する場合、情報提出者による署名入りの、参照を許可する旨の記載がなければならない。

(c) 外国語の資料。治験依頼者は、英語以外で書かれた IND の部分に関しては、正確で完全な英訳を提出するものとする。治験依頼者は、英訳を提出した各出版文献の原本の写しも提出するものとする。

(d) 写しの数。治験依頼者は、全 IND ファイル提出物の初回提出と全ての変更および報告について、原本 1 通と写し 2 通を提出するものとする。

(e) IND 提出物の採番。IND に関する各提出物は、3 桁、単一の通し番号を使って採番するものとする。初めの IND は 000 番とし、その後の提出物（例、変更届、報告、交信）は時系列に従い順に採番する。

(f) インフォームド・コンセントからの例外の明記。治験が本章 § 50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外を含む場合、治験依頼者は表紙に、当該治験が本章 § 50.24 の要件の対象であることを明記するものとする。

[1987 年 3 月 19 日付 52 FR 8831 と、 1987 年 6 月 17 日付 52 FR 23031、1988 年 1 月

25 日付 53 FR 1918、1996 年 10 月 2 日付 61 FR 51529、1997 年 7 月 29 日付 62 FR 40599；
1998 年 12 月 2 日付 63 FR 66669；2000 年 9 月 19 日付 65 FR 56479；2002 年 3 月 4 日付
67 FR 9585 による改正]

§ 312.30 プロトコルの変更

IND が有効になった後、治験依頼者は適時その変更を行い、臨床試験が間違いなく申請の
中のプロトコルに従って実施されるようにする。本項には、プロトコルの提出と、提出済
みのプロトコルの変更のための規則が明記されている。本章の § 50.2 に規定される、緊急
調査のためのインフォームド・コンセントからの例外にかかわる臨床治験を実施しようと
するとき、治験依頼者は常にその治験用に別個の IND を提出するものとする。

(a) 新規のプロトコル。治験依頼者が、IND に既に含まれているプロトコルにはない研究
を実施しようとするときは常に、FDA に当該研究のためのプロトコルを含むプロトコル
の変更届を提出する。当該研究は、二つの条件が満たされた時点で開始が許される。(1) 治
験依頼者が審査のためにプロトコルを FDA に申請済みである。(2) 審査を担当する治験審
査委員会 (IRB) が、パート 56 の要件に基づきプロトコルを承認済みである。治験依頼者
はこの二条件を、どちらを先に満たしてもかまわない。

(b) プロトコルの変更。(1) 治験依頼者は、第 1 相のプロトコルに、被験者の安全に影
響する大きな変更がある場合は常に、あるいは第 2 相か第 3 相のプロトコルに、被験者の
安全への影響、治験の対象範囲、研究の科学的質のいずれかにかかわる大きな変更がある
場合は常に、プロトコルの変更届を提出するものとする。本パラグラフに基づき変更届が
必要な変更の例には、次のようなものがある。

(i) 個々の被験者に対する医薬品投薬量、または使用時間の、現行のプロトコルを超えるあ
らゆる増加、または研究対象被験者数のあらゆる増加。

(ii) プロトコル計画におけるあらゆる顕著な変更 (対照群の追加、排除など)。

(iii) 副作用あるいは有害事象のモニタリングの改善、またはそのリスク軽減のための、試
験または手順の追加、あるいは安全性をモニターする試験の停止。

(2)(i) 本項の (b)(1) に基づくプロトコルの変更は、二つの条件が満たされた場合に許され
る。

(a) 治験依頼者が審査のためにプロトコルを FDA に申請済みで、

(b) 審査を担当する IRB が、パート 56 の要件に基づきプロトコルを承認済みであること。治験依頼者はこの二条件を、どちらを先に満たしてもかまわない。

(ii) 本項の (b)(2)(i) にかかわらず、被験者に対する、明らかで直接的な危険を除去するためのプロトコルの変更は、即座に導入してかまわないが、後日 FDA にプロトコル変更の通知をし、審査を担当する IRB に § 56.104(c) に基づいた通知をすることが条件となる。

(c) 新規の治験責任医師。治験依頼者は、提出済みのプロトコルの実施に新規の治験責任医師が加わった場合、プロトコル変更届を提出しなければならないが、免許のある医師が §312.315 または §312.320 に基づいて治療目的のプロトコル案件に加わる場合はこの限りではない。治験責任医師が一旦研究に加わると、治験用医薬品を当該治験責任医師に送ることが許され、治験責任医師は研究への参加を許される。治験依頼者は、治験責任医師の参加から 30 日以内に、FDA に新規の治験責任医師に関する通知を行う。

(d) 内容とフォーマット。プロトコルの変更届は、明らかに内容が識別できなければならず (すなわち、「プロトコル変更:新規プロトコル」、「プロトコル変更:プロトコルの改正」、または「プロトコル変更:新規の治験責任医師」)、次の内容を記載しなければならない。

(1)(i) 新規のプロトコルの場合、新規のプロトコルの写しと、当該プロトコルと以前のプロトコルとの最も重要な違いの簡単な説明。

(ii) プロトコルの改正の場合、改正の簡単な説明と、プロトコルが含まれている提出物への参照 (日付と番号)。

(iii) 新規の治験責任医師の場合、治験責任医師の名前、治験を実施するに際しての資格、以前に提出されたプロトコルへの参照、§ 312.23(a)(6)(iii)(b) で求められる、治験責任医師の研究に関する全ての追加情報。

(2) 治験依頼者が、新規または改正プロトコルにおける大きな改正点を裏付ける根拠とする、新規または特定の技術情報への参照で、IND、または同時提出する IND への変更に含まれているもの。必要に応じて記載される。IND に既存の裏付け情報への参照の場合、治験依頼者は、情報の掲載されているファイル名、参照番号、巻、ページ数を明記するものとする。

(3) 治験依頼者が提出物に対する FDA のコメントを求める場合、コメント依頼と FDA が返事の中で回答すべき特定の質問。

(e) 提出時期。治験依頼者は、新規プロトコルまたはプロトコル改正に関するプロトコル変更を、変更導入前に提出するものとする。新規の治験責任医師の追加、または治験責任医師に関する情報の追加のためのプロトコル変更は、30日ごとにまとめて提出しても良い。短期間に複数の、新規のプロトコルまたはプロトコルの改正が予定されている場合、治験依頼者は、それらをできるだけ一時に提出するよう奨励される。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031、1988年1月25日付 53 FR 1918、1996年10月2日付 61 FR 51530、2002年3月4日付 67 FR 9585、2009年8月13日付 74 FR 40942 による改正]

§ 312.31 情報の変更

(a) 情報変更報告の要件。治験依頼者は、情報変更報告の中で、プロトコル変更、IND 安全性報告、年次報告の対象範囲外の、IND に関する重要な変更を報告しなければならない。情報変更報告が求められる情報としては、次の例がある。

(1) 毒物学、化学、その他の新規技術情報。

(2) 臨床試験の中止に関する報告。

(b) 情報変更報告の内容とフォーマット。情報変更報告は、内容を明白に提示し（例、「情報の変更：化学、製造、管理」「情報の変更：薬理学、毒物学」「情報の変更：臨床」）、下記の内容を含まなければならない。

(1) 変更の性質と目的の記載。

(2) 科学的審査にふさわしいフォーマットによる、整理されたデータの提出。

(3) 治験依頼者が情報の変更について FDA のコメントを求める場合、コメントの要請。

(c) 提出時期。IND に関する情報変更届は必要に応じて提出するが、できる限り 30 日に一度を超えないものとする。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031; 1988年1月25日付 53 FR 1918; 2002年3月4日付 67 FR 9585 による改正]

§ 312.32 IND 安全性報告

(a) 定義。下記の用語の定義が本項に適用される。

有害事象とは、医薬品のヒトへの使用に関連する有害な医療事例をいい、医薬品に関連すると考えられるかどうかを問わない。

生命を脅かす有害事象、または生命を脅かす被疑副作用。有害事象または被疑副作用は、治験責任医師または治験依頼者のいずれかにより、その発生が患者または被験者に直接死亡のリスクをもたらすと判断される場合に「生命を脅かす」とされる。より深刻な形態で発生した場合に、死を引き起こす可能性のあった有害事象または被疑副作用はこれに含まれない。

重篤な有害事象または重篤な被疑副作用。治験責任医師または治験依頼者のいずれかにより、下記のいずれかの結果につながると判断される場合、有害事象または被疑副作用は「深刻」とされる。死亡、生命を脅かす有害事象、入院、現行の入院の延長、永続的または重大な機能不全、通常的生活機能行使能力に対する障害、先天的異常又は先天性欠損。死に至ったり生命を脅かされたり入院に至ることのない重要医療事象でも、患者または被験者を危険にさらす可能性があるか、あるいは本定義に記載した結果を避けるためには医療または手術処置が必要となる可能性があるとして適正な医療判断が下される場合には、重篤とされる場合がある。このような医療事象の例としては、救急処置室あるいは家庭での集中処置を要するアレルギー性気管支炎、入院には至らない血液疾患または痙攣、医薬品依存または医薬品乱用の発生などがある。

被疑副作用とは、医薬品が有害事象を引き起こしたという合理的な可能性が見られる有害事象をいう。IND 安全性報告の中で「合理的な可能性」とは、医薬品と有害事象の因果関係を示唆する証拠があることをいう。医薬品が引き起こすあらゆる有害事象を意味する副作用に比べ、被疑副作用における因果関係の確実性は低い。

予期できない有害事象または予期できない被疑副作用。有害事象または被疑副作用は、次の場合「予期できない」とされる。すなわちそれらが、治験薬概要書に記載されていない、または所見された特異性、重篤性として記載されていない、あるいは治験薬概要書が求められていないか用意されていない場合には、一般治験計画、その他訂正を含む最新の申請書類に記載されたリスク情報と食い違っている場合である。例えばこの定義によると、治験薬概要書が、進行した肝酵素または肝炎のみに触れている場合、肝壊死は（より強い重篤性のために）予期できないとされる。同様に、治験薬概要書に脳血管発作のみが記載されている場合、脳血栓塞栓症と脳血管炎は（より強い重篤性のために）予期できないとさ

れる。この定義で使われる「予期できない」は、治験薬概要書に当該分類の医薬品による発生例、あるいは医薬品の薬理学的特性に基づく発生予測が記載されているが、治験中の特定の医薬品により発生するとは具体的に記載されていないような有害事象または被疑副作用にもあてはまる。

(b) 安全性情報の審査。治験依頼者は、国内外から入手し、または受け取った医薬品の安全性に関する情報は、全て迅速に審査しなければならないが、これには、あらゆる臨床および疫学的治験、動物または生体外での研究、科学文献の報告、未出版の科学論文とともに、外国の規制当局からの報告、米国では市販されていない医薬品の外国における商業向け市販歴の報告も含む。

(c)(1) IND 安全性報告。治験依頼者は IND 安全性報告を通じ、FDA および参加する全ての治験責任医師（治験依頼者が自らの IND に基づき、あるいは治験責任医師の IND に基づき、医薬品を提供している全ての治験責任医師）に対して、臨床試験その他の原因から発生し得る重篤なリスクについて、できるだけ早く、また遅くとも当該情報が本項の(c)(1)(i)、(c)(1)(ii)、(c)(1)(iii)または (c)(1)(iv)に基づく報告の対象となると治験依頼者が判断してから 15 暦日以内に報告しなければならない。治験依頼者は各 IND 安全性報告の中で、同様の被疑副作用に関して今までに FDA に提出した全ての安全性報告を列記し、これまでの同様の報告その他あらゆる関連情報をふまえて、当該被疑副作用の重要性を分析提示しなければならない。

(i) 重篤で予測できない被疑副作用。治験依頼者は、重篤かつ予測できないあらゆる被疑副作用を報告しなければならない。治験依頼者は、下記のような、医薬品と有害事象の因果関係を示唆する証拠がある場合に限り、有害事象を被疑副作用として報告するものとする。

(A) 通常みられない事象で、医薬品の使用に強く関連していると知られている事象の一発生例（例、欠陥浮腫、肝障害、ステイブンス・ジョンソン症候群）。

(B) 通常は医薬品の使用に関連するとされないが、そうでなければ医薬品を使用する集団には見られない、一つあるいは複数の発生例（例、腱断裂）。

(C) 臨床試験で見られた特定事象（基礎疾患又は基礎病状の結果として知られているもの、または薬物療法から独立した集団で通常発生する事象）の集計分析で、事象が、同時期または過去の対照群に比べ、医薬品治験集団でより頻繁に発生していると示すもの。

(ii) 他の研究での所見。治験依頼者は、疫学的研究、複数の研究の統合解析、臨床研究（本項のパラグラフ(c)(1)(i)に基づき報告されたものを除く）による、当該医薬品が使用された

ヒトへの深刻なリスクを指し示すようなあらゆる所見を報告しなければならないが、これは IND の下で実施されたかどうか、治験依頼者によって実施されたかどうかを問わない。通常このような所見は、プロトコル、インフォームド・コンセント、治験薬概要書の安全関連の記載事項変更（これらの書類の通常更新は除く）、または臨床試験の全体管理のその他の面に変更をもたらす。

(iii) 動物または生体外試験での所見。治験依頼者は、医薬品を使用するヒトへの深刻なリスクを指し示すような、動物または生体外試験でのあらゆる所見を、それが治験依頼者により実施されたかどうかにかかわらず、報告しなければならない。これには、予定されるヒトへの使用に際しての、または使用に関連する変異原性、催奇性、発がん性の報告、顕著な臓器毒性についての報告などが含まれる。通常このような所見は、プロトコル、インフォームド・コンセント、治験薬概要書の安全関連の記載事項変更（これらの書類の通常更新は除く）、または臨床試験の全体管理のその他の面に変更をもたらす。

(iv) 重篤な被疑副作用の発生率増加。治験依頼者は、プロトコルまたは治験薬概要書の記載を超える重篤な、臨床的に重大な被疑副作用の発生率増加を報告しなければならない。

(v) IND 安全性報告の提出。治験依頼者は、各 IND 安全性報告を、説明文、FDA のフォーム 3500A、または FDA が処理、審査、アーカイブできるような電子フォーマットのいずれかで提出しなければならない。FDA は定期的に電子提出物提供方法のガイダンス（送信方法、使用メディア、ファイル形式、ファイルの作成と構成など）を発行する。治験依頼者は、外国における被疑副作用を、FDA のフォーム 3500A に代えて、国際医科学機構評議会（CIOMS）の I フォームで提出してもよい。出版済みおよび未出版の、動物、疫学、臨床研究の総合所見または統合解析の報告は、説明文形式で提出しなければならない。FDA 向けの各通知には、その内容の明白な指定（すなわち「IND 安全性報告」）の記載がなければならない。IND の審査を担当する医薬品評価研究センター、または生物学的製剤評価研究センターの審査部門に送信しなければならない。FDA から要請があれば、治験依頼者は FDA に、機関が必要とするデータまたは情報をできるだけ早く、しかし遅くとも、要請を受けてから 15 暦日以内に提出しなければならない。

(2) 予測できない致命的または生命を脅かす被疑副作用の報告。また治験依頼者は、予測できない致命的または生命を脅かす被疑副作用をできるだけ早く、また遅くとも治験依頼者が最初に情報を入手してから 7 暦日以内に FDA に報告しなければならない。

(3) 報告のフォーマットと頻度。FDA は 治験依頼者に対し、IND 安全性報告を、本パラグラフの規定とは別のフォーマットまたは頻度で要請することがある。治験依頼者もまた、IND の審査を担当する FDA の審査部門長が変更し事前同意する場合、異なる報告フォーマット

ットと頻度を提案、採用しても良い。

(4) 市販医薬品の治験。米国で市販されるか承認されている医薬品について、IND に基づく臨床研究を依頼する治験依頼者は、国内外の研究施設での臨床研究に見られた被疑副作用に対する IND 安全性報告を提出するように求められる。治験依頼者はまた、市販前の安全性報告の要件に規定される臨床研究の安全性情報も提出しなければならない（例、本章の§§310.305、314.80、600.80）。

(5) 研究評価項目の報告。研究評価項目（例、死亡率、主要疾病率）は、プロトコルに基づき治療依頼者から FDA に報告しなければならず、通常は本項の paragraph (c) では報告しない。ただし、医薬品と事象（例、アナフィラキシーによる死）に因果関係があると示す証拠のある重篤で予測できない有害事象が発生した場合には、当該事象は、それが研究評価項目の構成要素（例、全ての原因による死）であっても、§ 312.32(c)(1)(i)に基づいて重篤で予測できない被疑副作用として報告しなければならない。

(d) 追跡調査。(1) 治験依頼者は、入手した全ての安全性情報を早急に調査しなければならない。

(2) IND 安全性報告に関連する追跡調査情報は、入手次第提出しなければならず、その旨（すなわち「IND 安全性報告追跡調査」と）明記しなければならない。

(3) 治験依頼者による治験の結果により、本項の paragraph (c) に基づき報告できないと当初判断されていた有害事象が、そのような報告が可能であると明らかになった場合、治験依頼者は IND 安全性報告の中で、その被疑副作用をできるだけ早く、またいかなる場合であれ、その判断から遅くとも 15 暦日以内に報告しなければならない。

(e) 否認声明。本パートに基づき治験依頼者が提出するあらゆる安全性報告またはその他の報告（およびその報告または情報に関する FDA によるあらゆる開示）は必ずしも、その報告または情報が、医薬品が有害事象を引き起こしたか、またはその原因となったという承認を構成するという、治験依頼者または FDA による結論を示すものではない。治験依頼者は、試験依頼者が提出した報告または情報が、医薬品が有害事象を引き起こしたか、またはその原因となったという承認の構成であると認める必要はなく、それを否定する場合もある。

[2010 年 9 月 29 日付 75 FR 59961]

§ 312.33 年次報告

治験依頼者は、IND が有効になった日付の 1 年後から 60 日以内に、下記の内容を含む治験進捗状況の簡単な報告を提出するものとする。

(a) 個別研究の情報。進行中の、および前年に完了した各研究の状況の簡単な概要。概要は各研究に関して、次の情報を含むものとする。

(1) 研究名（プロトコル番号など研究を確定できる適切な情報を含む）、研究目的、患者集団を特定する簡単な記載、研究が完了したか否かについての記載。

(2) 当初研究に参加させる予定であった総被験者数。集団、性別、人種に分けて表にした、現在までに研究に参加した人数。計画通りに研究への参加が完了した人数。何らかの理由で研究を中断した人数。

(3) 研究が完了している場合、または中間結果が分かっている場合、入手可能な全ての研究結果の簡単な説明。

(b) 概要情報。前年の臨床、臨床外試験から入手した、下記を含む情報。

(1) 身体システムにおける最も頻繁で重篤な有害体験の、説明または表で示した概要。

(2) 前年提出された全 IND 安全性報告の概要。

(3) 治験参加中に死亡した被験者の一覧表で、各被験者の死因を記したもの。

(4) 治験実施中に、考え得る原因が医薬品にあるなしにかかわらず、有害体験が理由で参加を中止した被験者の一覧表。

(5) 該当する場合、医薬品作用の理解に役立つ入手情報の簡単な説明で、例えば、用量反応に関する情報、比較対照試験による情報、生物学的利用性に関する情報など。

(6) 前年中に完了したか進捗があった、(動物研究を含む) 臨床前研究の一覧表と、主な臨床前研究の所見の概要。

(7) 前年実施された、あらゆる製造上のまたは微生物学的な変更の概要。

(c) 1 年前に提出された計画に代わる本年の一般治験計画。一般治験計画には、

§312.23(a)(3)(iv)で求められる情報を含むものとする。

- (d) 治験薬概要書が変更された場合、変更内容の説明と新しい治験薬概要書の写し。
- (e) 前年に実施された第1相プロトコルの大きな変更で、プロトコル変更としてINDへ今までに報告されていないものの説明。
- (f) 前年の、外国における当該医薬品の、顕著な市販関連進捗状況の概要で、いずれかの国における販売承認、いずれかの国における販売の取下げまたは一時停止などを含む。
- (g) 治験依頼者が要望する場合、INDに関し治験依頼者が望む、または待っている返事、コメント、会見に関する未処理事項の記載。

[1987年3月19日付52 FR 8831と1987年6月17日付52 FR 23031、1998年2月11日付63 FR 6862、2002年3月4日付67 FR 9585による改正]

§ 312.38 INDの取下げ

- (a) いかなる時点においても治験依頼者は、有効なINDを他の権利を損なうことなく取り下げることができる。
- (b) INDが取り下げられる場合、FDAにその旨通知し、INDに基づいて行われている全ての臨床試験を修了し、現行の全ての治験責任医師に通知し、当該医薬品の全ての在庫は治験医療者に返送するか、§312.59の基づき治験医療者の要請に従って処置するものとする。
- (c) INDが安全上の理由で取り下げられる場合、治験依頼者は、FDA、全ての参加治験責任医師、全ての審査担当治験審査委員会に、取り下げる旨とその理由を、迅速に通知するものとする。

[1987年3月19日付52 FR 8831と1987年6月17日付52 FR 23031、2002年3月4日付67 FR 9586による改正]

サブパート C 行政的処置

§ 312.40 治験における治験用新薬の使用上の一般要件

- (a) 治験用新薬は、下記の条件を満たしたとき臨床試験に使用できる。

(1) 治験の治験依頼者が医薬品の IND を FDA に提出し、IND が本項のパラグラフ (b) に基づいて有効であり、治験依頼者が、臨床試験実施に関する、本パートとパート 50 と 56 の全適用要件を順守し、

(2) かつ、参加する各治験責任医師が、本パートとパート 50 と 56 の要件を順守して治験を実施する。

(b) IND は下記の時点で有効になる。

(1) FDA が IND を受理してから 30 日後。ただし FDA が、IND に記載された治験が、§312.42 に基づき治験の保留の対象になると治験依頼者に通知した場合は除く。

(2) または、その前に FDA が IND にある臨床試験を開始しても良いと告げた時。FDA は治験依頼者に、IND 受領日を書面により通知する。

(c) 治験依頼者は下記の場合に、IND で指名した治験責任医師に治験用新薬を送ることができる。

(1) FDA が IND を受領してから 30 日後。

(2) あるいはより早い時点で FDA が医薬品送付を許可したとき。

(d) 治験責任医師は、本項のパラグラフ (b) に基づき IND が有効になるまでは、治験用新薬を被験者に投与できない。

§ 312.41 IND に関するコメントおよびアドバイス

(a) FDA は、治験期間中のどの時点であれ、口頭または書面で治験依頼者に対し、IND の不備、または FDA が追加データあるいは情報を必要とする旨を伝えることができる。

(b) 治験依頼者から要請があれば、FDA は IND の特定課題に対するアドバイスを提供する。アドバイスの対象となる課題の例として、治験計画を裏付ける技術データの適正、臨床試験の計画内容、提案される治験が市販申請の要件を満たすデータと情報をもたらす可能性などがあげられる。

(c) § 312.42 に基づく治験の保留の命令が伴わない限り、本項に基づく治験依頼者との交

信は、単にアドバイスの的なものであり、計画中または実施中の治験に関する何らかの変更や本機関への返答をも求めるものではない。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と 1987年6月17日付 52 FR 23031、2002年3月4日付 67 FR 9586 による改正]

§ 312.42 治験の保留および変更の要求

(a) 概要。治験の保留は、FDA が治験依頼者に発行する指示で、計画中の臨床試験を遅らせるか、実施中の治験を一時中止するように求めるものである。治験の保留は、IND に含まれる一件ないしは複数の治験に適用される。計画中の研究が治験の保留の対象となった場合、被験者には治験薬を投薬できない。実施中の研究が治験の保留の対象となった場合、新たな被験者を研究に加え治験薬を投薬することはできず、既に研究に参加している被験者に対しては、FDA が患者の安全の目的で特に許可する場合を除き、治験薬を使う医療を止めなければならない。

(b) 治験の保留を命ずる根拠。(1) IND の第1相の研究に対する治験の保留。FDA は、第1相の研究が下記のいずれかに該当すると判断したときに、治験の保留を命ずることができる。

(i) 被験者が不当で明白な疾病または傷害のリスクにさらされているか、またはさらされると見込まれる。

(ii) IND で指名された臨床試験責任医師が、IND に記載される治験の実施に対する科学的訓練と経験において、資格を満たしていない。

(iii) 治験薬概要書が不明瞭、不正確、あるいは著しく不完全である。

(iv) 提案される研究における被験者のリスクを § 312.23 の要件に基づいて判断するに足る情報が IND に含まれていない。

(v) IND が、男性女性双方に影響する、生命を脅かすような病気または病状の治療目的の研究のためのものであるが、研究対象の病気または症状を持つ、生殖能のある男性もしくは女性のいずれかが、治験薬の使用による生殖毒性（すなわち生殖器への影響）または発育毒性（すなわち子孫への影響）のリスク、またはリスクの可能性ゆえに、対象から外されているもの。ここで「生殖能のある女性」は、妊娠している女性を含まない。本パラグラフにおける「生命を脅かすような疾病または病気」とは「病気の進行を止めなければ死

に至る可能性の高い病気または症状」をいう。本パラグラフに基づく治験の保留は、下記の状況で実施されている臨床研究には適用しない。

(A) 片方の性のみ当てはまるものなど、特殊な状況がある場合（例、医薬品の精液内排泄の評価、または生理機能への影響の研究）。

(B) 男性または女性どちらか片方が対象であるが、生殖能のある他方の性の参加者を除外しない研究が同時に実施されている場合、実施完了している場合、あるいは本機関と合意された適切な時期に実施される予定である場合。

(C) 医薬品が研究される病気または病状を持たない被験者のみを対象とする場合。

(2) IND の第 2 相または第 3 相の研究に対する治験の保留。FDA は、第 2 相または第 3 相の研究が下記のいずれかに該当すると判断したときに、治験の保留を命じることができる。

(i) 本項のパラグラフ (b)(1)(i) から (b)(1)(v) のいずれかの条件が当てはまる。

(ii) 治験のプロトコル計画が記載された目標を達成するには明らかに不十分である。

(3) アクセス拡大 IND またはアクセス拡大プロトコルに対する治験の保留。FDA は下記の場合、アクセス拡大 IND またはアクセス拡大プロトコルに対して治験の保留を命じることができる。

(i) 最終使用。FDA は、下記のいずれかに該当すると判断したときに、提案されるアクセス拡大 IND または治療目的のプロトコルに対して治験の保留を命じることができる。

(A) 本項のサブパート I にある、アクセス拡大用途開始の許可に必要な適用基準が満たされていない。

(B) アクセス拡大 IND またはアクセス拡大プロトコルが本項のサブパート I にあるアクセス拡大のための提出物の要件を満たしていない。

(ii) 継続使用。FDA は、本項のサブパート I にあるアクセス拡大の適用を認める関連基準が満たされなくなると判断したときに、アクセス拡大 IND またはアクセス拡大プロトコルの、治験の保留を命じることができる。

(4) 適切で適正な対照を置くように計画されていない研究の治験の保留。FDA は、下記のいずれかに該当すると判断したときに、適切で適正な対照を置くように計画されていない提案中または実施中の治験に対して、治験の保留を命じることができる。

(i) 本項のパラグラフ(b)(1) または (b)(2)のいずれかの条件が当てはまる。

(ii) 適切で適正な対照を置くように計画されていない治験が、同じまたは別の治験薬を使う適切で適正な対照を置くように計画された治験の開始を妨げているか、あるいはその実施または完了を阻んでいるという十分な証拠がある。

(iii) 適切で適正な対照を置くように計画されていない治験と、適切で適正な対照を置くように計画された治験の双方を十分に実施するためには、試験薬が不足している。

(iv) 当該医薬品が一つ以上の適切で適正な対照を置いた治験で研究され、効果の不足が強く指摘されている。

(v) 同じ効能に対して治験中または承認を受け、かつ同じ患者集団が使用可能である別の医薬品がより良い利害バランスを示した。

(vi) 当該医薬品が、同じ患者集団における同じ効能に対して市販許可を受けた。

(vii) 適切で適正な対照を置くように計画された治験の治験依頼者が、当然の努力をもって治験薬の販売許可を積極的に追及していない。

(viii) 長官が、研究の実施または継続が公共の利益にならないと判断している。FDA は通常、本項のパラグラフ(b)(4)(ii)、(b)(4)(iii)、(b)(4)(v)に基づく治験の保留を、既に医薬品の投薬を受けている個人への継続供給を阻止するためではなく、同時に対照を設定しない新たな治験への使用のみに適用する意向である。

(5) 本章の§50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外を含む、いずれかの治験に対する治験の保留。FDA は、下記の判断をした場合、本章の § 50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外を含む、提案中あるいは実施中の治験の保留を指示することができる。

(i) 本項のパラグラフ(b)(1)または(b)(2)のいずれかの条件が当てはまる。

(ii) 本章の§50.24 に記載されたそのような治験の開始または継続に対する関連基準が提出

されていないか満たされていない。

(6) 本章の § 50.23 に基づくインフォームド・コンセントからの例外を含むいずれかの治験に対する治験の保留。FDA は、下記の判断をした場合、本章の § 50.23 に基づくインフォームド・コンセントからの例外を含む提案中あるいは実施中の治験の保留を指示することができる。

(i) 本項のパラグラフ(b)(1)または(b)(2)のいずれかの条件が当てはまる。

(ii) 治験用新薬の投与に関する事前同意要件を適用除外する、大統領の判断が下されていない。

(c) 欠陥に関する話し合い。臨床試験に治験の保留を指示する根拠となる欠陥があると FDA が判断したとき、患者が緊急で重篤なリスクにさらされていない限り、FDA は治験の保留の指示を出す前に、必ず治験依頼者と問題について話し合い、これを解決する努力をする。

(d) 治験の保留指示。治験の保留指示は、電話その他の迅速な手段、又は書面により発行される。治験の保留指示は、IND の中で保留の対象となる研究を特定し、その処置の根拠を簡単に説明するものである。治験の保留指示は、IND の審査を担当する部門長から、あるいは部門長を代表して発行される。できるだけ早く、また治験の保留指示から 30 日を超えることなく、部門長は治験依頼者に対し、保留の根拠の説明を書面にて行う。

(e) 臨床試験の再開。治験は、FDA（通常は IND の審査を担当する部門長または部門が指名する者）が、治験依頼者に治験を続行してもよいと通知するまで再開できない。対象となった治験の再開は、治験依頼者が指摘された欠陥を修正するか、治験を続行しても構わないと本機関が判断したときに許可される。FDA は治験依頼者に、治験の保留に関する決断を、電話その他の迅速な通信手段で通知する。治験保留の指示を受けた IND の治験依頼者が治験の保留の取り下げを書面で依頼し、治験の保留で指摘された問題への完全な返答を提出する場合、FDA は、依頼と完全な返答の受領から 30 日以内に治験依頼者に書面で返答する。FDA の返答は、治験の保留を取り下げるか維持し、その判断の根拠を記載したものである。30 暦日の返答期間にかかわらず、治験依頼者は治験の保留指示があった臨床試験を、保留が取り下げられたと FDA が治験依頼者に通知するまで、進めてはならない。

(f) 申し出。治験依頼者が、治験の保留のための根拠を不服とする場合、治験依頼者は §312.48 に基づき決定の再考を申し出ることができる。

(g) 治験の保留の非活性状態への移行。IND の全ての治験が 1 年以上治験の保留状態にお

かれたとき、FDA は§312.45に基づき、IND を非活性状態とする場合がある。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年5月22日付 52 FR 19477、1992年4月15日付 57 FR 13249、1996年10月2日付 61 FR 51530、1998年12月14日付 63 FR 68678、1999年10月5日付 64 FR 54189、2000年6月1日付 65 FR 34971、2009年8月13日付 74 FR 40942 による改正]

§ 312.44 終了

(a) 概要。本項では、FDA が IND を終了する場合の手順を説明する。IND が終了になると、治験依頼者は、IND に基づいて実施されている全ての臨床試験を終わらせて不使用の当該医薬品の在庫を全て回収するか、あるいはその処理の手配をするものとする。終了の手配は、IND または IND の治験の実施方法の欠陥による場合が考えられる。本項のパラグラフ(d)に規定のない限り、終了過程は、FDA が終了を提案し、治験依頼者がそれに応じることが可能になったときに開始される。通常 FDA は、問題点を非公式に、またはそえが適当な場合には§312.42.に記載される治験保留の手順を通じて、まず解決しようと試みた後に初めて本項の処置に取り掛かる。

(b) 終了の根拠。(1) 第1相。FDA は、第1相中に下記の判断をした場合、IND の終了を提案する場合がある。

(i) 被験者が不当で明白な疾病または傷害のリスクにさらされると考えられる。

(ii) §312.23 の下で、臨床治験の被験者の安全評価に求められる情報を、IND が十分に含んでいない。

(iii) 治験薬の製造、処理、梱包に使う方法、施設、管理が、被験者の安全に求められる適正な製品基準、力価、質、純度を保証するには不十分である。

(iv) 臨床試験が、IND で提出されたプロトコルとは大きく異なる方法で実施されている。

(v) 医薬品が、治験の要件で正当化されないか、または§312.7 の下で許可されることのない商業目的で、販売促進または流通されている。

(vi) IND、いずれかの修正または IND の報告の中に、重要な事実に関する虚偽の記載があるか、本項で求められる重要な情報が抜けている。

(vii) 治験依頼者が、§312.32 に定められた、重篤で予測できない有害体験についての迅速な調査と、食品薬品局および全ての治験責任医師に対する通知を怠るか、本項で求められるその他の何らかの報告を怠った。

(viii) 治験依頼者が、§312.33 に基づく治験の正確な年次報告を怠った。

(ix) 治験依頼者が、本項、パート 50、パート 56 で適用されるいずれかの要件の順守を怠った。

(x) IND が 5 年以上非活性状態に留まった。

(xi) 治験依頼者が、§312.42(b)(4)に基づき治験の保留の対象となった、IND で提案中の治験の遅延、または実施中の治験の中止を怠った。

(2) 第 2 相または第 3 相。FDA は、第 2 相または第 3 相中に下記の判断をした場合、IND の終了を提案できる。

(i) 本項の(b)(1)(i)から(b)(1)(xi)のいずれかの条件が当てはまる。

(ii) 治験計画またはプロトコルが、医薬品の使用が安全で効果的であるかを判断する真の科学的計画として合理的でない。

(iii) 医薬品が、治験目的に対し効果的ではないとする説得性のある証拠がある。

(3) FDA は、下記の判断をした場合治療向け IND の終了を提案できる。

(i) 本項の(b)(1)(i)から(b)(1)(xi)のいずれかの条件が当てはまる。

(ii) §312.42(b)(3) のいずれかの条件が当てはまる。

(c) 治験依頼者による返答の機会。(1) FDA が IND の終了を提案する場合、FDA は書面で通知し 30 日の期間内の訂正か説明を求める。

(2) この通知があった場合治験依頼者は、書面により説明または訂正を行うか、FDA との会見を申し出て求められる説明または訂正を行うことができる。治験依頼者が規定の期間内に返答しない場合、IND は終了されるものとする。

(3) 治験依頼者が返答するが、FDA は提供された説明または訂正を承認しない場合、FDA は治験依頼者に書面で不承認の理由を伝え、治験依頼者に FDA による調整のための公聴会の機会を提供し、パート 16 に基づき IND を終了するかどうかを問う。調整のための公聴会に対する治験依頼者の依頼は、治験依頼者が FDA から不承認の通知を受け取ってから 10 日以内に行わなければならない。

(d) IND の即刻終了。本項のパラグラフ(a)から(c)の記載にかかわらず、FDA がいかなる時点にであれ、治験の継続が個人の健康に直接で重大な危害を及ぼすと判断した場合、FDA は医薬品評価研究センターの長または生物学的製剤評価研究センターの長から治験依頼者に対する書面通知をもって IND を即刻終了するものとする。このように終了された IND は、該当する危険性を除去する追加資料の提出に基づき、センター長による再開の対象となる。本パラグラフに基づき IND が終了された場合、本機関は治験依頼者に調整のための公聴会の機会を提供し、パート 16 に基づき IND を再開するかどうかを問う。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031、1990年3月29日付 55 FR 11579、1992年4月15日付 57 FR 13249、2002年3月4日付 67 FR 9586 による改正]

§ 312.45 非活性状態

(a) IND の臨床研究に被験者が 2 年以上参加していないか、IND 中の治験が全て 1 年以上治験の保留状態にある場合、IND は FDA により非活性状態とされる場合がある。FDA によるこの処置は、治験依頼者の依頼による場合と、FDA 自身の働きかけによる場合がある。本項に基づき FDA が自ら行動する場合は、治験依頼者に対し書面で非活性状態の提案を通知する。この通知を受けた治験依頼者は、IND の活性状態を継続しなければならない理由を返答するのに 30 日間を与えられる。

(b) IND が非活性状態に置かれた場合は、全ての治験責任医師に通知し、当該医薬品の全ての在庫は返送するか、§ 312.59 に基づき処置するものとする。

(c) 非活性状態の IND に対する年次報告の提出は治験依頼者に求められない。しかし非活性の IND は § 312.130 に基づきデータと情報の一般公開の目的で引き続き有効である。

(d) 非活性状態に置かれた IND を再開しようとする治験依頼者は、翌年向けに提案する一般治験計画と適切なプロトコルを含むプロトコル変更を、§ 312.30 に従って提出するものとする。プロトコル変更が以前に提出された情報に基づく場合、計画にはその情報に対する参照を記載するものとする。提案する治験に追加の裏付け情報がある場合は、情報変更

として提出するものとする。§312.30の規定にかかわらず、非活性状態のINDに基づく臨床試験が再開されるのは次の場合に限られる。(1)変更に記載される治験が§312.42の下で治験の保留の対象であるとFDA通知する場合を除き、FDAがプロトコル変更を受領してから30日後、または(2)プロトコル変更の臨床試験を介しても良いというFDAからの通知がより早い時点にあった場合。

(e) 非活性状態に5年以上留まるINDは§312.44に基づいて終了とする。

[1987年3月19日付52 FR 8831と、1987年6月17日付52 FR 23031、2002年3月4日付67 FR 9586による改正]

§ 312.47 会見

(a) 概要。治験依頼者と本機関の間の会見は、臨床試験を通じて提示される質問と問題を解決するためにしばしば有用である。医薬品の評価と医薬品に関する科学的問題解決に役立つ範囲で、またFDAの人員が対応できる範囲で、FDAはこのような会見を奨励する。このような会見の基本原則は、臨床試験中に発生する科学的または医療上の問題に対して自由で包括的で開放的な話し合いがされることにある。このような会見はパート10に基づき実施され記述される。

(b) 第2相終了時の会見と市販申請提出前の会見。医薬品治験過程の特定時点におけるFDAと治験依頼者間の会見は、無駄な時間と費用の浪費を最小限にし、したがって医薬品の開発と評価作業を早めるのに特に有効である。FDAが特に認めているのは、治験の第2相終了時点での会見(第2相終了時会見)がその後の研究計画に非常に役立ち、第3相の完了近く市販申請の提出前に開かれる会見(NDA(新薬承認申請)前会見)が、審査を促進し、FDAの迅速な返答につながるような市販申請データの提示および提出方法の開発に役立つという点である。

(1) 第2相終了時会見 (i) 目的。第2相終了時会見の目的は、第3相へ進むことの安全性を判断し、第3相計画とプロトコルおよび小児学的安全性と効果性を見極めるための現行研究と計画の適正を評価し、治験中の使用に対する市販申請を裏付けるあらゆる追加情報の必要性を確認することにある。

(ii) 会見をする資格。第2相終了時会見は、基本的に新規の分子実体または市販薬の主要な新使用方法に関するIND用に用意されているが、いかなるINDの治験依頼者も第2相終了時会見を行える。

(iii) 時期。第 2 相終了時会見を治験依頼者にとって最も有用にするには、特定の第 3 相試験の主要な作業と人員を決定する前に会見を開かなければならない。ただし第 2 相終了時会見の時期設定は、治験の第 2 相から第 3 相への移行を遅らせるためのものではない。

(iv) 事前情報。第 2 相終了時会見の少なくとも 1 か月前に、治験依頼者は治験依頼者の第 3 相計画の背景情報を提出し、これには第 1 相と第 2 相の治験の概要、第 3 相の臨床研究の特定プロトコル、あらゆる追加臨床外研究計画、小児学研究の計画を含まなければならない。さらに、プロトコルの完成、開始、完了、データ分析の予定時期、あらゆる適用除外または小児学研究の据置きに対する依頼計画を裏付ける情報、用意されていれば医薬品の仮ラベリングも含まなければならない。この提出物に関し奨励される内容は、パート 20 の FDA 公開情報規則の下で一般公開されている FDA Staff Manual Guide 4850.7 の中でより全面的に述べられている。

(v) 会見の実施。第 2 相終了時会見の手配は、IND の審査を担当する医薬品評価研究センター、または生物学的製剤評価研究センターの部署と行わなければならない。会見は FDA と治験依頼者の都合の良い時に合わせ FDA が設定する。治験依頼者と FDA の双方は会見にコンサルタントを伴ってもかまわない。会見は基本的に FDA と治験依頼者間で、第 3 相の全体計画と特定の研究の目的と計画についての合意形成を目指すものである。第 3 相研究および/または市販申請を裏付ける技術情報の適正を話し合ってもかまわない。FDA は医薬品に求められる小児学的研究と、その提出を承認の後まで遅らせられるかどうかについて、その時点での最良の判断も提供する。これらの課題に関し会見で達成された合意は、§10.65 に基づき会議議事録として記録され、治験依頼者に提供される。議事録は治験依頼者に提供されるその他の書面資料と共に、全ての合意内容の永久記録とされる。他に求められる重大な科学的成果がない限り、合意に基づいて実施される研究は、医薬品の市販許可入手のための目標と計画において十分であるとされる。

(2) 「NDA 前」と「BLA（生物学的製剤承認申請）前」会見。FDA は市販申請の初回審査に関する遅延が、提案される市販申請に関する情報の交換によって減少する可能性があることを確認した。情報交換の主な目的は、あらゆる未解決の問題を掘り起こし、医薬品の効果性を確定するのに適切で適正な対照を置いていると治験依頼者が信頼する研究を特定し、小児学的安全性と効果性の評価に適切な実施中または必要と思われる研究を特定し、市販申請で提出予定の一般情報（技術情報を含む）を FDA の審査官に通知し、データの統計分析に対する最上の方法を話し合い、市販申請の中でデータを提示構成する最上の方法を話し合うことにある。このような会見の手配は、治験依頼者が IND 審査を担当する部門に働きかけることから始まる。FDA が治験依頼者に市販申請準備に対する最も有用なアドバイスを提供できるように、試験依頼者は審査担当部門に遅くとも会見の 1 か月前までに下記の情報を提出しなければならない。

- (i) 申請で提出する臨床研究の簡単な概要。
- (ii) データの提示方法を含む提出物構成方法の提案。
- (iii) 必要と思われる、または実施中の小児学研究の情報。
- (iv) 会見で話し合うためのその他あらゆる情報。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031、1990年3月29日付 55 FR 11580、1998年12月2日付 63 FR 66669、2002年3月4日付 67 FR 9586 による改正]

§ 312.48 論争の解決

- (a) 概要。食品医薬品局は、治験依頼者と FDA の審査部門間の IND の要件に関する相違点を、情報と考えの協力的な交換を通じできるだけ早く円満に解決することに専心する。
- (b) 管理と手順の問題。管理または手順に関する論争が発生した場合、治験依頼者はまず IND の審査を担当する医薬品評価研究センター、または生物学的製剤評価研究センターの部門と問題解決に当たらなければならないが、これは申請を担当する消費者安全担当官 (consumer safety officer) との話し合いから始めるものとする。論争が解決しない場合、治験依頼者はオンブズマンに指名されている人物に問題を提議することができるが、オンブズマンの役目は、何が起こったかを突き止めて迅速で公正な解決を促進することにある。オンブズマンに提議するのに適当な課題には、会見を設定し質問に対する適時の返答を得ることの困難さの解決も含まれる。この手順に関するさらなる詳細は、パート 20 の FDA 公開情報規則の下で一般公開されている FDA Staff Manual Guide 4820.7 に記載されている。
- (c) 科学的小および医学的論争 (1) 治験過程で科学的または医学的論争が発生した場合、治験依頼は審査担当官と直接話し合わなければならない。治験依頼者は必要であれば、該当の審査官および管理者の代表との会見を解決策模索のために要請できる。この会見の依頼は、IND の審査を担当する医薬品評価研究センターまたは生物学的製剤評価研究センターの長にするものとする。FDA は重要問題に関する会見依頼に応えるようあらゆる努力を行い、双方に便利な時にこれを開催するものとする。
- (2) § 312.47(b)に記載される「第 2 相終了時」と「NDA 前」の会見は、治験依頼者が本

機関に同意しない科学的小および医学的問題の話し合いに適時な議論の場を提供する。

(3) 科学的及び医学的論争解決のための会見を依頼するとき依頼者は、FDA が外部の専門家らのアドバイスを求めるよう提案することができ、その場合 FDA は自らの判断で一人以上の自らの諮問委員会のメンバー、あるいはその他本機関が指定するコンサルタントを招くことができる。申請者は自らのコンサルタントに頼り、いかなる会見にもコンサルタントを伴うことができる。非公式の会合で解決しなかった科学的または医学的な政策の問題に関し、FDA はその問題を常設諮問委員会の一つにはかり検討と提案を求めても良い。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1990年3月29日付 55 FR 11580 による改正]

サブパート D 治験依頼者および治験責任医師の責任

§ 312.50 治験依頼者の一般的責任

治験依頼者は、資格のある治験責任医師の選定、医師が治験を適正に実施するために必要な情報の提供、治験の適正なモニタリングの保証、治験が一般治験計画書と IND に記載されたプロトコルに基づいて実施されているという保証、治験に関する有効な IND の維持、および医薬品に関する重大で新しい有害事象またはリスクを FDA と参加する全ての治療責任医師に迅速に伝えるという保証の責任を負う。治験依頼者が負うさらなる責任については本パートの他の場所にも記載がある。

§ 312.52 開発業務受託機関への義務の移転

(a) 治験依頼者は、本パートで規定される義務の一部または全部を開発業務受託機関に移転してもよい。このような移転は全て書面で説明するものとする。全ての義務が移転されない場合、開発業務受託機関が責任を負う各義務の説明が書面になければならない。全ての義務が移転される場合は、義務が移転されたという一般的な記載が認められる。書面に記載のない義務は全て移転されていないとみなされる。

(b) 治験依頼者の何らかの義務を負う開発業務受託機関は、本章中で当該義務に適用される特定の規制を順守し、当該規制の下で負う義務の不順守については治験依頼者と同じ規制措置の対象となる。したがって本パートでの「治験依頼者」にかかわる記述は、治験依頼者に属する一つ又は複数の義務を負っている範囲内で、開発業務受託機関にも適用される。

§ 312.53 治験責任医師およびモニターの選定

- (a) 治験責任医師の選定。治験依頼者は、医薬品の治験をする適正な専門家としての訓練と経験により資格を持った治験責任医師のみを選定するものとする。
- (b) 医薬品の管理。治験依頼者は、治験に参加している治験責任医師にのみ治験用新薬を送付するものとする。
- (c) 治験責任医師からの情報入手。治験依頼者は、治験責任医師に治験参加を許可する前に下記を入手するものとする。
 - (1) 治験責任医師の署名入り宣誓書（Form FDA-1572）で次を含む。
 - (i) 治験責任医師の名前と住所。
 - (ii) 治験責任医師が実施する研究を特定するための IND のプロトコル名と、存在する場合にはコード番号。
 - (iii) 臨床試験が実施される予定の全ての医学校、病院、その他研究機関の名前と住所。
 - (iv) 研究に使用される全ての臨床検査施設の名前と住所。
 - (v) 研究の審査と承認を担当する IRB の名前と住所。
 - (vi) 治験責任医師による下記の確約。
 - (a) 有効な最新のプロトコルに基づき研究を実施し、被験者の安全、権利、健康を保護するために必要な場合は除いて、治験依頼者への通知なしにプロトコルを変更しない。
 - (b) 臨床試験責任医師の義務に関する全ての要件と、本パート中のその他全ての関連要件を順守する。
 - (c) 記載された治験を自ら直接指導する。
 - (d) 全ての被験者候補に医薬品が治験目的で使われている旨通知し、インフォームド・コンセントの入手（21 CFR part 50）、治験審査委員会審査と承認（21CFR part 56）に関する要件が満たされることを保証する。

- (e) 治験の過程で発生する有害体験を § 312.64 に基づき治験依頼者に報告する。
- (f) 医薬品のあり得るリスクと副作用を含む、治験薬概要書の情報を読み理解している。
- (g) 研究の実施を支援する全てのモニター、同僚、従業員が上記確約を果たすための義務について説明を受けていることを保証する。
- (vii) パート 56 に基づく医療機関審査要件の対象となる治験について、当該パートの要件を順守する IRB が臨床試験の最初とその後の審査および承認を担当し、治験責任医師が IRB に研究作業の全ての変更と被験者その他に対するリスクを含む予想外の問題を迅速に報告し、被験者に対する明白で緊急な危険を取り除くため以外、IRB の承認なしに研究の変更をしないという治験責任医師による確約。
- (viii) 治験の実施に際し治験責任医師を補助する副治験責任医師（例、研修医、助手）の名前のリスト。
- (2) 履歴書。治験で使用する医薬品の臨床試験の専門家としての資格を治験責任医師に与える教育、訓練、経験を記載した履歴書またはその他の書面。
- (3) 医療プロトコル。(i) 第 1 相治験については、提案する治験の一般的な概要で、研究の予想期間と参加が予想される被験者の最大数を含むもの。
- (ii) 第 2 相と第 3 相の治験については、研究プロトコルの概要で次を含むもの。医薬品で治療される被験者数の概算、対照として参加する者がいればその人数、治験する医療目的の使用内容、年齢、性別、状況別の被験者の特徴、実施する医療観察と臨床検査の種類、研究の予想期間、使用する症例報告書の写しまたは説明。
- (4) 財務情報の開示。本章のパート 54 で求められる完全で正確な証明または開示文書の提出を治験依頼者が行うことを可能にする、十分に正確な財務情報。治験依頼者は臨床試験責任医師から、治験中と研究完了後一年間に該当する変更があった場合、迅速に情報を更新するとの確約を得るものとする。
- (d) モニターの選定。治験依頼者は治験の進展をモニターするために、訓練と経験を通じて資格を持つモニターを選定する。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031、1996年11月5日付 61 FR 57280、1998年2月2日付 63 FR 5252、2002年3月4日付 67FR 9586 によ

る改正]

§ 312.54 本章の § 50.24 の下での緊急調査

(a) 治験依頼者は、本章 § 50.24 に基づきインフォームド・コンセントからの例外の対象となる全ての治験をモニターするものとする。治験依頼者が IRB から本章の § 50.24(a)(7)(ii) および (a)(7)(iii) で求められる公開に関する情報を入手した場合、治験依頼者は迅速に IND ファイルと、20852 メリーランド州ロックビル、フィッシャーズ・レーン 5630、ルーム 1061 の食品医薬品局ドケット管理部 (HFA-305) のドケット番号 95S-0158 に対し、公開された情報の写しに IND 番号を明記して提出するものとする。

(b) 治験依頼者はまたそのような治験をモニターし、IRB が本章の § 50.24(a) にある例外の基準に満たないことを理由に、またはその他の倫理的な配慮により研究を承認できないと判断した場合に確認できるようにする。治験依頼者はこの情報を、FDA、当該臨床治験あるいは実質上同様の臨床治験への参加を依頼されている治験責任医師、当該臨床治験あるいは実質上同様の臨床治験の審査を依頼されているその他の IRB に、書面で迅速に提供するものとする。

[1996年10月2日付61 FR 51530と、2003年5月9日付68 FR 24879による改正]

§ 312.55 治験責任医師への情報の提供

(a) 治験開始前に、治験依頼者は（治験依頼者兼治験責任医師は除く）参加する各医療治験責任医師に § 312.23(a)(5) に記載された情報を掲載した治験薬概要書を提供するものとする。

(b) 治験全体が進むにつれ治験依頼者は各参加治験責任医師に、治験依頼者により発見されるか治験依頼者に報告があった医薬品に関して特に有害事象と安全使用にかかわる新たな観察を常に知らせるものとする。治験責任医師に対するこのような情報は、定期的に更新する試験薬概要書、研究出版物か再版文献、治験責任医師への報告書か手紙、その他の適切な方法で配布することができる。重要な安全性情報は § 312.32 に従って治験責任医師に伝えなければならない。

[1987年3月19日付52 FR 8831と、1987年6月17日付52 FR 23031; 2002年3月4日付67 FR 9586による改正]

§ 312.56 進行中の研究の審査

- (a) 治験依頼者は IND で実施される全ての臨床試験の進展をモニターするものとする。
- (b) 治験依頼者は、治験責任医師が署名入り宣誓書 (Form FDA-1572)、一般治験計画、本パートまたはその他該当するパートの要件を順守していないことを発見した場合、迅速に順守させるか、または治験責任医師への治験用新薬送付を中止し治験責任医師の治験への参加を停止する。治験責任医師の治験への参加が終わった場合、治験依頼者は治験責任医師に対し § 312.59 の要件に基づいて治験薬を処置または返送するよう要求し、FDA に通知するものとする。
- (c) 治験依頼者は、治験責任医師から入手する医薬品の安全性と効果性に関する証拠を審査し評価する。治験依頼者は、§312.32 で求められる医薬品の安全性にかかわる情報について FDA に報告する。治験依頼者は § 312.33 に従い、治験の進展についての年次報告をするものとする。
- (d) 治験依頼者は、治験薬が不当で多大なリスクを被験者に与えると判断した場合、リスクを含む治験を停止し、FDA、全ての治験審査委員会、治験に一度でも参加しことのある全ての治験責任医師に治験の停止を伝え、§ 312.59 に基づいて不使用医薬品の全在庫の処置を確実に手配し、治験依頼者による手配内容の完全な報告を FDA に提出するものとする。治験依頼者はできるだけ早く、また遅くとも治験中止の決断から 5 営業日以内に治験を停止する。要請があれば FDA は、治験の停止の必要性について治験依頼者と協議する。

[1987年3月19日付 52 FR 883 と、 1987年6月17日付 52 FR 23031、2002年3月4日付 67 FR 9586 による改正]

§ 312.57 記録の保持および保管

- (a) 治験依頼者は、治験医薬品の受け取り、送付、その他の処置に関する適切な記録を維持するものとする。この記録には、医薬品送付先の治験責任医師の名前、日付、量、各送付内容を示すバッチまたはコード・マークを、状況に応じて記載しなければならない。
- (b) 治験依頼者は、本章の § 54.4(a)(3)(i)、(a)(3)(ii)、(a)(3)(iii)、(a)(3)(iv) に記載された当該研究のために治験依頼者が臨床試験責任医師に支う財務内容の完全で正確な記録を全て維持するものとする。治験依頼者はまた、本章のパート 54 の対象となる治験責任医師にかかわるその他の財務内容の完全で正確な記録も維持するものとする。
- (c) 治験依頼者は、本パートが求める記録と報告を医薬品の市販申請承認から 2 年間保管

するか、医薬品の市販申請が承認されなかった場合には、医薬品の治験用の送付が停止されて FDA にその旨の通知があつてから 2 年後まで保管するものとする。

(d) 治験依頼者は § 320.38 に基づきそこに規定される期間、本章の §320.38 あるいは §320.63 に記載のある生物学的同等性または生物学的利用性の研究のいずれかで確認されあるいは使われた試験物と対照基準の保存品を保持し、FDA の要請があれば保存品を引き渡すものとする。

[1987 年 3 月 19 日付 52 FR 8831 と、1987 年 6 月 17 日付 52 FR 23031、1993 年 4 月 28 日付 58 FR 25926、1998 年 2 月 2 日付 63 FR 5252、2002 年 3 月 4 日付 67 FR 9586 による改正]

§ 312.58 治験依頼者の記録および報告の査察

(a) FDA の査察。治験依頼者は、食品医薬品局の正規の権限を持つ管理官または職員の依頼があれば、本パートに基づき実施中の臨床試験に関するあらゆる記録と報告を、その管理官または職員が適切な時点で確認しコピーすることを許可する。FDA から書面で依頼があれば、治験依頼者は記録または報告（またはその写し）を FDA に提出する。治験依頼者は、本パートが求める治験の記録または報告の維持と提供を怠ったあらゆる治験責任医師への医薬品の送付を停止するものとする。

(b) 規制管理物資。治験用新薬が規制物質法（21 U.S.C. 801、21 CFR パート 1308）の対象物表のいずれかに記載された物資である場合、本パートまたはその他適用される本章のパートに規定される医薬品の送付、配給、受領、処置に関する記録は、正規の権限を持つ米国司法省麻薬取締局の職員から依頼があれば、依頼を受けた治験責任医師または治験依頼者により、調査と写しのために提供されなければならない。さらに治験依頼者は、物資の盗難や物資の違法な流通経路への転用を防ぐために適切な警戒を保証するものとし、これには、利用が限定され防犯錠が設置された堅固なキャビネット、あるいはその他防犯錠が設置され堅固な保管容器の中での保管が含まれる。

§ 312.59 不使用治験薬の処置

治験依頼者は治験への参加が中止または終了した治験責任医各師個人からの不使用治験薬の回収を確実に行うものとする。治験依頼者は治験薬の不使用在庫に対する代替処置を、それがヒトへのリスクのない処置である限り許可してもよい。治験依頼者は § 312.57 に基づき医薬品のあらゆる処置の書面による記録を維持するものとする。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031、2002年3月4日付 67 FR 9586 による改正]

§ 312.60 治験責任医師の一般的責任

治験責任医師は、治験責任医師の署名入り宣誓書、治験計画、適用される規制に従って治験が実施されることを保証する責任を負うが、これは、治験医師が担当する被験者の権利、安全、健康を守り治験中の医薬品を管理するためである。治験責任医師は本章のパート 50 の取り決めに基づき、本章の § 50.23 または § 50.24 の規定の対象でない限り、医薬品を投与する各被験者のインフォームド・コンセントを入手するものとする。臨床試験責任医師のさらなる特定責任については、本パートとパート 50、56 に規定がある。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1996年10月2日付 61 FR 51530 による改正]

§ 312.61 治験薬の管理

治験責任医師は、治験責任医師の個人的な指導の下、あるいは治験責任医師に報告義務を持つ副治験責任医師の指導の下においてのみ被験者に医薬品を投薬する。治験責任医師は、本パートで許可のないいかなる人物にも治験薬を供給し受領させてはならない。

§ 312.62 治験責任医師の記録の保持および保管

(a) 医薬品の処置。治験責任医師は、日付、量、被験者による使用状況を含む医薬品の処置に関する適切な記録を維持しなければならない。治験が終了、延期、中止、完了した場合、治験責任医師は医薬品の不使用在庫を治験依頼者に返すか、§ 312.59 に基づき医薬品の不使用在庫の処置を手配する。

(b) 症例記録。治験責任医師は、治験薬を投薬された各個人または治験の対象者として参加した各個人に関する、全ての所見その他のデータを記録した適切で正確な症例記録を作成し維持するように求められる。症例記録には症例報告書と裏付けデータが含まれ、裏付けデータの例としては、日付と署名入りの同意書や、例えば医師による経過記録、個人用カルテ、看護婦による覚書などの医療記録が挙げられる。各個人の症例記録には、研究参加前にインフォームド・コンセントが入手された旨を記載するものとする。

(c) 記録の保管。治験責任医師は、医薬品の市販申請が治験対象のの効能に対して承認された日から2年間、あるいはその効能に対して申請が提出されないか申請が承認されなかった場合には、治験が停止され FDA が通知を受けてから2年後まで、本パートが求める記

録を保管するものとする。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、 1987年6月17日付 52 FR 23031、1996年11月5日付 61 FR 57280、2002年3月4日付 67 FR 9586 による訂正]

§ 312.64 治験責任医師の報告

(a) 進展報告。治験責任医師は、入手結果の収集と分析に責任を負う医薬品の治験依頼者に、全報告を提供する。治験依頼者は§312.33に基づき、臨床試験の進展の年次報告を FDA に提出するように求められている。

(b) 安全性報告。治験責任医師は全ての重篤な有害事象を、それが医薬品に関連していると考えられるか否かにかかわらず、治験依頼者に直ちに報告しなければならず、これにはプロトコルまたは治験薬概要書にリストされているものも含み、事象の原因が医薬品であるという合理的な可能性があるかどうかに対する評価も添えなければならない。研究評価項目に当たる重篤な有害事象（例、全ての原因による死）は、医薬品と事象の間に因果関係があると示す証拠（例、アナフィラキシーによる死）がない限り、プロトコルに基づいて報告しなければならない。この場合治験責任医師は、事象をただちに治験依頼者に報告しなければならない。治験責任医師は、重篤ではない有害事象を記録しプロトコルに規定のある報告予定表に従って治験依頼者に報告しなければならない。

(c) 最終報告。治験責任医師は自らの治験への参加完了の直後に、治験依頼者に適切な報告を提供するものとする。

(d) 財務開示報告。臨床試験責任医師は、申請者が本章のパート 54 で求められる完全で正確な証明または開示文書の提出を行うことを可能にする、十分に正確な財務情報を治験依頼者に提供するものとする。臨床試験責任医師は、治験中と研究完了後一年間に該当する変更があった場合、迅速に情報を更新するものとする。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、 1987年6月17日付 52 FR 23031、 1998年2月2日付 63 FR 5252、2002年3月4日付 67 FR 9586、2010年9月29日付 75FR 59963 による改正]

§ 312.66 治験審査委員会の審査の保証

治験責任医師は、パート 56 に規定される要件を順守する治験審査委員会 (IRB) が、提案する各臨床試験の最初とその後の審査と承認を担当することを保証する。治験責任医師はま

た、研究作業における全ての変更と被験者またはそれ以外のヒトに影響する全ての予想外の問題を IRB に迅速に報告し、被験者への明白で緊急な危険を除去するのに必要な場合以外は、IRB の承認なしに研究にいかなる変更も加えないと保証する。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031、2002年3月4日付 67 FR 9586 による改正]

§ 312.68 治験責任医師の記録および報告の査察

治験責任医師は、適正な権限を持つ FDA の管理官または職員から依頼がある場合、§ 312.62 に基づき治験責任医師が作成したあらゆる記録と報告を、その管理官または職員が適切な時点で確認しコピーすることを許可する。治験責任医師は次の場合を除き、被験者の名前を明かすようには求められない。特定の個人の記録に関しより詳細な症例研究が必要である、または記録が実際の症例研究通りではないか入手された実際の結果を反映していないと信じるに足る理由がある。

§ 312.69 規制管理物資の取扱い

治験用新薬が規制物質法の対象である場合、治験責任医師は適切な警戒を行わなければならないが、物資の盗難や物資の違法な流通経路への転用を防ぐために、利用が限定され防犯錠が設置された堅固なキャビネット、あるいはその他防犯錠が設置された堅固な保管容器の中での保管も含むものとする。

§ 312.70 治験責任医師の失格

(a) 治験責任医師（治験依頼者兼治験責任医師も含む）が繰り返しあるいは意図して本章の本パート、パート 50、パート 56 の要件の順守を怠り、または繰り返しあるいは意図していずれかの必須報告書で虚偽の情報を FDA または治験依頼者に提出したと示す情報を FDA が入手した場合、医薬品評価研究センターまたは生物学的製剤評価研究センターは、治験責任医師に問題を書面により通知し、書面、または治験責任医師が望めば非公式の会合を通じて、治験責任医師が事態を説明する機会を与える。説明が行われ該当するセンターがこれを受け入れた場合、センターは失格の手続きを停止する。説明が行われ該当するセンターがこれを受け入れない場合、治験責任医師に本章のパート 16 に基づく調整のための公聴会の機会が提供され、治験医師が本パートに基づく試験物の受領に適格であるか、また FDA が規制する製品の研究ないしは市場承認申請を裏付けるための臨床試験の実施に適格であるかを問う。

(b) 治験責任医師による説明を含む全ての入手可能な証拠を評価した上で、治験責任医師が繰り返しあるいは意図して本章の本パート、パート 50、パート 56 の要件の順守を怠り、または繰り返しあるいは意図していずれかの必須報告書で虚偽の情報を FDA または治験依頼者に提出したとの判断を長官が下した場合、長官は治験責任医師、治験医師が参加者として指名されている全ての治験の治験依頼者、審査を行う審査委員会 (IRB) に、治験医師は本パートに基づく試験物の受領に適格ではないことを伝える。治験責任医師、治験依頼者、IRB への通知には判断の根拠が記載される。通知はさらに、本パートに基づく試験物の受領に適格でないと判断された当該試験責任医師は、下記の FDA 既製品を含む製品の研究、ないしは市場承認申請を裏付けるための臨床試験の実施にも適格ではないことを説明する。規制品には、医薬品、生物製剤、機器、新規動物用医薬品、栄養成分または健康成分を含むと記載する栄養補助食品を含む食品、幼児用製剤、食品添加物と着色料、たばこ製品が含まれる。

(c) FDA 規制試験物の受領に適格でないと判断された治験責任医師の報告データを含む、本章の規定に基づく全ての申請または提出物は、治験責任医師が信頼できないデータを提出したかどうかを判断する審査の対象となるが、審査は治験の継続、市販申請の承認、FDA 規制品の市販継続に不可欠な部分について行われる。

(d) 治験責任医師が提出した信頼性のないデータを、考慮から外した後に残ったデータが、治験の継続が十分に安全であるという結論の裏付けには不十分であると長官が判断した場合、長官は治験依頼者に通知し、治験依頼者に本章のパート 16 に基づく調整のための公聴会の機会が提供される。ただし公衆衛生に対する危険が存在する場合は、長官は IND をただちに終了させ治験依頼者と審査を担当する IRB に終了を通知する。この場合、治験依頼者にパート 16 に基づく調整のための公聴会の機会が提供され、IND を再開する必要があるかを問う。ただし治験が、研究、市販申請、通知、申請提出の裏付けにはならないとの判断は、他のあらゆる適用規制に基づき治験結果を FDA に提出するといういかなる義務からも、治験依頼者を解放するものではない。

(e) 治験責任医師が提出した信頼性のないデータを、考慮から外した後に残ったデータが、データが提出された製品の承認継続を正当化しないと長官が判断した場合、長官は関連する法令の適用規則に従い、製品の承認を取り下げる手配をする。

(f) 本項の paragraph (b) に基づき不適格と判断された治験責任医師は、長官が次の判断をした場合に再び適格とされる。治験責任医師が、本章の適用規程を完全に順守して全ての試験物を使用し、FDA 規制品の研究または市販許可を裏付ける臨床試験を実施するという十分な保証を治験医師が提示した場合。

[2012年4月30日付 77 FR 25359]

サブパート E 生命を脅かし強度の衰弱をもたらす疾病の治療を意図した医薬品

典拠：21 U.S.C. 351, 352, 353, 355, 371; 42 U.S.C. 262

出典：別途記載がなければ、1988年10月21日付 53 FR 41523

§ 312.80 目的

本セクションの目的は、特に満足のいく代替治療法がないような、生命を脅かし強度の衰弱をもたらす疾病を持つヒト向け新治療法の開発、評価、市販の迅速化のための手順を規定することにある。本章 § 314.105(c)に記載するように、安全性と効果性の法令基準は全ての医薬品に当てはまるが、基準対象となる多種の医薬品とその医薬品の広範囲な使用者は、基準適用の柔軟性を求めている。食品医薬品局（FDA）は、安全性と効果性に適正な保証を維持しながら、法令基準の適用に最も広範囲な柔軟性を持たせることが適切であると判断した。この手順は、一般的に医師と患者が生命を脅かし強度の衰弱をもたらす疾病を治療する製品の場合、より軽度な疾病を治療する製品の場合に比べて、より大きなリスクと副作用を許容するとの考えを反映している。またこの手順は、医薬品の利益は治療している疾病の重篤性に基づいて判断する必要があるとの考えも反映している。本項で概説する手順はこの目的に則って解釈しなければならない。

§ 312.81 対象範囲

本項は、生命を脅かすか強度の衰弱をもたらす病気の治療における安全性と効果性について研究中的**新薬**または生物学的医薬製品に適用される。

(a) 本項で「生命を脅かす」とは次をいう。

(1) 病気の進行を止めなければ死に至る可能性が高い病気また病状、および

(2) 臨床試験分析の評価項目である生存に対して致命的な結果の可能性を示す病気または病状。

(b) 本項で「強度の衰弱をもたらす」とは重大な非可逆的罹患をもたらす病気または病状をいう。

(c) 治験依頼者には、特定の製品に関する本手順の適用性を FDA に問い合わせることが

奨励される。

[1988年10月21日付 53 FR 41523 と、 1999年1月5日付 64 FR 401 による改正]

§ 312.82 早期の協議

生命を脅かすか強度の衰弱をもたらす疾病の治療用製品の場合、治験依頼者は開発の早期に FDA の審査官との会見を要請し、診療前と診療研究に必要な計画の審査と合意を求めることができる。FDA は、それが適切な場合には、このような会見に一人または複数の科学コンサルタントまたは諮問委員会のメンバーを招く。FDA の人員が対応できる範囲内において、本機関の審査官はこのような会見要請を受け入れる。

(a) 治験用新薬(IND) 前会見。治験依頼者は、最初の IND 提出前に FDA の審査官との会見を要請できる。この会見の主な目的は、人での試験前に必要な動物での研究の計画を審査し、これに合意することにある。会見は、第 1 相試験の対象範囲と計画、医薬製品の小児集団における研究計画、IND における最良のデータ提示および構成方法を話し合う機会ともなる。

(b) 第 1 相終了時会見。第 1 相の治療試験によるデータがある場合、治験依頼者は再び FDA 審査官との会見を要請できる。この会見の主な目的は、医薬品の市販への承認の可能性の判断に十分な安全性と効果性のデータ提供に向けた第 2 相の比較対照臨床試験の計画を審査し、これに合意することと、小児集団に対する医薬品の研究の必要性と計画および時期を話し合うことにある。生命を脅かす病気向け医薬品の場合、FDA は小児学研究が必要かまたその提出が承認後まで延ばせるかに関して、その時点で最良の判断を提供する。§ 312.47(b)(1)で第 2 相終了時会見向けに記載された手順は、合意内容の書類も含め第 1 相の会見にも適用される。

[1988年10月21日付 53 FR 41523 と、 1998年12月2日付 63 FR 66669 による改正]

§ 312.83 治療プロトコル

第 2 相試験の結果が良ければ、§§312.305 と 312.320 に記載された手順と基準に基づいて審査する治験プロトコルを提出するよう、FDA が治験依頼者に要請することがある。通常この治験プロトコルは、要請され承諾された場合、治験依頼者が市販申請に必要な全データを収集し FDA が審査する間その有効性を保つ。(実施中のプロトコルに、§312.42(b)(3)(ii)で規定される治験の保留に対する根拠がある場合は除く。)

[1988年10月21日付53 FR 41523と、2011年3月15日付76 FR 13880による改正]

§ 312.84 生命を脅かし強度の衰弱をもたらす疾病の治療するための医薬品に関する市販申請を審査する際の危険と利益の分析

(a) 市販許可規制基準のFDAによる適用は、承認適性の最終判断を下すにあたり、医療上の危険と利益を判断する必要性を考慮するものとする。§ 312.80に記載した目的の陳述と一貫して、この判断の中でFDAは、医薬品による利益が知られているまたは考え得る医薬品のリスクを上回るかどうか、さらに病気の重篤性と満足に行く代替治療の不在を考慮した上で、医薬品の危険と利益に関し答えるべきその他の問題を検討する。

(b) §312.82に基づき第1相終了時会見を行った製品に市場販売許可を発行するかどうかを判断する時、FDAは通常第三者の専門科学コンサルタントまたは諮問委員会のアドバイスを求める。本章§ 314.101またはパート601に基づき、FDAはこのような市販申請をファイルし、該当する常設諮問委員会のメンバーに申請がファイル済みで審査への使用が可能な旨を通知する。

(c) FDAが、提示されたデータは市販許可には不十分だと結論づけた場合、FDAは本章の§ 314.110または生物学的医薬品許可手順に基づいて返答用の書類を全て発行する。この書類では、申請の不備を解説するにあたって、§312.82に基づいて合意し、あるいはその後の会見で合意した研究計画の結果から市販許可に対する十分な証拠を得られなかった理由を報告する。この書類にはまた、諮問委員会が申請に関して提供した奨励も全て記載する。

(d) 本項にある手順に基づいて提出される市販申請は、本章のパート314または600および本サブパートの要件と手順の対象となる。

[1988年10月21日付53 FR 41523と、2008年7月10日付73 FR 39607による改正]

§ 312.85 第4相研究

市販許可と同時に、FDAが一定の市販後（第4相）研究を実施する合意を治験依頼者に求め、医薬品のリスク、利益、最適使用法についての追加情報を入手しようとするところがある。この研究は、第2相研究で使用したのとは別の投薬量や投薬計画、別の患者集団または病気の別段階への医薬品の使用、より長期間の医薬品の使用を含むことがあるが、これらに限定されない。

§ 312.86 集中的なFDA規制研究

FDA が自らの判断で、医薬品開発と評価の医療前、化学/製造、医療の各段階における重大な障害点に対して集中的な規制研究を実施することがある。FDA がこのような研究作業を実施するのは、生命を脅かすか強度の衰弱をもたらす疾病の治療向け医療の開発を促進するという公衆衛生のニーズを満たすためである。

§ 312.87 臨床試験の実施および評価の能動的監視

本項で取り扱う医薬品の場合、長官その他本機関の管理官が、臨床試験の実施と評価の進展をモニターし、その適切な進展の促進に関与する。

§ 312.88 患者の安全のための予防手段

本章のパート 50、56、312、314、600 に編入された、医療試験と市販承認後の製品の安全性を保障するための予防手段は、本項で取り扱う医薬品に適用される。これにはインフォームド・コンセント（本章のパート 50）と治験審査委員会（本章のパート 56）の要件が含まれる。この予防手段にはさらに含まれるのは、ヒトでの試験の前の動物での研究の審査（§ 312.23）と、IND の安全性報告要件（§ 312.32）、本機関による市販申請審査時の安全更新報告（本章の § 314.50）、市販後の副作用報告（本章の § 314.80）を通じての、医薬品による有害経験のモニタリングである。

サブパート F その他

§ 312.110 輸入および輸出の要件

(a) 輸入品。米国への輸入に提供される治験用新薬が§312.40 に基づいて有効な IND の対象である場合、本パートの要件を適用する。さらに (1) 米国内の荷受人が IND の治験依頼者であるか、(2) 荷受人が IND に指名のある資格を持つ治験責任医師であるか、(3) または荷受人が外国の治験依頼者の国内代理人で、治験薬の管理と分布に責任を負い、IND に荷受人を明記し、また治験薬に関して荷受人が実施する作業があればそれを記載する。

(b) 輸出品。治験用新薬は、下記のいずれかの条件を満たせば、臨床試験での使用目的で米国から輸出しても良い。

(1) § 312.40 に基づいて医薬品に有効な IND があり、医薬品が輸入先国の法律に適合しており、また医薬品を受け取る各人物が IND に提出されて実施を許可された研究における試験責任医師であること。

(2) 医薬品が、オーストラリア、カナダ、イスラエル、日本、ニュージーランド、スイス、南アフリカ、欧州連合または欧州経済地域のいずれかの国において有効な市販許可を受けており、輸出先国の法律、本法 802 項の(b)(1)(A)、(f)、(g)、本章の§1.101 に適合していること。

(3) 医薬品が、オーストラリア、カナダ、イスラエル、日本、ニュージーランド、スイス、南アフリカ、欧州連合または欧州経済地域のいずれかの国に向けて輸出され、輸出先国の法律と、本法 802 項の(b)(1)(A)、(f)、(g)および本章の § 1.101 の該当する規定に適合していること。本パラグラフに基づき輸出される医薬品が、IND の対象でないときは、§312.6(a)にあるラベリングの要件を免除される。

(4) 本セクションのパラグラフ(b)(5)に規定される場合を除き、医薬品の輸出者が初回輸出時に、20857 メリーランド州ロックビル、フィッシャーズ・レーン 5600、食品医薬局国際プログラム事務局 (HFG-1) に書面による認証を送付し、本パラグラフへの順守の記録を保持していること。認証は、輸出する医薬品の説明（すなわち、(あれば) 販売名、一般名、剤型）と医薬品の仕向け国名が記載され、下記の事項を確認するものとする。

(i) 医薬品は輸出用である。

(ii) 医薬品は外国での治験用である。

(iii) 医薬品は外国の購入者または荷受人の仕様を満たしている。

(iv) 医薬品は輸入国の法律を犯していない。

(v) 輸送用の外装梱包には梱包品が米国からの輸出用であることを示すラベル表示がある。

(vi) 医薬品は米国内で販売されず、また販売用に提供されることもない。

(vii) 臨床試験は § 312.120 に従って実施される。

(viii) 医薬品は現行の製造実践規範を堅実に守って製造、処理、梱包、保管されている。

(ix) 医薬品は本法第 501 項の(a)(1)、(a)(2)(A)、(a)(3)、(c)、(d)に規定される意味で品質劣化していない。

(x) 医薬品は、米国（再輸入される場合）あるいは外国のいずれにおいても、公衆衛生を切迫した危険にさらさない。

(xi) 医薬品には外国の法律に則ったラベル表示がある。

(5) 外国で国家的危機があり、国家的危機における必要性から治験用新薬を輸出する必要があるとき、本項の Paragraph (b)(4) の条件は下記の通り適用する。

(i) 国家的危機を見越して治験用新薬の備蓄をする状況。輸入国における国家的危機の発生を見越して、医薬品を備蓄し使用に備えるために、治験用新薬の輸出が必要となる場合が考えられる。この場合は下記を適用する。

(A) 下記の手配をした者は、本項の(b)(4)に基づき、本項の Paragraph (b)(4)(i)、(b)(4)(iv)、(b)(4)(vi)、(b)(4)(vii)、(b)(4)(viii)、(b)(4)(ix)の内一つあるいは複数の項目に対する確認を行うこと無く治験用新薬の輸出ができる。

(1) これら各 Paragraph の順守がなぜ不可能か、あるいは治験用新薬を受領する可能性のある個人の利益に反するかを説明した陳述書を提出する。

(2) 輸入国政府の権限ある管理官からの書面による陳述書を提出する。陳述書は、本項の Paragraph (b)(5)(i)(A)(1)に基づいて輸出者が行った陳述書に管理官が同意し、医薬品が輸入国の国家的危機に際する使用のみを目的に備蓄されることを説明し、本規定に基づいて治験用新薬を輸出する根拠とする潜在的な国家的危機について解説するものとする。

(3) 保健福祉長官（長官）またはその指名する者が、権限ある輸入国政府の管理官の理解に同意することを示す書面による陳述書を提出する。長官の書面による陳述書を入手したい者はその要請を、20201 ワシントンDC、インディペンデンス・アベニュー SW200 保健福祉省長官室の公衆衛生緊急対策局、緊急業務安全プログラム室、長官業務センター（Secretary's Operations Center）に対し行わなければならない。要請はファックスで 202-619-7870 に、あるいは e メールで HHS.SOC@hhs.gov に送ることもできる。

(B) FDA が治験用新薬の輸出を許可するまで輸出手配は進められない。FDA は、 Paragraph (b)(5)(i)(A)(1) または (b)(5)(i)(A)(2) に基づいて提供される陳述が不十分である場合、または輸出が公衆衛生に反する場合、輸出を拒否できる。

(ii) 治験用新薬が突然で緊急な国家的危機に使用される状況。治験用新薬の輸出が、発生したまたは発生中の突然で緊急な国家的危機での使用のために必要となる場合が考えられ

る。この場合は下記を適用する。

(A) 下記の手配をした者は、本項の(b)(4)に基づき、本項のパラグラフ(b)(4)(i)、(b)(4)(iv)、(b)(4)(v)、(b)(4)(vi)、(b)(4)(vii)、(b)(4)(viii)、(b)(4)(ix)、(b)(4)(xi)の内一つあるいは複数の項目に対する確言を行うこと無く治験用新薬の輸出ができる。

(1) これら各パラグラフの順守がなぜ不可能か、あるいは治験用新薬を受領する予定の個人の利益に反するかを説明した陳述を提出する。

(2) 長官またはその指名する者が、輸入国で国家的危機が発生したか発生中であるか、治験用新薬が国家的危機のためにのみ使用されるか、治験用新薬の早急な輸出が必要であるかを判断するに足るような、輸入国政府の権限ある管理官からの情報を提出する。長官による判断を求める者はその要請を、20201 ワシントンDC、インディペンデンス・アベニューSW200 保健福祉省保健福祉省長官室の公衆衛生緊急対策局、緊急業務安全プログラム室、長官業務センター (Secretary's Operations Center) に対し行わなければならない。要請はファックスで 202-619-7870 に、あるいは e メールで HHS.SOC@hhs.gov に送ることもできる。

(B) 輸出手配は FDA の許可前に進めることができる。

(c) 制限。下記の場合は本項のパラグラフ(b)に基づく輸出はできない。

(1) 本項のパラグラフ(b)(1)に基づき輸出する医薬品について、臨床試験に関する IND が有効ではなくなっている。

(2) 本項のパラグラフ(b)(2)に基づき輸出される医薬品が、法の第 802 項(b)(1)、(f)、(g)のいずれかの要件を満たさなくなっている。

(3) 本項のパラグラフ(b)(3)に基づき輸出される医薬品が、法の第 802 項(c)、(f)、(g)のいずれかの要件を満たさなくなっている。

(4) 本項のパラグラフ(b)(4)に基づいて輸出される医薬品について、本項のパラグラフ(b)(5)に基づいて提出された許可または陳述書の根拠となる条件が満たされなくなっている。

(5) 本セクションの対象となる治験用新薬のいずれかについて、医薬品が輸入国の法律に適用しなくなっている。

(d) インシュリンと抗生物質。新規のインシュリンまたは抗生物質の医薬製品は、法の第 801 項(e)(1)に記載する治験目的で本セクションを順守することなく輸出できる。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031、1999年1月5日付 64 FR 401、2002年3月4日付 67 FR 9586、および2005年11月23日付 70FR 70729 による改正]

§ 312.120 IND によらない外国での臨床研究

(a) 研究の承認。(1) FDA は、IND または市販許可申請（法第 505 項と公衆衛生法（PHS 法、42 U.S.C. 262）第 351 項に基づく申請）の裏付けとして、計画と管理の行き届いた IND によらない外国での臨床研究を承認する。ただし、これは下記の条件を満たす場合とする。

(i) 研究が、臨床試験の実施に関する基準（GCP）に則って実施されたものである。本セクションで GCP とは、臨床試験の計画、管理、実施、モニタリング、監査、記録、分析、報告の基準をいい、データと報告結果の信頼性と正確さ、被験者の権利、安全、健康の保護が保証されるものをいう。GCP には、研究開始前の独立倫理委員会（IEC）による審査と承認（あるいは肯定的な見解の提供）、IEC による進行中の研究の継続審査、研究開始前の被験者（または被験者がインフォームド・コンセントを提供できない場合はその法的代理人）からの自由意思によるインフォームド・コンセントの入手と文書化を含む。GCP は、生命を脅かす状況下においては、研究の開始前に研究を審査した IEC が、インフォームド・コンセントを得ることが不可能かつ、状況が本章の § 50.23 または §50.24(a)に記載される状況に当たるか、またはプロトコルなどに記載される対策によって被験者の権利、安全、健康が保護されると判断した場合には、インフォームド・コンセントを求めない。

(ii) FDA が必要と考えた場合、自らの現地査察で研究データを検証できる。

(2) FDA は、IND または市販許可申請の裏付けとして本セクション(a)(1)の条件を満たさない研究を承認しないが、そのような研究のデータは審査する。

(3) 外国での臨床データのみに基づく **新薬**の市販許可は、本章の§314.106により規制される。

(b) 裏付け情報。治験依頼者または申請者が、IND によらない外国での臨床研究のデータを IND または市販許可申請の裏付けとして提出する場合、本章のパート 312、314、601 で別途求められる情報に加え、研究が本項の paragraph (a)(1)(i)に記載する GCP に適合することを保証するために、治験依頼者または申請者が取った対策の説明を FDA に提出しな

なければならない。説明には、IND または市販許可申請ですでに提出した情報を再び記載する必要はない。説明ではむしろ、下記の情報を提供するか、提出物中に当該情報がある部分への他所参照を記載しなければならない。

- (1) 治験責任医師の資格。
- (2) 研究施設の説明。
- (3) プロトコルの詳細概要と研究結果、および FDA が求める場合には、治験責任医師が保持する治験記録または病院や機関の記録などの背景データ。
- (4) 研究に使われた医薬品成分と医薬製品の説明で、構成物、処方、規格、情報があれば臨床試験で使われた特定の医薬品の生物学的利用性を含むもの。
- (5) 研究が医薬品の効果性の裏付けである場合には、研究が本章の§314.126 に基づいて適切で適正な対照を置いていたことを示す情報。
- (6) 研究を審査した IEC の名前、住所と、IEC が本章 § 312.3 の定義を満たすという陳述書。治験依頼者または申請者はそのような陳述書を裏付ける IEC のメンバーの名前と資格の記録を含む記録を保持し、本機関の求めがあれば提出しなければならない。
- (7) 研究の承認、または訂正の上の承認、または肯定的な見解を提供するといった IEC の判断の概要。
- (8) インフォームド・コンセント入手経緯の説明。
- (9) 研究に参加した被験者への奨励金（品）があった場合その説明。
- (10) 治験依頼者がいかに研究をモニターし、研究がプロトコル通りに実施されるようにしたかの説明。
- (11) 治験責任医師が（本項のパラグラフ(a)(1)(i)に記載された）GSP を順守しプロトコル通りに研究を実施するために受けた訓練の内容の説明と、治験責任医師が GCP とプロトコルを順守するという書面による宣誓を入手したか否かに関する記載。治験依頼者と申請者は、治験責任医師の文書によるあらゆる宣誓を保持し、本機関の求めがあれば提出しなければならない。

(c) 適用除外。(1) 治験依頼者または申請者は、本項のパラグラフ(a)(1)と(b)の該当要件のいずれであれ適用除外するように FDA に要請することができる。適用除外要請は、IND、IND の情報変更届、申請、本章のパート 314 または 601 に基づいて提出される申請の変更または補足の中で提出が可能である。適用除外要請には、下記のうち最低一項目が含まれていなければならない。

(i) 治験依頼者または申請者による要件順守がなぜ不必要または不可能なのかの説明。

(ii) 要件の目的を満たす代替案の提供または行動計画の解説。

(iii) 適用除外を正当化するその他の情報。

(2) FDA は、適用除外が公衆衛生の利益になると判断すればこれを許可できる。

(d) 記録。治験依頼者または申請者は、IND によらない外国での臨床研究に関する本項で求められる記録を下記の通り保持しなければならない。

(1) 研究が市販許可申請を裏付けるために提出された場合、その申請に対する本機関の判断後 2 年間。

(2) 研究が市販許可申請ではなく IND を裏付けるために提出された場合、IND の提出後 2 年間。

[2008 年 4 月 28 日付 73 FR 22815]

§ 312.130 IND のデータおよび情報の公表の入手可能性

(a) 治験用**新薬**申請の存在は、それが既に公表されている場合または公に知られている場合を除き、FDA から公表されることはない。

(b) **新規の医薬品**に対する治験用**新薬**申請の全データおよび情報の公表の入手可能性は、パート 314 で提出される申請データおよび情報の秘密保持目的で制定された§314.430 の規程で取り扱われる。治験用**新薬**の生物学的医薬製品向け申請のデータおよび情報の公表の入手可能性は、§§601.50 と 601.51 の規定により規制される。

(c) §314.430 の規定にかかわらず、FDA は、要請があれば、治験用**新薬**が投与されている個人に、当該個人への使用にかかわるあらゆる IND 安全報告の写しを提供する。

(d) 本章の§50.24に基づくインフォームド・コンセントからの例外にかかわる治験について、公表が求められた情報の提供は、次の通り取り扱うものとする。20852 メリーランド州ロックビル、フィッシャーズ・レーン 5630、ルーム 1061 の食品医薬品局ドケット管理部 (HFA-305) のドケット番号 95S-0158 に登録を求められた IND の公表可能な情報を求める者は、情報公開法に基づき願いを提出するものとする。

[1987年3月19日付 52 FR 8831。 1988年10月21日付 53 FR 41523 による再指定と、1996年10月2日付 61 FR 51530、1999年1月5日付 64 FR 401、および2003年5月9日付 68 FR 24879 による改正]

§ 312.140 通信の宛先

(a) 治験依頼者は初回の IND 提出書類を、次に記すように製品管理の担当に応じて、医薬品評価研究センター (CDER) または生物学的製剤評価研究センター (CBER) 宛てに送付しなければならない。

(1) CDER が管理する医薬製品の場合。IND 提出書類は、20705-1266 メリーランド州ベルツビル、アメンデル・ロード 5901-B の食品医薬品局医薬品評価研究センター中央文書室 (Central Document Room) 宛てに送る。ただし、後発新薬の投薬を裏付けるためのヒトにおける生体内生物学的利用性または生物学的同等性の研究用 IND 提出書類は、20855 メリーランド州ロックビル、スタンディッシュ・プレース 7620、メトロ・パーク・ノース VII の食品医薬品局医薬品評価研究センター・ジェネリック薬品室 (HFD-600) 宛てに送る。

(2) CDER が管理する生物学的医薬製品の場合。IND 提出書類は、20705-1266 メリーランド州ベルツビル、アメンデル・ロード 5901-B の食品医薬品局医薬品評価研究センター中央文書室宛てに送る。

(3) CBER が管理する生物学的医薬製品の場合。IND 提出書類は、20993-0002 メリーランド州シルバー・スプリング、ニューハンプシャー・アベニュー10903、ビルディング 71 ルーム G122 の食品衛生局生物学的製剤評価研究センター文書管理センター (Document Control Center) 宛てに送る。

(b) IND を受領した担当センターは、CDER または CBER のどの部門が IND を担当するかを治験依頼者に通知する。変更報告とその他 IND に関する事項についての通信は、本項に記載する該当センターの住所に担当部門気付で送付しなければならない。各提出書類の外装には、例えば「IND 申請」「プロトコル変更」などと、提出物の中身を記載するものと

する。

(c) §312.110(b)(2)に基づく治験薬の輸出に関する通信は全て、20857 メリーランド州ロックビル、フィッシャーズ・レーン 5600 食品医薬局健康問題事務局国際問題担当員 (International Affairs Staff、HFY-50) 宛てに送付するものとする。

[2005年3月24日付 70 FR 14981 と、2009年3月26日付 74 FR 13113、2009年10月29日付 74 FR 55771、2010年6月29日付 75 FR 37295、2015年4月3日付 80 FR 18091、および2016年3月28日付 81 FR 17066 による改正]

§ 312.145 ガイダンス文書

(a) FDA は、本パートの特定要件への順守を支援するために本章 § 10.115 に基づきガイダンス文書を用意した。

(b) 医薬品評価研究センター (CDER) と生物学的製剤評価研究センター (CBER) は、センターの規制に適用するガイダンス文書の一覧表を維持している。一覧表はインターネット上で維持され毎年米国官報で公表される。CDER の一覧表の写しの要請は、20993-0002 メリーランド州シルバー・スプリング、ニューハンプシャー・アベニュー10903 の食品医薬局医薬品評価研究センター医薬品情報部訓練及び通信室 (Office of Training and Communications) 宛てに送らなければならない。CBER の一覧表の写しの要請は、20993-0002 メリーランド州シルバー・スプリング、ニューハンプシャー・アベニュー10903、ビルディング 71 ルーム 3103 の食品医薬品局生物学的製剤評価研究センター通信対応および開発室 (Office of Communication Outreach and Development) 宛てに送らなければならない。

[2000年9月19日付 65 FR 56479 と、2009年3月26日付 74 FR 13113 および2015年4月3日付 80 FR 18091 による改正]

サブパート G 実験動物または生体外試験での治験用途向け医薬品

§ 312.160 実験動物または生体外試験での治験用途向け医薬品

(a) 輸送の許可。(1)(i) 下記のラベル標示があれば、試験場での研究のみに使用する、生体外または動物での試験に限った試験用の医薬品は輸送が許される。

注意：実験動物のみでの治験または生体外試験用の新薬入り。人体用にあらず。

(ii) 下記のラベル標示があれば、§ 312.2(b)(2)(ii)の一覧表にある治験のための生体外診断用の生物学的医薬製品は輸送が許される。

注意：治験のための生体外診断試験のみに使用する生物学的医薬製品入り。

(2) 本項パラグラフ (a) に基づき医薬品を輸送手配する者は、荷受人が定期的にそのような試験を実施しており、輸送品の**新薬**が実際に生体外または動物に対して試験場での研究のみに使われることを確認するために、相当の注意を払わなければならない。

(3) 本項パラグラフ (a) に基づいて医薬品を輸送手配する者は、医薬品輸送先の専門家の名前と住所と、各輸送配送品の日付、量、バッチまたはコード・マークの適正な記録を維持しなければならない。本項のパラグラフ(a)(1)(i)に基づく輸送の記録は、輸送から2年間維持しなければならない。本項のパラグラフ(a)(1)(ii)に基づく輸送の記録は、§ 312.57(b)に基づき維持するものとする。適正な権限を持つ食品医薬局の管理官または職員から依頼があれば、医薬品の輸送手配をした者は本項に基づき維持が要請される記録を、その管理官または職員が適切な時点で確認してコピーすることを許可する。

(b) 輸送許可の停止。FDA は下記の判断をした場合、本項に基づく医薬品の輸送を停止することができる。

(1) 治験の治験依頼者が本セクションで規定される条件のいずれかの順守を怠った。

(2) 治験の継続が安全ではないか、または公共の利益に反するか、または医薬品が真の科学目的を離れて使用されている。FDA は、医薬品を輸送手配する者に判断を伝えて即時の修正を求める。修正が即時に行われない場合には、パート 16 に基づいて輸送手配者に調整のための FDA 公聴会の機会が提供される。

(c) 不使用医薬品の処置。本項のパラグラフ (A) に基づいて医薬品を輸送手配する者は、治験が中止するか終了したときは常に、医薬品の全不使用在庫を治験責任医師個人から必ず回収するものとする。医薬品を輸送手配する者は、治験薬の不使用在庫に対する代替処置を、それが医薬品のヒトへの直接または間接的な（例、食用動物を通じての）リスクのない処置である限り、書面によって許可しても良い。荷送人は全ての代替処置の記録を残す。

[1987年3月19日付 52 FR 8831 と、1987年6月17日付 52 FR 23031 による改正。1988年10月21日付 53 FR 41523 および 2002年3月4日付 67 FR 9586 による再指定]

サブパート H 【保留】

サブパート I 治療用途向け治験薬へのアクセス拡大

出典：別途記載がなければ、2009年8月13日付 74 FR 40942

§ 312.300 概要

(a) 対象範囲。本サブパートには、主な目的が患者の病気または病状の診断、モニター、治療である場合に、リスク評価・軽減戦略（REMS）によって入手が限定された治験薬または承認済み医薬品の使用に関する要件を記載する。本サブパートの目的は、患者の病気または病状を診断、モニター、治療する類似または十分な代替治療法がない場合に、重篤な病気または病状の患者がそのような医薬品を入手できる可能性を促進することにある。

(b) 定義。下記の用語の定義が本サブパートに適用される。

ただちに生命を脅かす疾病または病状とは、数か月の内に死が発生する確率が高いか、または早期治療なしには早期死亡の可能性のあるような病気の段階をいう。

重篤な病気または病状とは、日常の行動に大きな影響を及ぼす罹患をもたらす病気または病状をいう。短期間で自然に治癒する罹患は通常要件を見たさないが、持続性か再発性があれば、非可逆的罹患である必要はない。病気または病状が重篤かどうかは医療上の判断であり、生存、日常生活、あるいは治療をしない場合のより軽い病状からより重篤な病状に発展する可能性などの要素に対するその影響力に基づくものである。

§ 312.305 すべてのアクセス拡大用途の要件

本項で規定する基準、提出の要件、予防手段、治療開始情報は、本サブパートに記載するすべてのアクセス拡大用途に適用される。特定のアクセス拡大の形態に適用する追加の基準、提出の要件、予防手段は、§ § 312.310 から 312.320 に記載されている。

(a) 基準。FDA が次の判断をしなければならない。

(1) 治療する患者は重篤なまたはただちに生命を脅かす病気または病状を持っており、その病気または病状を診断、モニター、治療する類似または十分な代替治療法がない。

(2) 患者が受ける可能性のある利益が治療への使用に際するリスクを正当化し、治療する病気または病状をふまえた場合そのリスクは不合理なものではない。

(3) 要請されている治療に対する治験薬の提供は、アクセス拡大用途の市販承認に役立つ可能性のある臨床試験の開始、管理、完了を妨げるものではなく、またアクセス拡大用途の発展の可能性を損なうものでもない。

(b) 提出。(1) アクセス拡大の提出は、本サブパートに記載されるアクセス拡大の各形態に対して求められる。提出は新しい IND または既存 IND のプロトコル変更を通じて行う。提出に求められる情報は、既存の IND に記載されている該当情報への参照として提供しても構わないが、この場合既存 IND の治験依頼者が IND への参照を認める必要がある。

(2) アクセス拡大の提出には下記を含まなければならない。

(i) § 312.23(a)の要件を満たす表紙（フォーム FDA 1571）。

(ii) 治験薬を使用しなければ通常試すであろう既存の治療オプションの一覧表を含む、医薬品使用予定の理論的根拠、または既存の医療オプションに比べ治験薬の使用がなぜ望ましいかの説明。

(iii) 患者選定の基準、あるいは個人患者の場合は、病気または病状の最近の治療歴と過去の治療内容を含む患者の病気または病状の説明。

(iv) 医薬品の投薬方法、投薬量、治療期間。

(v) 医薬品製造施設の説明。

(vi) 治験薬の適切な特定、質、純度、力価を保証するに足る化学、製造、管理の情報。

(vii) アクセス拡大に使用予定の投薬量と期間に対し、医薬品が十分安全と判断するのに十分な薬理学、毒性学上の情報（通常は、治療予定の集団規模での医薬品試験を承認するのに適した情報）。

(viii) 医薬品の効果を評価しリスクを最低限に抑えるのに必要な、治療手順、試験場検査、その他モニタリングの説明。

(3) アクセス拡大の提出物とその送付用封筒には「アクセス拡大の提出」と明記しなければ

ばならない。アクセス拡大の提出が治療 ID か治療プロトコル用であれば、フォーム FDA 1571 の該当箇所にチェックを入れなければならない。

(c) 予防手段。本パートのサブパート D で規定される治験依頼者と治験責任医師の責任は、本パラグラフに記載される、本サブパートに基づくアクセス拡大用途に適用される。

(1) 本サブパートに基づくアクセス拡大用途で治験薬の投薬または調合を直接指示する免許のある医師は、本パートの下では治験責任医師と見なされ、本パートのサブパート D で治験専任医師に課される責任を、それがアクセス拡大用途に適用する範囲で順守しなければならない。

(2) 本サブパートに基づくアクセス拡大 IND またはプロトコルを提出する個人または機関は、本サブパートでは治験依頼者と見なされ、本パートのサブパート D で治験依頼者に課される責任を、それがアクセス拡大用途に適用する範囲で順守しなければならない。

(3) 治験薬の投薬または調合を直接指示し、本サブパートに基づくアクセス拡大 IND を提出する免許のある医師は、本パートの下では治験依頼者兼治験責任医師と見なされ、本パートのサブパート D で治験依頼者と治験責任医師に課される責任を、それがアクセス拡大用途に適用する範囲で順守しなければならない。

(4) 治験責任医師。アクセス拡大の全事例で治験責任医師は、医薬品の有害事象を全て治験依頼者に報告し、本章パート 50 のインフォームド・コンセントの要件が満たされることを保証し、アクセス拡大用途の IRB 報告が本章パート 56 の要件を満たすような形態で入手されることを保証し、正確な病歴と医薬品の処置記録を維持し、§ 312.62 の要件を満たすように記録を残す責任を負う。アクセス拡大の形態によっては、サブパート D に基づく治験責任医師に対するその他の責任が課される場合もある。

(5) 治験依頼者。アクセス拡大の全事例で治験依頼者は、§§312.32 と 312.33 に基づく IND 安全性報告と年次報告（IND またはプロトコルが 1 年以上続く場合）の FDA への提出し、免許を持つ医師がアクセス拡大用途の治験薬投薬の資格があることを保証し、免許を持つ医師に治験薬のリスクを最小限にしながらか得られる利益を最大限にするために必要な情報を提供し（治験薬概要書があればこれを提供しなければならない）、有効なアクセス拡大用途の IND を維持し、医薬品処置の適切な記録を維持し、§312.57 の要件を満たすように記録を残す責任を負う。アクセス拡大の形態によっては、サブパート D に基づく治験依頼者に対するその他の責任が課される場合もある。

(d) 治療開始 (1) IND。アクセス拡大 IND は、FDA が IND を受領してから 30 日後か、

より早い時点で FDA がアクセス拡大用途を開始しても良いと通知した時点で有効となる。

(2) プロトコル。下記の例外を除き、既存の IND に基づくプロトコルによるアクセス拡大用途は、§312.30(a)の記載に従って始めても良い。

(i) §312.310(d)に記載のある緊急手順に基づくアクセス拡大用途は、FDA の審査官が使用を許可した時点で始めても良い。

(ii) §312.320 に基づくアクセス拡大用途は、FDA が IND を受領してから 30 日後か、より早い時点で FDA が使用許可を通知した時点で始めて良い。

(3) 治験の保留。FDA はいかなるアクセス拡大 IND またはプロトコルに対しても、§312.42 に記載する治験の保留を命じることができる。

§ 312.310 緊急使用対象者含む個人患者

FDA は本項に基づき、免許のある医師による個人患者の治療に治験薬の使用を許可する場合がある。

(a) 基準。§ 312.305(a)の基準が満たされ、下記の判断が下されなければならない。

(1) 医師が、治験薬による個人への予想リスクは、病気または病状によるリスクを超えないと判断しなければならない。

(2) さらに FDA が、患者は別の IND またはプロトコルでは該当医薬品を入手できないと判断しなければならない。

(b) 提出。アクセス拡大の提出書類は、§ 312.305(a)と本項のパラグラフ (a) の基準が満たされたことを示すのに適切な情報を含まなければならない。アクセス拡大の提出は §312.305(b)の要件を満たさなければならない。

(1) 医薬品が既存の IND の対象であれば、アクセス拡大の提出は治験依頼者または免許のある医師が行える。

(2) 治験依頼者は、自らの既存 IND を変更し、個人患者のアクセス拡大プロトコルを加えることで提出の要件を満たせる。

(3) 免許を持つ医師は、治験依頼者から FDA が IND 中のアクセス拡大の裏付けに必要なあらゆる情報を参照できる許可（参照権）を取り、IND に含まれていないその他のあらゆる必要情報（通常は個別患者に特有の情報に限られる）を提供することで提出の要件を満たせる。

(c) 予防手段。(1) FDA が明確に複数件数の治療または長期治療を許可しない限り、治療は普通一定期間の単一治療に限られる。

(2) 治療完了時に、免許のある医師または治験依頼者は、有害事象を含むアクセス拡大用途の結果の概要を FDA に書面で提供しなければならない。

(3) 個人患者のアクセス拡大用途が長期間にわたる場合、FDA は治験依頼者に使用をモニターするように求める場合がある。

(4) 同様の個人患者に対するアクセス拡大の要請が多数提出された場合、FDA は治験依頼者に、当該用途の IND またはプロトコルを§312.315 または§312.320 に基づいて提出するように求める場合がある。

(d) 緊急手順。書面提出が可能になる前に患者の治療が必要な緊急事態があれば、FDA はアクセス拡大用途の開始を書面提出なしに許可する場合がある。FDA の審査官が緊急使用を電話で許可する場合もある。

(1) 緊急のアクセス拡大用途は電話、ファックス、その他の電子通信手段で要請できる。生物学的製剤評価研究センターが規制する生物学的治験薬製品の場合、要請は 240-402-8010 または 1-800-835-4709、e メール ocod@fda.hhs.gov の通信対応および開発室（Office of Communication, Outreach and Development）宛てとする。その他の治験薬の許可要請は 301-796-3400、e メール druginfo@fda.hhs.gov の薬品評価研究センター医薬品情報部（Division of Drug Information）宛てとする。通常就業時間（午前 8 時から午後 4:時半）後の要請は 866-300-4374、e メール emergency.operations@fda.hhs.gov の FDA 緊急コールセンター宛てとする。

(2) 免許を持つ医師または治験依頼者は、アクセス拡大用途が§§312.305 と 312.310 の要件を満たすという説明をし、FDA の使用許可から 15 営業日以内にアクセス拡大の提出することに同意しなければならない。

[2009 年 8 月 13 日付 74 FR 40942 と、2010 年 6 月 9 日付 75 FR 32659 および 2015 年 4 月 3 日付 80 FR 18091 による改正]

§ 312.315 中間サイズの患者集団

FDA は本項に基づき、治療 IND または治療プロトコル向けの典型的な患者集団より小さな集団に対して、治験薬の治療への使用を許可する場合がある。個人患者に対する治験薬の同様用途への要請を FDA が多数受領したとき、FDA は治験依頼者に対し本項に基づくアクセス拡大を取りまとめるように依頼する場合がある。

(a) アクセス拡大のニーズ。本項に基づくアクセス拡大は下記のような状況で必要となる場合がある。

(1) 未開発の医薬品。例えば、病気または病状がまれで、治験依頼者が治験用の患者を集められないという理由で医薬品が未開発である。

(2) 開発中の医薬品。医薬品は治験で研究されているが、アクセス拡大用途を望む患者が治験に参加できない。例えば、患者が研究中とは別の病気または病気の別段階に罹患しているか、または治験への参加が限定的、治験場所が地理的に到達困難である等の理由で参加基準を満たせない。

(3) 開発済み医薬品または関連薬。(i) 医薬品は承認済み医薬品であるが安全上の理由ですでに市販されていないか、承認済み申請の条件を満たせないために市販を通じて入手できない。

(ii) 承認済み申請の条件を満たせない、または医薬品不足といった理由で、市販を通じて入手できない承認済み医薬品と同じ活性成分を当該医薬品が含んでいる。

(b) 基準。§ 312.305(a)の基準が満たされ、FDA による下記の判断が下されなければならない。

(1) アクセス拡大用途で提案されている投薬量と期間において医薬品が安全であるとの証拠が十分にあり、アクセス拡大によって医薬品を受け取る予定の患者概数に対する医薬品の臨床試験が正当化される。

(2) さらに、医薬品の医療効果性または妥当な薬理作用に対する予備的証拠が最低存在し、アクセス拡大用途が、予想される患者集団に対する納得性のある治療オプションであると判断される。

(c) 提出。アクセス拡大の提出書類には、本項の§312.305(a)とパラグラフ(b)の基準が満たされていると FDA が判断するのに必要な情報がなければならない。アクセス拡大の提出書類は、§312.305(b)の要件を満たさなければならない。さらに下記が求められる。

(1) アクセス拡大の提出書類では、医薬品が開発中か開発中でないかを示し、治療予定の患者集団について説明しなければならない。

(2) 医薬品が積極的に開発されていない場合、治験依頼者は、なぜ医薬品が現在アクセス拡大用途向けに開発できないのか、またどのような状況下で医薬品が開発できるのかを説明しなければならない。

(3) 医薬品が臨床試験で研究中であれば、治験依頼者は、治療予定の患者がなぜ臨床試験に参加できないのか、またどのような状況下であれば治験依頼者がそれら患者に臨床試験を実施するのかを説明しなければならない。

(d) 予防手段。(1) IND 年次報告を吟味した上で、FDA は本項に基づくアクセス拡大の継続が適切かどうかを判断する。

(i) 医薬品が積極的に開発されていないか、あるいはアクセス拡大用途が開発されていない場合（他の使用法は開発中）、FDA はアクセス拡大用途に関する臨床研究の実施が可能かを検討する。

(ii) 医薬品が積極的に開発中であれば、FDA は治験薬のアクセス拡大用途への提供が医薬品の医療開発を妨げないかを検討する。

(iii) 参加患者数が増えるようであれば、FDA は、治験依頼者に § 312.320 に基づく用途での IND またはプロトコルの提出を依頼する場合もある。

(2) 治験依頼人は、免許を持つ医師がプロトコルと治験責任医師に適用する規制を確実に順守するように、アクセス拡大のプロトコルをモニターする責任を負う。

§ 312.320 治療 IND または治療プロトコル

FDA は本項に基づき治験薬の広範囲な治療への使用を許可する場合がある。

(a) 基準。 § 312.305(a)の基準が満たされ、下記の判断が FDA により下されなければならない。

(1) 試験段階。(i) 医薬品は、アクセス拡大用途の市販申請を裏付けるための IND に基づき、比較対照臨床試験で治験中である。

(ii) あるいは、全ての臨床試験が完了している。

(2) 市販段階。治験依頼者が適切な注意を払いながら、医薬品のアクセス拡大用途の市販承認を積極的に求めている。

(3) 証拠。(i) アクセス拡大用途が深刻な病気または病状に対するものである場合、アクセス拡大用途を裏付けるに足る安全性と効果性の証拠が十分に存在する。通常このような証拠は、第 3 相試験のデータで構成されるが、第 2 相試験の説得性のあるデータで構成しても良い。

(ii) アクセス拡大用途がただちに生命にかかわる病気または病状に対するものである場合、全体的に見た既存の科学的証拠が、治験薬はアクセス拡大用途において効果的である可能性があり、患者を不当で顕著な疾病または傷害のリスクにさらさないであろうと判断するのに十分な根拠を提供している。通常このような証拠は、第 3 相または第 2 相の試験のデータで構成されるが、より前段階のデータを根拠にしても良い。

(b) 提出。アクセス拡大の提出書類には、本項の § 312.305(a) とパラグラフ (a) の基準が満たされていると FDA が判断するのに必要な情報がなければならない。アクセス拡大の提出書類は § 312.305(b) の要件を満たさなければならない。

(c) 予防手段。治験依頼人は、免許を持つ医師がプロトコルと治験責任医師に適用する規制を確実に順守するように、治療プロトコルをモニターする責任を負う。

ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS

e-CFR data is current as of January 17, 2017

[Title 21](#) → [Chapter I](#) → [Subchapter H](#) → [Part 812](#)

Title 21: Food and Drugs

PART 812—INVESTIGATIONAL DEVICE EXEMPTIONS

Contents

Subpart A—General Provisions

- §812.1 Scope.
- §812.2 Applicability.
- §812.3 Definitions.
- §812.5 Labeling of investigational devices.
- §812.7 Prohibition of promotion and other practices.
- §812.10 Waivers.
- §812.18 Import and export requirements.
- §812.19 Address for IDE correspondence.

Subpart B—Application and Administrative Action

- §812.20 Application.
- §812.25 Investigational plan.
- §812.27 Report of prior investigations.
- §812.30 FDA action on applications.
- §812.35 Supplemental applications.
- §812.36 Treatment use of an investigational device.
- §812.38 Confidentiality of data and information.

Subpart C—Responsibilities of Sponsors

- §812.40 General responsibilities of sponsors.
- §812.42 FDA and IRB approval.
- §812.43 Selecting investigators and monitors.
- §812.45 Informing investigators.
- §812.46 Monitoring investigations.
- §812.47 Emergency research under §50.24 of this chapter.

Subpart D—IRB Review and Approval

- §812.60 IRB composition, duties, and functions.
- §812.62 IRB approval.
- §812.64 IRB's continuing review.
- §812.65 [Reserved]
- §812.66 Significant risk device determinations.

Subpart E—Responsibilities of Investigators

- §812.100 General responsibilities of investigators.
- §812.110 Specific responsibilities of investigators.
- §812.119 Disqualification of a clinical investigator.

Subpart F [Reserved]

Subpart G—Records and Reports

- §812.140 Records.

[§812.145 Inspections.](#)
[§812.150 Reports.](#)

AUTHORITY: 21 U.S.C. 331, 351, 352, 353, 355, 360, 360c-360f, 360h-360j, 371, 372, 374, 379e, 381, 382, 383; 42 U.S.C. 216, 241, 262, 263b-263n.

SOURCE: 45 FR 3751, Jan. 18, 1980, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

Subpart A—General Provisions

[↑ Back to Top](#)

§812.1 Scope.

(a) The purpose of this part is to encourage, to the extent consistent with the protection of public health and safety and with ethical standards, the discovery and development of useful devices intended for human use, and to that end to maintain optimum freedom for scientific investigators in their pursuit of this purpose. This part provides procedures for the conduct of clinical investigations of devices. An approved investigational device exemption (IDE) permits a device that otherwise would be required to comply with a performance standard or to have premarket approval to be shipped lawfully for the purpose of conducting investigations of that device. An IDE approved under §812.30 or considered approved under §812.2(b) exempts a device from the requirements of the following sections of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act) and regulations issued thereunder: Misbranding under section 502 of the act, registration, listing, and premarket notification under section 510, performance standards under section 514, premarket approval under section 515, a banned device regulation under section 516, records and reports under section 519, restricted device requirements under section 520(e), good manufacturing practice requirements under section 520(f) except for the requirements found in §820.30, if applicable (unless the sponsor states an intention to comply with these requirements under §812.20(b)(3) or §812.140(b)(4)(v)) and color additive requirements under section 721.

(b) References in this part to regulatory sections of the Code of Federal Regulations are to chapter I of title 21, unless otherwise noted.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 59 FR 14366, Mar. 28, 1994; 61 FR 52654, Oct. 7, 1996]

[↑ Back to Top](#)

§812.2 Applicability.

(a) *General.* This part applies to all clinical investigations of devices to determine safety and effectiveness, except as provided in paragraph (c) of this section.

(b) *Abbreviated requirements.* The following categories of investigations are considered to have approved applications for IDE's, unless FDA has notified a sponsor under §812.20(a) that approval of an application is required:

(1) An investigation of a device other than a significant risk device, if the device is not a banned device and the sponsor:

(i) Labels the device in accordance with §812.5;

(ii) Obtains IRB approval of the investigation after presenting the reviewing IRB with a brief explanation of why the device is not a significant risk device, and maintains such approval;

(iii) Ensures that each investigator participating in an investigation of the device obtains from each subject under the investigator's care, informed consent under part 50 and documents it, unless documentation is waived by an IRB under §56.109(c).

(iv) Complies with the requirements of §812.46 with respect to monitoring investigations;

(v) Maintains the records required under §812.140(b) (4) and (5) and makes the reports required under §812.150(b) (1) through (3) and (5) through (10);

(vi) Ensures that participating investigators maintain the records required by §812.140(a)(3)(i) and make the reports required under §812.150(a) (1), (2), (5), and (7); and

(vii) Complies with the prohibitions in §812.7 against promotion and other practices.

(2) An investigation of a device other than one subject to paragraph (e) of this section, if the investigation was begun on or before July 16, 1980, and to be completed, and is completed, on or before January 19, 1981.

(c) *Exempted investigations.* This part, with the exception of §812.119, does not apply to investigations of the following categories of devices:

(1) A device, other than a transitional device, in commercial distribution immediately before May 28, 1976, when used or investigated in accordance with the indications in labeling in effect at that time.

(2) A device, other than a transitional device, introduced into commercial distribution on or after May 28, 1976, that FDA has determined to be substantially equivalent to a device in commercial distribution immediately before May 28, 1976, and that is used or investigated in accordance with the indications in the labeling FDA reviewed under subpart E of part 807 in determining substantial equivalence.

(3) A diagnostic device, if the sponsor complies with applicable requirements in §809.10(c) and if the testing:

(i) Is noninvasive,

(ii) Does not require an invasive sampling procedure that presents significant risk,

(iii) Does not by design or intention introduce energy into a subject, and

(iv) Is not used as a diagnostic procedure without confirmation of the diagnosis by another, medically established diagnostic product or procedure.

(4) A device undergoing consumer preference testing, testing of a modification, or testing of a combination of two or more devices in commercial distribution, if the testing is not for the purpose of determining safety or effectiveness and does not put subjects at risk.

(5) A device intended solely for veterinary use.

(6) A device shipped solely for research on or with laboratory animals and labeled in accordance with §812.5(c).

(7) A custom device as defined in §812.3(b), unless the device is being used to determine safety or effectiveness for commercial distribution.

(d) *Limit on certain exemptions.* In the case of class II or class III device described in paragraph (c)(1) or (2) of this section, this part applies beginning on the date stipulated in an FDA regulation or order that calls for the submission of premarket approval applications for an unapproved class III device, or establishes a performance standard for a class II device.

(e) *Investigations subject to IND's.* A sponsor that, on July 16, 1980, has an effective investigational new drug application (IND) for an investigation of a device shall continue to comply with the requirements of part 312 until 90 days after that date. To continue the investigation after that date, a sponsor shall comply with paragraph (b)(1) of this section, if the device is not a significant risk device, or shall have obtained FDA approval under §812.30 of an IDE application for the investigation of the device.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 46 FR 8956, Jan. 27, 1981; 46 FR 14340, Feb. 27, 1981; 53 FR 11252, Apr. 6, 1988; 62 FR 4165, Jan. 29, 1997; 62 FR 12096, Mar. 14, 1997]

[↑ Back to Top](#)

§812.3 Definitions.

(a) *Act* means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (sections 201-901, 52 Stat. 1040 *et seq.*, as amended (21 U.S.C. 301-392)).

(b) A custom device means a device within the meaning of section 520(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

(c) *FDA* means the Food and Drug Administration.

(d) *Implant* means a device that is placed into a surgically or naturally formed cavity of the human body if it is intended to remain there for a period of 30 days or more. FDA may, in order to protect public health, determine that devices placed in subjects for shorter periods are also “implants” for purposes of this part.

(e) *Institution* means a person, other than an individual, who engages in the conduct of research on subjects or in the delivery of medical services to individuals as a primary activity or as an adjunct to providing residential or custodial care to humans. The term includes, for example, a hospital, retirement home, confinement facility, academic establishment, and device manufacturer. The term has the same meaning as “facility” in section 520(g) of the act.

(f) *Institutional review board (IRB)* means any board, committee, or other group formally designated by an institution to

review biomedical research involving subjects and established, operated, and functioning in conformance with part 56. The term has the same meaning as “institutional review committee” in section 520(g) of the act.

(g) *Investigational device* means a device, including a transitional device, that is the object of an investigation.

(h) *Investigation* means a clinical investigation or research involving one or more subjects to determine the safety or effectiveness of a device.

(i) *Investigator* means an individual who actually conducts a clinical investigation, i.e., under whose immediate direction the test article is administered or dispensed to, or used involving, a subject, or, in the event of an investigation conducted by a team of individuals, is the responsible leader of that team.

(j) *Monitor*, when used as a noun, means an individual designated by a sponsor or contract research organization to oversee the progress of an investigation. The monitor may be an employee of a sponsor or a consultant to the sponsor, or an employee of or consultant to a contract research organization. *Monitor*, when used as a verb, means to oversee an investigation.

(k) *Noninvasive*, when applied to a diagnostic device or procedure, means one that does not by design or intention: (1) Penetrate or pierce the skin or mucous membranes of the body, the ocular cavity, or the urethra, or (2) enter the ear beyond the external auditory canal, the nose beyond the nares, the mouth beyond the pharynx, the anal canal beyond the rectum, or the vagina beyond the cervical os. For purposes of this part, blood sampling that involves simple venipuncture is considered noninvasive, and the use of surplus samples of body fluids or tissues that are left over from samples taken for noninvestigational purposes is also considered noninvasive.

(l) *Person* includes any individual, partnership, corporation, association, scientific or academic establishment, Government agency or organizational unit of a Government agency, and any other legal entity.

(m) *Significant risk device* means an investigational device that:

(1) Is intended as an implant and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject;

(2) Is purported or represented to be for a use in supporting or sustaining human life and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject;

(3) Is for a use of substantial importance in diagnosing, curing, mitigating, or treating disease, or otherwise preventing impairment of human health and presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject; or

(4) Otherwise presents a potential for serious risk to the health, safety, or welfare of a subject.

(n) *Sponsor* means a person who initiates, but who does not actually conduct, the investigation, that is, the investigational device is administered, dispensed, or used under the immediate direction of another individual. A person other than an individual that uses one or more of its own employees to conduct an investigation that it has initiated is a sponsor, not a sponsor-investigator, and the employees are investigators.

(o) *Sponsor-investigator* means an individual who both initiates and actually conducts, alone or with others, an investigation, that is, under whose immediate direction the investigational device is administered, dispensed, or used. The term does not include any person other than an individual. The obligations of a sponsor-investigator under this part include those of an investigator and those of a sponsor.

(p) *Subject* means a human who participates in an investigation, either as an individual on whom or on whose specimen an investigational device is used or as a control. A subject may be in normal health or may have a medical condition or disease.

(q) *Termination* means a discontinuance, by sponsor or by withdrawal of IRB or FDA approval, of an investigation before completion.

(r) *Transitional device* means a device subject to section 520(l) of the act, that is, a device that FDA considered to be a new drug or an antibiotic drug before May 28, 1976.

(s) *Unanticipated adverse device effect* means any serious adverse effect on health or safety or any life-threatening problem or death caused by, or associated with, a device, if that effect, problem, or death was not previously identified in nature, severity, or degree of incidence in the investigational plan or application (including a supplementary plan or application), or any other unanticipated serious problem associated with a device that relates to the rights, safety, or welfare of subjects.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 46 FR 8956, Jan. 27, 1981; 48 FR 15622, Apr. 12, 1983; 81 FR 70340, Oct. 12, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§812.5 Labeling of investigational devices.

(a) *Contents.* An investigational device or its immediate package shall bear a label with the following information: the name and place of business of the manufacturer, packer, or distributor (in accordance with §801.1), the quantity of contents, if appropriate, and the following statement: "CAUTION—Investigational device. Limited by Federal (or United States) law to investigational use." The label or other labeling shall describe all relevant contraindications, hazards, adverse effects, interfering substances or devices, warnings, and precautions.

(b) *Prohibitions.* The labeling of an investigational device shall not bear any statement that is false or misleading in any particular and shall not represent that the device is safe or effective for the purposes for which it is being investigated.

(c) *Animal research.* An investigational device shipped solely for research on or with laboratory animals shall bear on its label the following statement: "CAUTION—Device for investigational use in laboratory animals or other tests that do not involve human subjects."

(d) The appropriate FDA Center Director, according to the procedures set forth in §801.128 or §809.11 of this chapter, may grant an exception or alternative to the provisions in paragraphs (a) and (c) of this section, to the extent that these provisions are not explicitly required by statute, for specified lots, batches, or other units of a device that are or will be included in the Strategic National Stockpile.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 45 FR 58842, Sept. 5, 1980; 72 FR 73602, Dec. 28, 2007]

[↑ Back to Top](#)

§812.7 Prohibition of promotion and other practices.

A sponsor, investigator, or any person acting for or on behalf of a sponsor or investigator shall not:

(a) Promote or test market an investigational device, until after FDA has approved the device for commercial distribution.

(b) Commercialize an investigational device by charging the subjects or investigators for a device a price larger than that necessary to recover costs of manufacture, research, development, and handling.

(c) Unduly prolong an investigation. If data developed by the investigation indicate in the case of a class III device that premarket approval cannot be justified or in the case of a class II device that it will not comply with an applicable performance standard or an amendment to that standard, the sponsor shall promptly terminate the investigation.

(d) Represent that an investigational device is safe or effective for the purposes for which it is being investigated.

[↑ Back to Top](#)

§812.10 Waivers.

(a) *Request.* A sponsor may request FDA to waive any requirement of this part. A waiver request, with supporting documentation, may be submitted separately or as part of an application to the address in §812.19.

(b) *FDA action.* FDA may by letter grant a waiver of any requirement that FDA finds is not required by the act and is unnecessary to protect the rights, safety, or welfare of human subjects.

(c) *Effect of request.* Any requirement shall continue to apply unless and until FDA waives it.

[↑ Back to Top](#)

§812.18 Import and export requirements.

(a) *Imports.* In addition to complying with other requirements of this part, a person who imports or offers for importation an investigational device subject to this part shall be the agent of the foreign exporter with respect to investigations of the device and shall act as the sponsor of the clinical investigation, or ensure that another person acts as the agent of the foreign exporter and the sponsor of the investigation.

(b) *Exports.* A person exporting an investigational device subject to this part shall obtain FDA's prior approval, as required by section 801(e) of the act or comply with section 802 of the act.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 62 FR 26229, May 13, 1997]

[↑ Back to Top](#)

§812.19 Address for IDE correspondence.

(a) If you are sending an application, supplemental application, report, request for waiver, request for import or export approval, or other correspondence relating to matters covered by this part, you must send the submission to the appropriate address as follows:

(1) For devices regulated by the Center for Devices and Radiological Health, send it to Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Document Mail Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, rm. G609, Silver Spring, MD 20993-0002.

(2) For devices regulated by the Center for **Biologics** Evaluation and Research, send it to the Food and Drug Administration, Center for **Biologics** Evaluation and Research, Document Control Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993-0002.

(3) For devices regulated by the Center for Drug Evaluation and Research, send it to Central Document Control Room, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 5901-B Ammendale Rd., Beltsville, MD 20705-1266.

(b) You must state on the outside wrapper of each submission what the submission is, for example, an “IDE application,” a “supplemental IDE application,” or a “correspondence concerning an IDE (or an IDE application).”

[71 FR 42048, July 25, 2006, as amended at 75 FR 20915, Apr. 22, 2010; 80 FR 18094, Apr. 3, 2015]

[↑ Back to Top](#)

Subpart B—Application and Administrative Action

[↑ Back to Top](#)

§812.20 Application.

(a) *Submission.* (1) A sponsor shall submit an application to FDA if the sponsor intends to use a significant risk device in an investigation, intends to conduct an investigation that involves an exception from informed consent under §50.24 of this chapter, or if FDA notifies the sponsor that an application is required for an investigation.

(2) A sponsor shall not begin an investigation for which FDA's approval of an application is required until FDA has approved the application.

(3) A sponsor shall submit three copies of a signed “Application for an Investigational Device Exemption” (IDE application), together with accompanying materials, by registered mail or by hand to the address in §812.19. Subsequent correspondence concerning an application or a supplemental application shall be submitted by registered mail or by hand.

(4)(i) A sponsor shall submit a separate IDE for any clinical investigation involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter. Such a clinical investigation is not permitted to proceed without the prior written authorization of FDA. FDA shall provide a written determination 30 days after FDA receives the IDE or earlier.

(ii) If the investigation involves an exception from informed consent under §50.24 of this chapter, the sponsor shall prominently identify on the cover sheet that the investigation is subject to the requirements in §50.24 of this chapter.

(b) *Contents.* An IDE application shall include, in the following order:

(1) The name and address of the sponsor.

(2) A complete report of prior investigations of the device and an accurate summary of those sections of the investigational plan described in §812.25(a) through (e) or, in lieu of the summary, the complete plan. The sponsor shall submit to FDA a complete investigational plan and a complete report of prior investigations of the device if no IRB has reviewed them, if FDA has found an IRB's review inadequate, or if FDA requests them.

(3) A description of the methods, facilities, and controls used for the manufacture, processing, packing, storage, and, where appropriate, installation of the device, in sufficient detail so that a person generally familiar with good manufacturing practices can make a knowledgeable judgment about the quality control used in the manufacture of the device.

(4) An example of the agreements to be entered into by all investigators to comply with investigator obligations under this part, and a list of the names and addresses of all investigators who have signed the agreement.

(5) A certification that all investigators who will participate in the investigation have signed the agreement, that the list of investigators includes all the investigators participating in the investigation, and that no investigators will be added to the investigation until they have signed the agreement.

(6) A list of the name, address, and chairperson of each IRB that has been or will be asked to review the investigation and a certification of the action concerning the investigation taken by each such IRB.

(7) The name and address of any institution at which a part of the investigation may be conducted that has not been identified in accordance with paragraph (b)(6) of this section.

(8) If the device is to be sold, the amount to be charged and an explanation of why sale does not constitute commercialization of the device.

(9) A claim for categorical exclusion under §25.30 or §25.34 or an environmental assessment under §25.40.

(10) Copies of all labeling for the device.

(11) Copies of all forms and informational materials to be provided to subjects to obtain informed consent.

(12) Any other relevant information FDA requests for review of the application.

(c) *Additional information.* FDA may request additional information concerning an investigation or revision in the investigational plan. The sponsor may treat such a request as a disapproval of the application for purposes of requesting a hearing under part 16.

(d) *Information previously submitted.* Information previously submitted to the Center for Devices and Radiological Health, the Center for **Biologics** Evaluation and Research, or the Center for Drug Evaluation and Research, as applicable, in accordance with this chapter ordinarily need not be resubmitted, but may be incorporated by reference.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 46 FR 8956, Jan. 27, 1981; 50 FR 16669, Apr. 26, 1985; 53 FR 11252, Apr. 6, 1988; 61 FR 51530, Oct. 2, 1996; 62 FR 40600, July 29, 1997; 64 FR 10942, Mar. 8, 1999; 73 FR 49942, Aug. 25, 2008]

[↑ Back to Top](#)

§812.25 Investigational plan.

The investigational plan shall include, in the following order:

(a) *Purpose.* The name and intended use of the device and the objectives and duration of the investigation.

(b) *Protocol.* A written protocol describing the methodology to be used and an analysis of the protocol demonstrating that the investigation is scientifically sound.

(c) *Risk analysis.* A description and analysis of all increased risks to which subjects will be exposed by the investigation; the manner in which these risks will be minimized; a justification for the investigation; and a description of the patient population, including the number, age, sex, and condition.

(d) *Description of device.* A description of each important component, ingredient, property, and principle of operation of the device and of each anticipated change in the device during the course of the investigation.

(e) *Monitoring procedures.* The sponsor's written procedures for monitoring the investigation and the name and address of any monitor.

(f) *Labeling.* Copies of all labeling for the device.

(g) *Consent materials.* Copies of all forms and informational materials to be provided to subjects to obtain informed consent.

(h) *IRB information.* A list of the names, locations, and chairpersons of all IRB's that have been or will be asked to review the investigation, and a certification of any action taken by any of those IRB's with respect to the investigation.

(i) *Other institutions.* The name and address of each institution at which a part of the investigation may be conducted that has not been identified in paragraph (h) of this section.

(j) *Additional records and reports.* A description of records and reports that will be maintained on the investigation in addition to those prescribed in subpart G.

[↑ Back to Top](#)

§812.27 Report of prior investigations.

(a) *General.* The report of prior investigations shall include reports of all prior clinical, animal, and laboratory testing of

the device and shall be comprehensive and adequate to justify the proposed investigation.

(b) *Specific contents.* The report also shall include:

(1) A bibliography of all publications, whether adverse or supportive, that are relevant to an evaluation of the safety or effectiveness of the device, copies of all published and unpublished adverse information, and, if requested by an IRB or FDA, copies of other significant publications.

(2) A summary of all other unpublished information (whether adverse or supportive) in the possession of, or reasonably obtainable by, the sponsor that is relevant to an evaluation of the safety or effectiveness of the device.

(3) If information on nonclinical laboratory studies is provided, a statement that all such studies have been conducted in compliance with applicable requirements in the good laboratory practice regulations in part 58, or if any such study was not conducted in compliance with such regulations, a brief statement of the reason for the noncompliance. Failure or inability to comply with this requirement does not justify failure to provide information on a relevant nonclinical test study.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 50 FR 7518, Feb. 22, 1985]

[↑ Back to Top](#)

§812.30 FDA action on applications.

(a) *Approval or disapproval.* FDA will notify the sponsor in writing of the date it receives an application. FDA may approve an investigation as proposed, approve it with modifications, or disapprove it. An investigation may not begin until:

(1) Thirty days after FDA receives the application at the address in §812.19 for the investigation of a device other than a banned device, unless FDA notifies the sponsor that the investigation may not begin; or

(2) FDA approves, by order, an IDE for the investigation.

(b) *Grounds for disapproval or withdrawal.* FDA may disapprove or withdraw approval of an application if FDA finds that:

(1) There has been a failure to comply with any requirement of this part or the act, any other applicable regulation or statute, or any condition of approval imposed by an IRB or FDA.

(2) The application or a report contains an untrue statement of a material fact, or omits material information required by this part.

(3) The sponsor fails to respond to a request for additional information within the time prescribed by FDA.

(4) There is reason to believe that the risks to the subjects are not outweighed by the anticipated benefits to the subjects and the importance of the knowledge to be gained, or informed consent is inadequate, or the investigation is scientifically unsound, or there is reason to believe that the device as used is ineffective.

(5) It is otherwise unreasonable to begin or to continue the investigation owing to the way in which the device is used or the inadequacy of:

(i) The report of prior investigations or the investigational plan;

(ii) The methods, facilities, and controls used for the manufacturing, processing, packaging, storage, and, where appropriate, installation of the device; or

(iii) Monitoring and review of the investigation.

(c) *Notice of disapproval or withdrawal.* If FDA disapproves an application or proposes to withdraw approval of an application, FDA will notify the sponsor in writing.

(1) A disapproval order will contain a complete statement of the reasons for disapproval and a statement that the sponsor has an opportunity to request a hearing under part 16.

(2) A notice of a proposed withdrawal of approval will contain a complete statement of the reasons for withdrawal and a statement that the sponsor has an opportunity to request a hearing under part 16. FDA will provide the opportunity for hearing before withdrawal of approval, unless FDA determines in the notice that continuation of testing under the exemption will result in an unreasonable risk to the public health and orders withdrawal of approval before any hearing.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 45 FR 58842, Sept. 5, 1980]

[↑ Back to Top](#)

§812.35 Supplemental applications.

(a) *Changes in investigational plan*—(1) *Changes requiring prior approval.* Except as described in paragraphs (a)(2) through (a)(4) of this section, a sponsor must obtain approval of a supplemental application under §812.30(a), and IRB approval when appropriate (see §§56.110 and 56.111 of this chapter), prior to implementing a change to an investigational plan. If a sponsor intends to conduct an investigation that involves an exception to informed consent under §50.24 of this chapter, the sponsor shall submit a separate investigational device exemption (IDE) application in accordance with §812.20(a).

(2) *Changes effected for emergency use.* The requirements of paragraph (a)(1) of this section regarding FDA approval of a supplement do not apply in the case of a deviation from the investigational plan to protect the life or physical well-being of a subject in an emergency. Such deviation shall be reported to FDA within 5-working days after the sponsor learns of it (see §812.150(a)(4)).

(3) *Changes effected with notice to FDA within 5 days.* A sponsor may make certain changes without prior approval of a supplemental application under paragraph (a)(1) of this section if the sponsor determines that these changes meet the criteria described in paragraphs (a)(3)(i) and (a)(3)(ii) of this section, on the basis of credible information defined in paragraph (a)(3)(iii) of this section, and the sponsor provides notice to FDA within 5-working days of making these changes.

(i) *Developmental changes.* The requirements in paragraph (a)(1) of this section regarding FDA approval of a supplement do not apply to developmental changes in the device (including manufacturing changes) that do not constitute a significant change in design or basic principles of operation and that are made in response to information gathered during the course of an investigation.

(ii) *Changes to clinical protocol.* The requirements in paragraph (a)(1) of this section regarding FDA approval of a supplement do not apply to changes to clinical protocols that do not affect:

(A) The validity of the data or information resulting from the completion of the approved protocol, or the relationship of likely patient risk to benefit relied upon to approve the protocol;

(B) The scientific soundness of the investigational plan; or

(C) The rights, safety, or welfare of the human subjects involved in the investigation.

(iii) *Definition of credible information.* (A) Credible information to support developmental changes in the device (including manufacturing changes) includes data generated under the design control procedures of §820.30, preclinical/animal testing, peer reviewed published literature, or other reliable information such as clinical information gathered during a trial or marketing.

(B) Credible information to support changes to clinical protocols is defined as the sponsor's documentation supporting the conclusion that a change does not have a significant impact on the study design or planned statistical analysis, and that the change does not affect the rights, safety, or welfare of the subjects. Documentation shall include information such as peer reviewed published literature, the recommendation of the clinical investigator(s), and/or the data gathered during the clinical trial or marketing.

(iv) *Notice of IDE change.* Changes meeting the criteria in paragraphs (a)(3)(i) and (a)(3)(ii) of this section that are supported by credible information as defined in paragraph (a)(3)(iii) of this section may be made without prior FDA approval if the sponsor submits a notice of the change to the IDE not later than 5-working days after making the change. Changes to devices are deemed to occur on the date the device, manufactured incorporating the design or manufacturing change, is distributed to the investigator(s). Changes to a clinical protocol are deemed to occur when a clinical investigator is notified by the sponsor that the change should be implemented in the protocol or, for sponsor-investigator studies, when a sponsor-investigator incorporates the change in the protocol. Such notices shall be identified as a "notice of IDE change."

(A) For a developmental or manufacturing change to the device, the notice shall include a summary of the relevant information gathered during the course of the investigation upon which the change was based; a description of the change to the device or manufacturing process (cross-referenced to the appropriate sections of the original device description or manufacturing process); and, if design controls were used to assess the change, a statement that no new risks were identified by appropriate risk analysis and that the verification and validation testing, as appropriate, demonstrated that the design outputs met the design input requirements. If another method of assessment was used, the notice shall include a summary of the information which served as the credible information supporting the change.

(B) For a protocol change, the notice shall include a description of the change (cross-referenced to the appropriate sections of the original protocol); an assessment supporting the conclusion that the change does not have a significant impact on the study design or planned statistical analysis; and a summary of the information that served as the credible information supporting the sponsor's determination that the change does not affect the rights, safety, or welfare of the subjects.

(4) *Changes submitted in annual report.* The requirements of paragraph (a)(1) of this section do not apply to minor changes to the purpose of the study, risk analysis, monitoring procedures, labeling, informed consent materials, and IRB information that do not affect:

(i) The validity of the data or information resulting from the completion of the approved protocol, or the relationship of likely patient risk to benefit relied upon to approve the protocol;

(ii) The scientific soundness of the investigational plan; or

(iii) The rights, safety, or welfare of the human subjects involved in the investigation. Such changes shall be reported in the annual progress report for the IDE, under §812.150(b)(5).

(b) *IRB approval for new facilities.* A sponsor shall submit to FDA a certification of any IRB approval of an investigation or a part of an investigation not included in the IDE application. If the investigation is otherwise unchanged, the supplemental application shall consist of an updating of the information required by §812.20(b) and (c) and a description of any modifications in the investigational plan required by the IRB as a condition of approval. A certification of IRB approval need not be included in the initial submission of the supplemental application, and such certification is not a precondition for agency consideration of the application. Nevertheless, a sponsor may not begin a part of an investigation at a facility until the IRB has approved the investigation, FDA has received the certification of IRB approval, and FDA, under §812.30(a), has approved the supplemental application relating to that part of the investigation (see §56.103(a)).

[50 FR 25909, June 24, 1985; 50 FR 28932, July 17, 1985, as amended at 61 FR 51531, Oct. 2, 1996; 63 FR 64625, Nov. 23, 1998]

[↑ Back to Top](#)

§812.36 Treatment use of an investigational device.

(a) *General.* A device that is not approved for marketing may be under clinical investigation for a serious or immediately life-threatening disease or condition in patients for whom no comparable or satisfactory alternative device or other therapy is available. During the clinical trial or prior to final action on the marketing application, it may be appropriate to use the device in the treatment of patients not in the trial under the provisions of a treatment investigational device exemption (IDE). The purpose of this section is to facilitate the availability of promising new devices to desperately ill patients as early in the device development process as possible, before general marketing begins, and to obtain additional data on the device's safety and effectiveness. In the case of a serious disease, a device ordinarily may be made available for treatment use under this section after all clinical trials have been completed. In the case of an immediately life-threatening disease, a device may be made available for treatment use under this section prior to the completion of all clinical trials. For the purpose of this section, an "immediately life-threatening" disease means a stage of a disease in which there is a reasonable likelihood that death will occur within a matter of months or in which premature death is likely without early treatment. For purposes of this section, "treatment use" of a device includes the use of a device for diagnostic purposes.

(b) *Criteria.* FDA shall consider the use of an investigational device under a treatment IDE if:

(1) The device is intended to treat or diagnose a serious or immediately life-threatening disease or condition;

(2) There is no comparable or satisfactory alternative device or other therapy available to treat or diagnose that stage of the disease or condition in the intended patient population;

(3) The device is under investigation in a controlled clinical trial for the same use under an approved IDE, or such clinical trials have been completed; and

(4) The sponsor of the investigation is actively pursuing marketing approval/clearance of the investigational device with due diligence.

(c) *Applications for treatment use.* (1) A treatment IDE application shall include, in the following order:

(i) The name, address, and telephone number of the sponsor of the treatment IDE;

(ii) The intended use of the device, the criteria for patient selection, and a written protocol describing the treatment use;

(iii) An explanation of the rationale for use of the device, including, as appropriate, either a list of the available regimens that ordinarily should be tried before using the investigational device or an explanation of why the use of the investigational device is preferable to the use of available marketed treatments;

(iv) A description of clinical procedures, laboratory tests, or other measures that will be used to evaluate the effects of the device and to minimize risk;

(v) Written procedures for monitoring the treatment use and the name and address of the monitor;

- (vi) Instructions for use for the device and all other labeling as required under §812.5(a) and (b);
 - (vii) Information that is relevant to the safety and effectiveness of the device for the intended treatment use. Information from other IDE's may be incorporated by reference to support the treatment use;
 - (viii) A statement of the sponsor's commitment to meet all applicable responsibilities under this part and part 56 of this chapter and to ensure compliance of all participating investigators with the informed consent requirements of part 50 of this chapter;
 - (ix) An example of the agreement to be signed by all investigators participating in the treatment IDE and certification that no investigator will be added to the treatment IDE before the agreement is signed; and
 - (x) If the device is to be sold, the price to be charged and a statement indicating that the price is based on manufacturing and handling costs only.
- (2) A licensed practitioner who receives an investigational device for treatment use under a treatment IDE is an "investigator" under the IDE and is responsible for meeting all applicable investigator responsibilities under this part and parts 50 and 56 of this chapter.
- (d) *FDA action on treatment IDE applications*—(1) *Approval of treatment IDE's*. Treatment use may begin 30 days after FDA receives the treatment IDE submission at the address specified in §812.19, unless FDA notifies the sponsor in writing earlier than the 30 days that the treatment use may or may not begin. FDA may approve the treatment use as proposed or approve it with modifications.
- (2) *Disapproval or withdrawal of approval of treatment IDE's*. FDA may disapprove or withdraw approval of a treatment IDE if:
- (i) The criteria specified in §812.36(b) are not met or the treatment IDE does not contain the information required in §812.36(c);
 - (ii) FDA determines that any of the grounds for disapproval or withdrawal of approval listed in §812.30(b)(1) through (b) (5) apply;
 - (iii) The device is intended for a serious disease or condition and there is insufficient evidence of safety and effectiveness to support such use;
 - (iv) The device is intended for an immediately life-threatening disease or condition and the available scientific evidence, taken as a whole, fails to provide a reasonable basis for concluding that the device:
 - (A) May be effective for its intended use in its intended population; or
 - (B) Would not expose the patients to whom the device is to be administered to an unreasonable and significant additional risk of illness or injury;
 - (v) There is reasonable evidence that the treatment use is impeding enrollment in, or otherwise interfering with the conduct or completion of, a controlled investigation of the same or another investigational device;
 - (vi) The device has received marketing approval/clearance or a comparable device or therapy becomes available to treat or diagnose the same indication in the same patient population for which the investigational device is being used;
 - (vii) The sponsor of the controlled clinical trial is not pursuing marketing approval/clearance with due diligence;
 - (viii) Approval of the IDE for the controlled clinical investigation of the device has been withdrawn; or
 - (ix) The clinical investigator(s) named in the treatment IDE are not qualified by reason of their scientific training and/or experience to use the investigational device for the intended treatment use.
- (3) *Notice of disapproval or withdrawal*. If FDA disapproves or proposes to withdraw approval of a treatment IDE, FDA will follow the procedures set forth in §812.30(c).
- (e) *Safeguards*. Treatment use of an investigational device is conditioned upon the sponsor and investigators complying with the safeguards of the IDE process and the regulations governing informed consent (part 50 of this chapter) and institutional review boards (part 56 of this chapter).
- (f) *Reporting requirements*. The sponsor of a treatment IDE shall submit progress reports on a semi-annual basis to all reviewing IRB's and FDA until the filing of a marketing application. These reports shall be based on the period of time since initial approval of the treatment IDE and shall include the number of patients treated with the device under the treatment IDE, the names of the investigators participating in the treatment IDE, and a brief description of the sponsor's efforts to pursue

marketing approval/clearance of the device. Upon filing of a marketing application, progress reports shall be submitted annually in accordance with §812.150(b)(5). The sponsor of a treatment IDE is responsible for submitting all other reports required under §812.150.

[62 FR 48947, Sept. 18, 1997]

[↑ Back to Top](#)

§812.38 Confidentiality of data and information.

(a) *Existence of IDE.* FDA will not disclose the existence of an IDE unless its existence has previously been publicly disclosed or acknowledged, until FDA approves an application for premarket approval of the device subject to the IDE; or a notice of completion of a product development protocol for the device has become effective.

(b) *Availability of summaries or data.* (1) FDA will make publicly available, upon request, a detailed summary of information concerning the safety and effectiveness of the device that was the basis for an order approving, disapproving, or withdrawing approval of an application for an IDE for a banned device. The summary shall include information on any adverse effect on health caused by the device.

(2) If a device is a banned device or if the existence of an IDE has been publicly disclosed or acknowledged, data or information contained in the file is not available for public disclosure before approval of an application for premarket approval or the effective date of a notice of completion of a product development protocol except as provided in this section. FDA may, in its discretion, disclose a summary of selected portions of the safety and effectiveness data, that is, clinical, animal, or laboratory studies and tests of the device, for public consideration of a specific pending issue.

(3) If the existence of an IDE file has not been publicly disclosed or acknowledged, no data or information in the file are available for public disclosure except as provided in paragraphs (b)(1) and (c) of this section.

(4) Notwithstanding paragraph (b)(2) of this section, FDA will make available to the public, upon request, the information in the IDE that was required to be filed in Docket Number 95S-0158 in the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852, for investigations involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter. Persons wishing to request this information shall submit a request under the Freedom of Information Act.

(c) *Reports of adverse effects.* Upon request or on its own initiative, FDA shall disclose to an individual on whom an investigational device has been used a copy of a report of adverse device effects relating to that use.

(d) *Other rules.* Except as otherwise provided in this section, the availability for public disclosure of data and information in an IDE file shall be handled in accordance with §814.9.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 53 FR 11253, Apr. 6, 1988; 61 FR 51531, Oct. 2, 1996]

[↑ Back to Top](#)

Subpart C—Responsibilities of Sponsors

[↑ Back to Top](#)

§812.40 General responsibilities of sponsors.

Sponsors are responsible for selecting qualified investigators and providing them with the information they need to conduct the investigation properly, ensuring proper monitoring of the investigation, ensuring that IRB review and approval are obtained, submitting an IDE application to FDA, and ensuring that any reviewing IRB and FDA are promptly informed of significant new information about an investigation. Additional responsibilities of sponsors are described in subparts B and G.

[↑ Back to Top](#)

§812.42 FDA and IRB approval.

A sponsor shall not begin an investigation or part of an investigation until an IRB and FDA have both approved the application or supplemental application relating to the investigation or part of an investigation.

[46 FR 8957, Jan. 27, 1981]

[↑ Back to Top](#)

§812.43 Selecting investigators and monitors.

(a) *Selecting investigators.* A sponsor shall select investigators qualified by training and experience to investigate the device.

(b) *Control of device.* A sponsor shall ship investigational devices only to qualified investigators participating in the investigation.

(c) *Obtaining agreements.* A sponsor shall obtain from each participating investigator a signed agreement that includes:

(1) The investigator's curriculum vitae.

(2) Where applicable, a statement of the investigator's relevant experience, including the dates, location, extent, and type of experience.

(3) If the investigator was involved in an investigation or other research that was terminated, an explanation of the circumstances that led to termination.

(4) A statement of the investigator's commitment to:

(i) Conduct the investigation in accordance with the agreement, the investigational plan, this part and other applicable FDA regulations, and conditions of approval imposed by the reviewing IRB or FDA;

(ii) Supervise all testing of the device involving human subjects; and

(iii) Ensure that the requirements for obtaining informed consent are met.

(5) Sufficient accurate financial disclosure information to allow the sponsor to submit a complete and accurate certification or disclosure statement as required under part 54 of this chapter. The sponsor shall obtain a commitment from the clinical investigator to promptly update this information if any relevant changes occur during the course of the investigation and for 1 year following completion of the study. This information shall not be submitted in an investigational device exemption application, but shall be submitted in any marketing application involving the device.

(d) *Selecting monitors.* A sponsor shall select monitors qualified by training and experience to monitor the investigational study in accordance with this part and other applicable FDA regulations.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 63 FR 5253, Feb. 2, 1998]

[↑ Back to Top](#)

§812.45 Informing investigators.

A sponsor shall supply all investigators participating in the investigation with copies of the investigational plan and the report of prior investigations of the device.

[↑ Back to Top](#)

§812.46 Monitoring investigations.

(a) *Securing compliance.* A sponsor who discovers that an investigator is not complying with the signed agreement, the investigational plan, the requirements of this part or other applicable FDA regulations, or any conditions of approval imposed by the reviewing IRB or FDA shall promptly either secure compliance, or discontinue shipments of the device to the investigator and terminate the investigator's participation in the investigation. A sponsor shall also require such an investigator to dispose of or return the device, unless this action would jeopardize the rights, safety, or welfare of a subject.

(b) *Unanticipated adverse device effects.* (1) A sponsor shall immediately conduct an evaluation of any unanticipated adverse device effect.

(2) A sponsor who determines that an unanticipated adverse device effect presents an unreasonable risk to subjects shall terminate all investigations or parts of investigations presenting that risk as soon as possible. Termination shall occur not later than 5 working days after the sponsor makes this determination and not later than 15 working days after the sponsor first received notice of the effect.

(c) *Resumption of terminated studies.* If the device is a significant risk device, a sponsor may not resume a terminated investigation without IRB and FDA approval. If the device is not a significant risk device, a sponsor may not resume a terminated investigation without IRB approval and, if the investigation was terminated under paragraph (b)(2) of this section, FDA approval.

[↑ Back to Top](#)

§812.47 Emergency research under §50.24 of this chapter.

(a) The sponsor shall monitor the progress of all investigations involving an exception from informed consent under §50.24 of this chapter. When the sponsor receives from the IRB information concerning the public disclosures under §50.24(a)(7)(ii) and (a)(7)(iii) of this chapter, the sponsor shall promptly submit to the IDE file and to Docket Number 95S-0158 in the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852, copies of the information that was disclosed, identified by the IDE number.

(b) The sponsor also shall monitor such investigations to determine when an IRB determines that it cannot approve the research because it does not meet the criteria in the exception in §50.24(a) of this chapter or because of other relevant ethical concerns. The sponsor promptly shall provide this information in writing to FDA, investigators who are asked to participate in this or a substantially equivalent clinical investigation, and other IRB's that are asked to review this or a substantially equivalent investigation.

[61 FR 51531, Oct. 2, 1996, as amended at 64 FR 10943, Mar. 8, 1999]

[↑ Back to Top](#)

Subpart D—IRB Review and Approval

[↑ Back to Top](#)

§812.60 IRB composition, duties, and functions.

An IRB reviewing and approving investigations under this part shall comply with the requirements of part 56 in all respects, including its composition, duties, and functions.

[46 FR 8957, Jan. 27, 1981]

[↑ Back to Top](#)

§812.62 IRB approval.

(a) An IRB shall review and have authority to approve, require modifications in (to secure approval), or disapprove all investigations covered by this part.

(b) If no IRB exists or if FDA finds that an IRB's review is inadequate, a sponsor may submit an application to FDA.

[46 FR 8957, Jan. 27, 1981]

[↑ Back to Top](#)

§812.64 IRB's continuing review.

The IRB shall conduct its continuing review of an investigation in accordance with part 56.

[46 FR 8957, Jan. 27, 1981]

[↑ Back to Top](#)

§812.65 [Reserved]

[↑ Back to Top](#)

§812.66 Significant risk device determinations.

If an IRB determines that an investigation, presented for approval under §812.2(b)(1)(ii), involves a significant risk device, it shall so notify the investigator and, where appropriate, the sponsor. A sponsor may not begin the investigation except as provided in §812.30(a).

[46 FR 8957, Jan. 27, 1981]

[↑ Back to Top](#)

Subpart E—Responsibilities of Investigators

[↑ Back to Top](#)

§812.100 General responsibilities of investigators.

An investigator is responsible for ensuring that an investigation is conducted according to the signed agreement, the investigational plan and applicable FDA regulations, for protecting the rights, safety, and welfare of subjects under the investigator's care, and for the control of devices under investigation. An investigator also is responsible for ensuring that informed consent is obtained in accordance with part 50 of this chapter. Additional responsibilities of investigators are described in subpart G.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 46 FR 8957, Jan. 27, 1981]

[↑ Back to Top](#)

§812.110 Specific responsibilities of investigators.

(a) *Awaiting approval.* An investigator may determine whether potential subjects would be interested in participating in an investigation, but shall not request the written informed consent of any subject to participate, and shall not allow any subject to participate before obtaining IRB and FDA approval.

(b) *Compliance.* An investigator shall conduct an investigation in accordance with the signed agreement with the sponsor, the investigational plan, this part and other applicable FDA regulations, and any conditions of approval imposed by an IRB or FDA.

(c) *Supervising device use.* An investigator shall permit an investigational device to be used only with subjects under the investigator's supervision. An investigator shall not supply an investigational device to any person not authorized under this part to receive it.

(d) *Financial disclosure.* A clinical investigator shall disclose to the sponsor sufficient accurate financial information to allow the applicant to submit complete and accurate certification or disclosure statements required under part 54 of this chapter. The investigator shall promptly update this information if any relevant changes occur during the course of the investigation and for 1 year following completion of the study.

(e) *Disposing of device.* Upon completion or termination of a clinical investigation or the investigator's part of an investigation, or at the sponsor's request, an investigator shall return to the sponsor any remaining supply of the device or otherwise dispose of the device as the sponsor directs.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 63 FR 5253, Feb. 2, 1998]

[↑ Back to Top](#)

§812.119 Disqualification of a clinical investigator.

(a) If FDA has information indicating that an investigator (including a sponsor-investigator) has repeatedly or deliberately failed to comply with the requirements of this part, part 50, or part 56 of this chapter, or has repeatedly or deliberately submitted to FDA or to the sponsor false information in any required report, the Center for Devices and Radiological Health, the Center for **Biologics** Evaluation and Research, or the Center for Drug Evaluation and Research will furnish the investigator written notice of the matter complained of and offer the investigator an opportunity to explain the matter in writing, or, at the option of the investigator, in an informal conference. If an explanation is offered and accepted by the applicable Center, the Center will discontinue the disqualification proceeding. If an explanation is offered but not accepted by the applicable Center, the investigator will be given an opportunity for a regulatory hearing under part 16 of this chapter on the question of whether the investigator is eligible to receive test articles under this part and eligible to conduct any clinical investigation that supports an application for a research or marketing permit for products regulated by FDA.

(b) After evaluating all available information, including any explanation presented by the investigator, if the Commissioner determines that the investigator has repeatedly or deliberately failed to comply with the requirements of this part, part 50, or part 56 of this chapter, or has repeatedly or deliberately submitted to FDA or to the sponsor false information in any required report, the Commissioner will notify the investigator, the sponsor of any investigation in which the investigator has been named as a participant, and the reviewing investigational review boards (IRBs) that the investigator is not eligible to receive test articles under this part. The notification to the investigator, sponsor and IRBs will provide a statement of the basis for such determination. The notification also will explain that an investigator determined to be ineligible to receive test articles under this part will be ineligible to conduct any clinical investigation that supports an application for a research or marketing permit for products regulated by FDA, including drugs, **biologics**, devices, new animal drugs, foods, including dietary supplements, that bear a nutrient content claim or a health claim, infant formulas, food and color additives, and tobacco products.

(c) Each application or submission to FDA under the provisions of this chapter containing data reported by an investigator who has been determined to be ineligible to receive FDA-regulated test articles is subject to examination to determine whether the investigator has submitted unreliable data that are essential to the continuation of an investigation or essential to the clearance or approval of a marketing application, or essential to the continued marketing of an FDA-regulated product.

(d) If the Commissioner determines, after the unreliable data submitted by the investigator are eliminated from consideration, that the data remaining are inadequate to support a conclusion that it is reasonably safe to continue the investigation, the Commissioner will notify the sponsor, who shall have an opportunity for a regulatory hearing under part 16 of this chapter. If a danger to the public health exists, however, the Commissioner shall terminate the investigational device exemption (IDE) immediately and notify the sponsor and the reviewing IRBs of the termination. In such case, the sponsor shall have an opportunity for a regulatory hearing before FDA under part 16 of this chapter on the question of whether the IDE should be reinstated. The determination that an investigation may not be considered in support of a research or marketing application or a notification or petition submission does not, however, relieve the sponsor of any obligation under any other applicable regulation to submit to FDA the results of the investigation.

(e) If the Commissioner determines, after the unreliable data submitted by the investigator are eliminated from consideration, that the continued clearance or approval of the product for which the data were submitted cannot be justified, the Commissioner will proceed to rescind clearance or withdraw approval of the product in accordance with the applicable provisions of the relevant statutes.

(f) An investigator who has been determined to be ineligible under paragraph (b) of this section may be reinstated as eligible when the Commissioner determines that the investigator has presented adequate assurances that the investigator will employ all test articles, and will conduct any clinical investigation that supports an application for a research or marketing permit for products regulated by FDA, solely in compliance with the applicable provisions of this chapter.

[77 FR 25360, Apr. 30, 2012]

[↑ Back to Top](#)

Subpart F [Reserved]

[↑ Back to Top](#)

Subpart G—Records and Reports

[↑ Back to Top](#)

§812.140 Records.

(a) *Investigator records.* A participating investigator shall maintain the following accurate, complete, and current records relating to the investigator's participation in an investigation:

(1) All correspondence with another investigator, an IRB, the sponsor, a monitor, or FDA, including required reports.

(2) Records of receipt, use or disposition of a device that relate to:

(i) The type and quantity of the device, the dates of its receipt, and the batch number or code mark.

(ii) The names of all persons who received, used, or disposed of each device.

(iii) Why and how many units of the device have been returned to the sponsor, repaired, or otherwise disposed of.

(3) Records of each subject's case history and exposure to the device. Case histories include the case report forms and supporting data including, for example, signed and dated consent forms and medical records including, for example, progress notes of the physician, the individual's hospital chart(s), and the nurses' notes. Such records shall include:

(i) Documents evidencing informed consent and, for any use of a device by the investigator without informed consent, any written concurrence of a licensed physician and a brief description of the circumstances justifying the failure to obtain informed consent. The case history for each individual shall document that informed consent was obtained prior to participation in the study.

(ii) All relevant observations, including records concerning adverse device effects (whether anticipated or unanticipated), information and data on the condition of each subject upon entering, and during the course of, the investigation, including information about relevant previous medical history and the results of all diagnostic tests.

(iii) A record of the exposure of each subject to the investigational device, including the date and time of each use, and any other therapy.

(4) The protocol, with documents showing the dates of and reasons for each deviation from the protocol.

(5) Any other records that FDA requires to be maintained by regulation or by specific requirement for a category of investigations or a particular investigation.

(b) *Sponsor records.* A sponsor shall maintain the following accurate, complete, and current records relating to an investigation:

(1) All correspondence with another sponsor, a monitor, an investigator, an IRB, or FDA, including required reports.

(2) Records of shipment and disposition. Records of shipment shall include the name and address of the consignee, type and quantity of device, date of shipment, and batch number or code mark. Records of disposition shall describe the batch number or code marks of any devices returned to the sponsor, repaired, or disposed of in other ways by the investigator or another person, and the reasons for and method of disposal.

(3) Signed investigator agreements including the financial disclosure information required to be collected under §812.43(c)(5) in accordance with part 54 of this chapter.

(4) For each investigation subject to §812.2(b)(1) of a device other than a significant risk device, the records described in paragraph (b)(5) of this section and the following records, consolidated in one location and available for FDA inspection and copying:

(i) The name and intended use of the device and the objectives of the investigation;

(ii) A brief explanation of why the device is not a significant risk device:

(iii) The name and address of each investigator:

(iv) The name and address of each IRB that has reviewed the investigation:

(v) A statement of the extent to which the good manufacturing practice regulation in part 820 will be followed in manufacturing the device; and

(vi) Any other information required by FDA.

(5) Records concerning adverse device effects (whether anticipated or unanticipated) and complaints and

(6) Any other records that FDA requires to be maintained by regulation or by specific requirement for a category of investigation or a particular investigation.

(c) *IRB records.* An IRB shall maintain records in accordance with part 56 of this chapter.

(d) *Retention period.* An investigator or sponsor shall maintain the records required by this subpart during the investigation and for a period of 2 years after the latter of the following two dates: The date on which the investigation is terminated or completed, or the date that the records are no longer required for purposes of supporting a premarket approval application or a notice of completion of a product development protocol.

(e) *Records custody.* An investigator or sponsor may withdraw from the responsibility to maintain records for the period required in paragraph (d) of this section and transfer custody of the records to any other person who will accept responsibility for them under this part, including the requirements of §812.145. Notice of a transfer shall be given to FDA not later than 10 working days after transfer occurs.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 45 FR 58843, Sept. 5, 1980; 46 FR 8957, Jan. 27, 1981; 61 FR 57280, Nov. 5, 1996; 63 FR 5253, Feb. 2, 1998]

[↑ Back to Top](#)

§812.145 Inspections.

(a) *Entry and inspection.* A sponsor or an investigator who has authority to grant access shall permit authorized FDA employees, at reasonable times and in a reasonable manner, to enter and inspect any establishment where devices are held (including any establishment where devices are manufactured, processed, packed, installed, used, or implanted or where records of results from use of devices are kept).

(b) *Records inspection.* A sponsor, IRB, or investigator, or any other person acting on behalf of such a person with respect to an investigation, shall permit authorized FDA employees, at reasonable times and in a reasonable manner, to inspect and copy all records relating to an investigation.

(c) *Records identifying subjects.* An investigator shall permit authorized FDA employees to inspect and copy records that identify subjects, upon notice that FDA has reason to suspect that adequate informed consent was not obtained, or that reports required to be submitted by the investigator to the sponsor or IRB have not been submitted or are incomplete, inaccurate, false, or misleading.

[↑ Back to Top](#)

§812.150 Reports.

(a) *Investigator reports.* An investigator shall prepare and submit the following complete, accurate, and timely reports:

(1) *Unanticipated adverse device effects.* An investigator shall submit to the sponsor and to the reviewing IRB a report of any unanticipated adverse device effect occurring during an investigation as soon as possible, but in no event later than 10 working days after the investigator first learns of the effect.

(2) *Withdrawal of IRB approval.* An investigator shall report to the sponsor, within 5 working days, a withdrawal of approval by the reviewing IRB of the investigator's part of an investigation.

(3) *Progress.* An investigator shall submit progress reports on the investigation to the sponsor, the monitor, and the reviewing IRB at regular intervals, but in no event less often than yearly.

(4) *Deviations from the investigational plan.* An investigator shall notify the sponsor and the reviewing IRB (see §56.108(a) (3) and (4)) of any deviation from the investigational plan to protect the life or physical well-being of a subject in an emergency. Such notice shall be given as soon as possible, but in no event later than 5 working days after the emergency occurred. Except in such an emergency, prior approval by the sponsor is required for changes in or deviations from a plan, and if these changes or deviations may affect the scientific soundness of the plan or the rights, safety, or welfare of human subjects, FDA and IRB in accordance with §812.35(a) also is required.

(5) *Informed consent.* If an investigator uses a device without obtaining informed consent, the investigator shall report such use to the sponsor and the reviewing IRB within 5 working days after the use occurs.

(6) *Final report.* An investigator shall, within 3 months after termination or completion of the investigation or the investigator's part of the investigation, submit a final report to the sponsor and the reviewing IRB.

(7) *Other.* An investigator shall, upon request by a reviewing IRB or FDA, provide accurate, complete, and current information about any aspect of the investigation.

(b) *Sponsor reports.* A sponsor shall prepare and submit the following complete, accurate, and timely reports:

(1) *Unanticipated adverse device effects.* A sponsor who conducts an evaluation of an unanticipated adverse device effect under §812.46(b) shall report the results of such evaluation to FDA and to all reviewing IRB's and participating investigators within 10 working days after the sponsor first receives notice of the effect. Thereafter the sponsor shall submit such additional reports concerning the effect as FDA requests.

(2) *Withdrawal of IRB approval.* A sponsor shall notify FDA and all reviewing IRB's and participating investigators of any withdrawal of approval of an investigation or a part of an investigation by a reviewing IRB within 5 working days after receipt of the withdrawal of approval.

(3) *Withdrawal of FDA approval.* A sponsor shall notify all reviewing IRB's and participating investigators of any withdrawal of FDA approval of the investigation, and shall do so within 5 working days after receipt of notice of the withdrawal of approval.

(4) *Current investigator list.* A sponsor shall submit to FDA, at 6-month intervals, a current list of the names and addresses of all investigators participating in the investigation. The sponsor shall submit the first such list 6 months after FDA approval.

(5) *Progress reports.* At regular intervals, and at least yearly, a sponsor shall submit progress reports to all reviewing IRB's. In the case of a significant risk device, a sponsor shall also submit progress reports to FDA. A sponsor of a treatment IDE shall submit semi-annual progress reports to all reviewing IRB's and FDA in accordance with §812.36(f) and annual reports in accordance with this section.

(6) *Recall and device disposition.* A sponsor shall notify FDA and all reviewing IRB's of any request that an investigator return, repair, or otherwise dispose of any units of a device. Such notice shall occur within 30 working days after the request is made and shall state why the request was made.

(7) *Final report.* In the case of a significant risk device, the sponsor shall notify FDA within 30 working days of the completion or termination of the investigation and shall submit a final report to FDA and all reviewing the IRB's and participating investigators within 6 months after completion or termination. In the case of a device that is not a significant risk device, the sponsor shall submit a final report to all reviewing IRB's within 6 months after termination or completion.

(8) *Informed consent.* A sponsor shall submit to FDA a copy of any report by an investigator under paragraph (a)(5) of this section of use of a device without obtaining informed consent, within 5 working days of receipt of notice of such use.

(9) *Significant risk device determinations.* If an IRB determines that a device is a significant risk device, and the sponsor had proposed that the IRB consider the device not to be a significant risk device, the sponsor shall submit to FDA a report of the IRB's determination within 5 working days after the sponsor first learns of the IRB's determination.

(10) *Other.* A sponsor shall, upon request by a reviewing IRB or FDA, provide accurate, complete, and current information about any aspect of the investigation.

[45 FR 3751, Jan. 18, 1980, as amended at 45 FR 58843, Sept. 5, 1980; 48 FR 15622, Apr. 12, 1983; 62 FR 48948, Sept. 18, 1997]

[↑ Back to Top](#)

[Need assistance?](#)

連邦規則の電子コード

e-CFR データは、2017 年 1 月 17 日現在最新のものである。

タイトル 21 → 第 1 章 → サブチャプター H → パート 812

タイトル 21 食物と薬物

パート 812 治験医療機器の適用免除

目次

サブパート A 通則

- §812.1 対象範囲
- §812.2 適用性
- §812.3 定義
- §812.5 治験用医療機器のラベル表示
- §812.7 販売促進およびその他の行為の禁止
- §812.10 適用除外
- §812.18 輸入および輸出の要件
- §812.19 IDE の連絡文書の宛先

サブパート B 申請および行政処置

- §812.20 申請
- §812.25 治験計画書
- §812.27 以前の治験の報告
- §812.30 申請に関する FDA の行動
- §812.35 補足申請書
- §812.36 治験用医療機器の治療目的使用
- §812.38 データおよび情報の機密性

サブパート C 治験依頼者の責任

- §812.40 治験依頼者の一般的責任
- §812.42 FDA および IRB の承認
- §812.43 治験責任医師およびモニターの選定
- §812.45 治験責任医師への報告
- §812.46 研究のモニタリング

§812.47 本章の§50.24に基づく緊急調査

サブパート D IRB の審査および承認

§812.60 IRB の構成、責務、および機能

§812.62 IRB の承認

§812.64 IRB の継続的な審査

§812.65 [保留]

§812.66 大きいリスクを伴う医療機器の確認

サブパート E 治験責任医師の責任

§812.100 治験責任医師の一般的責任

§812.110 治験責任医師の**具体的**責任

§812.119 治験責任医師の失格

サブパート F [保留]

サブパート G 記録および報告

§812.140 記録

§812.145 点検

§812.150 報告

典拠：21 U.S.C. 331、351、352、353、355、360、360c-360f、360h-360j、371、372、374、379e、381、382、383

42 U.S.C. 216、241、262、263b-263n

出典：別途記載がなければ、1980年1月18日付 45 FR 3751

サブパート A

§812.1 対象範囲

(a) 本パートの目的は、公衆衛生と安全の保護および倫理的基準に従う範囲内で、人の使用を意図した有用な医療機器の発見と開発を促進すること、およびそのために科学者がこの目的を追求するにあたって最大限の自由を維持することにある。本パートは、機器に関する治験の実施手順を示すものである。治験医療機器の適用免除(IDE)が承認されると、免除承認がない場合には性能標準の遵守を要求されるか、または当該医療機器の治験を実施する目的で合法的に出荷するための市販前承認の取得を要求される医療機器の使用が許可さ

れる。§812.30 に基づいて承認されるか、または§812.2(b)に基づいて承認されると考えられる IDE により、連邦食品医薬品化粧品法(本法)の下記の各項およびそれに基づいて発布された規則の要件から医療機器が免除される。すなわち、本法の第 502 項に基づく不正表示、第 510 項に基づく登録、リスト作成、および市販前通知、第 514 項に基づく性能標準、第 515 項に基づく市販前承認、第 516 項に基づく禁止医療機器規則、第 519 項に基づく記録と報告、第 520(e)項に基づく制限付き医療機器要件、該当する場合には(治験依頼者が §812.20(b)(3)または§812.140(b)(4)(v)に基づいてこれらの要件を遵守する意図を表明していない場合)、§820.30 に記載される要件を除く第 520(f)項に基づく適正製造基準要件、および第 721 項に基づく着色料添加物要件。

(b) 別途記載がなければ、本パート内での連邦規則集の規制条項への参照は、タイトル 21 の第 I 章に対するものである。

[1980 年 1 月 18 日付 45 FR 3751 と、1994 年 3 月 28 日付 59 FR 14366 および 1996 年 10 月 7 日付 61 FR 52654 による改正]

§812.2 適用性

(a) 概要。本パートは、本項の(c)に規定されている場合を除き、安全性と有効性を判断するためのすべての医療機器の治験に適用される。

(b) 簡略化要件。以下の種類の治験は、FDA が§812.20(a)に基づいて治験依頼者に申請の承認が必要である旨を通知した場合を除き、IDE の申請が既に承認されているとみなす。

(1) 大きいリスクを伴う医療機器以外の医療機器の治験。ただし、当該医療機器が禁止医療機器でなく、また治験依頼者が以下のことを行う場合。

(i) §812.5 に従って当該医療機器にラベルを表示する。

(ii) 審査を行う IRB に当該医療機器が大きいリスクを伴う医療機器ではない理由について概要説明を提示して治験の IRB 承認を取得し、その承認を保持する。

(iii) 当該医療機器の治験に参加している各治験責任医師が、パート 50 に基づいて治験責任医師の介護を受けている各被験者からインフォームド・コンセントを取得し、それを文書化することを保証する。ただし、文書化が、§56.109(c)に基づいて IRB によって適用除外されている場合を除く。

(iv) 治験のモニターに関する§812.46 の要件を遵守する。

(v) §812.140(b) (4)および(5)に基づいて要求される記録を保持し、§812.150(b) (1)～(3)および(5)～(10)で要求される報告書を作成する。

(vi) 参加する治験責任医師が§812.140(a)(3)(i)で要求される記録を保持し、§812.150(a) (1)、(2)、(5)、および(7)に基づいて要求される報告書を作成することを保証する。

(vii) 販売促進および他の業務に対する§812.7 の禁止項目を遵守する。

(2) 治験が 1980 年 1 月 16 日またはそれ以前に開始され、1981 年 1 月 19 日またはそれ以前に完了する予定であるか、あるいは既に完了している場合には、本項の(e)の対象となるもの以外の医療機器の治験。

(c) 免除される治験。本パートは、§812.119 を除き、以下の種類の医療機器の治験には適用されない。

(1) 1976 年 5 月 28 日の直前に商品として流通し、その時点で有効なラベル表示に従って使用または治験された医療機器。ただし、暫定的医療機器は除く。

(2) 1976 年 5 月 28 日またはそれ以降に商品として流通している暫定的医療機器以外の医療機器のうち、1976 年 5 月 28 日の直前に商品として流通していた医療機器と実質的に同等であることを FDA が判断し、また実質的に同等であることを FDA が判断する際にパート 807 のサブパート E に基づく審査を受けたラベルの表示に準拠して使用または治験されたもの。

(3) 治験依頼者が§809.10(c)の適用要件を遵守し、試験が以下のとおりである診断医療機器。

(i) 非侵襲性であり、

(ii) 大きいリスクを示す侵襲的なサンプリング手順を必要とせず、

(iii) 計画的または意図的に被験者にエネルギーを注入せず、

(iv) 別の医学的に確立された診断製品または手順による診断の確認なしに、診断手順とし

て使用しない。

(4) 消費者嗜好試験、改造品の試験、または商品として流通している複数の医療機器の組み合わせの試験を受ける医療機器。ただし、試験が安全性や有効性を判断するためのものではなく、被験者がリスクにさらされない場合、

(5) 獣医学専用の機器。

(6) 実験動物に関する研究または実験動物を用いた研究のためのみに出荷され、§812.5(c)に従ってラベル表示された医療機器。

(7) §812.3(b)で定義される特注医療機器。ただし、当該医療機器が、商品流通に向けた安全性または有効性を判断するために使用されている場合はこの限りでない。

(d) 特定の免除に関する制限。本項の(c)(1)または(2)に記載されたクラス II またはクラス III の医療機器の場合、本パートは、未承認のクラス III 医療機器の市販前承認申請提出を要求する FDA 規則または命令、あるいはクラス II 医療機器の性能標準を規定する FDA 規則または命令に定められた日付から適用される。

(e) IND の対象となる治験。1980 年 7 月 16 日時点で、医療機器治験に対する有効な治験新薬申請(IND)を有する治験依頼者は、その日付から 90 日後まで、パート 312 の要件を引き続き遵守するものとする。その日付の後も治験を続けるには、治験依頼者は、当該医療機器が大きいリスク機器でない場合には本項の(b)(1)を遵守するか、または当該医療機器治験の IDE 申請に対して§812.30 に基づく FDA 承認を得ているものとする。

[1980 年 1 月 18 日付 45 FR 3751 と、1981 年 1 月 27 日付 46 FR 8956、1981 年 2 月 27 日付 46 FR 14340、1988 年 4 月 6 日付 53 FR 11252、1997 年 1 月 29 日付 62 FR 4165、および 1997 年 3 月 14 日付 62 FR 12096 による改正]

§812.3 定義

(a) 法は、連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)を意味する。(第 201 項～第 901 項、52 規則 1040 以下参照 (21 U.S.C. 301-392)にて改訂)

(b) 特注医療機器は、連邦食品医薬品化粧品法の第 520(b)項の意味の範囲内の医療機器を意味する。

(c) FDA は、食品医薬品局(Food and Drug Administration)を意味する。

(d) インプラントは、外科的にまたは自然に形成された人体の腔洞に埋め込まれ、30 日以上にわたり残留するように意図された医療機器を意味する。公衆衛生を保護するため、FDA は、被験者の体内に置かれた期間がより短い医療機器でも、このパートの目的に供する「インプラント」であると判断することがある。

(e) 機関は、主な活動として、あるいは人々に居住介護または保護施設介護を提供する補助者として、被験者への研究の実施または個人への医療サービス提供に従事する個人以外の者を意味する。この用語には、たとえば、病院、老人福祉施設、監禁施設、学術施設、および医療機器製造業者などが含まれる。この用語は、本法の第 520(g)項の「施設」と同義である。

(f) 治験審査委員会(IRB; Institutional review board)は、被験者の参加を伴う生物医学的研究を審査するために機関によって正式に指定され、パート 56 に従って設立、運営、機能する役員会、委員会、またはその他のグループを意味する。この用語は、本法の第 520(g)項で使用される「治験審査委員会(Institutional review committee)」という語句と同義である。

(g) 治験用医療機器は、暫定的医療機器を含む治験の対象となる医療機器である。

(h) 治験は、医療機器の安全性または有効性を判断するために 1 人または複数の被験者を伴う臨床的試験または研究を意味する。

(i) 治験責任医師は、実際に治験を実施する個人を意味する。すなわち、治験責任医師の直接的な指示のもとに試験物が被験者に投与、処方、または使用される。また、治験が、個人のチームによって行われる場合は、治験責任医師はそのチームの責任あるリーダーである。

(j) モニターは、名詞として使用される場合、治験の進捗状況を監督するために治験依頼者または治験受託機関によって任命される個人を意味する。モニターは、治験依頼者の従業員または治験依頼者のコンサルタント、あるいは治験受託機関の従業員または治験受託機関へのコンサルタントであってもよい。モニターが動詞として使用される場合は、治験を監督することを意味する。

(k) 非侵襲的は、診断用の医療機器または手順に適用された場合は、以下の行為が計画的ま

たは意図的には行われなことを意味する。(1) 皮膚や身体の内膜、眼の空洞、または尿道に侵入または貫通すること、あるいは(2)外耳道を越えて耳に、鼻孔を越えて鼻に、咽頭を越えて口に、直腸を越えて肛門管に、または子宮頸管を越えて膣に入ること。本パートの目的においては、単純な静脈穿刺を伴う血液サンプリングは非侵襲的であると考えられ、非治験目的のため採取されたサンプルから残った体液または組織の余剰サンプルの使用も非侵襲的であると考えられる。

(l) 者には、あらゆる個人、パートナーシップ、法人、協会、科学的あるいは学術的施設、政府機関または政府機関の組織単位、およびその他の法的組織体が含まれる。

(m) 大きいリスクを伴う医療機器は、以下のような治験用医療機器を意味する。

(1) インプラントとしての使用が意図され、被験者の健康、安全、または福祉に深刻なリスクを与える可能性があるもの。

(2) 人命を支持または維持するために使用すると主張または提示されているが、被験者の健康、安全、または福祉に大きいリスクをもたらす可能性があるもの。

(3) 疾病の診断、治癒、緩和、治療、またはその他の方法による人の健康障害予防において実質的に重要な用途に向けたものであるが、被験者の健康、安全、または福祉に深刻なリスクを与える可能性があるもの。

(4) その他の点で、被験者の健康、安全、または福祉に深刻なリスクを与える可能性があるもの。

(n) 治験依頼者は、治験の発案を行うが、実際には治験を実施しない者を意味する。すなわち、治験用医療機器は、他の個人の直接的な指示のもとで被験者に投与、処方、または使用される。1人または複数の従業員を使用して自ら発案した治験を行う個人以外の者は、治験依頼者兼治験責任医師ではなく治験依頼者であり、従業員は治験責任医師である。

(o) 治験依頼者兼治験責任医師は、単独または他者と共同で治験を発案し、かつ実際に実施する個人を意味する。すなわちその直接的な指示のもとに治験用医療機器が被験者に投与、処方、または使用される。この用語には、個人以外の者は含まれない。本パートに基づく治験依頼者兼治験責任医師の義務には、治験責任医師の義務と治験依頼者の義務が含まれる。

(p) 被験者は、本人または本人の検体に治験用医療機器が使用される個人として、または対照として治験に参加する人間を意味する。被験者は、健康であっても、病状または疾病を持っていてもよい。

(q) 終了は、治験依頼者により、あるいは IRB または FDA の承認の取下げにより、完了前に治験を中止することを意味する。

(r) 暫定的医療機器は、本法の第 520(l)項の対象となる医療機器を意味する。すなわち、FDA が 1976 年行 5 月 28 日以前に新薬または抗生物質であるとみなした医療機器である。

(s) 予期しない医療機器の有害作用は、医療機器により、または医療機器に関連して引き起こされる健康または安全への重篤な有害作用、あるいは生命を脅かす問題または死であり、その事象、問題、または死について、性質、重症度、発現率の程度が、以前の治験計画または申請(補足計画または申請を含む)内で特定されなかった場合、または被験者の権利、安全、または福祉に関して、医療機器と関連する予期しない他の重篤な問題を意味する。

[1980 年 1 月 18 日付 45 FR 3751 と、1981 年 1 月 27 日付 46 FR 8956、1983 年 4 月 12 日付 48 FR 15622、および 2016 年 10 月 12 日付 81 FR 70340 による改正]

§812.5 治験用医療機器のラベル表示

(a) 内容。治験用医療機器またはその直接包装には、(§801.1 に従って)製造者、包装業者、または販売業者の事業所の名称と場所、該当する場合は内容量の情報および「注意：治験用医療機器。連邦(または米国)法により治験用途に制限されています。」と記述されたラベルを貼るものとする。このラベルまたはその他のラベル表示には、すべての関連する禁忌、危険、有害作用、妨害性の物質または医療機器、警告、および予防措置が記載されるものとする。

(b) 禁止事項。治験用医療機器のラベル表示には、虚偽または誤解を招くような記述は一切含めてはならず、当該医療機器が実施中の治験の目的にとって安全または有効であると表示してはならない。

(c) 動物研究。実験動物の研究または実験動物を用いた研究のためのみに出荷される治験用医療機器には、ラベルに「注意：実験動物の治験用など、ヒト被験者を含まない試験向け医療機器」の記載があるものとする。

(d) 担当の FDA のセンター長は、本章の§801.128 または§809.11 に規定された手順に従い、戦略的国家備蓄に現在または将来含まれる医療機器の指定されたロット、バッチ、または他の単位について、本項の(a)および(c)の規定の例外または代替案を、これらの規定が制定義によって明示的に要求されていない場合に認めることができる。

[1980年1月18日付の45 FR 3751 と、1980年9月5日付45 FR 58842 および2007年12月28日付72 FR 73602 による改正]

§812.7 販売促進およびその他の行為の禁止

治験依頼者、治験責任医師、あるいは治験依頼者または治験責任医師のために(または代わりに)活動するいかなる者も、以下のことを行ってはならない。

(a) FDA が医療機器の商品流通を承認する前に当該治験用医療機器の販売促進または市場実験を行う。

(b) 製造、研究、開発、および取扱いのコストを回収するのに必要な額以上の価格を治験用医療機器の被験者または治験責任医師に請求することにより、当該治験用医療機器を営利的に利用する。

(c) 治験を不当に延長する。治験により開発されたデータにより、クラス III 医療機器については、市販前承認が適切でないことが明らかになった場合、クラス II 医療機器については、適用される性能標準またはその標準の改訂を当該機器が遵守しないことが明らかになった場合、治験依頼者は速やかに治験を終了するものとする。

(d) 現在治験に目的にとって治験用医療機器が安全または有効であることを示す。

§812.10 適用除外

(a) 要請。治験依頼者は、本パートのいかなる要件についても、FDA に適用除外を要請することができる。適用除外要求は、別途または申請の一部として、裏付け資料を添えて§812.19 の宛先に提出できる。

(b) FDA の行動。FDA は、本法によって要求されず、被験者の権利、安全、または福祉を保護するために必要でもない FDA が認めた要件は、書面により適用除外とすることができる。

(c) 要請の効力。いかなる要件も、FDA が適用除外としない限り、または FDA が適用除外とするまでは、適用され続けるものとする。

§812.18 輸入および輸出の要件

(a) 輸入。本パートの対象となる治験用医療機器を輸入する者またはその輸入を申し出る者は、本パートの他の要件を遵守するだけでなく、当該医療機器の治験に関しては海外輸出業者の代理人となるものとし、治験の依頼者として行動するか、あるいは他の者が海外輸出業者の代理人および治験の治験依頼者として行動することを保証するものとする。

(b) 輸出。本パートの対象となる治験用医療機器を輸出する者は、本法の第 801(e)項に従って FDA の事前承認を得るか、本法の第 802 項を遵守するものとする。

[1980 年 1 月 18 日付 45 FR 3751 と、1997 年 5 月 13 日付 62 FR 26229 による改正]

§812.19 IDE の連絡文書の宛先

(a) 本パートの対象となる申請書、補足申請書、報告書、適用除外要請書、輸出入承認依頼書、またはその他の連絡文書を送付する場合は、提出書類を以下の適切な宛先に送付しなければならない。

(1) 医療機器・放射線保健センターにより規制される医療機器については、以下の宛先に送付する。Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Document Mail Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, rm. G609, Silver Spring, MD 20993-0002.

(2) 生物学的製剤評価研究センターより規制される機器については、以下の宛先に送付する。Food and Drug Administration, Center for **Biologics** Evaluation and Research, Document Control Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993-0002.

(3) 医薬品評価研究センターにより規制される機器については、以下の宛先に送付する。Central Document Control Room, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 5901-B Ammendale Rd., Beltsville, MD 20705-1266.

(b) 各提出物の外部被包上には、「IDE 申請書」、「補足 IDE 申請書」、または「IDE(または IDE 申請書)に関する通信文書」などのように、この提出物が何なのかを記載しなければならない。

[2006 年 7 月 25 日付 71 FR 42048 と、2010 年 4 月 22 日付 75 FR 20915 および 2015 年 4 月 3 日付 80 FR 18094 による改正]

サブパート B 申請および行政処置

§812.20 申請

(a) 提出。(1) 治験依頼者が大きいリスクを伴う医療機器を治験に使用しようとする場合、本章の§50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外を伴う治験を実施しようとする場合、または FDA が治験依頼者に治験には申請書が必要であると通知した場合、治験依頼者は FDA に申請書を提出するものとする。

(2) 治験依頼者は、FDA が申請を承認するまで FDA の申請承認が必要な治験を開始しないものとする。

(3) 治験依頼者は、署名された「治験医療機器の適用免除の申請書(IDE 申請書)」を 3 部と添付資料を、§812.19 の宛先に書留郵便または手渡しで提出するものとする。申請または補足申請に関するその後の連絡文書も、書留郵便または手渡しで提出されるものとする。

(4) (i) 治験依頼者は、本章の§50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外を伴う治験については、別途 IDE を提出するものとする。このような治験は、FDA の事前の書面による許可がなければ進めることを許可されない。FDA は、FDA が IDE を受け取った後 30 日以内に書面による決定を提供するものとする。

(ii) 治験に、本章の§50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外が伴う場合、治験依頼者は、治験が本章の§50.24 の要件に従うものであることを表紙上に明示するものとする。

(b) 内容。IDE 申請書には、以下の事項を以下の順序で記載するものとする。

(1) 治験依頼者の名前と住所。

- (2) 当該医療機器の過去の治験の完全な報告書、および§812.25(a)~(e)に記載されている治験計画の項目の正確な要約、あるいは要約に代えて完全な計画書。どの IRB も治験を審査していない場合、FDA が IRB の審査を不十分であると認めた場合、または FDA が要請した場合、治験依頼者は、FDA に当該医療機器の過去の治験の完全な治験計画書および完全な報告書を提出するものとする。
- (3) 当該医療機器の製造、加工、梱包、保管、および設置(該当する場合) に使用する方法、設備、および管理に関する説明。広く GMP に精通した者が、医療機器の製造で使用される品質管理方法について見識ある判断ができるほど十分に詳細なもの。
- (4) 本パートに基づいて治験責任医師の義務を遵守するためにすべての治験責任医師が締結すべき合意文書の例、およびその合意文書に署名したすべての治験責任医師の名前と住所のリスト。
- (5) 治験に参加する予定のすべての治験責任医師が合意文書に署名し、治験責任医師のリストには治験に参加しているすべての治験責任医師が含まれ、この合意文書に未署名の治験責任医師を追加することはないという証明書。
- (6) 治験を審査した各 IRB および審査を依頼される予定の各 IRB の名称、住所、および議長の名前、およびそのような各 IRB が当該治験に関して行う行動の証明書。
- (7) 本項の(b)(6)に従って特定されていない治験の一部を実施し得る機関の名称と住所。
- (8) 当該医療機器を販売する予定である場合は、請求予定額、および販売が当該医療機器の商品化には当たらないことの理由の説明。
- (9) §25.30 または§25.34 に基づく絶対的除外の請求または§25.40 に基づく環境アセスメントの請求。
- (10) 当該医療機器のすべてのラベル表示の写し。
- (11) インフォームド・コンセントを得るために被験者に提供されるすべての書式および情報資料の写し。
- (12) FDA が申請書を審査するために要請した他の関連情報。

(c) 追加情報。FDA は、治験および治験計画の改訂に関する追加情報を要請できる。治験依頼者は、パート 16 に基づく聴聞会を要請する目的のために、このような要請を申請の不承認として扱うことができる。

(d) 以前提出した情報。本章に従い、医療機器・放射線保健センター、**生物学的製剤**評価研究センター、または医薬品評価研究センター(該当するもの)へ以前に提出した情報は、通常は再提出する必要はないが、参照によって含めることができる。

[1980年1月18日付 45 FR 3751 と、1981年1月27日付 46 FR 8956、1985年4月26日付 50 FR 16669、1988年4月6日付 53 FR 11252、1996年10月2日付 61 FR 51530、1997年7月29日付 62 FR 40600、1999年3月8日付 64 FR 10942、および2008年8月25日付 73 FR 49942 による改正]

§812.25 治験計画書

治験計画書には、以下の事項が以下の順序で含まれるものとする。

(a) 目的。当該医療機器の名称と意図した用途および治験の目的と期間。

(b) プロトコル。用いられる手法を記載した書面によるプロトコルおよび治験が科学的に健全であることを説明するプロトコルの分析。

(c) リスク分析。被験者が治験によりさらされるすべてのリスク増加の分析、これらのリスクを最小化する方法、治験の妥当性、ならびに人数、年齢、性別、および状態を含む患者集団の説明。

(d) 医療機器の説明。当該医療機器のそれぞれの重要な部品、成分、特性、および動作原理、ならびに治験過程中の当該医療機器の予想される変化についての説明。

(e) モニタリング手順。治験依頼者の書面による治験モニタリング手順およびモニターの名前と住所。

(f) ラベル表示。当該医療機器のすべてのラベル表示の写し。

(g) 同意資料。インフォームド・コンセントを得るために被験者に提供されるすべての書式および情報資料の写し。

- (h) IRB 情報。治験を審査するよう過去または将来に依頼を受けるすべての IRB の名称、住所、議長のリスト、ならびに治験に関して各 IRB によって行われる行動の証明書。
- (i) 他の機関。本項の(h)で特定されていない治験の一部を実施し得る各治験実施医療機関の名称と住所。
- (j) 追加記録と報告書。サブパート G で規定された記録と報告に加え、治験で保持される予定の記録と報告書の説明。

§812.27 以前の治験の報告

(a) 概要。過去の治験の報告書には、当該医療機器に関する過去の臨床試験、動物試験および実験室内試験のすべての報告書が含まれ、それらは提案された治験の妥当性を示し得る包括的で十分なものとする。

(b) 具体的内容。この報告書は、以下を含むものとする。

(1) 不利なものであれ、支持的なものであれ、当該医療機器の安全性と有効性の評価に関するすべて公表物の参考文献、すべての公表済みまたは未公表の不利な情報の写し、ならびに IRB または FDA によって要請された場合は、他の重要な公表物の写し。

(2) (不利なものであれ、支持的なものであれ)治験依頼者が所有しているか、合理的に入手し得る当該医療機器の安全性と有効性の評価に関する他のすべての未公表情報の要約。

(3) 非臨床実験室試験の情報が提供されている場合は、このような試験がすべてパート 58 の GLP 規則内の適用要件に準拠して実施されている旨の表明。または、このような試験がそのような規則を遵守して実施されていなかった場合は、遵守していない理由の簡単な表明。この要件を遵守しなかったこと、あるいは遵守できなかったことによっても、関連する非臨床試験に関する情報を提供しないことを正当化するものではない。

[1980年1月18日付 45 FR 3751 と、1985年2月22日付 50 FR 7518 による改正]

§812.30 申請に関する FDA の行動

(a) 承認または却下。FDA は、申請書を受け取った日付を治験依頼者に書面で通知する。

FDA は、提案どおりに治験を承認するか、修正付きで承認するか、却下することができる。治験は、以下のいずれかの時点まで開始できない。

(1) FDA が治験依頼者に治験責任医師は治験を開始してはならないことを通知した場合を除き、FDA が§812.19 の住所で禁止医療機器以外の医療機器の治験についての申請書を受け取ってから 30 日が経過するか、または

(2) FDA が、命令により治験の IDE を承認する。

(b) 却下または取下げの根拠。FDA が以下のことを認定した場合、FDA は申請を却下するか、または申請の承認を取下げることができる。

(1) 本パートまたは本法、他の適用される規則または制定法、または IRB または FDA によって課された承認条件の不遵守がある。

(2) 申請書または報告書に重要な事実の虚偽記載が含まれているか、または本パートで要求される重要な情報が省略されている。

(3) 治験依頼者が、FDA によって定められた時間内に追加情報の要請に応答していない。

(4) 被験者の予測利益および得られる知識の重要性が被験者へのリスクを上回らない、またはインフォームド・コンセントが不十分である、または治験に科学的健全性がないと信じる理由があるか、あるいは使用状態の医療機器に効果がないと信じる理由がある。

(5) 当該医療機器の使用法または以下の不備のため、治験を開始または継続することは不合理である。

(i) 以前の治験または治験計画の報告。

(ii) 当該医療機器の製造、加工、梱包、保管、および設置(該当する場合)のために使用される方法、設備、および管理法。

(iii) 治験のモニタリングおよび審査。

(c) 却下または取下げの通知。FDA が申請を却下した場合、または申請の承認を取下げたことを提案した場合、FDA は治験依頼者に書面で以下を通知する。

(1) 却下命令には、却下理由の完全な表明、およびパート 16 に基づいて聴聞会を要請する機会を治験依頼者が有する旨の表明が含まれる。

(2) 承認取下げ提案の通知には、取下げ理由の完全な表明およびパート 16 に基づいて聴聞会を要請する機会を治験依頼者が有する旨の表明が含まれる。FDA が本通知において免除に基づいて試験を継続すると公衆衛生に不合理なリスクをもたらすことを判断して聴聞会以前に承認の取下げを命令した場合を除き、FDA は承認の取下げ前に聴聞会の機会を提供する。

[1980年1月18日付 45 FR 3751 と、1980年9月5日付 45 FR 58842 による改正]

§812.35 補足申請書

(a) 治験計画の変更。(1) 事前承認が必要な変更。本項の(a)(2)～(a)(4)に記載の場合を除き、治験依頼者は、治験計画の変更を実施する前に§812.30(a)に基づいて補足申請書および該当する場合には IRB 承認(本章の§56.110 および§56.111 参照)を取得しなければならない。治験依頼者が、本章の§50.24 に基づくインフォームド・コンセントの例外を伴う治験を実施しようとする場合、治験依頼者は、§812.20(a)に従う個別の治験医療機器の適用免除(IDE)申請書を提出するものとする。

(2) 緊急使用のために行われる変更。緊急時の被験者の生命または健康状態を保護するため、治験計画から逸脱している場合でも、FDA の補足申請書の承認に関する本項の(a)(1)の要件は適用されない。このような逸脱は、治験依頼者がそのことを知った後 5 就業日以内に FDA に報告されるものとする(§812.150(a)(4)参照)。

(3) 5 日以内に FDA への通知とともに行われる変更。本項の(a)(3)(iii)に定義された信頼できる情報に基づいて、変更が本項の(a)(3)(i)および(a)(3)(ii)に記載された基準を満たしていると治験依頼者が判断し、変更を行ってから 5 就業日以内に治験依頼者が FDA に通知を行う場合には、治験依頼者は本項の(a)(1)に基づく事前承認なしに補足申請書の変更を行うことができる。

(i) 開発上の変更。FDA の補足承認に関する本項の(a)(1)の要件は、設計または基本的な動作原理の重要な変更を引き起こさず、また治験過程中に収集された情報に応じて行われる当該医療機器の開発変更(製造変更を含む)には適用されない。

(ii) 臨床プロトコルの変更。FDA の補足承認に関する本項の(a)(1)の要件は、以下のいずれの事項にも影響を与えない臨床プロトコルの変更には適用されない。

(A) 承認されたプロトコルの完了から生ずるデータまたは情報の妥当性、あるいはプロトコルを承認するために依拠される患者の発生可能リスクと利益との関係。

(B) 治験計画の科学的健全性。

(C) 治験に伴う被験者の権利、安全、または福祉。

(iii) 信頼できる情報の定義。(A) 医療機器の開発変更(製造変更を含む)を裏付ける信頼できる情報には、§820.30 の設計制御手順に基づいて生成されたデータ、前臨床/動物試験、査読済み公開文献、あるいは試験または市販中に収集された臨床情報など他の信頼できる情報が含まれる。

(B) 臨床プロトコルの変更を裏付けるための信頼できる情報とは、変更が試験設計または統計解析計画に重大な影響を及ぼさず、その変更が被験者の権利、安全、または福祉に影響を与えないという結論を裏付ける治験依頼者の文書と定義される。文書には、査読された出版物、治験責任医師者の勧告、および/または臨床試験または市販中に収集されたデータが含まれる。

(iv) IDE の変更の通知。治験依頼者が IDE の変更を行ってから 5 就業日以内にその変更の通知を提出した場合、本項の(a)(3)(iii)で定義された信頼できる情報によって裏付けられる本項の(a)(3)(i)および(a)(3)(ii)の基準を満たす変更は、事前の FDA 承認なしに行うことができる。医療機器の変更は、設計または製造の変更を組み込んで製造された医療機器が治験責任医師に配送された日付に発生するものとみなされる。臨床プロトコルの変更は、治験責任医師が治験依頼者からプロトコル内で変更を実施するよう通知されたとき、また治験依頼者兼治験責任医師については、治験依頼者兼治験責任医師がその変更をそのプロトコルに組み込んだときに発生するものと見なされる。そのような通知は、「IDE 変更の通知」として識別する。

(A) 医療機器の開発または製造上の変更については、通知に、変更の根拠となった治験の過程で収集された関連情報の要約、医療機器または製造プロセスの変更の説明(元の医療機器の記述または製造過程の適切な項への相互参照)、ならびに(変更を評価するために設計管理が使用された場合には)適切なリスク分析によっても新規リスクが特定されないこと、および確認試験と検証試験(該当する場合)により設計アウトプットが設計インプット要件を満

たしていることが実証されたことを示す表明が含まれるものとする。別の評価方法が使用された場合、通知には、変更を裏付ける信頼できる情報として役立つ情報の要約が含まれるものとする。

(B) プロトコルの変更の場合、通知には、変更（元のプロトコルの適切な項と相互参照）の記述、変更が試験設計または統計解析計画に大きい影響を及ぼさないという結論を裏付ける評価、および変更が被験者の権利、安全、または福祉に影響を与えないという治験依頼者の判断の裏付けとなる信頼できる情報として役立つ情報の要約が含まれるものとする。

(4) 年次報告書で提出する変更。本項の(a)(1)の要件は、試験の目的、リスク分析、モニタリング手順、ラベル表示、インフォームド・コンセント資料、および IRB 情報への変更のうち、以下に影響を与えない小さな変更には適用されない。

(i) 承認されたプロトコルの完了から生ずるデータまたは情報の妥当性、あるいはプロトコルを承認するために依拠される患者の発生可能リスクと利益との関係。

(ii) 治験計画の科学的健全性。

(iii) 治験に参加する被験者の権利、安全、または福祉。このような変更は、§812.150(b)(5)に基づいて IDE の年次進捗状態報告書で報告されるものとする。

(b) 新しい施設の IRB の承認。治験依頼者は、IDE 申請に含まれていない治験または治験の一部に対する IRB 承認の証明書を FDA に提出するものとする。治験に他の変更がない場合、補足申請書は、§812.20(b)および(c)によって要求された情報の更新、および承認の条件として IRB が要求した治験計画修正の記述から構成されるものとする。補足申請書の最初の提出には IRB 承認の証明書を含める必要はなく、そのような証明書は、当局による申請審査の前提条件とはなっていない。ただし、治験依頼者にとって施設で治験の一部でも開始可能とするためには、IRB が治験を承認し、FDA が IRB 承認の証明書を受け取り、FDA が§812.30(a)に基づいて治験の当該部分に関する追加申請を承認しなくてはならない (§56.103(a)参照)。

[1985年6月24日付 50 FR 25909 と、1985年7月17日付 50 FR 28932、1996年10月2日付 61 FR 51531、および1998年11月23日付 63 FR 64625 による改正]

§812.36 治験用医療機器の治療目的使用

(a) 概要。市販が承認されていない医療機器が、同等または十分な代替医療機器またはその他の療法が利用不可能な患者の重篤または直ちに生命を脅かす疾患または病状について治験を受けている場合がある。臨床試験中または市販申請の最終行動の前に、治療に関する治験医療機器の適用免除(IDE)規定に基づいて、臨床試験を受けていない患者の治療に当該医療機器を使用することが適切であることもある。本項の目的は、医療機器の一般販売が開始される前に、開発過程のできるだけ早い段階において重篤な患者が有望な新規医療機器を利用できるよう図り、また医療機器の安全性と有効性に関する追加データを入手することにある。重篤な疾患の場合は、通常、すべての臨床試験が完了した後で、本項に基づいて医療機器の治療目的使用が可能になる。直ちに生命を脅かす疾患の場合は、すべての臨床試験が完了する前に、本項に基づいて医療機器の治療目的使用を可能にすることができる。本項においては、「直ちに生命を脅かす」疾患とは、早期治療を受けないと数箇月以内に死亡するか、夭折の可能性が高い疾患の段階を意味する。本項においては、医療機器の「治療目的使用」には、診断目的での医療機器の使用が含まれる。

(b) 基準。FDA は、以下の場合には、治療の IDE に基づく治験用医療機器の使用を検討するものとする。

(1) 当該医療機器が、重篤または直ちに生命を脅かす疾患または病状を治療または診断することを意図したものである。

(2) 対象とする患者集団では、この段階の疾患または病状を治療または診断するために利用可能な同等または十分な代替医療機器または他の療法がない。

(3) 当該医療機器が、承認された IDE に基づく同じ用途のための対照臨床試験において治験中であるか、またはそのような臨床試験が完了している。

(4) 当該治験の治験依頼者が、適正評価手続きにより当該医療機器の市販承認/許可を積極的に求めている。

(c) 治療目的使用の申請。(1) 治療の IDE 申請書には、以下の事項が以下の順序で含まれるものとする。

(i) 治療の IDE の治験依頼者の名前、住所および電話番号。

(ii) 当該医療機器の使用目的、患者の選定基準、および治療目的使用を記述した書面によるプロトコル。

(iii) 当該医療機器の用途の根拠についての説明。通常当該治験用医療機器を使用する前に試みるべき利用可能な養生法のリスト、または当該医療機器の使用が利用可能な市販治療法より好ましい理由の説明のいずれか該当するものが含まれる。

(iv) 臨床手順、臨床検査報告書、または当該医療機器の影響を評価し、リスクを最小限に抑えるために使用されるその他の措置の記述。

(v) 治療目的使用をモニタリングするための書面による手順およびモニターの名前と住所。

(vi) §812.5(a)および(b)に基づいて要求される医療機器および他のすべてのラベル表示の使用説明書。

(vii) 意図された治療目的使用のための当該医療機器の安全性および有効性に関連する情報。他の IDE からの情報は、治療目的使用を裏付けるため、引用により組み込むことができる。

(viii) 本章の本パートおよびパート 56 に基づくすべての適用される責任を果たし、すべての参加治験責任医師に本章のパート 50 のインフォームド・コンセント要件を確実に遵守させることを治験依頼者が約束する旨の記述。

(ix) 治療の IDE に参加しているすべての治験責任医師が署名する合意文書の例、および合意文書に未署名の治験責任医師を治療の IDE に追加することはないという証明書。

(x) 医療機器を販売する予定である場合は、予定価格およびその価格が製造コストと取扱いコストのみに基づくことを示す明細書。

(2) 治療の IDE に基づいて治療目的使用の治験用医療機器を受け取る認可開業医は、IDE に基づく「治験責任医師」であり、本章のパート 50 および 56 に基づくすべての適用可能な治験責任医師責任を果たす責任を負う。

(d) 治療の IDE 申請に関する FDA の行動。(1) 治療の IDE の承認。FDA が、治療目的使用開始の是非を 30 日前に治験依頼者に書面で通知した場合を除き、FDA は治療の IDE 提出を§812.19 に指定された住所で受け取る。FDA は、提案された治療目的使用を承認するか、または変更を加えて承認することができる。

(2) 治療の IDE 承認の却下または取下げ。FDA は、以下のいずれかの場合に、治療の IDE

承認を却下または取下げることができる。

(i) §812.36(b)で指定された基準が満たされていないか、または治療の IDE に§812.36(c)で要求された情報が含まれていない。

(ii) §812.30(b)(1)～(b)(5)にリスト表示された承認の却下または取下げの理由のいずれかが適用されると FDA が判断した。

(iii) 当該医療機器は重篤な疾患または病状への使用を意図したものであるが、そのような使用法を裏付ける安全性および有効性の証拠が不十分である。

(iv) 当該医療機器は直ちに生命を脅かす疾患または病状への使用を意図したものであるが、入手可能な科学的証拠は全体として当該医療機器が以下のとおりであると結論づける合理的な根拠を提供していない。

(A) 対象となる患者集団で、意図した用途に有効である可能性がある。

(B) 当該医療機器が施される患者を、疾患または傷害の不当かつ重大な追加的リスクに曝すことはない。

(v) 治療目的使用が、同じまたは別の治験用医療機器の対照治験への登録を妨げているか、あるいはそのような対照治験の実施または完了を妨害している合理的な証拠がある。

(vi) 当該医療機器が市販承認/許可を受けているか、または同等の医療機器または治療が、当該治験用医療機器が使用されている同一の患者集団で、同じ徴候を治療または診断するために利用可能になる。

(vii) 対照臨床試験の治験依頼者は、正評価手続きによる市販承認/許可を求めている。

(viii) 当該医療機器の対照治験の IDE の承認が取下げられている。

(ix) 治療の IDE で任命された治験責任医師が、科学的訓練および/または経験を理由として、目的の治療への用途に治験用医療機器を使用する資格がない。

(3) 却下または取下げの通知。FDA が治療の IDE の承認を却下するか、または取下げを提案した場合、FDA は§812.30(c)に規定された手順に従う。

(e) 防護。治験用医療機器の治療目的使用は、治験依頼者と治験責任医師が IDE 過程の防護とインフォームド・コンセント(本章のパート 50)および治験審査委員会(本章のパート 56)に適用される規則を遵守することを条件とする。

(f) 報告要件。治療の IDE の治験依頼者は、市販申請書が提出されるまで、審査を行うすべての IRB および FDA に半年ごとに進捗状態報告書を提出するものとする。これらの報告は、治療法 IDE の最初の承認からの期間に基づくものとし、治療の IDE に基づいて当該医療機器で治療される患者の数、医療機器での治療に参加している治験責任医師の名前、当該医療機器の市販承認/許可を求めるために治験依頼者が行う作業の短い説明を含むものとする。市販申請書を出すときには、§812.150(b)(5)に従って毎年進捗状態報告書を提出するものとする。治療の IDE の治験依頼者は、§812.150 に基づいて要求されるすべての他の報告書を提出する責任を負う。

[1997年9月18日付の 62 FR 48947]

§812.38 データおよび情報の機密性

(a) IDE の存在。IDE の存在が既に公に開示または認識されていない限り、IDE の対象となる当該医療機器の市販前承認の申請を FDA が承認するまで、または当該医療機器のための製品開発プロトコルの完了通知が効力を持つまで、FDA は IDE の存在を開示しない。

(b) 要約またはデータの可用性。(1) FDA は、禁止された医療機器の IDE の申請を承認、却下、または取下げる命令の基礎となった当該医療機器の安全性と有効性に関する情報の詳細要約を要請に応じて公開する。要約には、当該医療機器によって引き起こされる健康への有害作用に関する情報が含まれるものとする。

(2) 医療機器が禁止医療機器である場合、または IDE の存在が公に開示または認識されている場合、本項に記載されている場合を除き、市販前承認申請の承認前、または製品開発プロトコルの完了通知の発効日前に、ファイル内のデータまたは情報を公開することはできない。FDA は、自身の裁量で、安全性および有効性のデータの選択された部分、すなわち当該医療機器の臨床、動物、または実験室での研究および試験の要約を開示して、個々の懸案事項を公の検討に供することができる。

(3) IDE ファイルの存在が公開または認識されていない場合、本項の(b)(1)および(c)項に記載されている場合を除き、ファイル内のデータまたは情報は公開されない。

(4) 本項の(b)(2)にかかわらず、FDA は、要請に応じて、本章の§50.24に基づくインフォームド・コンセントからの例外を伴う治験のため、Docket Number 95S-0158 in the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852内で提出するよう要求された IDE 内の情報を一般に公開する。この情報を要請したい者は、情報の自由法(Freedom of Information Act)に基づいて要請を提出しなければならない。

(c) 有害作用の報告。FDA は、要請に応じて、または自らの意志で、治験用医療機器が使用されている個人に、その使用に関連する機器の有害作用の報告のコピーを開示するものとする。

(d) 他の規則。本項で別途規定されている場合を除き、IDE ファイル内のデータおよび情報の公開の可用性は§814.9に従って処理されるものとする。

[1980年1月18日付 45 FR 3751 と、1988年4月6日付 53 FR 11253 および 1996年10月2日付 FR 51531 による改正]

サブパート C 治験依頼者の責任

§812.40 治験依頼者の一般的責任

治験依頼者は、適格な治験責任医師を選定し、治験を適切に実施するのに必要な情報を治験責任医師に提供し、治験が適切にモニターされるよう図り、IRB の審査および承認が確実に得られるよう図り、審査を行うあらゆる IRB および FDA に治験についての重要な新しい情報が速やかに通知されるよう図る責任を負う。治験依頼者の追加的責任がサブパート B および G に記載されている。

§812.42 FDA および IRB の承認

治験依頼者は、IRB と FDA の両方が治験または治験の一部に関連する申請書または補足申請書を承認するまで治験または治験の一部を開始してはならない。

[1981年1月27日付 46 FR 8957]

§812.43 治験責任医師およびモニターの選定

(a) 治験責任医師の選定。治験依頼者は、医療機器を治験する訓練と経験により要件を満たした治験責任医師を選定するものとする。

(d) 医療機器の管理。治験依頼者は、治験に参加する資格のある治験責任医師のみに治験用医療機器を出荷するものとする。

(c) 合意文書の取得。治験依頼者は、各参加治験責任医師から以下を含む署名済みの合意文書を取得しなければならない。

(1) 治験責任医師の履歴書。

(2) 該当する場合には、経験の日付、場所、範囲、および種類など治験責任医師の関連分野の経験の表明。

(3) 治験責任医師が、終了した治験または他の研究に関与していた場合、終了に至った事情の説明。

(4) 治験責任医師の下記事項に対する誓約の表明。

(i) 合意文書、治験計画、本パートおよび他の該当する FDA 規則、ならびに審査を行う IRB または FDA により課された条件に従って治験を実施すること。

(ii) 被験者に関わりのある医療機器のすべての試験を監督すること。

(iii) インフォームド・コンセントを得るための要件が満たされるよう図ること。

(5) 治験依頼者が本章のパート 54 で要求される完全かつ正確な証明書または開示表明書を提出できるようにするための十分に正確な金銭的開示情報。治験依頼者は、治験中および本試験の完了後 1 年間に関連ある変更が発生した場合には情報を速やかに更新するという誓約を治験責任医師から取得する。この情報は、治験医療機器の適用免除の申請で提出してはならないが、当該医療機器が関わる市販申請では必ず提出するものとする。

(d) モニターの選定。治験依頼者は、本パートおよび他の適用される FDA 規則に従い、治験研究のモニタリングを行う資格を訓練と経験によって得たモニターを選定するものとする。

[1980年1月18日付 45 FR 3751 と、1998年2月2日付 63 FR 5253 による改正]

§812.45 治験責任医師への報告

治験依頼者は、治験に参加しているすべての治験責任医師に、治験計画書および当該医療機器に対する過去の治験の報告書の写しを提供するものとする。

§812.46 研究のモニタリング

(a) 規則遵守の確保。治験依頼者は、治験責任医師が署名済みの合意文書、治験計画、本パートまたは他の適用される FDA 規則の要件、または審査を行う IRB または FDA により課された承認の条件を遵守していないことを発見した場合、速やかに遵守を確保するか、または当該医療機器の治験責任医師への出荷を中止し、治験責任医師の治験への参加を終了するものとする。治験依頼者はまた、被験者の権利、安全、または福祉を危うくすることがない限り、このような治験責任医師に対して、当該医療機器を処分するか返却することを要求するものとする。

(b) 予期しない医療機器の有害作用。(1) 治験依頼者は、予期しない医療機器の有害作用については、その評価を直ちに実施するものとする。

(2) 治験依頼者は、予期しない医療機器の有害作用が被験者に不合理なリスクを引き起こすと判断した場合、可能な限り早期にすべての治験またはそのリスクを引き起こす治験の一部を終了するものとする。終了は、治験依頼者がこの決定を行った後 5 就業日以内、そして最初にその旨の通知を受け取った後、15 就業日以内に行うものとする。

(c) 終了した試験の再開。医療機器が大きいリスクを伴う医療機器である場合、治験依頼者は、IRB と FDA の承認を得ずに、終了した治験を再開してはならない。当該医療機器が大きいリスクを伴う医療機器でない場合でも、治験依頼者は IRB の承認を得ずに、終了した治験を再開してはならない。また本項の(b)(2)に基づいて治験が終了した場合は、FDA の承認を得ずに、終了した治験を再開してはならない。

§812.47 本章の§50.24 に基づく緊急調査

(a) 治験依頼者は、本章の§50.24 に基づくインフォームド・コンセントからの例外を伴うすべての治験の進捗をモニタリングするものとする。治験依頼者は、本章の§50.24(a)(7)(ii)

および(a)(7)(iii)に基づいて IRB から公開に関する情報を受け取った場合、速やかに、IDE ファイルおよび Docket Number 95S-0158 in the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm.1061, Rockville, MD 20852 に、IDE 番号で特定される開示情報の写しを提出するものとする。

(b) 治験依頼者はまた、このような治験をモニタリングすることにより、研究が本章の §50.24(a)の例外基準を満たさないか、または他の関連する倫理懸念があるために当該研究を承認できないと IRB が判断したとき、それを確認できるようにしておく。治験依頼者は、FDA、この治験または実質的に同等の治験に参加するよう頼まれた治験責任医師、およびこの治験または実質的に同等の治験を審査するよう依頼された他の IRB に速やかにこの情報を書面で提供するものとする。

[1996年10月2日付61FR51531と、1999年3月8日付64FR10943による改正]

サブパート D IRB の審査および承認

§812.60 IRB の構成、責務、および機能

本パートに基づいて治験の審査および承認を行う IRB は、その構成、責務、および機能を含むすべての点で、パート 56 の要件を遵守するものとする。

[1981年1月27日付46FR8957]

§812.62 IRB の承認

(a) IRB は、本パートの対象となるすべての治験を審査し、これらを承認するか、(承認を確保するために)修正を要求するか、または却下する権限を有するものとする。

(b) IRB が存在しないか、または FDA が IRB の審査が不十分であると認めた場合、治験依頼者は FDA に申請書を提出することができる。

[1981年1月27日付46FR8957]

§812.64 IRB の継続的な審査

IRB は、パート 56 に従って治験の継続的な審査を行うものとする。

[1981年1月27日付 46 FR 8957]

§812.65 [保留]

§812.66 大きいリスクを伴う医療機器の確認

IRBは、§812.2(b)(1)(ii)に基づいて承認を受けるために提示された治験が大きいリスクを伴う医療機器を含むと判断した場合、これを治験責任医師および(該当する場合には)治験依頼者に通知するものとする。治験依頼者は、§812.30(a)に規定されている場合を除き、治験を開始することはできない。

[1981年1月27日付 46 FR 8957]

サブパート E 治験責任医師の責任

§812.100 治験責任医師の一般的責任

治験責任医師は、治験が署名済みの合意文書、治験計画書、および適用される FDA 規則に従って実施されることを保証し、治験責任医師の介護のもとで被験者の権利、安全、および福祉を保護し、治験で使用される医療機器を管理する責任を負う。治験責任医師は、本章のパート 50 に従ってインフォームド・コンセントが得られるよう図る責任も負う。治験責任医師の追加責任がサブパート G に記載されている。

[1980年1月18日付 45 FR 3751 と、1981年1月27日付 46 FR 8957 による改正]

§812.110 治験責任医師の具体的責任

(a) 承認待ち。治験責任医師は、潜在的被験者が治験への参加に関心があるかどうかを判断することはできるが、いかなる被験者に対しても書面による参加へのインフォームド・コンセントを要求してはならず、IRB および FDA の承認を得る前に被験者の参加を許可してはならない。

(b) 規則遵守。治験責任医師は、治験依頼者との署名済みの合意文書、治験計画書、本パートと他の適用される FDA 規則、および IRB または FDA によって課されたあらゆる承認の条件に従って治験を実施するものとする。

(c) 医療機器使用の監督。治験責任医師は、当該治験責任医師の監督のもとで被験者に対してのみ治験用医療機器の使用を許可するものとする。治験責任医師は、本パートに基づいて認可されていないいかなる者にも治験用医療機器を提供してはならない。

(d) 金銭的情報の開示。治験責任医師は、申請者が本章のパート 54 で要求される完全かつ正確な証明書または開示表明書を提出できるようにするため、治験依頼者に十分かつ正確な金銭的情報を開示するものとする。治験過程中小および本試験の完了後 1 年間に関連ある変更が発生した場合、治験責任医師は速やかにこの情報を更新するものとする。

(e) 医療機器の処分。治験または治験責任医師の治験部分の完了または終了時、あるいは治験依頼者の要求があった場合、治験責任医師は当該医療機器の残りの支給品を治験依頼者に返却するか、あるいは治験依頼者の指示どおりに当該医療機器を処分するものとする。

[1980 年 1 月 18 日付 45 FR 3751 と、1998 年 2 月 2 日付 63 FR 5253 による改正]

§812.119 治験責任医師の失格

(a) 治験責任医師(治験依頼者兼治験責任医師を含む)が繰り返しまたは意図的に本章の本パート、パート 50、またはパート 56 の要件を遵守しないか、あるいは繰り返しまたは意図的に FDA または治験依頼者に要求された報告書で虚偽の情報を提出していることを示す情報を FDA が持っている場合、医療機器・放射線保健センター、**生物学的製剤**評価研究センター、または医薬品評価研究センターは、訴えの対象である事項について書面で治験責任医師に通知を行い、治験責任医師に当該事項を書面で説明する機会を与えるか、あるいは治験責任医師の選択により非公式の会議で当該事項を説明する機会を与えるものとする。説明が行われ、該当するセンターがこれを受理した場合、そのセンターは失格手続きを中止する。説明が行われたが、該当するセンターがこれを受理しなかった場合、治験責任医師は、本章のパート 16 に基づき、治験責任医師が本パートに基づいて試験物を受け取る資格があるかどうか、および FDA によって規定された製品の研究または市販の許可の申請を裏付ける治験を実施する資格があるかどうかについて調整聴聞会の機会が与えられる。

(b) コミッショナーは、治験責任医師が行った説明を含めて入手可能なすべての情報を評価した後、治験責任医師が本章の本パート、パート 50、またはパート 56 の要件を繰り返しまたは意図的に遵守しなかったか、あるいは繰り返しまたは意図的に FDA または治験依頼者に要求された報告書で虚偽の情報を提出したと判断した場合、治験責任医師、当該治験責任医師を参加者として指名した治験の依頼者、および審査を担当する治験審査委員会(IRB)

に、当該治験責任医師が本パートに基づいて試験物を受け取る資格がない旨を通知する。治験責任医師、治験依頼者、および IRB への通知では、その判断の根拠となる説明が行われる。この通知においてはまた、本パートに基づいて試験品を受け取る資格がないと判断された治験責任医師は、FDA が規制する製品(医薬品、**生物製剤**、医療機器、動物用新医薬品、栄養素成分含有表示または健康強調表示がなされている栄養補助食品を含む食物、乳児用調合乳、食品添加物、着色料添加物、たばこ製品など)の研究または市販許可の申請を支援するいかなる治験も実施する資格がなくなることが説明される。

(c) 本章の規定に基づく FDA への各申請書または提出物に FDA 規制試験品を受け取る資格がないと判断された治験責任医師によって報告されたデータが含まれている場合、治験責任医師が提出した信頼不可能なデータが、治験の継続に必須のものであるか、市販申請の許可または承認に必須のものであるか、または FDA 規制製品の継続的市販に必須のものであるかを判断するための調査を受ける。

(d) 治験責任医師から提出された信頼不可能なデータが検討事項から外された後、残りのデータも治験の継続が合理的に安全であるとの結論を裏付けるには不十分であるとコミッショナーが判断した場合、コミッショナーは、誰が本章のパート 16 に基づく調整聴聞会の機会を持つべきであるかを治験依頼者に通知する。ただし、公衆衛生上の危険が存在する場合、コミッショナーは治験医療機器の適用免除(IDE)を直ちに終了し、治験依頼者と審査を行う IRB に終了を通知するものとする。この場合、治験依頼者は、本章のパート 16 に基づき、IDE を復活させるかどうかの問題に関する FDA への規制的聴聞会の機会を得るものとする。ただし、治験が研究または市販申請、あるいは通知または請願の提出を支持するものではないと確認されても、治験依頼者は、治験の結果を FDA に提出することを要求する他の適用規則による責任を免がれるものではない。

(e) コミッショナーは、治験責任医師から提出された信頼不可能なデータが検討事項から外された後、データが提出されている製品の継続的な許可または承認を正当化できないと判断した場合、関連法令の適用される規定に従い、当該製品の許可を破棄するか、あるいは当該製品の承認を取下げる。

(f) 本項の(b)に基づいて不適格であるとされた治験責任医師は、治験責任医師が本章の適用規定のみに従い、すべての試験物を採用すること、また FDA によって規定された製品の研究または市販許可の申請を裏付ける治験を実施することについて、十分な保証を提示したとコミッショナーが確認した場合には、適格者として復帰できる。

[2012 年 4 月 30 日付 77 FR 25360]

サブパート F [保留]

サブパート G 記録および報告

§812.140 記録

(a) 治験責任医師記録。参加する治験責任医師は、治験責任医師の治験への参加に関連して以下の正確で、完全で、最新の記録を保持するものとする。

(1) 要求された報告書を含む別の治験責任医師、IRB、治験依頼者、モニター、または FDA とのすべての連絡文書。

(2) 以下に関連する医療機器の受領、使用、または処分の記録。

(i) 当該医療機器の種類と数量、受領日、バッチ番号またはコード・マーク。

(ii) 各医療機器を受領し、使用し、廃棄したすべての者の名前。

(iii) 治験依頼者に返却、修理、または処分された医療機器の理由と数。

(3) 各被験者の症例履歴および当該医療機器への曝露の記録。症例履歴には、症例報告書および参考資料が含まれる。その参考資料には、署名され、日付が付された同意書および医療記録(医師の経過記録、個人のカルテ、看護記録など)が含まれる。このような記録には以下が含まれるものとする。

(i) インフォームド・コンセントを証明する書類。インフォームド・コンセントなしで治験責任医師が医療機器を使用する場合は、ライセンスを受けた医師の書面による同意と、インフォームド・コンセントを取得できなかったことの妥当性を示す状況の簡単な説明。各個人の症例履歴では、試験に参加する前にインフォームド・コンセントが得られたことを文書で証明するものとする。

(ii) (予期されているかどうかにかかわらず)医療機器の有害作用に関する記録、治験調査の参加時および経過中の各被験者の病状に関する情報およびデータ(関連する以前の病歴についての情報を含む)、およびすべての診断試験の結果を含むすべての関連事項。

(iii) 各被験者の当該治験用医療機器への曝露の記録（各使用の日時およびその他の治療など）。

(4) プロトコルおよびプロトコルからの逸脱の日付と理由を示す文書。

(5) 治験のある種類または特定の治験について FDA が規制または特定の要件により保持することを要求している他の文書。

(b) 治験依頼者記録。治験依頼者は、治験に関する以下の正確で、完全で、最新の記録を保持するものとする。

(1) 要求された報告書を含む別の治験依頼者、モニター、治験責任医師、IRB、または FDA とのすべての連絡文書。

(2) 出荷と処分の記録。出荷記録には、荷受人の氏名と住所、医療機器の種類と数量、出荷日、およびバッチ番号またはコード・マークが含まれるものとする。処分の記録には、治験依頼者に返却されたか、あるいはその他の方法で治験責任医師または他の者によって処分されたあらゆる医療機器のバッチ番号またはコード・マークおよび処分の理由と方法が記載されるものとする。

(3) 本章のパート 54 に従い§812.43(c)(5)に基づいて収集されるべき金銭的開示情報を含む署名済の治験責任医師の合意文書。

(4) 大きいリスクを伴う医療機器以外の医療機器の§812.2(b)(1)に従う各治験については、本項の(b)(5)に記載された記録および以下の記録。（一カ所に統合されて FDA が点検およびコピーできること。）

(i) 当該医療機器の名称と意図した用途および治験の目的。

(ii) 当該医療機器が大きいリスクを伴う医療機器でない理由の簡単な説明。

(iii) 治験責任医師の名前と住所。

(iv) 治験を審査した各 IRB の名称と住所。

(v) 当該医療機器を製造する際に従うべきパート 820 の適正製造基準規則の適用範囲につ

いての記述。

(vi) FDA が要求するその他の情報。

(5) (予期されているかどうかにかかわらず)医療機器の有害作用および苦情、および

(6) FDA が治験のある種類または特定の治験についての規制または特定の要件により保持することを要求している他の文書。

(c) IRB 記録。IRB は、本章のパート 56 に従い記録を保持するものとする。

(d) 保持期間。治験責任医師または治験依頼者は、治験期間中、ならびに治験の終了または完了日か、または市販前承認申請または製品開発プロトコルの完了通知を裏付けるための記録がすでに必要でなくなった日のいずれか遅い日付の後 2 年間、本サブパートにより要求された記録を保持するものとする。

(e) 記録の保管責任。治験責任医師または治験依頼者は、本項の(d)で要求された期間の記録を保持する責任を取下げ、記録の保管責任を、§812.145 の要件を含め、本パートに基づいてその責任を受け入れる他の者に移管することができる。移管通知は、移管が発生してから 10 就業日以内に FDA に提出されるものとする。

[1980 年 1 月 18 日付 45 FR 3751 と、1980 年 9 月 5 日付 45 FR 58843、1981 年 1 月 27 日付 46 FR 8957、1996 年 11 月 5 日付 61 FR 57280、および 1998 年 2 月 2 日付 63 FR 5253 による改正]

§812.145 点検

(a) 記入と点検。治験依頼者またはアクセス権を付与する権限を有する治験責任医師は、認可された FDA 従業員が、合理的な時間に合理的な方法で、医療機器が保管されているあらゆる施設(医療機器が製造され、処理され、包装され、設置され、使用され、または移植されるか、あるいは医療機器の使用による結果の記録が保管されている施設を含む)に入って点検することを許可する。

(b) 記録の点検。治験依頼者、IRB、治験責任医師、または治験に関与してこれらの者に代わって行動する他の者は、認可された FDA 従業員が、合理的な時間に合理的な方法で、治験に関わるすべての記録を点検してコピーすることを許可する。

(c) 被験者を特定する記録。治験責任医師は、FDA には十分なインフォームド・コンセントが得られていないか、あるいは治験責任医師により治験依頼者または IRB に提出することが要求される報告書が提出されていないか、不完全であるか、不正確であるか、虚偽であるか、または誤解を招くものであることを疑う理由があるという通知を受け取った時点で、認可された FDA 従業員が、被験者を特定する記録を点検してコピーすることを許可するものとする。

§812.150 報告

(a) 治験責任医師の報告書。治験責任医師は、以下の完全で正確で時宜を得た報告書を作成し、提出するものとする。

(1) 予期しない医療機器の有害作用。治験責任医師は、治験中に起こった予期しない医療機器の有害作用の報告を可能な限り早期に治験依頼者および審査を行う IRB に提出しなければならないが、治験責任医師が最初にその事象を知った後 10 就業日を過ぎてはならない。

(2) IRB 承認の取下げ。治験責任医師は、審査を行う IRB による当該治験責任医師の治験部分の承認の取下げを 5 就業日以内に治験依頼者に報告するものとする。

(3) 進捗状況。治験責任医師は、定期的に治験依頼者、モニター、および審査を行う IRB に、治験責任医師の進捗状態報告書を提出するものとするが、その間隔は年 1 回以上とする。

(4) 治験計画からの逸脱。治験責任医師は、緊急時の被験者の生命または健康状態を保護するため、治験依頼者および審査を行う IRB (§56.108(a) (3) および (4) 参照) に治験計画からの逸脱を報告するものとする。このような通知は、可能な限り早期に行われるものとするが、緊急事態が発生してから 5 就業日より遅くはならない。このような緊急事態を除いて、計画の変更または計画からの逸脱については、治験依頼者による事前の承認が必要であり、これらの変更または逸脱が、計画の科学的健全性、または被験者の権利、安全、または福祉に影響を及ぼす可能性がある場合、§812.35(a) に従い、FDA および IRB の承認も必要である。

(5) インフォームド・コンセント。治験責任医師がインフォームド・コンセントを得ずに医療機器を使用する場合、治験責任医師は使用後 5 就業日以内にその使用を治験依頼者および審査を行う IRB に報告するものとする。

(6) 最終報告書。治験責任医師は、治験または当該治験責任医師の治験部分の終了または完了後3箇月以内に、治験依頼者および審査を行う IRB に最終報告書を提出するものとする。

(7) その他。治験責任医師は、審査を行う IRB または FDA の要求に応じて、治験のあらゆる側面について正確で、完全で、最新の情報を提供するものとする。

(b) 治験依頼者の報告書。治験依頼者は、以下の完全で正確で時宜を得た報告書を作成し、提出するものとする。

(1) 予期しない医療機器の有害作用。§812.46(b)に基づいて予期しない医療機器の有害作用の評価を行う治験依頼者は、治験依頼者が最初にその作用の通知を受け取ってから 10 就業日以内に、その評価結果を FDA および審査を行うすべての IRB および治験責任医師に報告するものとする。したがって、治験依頼者は FDA の要求に従いその事象に関する追加報告書を提出するものとする。

(2) IRB 承認の取下げ。治験依頼者は、承認の取下げを受け取ってから 5 就業日以内に審査を行う IRB による治験または治験の一部の承認の取下げを、FDA および審査を行うすべての IRB および参加している治験責任医師に通知するものとする。

(3) FDA 承認の取下げ。治験依頼者は、審査を行うすべての IRB および参加している治験責任医師に治験の FDA 承認の取下げを通知し、承認の取下げの通知を受け取ってから 5 就業日以内に承認を取り下げるものとする。

(4) 現在の治験責任医師のリスト。治験依頼者は、6 箇月の間隔で、治験に参加しているすべての治験責任医師の名前と住所の最新リストを FDA に提出するものとする。スポンサーは、FDA 承認の 6 箇月後に最初のリストを提出するものとする。

(5) 進捗状態報告書。定期的に、少なくとも年に 1 回、治験依頼者は審査を行うすべての IRB に進捗状態報告書を提出するものとする。大きいリスクを伴う医療機器の場合、治験依頼者は FDA にも進捗状態報告書を提出するものとする。治療の IDE の治験依頼者は、§812.36(f)に従い審査を行うすべての IRB および FDA に半年ごとの進行状況報告書を提出し、本項に従い年次報告書を提出するものとする。

(6) 医療機器の回収および処分。治験依頼者は、FDA および審査を行うすべての IRB に、治験責任医師が医療機器のユニットを返却、修理、または処分するべきであるという要求

を通知するものとする。このような通知は、要求が行われてから 30 就業日以内に行われるものとし、要求がなされた理由が記されているものとする。

(7) 最終報告書。大きいリスクを伴う医療機器の場合、治験依頼者は 30 就業日以内に治験の完了または終了を FDA に通知し、完了または終了後 6 箇月以内に最終報告書を FDA および審査を行うすべての IRB および参加している治験責任医師に提出するものとする。大きいリスクを伴わない医療機器の場合、治験依頼者は完了または終了後 6 箇月以内に最終報告書の審査を行うすべての IRB に提出するものとする。

(8) インフォームド・コンセント。治験依頼者は、本項の(a)(5)に基づいて、インフォームド・コンセントを得ずに医療機器を使用した旨を記した治験責任医師による報告書の写しを、このような使用通知を受け取った後 5 就業日以内に FDA に提出するものとする。

(9) 大きいリスクを伴う医療機器の判断。IRB がある医療機器は大きいリスクを伴う医療機器であると判断し、治験依頼者が IRB に当該医療機器は大きいリスクを伴う医療機器であると考えべきではないと提案した場合、治験依頼者が IRB の判断を最初に知った日から 5 就業日以内に、治験依頼者は IRB の判断の報告書を FDA に提出するものとする。

(10) その他。治験依頼者は、審査を行う IRB または FDA の要求があれば、治験のあらゆる側面について正確で、完全で、最新の情報を提供するものとする。

[1980 年 1 月 18 日付 45 FR 3751 と、1980 年 9 月 5 日付 45 FR 58843、 1983 年 4 月 12 日付 48 FR 15622、および 1997 年 9 月 18 日付 62 FR 48948 による改正]

ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS

e-CFR data is current as of January 17, 2017

Title 21 → Chapter I → Subchapter L → Part 1271

Title 21: Food and Drugs

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

Contents

Subpart A—General Provisions

- §1271.1 What are the purpose and scope of this part?
- §1271.3 How does FDA define important terms in this part?
- §1271.10 Are my HCT/P's regulated solely under section 361 of the PHS Act and the regulations in this part, and if so what must I do?
- §1271.15 Are there any exceptions from the requirements of this part?
- §1271.20 If my HCT/P's do not meet the criteria in §1271.10, and I do not qualify for any of the exceptions in §1271.15, what regulations apply?

Subpart B—Procedures for Registration and Listing

- §1271.21 When do I register, submit an HCT/P list, and submit updates?
- §1271.22 How do I register and submit an HCT/P list?
- §1271.23 How is a waiver from the electronic format requirements requested?
- §1271.25 What information is required for establishment registration and HCT/P listing?
- §1271.26 When must I amend my establishment registration?
- §1271.27 Will FDA assign me a registration number?
- §1271.37 Will establishment registrations and HCT/P listings be available for inspection, and how do I request information on registrations and listings?

Subpart C—Donor Eligibility

- §1271.45 What requirements does this subpart contain?
- §1271.47 What procedures must I establish and maintain?
- §1271.50 How do I determine whether a donor is eligible?
- §1271.55 What records must accompany an HCT/P after the donor-eligibility determination is complete; and what records must I retain?
- §1271.60 What quarantine and other requirements apply before the donor-eligibility determination is complete?
- §1271.65 How do I store an HCT/P from a donor determined to be ineligible, and what uses of the HCT/P are not prohibited?
- §1271.75 How do I screen a donor?
- §1271.80 What are the general requirements for donor testing?
- §1271.85 What donor testing is required for different types of cells and tissues?
- §1271.90 Are there other exceptions and what labeling requirements apply?

Subpart D—Current Good Tissue Practice

- §1271.145 Prevention of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.
- §1271.150 Current good tissue practice requirements.
- §1271.155 Exemptions and alternatives.
- §1271.160 Establishment and maintenance of a quality program.
- §1271.170 Personnel.
- §1271.180 Procedures.
- §1271.190 Facilities.
- §1271.195 Environmental control and monitoring.
- §1271.200 Equipment.
- §1271.210 Supplies and reagents.

- §1271.215 Recovery.
- §1271.220 Processing and process controls.
- §1271.225 Process changes.
- §1271.230 Process validation.
- §1271.250 Labeling controls.
- §1271.260 Storage.
- §1271.265 Receipt, predistribution shipment, and distribution of an HCT/P.
- §1271.270 Records.
- §1271.290 Tracking.
- §1271.320 Complaint file.

Subpart E—Additional Requirements for Establishments Described in §1271.10

- §1271.330 Applicability.
- §1271.350 Reporting.
- §1271.370 Labeling.

Subpart F—Inspection and Enforcement of Establishments Described in §1271.10

- §1271.390 Applicability.
- §1271.400 Inspections.
- §1271.420 HCT/Ps offered for import.
- §1271.440 Orders of retention, recall, destruction, and cessation of manufacturing.

AUTHORITY: 42 U.S.C. 216, 243, 263a, 264, 271.

SOURCE: 66 FR 5466, Jan. 19, 2001, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

Subpart A—General Provisions

[↑ Back to Top](#)

§1271.1 What are the purpose and scope of this part?

(a) *Purpose.* The purpose of this part, in conjunction with §§207.9(a)(5), 210.1(c), 210.2, 807.20(d), and 820.1(a) of this chapter, is to create an electronic registration and listing system for establishments that manufacture human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/P's) and to establish donor-eligibility, current good tissue practice, and other procedures to prevent the introduction, transmission, and spread of communicable diseases by HCT/P's.

(b) *Scope.* (1) If you are an establishment that manufactures HCT/P's that are regulated solely under the authority of section 361 of the Public Health Service Act (the PHS Act), this part requires you to register and list your HCT/P's with the Food and Drug Administration's (FDA's) Center for **Biologics** Evaluation and Research and to comply with the other requirements contained in this part, whether or not the HCT/P enters into interstate commerce. Those HCT/P's that are regulated solely under the authority of section 361 of the PHS Act are described in §1271.10.

(2) If you are an establishment that manufactures HCT/P's that are regulated as drugs, devices and/or biological products under section 351 of the PHS Act and/or the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, §§207.9(a)(5) and 807.20(d) of this chapter require you to register and list your HCT/P's following the procedures in part 207 (if a drug and/or biological product) of this chapter or part 807 (if a device) of this chapter. Sections 210.1(c), 210.2, 211.1(b), and 820.1(a) of this chapter require you to comply with the donor-eligibility procedures in subpart C of this part and the current good tissue practice procedures in subpart D of this part, in addition to all other applicable regulations.

[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 69 FR 29829, May 25, 2004; 81 FR 60223, Aug. 31, 2016]

[↑ Back to Top](#)

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

The following definitions apply only to this part:

(a) *Autologous use* means the implantation, transplantation, infusion, or transfer of human cells or tissue back into the individual from whom the cells or tissue were recovered.

(b) *Establishment* means a place of business under one management, at one general physical location, that engages in the manufacture of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. "Establishment" includes:

(1) Any individual, partnership, corporation, association, or other legal entity engaged in the manufacture of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; and

(2) Facilities that engage in contract manufacturing services for a manufacturer of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products.

(c) *Homologous use* means the repair, reconstruction, replacement, or supplementation of a recipient's cells or tissues with an HCT/P that performs the same basic function or functions in the recipient as in the donor.

(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."

(e) *Manufacture means*, but is not limited to, any or all steps in the recovery, processing, storage, labeling, packaging, or distribution of any human cell or tissue, and the screening or testing of the cell or tissue donor.

(f) *Minimal manipulation means*:

(1) For structural tissue, processing that does not alter the original relevant characteristics of the tissue relating to the tissue's utility for reconstruction, repair, or replacement; and

(2) For cells or nonstructural tissues, processing that does not alter the relevant biological characteristics of cells or tissues.

(g) *Transfer* means the placement of human reproductive cells or tissues into a human recipient.

(h) *Biohazard legend* appears on the label as follows and is used to mark HCT/Ps that present a known or suspected relevant communicable disease risk.



[View or download PDF](#)

(i) *Blood component* means a product containing a part of human blood separated by physical or mechanical means.

(j) *Colloid* means:

(1) A protein or polysaccharide solution, such as albumin, dextran, or hetastarch, that can be used to increase or maintain osmotic (oncotic) pressure in the intravascular compartment; or

(2) Blood components such as plasma and platelets.

(k) *Crystalloid* means an isotonic salt and/or glucose solution used for electrolyte replacement or to increase intravascular volume, such as saline solution, Ringer's lactate solution, or 5 percent dextrose in water.

(l) *Directed reproductive donor* means a donor of reproductive cells or tissue (including semen, oocytes, and embryos to which the donor contributed the spermatozoa or oocyte) to a specific recipient, and who knows and is known by the recipient before donation. The term directed reproductive donor does not include a sexually intimate partner under §1271.90.

(m) *Donor* means a person, living or dead, who is the source of cells or tissue for an HCT/P.

(n) *Donor medical history interview means* a documented dialog about the donor's medical history and relevant social behavior, including activities, behaviors, and descriptions considered to increase the donor's relevant communicable disease risk:

(1) With the donor, if the donor is living and able to participate in the interview, or

(2) If not, with an individual or individuals able to provide the information sought in the interview (e.g., the donor's next-of-kin, the nearest available relative, a member of the donor's household, an individual with an affinity relationship, and/or the primary treating physician).

(o) *Physical assessment of a cadaveric donor* means a limited autopsy or recent antemortem or postmortem physical examination of the donor to assess for signs of a relevant communicable disease and for signs suggestive of any risk factor for a relevant communicable disease.

(p) *Plasma dilution* means a decrease in the concentration of the donor's plasma proteins and circulating antigens or antibodies resulting from the transfusion of blood or blood components and/or infusion of fluids.

(q) *Quarantine* means the storage or identification of an HCT/P, to prevent improper release, in a physically separate area clearly identified for such use, or through use of other procedures, such as automated designation.

(r) *Relevant communicable disease agent or disease* means:

(1)(i) For all human cells and tissues, a communicable disease or disease agent listed as follows:

(A) Human immunodeficiency virus, types 1 and 2;

(B) Hepatitis B virus;

(C) Hepatitis C virus;

(D) Human transmissible spongiform encephalopathy, including Creutzfeldt-Jakob disease; and

(E) *Treponema pallidum*.

(ii) For viable, leukocyte-rich cells and tissues, a cell-associated disease agent or disease listed as follows:

(A) Human T-lymphotropic virus, type I; and

(B) Human T-lymphotropic virus, type II.

(iii) For reproductive cells or tissues, a disease agent or disease of the genitourinary tract listed as follows:

(A) *Chlamydia trachomatis*; and

(B) *Neisseria gonorrhoea*.

(2) A disease agent or disease not listed in paragraph (r)(1) of this section:

(i) For which there may be a risk of transmission by an HCT/P, either to the recipient of the HCT/P or to those people who may handle or otherwise come in contact with it, such as medical personnel, because the disease agent or disease:

(A) Is potentially transmissible by an HCT/P and

(B) Either of the following applies:

(1) The disease agent or disease has sufficient incidence and/or prevalence to affect the potential donor population, or

(2) The disease agent or disease may have been released accidentally or intentionally in a manner that could place potential donors at risk of infection;

- (ii) That could be fatal or life-threatening, could result in permanent impairment of a body function or permanent damage to body structure, or could necessitate medical or surgical intervention to preclude permanent impairment of body function or permanent damage to a body structure; and
- (iii) For which appropriate screening measures have been developed and/or an appropriate screening test for donor specimens has been licensed, approved, or cleared for such use by FDA and is available.
- (s) *Relevant medical records* means a collection of documents that includes a current donor medical history interview; a current report of the physical assessment of a cadaveric donor or the physical examination of a living donor; and, if available, the following:
- (1) Laboratory test results (other than results of testing for relevant communicable disease agents required under this subpart);
 - (2) Medical records;
 - (3) Coroner and autopsy reports; and
 - (4) Records or other information received from any source pertaining to risk factors for relevant communicable disease (e.g., social behavior, clinical signs and symptoms of relevant communicable disease, and treatments related to medical conditions suggestive of risk for relevant communicable disease).
- (t) *Responsible person* means a person who is authorized to perform designated functions for which he or she is trained and qualified.
- (u) *Urgent medical need* means that no comparable HCT/P is available and the recipient is likely to suffer death or serious morbidity without the HCT/P.
- (v) *Act* means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.
- (w) *PHS Act* means the Public Health Service Act.
- (x) *FDA* means the Food and Drug Administration.
- (y) *Adverse reaction* means a noxious and unintended response to any HCT/P for which there is a reasonable possibility that the HCT/P caused the response.
- (z) *Available for distribution* means that the HCT/P has been determined to meet all release criteria.
- (aa) *Complaint* means any written, oral, or electronic communication about a distributed HCT/P that alleges:
- (1) That an HCT/P has transmitted or may have transmitted a communicable disease to the recipient of the HCT/P; or
 - (2) Any other problem with an HCT/P relating to the potential for transmission of communicable disease, such as the failure to comply with current good tissue practice.
- (bb) *Distribution* means any conveyance or shipment (including importation and exportation) of an HCT/P that has been determined to meet all release criteria, whether or not such conveyance or shipment is entirely intrastate. If an entity does not take physical possession of an HCT/P, the entity is not considered a distributor.
- (cc) *Establish and maintain* means define, document (in writing or electronically), and implement; then follow, review, and, as needed, revise on an ongoing basis.
- (dd) *HCT/P deviation* means an event:
- (1) That represents a deviation from applicable regulations in this part or from applicable standards or established specifications that relate to the prevention of communicable disease transmission or HCT/P contamination; or
 - (2) That is an unexpected or unforeseeable event that may relate to the transmission or potential transmission of a communicable disease or may lead to HCT/P contamination.
- (ee) *Importer of record* means the person, establishment, or its representative responsible for making entry of imported goods in accordance with all laws affecting such importation.
- (ff) *Processing* means any activity performed on an HCT/P, other than recovery, donor screening, donor testing, storage, labeling, packaging, or distribution, such as testing for microorganisms, preparation, sterilization, steps to inactivate or remove adventitious agents, preservation for storage, and removal from storage.

(gg) *Quality audit* means a documented, independent inspection and review of an establishment's activities related to core CGTP requirements. The purpose of a quality audit is to verify, by examination and evaluation of objective evidence, the degree of compliance with those aspects of the quality program under review.

(hh) *Quality program* means an organization's comprehensive system for manufacturing and tracking HCT/Ps in accordance with this part. A quality program is designed to prevent, detect, and correct deficiencies that may lead to circumstances that increase the risk of introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

(ii) *Recovery* means obtaining from a human donor cells or tissues that are intended for use in human implantation, transplantation, infusion, or transfer.

(jj) *Storage* means holding HCT/Ps for future processing and/or distribution.

(kk) *Validation* means confirmation by examination and provision of objective evidence that particular requirements can consistently be fulfilled. Validation of a process, or *process validation*, means establishing by objective evidence that a process consistently produces a result or HCT/P meeting its predetermined specifications.

(ll) *Verification* means confirmation by examination and provision of objective evidence that specified requirements have been fulfilled.

(mm) *Importer* means a company or individual in the United States that is the owner, consignee, or recipient, at the time of entry, of the foreign establishment's HCT/P that is imported into the United States.

(nn) *United States agent* means a person residing or maintaining a place of business in the United States whom a foreign establishment designates as its agent. This definition excludes mailboxes, answering machines or services, or other places where an individual acting as the foreign establishment's agent is not physically present.

[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 68 FR 3826, Jan. 27, 2004; 69 FR 29829, May 25, 2004; 69 FR 68680, Nov. 24, 2004; 81 FR 60223, Aug. 31, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§1271.10 Are my HCT/P's regulated solely under section 361 of the PHS Act and the regulations in this part, and if so what must I do?

(a) An HCT/P is regulated solely under section 361 of the PHS Act and the regulations in this part if it meets all of the following criteria:

(1) The HCT/P is minimally manipulated;

(2) The HCT/P is intended for homologous use only, as reflected by the labeling, advertising, or other indications of the manufacturer's objective intent;

(3) The manufacture of the HCT/P does not involve the combination of the cells or tissues with another article, except for water, crystalloids, or a sterilizing, preserving, or storage agent, provided that the addition of water, crystalloids, or the sterilizing, preserving, or storage agent does not raise new clinical safety concerns with respect to the HCT/P; and

(4) Either:

(i) The HCT/P does not have a systemic effect and is not dependent upon the metabolic activity of living cells for its primary function; or

(ii) The HCT/P has a systemic effect or is dependent upon the metabolic activity of living cells for its primary function, and:

(a) Is for autologous use;

(b) Is for allogeneic use in a first-degree or second-degree blood relative; or

(c) Is for reproductive use.

(b) If you are a domestic or foreign establishment that manufactures an HCT/P described in paragraph (a) of this section:

(1) You must register with FDA;

(2) You must submit to FDA a list of each HCT/P manufactured; and

(3) You must comply with the other requirements contained in this part.

[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 69 FR 68681, Nov. 24, 2004]

[↑ Back to Top](#)

§1271.15 Are there any exceptions from the requirements of this part?

(a) You are not required to comply with the requirements of this part if you are an establishment that uses HCT/P's solely for nonclinical scientific or educational purposes.

(b) You are not required to comply with the requirements of this part if you are an establishment that removes HCT/P's from an individual and implants such HCT/P's into the same individual during the same surgical procedure.

(c) You are not required to comply with the requirements of this part if you are a carrier who accepts, receives, carries, or delivers HCT/P's in the usual course of business as a carrier.

(d) You are not required to comply with the requirements of this part if you are an establishment that does not recover, screen, test, process, label, package, or distribute, but only receives or stores HCT/P's solely for implantation, transplantation, infusion, or transfer within your facility.

(e) You are not required to comply with the requirements of this part if you are an establishment that only recovers reproductive cells or tissue and immediately transfers them into a sexually intimate partner of the cell or tissue donor.

(f) You are not required to register or list your HCT/P's independently, but you must comply with all other applicable requirements in this part, if you are an individual under contract, agreement, or other arrangement with a registered establishment and engaged solely in recovering cells or tissues and sending the recovered cells or tissues to the registered establishment.

[↑ Back to Top](#)

§1271.20 If my HCT/P's do not meet the criteria in §1271.10, and I do not qualify for any of the exceptions in §1271.15, what regulations apply?

If you are an establishment that manufactures an HCT/P that does not meet the criteria set out in §1271.10(a), and you do not qualify for any of the exceptions in §1271.15, your HCT/P will be regulated as a drug, device, and/or biological product under the act and/or section 351 of the PHS Act, and applicable regulations in title 21, chapter I. Applicable regulations include, but are not limited to, §§207.9(a)(5), 210.1(c), 210.2, 211.1(b), 807.20(d), and 820.1(a) of this chapter, which require you to follow the procedures in subparts C and D of this part.

[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 81 FR 60223, Aug. 31, 2016]

[↑ Back to Top](#)

Subpart B—Procedures for Registration and Listing

[↑ Back to Top](#)

§1271.21 When do I register, submit an HCT/P list, and submit updates?

(a) You must register and submit a list of every HCT/P that your establishment manufactures within 5 days after beginning operations or within 30 days of the effective date of this regulation, whichever is later.

(b) You must update your establishment registration annually in December, except as required by §1271.26. You may accomplish your annual registration in conjunction with updating your HCT/P list under paragraph (c) of this section.

(c)(i) If no change described in §1271.25(c) has occurred since you previously submitted an HCT/P list, you are not required to update your listing.

(ii) If a change described in §1271.25(c) has occurred, you must update your HCT/P listing with the new information:

(a) At the time of the change, or

(b) Each June or December, whichever month occurs first after the change.

[69 FR 68681, Nov. 24, 2004]

[↑ Back to Top](#)

§1271.22 How do I register and submit an HCT/P list?

(a) You must use the electronic registration and listing system at <http://www.fda.gov/cber/tissue/tisreg.htm> in accordance with §1271.25 for:

- (1) Establishment registration,
- (2) HCT/P listings, and
- (3) Updates of registration and HCT/P listing.

(b) FDA will periodically issue guidance on recommended procedures for providing registration and listing information in electronic format (for example, method of transmission, media, file formats, preparation, and organization of files).

(c) You must provide the information under paragraph (a) of this section in accordance with part 11 of this chapter, except for the requirements in §11.10(b), (c), and (e) and the corresponding requirements in §11.30.

[81 FR 60223, Aug. 31, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§1271.23 How is a waiver from the electronic format requirements requested?

(a) You may request a waiver from the requirement in §1271.22 that information must be provided to FDA in electronic format. Submission of a request for waiver does not excuse timely compliance with the registration and listing requirements. FDA will grant a waiver request if FDA determines that the use of electronic means for submission of registration and listing information is not reasonable for the registrant making the waiver request.

(b) Waiver requests under this section must be submitted in writing and must include the specific reasons why electronic submission is not reasonable for the registrant and a U.S. telephone number and mailing address where FDA can contact the registrant. Waiver requests may be sent to the Center for **Biologics** Evaluation and Research (CBER), Document Control Center (see addresses in §600.2 of this chapter).

(c) If FDA grants the waiver request, FDA may limit its duration and will specify terms of the waiver and provide information on how to submit establishment registration, listings, other information, and updates, as applicable.

[81 FR 60224, Aug. 31, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§1271.25 What information is required for establishment registration and HCT/P listing?

(a) Your establishment registration must include:

- (1) The legal name(s) of the establishment;
- (2) Each physical location, including the street address, telephone number, email address, and the postal service ZIP code of the establishment;
- (3) The name, address, telephone number, email address, and title of the reporting official;
- (4) A dated signature by the reporting official affirming that all information contained in the establishment registration and HCT/P listing form is true and accurate, to the best of his or her knowledge.
- (5) Each foreign establishment must also submit the name, address, telephone number, and email address of each importer that is known to the establishment, and the name of each person who imports or offers for import such HCT/P to the United States for purposes of importation; and
- (6) Each foreign establishment must also submit the name, address, telephone number, and email address of its United States agent.
 - (i) The United States agent must reside or maintain a place of business in the United States.
 - (ii) Upon request from FDA, the United States agent must assist FDA in communications with the foreign establishment, respond to questions concerning the foreign establishment's products that are imported or offered for import into the United States, and assist FDA in scheduling inspections of the foreign establishment. If the Agency is unable to contact the foreign establishment directly or expeditiously, FDA may provide information or documents to the United States agent, and such an action is equivalent to providing the same information or documents to the foreign establishment.

(iii) The foreign establishment or the United States agent must report changes in the United States agent's name, address, telephone number, or email address to FDA within 30 calendar days of the change.

(b) Your HCT/P listing must include all HCT/P's (including the established name and the proprietary name) that you recover, process, store, label, package, distribute, or for which you perform donor screening or testing. You must also state whether each HCT/P meets the criteria set out in §1271.10.

(c) Your HCT/P listing update must include:

(1) A list of each HCT/P that you have begun recovering, processing, storing, labeling, packaging, distributing, or for which you have begun donor screening or testing, that has not been included in any list previously submitted. You must provide all of the information required by §1271.25(b) for each new HCT/P.

(2) A list of each HCT/P formerly listed in accordance with §1271.21(a) for which you have discontinued recovery, processing, storage, labeling, packaging, distribution, or donor screening or testing, including for each HCT/P so listed, the identity by established name and proprietary name, and the date of discontinuance. We request but do not require that you include the reason for discontinuance with this information.

(3) A list of each HCT/P for which a notice of discontinuance was submitted under paragraph (c)(2) of this section and for which you have resumed recovery, processing, storage, labeling, packaging, distribution, or donor screening or testing, including the identity by established name and proprietary name, the date of resumption, and any other information required by §1271.25(b) not previously submitted.

(4) Any material change in any information previously submitted. Material changes include any change in registration and listing information, submitted, such as whether the HCT/P meets the criteria set out in §1271.10.

(d) If your HCT/P is described under §1271.20 and is regulated under a BLA, you must submit the information required under part 207 of this chapter using the procedures under subpart E of part 207.

[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 81 FR 60224, Aug. 31, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§1271.26 When must I amend my establishment registration?

If the ownership or location of your establishment changes, or if there is a change in the United States agent's name, address, telephone number, or email address, you must submit an amendment to registration within 30 calendar days of the change.

[81 FR 60224, Aug. 31, 2017]

[↑ Back to Top](#)

§1271.27 Will FDA assign me a registration number?

(a) FDA will assign each location a permanent registration number.

(b) FDA acceptance of an establishment registration and HCT/P listing form does not constitute a determination that an establishment is in compliance with applicable rules and regulations or that the HCT/P is licensed or approved by FDA.

[↑ Back to Top](#)

§1271.37 Will establishment registrations and HCT/P listings be available for inspection, and how do I request information on registrations and listings?

(a) Any registration on Form FDA 3356 filed in paper or electronic format by each establishment will be available for public inspection through the Center for **Biologics** Evaluation and Research Human Cell and Tissue Establishment Registration—Public Query Web site by using the CBER electronic Web-based application or by going in person to the Food and Drug Administration, Division of Dockets Management Public Reading Room (see address in §20.120(a) of this chapter). The following information submitted under the HCT/P requirements is illustrative of the type of information that will be available for public disclosure when it is compiled:

(1) A list of all HCT/P's;

(2) A list of all HCT/P's manufactured by each establishment;

(3) A list of all HCT/P's discontinued; and

(4) All data or information that has already become a matter of public record.

(b) You should direct your other requests for information regarding HCT/P establishment registrations and HCT/P listings to the Food and Drug Administration, Center for **Biologics** Evaluation and Research, Office of Communication, Outreach and Development, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3103, Silver Spring, MD 20993-0002.

[80 FR 18094, Apr. 3, 2015]

[↑ Back to Top](#)

Subpart C—Donor Eligibility

SOURCE: 69 FR 29830, May 25, 2004, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§1271.45 What requirements does this subpart contain?

(a) *General.* This subpart sets out requirements for determining donor eligibility, including donor screening and testing. The requirements contained in this subpart are a component of current good tissue practice (CGTP) requirements. Other CGTP requirements are set out in subpart D of this part.

(b) *Donor-eligibility determination required.* A donor-eligibility determination, based on donor screening and testing for relevant communicable disease agents and diseases, is required for all donors of cells or tissue used in HCT/Ps, except as provided under §1271.90. In the case of an embryo or of cells derived from an embryo, a donor-eligibility determination is required for both the oocyte donor and the semen donor.

(c) *Prohibition on use.* An HCT/P must not be implanted, transplanted, infused, or transferred until the donor has been determined to be eligible, except as provided under §§1271.60(d), 1271.65(b), and 1271.90 of this subpart.

(d) *Applicability of requirements.* If you are an establishment that performs any function described in this subpart, you must comply with the requirements contained in this subpart that are applicable to that function.

[69 FR 29830, May 25, 2004, as amended at 69 FR 68681, Nov. 24, 2004]

[↑ Back to Top](#)

§1271.47 What procedures must I establish and maintain?

(a) *General.* You must establish and maintain procedures for all steps that you perform in testing, screening, determining donor eligibility, and complying with all other requirements of this subpart. Establish and maintain means define, document (in writing or electronically), and implement; then follow, review, and as needed, revise on an ongoing basis. You must design these procedures to ensure compliance with the requirements of this subpart.

(b) *Review and approval.* Before implementation, a responsible person must review and approve all procedures.

(c) *Availability.* Procedures must be readily available to the personnel in the area where the operations to which they relate are performed, or in a nearby area if such availability is impractical.

(d) *Departures from procedures.* You must record and justify any departure from a procedure relevant to preventing risks of communicable disease transmission at the time of its occurrence. You must not make available for distribution any HCT/P from a donor whose eligibility is determined under such a departure unless a responsible person has determined that the departure does not increase the risks of communicable disease transmission through the use of the HCT/P.

(e) *Standard procedures.* You may adopt current standard procedures, such as those in a technical manual prepared by another organization, provided that you have verified that the procedures are consistent with and at least as stringent as the requirements of this part and appropriate for your operations.

[↑ Back to Top](#)

§1271.50 How do I determine whether a donor is eligible?

(a) *Determination based on screening and testing.* If you are the establishment responsible for making the donor-eligibility determination, you must determine whether a donor is eligible based upon the results of donor screening in accordance with §1271.75 and donor testing in accordance with §§1271.80 and 1271.85. A responsible person, as defined in §1271.3(t), must determine and document the eligibility of a cell or tissue donor.

(b) *Eligible donor.* A donor is eligible under these provisions only if:

(1) Donor screening in accordance with §1271.75 indicates that the donor:

- (i) Is free from risk factors for, and clinical evidence of, infection due to relevant communicable disease agents and diseases; and
- (ii) Is free from communicable disease risks associated with xenotransplantation; and

(2) The results of donor testing for relevant communicable disease agents in accordance with §§1271.80 and 1271.85 are negative or nonreactive, except as provided in §1271.80(d)(1).

[↑ Back to Top](#)

§1271.55 What records must accompany an HCT/P after the donor-eligibility determination is complete; and what records must I retain?

(a) *Accompanying records.* Once a donor-eligibility determination has been made, the following must accompany the HCT/P at all times:

(1) A distinct identification code affixed to the HCT/P container, e.g., alphanumeric, that relates the HCT/P to the donor and to all records pertaining to the HCT/P and, except in the case of autologous donations, directed reproductive donations, or donations made by first-degree or second-degree blood relatives, does not include an individual's name, social security number, or medical record number;

(2) A statement whether, based on the results of screening and testing, the donor has been determined to be eligible or ineligible; and

(3) A summary of the records used to make the donor-eligibility determination.

(b) *Summary of records.* The summary of records required by paragraph (a)(3) of this section must contain the following information:

(1) A statement that the communicable disease testing was performed by a laboratory:

(i) Certified to perform such testing on human specimens under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (42 U.S.C. 263a) and 42 CFR part 493; or

(ii) That has met equivalent requirements as determined by the Centers for Medicare and Medicaid Services in accordance with those provisions;

(2) A listing and interpretation of the results of all communicable disease tests performed;

(3) The name and address of the establishment that made the donor-eligibility determination; and

(4) In the case of an HCT/P from a donor who is ineligible based on screening and released under paragraph (b) of §1271.65, a statement noting the reason(s) for the determination of ineligibility.

(c) *Deletion of personal information.* The accompanying records required by this section must not contain the donor's name or other personal information that might identify the donor.

(d) *Record retention requirements.* (1) You must maintain documentation of:

(i) Results and interpretation of all testing for relevant communicable disease agents in compliance with §§1271.80 and 1271.85, as well as the name and address of the testing laboratory or laboratories;

(ii) Results and interpretation of all donor screening for communicable diseases in compliance with §1271.75; and

(iii) The donor-eligibility determination, including the name of the responsible person who made the determination and the date of the determination.

(2) All records must be accurate, indelible, and legible. Information on the identity and relevant medical records of the donor, as defined in §1271.3(s), must be in English or, if in another language, must be retained and translated to English and accompanied by a statement of authenticity by the translator that specifically identifies the translated document.

(3) You must retain required records and make them available for authorized inspection by or upon request from FDA. Records that can be readily retrieved from another location by electronic means are considered "retained."

(4) You must retain the records pertaining to a particular HCT/P at least 10 years after the date of its administration, or if the date of administration is not known, then at least 10 years after the date of the HCT/P's distribution, disposition, or

expiration, whichever is latest.

[69 FR 29830, May 25, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005]

[↑ Back to Top](#)

§1271.60 What quarantine and other requirements apply before the donor-eligibility determination is complete?

(a) *Quarantine.* You must keep an HCT/P in quarantine, as defined in §1271.3(q), until completion of the donor-eligibility determination required by §1271.50. You must quarantine semen from anonymous donors until the retesting required under §1271.85(d) is complete.

(b) *Identification of HCT/Ps in quarantine.* You must clearly identify as quarantined an HCT/P that is in quarantine pending completion of a donor-eligibility determination. The quarantined HCT/P must be easily distinguishable from HCT/Ps that are available for release and distribution.

(c) *Shipping of HCT/Ps in quarantine.* If you ship an HCT/P before completion of the donor-eligibility determination, you must keep it in quarantine during shipment. The HCT/P must be accompanied by records:

(1) Identifying the donor (e.g., by a distinct identification code affixed to the HCT/P container);

(2) Stating that the donor-eligibility determination has not been completed; and

(3) Stating that the product must not be implanted, transplanted, infused, or transferred until completion of the donor-eligibility determination, except under the terms of paragraph (d) of this section.

(d) *Use in cases of urgent medical need.* (1) This subpart C does not prohibit the implantation, transplantation, infusion, or transfer of an HCT/P from a donor for whom the donor-eligibility determination is not complete if there is a documented urgent medical need for the HCT/P, as defined in §1271.3(u).

(2) If you make an HCT/P available for use under the provisions of paragraph (d)(1) of this section, you must prominently label it “NOT EVALUATED FOR INFECTIOUS SUBSTANCES,” and “WARNING: Advise patient of communicable disease risks.” The following information must accompany the HCT/P:

(i) The results of any donor screening required under §1271.75 that has been completed;

(ii) The results of any testing required under §1271.80 or 1271.85 that has been completed; and

(iii) A list of any screening or testing required under §1271.75, 1271.80 or 1271.85 that has not yet been completed.

(3) If you are the establishment that manufactured an HCT/P used under the provisions of paragraph (d)(1) of this section, you must document that you notified the physician using the HCT/P that the testing and screening were not complete.

(4) In the case of an HCT/P used for an urgent medical need under the provisions of paragraph (d)(1) of this section, you must complete the donor-eligibility determination during or after the use of the HCT/P, and you must inform the physician of the results of the determination.

[↑ Back to Top](#)

§1271.65 How do I store an HCT/P from a donor determined to be ineligible, and what uses of the HCT/P are not prohibited?

(a) *Storage.* If you are the establishment that stores the HCT/P, you must store or identify HCT/Ps from donors who have been determined to be ineligible in a physically separate area clearly identified for such use, or follow other procedures, such as automated designation, that are adequate to prevent improper release until destruction or other disposition of the HCT/P in accordance with paragraph (b) or (c) of this section.

(b) *Limited uses of HCT/P from ineligible donor.* (1) An HCT/P from a donor who has been determined to be ineligible, based on the results of required testing and/or screening, is not prohibited by subpart C of this part from use for implantation, transplantation, infusion, or transfer under the following circumstances:

(i) The HCT/P is for allogeneic use in a first-degree or second-degree blood relative;

(ii) The HCT/P consists of reproductive cells or tissue from a directed reproductive donor, as defined in §1271.3(l); or

(iii) There is a documented urgent medical need as defined in §1271.3(u).

(2) You must prominently label an HCT/P made available for use under the provisions of paragraph (b)(1) of this section with the Biohazard legend shown in §1271.3(h) with the statement “WARNING: Advise patient of communicable disease risks,” and, in the case of reactive test results, “WARNING: Reactive test results for (name of disease agent or disease).” The HCT/P must be accompanied by the records required under §1271.55.

(3) If you are the establishment that manufactured an HCT/P used under the provisions of paragraph (b)(1) of this section, you must document that you notified the physician using the HCT/P of the results of testing and screening.

(c) *Nonclinical use.* You may make available for nonclinical purposes an HCT/P from a donor who has been determined to be ineligible, based on the results of required testing and/or screening, provided that it is labeled:

- (1) “For Nonclinical Use Only” and
- (2) With the Biohazard legend shown in §1271.3(h).

[↑ Back to Top](#)

§1271.75 How do I screen a donor?

(a) *All donors.* Except as provided under §1271.90, if you are the establishment that performs donor screening, you must screen a donor of cells or tissue by reviewing the donor’s relevant medical records for:

- (1) Risk factors for, and clinical evidence of, relevant communicable disease agents and diseases, including:
 - (i) Human immunodeficiency virus;
 - (ii) Hepatitis B virus;
 - (iii) Hepatitis C virus;
 - (iv) Human transmissible spongiform encephalopathy, including Creutzfeldt-Jakob disease;
 - (v) *Treponema pallidum*; and
- (2) Communicable disease risks associated with xenotransplantation.

(b) *Donors of viable, leukocyte-rich cells or tissue.* In addition to the relevant communicable disease agents and diseases for which screening is required under paragraph (a) of this section, and except as provided under §1271.90, you must screen the donor of viable, leukocyte-rich cells or tissue by reviewing the donor’s relevant medical records for risk factors for and clinical evidence of relevant cell-associated communicable disease agents and diseases, including Human T-lymphotropic virus.

(c) *Donors of reproductive cells or tissue.* In addition to the relevant communicable disease agents and diseases for which screening is required under paragraphs (a) and (b) of this section, as applicable, and except as provided under §1271.90, you must screen the donor of reproductive cells or tissue by reviewing the donor’s relevant medical records for risk factors for and clinical evidence of infection due to relevant communicable diseases of the genitourinary tract. Such screening must include screening for the communicable disease agents listed in paragraphs (c)(1) and (c)(2) of this section. However, if the reproductive cells or tissues are recovered by a method that ensures freedom from contamination of the cells or tissue by infectious disease organisms that may be present in the genitourinary tract, then screening for the communicable disease agents listed in paragraphs (c)(1) and (c)(2) of this section is not required. Communicable disease agents of the genitourinary tract for which you must screen include:

- (1) *Chlamydia trachomatis*; and
- (2) *Neisseria gonorrhoea*.

(d) *Ineligible donors.* You must determine ineligible a donor who is identified as having either of the following:

- (1) A risk factor for or clinical evidence of any of the relevant communicable disease agents or diseases for which screening is required under paragraphs (a)(1), (b), or (c) of this section; or
- (2) Any communicable disease risk associated with xenotransplantation.

(e) *Abbreviated procedure for repeat donors.* If you have performed a complete donor screening procedure on a living donor within the previous 6 months, you may use an abbreviated donor screening procedure on repeat donations. The abbreviated procedure must determine and document any changes in the donor’s medical history since the previous donation that would make the donor ineligible, including relevant social behavior.

[66 FR 5466, Jan. 19, 2001, as amended at 71 FR 14798, Mar. 24, 2006]

[↑ Back to Top](#)

§1271.80 What are the general requirements for donor testing?

(a) *Testing for relevant communicable diseases is required.* To adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable diseases, and except as provided under §1271.90, if you are the establishment that performs donor testing, you must test a donor specimen for evidence of infection due to communicable disease agents in accordance with paragraph (c) of this section. You must test for those communicable disease agents specified in §1271.85. In the case of a donor 1 month of age or younger, you must test a specimen from the birth mother instead of a specimen from the donor.

(b) *Timing of specimen collection.* You must collect the donor specimen for testing at the time of recovery of cells or tissue from the donor; or up to 7 days before or after recovery, except:

(1) For donors of peripheral blood stem/progenitor cells, bone marrow (if not excepted under §1271.3(d)(4)), or oocytes, you may collect the donor specimen for testing up to 30 days before recovery; or

(2) In the case of a repeat semen donor from whom a specimen has already been collected and tested, and for whom retesting is required under §1271.85(d), you are not required to collect a donor specimen at the time of each donation.

(c) *Tests.* You must test using appropriate FDA-licensed, approved, or cleared donor screening tests, in accordance with the manufacturer's instructions, to adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable disease agents or diseases; however, until such time as appropriate FDA-licensed, approved, or cleared donor screening tests for *Chlamydia trachomatis* and for *Neisseria gonorrhoea* are available, you must use FDA-licensed, approved, or cleared tests labeled for the detection of those organisms in an asymptomatic, low-prevalence population. You must use a test specifically labeled for cadaveric specimens instead of a more generally labeled test when applicable and when available. Required testing under this section must be performed by a laboratory that either is certified to perform such testing on human specimens under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (42 U.S.C. 263a) and 42 CFR part 493, or has met equivalent requirements as determined by the Centers for Medicare and Medicaid Services.

(d) *Ineligible donors.* You must determine the following donors to be ineligible:

(1) A donor whose specimen tests reactive on a screening test for a communicable disease agent in accordance with §1271.85, except for a donor whose specimen tests reactive on a non-treponemal screening test for syphilis and negative on a specific treponemal confirmatory test;

(2)(i) A donor in whom plasma dilution sufficient to affect the results of communicable disease testing is suspected, unless:

(A) You test a specimen taken from the donor before transfusion or infusion and up to 7 days before recovery of cells or tissue; or

(B) You use an appropriate algorithm designed to evaluate volumes administered in the 48 hours before specimen collection, and the algorithm shows that plasma dilution sufficient to affect the results of communicable disease testing has not occurred.

(ii) Clinical situations in which you must suspect plasma dilution sufficient to affect the results of communicable disease testing include but are not limited to the following:

(A) Blood loss is known or suspected in a donor over 12 years of age, and the donor has received a transfusion or infusion of any of the following, alone or in combination:

(1) More than 2,000 milliliters (mL) of blood (e.g., whole blood, red blood cells) or colloids within 48 hours before death or specimen collection, whichever occurred earlier, or

(2) More than 2,000 mL of crystalloids within 1 hour before death or specimen collection, whichever occurred earlier.

(B) Regardless of the presence or absence of blood loss, the donor is 12 years of age or younger and has received a transfusion or infusion of any amount of any of the following, alone or in combination:

(1) Blood (e.g., whole blood, red blood cells) or colloids within 48 hours before death or specimen collection, whichever occurred earlier, or

(2) Crystalloids within 1 hour before death or specimen collection, whichever occurred earlier.

[69 FR 29830, May 25, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005]

[↑ Back to Top](#)

§1271.85 What donor testing is required for different types of cells and tissues?

(a) *All donors.* To adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable diseases, and except as provided under §1271.90, you must test a specimen from the donor of cells or tissue, whether viable or nonviable, for evidence of infection due to relevant communicable disease agents, including:

- (1) Human immunodeficiency virus, type 1;
- (2) Human immunodeficiency virus, type 2;
- (3) Hepatitis B virus;
- (4) Hepatitis C virus; and
- (5) *Treponema pallidum*.

(b) *Donors of viable, leukocyte-rich cells or tissue.* In addition to the relevant communicable disease agents for which testing is required under paragraph (a) of this section, and except as provided under §1271.90,

(1) You must test a specimen from the donor of viable, leukocyte-rich cells or tissue to adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant cell-associated communicable diseases, including:

- (i) Human T-lymphotropic virus, type I; and
- (ii) Human T-lymphotropic virus, type II.

(2) You must test a specimen from the donor of viable, leukocyte-rich cells or tissue for evidence of infection due to cytomegalovirus (CMV), to adequately and appropriately reduce the risk of transmission. You must establish and maintain a standard operating procedure governing the release of an HCT/P from a donor whose specimen tests reactive for CMV.

(c) *Donors of reproductive cells or tissue.* In addition to the communicable disease agents for which testing is required under paragraphs (a) and (b) of this section, as applicable, and except as provided under §1271.90, you must test a specimen from the donor of reproductive cells or tissue to adequately and appropriately reduce the risk of transmission of relevant communicable disease agents of the genitourinary tract. Such testing must include testing for the communicable disease agents listed in paragraphs (c)(1) and (c)(2) of this section. However, if the reproductive cells or tissues are recovered by a method that ensures freedom from contamination of the cells or tissue by infectious disease organisms that may be present in the genitourinary tract, then testing for the communicable disease agents listed in paragraphs (c)(1) and (c)(2) of this section is not required. Communicable disease agents of the genitourinary tract for which you must test include:

- (1) *Chlamydia trachomatis*; and
- (2) *Neisseria gonorrhoea*.

(d) *Retesting anonymous semen donors.* Except as provided under §1271.90 and except for directed reproductive donors as defined in §1271.3(l), at least 6 months after the date of donation of semen from anonymous donors, you must collect a new specimen from the donor and test it for evidence of infection due to the communicable disease agents for which testing is required under paragraphs (a), (b), and (c) of this section.

(e) *Dura mater.* For donors of dura mater, you must perform an adequate assessment designed to detect evidence of transmissible spongiform encephalopathy.

[↑ Back to Top](#)

§1271.90 Are there other exceptions and what labeling requirements apply?

(a) *Donor-eligibility determination not required.* You are not required to make a donor-eligibility determination under §1271.50 or to perform donor screening or testing under §§1271.75, 1271.80 and 1271.85 for:

- (1) Cells and tissues for autologous use; or
- (2) Reproductive cells or tissue donated by a sexually intimate partner of the recipient for reproductive use; or
- (3) Cryopreserved cells or tissue for reproductive use, other than embryos, originally excepted under paragraphs (a)(1) or (a)(2) of this section at the time of donation, that are subsequently intended for directed donation, provided that:
 - (i) Additional donations are unavailable, for example, due to the infertility or health of a donor of the cryopreserved

reproductive cells or tissue; and

(ii) Appropriate measures are taken to screen and test the donor(s) before transfer to the recipient.

(4) A cryopreserved embryo, originally excepted under paragraph (a)(2) of this section at the time of recovery or cryopreservation, that is subsequently intended for directed or anonymous donation. When possible, appropriate measures should be taken to screen and test the semen and oocyte donors before transfer of the embryo to the recipient.

(b) *Exceptions for reproductive use.* An embryo originally intended for reproductive use for a specific individual or couple that is subsequently intended for directed or anonymous donation for reproductive use is excepted from the prohibition on use under §1271.45(c) even when the applicable donor eligibility requirements under subpart C of this part are not met. Nothing in this paragraph creates an exception for deficiencies that occurred in making the donor eligibility determination for either the oocyte donor or the semen donor as required under §1271.45(b), or for deficiencies in performing donor screening or testing, as required under §§1271.75, 1271.80, and 1271.85.

(c) *Required labeling.* As applicable, you must prominently label an HCT/P described in paragraphs (a) and (b) of this section as follows:

(1) “FOR AUTOLOGOUS USE ONLY,” if it is stored for autologous use.

(2) “NOT EVALUATED FOR INFECTIOUS SUBSTANCES,” unless you have performed all otherwise applicable screening and testing under §§1271.75, 1271.80, and 1271.85. This paragraph does not apply to reproductive cells or tissue labeled in accordance with paragraph (c)(6) of this section.

(3) Unless the HCT/P is for autologous use only, “WARNING: Advise recipient of communicable disease risks,”

(i) When the donor-eligibility determination under §1271.50(a) is not performed or is not completed; or

(ii) If the results of any screening or testing performed indicate:

(A) The presence of relevant communicable disease agents and/or

(B) Risk factors for or clinical evidence of relevant communicable disease agents or diseases.

(4) With the Biohazard legend shown in §1271.3(h), if the results of any screening or testing performed indicate:

(i) The presence of relevant communicable disease agents and/or

(ii) Risk factors for or clinical evidence of relevant communicable disease agents or diseases.

(5) “WARNING: Reactive test results for (name of disease agent or disease),” in the case of reactive test results.

(6) “Advise recipient that screening and testing of the donor(s) were not performed at the time of recovery or cryopreservation of the reproductive cells or tissue, but have been performed subsequently,” for paragraphs (a)(3) or (a)(4) of this section.

[69 FR 29830, May 25, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005; 81 FR 40517, June 22, 2016]

[↑ Back to Top](#)

Subpart D—Current Good Tissue Practice

SOURCE: 69 FR 68681, Nov. 24, 2004, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§1271.145 Prevention of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

You must recover, process, store, label, package, and distribute HCT/Ps, and screen and test cell and tissue donors, in a way that prevents the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

[↑ Back to Top](#)

§1271.150 Current good tissue practice requirements.

(a) *General.* This subpart D and subpart C of this part set forth current good tissue practice (CGTP) requirements. You must follow CGTP requirements to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases by HCT/Ps (e.g., by ensuring that the HCT/Ps do not contain communicable disease agents, that they are not contaminated, and that

they do not become contaminated during manufacturing). Communicable diseases include, but are not limited to, those transmitted by viruses, bacteria, fungi, parasites, and transmissible spongiform encephalopathy agents. CGTP requirements govern the methods used in, and the facilities and controls used for, the manufacture of HCT/Ps, including but not limited to all steps in recovery, donor screening, donor testing, processing, storage, labeling, packaging, and distribution. The CGTP provisions specifically governing determinations of donor eligibility, including donor screening and testing, are set out separately in subpart C of this part.

(b) *Core CGTP requirements.* The following are core CGTP requirements:

- (1) Requirements relating to facilities in §1271.190(a) and (b);
- (2) Requirements relating to environmental control in §1271.195(a);
- (3) Requirements relating to equipment in §1271.200(a);
- (4) Requirements relating to supplies and reagents in §1271.210(a) and (b);
- (5) Requirements relating to recovery in §1271.215;
- (6) Requirements relating to processing and process controls in §1271.220;
- (7) Requirements relating to labeling controls in §1271.250(a) and (b);
- (8) Requirements relating to storage in §1271.260 (a) through (d);
- (9) Requirements relating to receipt, predistribution shipment, and distribution of an HCT/P in §1271.265(a) through (d); and
- (10) Requirements relating to donor eligibility determinations, donor screening, and donor testing in §§1271.50, 1271.75, 1271.80, and 1271.85.

(c) *Compliance with applicable requirements—(1) Manufacturing arrangements* (i) If you are an establishment that engages in only some operations subject to the regulations in this subpart and subpart C of this part, and not others, then you need only comply with those requirements applicable to the operations that you perform.

(ii) If you engage another establishment (e.g., a laboratory to perform communicable disease testing, or an irradiation facility to perform terminal sterilization), under a contract, agreement, or other arrangement, to perform any step in manufacture for you, that establishment is responsible for complying with requirements applicable to that manufacturing step.

(iii) Before entering into a contract, agreement, or other arrangement with another establishment to perform any step in manufacture for you, you must ensure that the establishment complies with applicable CGTP requirements. If, during the course of this contract, agreement, or other arrangement, you become aware of information suggesting that the establishment may no longer be in compliance with such requirements, you must take reasonable steps to ensure the establishment complies with those requirements. If you determine that the establishment is not in compliance with those requirements, you must terminate your contract, agreement, or other arrangement with the establishment.

(2) If you are the establishment that determines that an HCT/P meets all release criteria and makes the HCT/P available for distribution, whether or not you are the actual distributor, you are responsible for reviewing manufacturing and tracking records to determine that the HCT/P has been manufactured and tracked in compliance with the requirements of this subpart and subpart C of this part and any other applicable requirements.

(3) With the exception of §§1271.150(c) and 1271.155 of this subpart, the regulations in this subpart are not being implemented for reproductive HCT/Ps described in §1271.10 and regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, or for the establishments that manufacture them.

(d) *Compliance with parts 210, 211, and 820 of this chapter.* With respect to HCT/Ps that are drugs (subject to review under an application submitted under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act or under a biological product license application under section 351 of the Public Health Service Act) or that are devices (subject to premarket review or notification under the device provisions of the act or under a biological product license application under section 351 of the Public Health Service Act), the procedures contained in this subpart and in subpart C of this part and the current good manufacturing practice regulations in parts 210 and 211 of this chapter and the quality system regulations in part 820 of this chapter supplement, and do not supersede, each other unless the regulations explicitly provide otherwise. In the event that a regulation in part 1271 of this chapter is in conflict with a requirement in parts 210, 211, or 820 of this chapter, the regulations more specifically applicable to the product in question will supersede the more general.

(e) *Where appropriate.* When a requirement is qualified by “where appropriate,” it is deemed to be “appropriate” unless

you can document justification otherwise. A requirement is “appropriate” if nonimplementation of the requirement could reasonably be expected to result in the HCT/P not meeting its specified requirements related to prevention of introduction, transmission, or spread of communicable diseases, or in your inability to carry out any necessary corrective action.

[↑ Back to Top](#)

§1271.155 Exemptions and alternatives.

(a) *General.* You may request an exemption from or alternative to any requirement in subpart C or D of this part.

(b) *Request for exemption or alternative.* Submit your request under this section to the Director of the appropriate Center (the Director), e.g., the Center for **Biologics** Evaluation and Research or the Center for Devices and Radiological Health. The request must be accompanied by supporting documentation, including all relevant valid scientific data, and must contain either:

- (1) Information justifying the requested exemption from the requirement, or
- (2) A description of a proposed alternative method of meeting the requirement.

(c) *Criteria for granting an exemption or alternative.* The Director may grant an exemption or alternative if he or she finds that such action is consistent with the goals of protecting the public health and/or preventing the introduction, transmission, or spread of communicable diseases and that:

- (1) The information submitted justifies an exemption; or
- (2) The proposed alternative satisfies the purpose of the requirement.

(d) *Form of request.* You must ordinarily make your request for an exemption or alternative in writing (hard copy or electronically). However, if circumstances make it difficult (e.g., there is inadequate time) to submit your request in writing, you may make the request orally, and the Director may orally grant an exemption or alternative. You must follow your oral request with an immediate written request, to which the Director will respond in writing.

(e) *Operation under exemption or alternative.* You must not begin operating under the terms of a requested exemption or alternative until the exemption or alternative has been granted. You may apply for an extension of an exemption or alternative beyond its expiration date, if any.

(f) *Documentation.* If you operate under the terms of an exemption or alternative, you must maintain documentation of:

- (1) FDA's grant of the exemption or alternative, and
- (2) The date on which you began operating under the terms of the exemption or alternative.

(g) *Issuance of an exemption or alternative by the Director.* In a public health emergency, the Director may issue an exemption from, or alternative to, any requirement in part 1271. The Director may issue an exemption or alternative under this section if the exemption or alternative is necessary to assure that certain HCT/Ps will be available in a specified location to respond to an unanticipated immediate need for those HCT/Ps.

[↑ Back to Top](#)

§1271.160 Establishment and maintenance of a quality program.

(a) *General.* If you are an establishment that performs any step in the manufacture of HCT/Ps, you must establish and maintain a quality program intended to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases through the manufacture and use of HCT/Ps. The quality program must be appropriate for the specific HCT/Ps manufactured and the manufacturing steps performed. The quality program must address all core CGTP requirements listed in §1271.150(b).

(b) *Functions.* Functions of the quality program must include:

(1) Establishing and maintaining appropriate procedures relating to core CGTP requirements, and ensuring compliance with the requirements of §1271.180 with respect to such procedures, including review, approval, and revision;

(2) Ensuring that procedures exist for receiving, investigating, evaluating, and documenting information relating to core CGTP requirements, including complaints, and for sharing any information pertaining to the possible contamination of the HCT/P or the potential for transmission of a communicable disease by the HCT/P with the following:

- (i) Other establishments that are known to have recovered HCT/Ps from the same donor;
- (ii) Other establishments that are known to have performed manufacturing steps with respect to the same HCT/P; and

(iii) Relating to consignees, in the case of such information received after the HCT/P is made available for distribution, shipped to the consignee, or administered to the recipient, procedures must include provisions for assessing risk and appropriate followup, and evaluating the effect this information has on the HCT/P and for the notification of all entities to whom the affected HCT/P was distributed, the quarantine and recall of the HCT/P, and/or reporting to FDA, as necessary.

(3) Ensuring that appropriate corrective actions relating to core CGTP requirements, including reaudits of deficiencies, are taken and documented, as necessary. You must verify corrective actions to ensure that such actions are effective and are in compliance with CGTP. Where appropriate, corrective actions must include both short-term action to address the immediate problem and long-term action to prevent the problem's recurrence. Documentation of corrective actions must include, where appropriate:

(i) Identification of the HCT/P affected and a description of its disposition;

(ii) The nature of the problem requiring corrective action;

(iii) A description of the corrective action taken; and

(iv) The date(s) of the corrective action.

(4) Ensuring the proper training and education of personnel involved in activities related to core CGTP requirements;

(5) Establishing and maintaining appropriate monitoring systems as necessary to comply with the requirements of this subpart (e.g., environmental monitoring);

(6) Investigating and documenting HCT/P deviations and trends of HCT/P deviations relating to core CGTP requirements and making reports if required under §1271.350(b) or other applicable regulations. Each investigation must include a review and evaluation of the HCT/P deviation, the efforts made to determine the cause, and the implementation of corrective action(s) to address the HCT/P deviation and prevent recurrence.

(c) *Audits.* You must periodically perform for management review a quality audit, as defined in §1271.3(gg), of activities related to core CGTP requirements.

(d) *Computers.* You must validate the performance of computer software for the intended use, and the performance of any changes to that software for the intended use, if you rely upon the software to comply with core CGTP requirements and if the software either is custom software or is commercially available software that has been customized or programmed (including software programmed to perform a user defined calculation or table) to perform a function related to core CGTP requirements. You must verify the performance of all other software for the intended use if you rely upon it to comply with core CGTP requirements. You must approve and document these activities and results before implementation.

[↑ Back to Top](#)

§1271.170 Personnel.

(a) *General.* You must have personnel sufficient to ensure compliance with the requirements of this part.

(b) *Competent performance of functions.* You must have personnel with the necessary education, experience, and training to ensure competent performance of their assigned functions. Personnel must perform only those activities for which they are qualified and authorized.

(c) *Training.* You must train all personnel, and retrain as necessary, to perform their assigned responsibilities adequately.

[↑ Back to Top](#)

§1271.180 Procedures.

(a) *General.* You must establish and maintain procedures appropriate to meet core CGTP requirements for all steps that you perform in the manufacture of HCT/Ps. You must design these procedures to prevent circumstances that increase the risk of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases through the use of HCT/Ps.

(b) *Review and approval.* Before implementation, a responsible person must review and approve these procedures.

(c) *Availability.* These procedures must be readily available to the personnel in the area where the operations to which they relate are performed, or in a nearby area if such availability is impractical.

(d) *Standard procedures.* If you adopt current standard procedures from another organization, you must verify that the procedures meet the requirements of this part and are appropriate for your operations.

[↑ Back to Top](#)

§1271.190 Facilities.

(a) *General.* Any facility used in the manufacture of HCT/Ps must be of suitable size, construction, and location to prevent contamination of HCT/Ps with communicable disease agents and to ensure orderly handling of HCT/Ps without mix-ups. You must maintain the facility in a good state of repair. You must provide lighting, ventilation, plumbing, drainage, and access to sinks and toilets that are adequate to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable disease.

(b) *Facility cleaning and sanitation.* (1) You must maintain any facility used in the manufacture of HCT/Ps in a clean, sanitary, and orderly manner, to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable disease.

(2) You must dispose of sewage, trash, and other refuse in a timely, safe, and sanitary manner.

(c) *Operations.* You must divide a facility used in the manufacture of HCT/Ps into separate or defined areas of adequate size for each operation that takes place in the facility, or you must establish and maintain other control systems to prevent improper labeling, mix-ups, contamination, cross-contamination, and accidental exposure of HCT/Ps to communicable disease agents.

(d) *Procedures and records.* (1) You must establish and maintain procedures for facility cleaning and sanitation for the purpose of preventing the introduction, transmission, or spread of communicable disease. These procedures must assign responsibility for sanitation and must describe in sufficient detail the cleaning methods to be used and the schedule for cleaning the facility.

(2) You must document, and maintain records of, all cleaning and sanitation activities performed to prevent contamination of HCT/Ps. You must retain such records 3 years after their creation.

[↑ Back to Top](#)

§1271.195 Environmental control and monitoring.

(a) *Environmental control.* Where environmental conditions could reasonably be expected to cause contamination or cross-contamination of HCT/Ps or equipment, or accidental exposure of HCT/Ps to communicable disease agents, you must adequately control environmental conditions and provide proper conditions for operations. Where appropriate, you must provide for the following control activities or systems:

(1) Temperature and humidity controls;

(2) Ventilation and air filtration;

(3) Cleaning and disinfecting of rooms and equipment to ensure aseptic processing operations; and

(4) Maintenance of equipment used to control conditions necessary for aseptic processing operations.

(b) *Inspections.* You must inspect each environmental control system periodically to verify that the system, including necessary equipment, is adequate and functioning properly. You must take appropriate corrective action as necessary.

(c) *Environmental monitoring.* You must monitor environmental conditions where environmental conditions could reasonably be expected to cause contamination or cross-contamination of HCT/Ps or equipment, or accidental exposure of HCT/Ps to communicable disease agents. Where appropriate, you must provide environmental monitoring for microorganisms.

(d) *Records.* You must document, and maintain records of, environmental control and monitoring activities.

[↑ Back to Top](#)

§1271.200 Equipment.

(a) *General.* To prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases, equipment used in the manufacture of HCT/Ps must be of appropriate design for its use and must be suitably located and installed to facilitate operations, including cleaning and maintenance. Any automated, mechanical, electronic, or other equipment used for inspection, measuring, or testing in accordance with this part must be capable of producing valid results. You must clean, sanitize, and maintain equipment according to established schedules.

(b) *Procedures and schedules.* You must establish and maintain procedures for cleaning, sanitizing, and maintaining equipment to prevent malfunctions, contamination or cross-contamination, accidental exposure of HCT/Ps to communicable disease agents, and other events that could reasonably be expected to result in the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

(c) *Calibration of equipment.* Where appropriate, you must routinely calibrate according to established procedures and

schedules all automated, mechanical, electronic, or other equipment used for inspection, measuring, and testing in accordance with this part.

(d) *Inspections.* You must routinely inspect equipment for cleanliness, sanitation, and calibration, and to ensure adherence to applicable equipment maintenance schedules.

(e) *Records.* You must document and maintain records of all equipment maintenance, cleaning, sanitizing, calibration, and other activities performed in accordance with this section. You must display records of recent maintenance, cleaning, sanitizing, calibration, and other activities on or near each piece of equipment, or make the records readily available to the individuals responsible for performing these activities and to the personnel using the equipment. You must maintain records of the use of each piece of equipment, including the identification of each HCT/P manufactured with that equipment.

[↑ Back to Top](#)

§1271.210 Supplies and reagents.

(a) *Verification.* You must not use supplies and reagents until they have been verified to meet specifications designed to prevent circumstances that increase the risk of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases. Verification may be accomplished by the establishment that uses the supply or reagent, or by the vendor of the supply or reagent.

(b) *Reagents.* Reagents used in processing and preservation of HCT/Ps must be sterile, where appropriate.

(c) *In-house reagents.* You must validate and/or verify the processes used for production of in-house reagents.

(d) *Records.* You must maintain the following records pertaining to supplies and reagents:

(1) Records of the receipt of each supply or reagent, including the type, quantity, manufacturer, lot number, date of receipt, and expiration date;

(2) Records of the verification of each supply or reagent, including test results or, in the case of vendor verification, a certificate of analysis from the vendor; and

(3) Records of the lot of supply or reagent used in the manufacture of each HCT/P.

[↑ Back to Top](#)

§1271.215 Recovery.

If you are an establishment that recovers HCT/Ps, you must recover each HCT/P in a way that does not cause contamination or cross-contamination during recovery, or otherwise increase the risk of the introduction, transmission, or spread of communicable disease through the use of the HCT/P.

[↑ Back to Top](#)

§1271.220 Processing and process controls.

(a) *General.* If you are an establishment that processes HCT/Ps, you must process each HCT/P in a way that does not cause contamination or cross-contamination during processing, and that prevents the introduction, transmission, or spread of communicable disease through the use of the HCT/P.

(b) *Pooling.* Human cells or tissue from two or more donors must not be pooled (placed in physical contact or mixed in a single receptacle) during manufacturing.

(c) *In-process control and testing.* You must ensure that specified requirements, consistent with paragraph (a) of this section, for in-process controls are met, and that each in-process HCT/P is controlled until the required inspection and tests or other verification activities have been completed, or necessary approvals are received and documented. Sampling of in-process HCT/Ps must be representative of the material to be evaluated.

(d) *Dura mater.* (1) When there is a published validated process that reduces the risk of transmissible spongiform encephalopathy, you must use this process for dura mater (or an equivalent process that you have validated), unless following this process adversely affects the clinical utility of the dura mater.

(2) When you use a published validated process, you must verify such a process in your establishment.

[↑ Back to Top](#)

§1271.225 Process changes.

Any change to a process must be verified or validated in accordance with §1271.230, to ensure that the change does not create an adverse impact elsewhere in the operation, and must be approved before implementation by a responsible person with appropriate knowledge and background. You must communicate approved changes to the appropriate personnel in a timely manner.

[↑ Back to Top](#)

§1271.230 Process validation.

(a) *General.* Where the results of processing described in §1271.220 cannot be fully verified by subsequent inspection and tests, you must validate and approve the process according to established procedures. The validation activities and results must be documented, including the date and signature of the individual(s) approving the validation.

(b) *Written representation.* Any written representation that your processing methods reduce the risk of transmission of communicable disease by an HCT/P, including but not limited to, a representation of sterility or pathogen inactivation of an HCT/P, must be based on a fully verified or validated process.

(c) *Changes.* When changes to a validated process subject to paragraph (a) of this section occur, you must review and evaluate the process and perform revalidation where appropriate. You must document these activities.

[↑ Back to Top](#)

§1271.250 Labeling controls.

(a) *General.* You must establish and maintain procedures to control the labeling of HCT/Ps. You must design these procedures to ensure proper HCT/P identification and to prevent mix-ups.

(b) *Verification.* Procedures must include verification of label accuracy, legibility, and integrity.

(c) *Labeling requirements.* Procedures must ensure that each HCT/P is labeled in accordance with all applicable labeling requirements, including those in §§1271.55, 1271.60, 1271.65, 1271.90, 1271.290, and 1271.370, and that each HCT/P made available for distribution is accompanied by documentation of the donor eligibility determination as required under §1271.55.

[↑ Back to Top](#)

§1271.260 Storage.

(a) *Control of storage areas.* You must control your storage areas and stock rooms to prevent:

- (1) Mix-ups, contamination, and cross-contamination of HCT/Ps, supplies, and reagents, and
- (2) An HCT/P from being improperly made available for distribution.

(b) *Temperature.* You must store HCT/Ps at an appropriate temperature.

(c) *Expiration date.* Where appropriate, you must assign an expiration date to each HCT/P based on the following factors:

- (1) HCT/P type;
- (2) Processing, including the method of preservation;
- (3) Storage conditions; and
- (4) Packaging.

(d) *Corrective action.* You must take and document corrective action whenever proper storage conditions are not met.

(e) *Acceptable temperature limits.* You must establish acceptable temperature limits for storage of HCT/Ps at each step of the manufacturing process to inhibit the growth of infectious agents. You must maintain and record storage temperatures for HCT/Ps. You must periodically review recorded temperatures to ensure that temperatures have been within acceptable limits.

[↑ Back to Top](#)

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

(a) *Receipt.* You must evaluate each incoming HCT/P for the presence and significance of microorganisms and inspect for damage and contamination. You must determine whether to accept, reject, or place in quarantine each incoming HCT/P, based upon pre-established criteria designed to prevent communicable disease transmission.

(b) *Predistribution shipment.* If you ship an HCT/P within your establishment or between establishments (e.g., procurer to processor) and the HCT/P is not available for distribution as described in paragraph (c) of this section, you must first determine and document whether pre-established criteria designed to prevent communicable disease transmission have been met, and you must ship the HCT/P in quarantine.

(c) *Availability for distribution.* (1) Before making an HCT/P available for distribution, you must review manufacturing and tracking records pertaining to the HCT/P, and, on the basis of that record review, you must verify and document that the release criteria have been met. A responsible person must document and date the determination that an HCT/P is available for distribution.

(2) You must not make available for distribution an HCT/P that is in quarantine, is contaminated, is recovered from a donor who has been determined to be ineligible or for whom a donor-eligibility determination has not been completed (except as provided under §§1271.60, 1271.65, and 1271.90), or that otherwise does not meet release criteria designed to prevent communicable disease transmission.

(3) You must not make available for distribution any HCT/P manufactured under a departure from a procedure relevant to preventing risks of communicable disease transmission, unless a responsible person has determined that the departure does not increase the risk of communicable disease through the use of the HCT/P. You must record and justify any departure from a procedure at the time of its occurrence.

(d) *Packaging and shipping.* Packaging and shipping containers must be designed and constructed to protect the HCT/P from contamination. For each type of HCT/P, you must establish appropriate shipping conditions to be maintained during transit.

(e) *Procedures.* You must establish and maintain procedures, including release criteria, for the activities in paragraphs (a) through (d) of this section. You must document these activities. Documentation must include:

- (1) Identification of the HCT/P and the establishment that supplied the HCT/P;
- (2) Activities performed and the results of each activity;
- (3) Date(s) of activity;
- (4) Quantity of HCT/P subject to the activity; and
- (5) Disposition of the HCT/P (e.g., identity of consignee).

(f) *Return to inventory.* You must establish and maintain procedures to determine if an HCT/P that is returned to your establishment is suitable to be returned to inventory.

[↑ Back to Top](#)

§1271.270 Records.

(a) *General.* You must maintain records concurrently with the performance of each step required in this subpart and subpart C of this part. Any requirement in this part that an action be documented involves the creation of a record, which is subject to the requirements of this section. All records must be accurate, indelible, and legible. The records must identify the person performing the work and the dates of the various entries, and must be as detailed as necessary to provide a complete history of the work performed and to relate the records to the particular HCT/P involved.

(b) *Records management system.* You must establish and maintain a records management system relating to core CGTP requirements. Under this system, records pertaining to a particular HCT/P must be maintained in such a way as to facilitate review of the HCT/Ps history before making it available for distribution and, if necessary, subsequent to the HCT/Ps release as part of a followup evaluation or investigation. Records pertinent to the manufacture of HCT/Ps (e.g., labeling and packaging procedures, and equipment logs) must also be maintained and organized under the records management system. If records are maintained in more than one location, then the records management system must be designed to ensure prompt identification, location, and retrieval of all records.

(c) *Methods of retention.* You may maintain records required under this subpart electronically, as original paper records, or as true copies such as photocopies, microfiche, or microfilm. Equipment that is necessary to make the records available and legible, such as computer and reader equipment, must be readily available. Records stored in electronic systems must be backed up.

(d) *Length of retention.* You must retain all records for 10 years after their creation, unless stated otherwise in this part. However, you must retain the records pertaining to a particular HCT/P at least 10 years after the date of its administration, or if the date of administration is not known, then at least 10 years after the date of the HCT/Ps distribution, disposition, or expiration, whichever is latest. You must retain records for archived specimens of dura mater for 10 years after the appropriate disposition of the specimens.

(e) *Contracts and agreements.* You must maintain the name and address and a list of the responsibilities of any establishment that performs a manufacturing step for you. This information must be available during an inspection conducted under §1271.400.

[↑ Back to Top](#)

§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 identification 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]

[↑ Back to Top](#)

§1271.320 Complaint file.

(a) *Procedures.* You must establish and maintain procedures for the review, evaluation, and documentation of complaints as defined in §1271.3(aa), relating to core current good tissue practice (CGTP) requirements, and the investigation of complaints as appropriate.

(b) *Complaint file.* You must maintain a record of complaints that you receive in a file designated for complaints. The complaint file must contain sufficient information about each complaint for proper review and evaluation of the complaint (including the distinct identification code of the HCT/P that is the subject of the complaint) and for determining whether the complaint is an isolated event or represents a trend. You must make the complaint file available for review and copying upon request from FDA.

(c) *Review and evaluation of complaints.* You must review and evaluate each complaint relating to core CGTP requirements to determine if the complaint is related to an HCT/P deviation or to an adverse reaction, and to determine if a report under §1271.350 or another applicable regulation is required. As soon as practical, you must review, evaluate, and investigate each complaint that represents an event required to be reported to FDA, as described in §1271.350. You must review and evaluate a complaint relating to core CGTP requirements that does not represent an event required to be reported to determine whether an investigation is necessary; an investigation may include referring a copy of the complaint to another establishment that performed manufacturing steps pertinent to the complaint. When no investigation is made, you must maintain a record that includes the reason no investigation was made, and the name of the individual(s) responsible for the decision not to investigate.

[↑ Back to Top](#)

Subpart E—Additional Requirements for Establishments Described in §1271.10

SOURCE: 69 FR 68686, Nov. 24, 2004, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§1271.330 Applicability.

The provisions set forth in this subpart are being implemented for nonreproductive HCT/Ps described in §1271.10 and regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, and for the establishments that manufacture those HCT/Ps. HCT/Ps that are drugs or devices regulated under the act, or are biological products regulated under section 351 of the Public Health Service Act, are not subject to the regulations set forth in this subpart.

[↑ Back to Top](#)

§1271.350 Reporting.

(a) *Adverse reaction reports.* (1) You must investigate any adverse reaction involving a communicable disease related to an HCT/P that you made available for distribution. You must report to FDA an adverse reaction involving a communicable disease if it:

- (i) Is fatal;
- (ii) Is life-threatening;
- (iii) Results in permanent impairment of a body function or permanent damage to body structure; or
- (iv) Necessitates medical or surgical intervention, including hospitalization.

(2) You must submit each report on a Form FDA-3500A to the address in paragraph (a)(5) of this section within 15 calendar days of initial receipt of the information.

(3) You must, as soon as practical, investigate all adverse reactions that are the subject of these 15-day reports and must submit followup reports within 15 calendar days of the receipt of new information or as requested by FDA. If additional information is not obtainable, a followup report may be required that describes briefly the steps taken to seek additional information and the reasons why it could not be obtained.

(4) You may obtain copies of the reporting form (FDA-3500A) from the Center for **Biologics** Evaluation and Research (see address in paragraph (a)(5) of this section). Electronic Form FDA-3500A may be obtained at <http://www.fda.gov/medwatch> or at <http://www.hhs.gov/forms>.

(5) You must submit two copies of each report described in this paragraph to the Food and Drug Administration, Center for **Biologics** Evaluation and Research, Document Control Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993-0002. FDA may waive the requirement for the second copy in appropriate circumstances.

(b) *Reports of HCT/P deviations.* (1) You must investigate all HCT/P deviations related to a distributed HCT/P for which you performed a manufacturing step.

(2) You must report any such HCT/P deviation relating to the core CGTP requirements, if the HCT/P deviation occurred in your facility or in a facility that performed a manufacturing step for you under contract, agreement, or other arrangement. Each report must contain a description of the HCT/P deviation, information relevant to the event and the manufacture of the HCT/P involved, and information on all follow-up actions that have been or will be taken in response to the HCT/P deviation (e.g., recalls).

(3) You must report each such HCT/P deviation that relates to a core CGTP requirement on Form FDA 3486 within 45 days of the discovery of the event either electronically using the Center for **Biologics** Evaluation and Research electronic Web-based application or by mail to the Food and Drug Administration, Center for **Biologics** Evaluation and Research, Document Control Center, 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993-0002.

[69 FR 68686, Nov. 24, 2004, as amended at 80 FR 18095, Apr. 3, 2015]

[↑ Back to Top](#)

§1271.370 Labeling.

The following requirements apply in addition to §§1271.55, 1271.60, 1271.65, and 1271.90:

(a) You must label each HCT/P made available for distribution clearly and accurately.

(b) The following information must appear on the HCT/P label:

(1) Distinct identification code affixed to the HCT/P container, and assigned in accordance with §1271.290(c);

(2) Description of the type of HCT/P;

(3) Expiration date, if any; and

(4) Warnings required under §1271.60(d)(2), §1271.65(b)(2), or §1271.90(c), if applicable and physically possible. If it is not physically possible to include these warnings on the label, the warnings must, instead, accompany the HCT/P.

(c) The following information must either appear on the HCT/P label or accompany the HCT/P:

(1) Name and address of the establishment that determines that the HCT/P meets release criteria and makes the HCT/P available for distribution;

(2) Storage temperature;

(3) Other warnings, where appropriate; and

(4) Instructions for use when related to the prevention of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.

[69 FR 68686, Nov. 24, 2004, as amended at 70 FR 29952, May 25, 2005; 81 FR 40518, June 22, 2016]

[↑ Back to Top](#)

Subpart F—Inspection and Enforcement of Establishments Described in §1271.10

SOURCE: 69 FR 68687, Nov. 24, 2004, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§1271.390 Applicability.

The provisions set forth in this subpart are applicable only to HCT/Ps described in §1271.10 and regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, and to the establishments that manufacture those HCT/Ps. HCT/Ps that are drugs or devices regulated under the act, or are biological products regulated under section 351 of the Public Health Service Act, are not subject to the regulations set forth in this subpart.

[↑ Back to Top](#)

§1271.400 Inspections.

(a) If you are an establishment that manufactures HCT/Ps described in §1271.10, whether or not under contract, you must permit the Food and Drug Administration (FDA) to inspect any manufacturing location at any reasonable time and in a reasonable manner to determine compliance with applicable provisions of this part. The inspection will be conducted as necessary in the judgment of the FDA and may include your establishment, facilities, equipment, finished and unfinished

materials, containers, processes, HCT/Ps, procedures, labeling, records, files, papers, and controls required to be maintained under the part. The inspection may be made with or without prior notification and will ordinarily be made during regular business hours.

(b) The frequency of inspection will be at the agency's discretion.

(c) FDA will call upon the most responsible person available at the time of the inspection of the establishment and may question the personnel of the establishment as necessary to determine compliance with the provisions of this part.

(d) FDA's representatives may take samples, may review and copy any records required to be kept under this part, and may use other appropriate means to record evidence of observations during inspections conducted under this subpart.

(e) The public disclosure of records containing the name or other positive identification of donors or recipients of HCT/Ps will be handled in accordance with FDA's procedures on disclosure of information as set forth in parts 20 and 21 of this chapter.

[↑ Back to Top](#)

§1271.420 HCT/Ps offered for import.

(a) Except as provided in paragraphs (c) and (d) of this section, when an HCT/P is offered for import, the importer of record must notify, either before or at the time of importation, the director of the district of the Food and Drug Administration (FDA) having jurisdiction over the port of entry through which the HCT/P is imported or offered for import, or such officer of the district as the director may designate to act in his or her behalf in administering and enforcing this part, and must provide sufficient information, including information submitted in the Automated Commercial Environment (ACE) system or any other electronic data interchange system authorized by the U.S. Customs and Border Protection Agency as required in part 1, subpart D of this chapter, for FDA to make an admissibility decision.

(b) Except as provided in paragraphs (c) and (d) of this section, an HCT/P offered for import must be held intact by the importer or consignee, under conditions necessary to prevent transmission of communicable disease, until an admissibility decision is made by FDA. The HCT/P may be transported under quarantine to the consignee, while the FDA district reviews the documentation accompanying the HCT/P. When FDA makes a decision regarding the admissibility of the HCT/P, FDA will notify the importer of record.

(c) This section does not apply to reproductive HCT/Ps regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, and donated by a sexually intimate partner of the recipient for reproductive use.

(d) This section does not apply to peripheral blood stem/progenitor cells regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and the regulations in this part, except that paragraphs (a) and (b) of this section apply when circumstances occur under which such imported peripheral blood stem/progenitor cells may present an unreasonable risk of communicable disease transmission which indicates the need to review the information referenced in paragraph (a) of this section.

[69 FR 68687, Nov. 24, 2004, as amended at 81 FR 85873, Nov. 29, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§1271.440 Orders of retention, recall, destruction, and cessation of manufacturing.

(a) Upon an agency finding that there are reasonable grounds to believe that an HCT/P is a violative HCT/P because it was manufactured in violation of the regulations in this part and, therefore, the conditions of manufacture of the HCT/P do not provide adequate protections against risks of communicable disease transmission; or the HCT/P is infected or contaminated so as to be a source of dangerous infection to humans; or an establishment is in violation of the regulations in this part and, therefore, does not provide adequate protections against the risks of communicable disease transmission, the Food and Drug Administration (FDA) may take one or more of the following actions:

(1) Serve upon the person who distributed the HCT/P a written order that the HCT/P be recalled and/or destroyed, as appropriate, and upon persons in possession of the HCT/P that the HCT/P must be retained until it is recalled by the distributor, destroyed, or disposed of as agreed by FDA, or the safety of the HCT/P is confirmed;

(2) Take possession of and/or destroy the violative HCT/P; or

(3) Serve upon the establishment an order to cease manufacturing until compliance with the regulations of this part has been achieved. When FDA determines there are reasonable grounds to believe there is a danger to health, such order will be effective immediately. In other situations, such order will be effective after one of the following events, whichever is later:

(i) Passage of 5 working days from the establishment's receipt of the order; or

(ii) If the establishment requests a hearing in accordance with paragraph (e) of this section and part 16 of this chapter, a decision in, and in accordance with, those proceedings.

(b) A written order issued under paragraph (a) of this section will state with particularity the facts that justify the order.

(c)(1) A written order issued under paragraph (a)(1) of this section will ordinarily provide that the HCT/P be recalled and/or destroyed within 5 working days from the date of receipt of the order. After receipt of an order issued under paragraph (a)(1) of this section, the establishment in possession of the HCT/P must not distribute or dispose of the HCT/P in any manner except to recall and/or destroy the HCT/P consistent with the provisions of the order, under the supervision of FDA.

(2) In lieu of paragraph (c)(1) of this section, other arrangements for assuring the proper disposition of the HCT/P may be agreed upon by the person receiving the written order and FDA. Such arrangements may include, among others, providing FDA with records or other written information that adequately ensure that the HCT/P has been recovered, processed, stored, and distributed in conformance with this part, and that, except as provided under §§1271.60, 1271.65, and 1271.90, the donor of the cells or tissue for the HCT/P has been determined to be eligible.

(d) A written order issued under paragraph (a)(3) of this section will specify the regulations with which you must achieve compliance and will ordinarily specify the particular operations covered by the order. After receipt of an order that is in effect and issued under paragraph (a)(3) of this section, you must not resume operations without prior written authorization of FDA.

(e) The recipient of an order issued under this section may request a hearing in accordance with part 16 of this chapter. To request a hearing, the recipient of the written order or prior possessor of such HCT/P must make the request within 5 working days of receipt of a written order for retention, recall, destruction, and/or cessation (or within 5 working days of the agency's possession of an HCT/P under paragraph (a)(2) of this section), in accordance with part 16 of this chapter. An order of destruction will be held in abeyance pending resolution of the hearing request. Upon request under part 16 of this chapter, FDA will provide an opportunity for an expedited hearing for an order of cessation that is not stayed by the Commissioner of Food and Drugs.

(f) FDA will not issue an order for the destruction of reproductive tissue under paragraph (a)(1) of this section, nor will it carry out such destruction itself under paragraph (a)(2) of this section.

[↑ Back to Top](#)

[Need assistance?](#)

連邦規則の電子コード

e-CFR データは、2017 年 1 月 17 日現在最新のものである。

タイトル 21 → 第 1 章 → サブチャプター L → パート 1271

タイトル 21 食物と薬物

パート 1271 ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤

目次

サブパート A 通則

- § 1271.1 本パートの目的と対象範囲は何か？
- § 1271.3 FDA は本パートの重要な用語をどのように定義するか？
- § 1271.10 HCT/P は、公衆衛生法の第 361 条および本パートの規則のみにより規制されるのか？ そうであれば何をしなければならないのか？
- § 1271.15 本パートの要件に例外はあるか？
- § 1271.20 私の HCT/P が § 1271.10 の基準を満たしておらず、§ 1271.15 の例外のいずれにも該当しない場合、どのような規制が適用されるか？

サブパート B 登録とリスト作成の手順

- § 1271.21 いつ HCT/P リストを登録して提出し、更新の提出をするのか？
- § 1271.22 どのように HCT/P のリストを登録して提出するのか？
- § 1271.23 要求された電子フォーマット要件の適用除外とはどのようなものか？
- § 1271.25 施設登録および HCT/P のリスト作成にはどのような情報が必要か？
- § 1271.26 施設登録はいつ修正しなければならないか？
- § 1271.27 FDA は、登録番号を割り当てるのか？
- § 1271.37 施設登録および HCT/P のリスト作成は査察に利用できるか？そして、登録およびリスト作成に関する情報はどのように要求すればよいか？

サブパート C ドナーの適格性

- § 1271.45 本サブパートにはどのような要件が含まれるか？
- § 1271.47 どのような手順を確立し、維持しなければならないか？
- § 1271.50 どのようにすればドナーが適格かどうかを判定できるか？
- § 1271.55 ドナーの適格性の判定後には、どのような記録を HCT/P に添付しなければならないか？そして、どのような記録を保存しなければならないか？

§ 1271.60 ドナーの適格性判定が完了するまでには、どのような隔離および他の要件が適用されるか？

§ 1271.65 不適格であると判定されたドナーからの HCT/P は、どのように保管すればよいか？そして、HCT/P のどのような用途が禁止されていないか？

§ 1271.75 ドナーをどのようにスクリーニングすればよいか？

§ 1271.80 ドナーの試験の一般的な要件は何か？

§ 1271.85 異なった種類の細胞および組織についてどのようなドナー試験が必要か？

§ 1271.90 他の例外はあるか？そして、どのラベリング要件が適用されるか？

サブパート D 組織取扱優良実践規範

§ 1271.145 伝染病の侵入、伝播、および拡散の防止

§ 1271.150 組織取扱優良実践規範要件

§ 1271.155 免除と代替手段

§ 1271.160 品質プログラムの確立と維持

§ 1271.170 人員

§ 1271.180 手順

§ 1271.190 施設

§ 1271.195 環境管理とモニタリング

§ 1271.200 機器

§ 1271.210 資材および試薬

§ 1271.215 回復

§ 1271.220 処理と工程管理

§ 1271.225 工程変更

§ 1271.230 工程検証

§ 1271.250 ラベリング管理

§ 1271.260 保管

§ 1271.265 HCT/P の受取り、流通前出荷、および流通

§ 1271.270 記録

§ 1271.290 追跡

§ 1271.320 苦情ファイル

サブパート E § 1271.10 に記載された施設に対する追加要件

§ 1271.330 適用性

§ 1271.350 報告

§ 1271.370 ラベリング

サブパート F § 1271.10 に記載された施設の査察と実施

§ 1271.390 適用性

§ 1271.400 査察

§ 1271.420 HCT/P の輸入の引合い

§ 1271.440 製造の保留、取消し、廃棄、および中止の命令

典拠：42 U.S.C. 216、243、263a、264、271

出典：別途記載がなければ、2001年1月19日付66 FR 5466

サブパート A 通則

§ 1271.1 本パートの目的と対象範囲は何か？

(a) 目的。本パートの目的は、本章の§207.9(a)(5)、§210.1(c)、§210.2、§807.20(d)および§820.1(a)と合わせて、ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤（HCT/P）を製造する施設用に、電子的な登録およびリスト作成のシステムを構築し、ドナーの適格性、組織取扱優良実践規範、およびHCT/Pによる伝染病の侵入、伝播、および拡散を防止するためのその他の手順を確立することにある。

(b) 範囲。(1) 公衆衛生法第361項の権限下のみで規制されているHCT/Pを製造する施設の場合、本パートでは、食品医薬品局（FDA）生物学的製剤評価研究センターに対するHCT/Pの登録とリスト作成、およびHCT/Pが州際通商に入るかどうかにかかわらず、本パートに含まれるその他の要件の遵守が求められる。公衆衛生法第361項の権限下のみで規制されているHCT/Pは、§1271.10に記載する。

(2) 医薬品、医療機器および／または生物学的製剤として公衆衛生法第351項および／または連邦食品・医薬品・化粧品法連邦で規制されているHCT/Pを製造する施設の場合、本章のパート207（医薬品および／または生物学的製剤の場合）または807（医療機器の場合）の手順に従ってHCT/Pの登録とリスト作成を行うよう、本章の§207.9(a)(5)および807.20(d)で要求される。本章の第210.1(c)、210.2、211.1(b)および820.1(a)項では、該当するその他すべての規制に加えて、本パートのサブパートCにおけるドナーの適格性手順および本パートのサブパートDにおける組織取扱優良実践規範の手順の遵守が求められる。

[2001年1月19日付66 FR 5466 ; 2004年5月25日付69 FR 29829による改正 ; 2016年8月31日付81 FR 60223]

§ 1271.3 FDA は本パートの重要な用語をどのように定義するか?

以下の定義は、本パートのみに該当する。

(a) 自己使用とは、ヒトの細胞または組織を、細胞または組織が回収された個人に再度埋め込み、移植、注入または移入することを意味する。

(b) 施設とは、ヒトの細胞、組織および細胞・組織製剤の製造に関与する事業所で、1つの物理的位置にある1つの経営管理下に置かれたものを意味する。「施設」は以下を含む。

(1) ヒトの細胞、組織および細胞・組織製剤の製造に関与する個人、パートナーシップ、会社、団体、またはその他の法人、および

(2) ヒトの細胞、組織および細胞・組織製剤を製造するための受託製造サービスに関与する施設。

(c) 同種使用とは、レシピエント内においてドナー内と同じ基礎機能を果たすHCT/Pを用いて行うレシピエントの細胞または組織の修復、再構成、置換または補充を意味する。

(d) ヒトの細胞、組織および細胞・組織製剤 (HCT/P) とは、ヒトの細胞または組織を含む物質、またはヒトの細胞または組織で構成される物質で、ヒト・レシピエントへ埋め込み、移植、注入または移入することを意図するものを意味する。HCT/Pの例としては、骨、靭帯、皮膚、硬膜、心臓弁、角膜、末梢血や臍帯血に由来する造血幹細胞/造血前駆細胞、操作された自家軟骨細胞、合成マトリクス上の上皮細胞、精液やその他の生殖組織などがある。以下の物質はHCT/Pとはみなさない。

(1) 血管形成された移植用ヒト臓器。

(2) 全血や血液成分、または血液由来製品で、それぞれ本章のパート607および207の対象となるもの。

(3) 母乳、コラーゲン、細胞因子などのヒト分泌物または抽出物。ただし、精液はHCT/Pとみなされる。

(4) 最小限の操作を行った自家移植用骨髄で、他の物質と結合していないもの(ただし、水、クリスタロイド、殺菌、保存、保管剤については、添加によって骨髄に関する臨床的安全

性の懸念が新たに生じない場合、除外する)。

(5) HCT/Pの製造に使用する補助製品。

(6) ヒト以外の動物由来の細胞、組織、臓器。

(7) 本章§809.3(a)で規定されている体外診断用製品。

(8) 42 CFR 121の規定通り、臓器とともに回収された血管で、臓器移植に用いることを目的としており、「臓器移植専用」とラベリングされているもの。

(e) 製造とは、ヒトの細胞または組織の回収、処理、保管、ラベリング、包装、または流通の一部もしくは全部の段階、および細胞や組織のドナーのスクリーニングまたは試験を意味するが、これに限定されない。

(f) 最低限の操作とは、以下を意味する。

(1) 構造体組織の場合、再構成、修復または置換のための組織の有用性に関連する、組織本来の特性を変えない処理。

(2) 細胞または非構造体組織の場合、細胞または組織の生物学的な該当特性を変えない処理。

(g) 移入とは、ヒト・レシピエントにヒトの生殖細胞または生殖組織を配置することを意味する。

(h) バイオハザードの説明は、以下の通りラベルに掲載され、関連する伝染病のリスクが知られているか疑われているHCT/Pを示すために使用される。

(i) 血液成分とは、物理的または機械的な方法によって分離されたヒト血液の一部を含む製品を意味する。

(j) コロイドとは、以下を意味する。

(1) アルブミン、デキストラン、ヘタスターチなど、タンパク質または多糖類の溶液で、血管内の（膠質）浸透圧の上昇または維持のために使用できるもの。

(2) 血漿や血小板などの血液成分。

(k) クリスタロイドとは、生理食塩水、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖液など、電解質補充や血管内容量の増加のために使用する等張食塩水および／またはグルコース溶液を意味する。

(l) 指定生殖ドナーとは、生殖細胞または生殖組織（精液、卵母細胞、ドナーが精子または卵母細胞を提供した胚を含む）を特定のレシピエントに提供するドナーで、提供前にレシピエントを知っており、レシピエントに知られている者を意味する。指定生殖ドナーという用語は、§1271.90の性的に親密なパートナーを含まない。

(m) ドナーとは、生存者であれ死亡者であれ、HCT/P用の細胞または組織の提供元となる人物を意味する。

(n) ドナーの病歴聴取とは、ドナーの関連する伝染病のリスクを高めるとみなされる活動、行動および説明を含む、ドナーの病歴と関連する社会的行動に関して以下の者との文書化された対話を意味する。

(1) ドナーが生存しており聴取に参加できる場合はドナー、または

(2) そうでない場合は、聴取で求められる情報を提供できる者（例：ドナーの最親近者、対応可能な最も近い親戚、ドナーの家族、親しい関係にある者、および／または主治医）。

(o) 死体ドナーの理学的評価とは、関連する伝染病の徴候および関連する伝染病のリスクファクターの徴候を評価するための、ドナーの限定的剖検または最近の生前もしくは死後の理学的検査を意味する。

(p) 血漿希釈とは、血液もしくは血液成分の輸血、または輸液によって生じる、ドナーの血漿タンパク質および血中抗原または抗体の濃度低下を意味する。

(q) 隔離とは、不適切な発売を防ぐために、このような使用に対して明確に特定された物理的に個別の地域で、または自動指定などの他の手順の使用によって、HCT/Pを保管または特定することを意味する。

(r) 関連する伝染病病原体または伝染病とは、

(1) (i) ヒトの細胞および組織すべてについて、以下に記載する伝染病または伝染病病原体。

(A) ヒト免疫不全ウイルス1型および2型

(B) B型肝炎ウイルス

(C) C型肝炎ウイルス

(D) クロイツフェルト・ヤコブ病を含むヒト伝達性海綿状脳症

(E) 梅毒トレポネーマ

(ii) 白血球を多く含む生存細胞および生存組織については、以下に記載する細胞関連の病原菌または疾患。

(A) ヒトTリンパ球向性ウイルスI型

(B) ヒトTリンパ球向性ウイルスII型

(iii) 生殖細胞または生殖組織については、以下に記載する尿生殖路系の病原体または疾患。

(A) クラミジア・トラコマチス

(B) 淋菌

(2) 本項の paragraph (r)(1) に記載されていない病原体または疾患で、

(i) 病原体または疾患が以下の通りであるため、HCT/Pのレシピエント、または医療関係者などのHCT/Pを取り扱うか接触する可能性のある人々において、HCT/Pによる感染のリスクがあるもの。

(A) HCT/Pによって伝染する可能性がある。

(B) 以下のいずれかに該当する。

(1) 病原菌または疾患が、潜在的なドナー集団に影響を与えるのに十分な発症率および／ま

たは有病率を有するか、

(2) 病原菌または疾患が、潜在的なドナーを感染リスクに曝すおそれのある方法で、偶然または故意に放出された可能性がある。

(ii) 致命的または生命を脅かすおそれ、身体機能の永続的な障害または身体構造に対する永続的な損傷につながるおそれ、または身体機能の永続的な障害または身体構造に対する永続的な損傷を避けるために内科的または外科的介入を必要とするおそれがある。

(iii) 適切なスクリーニング方法が開発されているか、このような使用に対してドナーの標本に対する適切なスクリーニング試験がFDAの認可、承認または審査を通過して利用可能である。

(s) 関連するカルテとは、ドナーの最新の病歴聴取、死体ドナーの理学的評価または生体ドナーの理学的検査の最新報告、および入手可能な場合は以下を含む、一連の文書を意味する。

(1) 臨床試験の結果（本サブパートで必要な関連する伝染病病原体の試験結果以外）。

(2) カルテ。

(3) 検視官の報告書および剖検報告書。

(4) 関連する伝染病のリスクファクターに関する情報源から受領する記録またはその他の情報（例：社会的行動、関連する伝染病の臨床的な徴候と症状、関連する伝染病のリスクを示唆する病状にかかわる治療）。

(t) 責任者とは、訓練を受け資格を有している指定された職務を実行する権限が与えられている者を意味する。

(u) 差し迫った医学的ニーズとは、同等のHCT/Pがなく、HCT/Pがなければレシピエントが死亡や重篤な状態に陥る可能性が高いことを意味する。

(v) 法律とは、連邦食品・医薬品・化粧品法を意味する。

(w) PHS法とは、公衆衛生法を意味する。

(x) FDAとは、食品医薬品局を意味する。

(y) 副作用とは、HCT/Pに対する意図しない有害な反応で、HCT/Pが反応の原因であるという合理的可能性があるものを意味する。

(z) 流通可能とは、HCT/Pがすべての発売基準を満たしていると判断されていることである。

(aa) 苦情とは、流通しているHCT/Pに関して以下のように主張する文書、口頭または電子的な連絡である。

(1) HCT/Pがレシピエントに伝染病をうつしたか、うつした可能性がある、または

(2) 組織取扱優良実践規範の不遵守など、伝染病の伝播可能性に関連するHCT/Pのその他の問題。

(bb) 流通とは、すべての発売基準を満たしたと判断されているHCT/Pの輸送または出荷（輸入や輸出を含む）を意味し、このような輸送または出荷が完全に州内であるかどうかは問わない。事業所がHCT/Pを物理的に所有しない場合、この事業所は販売業者とはみなされない。

(cc) 確立と維持とは、定義し、文書化し（書面または電子的に）、実行し、追跡し、見直し、必要に応じて継続的に改訂することを意味する。

(dd) HCT/Pの逸脱とは、以下の事象を意味する。

(1) 本パートの該当する規制、または伝染病の伝播予防やHCT/Pの汚染に関連した該当する標準もしくは規定された仕様からの逸脱を表すもの、または

(2) 伝染病の伝播または潜在的伝播に関連する可能性があるか、またはHCT/Pの汚染に至るおそれのある予想外または予測不可能な事象。

(ee) 登録輸入者とは、このような輸入に影響するすべての法律に従って、輸入品の申告を行う責任を有する者、施設、またはその代表者を意味する。

(ff) 処理とは、微生物検査、調製、滅菌、外来物質を不活化または除去する段階、保存のた

めの保管、保管からの撤去など、HCT/Pに対して行われる活動のうち、回収、ドナーのスクリーニング、ドナーの試験、保管、ラベリング、包装または流通以外のものを意味する。

(gg) 品質監査とは、中核的なCGTP要件に関連した施設の活動に対する文書化された独立の調査と審査を意味する。品質監査の目的は、客観的なエビデンスの検討および評価によって、審査中の品質プログラムにおけるこうした側面の遵守度について立証することにある。

(hh) 品質プログラムとは、本パートに従ったHCT/Pの製造および追跡を目的とした組織の包括的システムを意味する。品質プログラムは、伝染病の侵入、伝播または拡散のリスクを高める状況に至る可能性のある不備を予防、検出および修正するよう設計されている。

(ii) 回収とは、ヒトへの埋め込み、移植、注入または移入に使用することを目的として、ヒトドナーから細胞または組織を得ることを意味する。

(jj) 保管とは、将来的な処理および／または流通のためにHCT/Pを保持することである。

(kk) 検証とは、客観的エビデンスの検討および提供によって、特定の要件を一貫して満たせることを確認することを意味する。工程検証とは、客観的エビデンスによって、ある工程から事前に定めた仕様を満たした結果またはHCT/Pが一貫して生じることを確認することを意味する。

(ll) 立証とは、客観的エビデンスの検討および提供によって、規定の要件を満たしていることを確認することを意味する。

(mm) 輸入者とは、申告時点で、米国に輸入される海外施設のHCT/Pの所有者、荷受人または受領者である米国内の会社または個人を意味する。

(nn) 米国代理人とは、米国に在住しているか事業所を維持しており、海外の施設が代理店として指定している者を意味する。この定義は、メールボックス、留守番電話や電話代行サービス、または海外施設の代理人として活動する個人が物理的に存在しないその他の場所を除外する。

[2001年1月19日付66 FR 5466 ; 2004年1月27日付68 FR 3826による改正 ; 2004年5月25日付69 FR 29829 ; 2004年11月24日付69 FR 68680 ; 2016年8月31日付81 FR 60223]

§ 1271.10 HCT/Pは、公衆衛生法の第361条および本パートの規則のみにより規制されるのか？ そうであれば何をしなければならないのか？

(a) 以下の基準をすべて満たす場合、HCT/Pは公衆衛生法の第361項および本パートの規則のみによって規制される。

(1) HCT/Pの操作が最小限である。

(2) ラベリング、広告、または製造業者の客観的な意図に関するその他の指示にあるように、HCT/Pが同種使用のみを目的としている。

(3) HCT/Pの製造において、細胞または組織と別の物質との結合がない。ただし、水、クリスタロイド、殺菌、保存、保管剤については、添加によってHCT/Pに関する臨床的安全性の懸念が新たに生じない限り除外する。

(4) 以下のいずれか。

(i) HCT/Pが全身作用を有さず、主要機能について生存細胞の代謝活性に依存しないか、

(ii) HCT/Pが全身作用を有するか、主要機能について生存細胞の代謝活性に依存する。

および、

(a) 自己使用を目的とする。

(b) 一等親または二等親の血縁者における同種異系使用を目的とする。

(c) 生殖のための使用を目的とする。

(b) 本項のパラグラフ(a)に記載されている国内または海外のHCT/P製造施設の場合、

(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に提出しなければならない。

(3) 本パートに含まれるその他の要件を遵守しなければならない。

[2001年1月19日付66 FR 5466 ; 2004年11月24日付69 FR 68681による改正]

§ 1271.15 本パートの要件に例外はあるか？

- (a) 非臨床的な科学的または教育的な目的のみでHCT/Pを使用する施設の場合、本パートの要件を遵守する必要はない。
- (b) 同一の手術中に、HCT/Pをある個人から除去して同じ個人に埋め込む施設の場合、本パートの要件を遵守する必要はない。
- (c) 運搬業者として通常の事業過程でHCT/Pを受領、受領、運搬または納品する運搬業者の場合、本パートの要件を遵守する必要はない。
- (d) HCT/Pの回収、スクリーニング、試験、処理、ラベリング、包装または流通を行わず、自施設内での埋め込み、移植、注入または移入のみを目的として受取りまたは保管のみを行う施設の場合、本パートの要件を遵守する必要はない。
- (e) 生殖細胞または生殖組織のみを回収し、細胞または組織のドナーの性的に親密なパートナーに直ちに移入する施設の場合、本パートの要件を遵守する必要はない。
- (f) 登録施設と契約、合意、またはその他の取り決めを有し、細胞または組織の回収および回収した細胞または組織の登録施設への送付のみに関与する個人の場合、独立したHCT/Pの登録やリスト作成は必要ないが、本パートで該当するその他の全要件を遵守しなければならない。

§ 1271.20 私の HCT/P が § 1271.10 の基準を満たしておらず、§ 1271.15 の例外のいずれにも該当しない場合、どのような規制が適用されるか？

§1271.10(a)に記載された基準を満たさないHCT/Pを製造する施設で、§1271.15の例外のいずれにも該当しない場合、HCT/Pは、法律および／またはPHS法第351項、およびタイトル21第I章の該当する規制の下で、医薬品、医療機器および／または生物学的製剤として規制される。該当する規制には、本章の§207.9(a)(5)、§210.1(c)、§210.2、211.1(b)、§807.20(d) および§820.1(a)などがあり、本パートのサブパートCおよびDの手順に従うことが求められる。

[2001年1月19日付66 FR 5466、2016年8月31日付81 FR 60223による改正]

サブパート B 登録とリスト作成の手順

§ 1271.21 いつ HCT/P リストを登録、提出し、いつ更新を提出するのか？

- (a) 業務開始から5日以内またはこの規制の発効日から30日以内のいずれか遅い日までに、自施設で製造するすべてのHCT/Pのリストを登録および提出しなければならない。
- (b) §1271.26で求められるものを除いて、年1回、12月に施設の規制を更新しなければならない。本項の Paragraph (c) に記載されたHCT/Pリストの更新とともに、年1回の登録を行ってもよい。
- (c)(i) 前回HCT/Pリストを提出して以来、§1271.25(c)に記載されている変更が生じていない場合、リストの更新は必要ない。
- (ii) §1271.25(c)に記載されている変更が生じている場合、以下の時点でHCT/Pリストを新たな情報に更新しなければならない。

(a) 変更の時点、または

(b) 毎年6月または12月のうち、変更後に先に来る月。

[2004年11月24日付69 FR 68681]

§ 1271.22 どのように HCT/P のリストを登録して提出するのか？

- (a) §1271.25に従って、以下のために、電子的な登録およびリスト作成システム (<http://www.fda.gov/cber/tissue/tisreg.htm>) を使用しなければならない。
- (1) 施設登録。
 - (2) HCT/Pのリスト作成。
 - (3) 登録およびHCT/Pのリスト作成の更新。
- (b) FDAは、登録およびリスト作成に関する情報の電子的提供に関する推奨手順の手引き

(転送方法、メディア、ファイル形式、準備、およびファイルの整理など)を定期的に発行する。

(c) §11.10(b)、(c)、(e)の要件および§11.30で対応する要件を除き、本チャプターのパート11に従って、本項のパラグラフ(a)の下で情報を提供しなければならない。

[2016年8月31日付81 FR 60223]

§ 1271.23 電子フォーマット要件の適用除外はどのように要請するのか？

(a) FDAに情報を電子的に提供しなければならないという§1271.22の要件について、適用除外を要請できる。適用除外要請を提出しても、登録およびリスト作成の要件の適時遵守は免除されない。FDAは、適用除外要請を提出している登録者にとって、登録およびリスト作成情報の提出における電子的手段の使用が合理的でないと判断した場合、適用除外要請を許可する。

(b) 本項における適用除外要請は、書面で提出しなければならず、登録者にとって電子的提出が合理的でない具体的理由と、FDAが登録者に連絡の取れる米国内の電話番号と住所を記載しなければならない。適用除外要請は、**生物学的製剤**評価研究センター (CBER) 文書管理センター (本章の§600.2に記載の住所を参照) に送付する。

(c) FDAが適用除外要請を許可した場合、FDAは放棄期間を制限することがある。また、適用除外の条件を規定し、施設の登録、リスト作成、その他の情報および更新を提出する方法について、適宜情報を提供する。

[2016年8月31日付81 FR 60224]

§ 1271.25 施設登録および HCT/P のリスト作成にはどのような情報が必要か？

(a) 施設登録には、以下を含まなければならない。

(1) 法的な施設名。

(2) 施設の住所、電話番号、Eメールアドレスおよび郵便番号を含む、それぞれの物理的位置。

- (3) 報告担当者の氏名、住所、電話番号、Eメールアドレスおよび役職。
- (4) 施設登録およびHCT/Pリスト作成フォームに記載されているすべての情報が、報告担当者の知る限り真実で正確であることを認める、報告担当者の日付入りの署名。
- (5) 海外の各施設は、輸入を目的として、施設が知っている各輸入者の名称、住所、電話番号およびEメールアドレス、および米国にHCT/Pを輸入する者または輸入を申し出る者の氏名も提出しなければならない。
- (6) 海外の各施設は、米国代理店の氏名、住所、電話番号およびEメールアドレスも提出しなければならない。
- (i) 米国代理人は、米国に在住しているか事業所を維持していなければならない。
- (ii) 米国代理人は、FDAの要請に応じて、海外施設との連絡においてFDAを支援し、米国に輸入されるか輸入の引合いがある海外施設の製品に関する質問に回答し、海外施設の査察予定の決定においてFDAを支援しなければならない。代理人が海外施設と直接または迅速に連絡が取れない場合、FDAは米国代理人に情報または文書を提供することがあり、このような措置は、同じ情報または文書を海外施設に提供することと同等である。
- (iii) 海外施設または米国代理人は、米国代理人の名称、住所、電話番号またはEメールアドレスの変更を、変更から30暦日以内に報告しなければならない。
- (b) HCT/Pリスト作成には、回収、処理、保管、ラベリング、包装、流通、またはドナーのスクリーニングや試験を行うHCT/Pをすべて含まなければならない（一般名と商品名を含む）。また、各HCT/Pが§1271.10の基準を満たすかどうか述べなければならない。
- (c) HCT/Pリスト作成の更新には、以下を含まなければならない。
- (1) 回収、処理、保管、ラベリング、包装、流通を開始した、またはドナーのスクリーニングや試験を開始した各HCT/Pのうち、過去に提出したいずれのリストにも含まれていないもののリスト。新たな各HCT/Pについて、§1271.25(b)で求められるすべての情報を提供しなければならない。
- (2) §1271.21(a)に従って過去に記載されていた各HCT/Pのうち、回収、処理、保管、ラベリング、包装、流通、またはドナーのスクリーニングや試験が中止されたもののリスト。

このように記載された各HCT/Pの一般名と商品名による特性および中止日を含む。この情報に中止理由を含めることを依頼するが要求はしない。

(3) 本項の paragraph (c)(2) で中止通知が提出され、回収、処理、保管、ラベリング、包装、流通、またはドナーのスクリーニングや試験が再開された各HCT/Pのリスト。一般名と商品名による特性、再開日、および §1271.25(b) で求められるその他の情報で過去に提出していないものを含む。

(4) 過去に提出した情報における重大な変更。重大な変更には、HCT/Pが §1271.10 に規定された基準を満たすかどうかなど、登録およびリスト作成に関する提出済み情報の変更が含まれる。

(d) HCT/Pが §1271.20 の下で説明され、BLAで規制されている場合、本章パート207のサブパートEの手順を使用して、パート207で求められる情報を提出しなければならない。

[2001年1月19日付66 FR 5466、2016年8月31日付81 FR 60224による改正]

§ 1271.26 施設登録はいつ修正しなければならないか？

施設の所有権または位置が変更された場合、または米国代理店の名称、住所、電話番号またはEメールアドレスに変更があった場合、変更から30暦日以内に登録変更を提出しなければならない。

[2017年8月31日付81 FR 60224]

§ 1271.27 FDA は、登録番号を割り当てるのか？

(a) FDAは各位置に永続的な登録番号を割り当てる。

(b) FDAが施設登録とHCT/Pリスト作成フォームを受理しても、施設が該当する規則および規制を遵守していること、またはHCT/Pが認可や承認を受けていることの判断にはならない。

§ 1271.37 施設登録および HCT/P のリスト作成は査察に利用できるか？そして、登録およびリスト作成に関する情報はどのように要請すればよいか？

(a) 各施設ごとに紙または電子フォーマットで提出されたForm FDA 3356に関する登録は、CBER電子的なWebベースの申請の使用または食品医薬品局認可証管理部門の一般閲覧室（本章§20.120(a)の住所を参照）への直接訪問によって、**生物学的製剤**評価研究センター Human Cell and Tissue Establishment Registration—Public Queryウェブサイトを通して公的な査察に利用可能である。HCT/Pの要件で提出された以下の情報は、編集されれば、開示に使用可能な情報の種類の実例となる。

(1) すべてのHCT/Pのリスト。

(2) 各施設で製造されたすべてのHCT/Pのリスト。

(3) 中止されたすべてのHCT/Pのリスト。

(4) 既に公的記録の問題となったすべてのデータまたは情報。

(b) これ以外のHCT/P施設登録およびHCT/Pリスト作成に関する情報は、食品医薬品局**生物学的製剤**評価研究センターOffice of Communication, Outreach and Development（10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3103, Silver Spring, MD 20993-0002）に依頼すること。

[2015年4月3日付80 FR 18094]

サブパート C ドナーの適格性

出典：別途記載がなければ、2004年5月25日付69 FR 29830

§ 1271.45 本サブパートにはどのような要件が含まれるか？

(a) 全般。本サブパートでは、ドナーのスクリーニングや試験を含め、ドナーの適格性を判定するための要件を規定する。本サブパートに含まれる要件は、組織取扱優良実践規範（CGTP）の要件の一部である。CGTPの他の要件は、本パートのサブパートDに規定する。

(b) 求められるドナーの適格性の判定。伝染病病原体および伝染病に関連するドナーのスクリーニングや試験に基づいて、§1271.90で規定されるものを除き、HCT/Pで使用される細胞または組織のドナー全員に対してドナーの適格性の判定が求められる。胚または胚由来の細胞の場合は、卵母細胞のドナーに対しても精液のドナーに対しても、ドナーの適格性

の判定が求められる。

(c) 使用の禁止。本サブパートの§1271.60(d)、§1271.65(b)および§1271.90で規定されたものを除き、ドナーが適格と判断されるまで、HCT/Pを埋め込み、移植、注入または移入してはならない。

(d) 要件の適用性。本サブパートに記載された役割を果たす施設の場合、その役割に該当する本サブパート内の要件を遵守しなければならない。

[2004年5月25日付69 FR 29830、2004年11月24日付69 FR 68681による改正]

§ 1271.47 どのような手順を確立し、維持しなければならないか？

(a) 全般。試験、スクリーニング、ドナーの適格性の判定、および本サブパートのその他全要件の遵守において行う全段階の手順を確立し、維持しなければならない。確立および維持とは、定義、文書化（書面または電子的）、実行、追跡、審査、および必要に応じて継続的に改訂することである。本サブパートの要件を確実に遵守するために、これらの手順を設計しなければならない。

(b) 審査と承認。実行前に、責任者は全手順を審査および承認しなければならない。

(c) 入手可能性。手順は、当該職員が関連する業務が実施される区域、またはこのような入手可能性が実現困難である場合は隣接区域において、職員にとって容易に入手可能でなければならない。

(d) 手順からの逸脱。伝染病の伝播リスク防止に関連する手順からの逸脱を、発生時点で記録および説明しなければならない。逸脱によってHCT/Pの使用を通じた伝染病の伝播リスクが増大しないと責任者が判定していない限り、このような逸脱の下で適格性が判定されたドナーからのHCT/Pを流通できる状態にしてはならない。

(e) 標準的手順。手順が本パートの要件と一致し、少なくとも本パートの要件と同程度に厳格で、自身の業務に適切であることを立証していれば、別の組織によって作成された技術マニュアルにおける手順など、最新の標準的手順を採用してもよい。

§ 1271.50 どのようにすればドナーが適格かどうかを判定できるか？

(a) スクリーニングと試験に基づいた判断。ドナーの適格性を判定する責任を有する施設の場合、§1271.75に従ったドナーのスクリーニング結果、および§1271.80と§1271.85に従ったドナーの試験結果に基づいて、ドナーが適格かどうか判断しなければならない。

§1271.3(t)に定義された責任者は、細胞または組織のドナーの適格性を判定し、文書化しなければならない。

(b) 適格なドナー。ドナーは、これらの規定の下で、以下の場合のみ適格である。

(1) §1271.75に従ったドナーのスクリーニングによって、ドナーが以下の通りであることが示されている。

(i) 関連する伝染病病原体および伝染病の感染のリスクファクターや臨床的エビデンスがなく、

(ii) 異種移植に伴う伝染病のリスクがない。

(2) さらに、§1271.80(d)(1)に規定されたものを除き、関連する伝染病病原体に関して§1271.80および§1271.85に従ったドナーの試験の結果が陰性または非反応である。

§ 1271.55 ドナーの適格性の判定後には、どのような記録を HCT/P に添付しなければならないか？ そして、どのような記録を保存しなければならないか？

(a) 添付記録。ドナーの適格性の判定を行うと、HCT/Pに以下のものを常に添付しなければならない。

(1) HCT/PをドナーおよびHCT/Pにかかわる全記録と関連付ける英数字など固有の識別コード。HCT/Pの容器に貼付する。自己提供、指定生殖提供、または一等親または二等親の血縁者への提供の場合を除き、これには個人名、社会保障番号またはカルテ番号を含めない。

(2) スクリーニングおよび試験の結果に基づいてドナーが適格または不適格と判断されたことの文言。

(3) ドナーの適格性に関する判定を行うために使用された記録の要約。

(b) 記録の要約。本項のパラグラフ(a)(3)で求められる記録の要約には、以下の情報を含め

なければならない。

(1) 伝染病の試験が以下のような検査機関によって実施されたという文言

(i) 1988年臨床検査室改善法（42 U.S.C. 263a）および42 CFR part 493の下で、ヒト標本を対象としたこのような試験の実施について認定を受けているか、または

(ii) それらの規定に従い、Centers for Medicare and Medicaid Servicesが判断した同等の要件を満たしている。

(2) 実施した伝染病試験の全結果のリストおよび解釈。

(3) ドナーの適格性判定を行った施設の名称および住所。

(4) スクリーニングに基づいて不適格なドナーからのHCT/Pで、§1271.65パラグラフ(b)の下で発売されたものの場合、不適格の判定理由を述べる文言。

(c) 個人情報の削除。本項で求められる添付記録には、ドナーの氏名またはドナーを特定し得るその他の個人情報を含めてはならない。

(d) 記録保存要件。(1) 下記の文書を維持しなければならない。

(i) §1271.80および§1271.85に従って、関連伝染病病原菌に関する全試験の結果と解釈、および検査機関の名称および住所。

(ii) §1271.75に従って、関連する伝染病に関する全ドナースクリーニングの結果および解釈。

(iii) 判定を行った責任者の氏名および判定日を含むドナーの適格性判定書。

(2) すべての記録は、正確で、消去不可能で、判読可能でなければならない。§1271.3(s)で定義されているとおり、ドナーの特性および関連するカルテに関する情報は英語でなければならない。別の言語の場合は、それを保持しつつ英語に翻訳し、翻訳した文書を具体的に特定するような翻訳者による信憑性確認書を添付しなければならない。

(3) 必要な記録を保持し、FDAによるまたはFDAの要請に応じた公認査察で利用可能にしなければならない。電子的手段で別の場所から速やかに得られる記録は「保持されている」

とみなされる。

(4) 特定のHCT/Pにかかわる記録を、投与日から最低10年間、または投与日が不明の場合はHCT/Pの流通日、廃棄日、または使用期限のうち最も遅い日から最低10年間、保持しなければならない。

[2004年5月25日付69 FR 29830、2005年5月25日付70 FR 29952による改正]

§ 1271.60 ドナーの適格性判定が完了するまでには、どのような隔離および他の要件が適用されるか？

(a) 隔離。§1271.3(q)で定義されているとおり、§1271.50で求められるドナーの適格性判定が完了するまでHCT/Pを隔離しておかなければならない。匿名ドナーからの精液は、§1271.85(d)で求められる再試験が完了するまで隔離しなければならない。

(b) 隔離されているHCT/Pの特定。ドナーの適格性判定が完了していない隔離されているHCT/Pを、隔離されていると明確に特定しなければならない。隔離されているHCT/Pは、発売および流通可能なHCT/Pと簡単に識別可能できなければならない。

(c) 隔離されているHCT/Pの出荷。ドナーの適格性判定の完了前にHCT/Pを出荷する場合、出荷中も隔離状態を維持しなければならない。HCT/Pには、以下の記録を添付しなければならない。

(1) ドナーを識別するもの（HCT/Pの容器に貼付された固有の識別コードなど）。

(2) ドナーの適格性判定が完了していないことを述べるもの。

(3) 本項の paragraph (d) の条件下を除き、ドナーの適格性判定が完了するまで製品の埋め込み、移植、注入または移入を行ってはならないことを述べるもの。

(d) 差し迫った医学的ニーズにおける使用。(1) このサブパートCでは、§1271.3(u)に定義されている通り、HCT/Pに対して文書化された差し迫った医学的ニーズがある場合、適格性判定が完了していないドナーからのHCT/Pの埋め込み、移植、注入または移入は禁止されない。

(2) 本項の paragraph (d)(1) の規定に従ってHCT/Pを使用できるようにする場合、「感染性

物質未評価」および「警告：患者に伝染病リスクを通知すること」と目立つようにラベリングしなければならない。以下のすべての情報をHCT/Pに添えなければならない。

(i) §1271.75で求められる、完了したドナースクリーニングの結果。

(ii) §1271.80または1271.85で求められる、完了したドナー試験の結果。

(iii) §1271.75、1271.80、1271.85で求められる未完了のスクリーニングまたは試験のリスト。

(3) 本項のパラグラフ(d)(1)の規定に従ってHCT/Pを製造する施設の場合、HCT/Pを使用する医師に試験およびスクリーニングが完了していないことを通知したと文書に記録しなければならない。

(4) 本項のパラグラフ(d)(1)の規定に従って、差し迫った医学的ニーズに対して使用されるHCT/Pの場合、HCT/Pの使用または使用後にドナーの適格性判定を完了し、判定結果を医師に通知しなければならない。

§ 1271.65 不適格であると判定されたドナーからの HCT/P は、どのように保管すればよいのか？ そして、HCT/P のどのような用途が禁止されていないか？

(a) 保管。HCT/Pを保管する施設の場合、本項のパラグラフ(b)または(c)に従って、HCT/Pの廃棄またはその他の処置まで、不適格であると判定されたドナーからのHCT/Pを、このような使用のために明確に特定されている物理的に離れた区域に保管または識別するか、不適切な使用を防ぐために適切なその他の手順（自動化された指定など）に従わなければならない。

(b) 不適格なドナーからのHCT/Pの限定的使用。(1) 求められる試験および／またはスクリーニングの結果に基づいて、不適格であると判定されたドナーからのHCT/Pは、本パートのサブパートCによって、以下の環境下での埋め込み、移植、注入または移入への使用が禁止されていない。

(i) HCT/Pが一等親または二等親の血縁者における同種異系使用を目的としている。

(ii) §1271.3(l)に定義されている通り、HCT/Pが指定生殖ドナーの生殖細胞または生殖組織で構成されている。または、

(iii) §1271.3(u)に定義されている通り、文書化された差し迫った医学的ニーズがある。

(2) 本項の paragraph (b)(1)の規定に従って使用できるようになっているHCT/Pに、「警告：患者に伝染病リスクを通知すること」および反応試験の結果の場合は「警告：（病原体名または疾患名）反応試験結果」という文言とともに、§1271.3(h)に示したバイオハザードの説明を目立つようにラベリングしなければならない。HCT/Pには§1271.55で求められる記録を添付しなければならない。

(3) 本項の paragraph (b)(1)の規定に従って使用されるHCT/Pを製造した施設の場合、HCT/Pを使用する医師に試験およびスクリーニングの結果を通知したと記録しなければならない。

(c) 非臨床的使用。求められる試験および／またはスクリーニングに基づいて、不適格と判定されたドナーからのHCT/Pを非臨床的な目的で利用できるようにしてもよい。ただし、以下のラベリングを行うことを条件とする。

(1) 「非臨床的使用限定」および、

(2) §1271.3(h)に示したバイオハザードの説明。

§ 1271.75 ドナーをどのようにスクリーニングすればよいか？

(a) 全ドナー。§1271.90での規定を除き、ドナースクリーニングを実施する施設の場合は、以下に関してドナーの関連カルテを審査することによって細胞または組織のドナースクリーニングを行わなければならない。

(1) 以下を含む、伝染病病原体と伝染病のリスクファクターおよび臨床的エビデンス。

(i) ヒト免疫不全ウイルス

(ii) B型肝炎ウイルス

(iii) C型肝炎ウイルス

(iv) クロイツフェルト・ヤコブ病を含むヒト伝達性海綿状脳症

(v) 梅毒トレポネーマ、および

(2) 異種移植に伴う伝染病のリスク。

(b) 白血球を多く含む生存細胞および生存組織のドナー。本項のパラグラフ(a)でスクリーニングが求められる関連の伝染病病原体および伝染病に加えて、ただし§1271.90に規定された場合を除いて、ヒトTリンパ球向性ウイルスなど、関連の細胞関係の伝染病病原体と伝染病のリスクファクターおよび臨床的エビデンスについてドナーの関連カルテを審査することによって白血球を多く含む生存細胞および生存組織のドナースクリーニングを行わなければならない。

(c) 生殖細胞または生殖組織のドナー。本項のパラグラフ(a)および(b)で適宜スクリーニングが求められる関連の伝染病病原体および伝染病に加えて、ただし§1271.90に規定された場合を除いて、関連の尿生殖路系伝染病による感染のリスクファクターおよび臨床的エビデンスについてドナーの関連カルテを審査することによって生殖細胞または生殖組織のドナースクリーニングを行わなければならない。このようなスクリーニングには、本項のパラグラフ(c)(1)および(c)(2)に記載された伝染病病原体のスクリーニングを含まなければならない。ただし、生殖細胞または生殖組織が、尿生殖路に存在する可能性のある感染症微生物の汚染が細胞または組織にないことを確認する方法で回収された場合、本項のパラグラフ(c)(1)および(c)(2)に記載された伝染病病原体のスクリーニングは必要ない。スクリーニングしなければならない尿生殖路系の伝染病病原体には以下が含まれる。

(A) クラミジア・トラコマチス

(B) 淋菌

(d) 不適格なドナー。以下のいずれかを有することが特定されたドナーを不適格と判定しなければならない。

(1) パラグラフ(a)(1)、(b)または(c)でスクリーニングが求められる関連の伝染病病原体または伝染病のリスクファクターまたは臨床的エビデンス。

(2) 異種移植に伴う伝染病のリスク。

(e) リピートドナーに対する簡略化した手順。生体ドナーに対して過去6ヵ月以内に完全な

ドナースクリーニング手順を実施している場合、レポート提供に対しては簡略化したドナースクリーニング手順を使用してもよい。簡略化した手順では、関連する社会的行動を含め、ドナーのカルテにおける前回の提供以降の変更でドナーを不適格にすると考えられるものを判定および記録しなければならない。

[2001年1月19日付66 FR 5466、2006年5月24日付71 FR 14798による改定]

§ 1271.80 ドナーの試験の一般的な要件は何か？

(a) 関連する伝染病の試験が求められる。ドナー試験を実施する施設の場合、関連する伝染病の伝播リスクを十分かつ適切に低減するために、§1271.90に規定された場合を除いて、本項の Paragraph (c) に従って伝染病病原体による感染のエビデンスに関するドナー標本の試験を行わなければならない。§1271.85に明記された伝染病病原体の試験を行わなければならない。1ヵ月以下のドナーの場合、ドナーからの標本の代わりに生みの母親からの標本を試験しなければならない。

(b) 標本採取のタイミング。ドナーから細胞または組織を回収する時点、または回収前後の最大7日間で、試験用にドナーの標本を採取しなければならない。ただし、以下の場合を除く。

(1) 末梢血由来の造血幹細胞／造血前駆細胞、骨髄 (§1271.3(d)(4)で除外されていない場合) または卵母細胞のドナーについては、回収前の最大30日間でドナーの試験用標本を収集してもよい。

(2) 精液のリピートドナーで、標本が既に採取および試験されており、§1271.85(d)に従って再試験が必要な場合、各提供時にドナーの標本を採取する必要はない。

(c) 試験。関連する伝染病病原体および伝染病の伝播リスクを十分かつ適切に低減するために、製造業者の指示に従って、FDAが認可、承認、または許可した適切なドナースクリーニング試験を行わなければならない。ただし、クラミジア・トラコマチスおよび淋菌に対しては、FDAが認可、承認、または許可した適切なドナースクリーニング試験が利用できるようになるまで、無症候性の有病率の低い集団における微生物検出のラベルが付けられた、FDAが認可、承認、または許可した試験を使用しなければならない。該当する場合および利用可能な場合は、一般的にラベル付けされた試験ではなく、死体標本用に具体的にラベル付けされた試験を使用しなければならない。本項で求められる試験は、1988年臨床検査室改善法 (42 U.S.C. 263a) および42 CFR part 493の下で、ヒト標本を対象としたこ

のような試験の実施について認定を受けているか、Centers for Medicare and Medicaid Servicesによって同等の要件を満たしていると判定されている検査機関で実施しなければならない。

(d) 不適格なドナー。以下のドナーを不適格と判定しなければならない。

(1) §1271.85に従った伝染病病原体のスクリーニング試験で標本が反応したドナー。ただし、トレポネーマ以外の梅毒スクリーニング試験で標本が反応し、特定のトレポネーマ確定試験で陰性であったドナーは除く。

(2) (i) 以下でない限り、伝染病検査の結果に影響を与えるほどの血漿希釈が疑われるドナー。

(A) 輸血または輸液の前、および細胞または組織の回収前の最大7日間に、ドナーから得た標本の検査を行うか、または

(B) 標本採取前48時間に投与された量を評価するために設計された適切なアルゴリズムを使用し、アルゴリズムによって伝染病検査の結果に影響を与えるほどの血漿希釈が起きていないことが示されている。

(ii) 以下などを含む、伝染病検査の結果に影響を与えるほどの血漿希釈疑わざるをえない臨床的状況。

(A) 12歳以上のドナーの失血が知られているか疑われており、ドナーが以下のいずれかの輸血または輸液を単独または併用で受けている。

(1) 死亡前または標本採取前のいずれか早い方から48時間以内の2,000 mLを超える血液（全血、赤血球など）もしくはコロイド、または

(2) 死亡前または標本採取前のいずれか早い方から1時間以内の2,000 mLを超えるクリスタロイド。

(B) 失血の有無にかかわらず、ドナーが12歳以下で、以下のいずれかの輸血または輸液を量を問わず単独または併用で受けている。

(1) 死亡前または標本採取前のいずれか早い方から48時間以内の血液（全血、赤血球など）もしくはコロイド、または

(2) 死亡前または標本採取前のいずれか早い方から1時間以内のクリスタロイド

[2004年5月25日付69 FR 29830、2005年5月25日付70 FR 29952による改定]

§ 1271.85 異なった種類の細胞および組織についてどのようなドナー試験が必要か？

(a) 全ドナー。関連する伝染病の伝播リスクを十分かつ適切に低減するために、§1271.90に規定された場合を除いて、生存細胞かどうかにかかわらず、以下を含む関連の伝染病病原体による感染のエビデンスについて細胞または組織のドナーからの標本を試験しなければならない。

(1) ヒト免疫不全ウイルス1型

(2) ヒト免疫不全ウイルス2型

(3) B型肝炎ウイルス

(4) C型肝炎ウイルス

(5) 梅毒トレポネーマ

(b) 白血球を多く含む生存細胞および生存組織のドナー。本項のパラグラフ(a)でスクリーニングが求められる関連の伝染病病原体に加えて、ただし§1271.90に規定される場合を除いて、

(1) 関連する細胞関係の伝染病の伝播リスクを十分かつ適切に低減するために、以下を含め、白血球を多く含む生存細胞および生存組織のドナーからの標本を試験しなければならない。

(i) ヒトTリンパ球向性ウイルスI型

(ii) ヒトTリンパ球向性ウイルスII型

(2) 伝播リスクを十分かつ適切に低減するために、サイトメガロウイルス (CMV) による感染のエビデンスについて、白血球を多く含む生存細胞または生存組織のドナーからの標本を試験しなければならない。CMVに関する標本検査に反応したドナーからのHCT/Pの発

売を管理する標準業務手順を確立し、維持しなければならない。

(c) 生殖細胞または生殖組織のドナー。本項のパラグラフ(a)および(b)で適宜スクリーニングが求められる関連の伝染病病原体に加えて、ただし§1271.90に規定される場合を除いて、尿生殖路系の関連する伝染病病原体の伝播リスクを十分かつ適切に低減するために、生殖細胞または生殖組織のドナーからの標本を試験しなければならない。このような試験には、本項のパラグラフ(c)(1)および(c)(2)に記載された伝染病病原体に関する試験を含まなければならない。ただし、生殖細胞または生殖組織が、尿生殖路に存在する可能性のある感染症微生物の汚染が細胞または組織にないことを確認する方法で回収された場合、本項のパラグラフ(c)(1)および(c)(2)に記載された伝染病病原体のスクリーニングは必要ない。スクリーニングしなければならない尿生殖路系の伝染病病原体には、以下が含まれる。

(A) クラミジア・トラコマチス

(B) 淋菌

(d) 匿名の精液ドナーの再試験。§1271.90に規定される場合を除いて、また§1271.3(l)で定義される指定生殖ドナーを除いて、匿名ドナーからの精子提供日から少なくとも6ヵ月後までにドナーから新たな標本を採取して、本項のパラグラフ(a)、(b)、(c)で試験が求められている伝染病病原体による感染のエビデンスについて試験を行わなければならない。

(e) 硬膜。硬膜ドナーについては、伝達性海綿状脳症のエビデンスを検出するために設計された適切な評価を行わなければならない。

§ 1271.90 他の例外はあるか？ そして、どのラベリング要件が適用されるか？

(a) ドナーの適格性判定が不要。以下のものについては、§1271.50の下でドナーの適格性判定を行ったり、§1271.75、§1271.80および§1271.85の下でドナーのスクリーニングや試験を行う必要はない。

(1) 自己使用の細胞および組織、または

(2) 生殖に使用する目的でレシピエントの性的に親密なパートナーから提供された生殖細胞または生殖組織、または

(3) 胚を除く、生殖に使用する目的で凍結保存された細胞または組織。本来は提供時点で本

項の Paragraph (a)(1) または (a)(2) で除外されていたが、後に指定提供が目的とされたもの。ただし以下を条件とする。

(i) 凍結保存された生殖細胞または生殖組織の提供者の不妊や健康などが原因で追加の提供ができず、さらに

(ii) レシピエントへの移入前に、ドナーのスクリーニングおよび試験に対する適切な対策が取られている。

(4) 本来は回収または凍結保存の時点で本項の Paragraph (a)(2) で除外されていた凍結保存の胚で、後に指定提供または匿名提供が目的とされたもの。可能な場合には、レシピエントへの胚移入前に、精液および卵母細胞のドナーのスクリーニングおよび試験に対する適切な対策を取るべきである。

(b) 生殖使用の例外。本来は特定の個人またはカップルにおける生殖使用を目的とした胚で、後に生殖使用のための指定提供または匿名提供が目的とされたものは、本パートのサブパート C における該当するドナーの適格性要件を満たしていなくても、§1271.45(c) での使用禁止から除外される。この Paragraph では、§1271.45(b) で求められる通り卵母細胞ドナーまたは精液ドナーのいずれかにおけるドナーの適格性判定を実施する際に生じた不備、または §1271.75、§1271.80 および §1271.85 で求められる通りドナーのスクリーニングまたは試験を実施する際の不備に関して除外されるものはない。

(c) 必要なラベリング。該当する場合、以下の通り、本項の Paragraph (a) および (b) に記載されている HCT/P に目立つようにラベリングしなければならない。

(1) 自己使用のために保管されている場合には、「自己使用専用」。

(2) §1271.75、§1271.80 および §1271.85 の下で、本来なら該当するスクリーニングおよび試験をすべて実施したのでない限り、「感染性物質未評価」。この Paragraph は、本項の Paragraph (c)(6) に従ってラベリングされた生殖細胞または生殖組織には適用されない。

(3) HCT/P が自己使用目的のみでない限り、以下の場合には、「警告：レシピエントに伝染病リスクを通知すること」。

(i) §1271.50(a) に従ったドナーの適格性判定が行われていないか完了していない場合、または

(ii) 実施されたスクリーニングまたは試験の結果が以下を示す場合。

(A) 関連する伝染病病原体の存在および／または

(B) 関連する伝染病病原体または伝染病のリスクファクターまたは臨床的エビデンス。

(4) 実施したスクリーニングまたは試験の結果が以下を示す場合、§1271.3(h)に示したバイオハザードの説明。

(i) 関連する伝染病病原体の存在および／または

(ii) 関連する伝染病病原体または伝染病のリスクファクターまたは臨床的エビデンス。

(5) 反応試験結果の場合には、「警告：（病原体名または疾患名）反応試験結果」。

(6) 本項のパラグラフ(a)(3)または(a)(4)については、「レシピエントに対して、生殖細胞または生殖組織の回収または凍結保存の時点では、ドナーのスクリーニングおよび試験が実施されなかったが、その後実施されたことを通知すること」。

[2004年5月25日付69 FR 29830、2005年5月25日付70 FR 29952による改定；2016年6月22日付81 FR 40517]

サブパート D 組織取扱優良実践規範

出典：別途記載がなければ、69 FR 68681（2004年11月24日）

§ 1271.145 伝染病の侵入、伝播、および拡散の防止

伝染病の侵入、伝播、および拡散を防止できる方法によって、HCT/Pを回収、処理、保管、ラベリング、包装および流通し、細胞および組織のドナーのスクリーニングおよび試験を行わなければならない。

§ 1271.150 組織取扱優良実践規範要件

(a) 全般。本パートのサブパートDおよびサブパートCは、組織取扱優良実践規範（CGTP）

の要件を規定する。HCT/Pによる伝染病の侵入、伝播、および拡散を防止するためのCGTP要件（例：伝染病病原体がHCT/Pに含まれていないこと、HCT/Pが汚染されていないこと、および製造中に汚染されないことを確実にする）に従わなければならない。伝染病には、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫、伝達性海綿状脳症の病原体などが含まれる。CGTP要件は、HCT/Pの製造において使用される方法および施設と制御を管理し、回収、ドナーのスクリーニングと試験、処理、保管、ラベリング、包装および流通の全段階などが含まれる。ドナーのスクリーニングと試験を含め、ドナーの適格性判定を特に管理するCGTPの規定は、本パートのサブパートCに別途記載する。

(b) 中核的なCGTP要件。以下が中核的なCGTP要件である。

(1) §1271.190(a)および(b)における施設に関連する要件。

(2) §1271.195(a)における環境管理に関連する要件。

(3) §1271.200(a)における機器に関連する要件。

(4) §1271.210(a)および(b)における資材および試薬に関連する要件。

(5) §1271.215における回収に関連する要件。

(6) §1271.220における処理および工程管理に関連する要件。

(7) §1271.250(a)および(b)におけるラベリング管理に関連する要件。

(8) §1271.260 (a)～(d)における保管に関連する要件。

(9) §1271.265(a)～(d)におけるHCT/Pの受取り、流通前出荷、および流通に関連する要件。

(10) §1271.50、§1271.75、§1271.80および§1271.85におけるドナーの適格性判定、ドナースクリーニングおよびドナー試験に関連する要件。

(c) 該当する要件の遵守。(1)製造の手配。(i) 本パートのこのサブパートとサブパートCにおける規制の対象となる業務の一部のみに関与し、それ以外には関与しない施設の場合、実施する業務に該当する要件のみを遵守する必要がある。

(ii) 契約、合意、またはその他の取り決めの下で、別の施設（伝染病の試験を実施する検査機関、または最終滅菌を行う放射線照射施設）に関与して、自身の施設のために製造のいずれかの段階を実施する場合、別の施設の側がその製造段階に該当する要件を遵守する責任を負う。

(iii) 自身の施設のために製造のいずれかの段階を実施する別の施設との契約、合意、またはその他の取り決めを締結する前に、当該施設がCGTP要件を遵守することを確認しなければならない。契約、合意、またはその他の取り決めの期間中に、当該施設がこのような要件をもはや遵守していないことを示唆する情報に気づいた場合、合理的な段階を踏んで、当該施設がそれらの要件を遵守することを確認しなければならない。当該施設がそれらの要件を遵守していないと判断した場合、当該施設との契約、合意、またはその他の取り決めを終了しなければならない。

(2) HCT/Pがすべての発売基準を満たしていることを判断して当該HCT/Pを流通可能にする業務を行う施設の場合、実際の販売業者かどうかにかかわらず、製造および追跡の記録を見直して、HCT/Pが本パートのこのサブパートおよびサブパートCの要件およびその他の該当する要件に従って製造および追跡されていることを判断する責任を負う。

(3) 本サブパートの§1271.150(c)および§1271.155を除き、本サブパートの規制は、§1271.10に記載され、PHS法第361項および本パートの規制のみの規制下にある生殖HCT/Pに対しても、またこれらを製造する施設に対しても実施されていない。

(d) 本章のパート210、211および820の遵守。医薬品であるHCT/P（連邦食品・医薬品・化粧品法第505項に従って提出された申請、またはPHS法第351項に従った生物学的製剤認可申請の下で審査対象となる）または医療機器であるHCT/P（市販前審査、または法律の医療機器に関する規定に従った通知、またはPHS法第351項に従った生物学的製剤認可申請の下で審査対象となる）に関しては、本パートの本サブパートとサブパートCに含まれる手順、本チャプターのパート210および211における最新の医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準の規制、本チャプターのパート820における品質システム規制は、規制が明確に規定しない限り、相互に補完するものであり、優先されるものではない。本章のパート1271の規制が本チャプターのパート201、211または820と矛盾する場合、対象製品にさらに具体的に該当する規制が全般的なものに優先する。

(e) 適切な場合。要件に「適切な場合」と条件が付いているとき、他の場合を正当化できることを立証しない限り、それが「適切」とみなされる。要件の不実行によってHCT/Pが伝染病の侵入、伝播、および拡散の防止に関連する特定の要件を満たさなくなるか、必要な

是正措置の実施ができなくなることが合理的に予想される場合、その要件は「適切」である。

§ 1271.155 免除と代替手段

(a) 全般。本パートのサブパートCまたはDの要件について、免除または代替を要請できる。

(b) 免除または代替の要請。本項に基づく要請は、**生物学的製剤**評価研究センターや医療機器・放射線保健センターなど、適切なセンターの所長（センター長）に提出すること。要請には、すべての関連する有効な科学データを含む補助資料を添付しなければならない。以下のいずれかを含まなければならない。

(1) 要請された免除を正当化する情報、または

(2) 要件を満たす代替方法案の説明。

(c) 免除または代替の許可基準。センター長は、このような措置が公衆衛生の保護および／または伝染病の侵入、伝播または拡散の予防という目標に合致していること、および以下の事項を認めた場合には、免除または代替を許可してもよい。

(1) 提出される情報によって免除が正当化される、または

(2) 提案された代替が要件の目的を満たす。

(d) 要請の形式。通常は、免除または代替の要請を書面（ハードコピーまたは電子的に）で行わなければならない。しかし、書面で要請を提出するのが状況によって難しい場合（十分な時間がないなど）、要請を口頭で行い、センター長が口頭で免除または代替を許可してもよい。口頭での要請の後、直ちに書面による要請を行わなければならない。これに対してセンター長は書面で回答する。

(e) 免除または代替での業務。免除または代替が認められるまで、要請された免除または代替の条件下で業務を始めてはならない。有効期限がある場合はそれを越える免除または代替の延長を申請してもよい。

(f) 記録。免除または代替の条件下で業務を行う場合、以下の記録を維持しなければならない。

(1) FDAによる免除または代替の許可、および

(2) 免除または代替の条件下で業務を開始した日付。

(g) センター長による免除または代替の発令。公衆衛生の緊急事態において、センター長がパート1271の要件の免除または代替を発令してもよい。特定のHCT/Pが特定の場所で利用可能であることを保証して、これらのHCT/Pに対する予期せぬ差し迫ったニーズに対応するために免除または代替が必要な場合、センター長は、本項の下で免除または代替を発令してもよい。

§ 1271.160 品質プログラムの確立と維持

(a) 全般。HCT/Pの製造におけるいずれかの段階を実施する施設の場合、HCT/Pの製造および使用を通して伝染病の侵入、伝播、および拡散を防止することを意図した品質プログラムを確立および維持しなければならない。品質プログラムは、製造される特定のHCT/Pおよび実施される製造段階に対して適切でなければならない。品質プログラムは、§1271.150(b)に記載されたすべての中核的なCGTP要件に対応しなければならない。

(b) 機能。品質プログラムの機能には以下のものを含まなければならない。

(1) 中核的なCGTP要件に関連する適切な手順の確立および維持、および審査、承認および改訂を含む、このような手順に関する§1271.180の要件が遵守されていることの確認。

(2) 苦情を含めた、中核的なCGTP要件に関連する情報の受領、調査、評価および記録の手順、およびHCT/Pの汚染の可能性またはHCT/Pによる伝染病伝播の可能性に関する以下との情報共有の手順が存在することの確認。

(i) 同じドナーからのHCT/Pを回収したことが知られている他の施設。

(ii) 同じHCT/Pに関して製造段階を実施したことが知られている他の施設、および

(iii) 荷受人に関連して、HCT/Pが流通可能になったか、荷受人に発送されたか、レシピエントに投与された後にこのような情報を受領した場合、手順には、必要に応じて、リスクと適切な追跡の判定、およびこの情報がHCT/Pに与える影響の評価、および影響を受けたHCT/Pが流通した全法人の通知、HCT/Pの隔離やリコール、および／またはFDAへの報告

に関する規定を含まなければならない。

(3) 不備の再監査など、必要に応じて、中核的なCGTP要件に関連する適切な是正措置が取られて記録されていることの確認。是正措置を確認し、このような措置が有効かつCGTPに準拠していること確認しなければならない。適切な場合、是正措置には、差し迫った問題に対処するための短期的措置も、問題の再発を予防するための長期的措置も含まなければならない。是正措置の記録には、適切な場合、以下を含まなければならない。

(i) 影響を受けたHCT/Pの特定およびその処置の説明。

(ii) 是正措置が必要な問題の性質。

(iii) 実施した是正措置の説明。

(iv) 是正措置実施日。

(4) CGTP要件に関連した活動に関与する人員に対する適切な研修および教育の確認。

(5) 必要に応じて、本サブパートの要件を遵守するための適切なモニタリングシステム（環境モニタリングなど）の確立および維持。

(6) HCT/Pの逸脱および中核的なCGTP要件に関連したHCT/Pの逸脱の傾向に関する調査と記録、および§1271.350(b)またはその他の該当する規制で求められる場合は報告書の作成。各調査には、HCT/Pの逸脱、原因を判定するために行った業務、およびHCT/Pの逸脱に対処して再発を予防するための是正措置の実施に関する審査と評価が含まなければならない。

(c) 監査。§1271.3(gg)に定義されている通り、管理の見直しのために、中核的なCGTP要件に関連した活動の品質監査を定期的実施しなければならない。

(d) コンピュータ。ソフトウェアを利用して中核的CGTPへの遵守を行う場合、およびソフトウェアがカスタムソフトウェアであるか、商業的に入手可能なソフトウェアをカスタマイズまたはプログラムして（ユーザー定義の計算または表を行うためにプログラムされたソフトウェアを含む）中核的CGTP要件に関連した機能を実施する場合、意図した用途に対するコンピュータソフトウェアの性能、および意図した用途のために行ったソフトウェアの変更部分の性能を検証しなければならない。ソフトウェアを利用して中核的CGTPへの遵

守を行う場合、意図した用途に対してその他すべてのソフトウェアの性能を確認しなければならない。実行前にこれらの活動と結果を承認および記録しなければならない

§ 1271.170 人員

- (a) 全般。本パートの要件が確実に遵守されるよう十分な人員を保有しなければならない。
- (b) 機能の十分な実施。割り当てられた機能が十分に実施されるよう、必要な教育、経験および研修を受けた人員を保有しなければならない。人員は、資格と権限を与えられた活動のみを実施しなければならない。
- (c) 研修。割り当てられた責任を十分に果たすため、全人員に研修を行い、必要に応じて再研修を行わなければならない。

§ 1271.180 手順

- (a) 全般。HCT/Pの製造で実施する全段階で、中核的なCGTP要件を満たすために適切な手順を確立および維持しなければならない。これらの手順は、HCT/Pの使用によって伝染病の侵入、伝播または拡散のリスクが増加する状況を防止できるように設計しなければならない。
- (b) 審査と承認。責任者は、実行前に、これらの手順を審査し、承認しなければならない。
- (c) 入手可能性。これらの手順は、関連する業務が実施されている区域の人員、またはこのような入手可能性が実現困難な場合は隣接区域の人員にとって、容易に利用可能でなければならない。
- (d) 標準的手順。別の組織から最新の標準的手順を採用する場合、手順が本パートの要件を満たし、業務に対して適切であることを立証しなければならない。

§ 1271.190 施設

- (a) 全般。HCT/Pの製造に使用される施設は、伝染病病原体によるHCT/Pの汚染を防止し、HCT/Pの混同がない秩序ある取扱いを確保するためにふさわしい規模、建造物および場所でなければならない。施設を良い管理状態に維持しなければならない。伝染病の侵入、伝播または拡散を予防するために適切な照明、換気、水道設備、下水設備および流し台とト

イレへのアクセスを提供しなければならない。

(b) 施設の清掃と衛生管理。(1)伝染病の侵入、伝播または拡散を予防するために、HCT/Pの製造に使用する施設を清潔で、衛生的で、整頓された状態で維持しなければならない。

(2) 下水、ごみ、およびその他の廃棄物を、時宜を得て安全かつ衛生的な方法で処理しなければならない。

(c) 業務。不適切なラベリング、混同、汚染、交叉汚染、および伝染病病原体に対するHCT/Pの偶発的曝露を防止するために、HCT/Pの製造に使用する施設を、各業務に適切な規模の区切られた区域または境界が明確な区域に分けるか、別の管理システムを確立および維持しなければならない。

(d) 手順と記録。(1) 伝染病の侵入、伝播または拡散を予防するために、施設の清掃および衛生管理に関する手順を確立して維持しなければならない。これらの手順では、衛生管理に関する責任を割り当て、使用される清掃方法と施設清掃スケジュールを十分詳細に記録しなければならない。

(2) HCT/Pの汚染を防止するために実施されたすべての清掃および衛生管理活動を文書化し、記録を維持しなければならない。このような記録は、作成後3年間保持しなければならない。

§ 1271.195 環境管理とモニタリング

(a) 環境管理。環境条件がHCT/Pや機器の汚染や交叉汚染、または伝染病病原体に対するHCT/Pの偶発的曝露を引き起こすことが合理的に予想される場合、環境条件を十分に管理し、業務に適切な条件を提供しなければならない。適切な場合、以下の管理活動またはシステムを提供しなければならない。

(1) 温度および湿度管理。

(2) 喚起および空気ろ過。

(3) 無菌処理事業を確実にを行うための、部屋および機器の清掃および消毒。

(4) 無菌処理事業に必要な条件の管理に使用する機器の維持。

(b) 査察。各環境管理システムを定期的に査察して、必要な機器を含むシステムが適切であり、正しく機能していることを立証しなければならない。必要に応じて、適切な是正措置を取らなければならない。

(c) 環境モニタリング。環境条件がHCT/Pや機器の汚染や交叉汚染、または伝染病病原体に対するHCT/Pの偶発的曝露を引き起こすことが合理的に予想される場合、環境条件をモニタリングしなければならない。適切な場合、微生物に関する環境モニタリングを提供しなければならない。

(d) 記録。環境管理およびモニタリング活動を文書化して、記録を維持しなければならない。

§ 1271.200 機器

(a) 全般。伝染病の侵入、伝播または拡散を防止するために、HCT/Pの製造に使用する機器は、使用に適した設計でなければならず、清掃や維持を含めた業務を促進するために、適切に配置および設置されなければならない。本パートに従って査察、測定または試験に使用される自動式、機械式、電子式またはその他の機器は、有効な結果を出せなければならない。規定のスケジュールに従って機器を清掃、消毒および維持しなければならない。

(b) 手順とスケジュール。故障、汚染または交叉汚染、伝染病病原体に対するHCT/Pの偶発的曝露、および伝染病の侵入、伝播、および拡散に至ることが合理的に予想されるその他の事象を防止するために、機器の清掃、消毒および維持の手順を確立および維持しなければならない。

(c) 機器の校正。適切な場合、既定の手順とスケジュールに従って、本パートに従って査察、測定または試験に使用されるすべての自動式、機械式、電子式またはその他の機器を日常的に校正しなければならない。

(d) 査察。清浄度、衛生管理および校正に関して、機器の維持に関して該当するスケジュールの遵守を確認するために、機器を日常的に査察しなければならない。

(e) 記録。すべての機器の維持、清掃、消毒、校正、および本項に従って実施されるその他の活動を文書化して、記録を維持しなければならない。各機器またはその近くに、最近の維持、清掃、消毒、校正、およびその他の活動の記録を掲示するか、これらの活動実施の責任者および機器を使用する人員が記録を容易に閲覧できるようにしなければならない。

各機器を用いて製造された各HCT/Pの特定を含め、各機器の使用記録を維持しなければならない。

§ 1271.210 資材および試薬

(a) 立証。伝染病の侵入、伝播または拡散のリスクを高める状況を防止するために設計された仕様を満たすことが立証されるまで、資材や試薬を使用してはならない。確認は、資材や試薬を使用した施設または資材や試薬の販売会社によって行われる。

(b) 試薬。HCT/Pの処理および保存で使用される試薬は、適切な場合、無菌でなければならない。

(c) 施設内試薬。施設内試薬の生産に使用する工程を検証および／または立証しなければならない。

(d) 記録。資材および試薬に関する以下の記録を維持しなければならない。

(1) 種類、数量、製造業者、ロット番号、受領日および使用期限を含む、各資材または試薬の受領記録。

(2) 試験結果、または販売会社の立証の場合は販売会社からの分析証明書を含む、各資材または試薬の立証記録。

(3) 各HCT/Pの製造に使用される資材または試薬のロット記録。

§ 1271.215 回復

HCT/Pを回復する施設の場合、回復中に汚染または交叉汚染が生じない方法で、各HCT/Pを回復しなければならない。そうでなければHCT/Pの使用を通して伝染病の侵入、伝播、および拡散のリスクが高まる。

§ 1271.220 処理と工程管理

(a) 全般。HCT/Pを処理する施設の場合、処理中に汚染または交叉汚染を生じず、HCT/Pの使用を通して伝染病の侵入、伝播、または拡散を防止する方法で、各HCT/Pを処理しなければならない。

(b) プール。2名以上のドナーから得たヒトの細胞または組織は、製造中にプール（物理的に接触して置かれたり、1つの容器に混合されたりする）してはならない。

(c) 工程内管理と試験。工程内管理に関して、本項のパラグラフと一致した規定の要件が満たされ、必要な査察および試験またはその他の立証活動が完了するまでに、または必要な承認が得られ記録されるまでに、各工程内HCT/Pが管理されていることを確認しなければならない。工程内HCT/Pのサンプリングは、評価対象の材料を代表しなければならない。

(d) 硬膜。(1)伝達性海綿状脳症のリスクを低下させる公表済みの検証された工程がある場合、この工程に従うことで硬膜の臨床的有用性に悪影響を与えることがない限り、硬膜にはこの工程（または検証済みの同等の工程）を使用しなければならない。

(2) 公表されている検証済みの工程を使用する場合、このような工程を自身の施設で立証しなければならない。

§ 1271.225 工程変更

変更によって他業務に悪影響が生じないことを確実にするため、いかなる工程の変更も§1271.230に従って立証または検証されなければならない。実行前に適切な知識と背景を有する責任者の承認を受けなければならない。適切な人員に承認された変更を時宜に伝達しなければならない。

§ 1271.230 工程検証

(a) 全般。§1271.220に記載されている処理結果が、後の査察および試験で完全に立証できない場合、規定の手順に従って工程を検証および承認しなければならない。検証活動および結果は、検証を承認した個人の日付および署名を含めて記録しなければならない。

(b) 書面による表明。HCT/Pの無菌性または病原菌の不活化の表明などを含み、処理方法によってHCT/Pによる伝染病伝播リスクが低下するという書面による表明は、完全に立証または検証された工程に基づかなければならない。

(c) 変更。本項のパラグラフ(a)の対象となる検証済み工程に変更が生じた場合、工程の審査および評価を行い、適切な場合は再検証を行わなければならない。これらの活動は記録しなければならない。

§ 1271.250 ラベリング管理

- (a) 全般。HCT/Pのラベリングを管理するための手順を確立および維持しなければならない。HCT/Pの適切な特定を確実にし、混同を予防できるようにこれら手順を設計しなければならない。
- (b) 立証。手順には、ラベルの正確性、可読性および完全性の立証が含まなければならない。
- (c) ラベリング要件。手順では、§1271.55、§1271.60、§1271.65、§1271.90、§1271.290および§1271.370を含め、各HCT/Pが該当するすべてのラベリング要件に従ってラベリングされていること、および流通可能な各HCT/Pに、必要に応じて、§1271.55で求められるドナーの適格性判定の文書が添付されていることを確認しなければならない。

§ 1271.260 保管

- (a) 保管区域の管理。以下を防止するために、保管区域と倉庫を管理しなければならない。
 - (1) HCT/P、資材および試薬の混同、汚染、および交叉汚染。
 - (2) HCT/Pが不適切に流通可能となること。
- (b) 温度。HCT/Pを適切な温度で保管しなければならない。
- (c) 使用期限。適切な場合、以下の要素に基づいて、各HCT/Pに使用期限を割り当てなければならない。
 - (1) HCT/Pの種類。
 - (2) 保存方法を含む処理。
 - (3) 保管条件。
 - (4) 包装。

(d) 是正措置。適切な保管条件が満たされていない場合は常に、是正措置を取り、記録する。

(e) 温度の許容可能限度。感染病原体の増殖を抑えるため、製造工程の各段階におけるHCT/Pの保管温度の許容可能限度を確立しなければならない。HCT/Pの保管温度を維持および記録しなければならない。記録された温度を定期的に見直し、温度が許容可能限度内であることを確認しなければならない。

§ 1271.265 HCT/P の受取り、流通前出荷、および流通

(a) 受取り。到着する各HCT/Pにおいて微生物の有無および重大性を評価し、損傷や汚染について査察しなければならない。伝染病の伝播を防止できるよう事前に確立された基準に基づいて、各HCT/Pを受け取るか、拒否するか、隔離するか判定しなければならない。

(b) 流通前出荷。施設内または施設間で（例：入手者から処理者へ）出荷されるHCT/Pで、本項の Paragraph (c) の記載通りには流通不可能であるHCT/Pの場合、第一に、伝染病の伝播を防止できるよう事前に確立された基準を満たしているかどうか判定および記録し、HCT/Pを隔離して発送しなければならない。

(c) 流通可能性。(1) HCT/Pを流通可能とする前に、HCT/Pに関する製造記録および追跡記録を審査し、その記録審査に基づいて販売基準が満たされていることを確認および記録しなければならない。責任者は、HCT/Pが流通可能であるという判定を記録し、日付を記入しなければならない。

(2) 隔離されているHCT/P、汚染されているHCT/P、不適格なドナーや適格性判定が完了していないドナーから回収されたHCT/P (§1271.60、§1271.65および§1271.90の規定を除く)、または伝染病の伝播を防止できるよう事前に確立された発売基準を満たさないHCT/Pを流通可能としてはならない。

(3) 伝染病の伝播リスク防止に関連する手順から逸脱した状態で製造されたHCT/Pは、逸脱によってHCT/P使用による伝染病伝播リスクが増大しないと責任者が判定していない限り、流通可能としてはならない。手順からの逸脱を発生時点で記録および説明しなければならない。

(d) 包装と発送。包装と発送の容器は、HCT/Pを汚染から守るように設計および構築しなければならない。HCT/Pの各種類について、運搬中に維持すべき適切な発送条件確立しなければならない。

(e) 手順。発売基準を含め、本項の Paragraph (a)～(d)における活動の手順を確立および維持しなければならない。これらの活動を文書化しなければならない。文書化には以下を含まなければならない。

(1) HCT/PおよびHCT/Pを供給した施設の特定。

(2) 実施した活動および各活動の結果。

(3) 活動の日付。

(4) 活動対象となるHCT/Pの数量。

(5) HCT/Pの性質（荷受人の身元など）。

(f) 在庫への返却。施設に返却されたHCT/Pが在庫への返却にふさわしいかどうか判定するための手順を確立および維持しなければならない。

§ 1271.270 記録

(a) 全般。本パートのこのサブパートおよびサブパートCで求められる各段階の実施と同時に、記録を維持しなければならない。措置を文書化すべきであるという本パートのいかなる要件にも、記録の作成が含まれ、本項の要件の対象となる。すべての記録は、正確、消去不可能、かつ判読可能でなければならない。記録では、業務を行った人物およびさまざまな入力の日付を特定しなければならず、完全な業務履歴を提供し、記録を関係する特定のHCT/Pに関連付けるために必要とされる程度に詳細でなければならない。

(b) 記録管理システム。中核的なCGTP要件に関連する記録管理システムを確立および維持しなければならない。このシステム下では、流通可能とする前、および必要な場合は追跡評価および調査の一部としてHCT/Pの販売後に、HCT/Pの履歴見直しを促進できる方法によって特定のHCT/Pに関する記録を維持しなければならない。HCT/Pの製造に関する記録（ラベリングおよび包装の手順、および機器のログ）も、記録管理システムで維持および整理しなければならない。記録が2ヵ所以上の場所で維持される場合、全記録の迅速な特定、配置および検索を確実にを行うように記録管理システムを設計しなければならない。

(c) 保管方法。本サブパートで求められる記録は、電子的に、元の紙の記録として、または

コピー、マイクロフィッシュ、マイクロフィルムなど正確な写しとして維持してもよい。コンピュータや読み取り用機器など、記録を閲覧可能および判読可能にするために必要な機器は、容易に利用可能でなければならない。電子システムに保管されている記録はバックアップしなければならない。

(d) 保管期間。本パートで別途記載がなければ、すべての記録を作成後10年間保管しなければならない。しかし、特定のHCT/Pに関する記録は、投与日から最低10年間、または投与日が不明な場合はHCT/Pの流通、処置または使用期限切れの日のうち最も遅い日から最低10年間保管しなければならない。保管されている硬膜標本の記録は、適切な標本処置後10年間保管しなければならない。

(e) 契約と合意。自施設のために製造段階を実施する施設の名称、住所、および責任一覧を維持しなければならない。この情報は、§1271.400に従って実施される査察中に閲覧可能でなければならない。

§ 1271.290 追跡

(a) 全般。HCT/Pの製造においてHCT/Pを扱う段階を実施する場合、本項に従ってこのようなHCT/Pをそれぞれ追跡して、伝染病の実際の伝播または伝播の疑いについて調査を促進し、適切かつ時宜を得た是正措置を取らなければならない。

(b) HCT/P追跡システム。(1) 以下からの全HCT/Pの追跡を可能にするHCT/P追跡システムを確立および維持しなければならない。

(i) ドナーから荷受人または最終処置へ、および

(ii) 荷受人または最終処置からドナーへ。

(2) 代わりに、HCT/Pの製造においてHCT/Pを扱う一部の段階を実施するがすべては実施しない施設の場合、追跡システムが本項の全要件を遵守していることを条件として、同じHCT/Pの製造における別の段階に責任を負う別の施設が確立および維持するHCT/P追跡システムに参加してもよい。

(c) 固有の識別コード。追跡システムの一部として、製造する各HCT/Pに対して、英数字など、HCT/PをドナーおよびHCT/Pに関する記録と関連付ける固有の識別コードが割り当てられてラベリングされていること、および固有の識別コードを使用して、ドナーからレ

シピエントおよびレシピエントからドナーの効果的な追跡を促進するために設計された情報がラベリングに含まれるよう確認しなければならない。§1271.55(a)(1)に記載されたものを除いて、追跡専用に必要なコードを作成しなければならない。個々の氏名、社会保障番号、またはカルテ番号は含まなくてよい。製造工程で関与する別の施設が割り当てた固有の識別コードを採用しても、新たなコードを割り当ててもよい。HCT/Pに新たなコードを割り当てる場合、新たなコードを古いコードと関連付ける手順を確立および維持しなければならない。

(d) 荷受人からドナーへの追跡。追跡システムの一部として、荷受人からドナーへの追跡を可能にするために、荷受人に流通される各HCT/Pの固有の識別コードおよび種類の記録方法を確立および維持しなければならない。

(e) ドナーから荷受人または最終処置への追跡。追跡システムの一部として、ドナーから荷受人または最終処置への追跡を可能にするために、各HCT/Pの処置を文書化する方法を確立および維持しなければならない。HCT/Pの荷受人がいる場合は、維持する情報によって速やかに特定できなければならない。

(f) 荷受人。HCT/Pの荷受人への流通時または流通前に、本項の要件およびこれらの要件を遵守するために確立して維持している追跡システムを、荷受人に書面で通知しなければならない。

(g) 硬膜ドナー特有の要件。伝達性海綿状脳症のエビデンスについて保存した材料の試験を可能とするために、および必要な場合は罹患した未投与の硬膜組織に対する適切な処置を可能とするために、各ドナーからの適切な硬膜標本を、適切な保管条件で適切な期間にわたって保存しなければならない。

[2004年11月24日付69 FR 68681、2005年5月25日付70 FR 29952による改正]

§ 1271.320 苦情ファイル

(a) 手順。中核的な組織取扱優良実践規範（CGTP）の要件に関連して、§1271.3(aa)に定義されている通り、苦情の審査、評価および文書化の手順を確立および維持し、苦情の調査を適宜実施しなければならない。

(b) 苦情ファイル。受領した苦情記録を、苦情用に指定したファイルに維持しなければならない。苦情ファイルには、各苦情に関して、苦情を適切に審査および評価するため（苦情

の対象であるHCT/Pの固有の識別コードを含む)、また苦情が単独の事象か傾向を表しているのかを判定するために十分な情報を含まなければならない。苦情ファイルは、FDAの要請に応じて審査およびコピーできるようにしなければならない。

(c) 苦情の審査および評価。苦情がHCT/Pの逸脱や副作用と関連するかどうか判定するために、および§1271.350またはその他の該当する規制に従って報告する必要があるかどうか判定するために、中核的なCGTP要件に関連する各苦情を審査および評価しなければならない。可能な限り、§1271.350の記載の通り、FDAへの報告が必要な事象を代表する各苦情を審査、評価および調査しなければならない。報告を行う必要がない事象である中核的CGTP要件関連の苦情を審査および評価して、調査が必要かどうか判定しなければならない。調査には、苦情に関連する製造段階を実施した別の施設に苦情の写しを送付することが含まれる。調査が実施されない場合は、調査を実施しなかった理由、調査を実施しない決断に責任を有する者の氏名を含む記録を維持しなければならない。

サブパート E § 1271.10 に記載された施設に対する追加要件

出典：別途記載がなければ、2004年11月24日付69 FR 68686

§ 1271.330 適用性

本サブパートで説明される規定は、§1271.10に記載され、公衆衛生法第361項と本パートの規制のみによって規制される非生殖HCT/Pに対して、および当該HCT/Pを製造する施設に対して実施されている。薬剤または機器で法律の下で規制されているHCT/P、または公衆衛生法第351項の下で規制されている生物学的製剤は、本サブパートで説明される規制の対象ではない。

§ 1271.350 報告

(a) 副作用の報告。(1)流通可能にしたHCT/Pに関連する伝染病を伴う副作用について調査しなければならない。伝染病を伴う副作用が以下の場合、FDAに報告しなければならない。

(i) 死に至るもの。

(ii) 生命を脅かすもの。

(iii) 永続的な身体機能障害または身体構造への永続的な損傷、または

(iv) 入院を含む内科的または外科的な介入が必要となるもの。

(2) Form FDA-3500Aに関する各報告を、最初に情報を受けてから15暦日以内に本項のグラフ(a)(5)の住所に提出しなければならない。

(3) 可能な限り、これらの15日間報告の対象となる副作用をすべて調査し、新たな情報を受けてから15暦日以内またはFDAの要請に応じて、追跡報告を提出しなければならない。追加情報が入手不可能な場合、追加情報を得ようとして行った措置および入手不可能であった理由を簡潔に記載した追跡報告が必要な場合がある。

(4) 生物学的製剤評価研究センターから報告書 (FDA-3500A) の写しを入手してもよい (本項のグラフ(a)(5)の住所を参照)。Electronic Form FDA-3500Aは <http://www.fda.gov/medwatch> または <http://www.hhs.gov/forms> で入手できる。

(5) 本パラグラフに記載された各報告書の写しを、食品医薬品局生物学的製剤評価研究センター文書管理センター (10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993-0002) に2部提出しなければならない。FDAは、適切な状況において、2部目の写しに関する要件を適用除外することがある。

(b) HCT/Pの逸脱の報告。(1) 製造段階を実施した流通済みHCT/Pに関連するすべてのHCT/Pの逸脱を調査しなければならない。

(2) 自施設、もしくは契約、合意、またはその他の取り決めの下で自施設のために製造段階を実施した施設において中核的CGTP要件に関連するこのようなHCT/Pの逸脱が生じた場合、当該HCT/Pの逸脱を必ず報告しなければならない。各報告には、HCT/Pの逸脱に関する説明、事象および関連HCT/Pの製造に関する情報、およびHCT/Pの逸脱に対して実施中または実施予定のすべての追跡措置に関する情報を含めなければならない (リコールなど)。

(3) 中核的なCGTP要件に関連するこのようなHCT/Pの逸脱を、事象の発見から45日以内に Form FDA 3486でそれぞれ報告しなければならない。報告は、生物学的製剤評価研究センターの電子的Webベースアプリケーションを用いて電子的に行うか、または食品医薬品局生物学的製剤評価研究センター文書管理センター (10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. G112, Silver Spring, MD 20993-0002) 宛に郵便で行わなければならない。

[2004年11月24日付69 FR 68686、2015年4月3日付80 FR 18095による改定]

§ 1271.370 ラベリング

§1271.55、§1271.60、§1271.65および§1271.90に加えて、以下の要件が適用される。

- (a) 流通可能となった各HCT/Pに明確かつ正確にラベリングしなければならない。
- (b) 以下の情報をHCT/Pのラベルに表示しなければならない。
 - (1) HCT/Pの容器に貼付され、§1271.290(c)に従って割り当てられた固有の識別コード。
 - (2) HCT/Pの種類の説明。
 - (3) 存在する場合は使用期限。
 - (4) 該当する場合および物理的に可能な場合、§1271.60(d)(2)、§1271.65(b)(2)または§1271.90(c)で求められる警告。ラベルにこれらの警告を含めることが物理的に不可能な場合、代わりに警告をHCT/Pに添付する。
- (c) 以下の情報をHCT/Pのラベルに表示するか、HCT/Pに添付する。
 - (1) HCT/Pが発売基準を満たしていることを判定し、HCT/Pを流通可能にした施設の名称および住所。
 - (2) 保管温度。
 - (3) 適切な場合はその他の警告。
 - (4) 伝染病の侵入、伝播、および拡散の防止に関連する場合は使用上の注意。

[2004年11月24日付69 FR 68686、2005年5月25日付70 FR 29952による改定、2016年6月22日付81 FR 40518]

サブパート F § 1271.10 に記載された施設の査察と実施

出典：別途記載がなければ、2004年11月24日付69 FR 68687

§ 1271.390 適用性

本サブパートで説明される規定は、§1271.10に記載され、公衆衛生法第361項および本パートの規制のみで規制されているHCT/P、およびそれらのHCT/Pを製造する施設に適用する。薬剤または機器で法律の下で規制されているHCT/P、または公衆衛生法第351項の下で規制されている生物学的製剤は、本サブパートで説明される規制の対象ではない。

§ 1271.400 査察

(a) §1271.10に記載されているHCT/Pを製造する施設の場合、契約を結んでいるかどうかにかかわらず、本パートの該当する規定の遵守を判定するため、食品医薬品局（FDA）に対して、合理的な時間および合理的な方法による製造場所の査察を許可しなければならない。査察は、FDAの判断で必要に応じて実施され、施設、設備、機器、完成原料および未完成原料、容器、工程、HCT/P、手順、ラベリング、記録、ファイル、書類、および本パートで維持する必要がある管理を含む場合がある。査察は、事前の通知の有無にかかわらず実施され、通常は正規の業務時間中に実施される。

(b) 査察の頻度は、機関の裁量による。

(c) FDAは、本パートの規定の遵守を判定するために、施設の査察時に、最も責任のある人物が対応できる状態にあることを求め、必要に応じて施設の職員に質問することがある。

(d) FDAの代表者は、サンプルを採取し、本パートの下で保存が求められている記録を審査およびコピーし、他の適切な方法を使用して、本サブパートの下で実施された査察中の所見のエビデンスを記録することがある。

(e) HCT/Pのドナーまたはレシピエントの氏名やその他の識別情報を含む記録の公開は、本チャプターのパート20および21で説明されるFDAの情報開示手順に従って扱われる。

§ 1271.420 HCT/P の輸入の引合い

(a) 本項のパラグラフ(c)および(d)の規定を除いて、HCT/Pが輸入の引合いを受ける場合、登録輸入者は、輸入前または輸入時に、HCT/Pが輸入されるか輸入の引合いを受ける通関手続地を管轄する食品医薬品局（FDA）地区ディレクター、またはディレクターが代わり

に本パートを運営および実行する役割を果たすよう指名する地区の職員に通知し、FDAが許容性の判断を下せるよう、本チャプターのサブパートD、パート1で求められている通りに、自動通商環境（ACE）システムまたは米国税関・国境警備局が認可するその他の電子データ交換システムに提出した情報などの十分な情報を提供しなければならない。

(b) 本項の paragraph (c) および (d) で規定される場合を除いて、輸入の引合いを受けた HCT/P は、FDA が許容性の判断を下すまで、伝染病の伝播を防止するために必要な条件下で、輸入者または荷受人が手付かずのまま保たなければならない。HCT/P は、FDA の地区が HCT/P に添付された文書を審査する間、隔離状態で荷受人に輸送してもよい。FDA が HCT/P の許容性について判断を下す場合、FDA は登録輸入者に通知する。

(c) 本項は、公衆衛生法第361項および本パートの規制のみの下で規制され、レシピエントの性的に親密なパートナーに生殖目的で提供される、生殖のための HCT/P には適用されない。

(d) 本項は、公衆衛生法第361項および本パートの規制のみの下で規制される末梢血由来の造血幹細胞／造血前駆細胞には適用されない。ただし、輸入された末梢血由来の造血幹細胞／造血前駆細胞が伝染病伝播の不当なリスクを呈しうる状況が生じ、本項の paragraph (a) で参照される情報を見直す必要性が示された場合には、本項の paragraph (a) および (b) が適用される。

[2004年11月24日付69 FR 68687、2016年11月29日付81 FR 85873による改正]

§ 1271.440 製造の保留、取消し、廃棄、および中止の命令

(a) 本パートの規制に違反して製造されたために HCT/P の製造条件が伝染病伝播リスクに対する十分な保護を与えるものではなく、そのために HCT/P が違反 HCT/P であること、あるいは HCT/P が感染または汚染しているために人間にとって危険な感染症の源となり得ること、あるいは施設が本パートの規制に違反しているために伝染病伝播リスクに対する十分な保護を与えるものでないことを機関が見出した際には、食品医薬品局（FDA）は以下の措置のうち1つ以上を取ることができる。

(1) HCT/P を流通した人物に、HCT/P を適宜リコールおよび／または廃棄するよう書面による命令を送付する。HCT/P を所持する者は、HCT/P が販売業者によってリコールされるか、廃棄されるか、FDA が合意した通り処置されるか、HCT/P の安全性が確認されるまで HCT/P を保持しなければならない。

(2) 違反HCT/Pを入手および／または廃棄する、または

(3) 本パートの規制の遵守が実現するまで、施設に製造中止命令を送付する。健康への危険性があると考えられることに合理的な根拠があるとFDAが判定した場合、このような命令はただちに発効する。その他の状況では、このような命令は以下の事象のうち最も遅いものの後に発効する。

(i) 施設が命令を受領してから5営業日が経過、または

(ii) 施設が本項のパラグラフ(e)および本チャプターのパート16に従ってヒアリングを要請した場合、それらの手続きにおける判断、およびそれらの手続きに従った判断。

(b) 本項のパラグラフ(a)の下で発行される書面による命令には、命令を正当化する事実を詳細に記述する。

(c) (1)本項のパラグラフ(a)(1)の下で発行される書面による命令では、通常、命令の受領日から5営業日以内にHCT/Pをリコールおよび／または廃棄することを規定する。本項のパラグラフ(a)(1)の下で発行された命令の受領後、HCT/Pを所持する施設は、命令の規定と一致するHCT/Pのリコールおよび／または廃棄を除き、FDAの監視下において、いかなる方法でもHCT/Pの流通や処置を行ってはならない。

(2) 本項のパラグラフ(c)(1)の代わりに、書面による命令を受ける者とFDAとの間で、HCT/Pの適切な処置を保証する他の取り決めに合意してもよい。このような取り決めには、本パートに従ってHCT/Pが回収、処理、保管および流通されていることと、§1271.60、§1271.65および§1271.90で規定される場合を除いて、HCT/Pのための細胞または組織のドナーが適格と判断されていることを適切に確認する記録またはその他の書面による情報をFDAに提供することなどが含まれる。

(d) 本項のパラグラフ(a)(3)の下で発行された書面による命令には、遵守しなければならない規制を明記し、通常は命令の対象となる特定の業務を明記する。本項のパラグラフ(a)(3)の下で発行された有効な命令を受けた後には、FDAによる事前の書面による認可なしに業務を再開してはならない。

(e) 本項の下で発行された命令を受けた者は、本チャプターのパート16に従ってヒアリングを要請できる。ヒアリングを要請するためには、書面による命令を受けた者またはこのよ

うなHCT/Pの過去の所持者が、本チャプターのパート16に従って、書面による保持、リコール、廃棄および／または中止の命令を受けてから5就業日以内に（または本項の Paragraph (a)(2)の下における代理店によるHCT/P所持から5就業日以内に）要請を行わなければならない。廃棄命令は、ヒアリング要請の解決を待って延期される。本チャプターのパート16の下での要請に応じて、FDAは、FDA長官によって延期されていない中止命令に対して、優先ヒアリングの機会を提供する。

(f) FDAは、本項の Paragraph (a)(1)に基づいて生殖組織の廃棄命令を発行することはなく、本項の Paragraph (a)(2)に基づいてそのような廃棄自体を実施することもない。

ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS

e-CFR data is current as of January 17, 2017

[Title 42](#) → [Chapter I](#) → [Subchapter D](#) → [Part 50](#) → Subpart F

Title 42: Public Health
[PART 50—POLICIES OF GENERAL APPLICABILITY](#)

Subpart F—Promoting Objectivity in Research

Contents

- [§50.601 Purpose.](#)
- [§50.602 Applicability.](#)
- [§50.603 Definitions.](#)
- [§50.604 Responsibilities of Institutions regarding Investigator financial conflicts of interest.](#)
- [§50.605 Management and reporting of financial conflicts of interest.](#)
- [§50.606 Remedies.](#)
- [§50.607 Other HHS regulations that apply.](#)

AUTHORITY: 42 U.S.C. 216, 289b-1, 299c-4; Sec. 219, Tit. II, Div. D, Pub. L. 111-117, 123 Stat. 3034.

SOURCE: 76 FR 53283, August 25, 2011, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§50.601 Purpose.

This subpart promotes objectivity in research by establishing standards that provide a reasonable expectation that the design, conduct, and reporting of research funded under Public Health Service (PHS) grants or cooperative agreements will be free from bias resulting from Investigator financial conflicts of interest.

[↑ Back to Top](#)

§50.602 Applicability.

This subpart is applicable to each Institution that is applying for, or that receives, PHS research funding by means of a grant or cooperative agreement and, through the implementation of this subpart by the Institution, to each Investigator who is planning to participate in, or is participating in, such research; provided, however, that this subpart does not apply to SBIR Program Phase I applications. In those few cases where an individual, rather than an Institution, is applying for, or receives, PHS research funding, PHS Awarding Components will make case-by-case determinations on the steps to be taken, consistent with this subpart, to provide a reasonable expectation that the design, conduct, and reporting of the research will be free from bias resulting from a financial conflict of interest of the individual.

[↑ Back to Top](#)

§50.603 Definitions.

As used in this subpart:

Disclosure of significant financial interests means an Investigator's disclosure of significant financial interests to an Institution.

Financial conflict of interest (FCOI) means a significant financial interest that could directly and significantly affect the design, conduct, or reporting of PHS-funded research.

FCOI report means an Institution's report of a financial conflict of interest to a PHS Awarding Component.

Financial interest means anything of monetary value, whether or not the value is readily ascertainable.

HHS means the United States Department of Health and Human Services, and any components of the Department to which the authority involved may be delegated.

Institution means any domestic or foreign, public or private, entity or organization (excluding a Federal agency) that is applying for, or that receives, PHS research funding.

Institutional responsibilities means an Investigator's professional responsibilities on behalf of the Institution, and as defined by the Institution in its policy on financial conflicts of interest, which may include for example: activities such as research, research consultation, teaching, professional practice, institutional committee memberships, and service on panels such as Institutional Review Boards or Data and Safety Monitoring Boards.

Investigator means the project director or principal Investigator and any other person, regardless of title or position, who is responsible for the design, conduct, or reporting of research funded by the PHS, or proposed for such funding, which may include, for example, collaborators or consultants.

Manage means taking action to address a financial conflict of interest, which can include reducing or eliminating the financial conflict of interest, to ensure, to the extent possible, that the design, conduct, and reporting of research will be free from bias.

PD/PI means a project director or principal Investigator of a PHS-funded research project; the PD/PI is included in the definitions of senior/key personnel and Investigator under this subpart.

PHS means the Public Health Service of the U.S. Department of Health and Human Services, and any components of the PHS to which the authority involved may be delegated, including the National Institutes of Health (NIH).

PHS Awarding Component means the organizational unit of the PHS that funds the research that is subject to this subpart.

Public Health Service Act or PHS Act means the statute codified at 42 U.S.C. 201 *et seq.*

Research means a systematic investigation, study or experiment designed to develop or contribute to generalizable knowledge relating broadly to public health, including behavioral and social-sciences research. The term encompasses basic and applied research (e.g., a published article, book or book chapter) and product development (e.g., a diagnostic test or drug). As used in this subpart, the term includes any such activity for which research funding is available from a PHS Awarding Component through a grant or cooperative agreement, whether authorized under the PHS Act or other statutory authority, such as a research grant, career development award, center grant, individual fellowship award, infrastructure award, institutional training grant, program project, or research resources award.

Senior/key personnel means the PD/PI and any other person identified as senior/key personnel by the Institution in the grant application, progress report, or any other report submitted to the PHS by the Institution under this subpart.

Significant financial interest means:

(1) A financial interest consisting of one or more of the following interests of the Investigator (and those of the Investigator's spouse and dependent children) that reasonably appears to be related to the Investigator's institutional responsibilities:

(i) With regard to any publicly traded entity, a *significant financial interest* exists if the value of any remuneration received from the entity in the twelve months preceding the disclosure and the value of any equity interest in the entity as of the date of disclosure, when aggregated, exceeds \$5,000. For purposes of this definition, remuneration includes salary and any payment for services not otherwise identified as salary (e.g., consulting fees, honoraria, paid authorship); equity interest includes any stock, stock option, or other ownership interest, as determined through reference to public prices or other reasonable measures of fair market value;

(ii) With regard to any non-publicly traded entity, a *significant financial interest* exists if the value of any remuneration received from the entity in the twelve months preceding the disclosure, when aggregated, exceeds \$5,000, or when the Investigator (or the Investigator's spouse or dependent children) holds any equity interest (e.g., stock, stock option, or other ownership interest); or

(iii) Intellectual property rights and interests (e.g., patents, copyrights), upon receipt of income related to such rights and interests.

(2) Investigators also must disclose the occurrence of any reimbursed or sponsored travel (*i.e.*, that which is paid on behalf of the Investigator and not reimbursed to the Investigator so that the exact monetary value may not be readily available), related to their institutional responsibilities; provided, however, that this disclosure requirement does not apply to travel that is reimbursed or sponsored by a Federal, state, or local government agency, an Institution of higher education as defined at 20 U.S.C. 1001(a), an academic teaching hospital, a medical center, or a research institute that is affiliated with an

Institution of higher education. The Institution's FCOI policy will specify the details of this disclosure, which will include, at a minimum, the purpose of the trip, the identity of the sponsor/organizer, the destination, and the duration. In accordance with the Institution's FCOI policy, the institutional official(s) will determine if further information is needed, including a determination or disclosure of monetary value, in order to determine whether the travel constitutes an FCOI with the PHS-funded research.

(3) The term *significant financial interest* does not include the following types of financial interests: salary, royalties, or other remuneration paid by the Institution to the Investigator if the Investigator is currently employed or otherwise appointed by the Institution, including intellectual property rights assigned to the Institution and agreements to share in royalties related to such rights; any ownership interest in the Institution held by the Investigator, if the Institution is a commercial or for-profit organization; income from investment vehicles, such as mutual funds and retirement accounts, as long as the Investigator does not directly control the investment decisions made in these vehicles; income from seminars, lectures, or teaching engagements sponsored by a Federal, state, or local government agency, an Institution of higher education as defined at 20 U.S.C. 1001(a), an academic teaching hospital, a medical center, or a research institute that is affiliated with an Institution of higher education; or income from service on advisory committees or review panels for a Federal, state, or local government agency, an Institution of higher education as defined at 20 U.S.C. 1001(a), an academic teaching hospital, a medical center, or a research institute that is affiliated with an Institution of higher education.

Small Business Innovation Research (SBIR) Program means the extramural research program for small businesses that is established by the Awarding Components of the Public Health Service and certain other Federal agencies under Public Law 97-219, the Small Business Innovation Development Act, as amended. For purposes of this subpart, the term SBIR Program also includes the Small Business Technology Transfer (STTR) Program, which was established by Public Law 102-564.

[↑ Back to Top](#)

§50.604 Responsibilities of Institutions regarding Investigator financial conflicts of interest.

Each Institution shall:

(a) Maintain an up-to-date, written, enforced policy on financial conflicts of interest that complies with this subpart, and make such policy available via a publicly accessible Web site. If the Institution does not have any current presence on a publicly accessible Web site (and only in those cases), the Institution shall make its written policy available to any requestor within five business days of a request. If, however, the Institution acquires a presence on a publicly accessible Web site during the time of the PHS award, the requirement to post the information on that Web site will apply within 30 calendar days. If an Institution maintains a policy on financial conflicts of interest that includes standards that are more stringent than this subpart (e.g., that require a more extensive disclosure of financial interests), the Institution shall adhere to its policy and shall provide FCOI reports regarding identified financial conflicts of interest to the PHS Awarding Component in accordance with the Institution's own standards and within the timeframe prescribed by this subpart.

(b) Inform each Investigator of the Institution's policy on financial conflicts of interest, the Investigator's responsibilities regarding disclosure of significant financial interests, and of these regulations, and require each Investigator to complete training regarding the same prior to engaging in research related to any PHS-funded grant and at least every four years, and immediately when any of the following circumstances apply:

(1) The Institution revises its financial conflict of interest policies or procedures in any manner that affects the requirements of Investigators;

(2) An Investigator is new to an Institution; or

(3) An Institution finds that an Investigator is not in compliance with the Institution's financial conflict of interest policy or management plan.

(c) If the Institution carries out the PHS-funded research through a subrecipient (e.g., subcontractors or consortium members), the Institution (awardee Institution) must take reasonable steps to ensure that any subrecipient Investigator complies with this subpart by:

(1) Incorporating as part of a written agreement with the subrecipient terms that establish whether the financial conflicts of interest policy of the awardee Institution or that of the subrecipient will apply to the subrecipient's Investigators.

(i) If the subrecipient's Investigators must comply with the subrecipient's financial conflicts of interest policy, the subrecipient shall certify as part of the agreement referenced above that its policy complies with this subpart. If the subrecipient cannot provide such certification, the agreement shall state that subrecipient Investigators are subject to the financial conflicts of interest policy of the awardee Institution for disclosing significant financial interests that are directly related to the subrecipient's work for the awardee Institution;

(ii) Additionally, if the subrecipient's Investigators must comply with the subrecipient's financial conflicts of interest policy,

the agreement referenced above shall specify time period(s) for the subrecipient to report all identified financial conflicts of interest to the awardee Institution. Such time period(s) shall be sufficient to enable the awardee Institution to provide timely FCOI reports, as necessary, to the PHS as required by this subpart;

(iii) Alternatively, if the subrecipient's Investigators must comply with the awardee Institution's financial conflicts of interest policy, the agreement referenced above shall specify time period(s) for the subrecipient to submit all Investigator disclosures of significant financial interests to the awardee Institution. Such time period(s) shall be sufficient to enable the awardee Institution to comply timely with its review, management, and reporting obligations under this subpart.

(2) Providing FCOI reports to the PHS Awarding Component regarding all financial conflicts of interest of all subrecipient Investigators consistent with this subpart, *i.e.*, prior to the expenditure of funds and within 60 days of any subsequently identified FCOI.

(d) Designate an institutional official(s) to solicit and review disclosures of significant financial interests from each Investigator who is planning to participate in, or is participating in, the PHS-funded research.

(e)(1) Require that each Investigator who is planning to participate in the PHS-funded research disclose to the Institution's designated official(s) the Investigator's significant financial interests (and those of the Investigator's spouse and dependent children) no later than the time of application for PHS-funded research.

(2) Require each Investigator who is participating in the PHS-funded research to submit an updated disclosure of significant financial interests at least annually, in accordance with the specific time period prescribed by the Institution, during the period of the award. Such disclosure shall include any information that was not disclosed initially to the Institution pursuant to paragraph (e)(1) of this section, or in a subsequent disclosure of significant financial interests (e.g., any financial conflict of interest identified on a PHS-funded project that was transferred from another Institution), and shall include updated information regarding any previously disclosed significant financial interest (e.g., the updated value of a previously disclosed equity interest).

(3) Require each Investigator who is participating in the PHS-funded research to submit an updated disclosure of significant financial interests within thirty days of discovering or acquiring (e.g., through purchase, marriage, or inheritance) a new significant financial interest.

(f) Provide guidelines consistent with this subpart for the designated institutional official(s) to determine whether an Investigator's significant financial interest is related to PHS-funded research and, if so related, whether the significant financial interest is a financial conflict of interest. An Investigator's significant financial interest is related to PHS-funded research when the Institution, through its designated official(s), reasonably determines that the significant financial interest could be affected by the PHS-funded research; or is in an entity whose financial interest could be affected by the research. The Institution may involve the Investigator in the designated official(s)'s determination of whether a significant financial interest is related to the PHS-funded research. A financial conflict of interest exists when the Institution, through its designated official(s), reasonably determines that the significant financial interest could directly and significantly affect the design, conduct, or reporting of the PHS-funded research.

(g) Take such actions as necessary to manage financial conflicts of interest, including any financial conflicts of a subrecipient Investigator pursuant to paragraph (c) of this section. Management of an identified financial conflict of interest requires development and implementation of a management plan and, if necessary, a retrospective review and a mitigation report pursuant to §50.605(a).

(h) Provide initial and ongoing FCOI reports to the PHS as required pursuant to §50.605(b).

(i) Maintain records relating to all Investigator disclosures of financial interests and the Institution's review of, and response to, such disclosures (whether or not a disclosure resulted in the Institution's determination of a financial conflict of interest) and all actions under the Institution's policy or retrospective review, if applicable, for at least three years from the date the final expenditures report is submitted to the PHS or, where applicable, from other dates specified in 45 CFR 75.361 for different situations.

(j) Establish adequate enforcement mechanisms and provide for employee sanctions or other administrative actions to ensure Investigator compliance as appropriate.

(k) Certify, in each application for funding to which this subpart applies, that the Institution:

(1) Has in effect at that Institution an up-to-date, written, and enforced administrative process to identify and manage financial conflicts of interest with respect to all research projects for which funding is sought or received from the PHS;

(2) Shall promote and enforce Investigator compliance with this subpart's requirements including those pertaining to disclosure of significant financial interests;

(3) Shall manage financial conflicts of interest and provide initial and ongoing FCOI reports to the PHS Awarding

Component consistent with this subpart;

(4) Agrees to make information available, promptly upon request, to the HHS relating to any Investigator disclosure of financial interests and the Institution's review of, and response to, such disclosure, whether or not the disclosure resulted in the Institution's determination of a financial conflict of interest; and

(5) Shall fully comply with the requirements of this subpart.

[76 FR 53283, August 25, 2011, as amended at 81 FR 3006, Jan. 20, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§50.605 Management and reporting of financial conflicts of interest.

(a) Management of financial conflicts of interest.

(1) Prior to the Institution's expenditure of any funds under a PHS-funded research project, the designated official(s) of an Institution shall, consistent with §50.604(f): review all Investigator disclosures of significant financial interests; determine whether any significant financial interests relate to PHS-funded research; determine whether a financial conflict of interest exists; and, if so, develop and implement a management plan that shall specify the actions that have been, and shall be, taken to manage such financial conflict of interest. Examples of conditions or restrictions that might be imposed to manage a financial conflict of interest include, but are not limited to:

(i) Public disclosure of financial conflicts of interest (e.g., when presenting or publishing the research);

(ii) For research projects involving human subjects research, disclosure of financial conflicts of interest directly to participants;

(iii) Appointment of an independent monitor capable of taking measures to protect the design, conduct, and reporting of the research against bias resulting from the financial conflict of interest;

(iv) Modification of the research plan;

(v) Change of personnel or personnel responsibilities, or disqualification of personnel from participation in all or a portion of the research;

(vi) Reduction or elimination of the financial interest (e.g., sale of an equity interest); or

(vii) Severance of relationships that create financial conflicts.

(2) Whenever, in the course of an ongoing PHS-funded research project, an Investigator who is new to participating in the research project discloses a significant financial interest or an existing Investigator discloses a new significant financial interest to the Institution, the designated official(s) of the Institution shall, within sixty days: review the disclosure of the significant financial interest; determine whether it is related to PHS-funded research; determine whether a financial conflict of interest exists; and, if so, implement, on at least an interim basis, a management plan that shall specify the actions that have been, and will be, taken to manage such financial conflict of interest. Depending on the nature of the significant financial interest, an Institution may determine that additional interim measures are necessary with regard to the Investigator's participation in the PHS-funded research project between the date of disclosure and the completion of the Institution's review.

(3) Whenever an Institution identifies a significant financial interest that was not disclosed timely by an Investigator or, for whatever reason, was not previously reviewed by the Institution during an ongoing PHS-funded research project (e.g., was not timely reviewed or reported by a subrecipient), the designated official(s) shall, within sixty days: review the significant financial interest; determine whether it is related to PHS-funded research; determine whether a financial conflict of interest exists; and, if so:

(i) Implement, on at least an interim basis, a management plan that shall specify the actions that have been, and will be, taken to manage such financial conflict of interest going forward;

(ii)(A) In addition, whenever a financial conflict of interest is not identified or managed in a timely manner including failure by the Investigator to disclose a significant financial interest that is determined by the Institution to constitute a financial conflict of interest; failure by the Institution to review or manage such a financial conflict of interest; or failure by the Investigator to comply with a financial conflict of interest management plan, the Institution shall, within 120 days of the Institution's determination of noncompliance, complete a retrospective review of the Investigator's activities and the PHS-funded research project to determine whether any PHS-funded research, or portion thereof, conducted during the time period of the noncompliance, was biased in the design, conduct, or reporting of such research.

(B) The Institution is required to document the retrospective review; such documentation shall include, but not necessarily be limited to, all of the following key elements:

- (1) Project number;
- (2) Project title;
- (3) PD/PI or contact PD/PI if a multiple PD/PI model is used;
- (4) Name of the Investigator with the FCOI;
- (5) Name of the entity with which the Investigator has a financial conflict of interest;
- (6) Reason(s) for the retrospective review;
- (7) Detailed methodology used for the retrospective review (e.g., methodology of the review process, composition of the review panel, documents reviewed);
- (8) Findings of the review; and
- (9) Conclusions of the review.

(iii) Based on the results of the retrospective review, if appropriate, the Institution shall update the previously submitted FCOI report, specifying the actions that will be taken to manage the financial conflict of interest going forward. If bias is found, the Institution is required to notify the PHS Awarding Component promptly and submit a mitigation report to the PHS Awarding Component. The mitigation report must include, at a minimum, the key elements documented in the retrospective review above and a description of the impact of the bias on the research project and the Institution's plan of action or actions taken to eliminate or mitigate the effect of the bias (e.g., impact on the research project; extent of harm done, including any qualitative and quantitative data to support any actual or future harm; analysis of whether the research project is salvageable). Thereafter, the Institution will submit FCOI reports annually, as specified elsewhere in this subpart. Depending on the nature of the financial conflict of interest, an Institution may determine that additional interim measures are necessary with regard to the Investigator's participation in the PHS-funded research project between the date that the financial conflict of interest or the Investigator's noncompliance is determined and the completion of the Institution's retrospective review.

(4) Whenever an Institution implements a management plan pursuant to this subpart, the Institution shall monitor Investigator compliance with the management plan on an ongoing basis until the completion of the PHS-funded research project.

(5)(i) Prior to the Institution's expenditure of any funds under a PHS-funded research project, the Institution shall ensure public accessibility, via a publicly accessible Web site or written response to any requestor within five business days of a request, of information concerning any significant financial interest disclosed to the Institution that meets the following three criteria:

(A) The significant financial interest was disclosed and is still held by the senior/key personnel as defined by this subpart;

(B) The Institution determines that the significant financial interest is related to the PHS-funded research; and

(C) The Institution determines that the significant financial interest is a financial conflict of interest.

(ii) The information that the Institution makes available via a publicly accessible Web site or written response to any requestor within five business days of a request, shall include, at a minimum, the following: the Investigator's name; the Investigator's title and role with respect to the research project; the name of the entity in which the significant financial interest is held; the nature of the significant financial interest; and the approximate dollar value of the significant financial interest (dollar ranges are permissible: \$0-\$4,999; \$5,000-\$9,999; \$10,000-\$19,999; amounts between \$20,000-\$100,000 by increments of \$20,000; amounts above \$100,000 by increments of \$50,000), or a statement that the interest is one whose value cannot be readily determined through reference to public prices or other reasonable measures of fair market value.

(iii) If the Institution uses a publicly accessible Web site for the purposes of this subsection, the information that the Institution posts shall be updated at least annually. In addition, the Institution shall update the Web site within sixty days of the Institution's receipt or identification of information concerning any additional significant financial interest of the senior/key personnel for the PHS-funded research project that was not previously disclosed, or upon the disclosure of a significant financial interest of senior/key personnel new to the PHS-funded research project, if the Institution determines that the significant financial interest is related to the PHS-funded research and is a financial conflict of interest. The Web site shall note that the information provided is current as of the date listed and is subject to updates, on at least an annual basis and within 60 days of the Institution's identification of a new financial conflict of interest. If the Institution responds to written requests for the purposes of this subsection, the Institution will note in its written response that the information provided is

current as of the date of the correspondence and is subject to updates, on at least an annual basis and within 60 days of the Institution's identification of a new financial conflict of interest, which should be requested subsequently by the requestor.

(iv) Information concerning the significant financial interests of an individual subject to paragraph (a)(5) of this section shall remain available, for responses to written requests or for posting via the Institution's publicly accessible Web site for at least three years from the date that the information was most recently updated.

(6) In addition to the types of financial conflicts of interest as defined in this subpart that must be managed pursuant to this section, an Institution may require the management of other financial conflicts of interest in its policy on financial conflicts of interest, as the Institution deems appropriate.

(b) Reporting of financial conflicts of interest.

(1) Prior to the Institution's expenditure of any funds under a PHS-funded research project, the Institution shall provide to the PHS Awarding Component an FCOI report regarding any Investigator's significant financial interest found by the Institution to be conflicting and ensure that the Institution has implemented a management plan in accordance with this subpart. In cases in which the Institution identifies a financial conflict of interest and eliminates it prior to the expenditure of PHS-awarded funds, the Institution shall not submit an FCOI report to the PHS Awarding Component.

(2) For any significant financial interest that the Institution identifies as conflicting subsequent to the Institution's initial FCOI report during an ongoing PHS-funded research project (e.g., upon the participation of an Investigator who is new to the research project), the Institution shall provide to the PHS Awarding Component, within sixty days, an FCOI report regarding the financial conflict of interest and ensure that the Institution has implemented a management plan in accordance with this subpart. Pursuant to paragraph (a)(3)(ii) of this section, where such FCOI report involves a significant financial interest that was not disclosed timely by an Investigator or, for whatever reason, was not previously reviewed or managed by the Institution (e.g., was not timely reviewed or reported by a subrecipient), the Institution also is required to complete a retrospective review to determine whether any PHS-funded research, or portion thereof, conducted prior to the identification and management of the financial conflict of interest was biased in the design, conduct, or reporting of such research. Additionally, pursuant to paragraph (a)(3)(iii) of this section, if bias is found, the Institution is required to notify the PHS Awarding Component promptly and submit a mitigation report to the PHS Awarding Component.

(3) Any FCOI report required under paragraphs (b)(1) or (b)(2) of this section shall include sufficient information to enable the PHS Awarding Component to understand the nature and extent of the financial conflict, and to assess the appropriateness of the Institution's management plan. Elements of the FCOI report shall include, but are not necessarily limited to the following:

(i) Project number;

(ii) PD/PI or Contact PD/PI if a multiple PD/PI model is used;

(iii) Name of the Investigator with the financial conflict of interest;

(iv) Name of the entity with which the Investigator has a financial conflict of interest;

(v) Nature of the financial interest (e.g., equity, consulting fee, travel reimbursement, honorarium);

(vi) Value of the financial interest (dollar ranges are permissible: \$0-\$4,999; \$5,000-\$9,999; \$10,000-\$19,999; amounts between \$20,000-\$100,000 by increments of \$20,000; amounts above \$100,000 by increments of \$50,000), or a statement that the interest is one whose value cannot be readily determined through reference to public prices or other reasonable measures of fair market value;

(vii) A description of how the financial interest relates to the PHS-funded research and the basis for the Institution's determination that the financial interest conflicts with such research; and

(viii) A description of the key elements of the Institution's management plan, including:

(A) Role and principal duties of the conflicted Investigator in the research project;

(B) Conditions of the management plan;

(C) How the management plan is designed to safeguard objectivity in the research project;

(D) Confirmation of the Investigator's agreement to the management plan;

(E) How the management plan will be monitored to ensure Investigator compliance; and

(F) Other information as needed.

(4) For any financial conflict of interest previously reported by the Institution with regard to an ongoing PHS-funded research project, the Institution shall provide to the PHS Awarding Component an annual FCOI report that addresses the status of the financial conflict of interest and any changes to the management plan for the duration of the PHS-funded research project. The annual FCOI report shall specify whether the financial conflict is still being managed or explain why the financial conflict of interest no longer exists. The Institution shall provide annual FCOI reports to the PHS Awarding Component for the duration of the project period (including extensions with or without funds) in the time and manner specified by the PHS Awarding Component.

(5) In addition to the types of financial conflicts of interest as defined in this subpart that must be reported pursuant to this section, an Institution may require the reporting of other financial conflicts of interest in its policy on financial conflicts of interest, as the Institution deems appropriate.

[↑ Back to Top](#)

§50.606 Remedies.

(a) If the failure of an Investigator to comply with an Institution's financial conflicts of interest policy or a financial conflict of interest management plan appears to have biased the design, conduct, or reporting of the PHS-funded research, the Institution shall promptly notify the PHS Awarding Component of the corrective action taken or to be taken. The PHS Awarding Component will consider the situation and, as necessary, take appropriate action, or refer the matter to the Institution for further action, which may include directions to the Institution on how to maintain appropriate objectivity in the PHS-funded research project. PHS may, for example, require Institutions employing such an Investigator to enforce any applicable corrective actions prior to a PHS award or when the transfer of a PHS grant(s) involves such an Investigator.

(b) The PHS Awarding Component and/or HHS may inquire at any time before, during, or after award into any Investigator disclosure of financial interests and the Institution's review (including any retrospective review) of, and response to, such disclosure, regardless of whether the disclosure resulted in the Institution's determination of a financial conflict of interest. An Institution is required to submit, or permit on site review of, all records pertinent to compliance with this subpart. To the extent permitted by law, HHS will maintain the confidentiality of all records of financial interests. On the basis of its review of records or other information that may be available, the PHS Awarding Component may decide that a particular financial conflict of interest will bias the objectivity of the PHS-funded research to such an extent that further corrective action is needed or that the Institution has not managed the financial conflict of interest in accordance with this subpart. The PHS Awarding Component may determine that imposition of specific award conditions under 45 CFR 75.207, or suspension of funding or other enforcement action under 45 CFR 75.371, is necessary until the matter is resolved.

(c) In any case in which the HHS determines that a PHS-funded project of clinical research whose purpose is to evaluate the safety or effectiveness of a drug, medical device, or treatment has been designed, conducted, or reported by an Investigator with a financial conflict of interest that was not managed or reported by the Institution as required by this subpart, the Institution shall require the Investigator involved to disclose the financial conflict of interest in each public presentation of the results of the research and to request an addendum to previously published presentations

[76 FR 53283, August 25, 2011, as amended at 81 FR 3006, Jan. 20, 2016]

[↑ Back to Top](#)

§50.607 Other HHS regulations that apply.

Several other regulations and policies apply to this subpart. They include, but are not necessarily limited to:

2 CFR part 376—Nonprocurement debarment and suspension (HHS)

42 CFR part 50, subpart D—Public Health Service grant appeals procedure

45 CFR part 16—Procedures of the Departmental Grant Appeals Board

45 CFR part 75—Uniform Administrative Requirements, Cost Principles, and Audit Requirements for HHS Awards

45 CFR part 79—Program fraud civil remedies

[76 FR 53283, August 25, 2011, as amended at 81 FR 3006, Jan. 20, 2016]

[↑ Back to Top](#)

[Need assistance?](#)

連邦規則の電子コード

e-CFR データは、2017 年 1 月 17 日現在最新のものである。

タイトル 42→第 1 章→サブチャプターD→パート 50→サブパート F

タイトル 42 公衆衛生

パート 50 一般的適用性の方針

サブパート F 研究における客観性の促進

目次

- § 50.601 目的
 - § 50.602 適用性
 - § 50.603 定義
 - § 50.604 治験責任医師の金銭的利益相反に関する機関の責任
 - § 50.605 金銭的利益相反の管理と報告
 - § 50.606 救済策
 - § 50.607 適用される他の HHS 規則
-

典拠：42 U.S.C. 216, 289b-1, 299c-4; Sec. 219, Tit. II, Div. D, Pub. L. 111-117, 123 Stat. 3034

出典：別途記載がなければ、2011 年 8 月 25 日付 76 FR 53283

§ 50.601 目的

本サブパートは、公衆衛生局の助成金または共同契約に基づいて資金提供を受ける研究のデザイン、実施および報告において、治験責任医師の金銭的利益相反に起因するバイアスが生じないことを合理的に期待できる基準を確立することにより、研究における客観性を促進するものである。

§ 50.602 適用性

本サブパートは、助成金もしくは共同契約による公衆衛生局（PHS）研究資金を申請中または受給する機関に適用され、また当該機関による本サブパートの実施を通じて、係る研究へ参加予定または参加中の治験責任医師に適用される。ただし、本サブパートは SBIR

プログラム第 1 相の申請には適用されない。機関ではなく個人が PHS 研究資金を申請中または受給するという例外的事例においては、本サブパートに準じ、当該個人の金銭的利益相反に起因するバイアスが研究のデザイン、実施および報告に生じないことが合理的に期待できるよう、実施すべき方策を PHS 助成金決定部門が個別に決定する。

§ 50.603 定義

本サブパートで使用する定義：

重大な金銭的利益の開示 (Disclosure of significant financial interests) とは、治験責任医師の重大な金銭的利益を機関に対して開示することをいう

金銭的利益相反 (Financial conflict of interest) (FCOI) とは、PHS 資金による研究のデザイン、実施または報告に直接かつ著しく影響を与えかねない重大な金銭的利益をいう。

FCOI 報告 (FCOI report) とは、機関が PHS 助成金決定部門に提出する金銭的利益相反の報告をいう。

金銭的利益 (Financial interest) とは、容易に確認できるかどうかに関わらず、金銭的価値のあるものをいう。

HHS とは、米国保健社会福祉省 (United States Department of Health and Human Services) および関連権限を委任された同省の構成部門をいう。

機関 (Institution) とは、PHS 研究資金を申請しまたは受け取る、国内もしくは海外、公共もしくは民間の事業体または団体 (連邦機関を除く) をいう。

機関の責任 (Institutional responsibilities) とは、機関に代わる治験責任医師の職業的責任であり、当該機関が金銭的利益相反に関する方針において定義するものをいう。具体的には、研究、研究相談、教育指導、専門的診療、機関の委員会メンバー、および治験審査委員会やデータ安全性モニタリング委員会といった委員会への参加などの活動が含まれる。

治験責任医師 (Investigator) とは、プロジェクト総括責任者または主任研究員、および肩書または職位に関わらず、PHS による資金提供を受けているか、または係る資金提供を提案されている研究のデザイン、実施または報告に対して責任を負うその他の者をいい、

例としては共同研究者やコンサルタントなどが含まれる。

管理する (Manage) とは、研究のデザイン、実施及び報告にバイアスがないことをできるだけ確保するために、金銭的利益相反に対処する措置を講じることをいう (金銭的利益相反の低減や排除を含むこともある)。

PD/PI とは、PHS 資金による研究プロジェクトのプロジェクト総括責任者または主任研究員をいう。PD/PI は、本サブパートにおける上級／主要職員および治験責任医師の定義に含まれる。

PHS とは、米国保健社会福祉省の公衆衛生局および、関連権限を委任される公衆衛生局の構成部門 (国立衛生研究所 (NIH) を含む) をいう。

PHS 助成金決定部門 とは PHS の組織単位であって、本サブパートの対象となる研究に資金提供する部門をいう。

公衆衛生法または PHS 法 (Public Health Service Act or PHS Act) とは、42 U.S.C. 201 以下において成文化されている法律をいう。

研究 (Research) とは、公衆衛生に広く関連している一般化可能な知識を深め、またはこれに寄与することを目的とした系統的な調査、研究または実験をいう (行動研究および社会科学研究を含む)。この用語は、基礎研究と応用研究 (例、刊行された論文、書籍または本の章) および製品開発 (例、診断検査または薬) を包含する。本サブパートで使用する際には、この用語は、公衆衛生法または他の法的権限に基づいて承認され、助成金や共同契約を通じて PHS 助成金決定部門から研究資金 (研究助成金、キャリア開発助成金、センター助成金、個人奨学金 (フェローシップ)、インフラ助成金、施設内研修助成金、プログラム・プロジェクトまたは研究資源助成金など) が利用できるあらゆる活動を含む。

上級／主要職員 (Senior/key personnel) とは、PD/PI および、本サブパートに基づき機関が公衆衛生局に提出する助成金申請、進捗報告書その他の報告書において上級／主要職員として特定する者をいう。

重大な金銭的利益 (Significant financial interest) とは：

(1) 治験責任医師の機関の責任に関係していると合理的に判断できる、治験責任医師 (ならびに治験責任医師の配偶者および扶養の子ども) の以下に掲げる 1 以上の利益から成る

金銭的利益

(i) 公開事業体に関しては、開示に先立つ 12 カ月間に当該事業体から受け取った報酬額および開示日時点の当該事業体における持分の価値が総計で 5,000 ドルを超える場合に、重大な金銭的利益が存在する。本定義において、報酬には給料および給料とはみなされない役務への支払い（例、顧問料、謝礼金、著述料など）を含み、持分には株式、ストックオプションもしくはその他の持分権を含み、価額は公募価格その他適正市価の合理的な指標を参照して決定する。

(ii) 非公開事業体に関しては、開示に先立つ 12 カ月間に当該事業体から受け取った報酬額が総計で 5,000 ドルを超える場合、または治験責任医師（または治験責任医師の配偶者および扶養の子ども）が持分（例、株式、ストックオプションまたはその他の持分権）を保有している場合に、重大な金銭的利益が存在する。または、

(iii) 知的財産権および利益（例、特許権、著作権）。係る権利および利益に関連する収入を受領した時点で発生する。

(2) 治験責任医師は、機関の責任に関連して立替えまたは支給の交通費（すなわち、治験責任医師のために支払われるが治験責任医師には払い戻しされないため、正確な金額がすぐにはわからないもの）が生じた場合はこれを開示しなければならない。ただし、この開示要件は、連邦、州もしくは地方の政府機関、20 U.S.C. 1001(a)の定義による高等教育機関、大学病院、医療センターまたは高等教育機関付属研究所によって立替えまたは支給された交通費には適用されない。機関の FCOI 方針には、この開示の詳細を明記する。その具体的内容は、少なくとも旅行の目的、後援者／主催者の識別情報、行き先および期間を含む。機関の FCOI 方針に従って、機関職員（1 人または複数）は、交通費が PHS 資金による研究と FCOI を構成するかどうかを判断するために、金額の判定または開示を含めさらなる情報が必要かどうかを決定することになる。

(3) 重大な金銭的利益には、以下に掲げる種類の金銭的利益は含まない。治験責任医師が現在機関によって雇用されもしくはその他の形で任命されている場合に、機関が治験責任医師に支払う給料、ロイヤルティもしくはその他の報酬（機関に譲渡された知的財産権および係る権利に関連するロイヤルティの共有契約を含む）、機関が商業組織もしくは営利団体である場合、治験責任医師が保有する機関の持分権、ミューチュアルファンドおよび退職金口座などの投資手段からの所得（ただし、治験責任医師に係る投資手段で行われる投資決定を直接管理していない場合に限る）、連邦、州もしくは地方の政府機関、20.U.S.C.1001(a)の定義による高等教育機関、大学病院、医療センターもしくは高等教育

機関付属研究所の後援するセミナー、レクチャーもしくは教育指導の仕事から得る所得、または、連邦、州もしくは地方の政府機関、20.U.S.C.1001(a)の定義による高等教育機関、大学病院、医療センターもしくは高等教育機関付属研究所のための諮問委員会もしくは審査委員会への委員就任による所得。

中小企業技術革新研究プログラム (Small Business Innovation Research: SBIR) とは、公法第 97-219 号「中小企業技術革新開発法 (その改正を含む)」に基づき、公衆衛生局助成金決定部門およびその他の連邦機関によって設立された中小企業向けの委託研究プログラムをいう。本サブパートにおいて、SBIR プログラムという用語には、公法 102-564 号により設置された「中小企業技術移転 (STTR) プログラム」も含む。

§ 50.604 治験責任医師の金銭的利益相反に関する機関の責任

各機関は、以下を行うこととする。

(a) 金銭的利益相反に関して、本サブパートに準拠する明文化され実施されている最新の方針を維持し、公開ウェブサイトを通じて利用可能にする。機関が現在公開ウェブサイトを持っていない場合 (その場合に限り)、機関は要請に応じて 5 営業日以内に要請者に書面の方針を提供する。ただし、機関が PHS 助成金受給期間中に公開ウェブサイトを得た場合には、当該ウェブサイトに情報を掲載する要件が 30 暦日以内に適用される。機関が金銭的利益相反に関して、本サブパートよりも厳しい基準を含む方針を維持する場合 (例、金銭的利益のより広範囲な開示の義務付け)、その機関は自らの方針に従い、機関独自の基準に従って、本サブパートに規定するタイムフレーム内に、特定された金銭的利益相反に関する FCOI 報告書を PHS 助成金決定部門に提供する。

(b) 各治験責任医師に対し、機関の金銭的利益相反に関する方針、治験責任医師の重大な金銭的利益の開示に関する責任、およびこれらの規則について通知し、PHS 出資助成金関連の研究に従事する前および少なくとも 4 年に 1 回、ならびに以下のいずれかの状況に該当する場合には直ちに、前述の事項についての研修を受けることを義務づける。

(1) 治験責任医師の要件に影響するような形で、機関がその金銭的利益相反方針または手順を改正する。

(2) 治験責任医師が機関に新規参加した。

(3) 機関が治験責任医師について、機関の金銭的利益相反方針または管理計画に従って

ないと認める。

(c) 機関が二次的受領者（例、下請業者、コンソーシアムのメンバー）を通じて PHS 資金による研究を実行する場合、機関（受給機関）は、二次的受領者である治験責任医師が本サブパートを確実に遵守するように、以下の合理的措置を講じなければならない。

(1) 二次的受領者との二次的受領者との合意書の一部に、受給機関または二次的受領者の金銭的利益相反方針が二次的受領者の治験責任医師に適用されるかどうかを確認する条件を組み込む。

(i) 二次的受領者の治験責任医師が、当該二次的受領者の金銭的利益相反方針に従わなければならない場合、二次的受領者は上述の合意書の一部として、係る方針が本サブパートに適合していることを証明すること。二次的受領者が係る証明を提供できない場合、受給機関のための二次的受領者の仕事に直接関係する重大な金銭的利益の開示について、二次的受領者の治験責任医師が受給機関の金銭的利益相反方針に従う旨を合意書に明記することとする。

(ii) さらに、二次的受領者の治験責任医師が当該二次的受領者の金銭的利益相反方針に従わなければならない場合、上述の合意書において、特定されたすべての金銭的利益相反を二次的受領者が受給機関に報告するための期間を明記することとする。係る期間は、本サブパートの要件に従い受給機関が FCOI 報告書を必要に応じて PHS に適時提供する上で十分なものにする。

(iii) あるいは、維持的受領者の治験責任医師が受給機関の金銭的利益相反方針に従わなければならない場合、上述の合意書において、治験責任医師のすべての重大な金銭的利益の開示を二次的受領者が受給機関に提出するための期間を明記することとする。係る期間は、受給機関が本サブパートに基づく審査、管理および報告の義務を適時に遵守する上で十分なものにする。

(2) 二次的受領者の治験責任医師のすべての金銭的利益相反に関して、本サブパートに準じて（すなわち、資金の支出の前、およびその後に FCOI が特定された場合には特定から 60 日以内に）PHS 助成金決定部門に FCOI 報告を提供する。

(d) PHS 資金による研究に参加を予定し、または参加している各治験責任医師から、重大な金銭的利益の開示を求めてこれを審査する機関職員（1 人または複数）を指名する。

(e)(1) PHS 資金による研究に参加を予定している各治験責任医師に対し、PHS 資金による研究の申請時点以前に、当該治験責任医師の重大な金銭的利益（ならびに治験責任医師の配偶者および扶養の子どもの重大な金銭的利益）を機関の指定職員に開示するよう要求する。

(2) PHS 資金による研究に参加している各治験責任医師に対し、助成金受給期間中に、機関が具体的に規定する期間に従って、少なくとも年 1 回は最新の重大な金銭的利益の開示を提出するよう要求する。係る開示には、本項 (e) (1) に基づく最初の機関への開示またはその後の重大な金銭的利益の開示に含まれなかった情報（例、別の機関から移転された PHS 資金プロジェクトに関して特定された金銭的利益相反）、および以前開示した重大な金銭的利益に関する最新情報（例、以前開示した持分の最新価値）を含めることとする。

(3) PHS 資金による研究に参加している各治験責任医師に対し、新たな重大な金銭的利益を発見または取得した場合（例、購入、結婚または相続などにより）、30 日以内に最新の重大な金銭的利益の開示を提出するよう要求する。

(f) 指定機関職員用に、治験責任医師の重大な金銭的利益が PHS 資金による研究に関係するかどうか、また関係していた場合にはその重大な金銭的利益が金銭的利益相反に当たると判断するため、本サブパートに準じたガイドラインを提供する。機関が、その指定職員を通じて当該の重大な金銭的利益が PHS 資金によって影響を受ける可能性、またはその重大な金銭的利益の所在する事業体の金銭的利益が当該研究によって影響を受ける可能性があるとして合理的に判断するとき、治験責任医師の重大な金銭的利益は PHS 資金と関係することになる。重大な金銭的利益が PHS 資金による研究と関係しているかどうかについて、機関は指定職員の判断に当該治験責任医師を関与させることができる。機関がその指定職員を通じて、当該の重大な金銭的利益が PHS 資金による研究のデザイン、実施または報告に直接かつ著しく影響を与える可能性があるとして合理的に判断するとき、金銭的利益相反が存在する。

(g) 本項 (c) に従い、金銭的利益相反（二次的受領者の治験責任医師の金銭的利益相反を含む）の管理に必要な措置を講じる。特定された金銭的利益相反の管理には、管理計画の策定および実施と、必要ならば § 50.605(a) に基づき遡及的審査および緩和報告を行う必要がある。

(h) § 50.605(b) の規定に従い、最初のおよび継続的な FCOI 報告を PHS に提供する。

(i) 治験責任医師によるすべての金銭的利益の開示、係る開示に対する機関の審査および対

応（開示の結果として機関が金銭的利益相反と判断したかどうか）、ならびに機関の方針または遡及的審査（該当する場合）に基づくすべての行動に関する記録を、最終支出報告書の PHS への提出日から、または必要に応じ、45 CFR 75.361 において異なる事情に対して規定された日から少なくとも 3 年間保管する。

(j) 適切な実施のメカニズムを確立し、必要に応じて治験責任医師のコンプライアンスを確保するために、従業員に対する制裁またはその他の管理運営上の処分を規定する。

(k) 本サブパートが適用される各資金申請において、以下のすべての事項を保証する。

(1) 機関は、資金要求または PHS からの資金受給の対象となるすべての研究に関して、金銭的利益相反を特定して管理するための最新かつ明文化された管理運営プロセスを当該機関において事実上実施している。

(2) 機関は、重大な金銭的利益の開示に関する要件を含め、治験責任医師による本サブパートの要件の遵守を促進して実施する。

(3) 機関は、金銭的利益相反を管理し、本サブパートに一致して最初のおよび継続的な FCOI 報告を PHS 助成金決定部門に提供する。

(4) 機関は、要求があれば直ちに治験責任医師による金銭的利益の開示、ならびに係る開示に対する機関の審査および対応（開示の結果として機関が金銭的利益相反と判断したかどうか）に関する情報を HHS に利用可能にすることに同意する。

(5) 機関は、本サブパートの要件を完全に遵守する。

[2011 年 8 月 25 日付 76 FR 53283 と、2016 年 1 月 20 日付 81 FR 3006 による改正]

§ 50.605 金銭的利益相反の管理と報告

(a) 金銭的利益相反の管理

(1) 機関が PHS 資金による研究プロジェクトの下で資金を支出する前に、機関の指定職員は § 50.604(f) に準じて、すべての治験責任医師による重大な金銭的利益の開示を審査し、重大な金銭的利益が PHS 資金による研究に関係しているかどうかを判定し、金銭的利益相反が存在するかどうかを判定し、もし存在していた場合には係る金銭的利益相反を管理

するためにこれまで講じた措置および今後講じる措置を明記した管理計画を策定および実施することとする。金銭的利益相反を管理するために課す条件または制限としては以下の例が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

- (i) 金銭的利益相反を公開する（例、研究の発表または出版時に）。
- (ii) 被験者をともなう研究プロジェクトについては、参加者に直接、金銭的利益相反を開示する。
- (iii) 金銭的利益相反に起因するバイアスから研究のデザイン、実施および報告を保護するための対策を講じる能力のある独立したモニター担当者を任命する。
- (iv) 研究計画を修正する。
- (v) 人員もしくは人員の責任を変更し、または研究の全部もしくは一部への人員の参加を不適格とする。
- (vi) 金銭的利益（例、持分の売却）を削減または排除する。
- (vii) 金銭的利益を生み出す関係を断絶する。

(2) 進行中の PHS 資金による研究プロジェクトの過程において、新たに研究プロジェクトに参加する治験責任医師が重大な金銭的利益を開示したとき、または既存の治験責任医師が新しい重大な金銭的利益を機関に開示したときはいつでも、機関の指定職員は開示から 60 日以内に当該の重大な金銭的利益の開示を審査して、それが PHS 資金による研究と関係しているかどうかを判定し、金銭的利益相反が存在するかどうかを判定し、存在していた場合には、少なくとも暫定的に、係る金銭的利益相反を管理するためにこれまで講じた措置および今後講じる措置を明記した管理計画を実施する。重大な金銭的利益の性質によっては、機関は PHS 資金による研究プロジェクトへの当該治験責任医師の参加に関して、開示日と機関の審査終了までの間に追加的な経過措置が必要かどうかを決定することができる。

(3) 治験責任医師によって適時に開示されなかった重大な金銭的利益、または理由は何であれ進行中の PHS 資金による研究プロジェクトの間に機関による審査をそれまで受けていなかった重大な金銭的利益（例、二次的受領者によって適時に審査または報告されなかった）を機関が特定したときはいつでも、指定職員は 60 日以内に当該の重大な金銭的利

益を審査して、それが PHS 資金による研究と関係しているかどうかを判定し、金銭的利益相反が存在するかどうかを判定し、存在していた場合には以下のことを行う。

(i) 少なくとも暫定的に、係る金銭的利益相反を管理するためにこれまで講じた措置および今後講じる措置を明記した管理計画を実施する。

(ii)(A) さらに、金銭的利益が適時に特定または管理されないときはいつでも（機関が金銭的利益相反に当たると判定する重大な金銭的利益を治験責任医師が開示しない場合、機関が係る金銭的利益相反を審査もしくは管理しない場合、または治験責任医師が金銭的利益相反管理計画を遵守しない場合を含む）、機関は、機関が不遵守判定してから 120 日以内に、治験責任医師の活動および PHS 資金による研究プロジェクトの遡及的審査を完了して、不遵守期間に実施された PHS 資金による研究またはその一部が、係る研究のデザイン、実施または報告においてバイアスを生じていたかどうかを判定する。

(B) 機関は遡及的審査を文書に記録する必要がある。係る文書には、以下に掲げる重要な要素のすべてを記載しなければならないが、必ずしもこれらに限定されない。

(1) プロジェクト番号

(2) プロジェクトの標題

(3) PD/PI、または複数の PD/PI モデルを採用している場合は連絡先の PD/PI

(4) FCOI のある治験責任医師の氏名

(5) 治験責任医師が金銭的利益相反を有する事業体の名称

(6) 遡及的審査の理由（1 または複数）

(7) 遡及的審査に用いた方法の詳細（例、審査プロセスの方法、審査委員会の構成、審査対象の文書）

(8) 審査の所見

(9) 審査の結論

(iii) 遡及的審査の結果に基づき、機関は必要に応じて、以前に提出されていた FCOI 報告を更新し、金銭的利益相反の管理に今後講じる措置を規定する。バイアスが認められた場合、機関は PHS 助成金決定部門に速やかに通知し、同部門に緩和報告を提出する必要がある。緩和報告には、少なくとも上記の遡及的審査において記録する重要要素と、当該バイアスが研究プロジェクトに与える影響の説明および機関が当該バイアスの影響排除または緩和のために講じる措置（1 または複数）の計画についての説明（例、研究プロジェクトに与える影響、もたらされた危害の程度（実際もしくは将来の危害を裏付ける定性的および定量的データを含む）、研究プロジェクトが救出可能かどうかの分析）を記載する。それ以降は、本サブパートの別項に規定する通り、機関は年に 1 回 FCOI 報告を提出する。金銭的利益の性質によっては、機関は PHS 資金による研究プロジェクトへの当該治験責任医師の参加に関して、金銭的利益相反または治験責任医師の不遵守が認められた日と機関の遡及的審査終了までの間に、追加的な経過措置が必要かどうかを決定することができる。

(4) 機関が本サブパートに従って管理計画を実施するときはいつでも、機関は PHS 資金による研究プロジェクトが完了するまで、治験責任医師が管理計画を遵守しているかどうかを継続的に監視することとする。

(5)(i) 機関は PHS 資金による研究プロジェクトに基づく資金を支出する前に、公開ウェブサイト経由で、または要請に応じて 5 営業日以内に要請者に書面で応答することによって、機関に開示された重大な金銭的利益のうち以下の 3 基準を満たすものに関する情報の公開性を確保する。

(A) 当該の重大な金銭的利益は開示され、今なお本サブパートに定義する上級／主要職員によって保有されている。

(B) 機関は、当該の重大な金銭的利益が PHS 資金による研究に関係していると判定する。

(C) 機関は、当該の重大な金銭的利益が金銭的利益相反に当たると判定する。

(ii) 機関が公開ウェブサイト経由で、または要請に応じて 5 営業日以内に要請者に書面で応答することによって公開する情報には、少なくとも以下の内容を含むこととする。すなわち、治験責任医師の氏名、治験責任医師の肩書および研究プロジェクトに関する役割、治験責任医師が重大な金銭的利益を保有する事業体の名称、重大な金銭的利益の性質、ならびに重大な金銭的利益の概算価額（金額は次のような範囲表記が認められる：0～4,999 ドル、5,000～9,999 ドル、10,000～19,999 ドル、20,000～100,000 ドルまでの金額は 20,000

ドル単位、100,000 ドル以上は 50,000 ドル単位による範囲表記)または当該利益の価額が、公募価格もしくはその他適正市価の合理的な指標の参照では容易に判定できない旨の陳述。

(iii) 機関が本サブセクションの目的に公開ウェブサイトを使用する場合、機関が掲載する情報は少なくとも年に 1 回は更新する。さらに機関は、PHS 資金による研究プロジェクトに対する上級／主要職員の重大な金銭的利益で以前に開示されていなかったものが追加されたとき、または PHS 資金による研究プロジェクトに対する上級／主要職員の新しい重大な金銭的利益が開示されたときに、機関に係る重大な金銭的利益が PHS 資金による研究に関するものであり、かつ金銭的利益相反に当たると判断する場合には、その情報の受け取り後または特定後 60 日以内にウェブサイトを更新する。ウェブサイトには、提供する情報が掲載日時点で最新のものであり、少なくとも年に 1 回および機関が新たな金銭的利益相反を特定してから 60 日以内に更新されることを注記する。機関が本サブセクションの目的において書面による要請に応じる場合には、機関はその書面による返答において、提供する情報が通信日時点で最新のものであり、少なくとも年に 1 回および機関が新たな金銭的利益相反を特定してから 60 日以内に更新されること（更新情報については要請者がその後に要請する）を注記する。

(iv) 本項(a)(5)の対象となる個人の重大な金銭的利益に関する情報は、当該情報の最新の更新日から少なくとも 3 年間は、書面による要請への応答または機関の公開ウェブサイトへの掲載に利用可能な状態を維持する。

(6) 本サブパートにおいて定義し、本項に従って管理しなければならない種類の金銭的利益相反に加えて、機関は金銭的利益相反に関する方針の中で、機関が適当とみなす他の金銭的利益相反の管理を要求することができる。

(b) 金銭的利益相反の報告。

(1) 機関が PHS 資金による研究プロジェクトに基づく資金を支出する前に、機関は PHS 助成金決定部門に対し、機関が利益相反すると認めた治験責任医師の重大な金銭的利益に関する FCOI 報告を提供し、機関が本サブパートに従って管理計画を実施していることを保証する。機関が PHS から受給した資金を支出する前に金銭的利益相反を特定して排除する場合には、PHS 助成金決定部門に FCOI 報告を提出してはならない。

(2) 機関が最初の FCOI 報告の後で、進行中の PHS 資金による研究プロジェクトの間に利益相反を認めた重大な金銭的利益については（例、当該の研究プロジェクトに新しく治験責任医師が参加した場合）、機関は 60 日以内に PHS 助成金決定部門に金銭的利益相反に

関する FCOI 報告を提出し、機関が本サブパートに従って管理計画を実施していることを保証する。本項(a)(3)(ii)に従い、係る FCOI 報告が、治験責任医師によって適時に開示されなかった重大な利益、または理由は何であれ機関による審査もしくは管理をそれまで受けていなかった重大な金銭的利益（例、二次的受領者によって適時に審査または報告されなかった）に関連する場合には、機関は、遡及的審査を完了し、利益相反の特定の前に PHS 資金による研究またはその一部が実施されたかどうか、および係る研究のデザイン、実施もしくは報告において金銭的利益相反によるバイアスがあったかどうかを判定することも義務づけられる。加えて、本項(a)(3)(iii)に従い、バイアスが認められる場合には、機関は PHS 助成金決定部門に速やかに通知し、緩和報告を PHS 助成金決定部門に提出する必要がある。

(3) 本項(b)(1)または(b)(2)に基づき要求される FCOI 報告には、PHS 助成金決定機関が金銭的利益相反の性質および程度を理解し、機関の管理計画の妥当性を評価するために十分な情報を記載することとする。FCOI 報告には以下の要素を含むこととするが、必ずしもこれらに限定されない。

(i) プロジェクト番号

(ii) PD/PI、または複数の PD/PI モデルを採用している場合は連絡先の PD/PI

(iii) 金銭的利益相反のある治験責任医師の氏名

(iv) 治験責任医師が金銭的利益相反を有する事業体の名称

(v) 金銭的利益の性質（例、持分、顧問料、交通費精算、謝礼金）

(vi) 金銭的利益の価額（金額は次のような範囲表記が認められる：0～4,999 ドル、5,000～9,999 ドル、10,000～19,999 ドル、20,000～100,000 ドルまでの金額は 20,000 ドル単位、100,000 ドル以上は 50,000 ドル単位による範囲表記）または当該利益の価額が、公募価格もしくはその他適正市価の合理的な指標の参照では容易に判定できない旨の陳述。

(vii) 金銭的利益が PHS 資金による研究にどのように関係しているかの説明と、係る研究との金銭的利益相反の存在を機関が判定した根拠

(viii) 機関の管理計画の主要要素（以下を含む）の説明

- (A) 当該研究プロジェクトにおいて利益相反のある治験責任医師の役割および主な責務
- (B) 管理計画の条件
- (C) 研究プロジェクトにおける客観性を守るために管理計画に施した工夫
- (D) 管理計画に治験責任医師が同意していることの確認
- (E) 治験責任医師のコンプライアンスを確保するための管理計画の監視方法
- (F) その他必要な情報

(4) 進行中の PHS 資金による研究プロジェクトに関して以前に機関が報告した金銭的利益相反について、機関は当該の PHS 資金による研究プロジェクトの期間中に、当該の金銭的利益相反の状態および管理計画に対する変更を記載した年次 FCOI 報告を PHS 助成金決定部門に提供する。年次 FCOI 報告には、当該の金銭的利益相反が引き続き管理されているかどうかを明記し、金銭的利益相反が存在しなくなっている場合にはその理由を説明する。機関は、プロジェクト期間中（資金の受給の有無に関わらず延長期間を含む）は PHS 助成金決定部門の規定する時期と方法によって、年次 FCOI 報告を PHS 助成金決定部門に提供する。

(5) 本サブパートにおいて定義し、本項に従って報告しなければならない種類の金銭的利益相反に加えて、機関は金銭的利益相反に関する方針の中で、機関が適当とみなす他の金銭的利益相反の報告を要求することができる。

§ 50.606 救済策

(a) 治験責任医師が機関の金銭的利益相反方針または金銭的利益相反管理計画を遵守しないことが、PHS 資金による研究のデザイン、実施または報告にバイアスを生じさせたように見える場合、機関はすでに講じた是正措置または今後講じる是正措置を PHS 助成金決定部門に速やかに通知する。PHS 助成金決定部門は状況を検討し、必要に応じて適切な措置を講じるか、または機関にさらなる措置を求める。これには、PHS 資金による研究プロジェクトにおける適切な客観性をどうやって維持するのかに関する指示を含めることもできる。例えば PHS は、係る治験責任医師を雇っている機関に対し、PHS 助成金付与に先立って、または PHS 助成金の移転に係る治験責任医師が関与する時点で、適用可能な是正措置を実施するよう要求することができる。

(b) PHS 助成金決定部門および（または）HHS は、助成金受給の前後および最中のいつでも、治験責任医師の金銭的利益の開示ならびに係る開示に対する機関の審査（遡及的審査を含む）および対応について、開示の結果機関が金銭的利益相反と判定するか否かに関わらず調査することができる。機関は、本サブパートの遵守に関するすべての記録の提出または現場審査の許可を義務づけられる。法律が許す範囲内で、HHS は金銭的利益のすべての記録の機密保持を維持する。記録または入手可能な他の情報の審査に基づき、PHS 助成金決定部門は、ある特定の金銭的利益相反が PHS 資金による研究の客観性に対し、さらなる是正措置が必要な程度までバイアスを生むかどうか、または機関が本サブパートに従って金銭的利益相反を管理していなかったかどうかを判定することができる。PHS 助成金決定部門は、問題が解決されるまで、45 CFR 75.207 に基づく具体的な助成金付与条件の賦課または 45 CFR 75.371 に基づく資金停止若しくは他の強制措置が必要かどうかを判断することができる。

(c) 薬剤、医療機器または治療の安全性または有効性の評価を目的とする PHS 資金による臨床研究プロジェクトが、本サブパートにおいて義務づけられる機関による管理または報告を受けていなかった金銭的利益相反を持つ治験責任医師によってデザイン、実施または報告された場合 HHS が判定する場合には、機関は当該の治験責任医師に対し、研究結果の公表のたびに金銭的利益相反を開示すること、および以前に公表された研究結果に補遺を依頼することを要求する。

[2011年8月25日付 76 FR 53283 と、 2016年1月20日付 81 FR 3006 による改正]

§ 50.607 適用される他の HHS 規則

この他にもいくつかの規則および方針が本サブパートに適用される。以下に該当例を挙げるが、これらに限定されない。

2 CFR パート 376 非調達の参加資格停止 (HHS)

42 CFR パート 50、サブパート D 公衆衛生局助成金上訴手続

45 CFR パート 16 省助成金上訴委員会の手続

45 CFR パート 75 HHA 助成金付与に対する統一管理要件、コスト原理および監査要件

45 CFR パート 79 プログラム不正の民事法上の救済策

[2011年8月25日付 76 FR 53283 と、 2016年1月20日付 81 FR 3006 による改正]

ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS

e-CFR data is current as of January 17, 2017

[Title 45](#) → [Subtitle A](#) → [Subchapter A](#) → [Part 94](#)

Title 45: Public Welfare

PART 94—RESPONSIBLE PROSPECTIVE CONTRACTORS

Contents

- [§94.1 Purpose.](#)
 - [§94.2 Applicability.](#)
 - [§94.3 Definitions.](#)
 - [§94.4 Responsibilities of Institutions regarding Investigator financial conflicts of interest.](#)
 - [§94.5 Management and reporting of financial conflicts of interest.](#)
 - [§94.6 Remedies.](#)
-

AUTHORITY: 42 U.S.C. 216, 289b-1, 299c-4.

SOURCE: 76 FR 53288, Aug. 25, 2011, unless otherwise noted.

[↑ Back to Top](#)

§94.1 Purpose.

This part promotes objectivity in research by establishing standards that provide a reasonable expectation that the design, conduct, and reporting of research performed under PHS contracts will be free from bias resulting from Investigator financial conflicts of interest.

[↑ Back to Top](#)

§94.2 Applicability.

This part is applicable to each Institution that submits a proposal, or that receives, Public Health Service (PHS) research funding by means of a contract and, through the implementation of this part by the Institution, to each Investigator who is planning to participate in, or is participating in such research; provided, however, that this part does not apply to SBIR Program Phase I applications.

[↑ Back to Top](#)

§94.3 Definitions.

As used in this part:

Contractor means an entity that provides property or services under contract for the direct benefit or use of the Federal Government.

Disclosure of significant financial interests means an Investigator's disclosure of significant financial interests to an Institution.

Financial conflict of interest (FCOI) means a significant financial interest that could directly and significantly affect the design, conduct, or reporting of PHS-funded research.

FCOI report means an Institution's report of a financial conflict of interest to a PHS Awarding Component.

Financial interest means anything of monetary value, whether or not the value is readily ascertainable.

HHS means the United States Department of Health and Human Services, and any components of the Department to which the authority involved may be delegated.

Institution means any domestic or foreign, public or private, entity or organization (excluding a Federal agency) that submits a proposal, or that receives, PHS research funding.

Institutional responsibilities means an Investigator's professional responsibilities on behalf of the Institution, and as defined by the Institution in its policy on financial conflicts of interest, which may include for example: activities such as research, research consultation, teaching, professional practice, institutional committee memberships, and service on panels such as Institutional Review Boards or Data and Safety Monitoring Boards.

Investigator means the project director or principal Investigator and any other person, regardless of title or position, who is responsible for the design, conduct, or reporting of research funded by the PHS, or proposed for such funding, which may include, for example, collaborators or consultants.

Key personnel includes the PD/PI and any other personnel considered to be essential to work performance in accordance with HHSAR subpart 352.242-70 and identified as key personnel in the contract proposal and contract.

Manage means taking action to address a financial conflict of interest, which can include reducing or eliminating the financial conflict of interest, to ensure, to the extent possible, that the design, conduct, and reporting of research will be free from bias.

PD/PI means a project director or principal Investigator of a PHS-funded research project; the PD/PI is included in the definitions of key personnel and Investigator under this part.

PHS means the Public Health Service of the U.S. Department of Health and Human Services, and any components of the PHS to which the authority involved may be delegated, including the National Institutes of Health (NIH).

PHS Awarding Component means the organizational unit of the PHS that funds the research that is subject to this part.

Public Health Service Act or *PHS Act* means the statute codified at 42 U.S.C. 201 *et seq.*

Research means a systematic investigation, study or experiment designed to develop or contribute to generalizable knowledge relating broadly to public health, including behavioral and social-sciences research. The term encompasses basic and applied research (e.g., a published article, book or book chapter) and product development (e.g., a diagnostic test or drug). As used in this part, the term includes any such activity for which research funding is available from a PHS Awarding Component through a contract, whether authorized under the PHS Act or other statutory authority.

Significant financial interest means:

(1) A financial interest consisting of one or more of the following interests of the Investigator (and those of the Investigator's spouse and dependent children) that reasonably appears to be related to the Investigator's institutional responsibilities:

(i) With regard to any publicly traded entity, a *significant financial interest* exists if the value of any remuneration received from the entity in the twelve months preceding the disclosure and the value of any equity interest in the entity as of the date of disclosure, when aggregated, exceeds \$5,000. For purposes of this definition, remuneration includes salary and any payment for services not otherwise identified as salary (e.g., consulting fees, honoraria, paid authorship); equity interest includes any stock, stock option, or other ownership interest, as determined through reference to public prices or other reasonable measures of fair market value;

(ii) With regard to any non-publicly traded entity, a *significant financial interest* exists if the value of any remuneration received from the entity in the twelve months preceding the disclosure, when aggregated, exceeds \$5,000, or when the Investigator (or the Investigator's spouse or dependent children) holds any equity interest (e.g., stock, stock option, or other ownership interest); or

(iii) Intellectual property rights and interests (e.g., patents, copyrights), upon receipt of income related to such rights and interests.

(2) Investigators also must disclose the occurrence of any reimbursed or sponsored travel (*i.e.*, that which is paid on behalf of the Investigator and not reimbursed to the Investigator so that the exact monetary value may not be readily available), related to their Institutional responsibilities; provided, however, that this disclosure requirement does not apply to travel that is reimbursed or sponsored by a Federal, state, or local government agency, an Institution of higher education as defined at 20 U.S.C. 1001(a), an academic teaching hospital, a medical center, or a research institute that is affiliated with an Institution of higher education. The Institution's FCOI policy will specify the details of this disclosure, which will include, at a minimum, the purpose of the trip, the identity of the sponsor/organizer, the destination, and the duration. In accordance with the Institution's FCOI policy, the Institutional official(s) will determine if further information is needed, including a determination or disclosure of monetary value, in order to determine whether the travel constitutes an FCOI with the PHS-funded research.

(3) The term *significant financial interest* does not include the following types of financial interests: salary, royalties, or other remuneration paid by the Institution to the Investigator if the Investigator is currently employed or otherwise appointed by the Institution, including intellectual property rights assigned to the Institution and agreements to share in royalties related to such rights; any ownership interest in the Institution held by the Investigator, if the Institution is a commercial or for-profit organization; income from investment vehicles, such as mutual funds and retirement accounts, as long as the Investigator does not directly control the investment decisions made in these vehicles; income from seminars, lectures, or teaching engagements sponsored by a Federal, state, or local government agency, an Institution of higher education as defined at 20 U.S.C. 1001(a), an academic teaching hospital, a medical center, or a research institute that is affiliated with an Institution of higher education; or income from service on advisory committees or review panels for a Federal, state, or local government agency, an Institution of higher education as defined at 20 U.S.C. 1001(a), an academic teaching hospital, a medical center, or a research institute that is affiliated with an Institution of higher education.

Small Business Innovation Research (SBIR) Program means the extramural research program for small businesses that is established by the Awarding Components of the Public Health Service and certain other Federal agencies under Public Law 97-219, the Small Business Innovation Development Act, as amended. For purposes of this part, the term SBIR Program also includes the Small Business Technology Transfer (STTR) Program, which was established by Public Law 102-564.

[↑ Back to Top](#)

§94.4 Responsibilities of Institutions regarding Investigator financial conflicts of interest.

Each Institution shall:

(a) Maintain an up-to-date, written, enforced policy on financial conflicts of interest that complies with this part, and make such policy available via a publicly accessible Web site. If the Institution does not have any current presence on a publicly accessible Web site (and only in those cases), the Institution shall make its written policy available to any requestor within five business days of a request. If, however, the Institution acquires a presence on a publicly accessible Web site during the time of the PHS award, the requirement to post the information on that Web site will apply within 30 calendar days. If an Institution maintains a policy on financial conflicts of interest that includes standards that are more stringent than this part (e.g., that require a more extensive disclosure of financial interests), the Institution shall adhere to its policy and shall provide FCOI reports regarding identified financial conflicts of interest to the PHS Awarding Component in accordance with the Institution's own standards and within the timeframe prescribed by this part.

(b) Inform each Investigator of the Institution's policy on financial conflicts of interest, the Investigator's responsibilities regarding disclosure of significant financial interests, and of these regulations, and require each Investigator to complete training regarding the same prior to engaging in research related to any PHS-funded contract and at least every four years, and immediately when any of the following circumstances apply:

(1) The Institution revises its financial conflict of interest policies or procedures in any manner that affects the requirements of Investigators;

(2) An Investigator is new to an Institution; or

(3) An Institution finds that an Investigator is not in compliance with the Institution's financial conflict of interest policy or management plan.

(c) If the Institution carries out the PHS-funded research through a subrecipient (e.g., subcontractors, or consortium members), the Institution (awardee Institution) must take reasonable steps to ensure that any subrecipient Investigator complies with this part by

(1) Incorporating as part of a written agreement with the subrecipient terms that establish whether the financial conflicts of interest policy of the awardee Institution or that of the subrecipient will apply to the subrecipient's Investigators.

(i) If the subrecipient's Investigators must comply with the subrecipient's financial conflicts of interest policy, the subrecipient shall certify as part of the agreement referenced above that its policy complies with this part. If the subrecipient cannot provide such certification, the agreement shall state that subrecipient Investigators are subject to the financial conflicts of interest policy of the awardee Institution for disclosing significant financial interests that are directly related to the subrecipient's work for the awardee Institution;

(ii) Additionally, if the subrecipient's Investigators must comply with the subrecipient's financial conflicts of interest policy, the agreement referenced above shall specify time period(s) for the subrecipient to report all identified financial conflicts of interest to the awardee Institution. Such time period(s) shall be sufficient to enable the awardee Institution to provide timely FCOI reports, as necessary, to the PHS as required by this part;

(iii) Alternatively, if the subrecipient's Investigators must comply with the awardee Institution's financial conflicts of interest policy, the agreement referenced above shall specify time period(s) for the subrecipient to submit all Investigator

disclosures of significant financial interests to the awardee Institution. Such time period(s) shall be sufficient to enable the awardee Institution to comply timely with its review, management, and reporting obligations under this part.

(2) Providing FCOI reports to the PHS Awarding Component regarding all financial conflicts of interest of all subrecipient Investigators consistent with this part, *i.e.*, prior to the expenditure of funds and within 60 days of any subsequently identified FCOI.

(d) Designate an institutional official(s) to solicit and review disclosures of significant financial interests from each Investigator who is planning to participate in, or is participating in, the PHS-funded research.

(e)(1) Require that each Investigator who is planning to participate in the PHS-funded research disclose to the Institution's designated official(s) the Investigator's significant financial interests (and those of the Investigator's spouse and dependent children) no later than date of submission of the Institution's proposal for PHS-funded research.

(2) Require each Investigator who is participating in the PHS-funded research to submit an updated disclosure of significant financial interests at least annually, in accordance with the specific time period prescribed by the Institution, during the period of the award. Such disclosure shall include any information that was not disclosed initially to the Institution pursuant to paragraph (e)(1) of this section, or in a subsequent disclosure of significant financial interests (e.g., any financial conflict of interest identified on a PHS-funded project that was transferred from another Institution), and shall include updated information regarding any previously disclosed significant financial interest (e.g., the updated value of a previously disclosed equity interest).

(3) Require each Investigator who is participating in the PHS-funded research to submit an updated disclosure of significant financial interests within thirty days of discovering or acquiring (e.g., through purchase, marriage, or inheritance) a new significant financial interest.

(f) Provide guidelines consistent with this part for the designated institutional official(s) to determine whether an Investigator's significant financial interest is related to PHS-funded research and, if so related, whether the significant financial interest is a financial conflict of interest. An Investigator's significant financial interest is related to PHS-funded research when the Institution, through its designated official(s), reasonably determines that the significant financial interest: Could be affected by the PHS-funded research; or is in an entity whose financial interest could be affected by the research. The Institution may involve the Investigator in the designated official(s)'s determination of whether a significant financial interest is related to the PHS-funded research. A financial conflict of interest exists when the Institution, through its designated official(s), reasonably determines that the significant financial interest could directly and significantly affect the design, conduct, or reporting of the PHS-funded research.

(g) Take such actions as necessary to manage financial conflicts of interest, including any financial conflicts of a subrecipient Investigator pursuant to paragraph (c) of this section. Management of an identified financial conflict of interest requires development and implementation of a management plan and, if necessary, a retrospective review and mitigation report pursuant to §94.5(a).

(h) Provide initial and ongoing FCOI reports to the PHS as required pursuant to §94.5(b).

(i) Maintain records relating to all Investigator disclosures of financial interests and the Institution's review of, and response to, such disclosures (whether or not a disclosure resulted in the Institution's determination of a financial conflict of interest), and all actions under the Institution's policy or retrospective review, if applicable, for at least three years from the date of final payment or, where applicable, for the time periods specified in 48 CFR part 4, subpart 4.7.

(j) Establish adequate enforcement mechanisms and provide for employee sanctions or other administrative actions to ensure Investigator compliance as appropriate.

(k) Certify, in each contract proposal to which this part applies, that the Institution:

(1) Has in effect at that Institution an up-to-date, written, and enforced administrative process to identify and manage financial conflicts of interest with respect to all research projects for which funding is sought or received from the PHS;

(2) Shall promote and enforce Investigator compliance with this part's requirements including those pertaining to disclosure of significant financial interests;

(3) Shall manage financial conflicts of interest and provide initial and ongoing FCOI reports to the PHS Awarding Component consistent with this part;

(4) Agrees to make information available, promptly upon request, to the HHS relating to any Investigator disclosure of financial interests and the Institution's review of, and response to, such disclosure, whether or not the disclosure resulted in the Institution's determination of a financial conflict of interest; and

(5) Shall fully comply with the requirements of this part.

[↑ Back to Top](#)

§94.5 Management and reporting of financial conflicts of interest.

(a) Management of financial conflicts of interest.

(1) Prior to the Institution's expenditure of any funds under a PHS-funded research project, the designated official(s) of an Institution shall, consistent with §94.4(f): review all Investigator disclosures of significant financial interests; determine whether any significant financial interests relate to PHS-funded research; determine whether a financial conflict of interest exists; and, if so, develop and implement a management plan that shall specify the actions that have been, and shall be, taken to manage such financial conflict of interest. Examples of conditions or restrictions that might be imposed to manage a financial conflict of interest include, but are not limited to:

(i) Public disclosure of financial conflicts of interest (e.g., when presenting or publishing the research);

(ii) For research projects involving human subjects research, disclosure of financial conflicts of interest directly to participants;

(iii) Appointment of an independent monitor capable of taking measures to protect the design, conduct, and reporting of the research against bias, resulting from the financial conflict of interest;

(iv) Modification of the research plan;

(v) Change of personnel or personnel responsibilities, or disqualification of personnel from participation in all or a portion of the research;

(vi) Reduction or elimination of the financial interest (e.g., sale of an equity interest); or

(vii) Severance of relationships that create financial conflicts.

(2) Whenever, in the course of an ongoing PHS-funded research project, an Investigator who is new to participating in the research project discloses a significant financial interest or an existing Investigator discloses a new significant financial interest to the Institution, the designated official(s) of the Institution shall, within sixty days: review the disclosure of the significant financial interest; determine whether it is related to PHS-funded research; determine whether a financial conflict of interest exists; and, if so, implement, on at least an interim basis, a management plan that shall specify the actions that have been, and will be, taken to manage such financial conflict of interest. Depending on the nature of the significant financial interest, an Institution may determine that additional interim measures are necessary with regard to the Investigator's participation in the PHS-funded research project between the date of disclosure and the completion of the Institution's review.

(3) Whenever an Institution identifies a significant financial interest that was not disclosed timely by an Investigator or, for whatever reason, was not previously reviewed by the Institution during an ongoing PHS-funded research project (e.g., was not timely reviewed or reported by a subrecipient), the designated official(s) shall, within sixty days: review the significant financial interest; determine whether it is related to PHS-funded research; determine whether a financial conflict of interest exists; and, if so:

(i) Implement, on at least an interim basis, a management plan that shall specify the actions that have been, and will be, taken to manage such financial conflict of interest going forward;

(ii) (A) In addition, whenever a financial conflict of interest is not identified or managed in a timely manner including failure by the Investigator to disclose a significant financial interest that is determined by the Institution to constitute a financial conflict of interest; failure by the Institution to review or manage such a financial conflict of interest; or failure by the Investigator to comply with a financial conflict of interest management plan, the Institution shall, within 120 days of the Institution's determination of noncompliance, complete a retrospective review of the Investigator's activities and the PHS-funded research project to determine whether any PHS-funded research, or portion thereof, conducted during the time period of the noncompliance, was biased in the design, conduct, or reporting of such research.

(B) The Institution is required to document the retrospective review; such documentation shall include, but not necessarily be limited to, all of the following key elements:

(1) Project number;

(2) Project title;

(3) PD/PI or contact PD/PI if a multiple PD/PI model is used;

(4) Name of the Investigator with the FCOI;

(5) Name of the entity with which the Investigator has a financial conflict of interest;

(6) Reason(s) for the retrospective review;

(7) Detailed methodology used for the retrospective review (e.g., methodology of the review process, composition of the review panel, documents reviewed);

(8) Findings of the review; and

(9) Conclusions of the review.

(iii) Based on the results of the retrospective review, if appropriate, the Institution shall update the previously submitted FCOI report, specifying the actions that will be taken to manage the financial conflict of interest going forward. If bias is found, the Institution is required to notify the PHS Awarding Component promptly and submit a mitigation report to the PHS Awarding Component. The mitigation report must include, at a minimum, the key elements documented in the retrospective review above and a description of the impact of the bias on the research project and the Institution's plan of action or actions taken to eliminate or mitigate the effect of the bias (e.g., impact on the research project; extent of harm done, including any qualitative and quantitative data to support any actual or future harm; analysis of whether the research project is salvageable). Thereafter, the Institution will submit FCOI reports annually, as specified elsewhere in this part. Depending on the nature of the financial conflict of interest, an Institution may determine that additional interim measures are necessary with regard to the Investigator's participation in the PHS-funded research project between the date that the financial conflict of interest or the Investigator's noncompliance is determined and the completion of the Institution's retrospective review.

(4) Whenever an Institution implements a management plan pursuant to this part, the Institution shall monitor Investigator compliance with the management plan on an ongoing basis until the completion of the PHS-funded research project.

(5)(i) Prior to the Institution's expenditure of any funds under a PHS-funded research project, the Institution shall ensure public accessibility, via a publicly accessible Web site or written response to any requestor within five business days of a request, of information concerning any significant financial interest disclosed to the Institution that meets the following three criteria:

(A) The significant financial interest was disclosed and is still held by key personnel as defined in this part;

(B) The Institution determines that the significant financial interest is related to the PHS-funded research; and

(C) The Institution determines that the significant financial interest is a financial conflict of interest.

(ii) The information that the Institution makes available via a publicly accessible Web site or written response to any requestor within five business days of a request, shall include, at a minimum, the following: The Investigator's name; the Investigator's title and role with respect to the research project; the name of the entity in which the significant financial interest is held; the nature of the significant financial interest; and the approximate dollar value of the significant financial interest (dollar ranges are permissible: \$0-\$4,999; \$5,000-\$9,999; \$10,000-\$19,999; amounts between \$20,000-\$100,000 by increments of \$20,000; amounts above \$100,000 by increments of \$50,000), or a statement that the interest is one whose value cannot be readily determined through reference to public prices or other reasonable measures of fair market value.

(iii) If the Institution uses a publicly accessible Web site for the purposes of this subsection, the information that the Institution posts shall be updated at least annually. In addition, the Institution shall update the Web site within sixty days of the Institution's receipt or identification of information concerning any additional significant financial interest of the senior/key personnel for the PHS-funded research project that was not previously disclosed, or upon the disclosure of a significant financial interest of senior/key personnel new to the PHS-funded research project, if the Institution determines that the significant financial interest is related to the PHS-funded research and is a financial conflict of interest. The Web site shall note that the information provided is current as of the date listed and is subject to updates, on at least an annual basis and within 60 days of the Institution's identification of a new financial conflict of interest. If the Institution responds to written requests for the purposes of this subsection, the Institution will note in its written response that the information provided is current as of the date of the correspondence and is subject to updates, on at least an annual basis and within 60 days of the Institution's identification of a new financial conflict of interest, which should be requested subsequently by the requestor.

(iv) Information concerning the significant financial interests of an individual subject to paragraph (a)(5) of this section shall remain available, for responses to written requests or for posting via the Institution's publicly accessible Web site for at least three years from the date that the information was most recently updated.

(6) In addition to the types of financial conflicts of interest as defined in this part that must be managed pursuant to this section, an Institution may require the management of other financial conflicts of interest in its policy on financial conflicts of interest, as the Institution deems appropriate.

(b) Reporting of financial conflicts of interest.

(1) Prior to the Institution's expenditure of any funds under a PHS-funded research project, the Institution shall provide to the PHS Awarding Component an FCOI report regarding any Investigator's significant financial interest found by the Institution to be conflicting and ensure that the Institution has implemented a management plan in accordance with this part. In cases in which the Institution identifies a financial conflict of interest and eliminates it prior to the expenditure of PHS-awarded funds, the Institution shall not submit an FCOI report to the PHS Awarding Component.

(2) For any significant financial interest that the Institution identifies as conflicting subsequent to the Institution's initial FCOI report during an ongoing PHS-funded research project (e.g., upon the participation of an Investigator who is new to the research project), the Institution shall provide to the PHS Awarding Component, within sixty days, an FCOI report regarding the financial conflict of interest and ensure that the Institution has implemented a management plan in accordance with this part. Pursuant to paragraph (a)(3)(ii) of this section, where such FCOI report involves a significant financial interest that was not disclosed timely by an Investigator or, for whatever reason, was not previously reviewed or managed by the Institution (e.g., was not timely reviewed or reported by a subrecipient), the Institution also is required to complete a retrospective review to determine whether any PHS-funded research, or portion thereof, conducted prior to the identification and management of the financial conflict of interest was biased in the design, conduct, or reporting of such research. Additionally, pursuant to paragraph (a)(3)(iii) of this section, if bias is found, the Institution is required to notify the PHS Awarding Component promptly and submit a mitigation report to the PHS Awarding Component.

(3) Any FCOI report required under paragraphs (b)(1) or (b)(2) of this section shall include sufficient information to enable the PHS Awarding Component to understand the nature and extent of the financial conflict, and to assess the appropriateness of the Institution's management plan. Elements of the FCOI report shall include, but are not necessarily limited to the following:

- (i) Project/Contract number;
- (ii) PD/PI or Contact PD/PI if a multiple PD/PI model is used;
- (iii) Name of the Investigator with the financial conflict of interest;
- (iv) Name of the entity with which the Investigator has a financial conflict of interest;
- (v) Nature of the financial interest (e.g., equity, consulting fee, travel reimbursement, honorarium);
- (vi) Value of the financial interest (dollar ranges are permissible: \$0-\$4,999; \$5,000-\$9,999; \$10,000-\$19,999; amounts between \$20,000-\$100,000 by increments of \$20,000; amounts above \$100,000 by increments of \$50,000), or a statement that the interest is one whose value cannot be readily determined through reference to public prices or other reasonable measures of fair market value;
- (vii) A description of how the financial interest relates to the PHS-funded research and the basis for the Institution's determination that the financial interest conflicts with such research; and
- (viii) A description of the key elements of the Institution's management plan, including:
 - (A) Role and principal duties of the conflicted Investigator in the research project;
 - (B) Conditions of the management plan;
 - (C) How the management plan is designed to safeguard objectivity in the research project;
 - (D) Confirmation of the Investigator's agreement to the management plan;
 - (E) How the management plan will be monitored to ensure Investigator compliance; and
 - (F) Other information as needed.

(4) For any financial conflict of interest previously reported by the Institution with regard to an ongoing PHS-funded research project, the Institution shall provide to the PHS Awarding Component an annual FCOI report that addresses the status of the financial conflict of interest and any changes to the management plan for the duration of the PHS-funded research project. The annual FCOI report shall specify whether the financial conflict is still being managed or explain why the financial conflict of interest no longer exists. The Institution shall provide annual FCOI reports to the PHS Awarding Component for the duration of the project period (including extensions with or without funds) in the time and manner specified by the PHS Awarding Component.

(5) In addition to the types of financial conflicts of interest as defined in this part that must be reported pursuant to this section, an Institution may require the reporting of other financial conflicts of interest in its policy on financial conflicts of interest, as the Institution deems appropriate.

[↑ Back to Top](#)

§94.6 Remedies.

(a) If the failure of an Investigator to comply with an Institution's financial conflicts of interest policy or a financial conflict of interest management plan appears to have biased the design, conduct, or reporting of the PHS-funded research, the Institution shall promptly notify the PHS Awarding Component of the corrective action taken or to be taken. The PHS Awarding Component will consider the situation and, as necessary, take appropriate action, or refer the matter to the Institution for further action, which may include directions to the Institution on how to maintain appropriate objectivity in the PHS-funded research project.

(b) The PHS Awarding Component and/or HHS may inquire at any time (before, during, or after award) into any Investigator disclosure of financial interests and the Institution's review of, and response to, such disclosure, regardless of whether or not the disclosure resulted in the Institution's determination of a financial conflict of interest. An Institution is required to submit, or permit on site review of, all records pertinent to compliance with this part. To the extent permitted by law, HHS will maintain the confidentiality of all records of financial interests. On the basis of its review of records or other information that may be available, the PHS Awarding Component may decide that a particular financial conflict of interest will bias the objectivity of the PHS-funded research to such an extent that further corrective action is needed or that the Institution has not managed the financial conflict of interest in accordance with this part. The PHS Awarding Component may determine that issuance of a Stop Work Order by the Contracting Officer or other enforcement action is necessary until the matter is resolved.

(c) In any case in which the HHS determines that a PHS-funded project of clinical research whose purpose is to evaluate the safety or effectiveness of a drug, medical device, or treatment has been designed, conducted, or reported by an Investigator with a financial conflict of interest that was not managed or reported by the Institution as required by this part, the Institution shall require the Investigator involved to disclose the financial conflict of interest in each public presentation of the results of the research and to request an addendum to previously published presentations.

[↑ Back to Top](#)

[Need assistance?](#)

連邦規則の電子コード

e-CFR データは、2017 年 1 月 17 日現在最新のものである。

タイトル 45→サブタイトル A→サブチャプターA→パート 94

タイトル 45 公共の福祉

パート 94 責任ある受注予定者

目次

- § 94.1 目的
 - § 94.2 適用性
 - § 94.3 定義
 - § 94.4 治験責任医師の金銭的利益相反に関する機関の責任
 - § 94.5 金銭的利益相反の管理と報告
 - § 94.6 救済策
-

典拠 : 42 U.S.C. 216, 289b-1, 299c-4

出典 : 別途記載がなければ、76 FR 53288, Aug. 25, 2011

§ 94.1 目的

本パートは、公衆衛生局の契約に基づき履行される研究のデザイン、実施および報告において、治験責任医師の金銭的利益相反に起因するバイアスが生じないことを合理的に期待できる基準を確立することにより、研究における客観性を促進するものである。

§ 94.2 適用性

本パートは、提案を提出する機関、契約により公衆衛生局（PHS）研究資金を受け取る各機関、および当該機関による本パートの実施を通じて係る研究へ参加予定または参加中の各治験責任医師に適用される。ただし、本パートは SBIR プログラム第 1 相の応用には適用されない。

§ 94.3 定義

本パートで使用する定義：

請負業者（Contractor）とは、連邦政府の直接的な利益または使用のために契約に基づいて財産またはサービスを提供する事業体をいう。

重大な金銭的利益の開示（Disclosure of significant financial interests）とは、治験責任医師の重大な金銭的利益を機関に対して開示することをいう。

金銭的利益相反（Financial conflict of interest）（FCOI）とは、PHS 資金による研究のデザイン、実施または報告に直接かつ著しく影響を与えかねない重大な金銭的利益をいう。

FCOI 報告書（FCOI report）とは、機関が PHS 助成金決定部門に提出する金銭的利益相反の報告をいう。

金銭的利益（Financial interest）とは、容易に確認できるかどうかに関わらず、金銭的価値のあるものをいう。

HHS とは、米国保健社会福祉省（United States Department of Health and Human Services）および関連権限を委任された同省の構成部門をいう。

機関（Institution）とは、PHS 研究資金の提案を提出しまたは同資金を受け取る、国内または海外の公共または民間の事業体または団体（連邦機関を除く）をいう。

機関の責任（Institutional responsibilities）とは、機関に代わる治験責任医師の職業的責任であり、当該機関が金銭的利益相反に関する方針において定義するものをいう。具体的には、研究、研究相談、教育指導、専門的診療、機関の委員会メンバー、および治験審査委員会やデータ安全性モニタリング委員会といった委員会への参加などの活動が含まれる。

治験責任医師（Investigator）とは、プロジェクト総括責任者または主任研究員、および肩書または職位に関わらず、PHS による資金提供を受ける研究または係る資金提供を提案されている研究のデザイン、実施または報告に対して責任を負うその他の者をいい、例としては共同研究者やコンサルタントなどが含まれる。

主要職員（Key personnel）には、PD/PI ならびに、HHSAR サブパート 352.242-70 に従った作業の履行に不可欠と解され、契約提案および契約において主要職員と特定されるそ

の他の人員を含む。

管理 (Manage) とは、研究のデザイン、実施及び報告にバイアスがないことをできるだけ確保するために、金銭的利益相反に対処する措置を講じることをいう (金銭的利益相反の低減や排除を含むこともある)。

PD/PI とは、PHS 資金による研究プロジェクトのプロジェクト総括責任者または主任研究員をいう。PD/PI は、本パートにおける主要職員および治験責任医師の定義に含まれる。

PHS とは、米国保健社会福祉省の公衆衛生局および、関連権限を委任される公衆衛生局の構成部門 (国立衛生研究所 (NIH)) を含む) をいう。

PHS 助成金決定部門 (PHS Awarding Component) とは PHS の組織単位であって、本パートの対象となる研究に資金提供する部門をいう。

公衆衛生法または PHS 法 (Public Health Service Act or PHS Act) とは、42 U.S.C. 201 以下において成文化されている法律をいう。

研究 (Research) とは、公衆衛生に広く関連している一般化可能な知識を深め、またはこれに寄与することを目的とした系統的な調査、研究または実験をいう (行動研究および社会科学研究を含む)。この用語は、基礎研究と応用研究 (例、刊行された論文、書籍または本の章) および製品開発 (例、診断検査または薬) を包含する。本パートで使用する際には、この用語は、公衆衛生法または他の法的権限に基づいて承認され、契約を通じて PHS 助成金決定部門から研究資金が利用できるあらゆる活動を含む。

重大な金銭的利益 (Significant financial interest) とは :

(1) 治験責任医師の機関の責任に関係していると合理的に判断できる、治験責任医師 (ならびに治験責任医師の配偶者および扶養の子ども) の以下に掲げる 1 以上の利益から成る金銭的利益

(i) 公開事業体に関しては、開示に先立つ 12 カ月間に当該事業体から受け取った報酬額および開示日時時点の当該事業体における持分の価値が総計で 5,000 ドルを超える場合に、重大な金銭的利益が存在する。本定義において、報酬には給料および給料とはみなされない役務への支払い (例、顧問料、謝礼金、著述料など) を含み、持分には株式、ストックオプションもしくはその他の持分権を含み、価額は公募価格その他適正市価の合理的な指標

を参照して決定する。

(ii) 非公開事業体に関しては、開示に先立つ 12 カ月間に当該事業体から受け取った報酬額が総計で 5,000 ドルを超える場合、または治験責任医師（または治験責任医師の配偶者および扶養の子ども）が持分（例、株式、ストックオプションまたはその他の持分権）を保有している場合に、重大な金銭的利益が存在する。または、

(iii) 知的財産権および利益（例、特許権、著作権）（係る権利および利益に関連する収入の受領を以て）

(2) 治験責任医師は、機関の責任に関連して立替えまたは支給の交通費（すなわち、治験責任医師のために支払われるが治験責任医師には払い戻しされないため、正確な金額がすぐにはわからないもの）が生じた場合はこれを開示しなければならない。ただし、この開示要件は、連邦、州もしくは地方の政府機関、20 U.S.C. 1001(a)の定義による高等教育機関、大学病院、医療センターまたは高等教育機関付属研究所によって立替えまたは支給の交通費には適用されない。機関の FCOI 方針には、この開示の詳細を明記する。その具体的内容は、少なくとも旅行の目的、後援者／主催者の識別情報、行き先および期間を含む。機関の FCOI 方針に従って、機関職員（1 人または複数）は、交通費が PHS 資金による研究と FCOI を構成するかどうかを判断するために、金額の判定または開示を含めさらなる情報が必要かどうかを決定することになる。

(3) 重大な金銭的利益には、以下に掲げる種類の金銭的利益は含まない。治験責任医師が現在機関によって雇用されもしくはその他の形で任命されている場合に、機関が治験責任医師に支払う給料、ロイヤルティもしくはその他の報酬（機関に譲渡された知的財産権および係る権利に関連するロイヤルティの共有契約を含む）、機関が商業組織もしくは営利団体である場合、治験責任医師が保有する機関の持分権、ミューチュアルファンドおよび退職金口座などの投資手段からの所得（ただし、治験責任医師が係る投資手段で行われる投資決定を直接管理していない場合に限る）、連邦、州もしくは地方の政府機関、20.U.S.C.1001(a)の定義による高等教育機関、大学病院、医療センターもしくは高等教育機関付属研究所の後援するセミナー、レクチャーもしくは教育指導の仕事から得る所得、または、連邦、州もしくは地方の政府機関、20.U.S.C.1001(a)の定義による高等教育機関、大学病院、医療センターもしくは高等教育機関付属研究所のための諮問委員会もしくは審査委員会への委員就任による所得。

中小企業技術革新研究プログラム（Small Business Innovation Research: SBIR）とは、公法第 97-219 号「中小企業技術革新開発法（その改正を含む）」に基づき、公衆衛生局助

成金決定部門およびその他の連邦機関によって設立された中小企業向けの委託研究プログラムをいう。本パートにおいて、SBIR プログラムという用語には、公法 102-564 号により設置された「中小企業技術移転 (STTR) プログラム」も含む。

§ 94.4 治験責任医師の金銭的利益相反に関する機関の責任

各機関は、以下を行うこととする。

(a) 金銭的利益相反に関して、本パートに準拠する明文化され実施されている最新の方針を維持し、公開ウェブサイトを通じて利用可能にする。機関が現在公開ウェブサイトを持っていない場合（その場合に限り）、機関は要請に応じて 5 営業日以内に要請者に書面的の方針を提供する。ただし、機関が PHS 助成金受給期間中に公開ウェブサイトを得た場合には、当該ウェブサイトに情報を掲載する要件が 30 暦日以内に適用される。機関が金銭的利益相反に関して、本サブパートよりも厳しい基準を含む方針を維持する場合（例、金銭的利益のより広範囲な開示の義務付け）、その機関は自らの方針に従い、機関独自の基準に従って、本パートに規定するタイムフレーム内に、特定された金銭的利益相反に関する FCOI 報告書を PHS 助成金決定部門に提供する。

(b) 各治験責任医師に対し、機関の金銭的利益相反に関する方針、治験責任医師の重大な金銭的利益の開示に関する責任、およびこれらの規則について通知し、PHS 出資契約関連の研究に従事する前および少なくとも 4 年に 1 回、ならびに以下のいずれかの状況に該当する場合には直ちに、前述の事項についての研修を受けることを義務づける。

(1) 機関が治験責任医師の要件に影響する形で、その金銭的利益相反方針または手順を改正する。

(2) 治験責任医師が機関に新規参加した。

(3) 機関が治験責任医師について、機関の金銭的利益相反方針または管理計画に従っていないと認める。

(c) 機関が二次的受領者（例、下請業者、コンソーシアムのメンバー）を通じて PHS 資金による研究を実行する場合、機関（受給機関）は、二次的受領者の治験責任医師が本パートを確実に遵守するように、以下の合理的措置を講じなければならない。

(1) 二次的受領者との合意書の一部に、受給機関または二次的受領者の金銭的利益相反方

針が二次的受領者の治験責任医師に適用されるかどうかを確認する条件を組み込む。

(i) 二次的受領者の治験責任医師が、当該二次的受領者の金銭的利益相反方針に従わなければならない場合、二次的受領者は上述の合意書の一部として、係る方針が本パートに適合していることを証明すること。二次的受領者が係る証明を提供できない場合、合意書において、受給機関のための二次的受領者の仕事に直接関係する重大な金銭的利益の開示について、二次的受領者の治験責任医師が受給機関の金銭的利益相反方針に従う旨を明記することとする。

(ii) さらに、二次的受領者の治験責任医師が当該二次的受領者の金銭的利益相反方針に従わなければならない場合、上述の合意書において、特定されたすべての金銭的利益相反を二次的受領者が受給機関に報告するための期間を明記することとする。係る期間は、本パートの要件に従い受給機関が FCOI 報告書を必要に応じて PHS に適時提供する上で十分なものにする。

(iii) あるいは、維持的受領者の治験責任医師が受給機関の金銭的利益相反方針に従わなければならない場合、上述の合意書において、治験責任医師のすべての重大な金銭的利益の開示を二次的受領者が受給機関に提出するための期間を明記することとする。係る期間は、受給機関が本パートに基づく審査、管理および報告の義務を適時に遵守する上で十分なものにする。

(2) 二次的受領者の治験責任医師のすべての金銭的利益相反に関して、本パートに準じて（すなわち、資金の支出の前、およびその後に FCOI が特定された場合には特定から 60 日以内に）PHS 助成金決定部門に FCOI 報告を提供する。

(d) PHS 資金による研究に参加を予定し、または参加している各治験責任医師から、重大な金銭的利益の開示を求めてこれを審査する機関職員（1 人または複数）を指名する。

(e)(1) PHS 資金による研究に参加を予定している各治験責任医師に対し、PHS 資金による研究に関する機関の提案提出日以前に、当該治験責任医師の重大な金銭的利益（ならびに治験責任医師の配偶者および扶養の子どもの重大な金銭的利益）を機関の指定職員（1 人または複数）に開示するよう要求する。

(2) PHS 資金による研究に参加している各治験責任医師に対し、助成金受給期間中に、機関が具体的に規定する期間に従って、少なくとも年 1 回は最新の重大な金銭的利益の開示を提出するよう要求する。係る開示には、本項 (e) (1) に基づく最初の機関への開示ま

たはその後の重大な金銭的利益の開示に含まれなかった情報（例、別の機関から移転された PHS 資金プロジェクトに関して特定された金銭的利益相反）、および以前開示した重大な金銭的利益に関する最新情報（例、以前開示した持分の最新価値）を含めることとする。

(3) PHS 資金による研究に参加している各治験責任医師に対し、新たな重大な金銭的利益を発見または取得した場合（例、購入、結婚または相続などにより）、30 日以内に最新の重大な金銭的利益の開示を提出素材要求する。

(f) 指定機関職員用に、治験責任医師の重大な金銭的利益が PHS 資金による研究に関係するかどうか、また関係していた場合にはその重大な金銭的利益が金銭的利益相反に当たるかどうかを判断するための、本パートに準じたガイドラインを提供する。機関がその指定職員を通じて、当該の重大な金銭的利益が PHS 資金によって影響を受ける可能性がある、または、その重大な金銭的利益の所在する事業体の金銭的利益が当該研究によって影響を受ける可能性があると合理的に判断するとき、治験責任医師の重大な金銭的利益は PHS 資金と関係することになる。重大な金銭的利益が PHS 資金による研究と関係しているかどうかについて、機関は指定職員の判断に当該治験責任医師を関与させることができる。機関がその指定職員を通じて、当該の重大な金銭的利益が PHS 資金による研究のデザイン、実施または報告に直接かつ著しく影響を与える可能性があるとして合理的に判断するとき、金銭的利益相反が存在する。

(g) 本項 (c) に従い、金銭的利益相反（二次的受領者の治験責任医師の金銭的利益相反を含む）の管理に必要な措置を講じる。特定された金銭的利益相反の管理には、管理計画の策定および実施と、必要ならば § 94.5(a) に基づき遡及的審査および緩和報告を行う必要がある。

(h) § 94.5(b) の規定に従い、最初のおよび継続的な FCOI 報告を PHS に提供する。

(i) 治験責任医師によるすべての金銭的利益の開示、係る開示に対する機関の審査および対応（開示の結果として機関が金銭的利益相反と判断したかどうか）、ならびに機関の方針または遡及的審査（該当する場合）に基づくすべての行動に関する記録を、最終支払日から少なくとも 3 年間または、必要に応じ 48 CFR パート 4、サブパート 4.7 において規定する期間保管する。

(j) 適切な実施のメカニズムを確立し、必要に応じて治験責任医師のコンプライアンスを確保するために、従業員に対する制裁またはその他の管理運営上の処分を規定する。

(k) 本パートが適用される各業務委託提案において、以下のすべての事項を保証する。

(1) 機関は、資金要求または PHS からの資金受給の対象となるすべての研究に関して、金銭的利益相反を特定して管理するための、最新の明文化された管理運営プロセスを当該機関において事実上実施している。

(2) 機関は、重大な金銭的利益の開示に関する要件を含め、治験責任医師による本パートの要件の遵守を促進して実施する。

(3) 機関は、金銭的利益相反を管理し、本パートに一致して最初のおよび継続的な FCOI 報告を PHS 助成金決定部門に提供する。

(4) 機関は、要求があれば直ちに治験責任医師による金銭的利益の開示、ならびに係る開示に対する機関の審査および対応（開示の結果として機関が金銭的利益相反と判断したかどうか）に関する情報を HHS に利用可能にすることに同意する。

(5) 機関は、本パートの要件を完全に遵守する。

§ 94.5 金銭的利益相反の管理と報告

(a) 金銭的利益相反の管理

(1) 機関が PHS 資金による研究プロジェクトの下で資金を支出する前に、機関の指定職員は § 94.4 (f) に準じて、すべての治験責任医師による重大な金銭的利益の開示を審査し、重大な金銭的利益のいずれかが PHS 資金による研究に関係しているかどうかを判定し、金銭的利益相反が存在するかどうかを判定し、もし存在していた場合には、係る金銭的利益相反を管理するためにこれまで講じた措置および今後講じる措置を明記した管理計画を策定して実施することとする。金銭的利益相反を管理するために課す条件または制限の例として以下の事項が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

(i) 金銭的利益相反を公開する（例、研究の発表または出版時に）。

(ii) 被験者をともなう研究プロジェクトについては、参加者に直接、金銭的利益相反を開示する。

(iii) 金銭的利益相反に起因するバイアスから研究のデザイン、実施および報告を保護する

ための対策を講じる能力のある独立したモニター担当者を任命する。

(iv) 研究計画を修正する。

(v) 人員もしくは人員の責任を変更し、または研究の全部もしくは一部への人員の参加を不適格とする。

(vi) 金銭的利益（例、持分の売却）を削減または排除する。

(vii) 金銭的利益を生み出す関係を断絶する。

(2) 進行中の PHS 資金による研究プロジェクトの過程において、新たに研究プロジェクトに参加する治験責任医師が重大な金銭的利益を開示したとき、または既存の治験責任医師が新しい重大な金銭的利益を機関に開示したときはいつでも、機関の指定職員は開示から 60 日以内に、当該の重大な金銭的利益の開示を審査して、それが PHS 資金による研究と関係しているかどうかを判定し、金銭的利益相反が存在するかどうかを判定し、および存在していた場合には、少なくとも暫定的に、係る金銭的利益相反を管理するためにこれまで講じた措置および今後講じる措置を明記した管理計画を実施する。重大な金銭的利益の性質によっては、機関は PHS 資金による研究プロジェクトへの当該治験責任医師の参加に関して、開示日と機関の審査終了までの間に追加的な経過措置が必要かどうかを決定することができる。

(3) 治験責任医師によって適時に開示されなかった重大な金銭的利益、または理由は何であれ進行中の PHS 資金による研究プロジェクトの間に機関による審査をそれまで受けていなかった重大な金銭的利益（例、二次的受領者によって適時に審査または報告されなかった）を機関が特定したときはいつでも、指定職員は 60 日以内に、当該の重大な金銭的利益を審査し、それが PHS 資金による研究と関係しているかどうかを判定し、金銭的利益相反が存在するかどうかを判定し、および存在していた場合には、以下のことを行う。

(i) 少なくとも暫定的に、係る金銭的利益相反を管理するためにこれまで講じた措置および今後講じる措置を明記した管理計画を実施する。

(ii) (A) さらに、金銭的利益が適時に特定または管理されないときはいつでも（機関が金銭的利益相反に当たると判定する重大な金銭的利益を治験責任医師が開示しない場合、機関が係る金銭的利益相反を審査もしくは管理しない場合、または治験責任医師が金銭的利益相反管理計画を遵守しない場合を含む）、機関は、機関が不遵守判定してから 120 日以内

に、治験責任医師の活動および PHS 資金による研究プロジェクトの遡及的審査を完了して、不遵守期間に実施された PHS 資金による研究またはその一部が、係る研究のデザイン、実施または報告においてバイアスを生じていたかどうかを判定する。

(B) 機関は遡及的審査を文書に記録する必要がある。係る文書には、以下に掲げる重要な要素のすべてを記載しなければならないが、必ずしもこれらに限定されない。

(1) プロジェクト番号

(2) プロジェクトの標題

(3) PD/PI、または複数の PD/PI モデルを採用している場合は連絡先の PD/PI

(4) FCOI のある治験責任医師の氏名

(5) 治験責任医師が金銭的利益相反を有する事業体の名称

(6) 遡及的審査の理由（1 または複数）

(7) 遡及的審査に用いた方法の詳細（例、審査プロセスの方法、審査委員会の構成、審査対象の文書）

(8) 審査の所見

(9) 審査の結論

(iii) 遡及的審査の結果に基づき、機関は必要に応じて、以前に提出されていた FCOI 報告を更新し、金銭的利益相反の管理に今後講じる措置を規定する。バイアスが認められた場合、機関は PHS 助成金決定部門に速やかに通知し、同部門に緩和報告を提出する必要がある。緩和報告には、少なくとも上記の遡及的審査において記録する重要要素と、当該バイアスが研究プロジェクトに与える影響の説明および機関が当該バイアスの影響排除または緩和のために講じる措置（1 または複数）の計画についての説明（例、研究プロジェクトに与える影響、もたらされた危害の程度（実際もしくは将来の危害を裏付ける定性的および定量的データを含む）、研究プロジェクトが救出可能かどうかの分析）を記載する。それ以降は、本パートの別項に規定する通り、機関は年に 1 回 FCOI 報告を提出する。金銭的利益の性質によっては、機関は PHS 資金による研究プロジェクトへの当該治験責任医

師の参加に関して、金銭的利益相反または治験責任医師の不遵守が認められた日と機関の遡及的審査終了までの間に、追加的な経過措置が必要かどうかを決定することができる。

(4) 機関が本パートに従って管理計画を実施するときはいつでも、機関は PHS 資金による研究プロジェクトが完了するまで、治験責任医師が管理計画を遵守しているかどうかを継続的に監視することとする。

(5)(i) 機関は PHS 資金による研究プロジェクトに基づく資金を支出する前に、公開ウェブサイト経由で、または要請に応じて 5 営業日以内に要請者に書面で応答することによって、機関に開示された重大な金銭的利益のうち以下の 3 基準を満たすものに関する情報の公開性を確保する。

(A) 当該の重大な金銭的利益は開示され、今なお本パートに定義する主要職員によって保有されている。

(B) 機関は、当該の重大な金銭的利益が PHS 資金による研究に関係していると判定する。

(C) 機関は、当該の重大な金銭的利益が金銭的利益相反に当たると判定する。

(ii) 機関が公開ウェブサイト経由で、または要請に応じて 5 営業日以内に要請者に書面で応答することによって公開する情報には、少なくとも以下の内容を含むこととする。すなわち、治験責任医師の氏名、治験責任医師の肩書および研究プロジェクトに関する役割、治験責任医師が重大な金銭的利益を保有する事業体の名称、重大な金銭的利益の性質、ならびに重大な金銭的利益の概算価額（金額は次のような範囲表記が認められる：0～4,999 ドル、5,000～9,999 ドル、10,000～19,999 ドル、20,000～100,000 ドルまでの金額は 20,000 ドル単位、100,000 ドル以上は 50,000 ドル単位による範囲表記）または当該利益の価額が、公募価格もしくはその他適正市価の合理的な指標の参照では容易に判定できない旨の陳述。

(iii) 機関が本サブセクションの目的において公開ウェブサイトを使用する場合、機関が掲載する情報は少なくとも年に 1 回は更新する。さらに機関は、PHS 資金による研究プロジェクトに対する上級／主要職員の重大な金銭的利益で以前に開示されていなかったものが追加されたとき、または PHS 資金による研究プロジェクトに対する上級／主要職員の新しい重大な金銭的利益が開示されたときに、機関に係る重大な金銭的利益が PHS 資金による研究に関与するものであり、かつ金銭的利益相反に当たると判断する場合には、その情報を受け取り後または特定後 60 日以内にウェブサイトを更新する。ウェブサイトには、提供する情報が掲載日時点で最新のものであり、少なくとも年に 1 回および機関が新たな

金銭的利益相反を特定してから 60 日以内に更新されることを注記する。機関が本サブセクションの目的において書面による要請に応じる場合には、機関はその書面による返答において、提供する情報が通信日時時点で最新のものであり、少なくとも年に 1 回および機関が新たな金銭的利益相反を特定してから 60 日以内に更新されること（更新情報については要請者がその後に要請する）を注記する。

(iv) 本項(a)(5)の対象となる個人の重大な金銭的利益に関する情報は、当該情報の最新の更新日から少なくとも 3 年間は、書面による要請への応答または機関の公開ウェブサイトへの掲載に利用可能な状態を維持する。

(6) 本パートにおいて定義し、本項に従って管理しなければならない種類の金銭的利益相反に加えて、機関は金銭的利益相反に関する方針の中で、機関が適当とみなす他の金銭的利益相反の管理を要求することができる。

(b) 金銭的利益相反の報告。

(1) 機関が PHS 資金による研究プロジェクトに基づく資金を支出する前に、機関は PHS 助成金決定部門に対し、機関が利益相反すると認めた治験責任医師の重大な金銭的利益に関する FCOI 報告を提供し、機関が本パートに従って管理計画を実施していることを保証する。機関が PHS から受給した資金を支出する前に金銭的利益相反を特定して排除する場合には、PHS 助成金決定部門に FCOI 報告を提出してはならない。

(2) 機関が最初の FCOI 報告の後で、進行中の PHS 資金による研究プロジェクトの間に利益相反を認めた重大な金銭的利益については（例、当該の研究プロジェクトに新しく治験責任医師が参加した場合）、機関は 60 日以内に PHS 助成金決定部門に金銭的利益相反に関する FCOI 報告を提出し、機関が本パートに従って管理計画を実施していることを保証する。本項(a)(3)(ii)に従い、係る FCOI 報告が、治験責任医師によって適時に開示されなかった重大な利益、または理由は何であれ機関による審査もしくは管理をそれまで受けていなかった重大な金銭的利益（例、二次的受領者によって適時に審査または報告されなかった）に関連する場合には、機関は、遡及的審査を完了し、利益相反の特定の前に PHS 資金による研究またはその一部が実施されたかどうか、および係る研究のデザイン、実施もしくは報告において金銭的利益相反によるバイアスがあったかどうかを判定することも義務づけられる。加えて、本項(a)(3)(iii)に従い、バイアスが認められる場合には、機関は PHS 助成金決定部門に速やかに通知し、緩和報告を PHS 助成金決定部門に提出する必要がある。

(3) 本項(b)(1)または(b)(2)に基づき要求される FCOI 報告には、PHS 助成金決定機関が金銭的利益相反の性質および程度を理解し、機関の管理計画の妥当性を評価するために十分な情報を記載することとする。FCOI 報告には以下の要素を含むこととするが、必ずしもこれらに限定されない。

(i) プロジェクト／契約番号

(ii) PD/PI、または複数の PD/PI モデルを採用している場合は連絡先の PD/PI

(iii) 金銭的利益相反のある治験責任医師の氏名

(iv) 治験責任医師が金銭的利益相反を有する事業体の名称

(v) 金銭的利益の性質（例、持分、顧問料、交通費精算、謝礼金）

(vi) 金銭的利益の価額（金額は次のような範囲表記が認められる：0～4,999 ドル、5,000～9,999 ドル、10,000～19,999 ドル、20,000～100,000 ドルまでの金額は 20,000 ドル単位、100,000 ドル以上は 50,000 ドル単位による範囲表記）または当該利益の価額が、公募価格もしくはその他適正市価の合理的な指標の参照では容易に判定できない旨の陳述

(vii) 金銭的利益が PHS 資金による研究にどのように関係しているかの説明と、係る研究との金銭的利益相反の存在を機関が判定した根拠

(viii) 機関の管理計画の主要要素（以下を含む）の説明

(A) 当該研究プロジェクトにおいて利益相反のある治験責任医師の役割および主な責務

(B) 管理計画の条件

(C) 研究プロジェクトにおける客観性を守るために管理計画に施した工夫

(D) 管理計画に治験責任医師が同意していることの確認

(E) 治験責任医師のコンプライアンスを確保するための管理計画の監視方法

(F) その他必要な情報

(4) 進行中の PHS 資金による研究プロジェクトに関して以前に機関が報告した金銭的利益相反について、機関は当該の PHS 資金による研究プロジェクトの期間中に、当該の金銭的利益相反の状態および管理計画に対する変更を記載した年次 FCOI 報告を PHS 助成金決定部門に提供する。年次 FCOI 報告には、当該の金銭的利益相反が引き続き管理されているかどうかを明記し、金銭的利益相反が存在しなくなっている場合にはその理由を説明する。機関は、プロジェクト期間中（資金の受給の有無に関わらず延長期間を含む）は PHS 助成金決定部門の規定する時期と方法によって、年次 FCOI 報告を PHS 助成金決定部門に提供する。

(5) 本パートにおいて定義し、本項に従って報告しなければならない種類の金銭的利益相反に加えて、機関は金銭的利益相反に関する方針において、機関が適当とみなす他の金銭的利益相反の報告を要求することができる。

§ 94.6 救済策

(a) 治験責任医師が機関の金銭的利益相反方針または金銭的利益相反管理計画を遵守しないことが、PHS 資金による研究のデザイン、実施または報告にバイアスを生じさせたように見える場合、機関はすでに講じた是正措置または今後講じる是正措置を PHS 助成金決定部門に速やかに通知する。PHS 助成金決定部門は状況を検討し、必要に応じて適切な措置を講じるか、または機関に付してさらなる措置を求めるとともに、これには、PHS 資金による研究プロジェクトにおける適切な客観性をどうやって維持するのかに関する指示を含めることもできる。

(b) PHS 助成金決定部門および（または）HHS は、助成金受給の前後および最中のいつでも、治験責任医師の金銭的利益の開示ならびに係る開示に対する機関の審査および対応について、開示の結果機関が金銭的利益相反と判定するか否かに関わらず調査することができる。機関は、本パートの遵守に関するすべての記録の提出または現場審査の許可を義務づけられる。法律が許す範囲内で、HHS は金銭的利益のすべての記録の機密保持を維持する。記録または入手可能な他の情報の審査に基づき、PHS 助成金決定部門は、ある特定の金銭的利益相反が PHS 資金による研究の客観性に対し、さらなる是正措置が必要な程度までバイアスを生むかどうか、または機関が本パートに従って金銭的利益相反を管理していなかったかどうかを判定することができる。PHS 助成金決定部門は、問題が解決するまで、契約担当官（Contracting Officer）による作業停止命令の発行または他の強制措置が必要かどうかを判断することができる。

(c) 薬剤、医療機器または治療の安全性または有効性の評価を目的とする PHS 資金による臨床研究プロジェクトが、本パートにおいて義務づけられる機関による管理または報告を受けていなかった金銭的利益相反を持つ治験責任医師によってデザイン、実施または報告されたと HHS が判定する場合には、機関は当該の治験責任医師に対し、研究結果の公表のたびに金銭的利益相反を開示すること、および以前に公表された研究結果に補遺を依頼することを要求する。

資料 5 改正コモン・ルール

45 CFR--PART 46

View Printed Federal Register page [82 FR 7273](#) in PDF format.

Amendment(s) published January 19, 2017, in 82 FR 7273

Effective Dates: January 19, 2018

2. Subpart A is revised as set forth at the end of the common preamble of this document.

Subpart A—Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects

Sec.

46.101 To what does this policy apply?

46.102 Definitions for purposes of this policy.

46.103 Assuring compliance with this policy—research conducted or supported by any Federal department or agency.

46.104 Exempt research.

46.105 [Reserved]

46.106 [Reserved]

46.107 IRB membership.

46.108 IRB functions and operations.

46.109 IRB review of research.

46.110 Expedited review procedures for certain kinds of research involving no more than minimal risk, and for minor changes in approved research.

46.111 Criteria for IRB approval of research.

46.112 Review by institution.

46.113 Suspension or termination of IRB approval of research.

46.114 Cooperative research.

46.115 IRB records.

46.116 General requirements for informed consent.

46.117 Documentation of informed consent.

46.118 Applications and proposals lacking definite plans for involvement of human subjects.

46.119 Research undertaken without the intention of involving human subjects.

46.120 Evaluation and disposition of applications and proposals for research to be conducted or supported by a Federal department or agency.

46.121 [Reserved]

46.122 Use of Federal funds.

46.123 Early termination of research support: Evaluation of applications and proposals.

46.124 Conditions.

§46.101 To what does this policy apply?

(a) Except as detailed in §46.104, this policy applies to all research involving human subjects conducted, supported, or otherwise subject to regulation by any Federal department or agency that takes appropriate administrative action to make the policy applicable to such research. This includes research conducted by Federal civilian

employees or military personnel, except that each department or agency head may adopt such procedural modifications as may be appropriate from an administrative standpoint. It also includes research conducted, supported, or otherwise subject to regulation by the Federal Government outside the United States. Institutions that are engaged in research described in this paragraph and institutional review boards (IRBs) reviewing research that is subject to this policy must comply with this policy.

(b) [Reserved]

(c) Department or agency heads retain final judgment as to whether a particular activity is covered by this policy and this judgment shall be exercised consistent with the ethical principles of the Belmont Report.⁶²

⁶²The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. - Belmont Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services. 1979.

(d) Department or agency heads may require that specific research activities or classes of research activities conducted, supported, or otherwise subject to regulation by the Federal department or agency but not otherwise covered by this policy comply with some or all of the requirements of this policy.

(e) Compliance with this policy requires compliance with pertinent federal laws or regulations that provide additional protections for human subjects.

(f) This policy does not affect any state or local laws or regulations (including tribal law passed by the official governing body of an American Indian or Alaska Native tribe) that may otherwise be applicable and that provide additional protections for human subjects.

(g) This policy does not affect any foreign laws or regulations that may otherwise be applicable and that provide additional protections to human subjects of research.

(h) When research covered by this policy takes place in foreign countries, procedures normally followed in the foreign countries to protect human subjects may differ from those set forth in this policy. In these circumstances, if a department or agency head determines that the procedures prescribed by the institution afford protections that are at least equivalent to those provided in this policy, the department or agency head may approve the substitution of the foreign procedures in lieu of the procedural requirements provided in this policy. Except when otherwise required by statute, Executive Order, or the department or agency head, notices of these actions as they occur will be published in the Federal Register or will be otherwise published as provided in

department or agency procedures.

(i) Unless otherwise required by law, department or agency heads may waive the applicability of some or all of the provisions of this policy to specific research activities or classes of research activities otherwise covered by this policy, provided the alternative procedures to be followed are consistent with the principles of the Belmont Report.⁶³ Except when otherwise required by statute or Executive Order, the department or agency head shall forward advance notices of these actions to the Office for Human Research Protections, Department of Health and Human Services (HHS), or any successor office, or to the equivalent office within the appropriate Federal department or agency, and shall also publish them in the Federal Register or in such other manner as provided in department or agency procedures. The waiver notice must include a statement that identifies the conditions under which the waiver will be applied and a justification as to why the waiver is appropriate for the research, including how the decision is consistent with the principles of the Belmont Report.

⁶³*Id.*

(j) Federal guidance on the requirements of this policy shall be issued only after consultation, for the purpose of harmonization (to the extent appropriate), with other Federal departments and agencies that have adopted this policy, unless such consultation is not feasible.

(k) [Reserved]

(l) Compliance dates and transition provisions:

(1) For purposes of this section, the *pre-2018 Requirements* means this subpart as published in the 2016 edition of the Code of Federal Regulations.

(2) For purposes of this section, the *2018 Requirements* means the Federal Policy for the Protection of Human Subjects requirements contained in this subpart. The compliance date for §46.114(b) (cooperative research) of the 2018 Requirements is January 20, 2020.

(3) Research initially approved by an IRB, for which such review was waived pursuant to §46.101(i), or for which a determination was made that the research was exempt before January 19, 2018, shall comply with the pre-2018 Requirements, except that an institution engaged in such research on or after January 19, 2018, may instead comply with the 2018 Requirements if the institution determines that such ongoing research will comply with the 2018 Requirements and an IRB documents such determination.

(4) Research initially approved by an IRB, for which such review was waived pursuant to §46.101(i), or for which a determination was made that the research was exempt on or after January 19, 2018, shall comply with the 2018

Requirements.

(m) Severability: Any provision of this part held to be invalid or unenforceable by its terms, or as applied to any person or circumstance, shall be construed so as to continue to give maximum effect to the provision permitted by law, unless such holding shall be one of utter invalidity or unenforceability, in which event the provision shall be severable from this part and shall not affect the remainder thereof or the application of the provision to other persons not similarly situated or to other dissimilar circumstances.

§46.102 Definitions for purposes of this policy.

(a) *Certification* means the official notification by the institution to the supporting Federal department or agency component, in accordance with the requirements of this policy, that a research project or activity involving human subjects has been reviewed and approved by an IRB in accordance with an approved assurance.

(b) *Clinical trial* means a research study in which one or more human subjects are prospectively assigned to one or more interventions (which may include placebo or other control) to evaluate the effects of the interventions on biomedical or behavioral health-related outcomes.

(c) *Department or agency head* means the head of any Federal department or agency, for example, the Secretary of HHS, and any other officer or employee of any Federal department or agency to whom the authority provided by these regulations to the department or agency head has been delegated.

(d) *Federal department or agency* refers to a federal department or agency (the department or agency itself rather than its bureaus, offices or divisions) that takes appropriate administrative action to make this policy applicable to the research involving human subjects it conducts, supports, or otherwise regulates (*e.g.*, the U.S. Department of Health and Human Services, the U.S. Department of Defense, or the Central Intelligence Agency).

(e)(1) *Human subject* means a living individual about whom an investigator (whether professional or student) conducting research:

(i) Obtains information or biospecimens through intervention or interaction with the individual, and uses, studies, or analyzes the information or biospecimens; or (ii) Obtains, uses, studies, analyzes, or generates identifiable private information or identifiable biospecimens.

(2) *Intervention* includes both physical procedures by which information or biospecimens are gathered (*e.g.*, venipuncture) and manipulations of the subject or the subject's environment that are performed for research purposes.

(3) *Interaction* includes communication or

interpersonal contact between investigator and subject.

(4) *Private information* includes information about behavior that occurs in a context in which an individual can reasonably expect that no observation or recording is taking place, and information that has been provided for specific purposes by an individual and that the individual can reasonably expect will not be made public (e.g., a medical record).

(5) *Identifiable private information* is private information for which the identity of the subject is or may readily be ascertained by the investigator or associated with the information.

(6) *An identifiable biospecimen* is a biospecimen for which the identity of the subject is or may readily be ascertained by the investigator or associated with the biospecimen.

(7) Federal departments or agencies implementing this policy shall:

(i) Upon consultation with appropriate experts (including experts in data matching and re-identification), reexamine the meaning of “identifiable private information,” as defined in paragraph (e)(5) of this section, and “identifiable biospecimen,” as defined in paragraph (e)(6) of this section. This reexamination shall take place within 1 year and regularly thereafter (at least every 4 years). This process will be conducted by collaboration among the Federal departments and agencies implementing this policy. If appropriate and permitted by law, such Federal departments and agencies may alter the interpretation of these terms, including through the use of guidance.

(ii) Upon consultation with appropriate experts, assess whether there are analytic technologies or techniques that should be considered by investigators to generate “identifiable private information,” as defined in paragraph (e)(5) of this section, or an “identifiable biospecimen,” as defined in paragraph (e)(6) of this section. This assessment shall take place within 1 year and regularly thereafter (at least every 4 years). This process will be conducted by collaboration among the Federal departments and agencies implementing this policy. Any such technologies or techniques will be included on a list of technologies or techniques that produce identifiable private information or identifiable biospecimens. This list will be published in the Federal Register after notice and an opportunity for public comment. The Secretary, HHS, shall maintain the list on a publicly accessible Web site.

(f) *Institution* means any public or private entity, or department or agency (including federal, state, and other agencies).

(g) *IRB* means an institutional review board established in accord with and for the purposes

expressed in this policy.

(h) *IRB approval* means the determination of the IRB that the research has been reviewed and may be conducted at an institution within the constraints set forth by the IRB and by other institutional and federal requirements.

(i) *Legally authorized representative* means an individual or judicial or other body authorized under applicable law to consent on behalf of a prospective subject to the subject's participation in the procedure(s) involved in the research. If there is no applicable law addressing this issue, *legally authorized representative* means an individual recognized by institutional policy as acceptable for providing consent in the nonresearch context on behalf of the prospective subject to the subject's participation in the procedure(s) involved in the research.

(j) *Minimal risk* means that the probability and magnitude of harm or discomfort anticipated in the research are not greater in and of themselves than those ordinarily encountered in daily life or during the performance of routine physical or psychological examinations or tests.

(k) *Public health authority* means an agency or authority of the United States, a state, a territory, a political subdivision of a state or territory, an Indian tribe, or a foreign government, or a person or entity acting under a grant of authority from or contract with such public agency, including the employees or agents of such public agency or its contractors or persons or entities to whom it has granted authority, that is responsible for public health matters as part of its official mandate.

(l) *Research* means a systematic investigation, including research development, testing, and evaluation, designed to develop or contribute to generalizable knowledge. Activities that meet this definition constitute research for purposes of this policy, whether or not they are conducted or supported under a program that is considered research for other purposes. For example, some demonstration and service programs may include research activities. For purposes of this part, the following activities are deemed not to be research:

(1) Scholarly and journalistic activities (e.g., oral history, journalism, biography, literary criticism, legal research, and historical scholarship), including the collection and use of information, that focus directly on the specific individuals about whom the information is collected.

(2) Public health surveillance activities, including the collection and testing of information or biospecimens, conducted, supported, requested, ordered, required, or authorized by a public health authority. Such activities are limited to those necessary to allow a public health authority to identify, monitor, assess, or investigate potential public health signals, onsets of disease outbreaks, or conditions of public health

importance (including trends, signals, risk factors, patterns in diseases, or increases in injuries from using consumer products). Such activities include those associated with providing timely situational awareness and priority setting during the course of an event or crisis that threatens public health (including natural or man-made disasters).

(3) Collection and analysis of information, biospecimens, or records by or for a criminal justice agency for activities authorized by law or court order solely for criminal justice or criminal investigative purposes.

(4) Authorized operational activities (as determined by each agency) in support of intelligence, homeland security, defense, or other national security missions.

(m) *Written*, or *in writing*, for purposes of this part, refers to writing on a tangible medium (*e.g.*, paper) or in an electronic format.

§46.103 Assuring compliance with this policy—research conducted or supported by any Federal department or agency.

(a) Each institution engaged in research that is covered by this policy, with the exception of research eligible for exemption under §46.104, and that is conducted or supported by a Federal department or agency, shall provide written assurance satisfactory to the department or agency head that it will comply with the requirements of this policy. In lieu of requiring submission of an assurance, individual department or agency heads shall accept the existence of a current assurance, appropriate for the research in question, on file with the Office for Human Research Protections, HHS, or any successor office, and approved for Federal-wide use by that office. When the existence of an HHS-approved assurance is accepted in lieu of requiring submission of an assurance, reports (except certification) required by this policy to be made to department and agency heads shall also be made to the Office for Human Research Protections, HHS, or any successor office. Federal departments and agencies will conduct or support research covered by this policy only if the institution has provided an assurance that it will comply with the requirements of this policy, as provided in this section, and only if the institution has certified to the department or agency head that the research has been reviewed and approved by an IRB (if such certification is required by §46.103(d)).

(b) The assurance shall be executed by an individual authorized to act for the institution and to assume on behalf of the institution the obligations imposed by this policy and shall be filed in such form and manner as the department or agency head prescribes.

(c) The department or agency head may limit the

period during which any assurance shall remain effective or otherwise condition or restrict the assurance.

(d) Certification is required when the research is supported by a Federal department or agency and not otherwise waived under §46.101(i) or exempted under §46.104. For such research, institutions shall certify that each proposed research study covered by the assurance and this section has been reviewed and approved by the IRB. Such certification must be submitted as prescribed by the Federal department or agency component supporting the research. Under no condition shall research covered by this section be initiated prior to receipt of the certification that the research has been reviewed and approved by the IRB.

(e) For nonexempt research involving human subjects covered by this policy (or exempt research for which limited IRB review takes place pursuant to §46.104(d)(2)(iii), (d)(3)(i)(C), or (d)(7) or (8)) that takes place at an institution in which IRB oversight is conducted by an IRB that is not operated by the institution, the institution and the organization operating the IRB shall document the institution's reliance on the IRB for oversight of the research and the responsibilities that each entity will undertake to ensure compliance with the requirements of this policy (*e.g.*, in a written agreement between the institution and the IRB, by implementation of an institution-wide policy directive providing the allocation of responsibilities between the institution and an IRB that is not affiliated with the institution, or as set forth in a research protocol).

(Approved by the Office of Management and Budget under Control Number 0990-0260)

§46.104 Exempt research.

(a) Unless otherwise required by law or by department or agency heads, research activities in which the only involvement of human subjects will be in one or more of the categories in paragraph (d) of this section are exempt from the requirements of this policy, except that such activities must comply with the requirements of this section and as specified in each category.

(b) Use of the exemption categories for research subject to the requirements of subparts B, C, and D: Application of the exemption categories to research subject to the requirements of 45 CFR part 46, subparts B, C, and D, is as follows:

(1) *Subpart B.* Each of the exemptions at this section may be applied to research subject to subpart B if the conditions of the exemption are met.

(2) *Subpart C.* The exemptions at this section do not apply to research subject to subpart C, except for research aimed at involving a broader subject

population that only incidentally includes prisoners.

(3) *Subpart D.* The exemptions at paragraphs (d)(1), (4), (5), (6), (7), and (8) of this section may be applied to research subject to subpart D if the conditions of the exemption are met. Paragraphs (d)(2)(i) and (ii) of this section only may apply to research subject to subpart D involving educational tests or the observation of public behavior when the investigator(s) do not participate in the activities being observed. Paragraph (d)(2)(iii) of this section may not be applied to research subject to subpart D.

(c) [Reserved]

(d) Except as described in paragraph (a) of this section, the following categories of human subjects research are exempt from this policy:

(1) Research, conducted in established or commonly accepted educational settings, that specifically involves normal educational practices that are not likely to adversely impact students' opportunity to learn required educational content or the assessment of educators who provide instruction. This includes most research on regular and special education instructional strategies, and research on the effectiveness of or the comparison among instructional techniques, curricula, or classroom management methods.

(2) Research that only includes interactions involving educational tests (cognitive, diagnostic, aptitude, achievement), survey procedures, interview procedures, or observation of public behavior (including visual or auditory recording) if at least one of the following criteria is met:

(i) The information obtained is recorded by the investigator in such a manner that the identity of the human subjects cannot readily be ascertained, directly or through identifiers linked to the subjects;

(ii) Any disclosure of the human subjects' responses outside the research would not reasonably place the subjects at risk of criminal or civil liability or be damaging to the subjects' financial standing, employability, educational advancement, or reputation; or

(iii) The information obtained is recorded by the investigator in such a manner that the identity of the human subjects can readily be ascertained, directly or through identifiers linked to the subjects, and an IRB conducts a limited IRB review to make the determination required by §46.111(a)(7).

(3)(i) Research involving benign behavioral interventions in conjunction with the collection of information from an adult subject through verbal or written responses (including data entry) or audiovisual recording if the subject prospectively agrees to the intervention and information collection and at least one of the following criteria is met:

(A) The information obtained is recorded by the investigator in such a manner that the identity of the human subjects cannot readily be ascertained, directly or through identifiers linked to the subjects;

(B) Any disclosure of the human subjects' responses outside the research would not reasonably place the subjects at risk of criminal or civil liability or be damaging to the subjects' financial standing, employability, educational advancement, or reputation; or

(C) The information obtained is recorded by the investigator in such a manner that the identity of the human subjects can readily be ascertained, directly or through identifiers linked to the subjects, and an IRB conducts a limited IRB review to make the determination required by §46.111(a)(7).

(ii) For the purpose of this provision, benign behavioral interventions are brief in duration, harmless, painless, not physically invasive, not likely to have a significant adverse lasting impact on the subjects, and the investigator has no reason to think the subjects will find the interventions offensive or embarrassing. Provided all such criteria are met, examples of such benign behavioral interventions would include having the subjects play an online game, having them solve puzzles under various noise conditions, or having them decide how to allocate a nominal amount of received cash between themselves and someone else.

(iii) If the research involves deceiving the subjects regarding the nature or purposes of the research, this exemption is not applicable unless the subject authorizes the deception through a prospective agreement to participate in research in circumstances in which the subject is informed that he or she will be unaware of or misled regarding the nature or purposes of the research.

(4) Secondary research for which consent is not required: Secondary research uses of identifiable private information or identifiable biospecimens, if at least one of the following criteria is met:

(i) The identifiable private information or identifiable biospecimens are publicly available;

(ii) Information, which may include information about biospecimens, is recorded by the investigator in such a manner that the identity of the human subjects cannot readily be ascertained directly or through identifiers linked to the subjects, the investigator does not contact the subjects, and the investigator will not re-identify subjects;

(iii) The research involves only information collection and analysis involving the investigator's use of identifiable health information when that use is regulated under 45 CFR parts 160 and 164, subparts A and E, for the purposes of "health care operations" or "research"

as those terms are defined at 45 CFR 164.501 or for “public health activities and purposes” as described under 45 CFR 164.512(b); or

(iv) The research is conducted by, or on behalf of, a Federal department or agency using government-generated or government-collected information obtained for nonresearch activities, if the research generates identifiable private information that is or will be maintained on information technology that is subject to and in compliance with section 208(b) of the E-Government Act of 2002, 44 U.S.C. 3501 note, if all of the identifiable private information collected, used, or generated as part of the activity will be maintained in systems of records subject to the Privacy Act of 1974, 5 U.S.C. 552a, and, if applicable, the information used in the research was collected subject to the Paperwork Reduction Act of 1995, 44 U.S.C. 3501 *et seq.*

(5) Research and demonstration projects that are conducted or supported by a Federal department or agency, or otherwise subject to the approval of department or agency heads (or the approval of the heads of bureaus or other subordinate agencies that have been delegated authority to conduct the research and demonstration projects), and that are designed to study, evaluate, improve, or otherwise examine public benefit or service programs, including procedures for obtaining benefits or services under those programs, possible changes in or alternatives to those programs or procedures, or possible changes in methods or levels of payment for benefits or services under those programs. Such projects include, but are not limited to, internal studies by Federal employees, and studies under contracts or consulting arrangements, cooperative agreements, or grants. Exempt projects also include waivers of otherwise mandatory requirements using authorities such as sections 1115 and 1115A of the Social Security Act, as amended.

(i) Each Federal department or agency conducting or supporting the research and demonstration projects must establish, on a publicly accessible Federal Web site or in such other manner as the department or agency head may determine, a list of the research and demonstration projects that the Federal department or agency conducts or supports under this provision. The research or demonstration project must be published on this list prior to commencing the research involving human subjects.

(ii) [Reserved]

(6) Taste and food quality evaluation and consumer acceptance studies:

(i) If wholesome foods without additives are consumed, or

(ii) If a food is consumed that contains a food ingredient at or below the level and for a use

found to be safe, or agricultural chemical or environmental contaminant at or below the level found to be safe, by the Food and Drug Administration or approved by the Environmental Protection Agency or the Food Safety and Inspection Service of the U.S. Department of Agriculture.

(7) Storage or maintenance for secondary research for which broad consent is required: Storage or maintenance of identifiable private information or identifiable biospecimens for potential secondary research use if an IRB conducts a limited IRB review and makes the determinations required by §46.111(a)(8).

(8) Secondary research for which broad consent is required: Research involving the use of identifiable private information or identifiable biospecimens for secondary research use, if the following criteria are met:

(i) Broad consent for the storage, maintenance, and secondary research use of the identifiable private information or identifiable biospecimens was obtained in accordance with §46.116(a)(1) through (4), (a)(6), and (d);

(ii) Documentation of informed consent or waiver of documentation of consent was obtained in accordance with §46.117;

(iii) An IRB conducts a limited IRB review and makes the determination required by §46.111(a)(7) and makes the determination that the research to be conducted is within the scope of the broad consent referenced in paragraph (d)(8)(i) of this section; and (iv) The investigator does not include returning individual research results to subjects as part of the study plan. This provision does not prevent an investigator from abiding by any legal requirements to return individual research results.

(Approved by the Office of Management and Budget under Control Number 0990-0260)

§46.105 [Reserved]

§46.106 [Reserved]

§46.107 IRB membership.

(a) Each IRB shall have at least five members, with varying backgrounds to promote complete and adequate review of research activities commonly conducted by the institution. The IRB shall be sufficiently qualified through the experience and expertise of its members (professional competence), and the diversity of its members, including race, gender, and cultural backgrounds and sensitivity to such issues as community attitudes, to promote respect for its advice and counsel in safeguarding the rights and welfare of human subjects. The IRB shall be able to ascertain the acceptability of proposed research in terms of institutional commitments (including

policies and resources) and regulations, applicable law, and standards of professional conduct and practice. The IRB shall therefore include persons knowledgeable in these areas. If an IRB regularly reviews research that involves a category of subjects that is vulnerable to coercion or undue influence, such as children, prisoners, individuals with impaired decision-making capacity, or economically or educationally disadvantaged persons, consideration shall be given to the inclusion of one or more individuals who are knowledgeable about and experienced in working with these categories of subjects.

(b) Each IRB shall include at least one member whose primary concerns are in scientific areas and at least one member whose primary concerns are in nonscientific areas.

(c) Each IRB shall include at least one member who is not otherwise affiliated with the institution and who is not part of the immediate family of a person who is affiliated with the institution.

(d) No IRB may have a member participate in the IRB's initial or continuing review of any project in which the member has a conflicting interest, except to provide information requested by the IRB.

(e) An IRB may, in its discretion, invite individuals with competence in special areas to assist in the review of issues that require expertise beyond or in addition to that available on the IRB. These individuals may not vote with the IRB.

§46.108 IRB functions and operations.

(a) In order to fulfill the requirements of this policy each IRB shall:

(1) Have access to meeting space and sufficient staff to support the IRB's review and recordkeeping duties;

(2) Prepare and maintain a current list of the IRB members identified by name; earned degrees; representative capacity; indications of experience such as board certifications or licenses sufficient to describe each member's chief anticipated contributions to IRB deliberations; and any employment or other relationship between each member and the institution, for example, full-time employee, part-time employee, member of governing panel or board, stockholder, paid or unpaid consultant;

(3) Establish and follow written procedures for:

(i) Conducting its initial and continuing review of research and for reporting its findings and actions to the investigator and the institution;

(ii) Determining which projects require review more often than annually and which projects need verification from sources other than the investigators that no material changes have occurred since previous IRB review; and

(iii) Ensuring prompt reporting to the IRB of proposed changes in a research activity, and for ensuring that investigators will conduct the research activity in accordance with the terms of the IRB approval until any proposed changes have been reviewed and approved by the IRB, except when necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subject.

(4) Establish and follow written procedures for ensuring prompt reporting to the IRB; appropriate institutional officials; the department or agency head; and the Office for Human Research Protections, HHS, or any successor office, or the equivalent office within the appropriate Federal department or agency of

(i) Any unanticipated problems involving risks to subjects or others or any serious or continuing noncompliance with this policy or the requirements or determinations of the IRB; and
(ii) Any suspension or termination of IRB approval.

(b) Except when an expedited review procedure is used (as described in §46.110), an IRB must review proposed research at convened meetings at which a majority of the members of the IRB are present, including at least one member whose primary concerns are in nonscientific areas. In order for the research to be approved, it shall receive the approval of a majority of those members present at the meeting.

(Approved by the Office of Management and Budget under Control Number 0990-0260)

§46.109 IRB review of research.

(a) An IRB shall review and have authority to approve, require modifications in (to secure approval), or disapprove all research activities covered by this policy, including exempt research activities under §46.104 for which limited IRB review is a condition of exemption (under §46.104(d)(2)(iii), (d)(3)(i)(C), and (d)(7), and (8)).

(b) An IRB shall require that information given to subjects (or legally authorized representatives, when appropriate) as part of informed consent is in accordance with §46.116. The IRB may require that information, in addition to that specifically mentioned in §46.116, be given to the subjects when in the IRB's judgment the information would meaningfully add to the protection of the rights and welfare of subjects.

(c) An IRB shall require documentation of informed consent or may waive documentation in accordance with §46.117.

(d) An IRB shall notify investigators and the institution in writing of its decision to approve or disapprove the proposed research activity, or of modifications required to secure IRB approval of the research activity. If the IRB decides to disapprove a research activity, it shall include in its written notification a statement of the reasons

for its decision and give the investigator an opportunity to respond in person or in writing.

(e) An IRB shall conduct continuing review of research requiring review by the convened IRB at intervals appropriate to the degree of risk, not less than once per year, except as described in §46.109(f).

(f)(1) Unless an IRB determines otherwise, continuing review of research is not required in the following circumstances:

(i) Research eligible for expedited review in accordance with §46.110;

(ii) Research reviewed by the IRB in accordance with the limited IRB review described in §46.104(d)(2)(iii), (d)(3)(i)(C), or (d)(7) or (8);

(iii) Research that has progressed to the point that it involves only one or both of the following, which are part of the IRB-approved study:

(A) Data analysis, including analysis of identifiable private information or identifiable biospecimens, or

(B) Accessing follow-up clinical data from procedures that subjects would undergo as part of clinical care.

(2) [Reserved.]

(g) An IRB shall have authority to observe or have a third party observe the consent process and the research.

(Approved by the Office of Management and Budget under Control Number 0990-0260)

§46.110 Expedited review procedures for certain kinds of research involving no more than minimal risk, and for minor changes in approved research.

(a) The Secretary of HHS has established, and published as a Notice in the Federal Register, a list of categories of research that may be reviewed by the IRB through an expedited review procedure. The Secretary will evaluate the list at least every 8 years and amend it, as appropriate, after consultation with other federal departments and agencies and after publication in the Federal Register for public comment. A copy of the list is available from the Office for Human Research Protections, HHS, or any successor office.

(b)(1) An IRB may use the expedited review procedure to review the following:

(i) Some or all of the research appearing on the list described in paragraph (a) of this section, unless the reviewer determines that the study involves more than minimal risk;

(ii) Minor changes in previously approved research during the period for which approval is authorized; or

(iii) Research for which limited IRB review is a condition of exemption under §46.104(d)(2)(iii), (d)(3)(i)(C), and (d)(7) and (8).

(2) Under an expedited review procedure, the review may be carried out by the IRB chairperson or by one or more experienced reviewers

designated by the chairperson from among members of the IRB. In reviewing the research, the reviewers may exercise all of the authorities of the IRB except that the reviewers may not disapprove the research. A research activity may be disapproved only after review in accordance with the nonexpedited procedure set forth in §46.108(b).

(c) Each IRB that uses an expedited review procedure shall adopt a method for keeping all members advised of research proposals that have been approved under the procedure.

(d) The department or agency head may restrict, suspend, terminate, or choose not to authorize an institution's or IRB's use of the expedited review procedure.

§46.111 Criteria for IRB approval of research.

(a) In order to approve research covered by this policy the IRB shall determine that all of the following requirements are satisfied:

(1) Risks to subjects are minimized:

(i) By using procedures that are consistent with sound research design and that do not unnecessarily expose subjects to risk, and

(ii) Whenever appropriate, by using procedures already being performed on the subjects for diagnostic or treatment purposes.

(2) Risks to subjects are reasonable in relation to anticipated benefits, if any, to subjects, and the importance of the knowledge that may reasonably be expected to result. In evaluating risks and benefits, the IRB should consider only those risks and benefits that may result from the research (as distinguished from risks and benefits of therapies subjects would receive even if not participating in the research). The IRB should not consider possible long-range effects of applying knowledge gained in the research (*e.g.*, the possible effects of the research on public policy) as among those research risks that fall within the purview of its responsibility.

(3) Selection of subjects is equitable. In making this assessment the IRB should take into account the purposes of the research and the setting in which the research will be conducted. The IRB should be particularly cognizant of the special problems of research that involves a category of subjects who are vulnerable to coercion or undue influence, such as children, prisoners, individuals with impaired decision-making capacity, or economically or educationally disadvantaged persons.

(4) Informed consent will be sought from each prospective subject or the subject's legally authorized representative, in accordance with, and to the extent required by, §46.116.

(5) Informed consent will be appropriately documented or appropriately waived in accordance with §46.117.

(6) When appropriate, the research plan makes adequate provision for monitoring the data collected to ensure the safety of subjects.

(7) When appropriate, there are adequate provisions to protect the privacy of subjects and to maintain the confidentiality of data.

(i) The Secretary of HHS will, after consultation with the Office of Management and Budget's privacy office and other Federal departments and agencies that have adopted this policy, issue guidance to assist IRBs in assessing what provisions are adequate to protect the privacy of subjects and to maintain the confidentiality of data.

(ii) [Reserved]

(8) For purposes of conducting the limited IRB review required by §46.104(d)(7), the IRB need not make the determinations at paragraphs (a)(1) through (7) of this section, and shall make the following determinations:

(i) Broad consent for storage, maintenance, and secondary research use of identifiable private information or identifiable biospecimens is obtained in accordance with the requirements of §46.116(a)(1)-(4), (a)(6), and (d);

(ii) Broad consent is appropriately documented or waiver of documentation is appropriate, in accordance with §46.117; and

(iii) If there is a change made for research purposes in the way the identifiable private information or identifiable biospecimens are stored or maintained, there are adequate provisions to protect the privacy of subjects and to maintain the confidentiality of data.

(b) When some or all of the subjects are likely to be vulnerable to coercion or undue influence, such as children, prisoners, individuals with impaired decision-making capacity, or economically or educationally disadvantaged persons, additional safeguards have been included in the study to protect the rights and welfare of these subjects.

§46.112 Review by Institution

Research covered by this policy that has been approved by an IRB may be subject to further appropriate review and approval or disapproval by officials of the institution. However, those officials may not approve the research if it has not been approved by an IRB.

§46.113 Suspension or Termination of IRB Approval of Research.

An IRB shall have authority to suspend or terminate approval of research that is not being conducted in accordance with the IRB's requirements or that has been associated with unexpected serious harm to subjects. Any suspension or termination of approval shall include a statement of the reasons for the IRB's action and shall be reported promptly to the

investigator, appropriate institutional officials, and the department or agency head.

(Approved by the Office of Management and Budget under Control Number 0990-0260)

§46.114 Cooperative Research.

(a) Cooperative research projects are those projects covered by this policy that involve more than one institution. In the conduct of cooperative research projects, each institution is responsible for safeguarding the rights and welfare of human subjects and for complying with this policy.

(b)(1) Any institution located in the United States that is engaged in cooperative research must rely upon approval by a single IRB for that portion of the research that is conducted in the United States. The reviewing IRB will be identified by the Federal department or agency supporting or conducting the research or proposed by the lead institution subject to the acceptance of the Federal department or agency supporting the research.

(2) The following research is not subject to this provision:

(i) Cooperative research for which more than single IRB review is required by law (including tribal law passed by the official governing body of an American Indian or Alaska Native tribe); or

(ii) Research for which any Federal department or agency supporting or conducting the research determines and documents that the use of a single IRB is not appropriate for the particular context.

(c) For research not subject to paragraph (b) of this section, an institution participating in a cooperative project may enter into a joint review arrangement, rely on the review of another IRB, or make similar arrangements for avoiding duplication of effort.

§46.115 IRB Records.

(a) An institution, or when appropriate an IRB, shall prepare and maintain adequate documentation of IRB activities, including the following:

(1) Copies of all research proposals reviewed, scientific evaluations, if any, that accompany the proposals, approved sample consent forms, progress reports submitted by investigators, and reports of injuries to subjects.

(2) Minutes of IRB meetings, which shall be in sufficient detail to show attendance at the meetings; actions taken by the IRB; the vote on these actions including the number of members voting for, against, and abstaining; the basis for requiring changes in or disapproving research; and a written summary of the discussion of controverted issues and their resolution.

(3) Records of continuing review activities, including the rationale for conducting continuing

review of research that otherwise would not require continuing review as described in §46.109(f)(1).

(4) Copies of all correspondence between the IRB and the investigators.

(5) A list of IRB members in the same detail as described in §46.108(a)(2).

(6) Written procedures for the IRB in the same detail as described in §46.108(a)(3) and (4).

(7) Statements of significant new findings provided to subjects, as required by §46.116(c)(5).

(8) The rationale for an expedited reviewer's determination under §46.110(b)(1)(i) that research appearing on the expedited review list described in §46.110(a) is more than minimal risk.

(9) Documentation specifying the responsibilities that an institution and an organization operating an IRB each will undertake to ensure compliance with the requirements of this policy, as described in §46.103(e).

(b) The records required by this policy shall be retained for at least 3 years, and records relating to research that is conducted shall be retained for at least 3 years after completion of the research. The institution or IRB may maintain the records in printed form, or electronically. All records shall be accessible for inspection and copying by authorized representatives of the Federal department or agency at reasonable times and in a reasonable manner.

(Approved by the Office of Management and Budget under Control Number 0990-0260)

§46.116 General Requirements for Informed Consent.

(a) *General.* General requirements for informed consent, whether written or oral, are set forth in this paragraph and apply to consent obtained in accordance with the requirements set forth in paragraphs (b) through (d) of this section. Broad consent may be obtained in lieu of informed consent obtained in accordance with paragraphs (b) and (c) of this section only with respect to the storage, maintenance, and secondary research uses of identifiable private information and identifiable biospecimens. Waiver or alteration of consent in research involving public benefit and service programs conducted by or subject to the approval of state or local officials is described in paragraph (e) of this section. General waiver or alteration of informed consent is described in paragraph (f) of this section. Except as provided elsewhere in this policy:

(1) Before involving a human subject in research covered by this policy, an investigator shall obtain the legally effective informed consent of the subject or the subject's legally authorized representative.

(2) An investigator shall seek informed consent

only under circumstances that provide the prospective subject or the legally authorized representative sufficient opportunity to discuss and consider whether or not to participate and that minimize the possibility of coercion or undue influence.

(3) The information that is given to the subject or the legally authorized representative shall be in language understandable to the subject or the legally authorized representative.

(4) The prospective subject or the legally authorized representative must be provided with the information that a reasonable person would want to have in order to make an informed decision about whether to participate, and an opportunity to discuss that information.

(5) Except for broad consent obtained in accordance with paragraph (d) of this section:

(i) Informed consent must begin with a concise and focused presentation of the key information that is most likely to assist a prospective subject or legally authorized representative in understanding the reasons why one might or might not want to participate in the research. This part of the informed consent must be organized and presented in a way that facilitates comprehension.

(ii) Informed consent as a whole must present information in sufficient detail relating to the research, and must be organized and presented in a way that does not merely provide lists of isolated facts, but rather facilitates the prospective subject's or legally authorized representative's understanding of the reasons why one might or might not want to participate.

(6) No informed consent may include any exculpatory language through which the subject or the legally authorized representative is made to waive or appear to waive any of the subject's legal rights, or releases or appears to release the investigator, the sponsor, the institution, or its agents from liability for negligence.

(b) *Basic elements of informed consent.* Except as provided in paragraph (d), (e), or (f) of this section, in seeking informed consent the following information shall be provided to each subject or the legally authorized representative:

(1) A statement that the study involves research, an explanation of the purposes of the research and the expected duration of the subject's participation, a description of the procedures to be followed, and identification of any procedures that are experimental;

(2) A description of any reasonably foreseeable risks or discomforts to the subject;

(3) A description of any benefits to the subject or to others that may reasonably be expected from the research;

(4) A disclosure of appropriate alternative procedures or courses of treatment, if any, that

might be advantageous to the subject;

(5) A statement describing the extent, if any, to which confidentiality of records identifying the subject will be maintained;

(6) For research involving more than minimal risk, an explanation as to whether any compensation and an explanation as to whether any medical treatments are available if injury occurs and, if so, what they consist of, or where further information may be obtained;

(7) An explanation of whom to contact for answers to pertinent questions about the research and research subjects' rights, and whom to contact in the event of a research-related injury to the subject;

(8) A statement that participation is voluntary, refusal to participate will involve no penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled, and the subject may discontinue participation at any time without penalty or loss of benefits to which the subject is otherwise entitled; and

(9) One of the following statements about any research that involves the collection of identifiable private information or identifiable biospecimens:

(i) A statement that identifiers might be removed from the identifiable private information or identifiable biospecimens and that, after such removal, the information or biospecimens could be used for future research studies or distributed to another investigator for future research studies without additional informed consent from the subject or the legally authorized representative, if this might be a possibility; or

(ii) A statement that the subject's information or biospecimens collected as part of the research, even if identifiers are removed, will not be used or distributed for future research studies.

(c) *Additional elements of informed consent.* Except as provided in paragraph (d), (e), or (f) of this section, one or more of the following elements of information, when appropriate, shall also be provided to each subject or the legally authorized representative:

(1) A statement that the particular treatment or procedure may involve risks to the subject (or to the embryo or fetus, if the subject is or may become pregnant) that are currently unforeseeable;

(2) Anticipated circumstances under which the subject's participation may be terminated by the investigator without regard to the subject's or the legally authorized representative's consent;

(3) Any additional costs to the subject that may result from participation in the research;

(4) The consequences of a subject's decision to withdraw from the research and procedures for orderly termination of participation by the subject;

(5) A statement that significant new findings developed during the course of the research that may relate to the subject's willingness to continue participation will be provided to the subject;

(6) The approximate number of subjects involved in the study;

(7) A statement that the subject's biospecimens (even if identifiers are removed) may be used for commercial profit and whether the subject will or will not share in this commercial profit;

(8) A statement regarding whether clinically relevant research results, including individual research results, will be disclosed to subjects, and if so, under what conditions; and

(9) For research involving biospecimens, whether the research will (if known) or might include whole genome sequencing (*i.e.*, sequencing of a human germline or somatic specimen with the intent to generate the genome or exome sequence of that specimen).

(d) *Elements of broad consent for the storage, maintenance, and secondary research use of identifiable private information or identifiable biospecimens.* Broad consent for the storage, maintenance, and secondary research use of identifiable private information or identifiable biospecimens (collected for either research studies other than the proposed research or nonresearch purposes) is permitted as an alternative to the informed consent requirements in paragraphs (b) and (c) of this section. If the subject or the legally authorized representative is asked to provide broad consent, the following shall be provided to each subject or the subject's legally authorized representative:

(1) The information required in paragraphs (b)(2), (b)(3), (b)(5), and (b)(8) and, when appropriate, (c)(7) and (9) of this section;

(2) A general description of the types of research that may be conducted with the identifiable private information or identifiable biospecimens. This description must include sufficient information such that a reasonable person would expect that the broad consent would permit the types of research conducted;

(3) A description of the identifiable private information or identifiable biospecimens that might be used in research, whether sharing of identifiable private information or identifiable biospecimens might occur, and the types of institutions or researchers that might conduct research with the identifiable private information or identifiable biospecimens;

(4) A description of the period of time that the identifiable private information or identifiable biospecimens may be stored and maintained (which period of time could be indefinite), and a description of the period of time that the identifiable private information or identifiable biospecimens may be used for research purposes

(which period of time could be indefinite);
(5) Unless the subject or legally authorized representative will be provided details about specific research studies, a statement that they will not be informed of the details of any specific research studies that might be conducted using the subject's identifiable private information or identifiable biospecimens, including the purposes of the research, and that they might have chosen not to consent to some of those specific research studies;

(6) Unless it is known that clinically relevant research results, including individual research results, will be disclosed to the subject in all circumstances, a statement that such results may not be disclosed to the subject; and

(7) An explanation of whom to contact for answers to questions about the subject's rights and about storage and use of the subject's identifiable private information or identifiable biospecimens, and whom to contact in the event of a research-related harm.

(e) *Waiver or alteration of consent in research involving public benefit and service programs conducted by or subject to the approval of state or local officials*—(1) *Waiver*. An IRB may waive the requirement to obtain informed consent for research under paragraphs (a) through (c) of this section, provided the IRB satisfies the requirements of paragraph (e)(3) of this section. If an individual was asked to provide broad consent for the storage, maintenance, and secondary research use of identifiable private information or identifiable biospecimens in accordance with the requirements at paragraph (d) of this section, and refused to consent, an IRB cannot waive consent for the storage, maintenance, or secondary research use of the identifiable private information or identifiable biospecimens.

(2) *Alteration*. An IRB may approve a consent procedure that omits some, or alters some or all, of the elements of informed consent set forth in paragraphs (b) and (c) of this section provided the IRB satisfies the requirements of paragraph (e)(3) of this section. An IRB may not omit or alter any of the requirements described in paragraph (a) of this section. If a broad consent procedure is used, an IRB may not omit or alter any of the elements required under paragraph (d) of this section.

(3) *Requirements for waiver and alteration*. In order for an IRB to waive or alter consent as described in this subsection, the IRB must find and document that:

(i) The research or demonstration project is to be conducted by or subject to the approval of state or local government officials and is designed to study, evaluate, or otherwise examine:

(A) Public benefit or service programs;

(B) Procedures for obtaining benefits or services under those programs;

(C) Possible changes in or alternatives to those programs or procedures; or

(D) Possible changes in methods or levels of payment for benefits or services under those programs; and

(ii) The research could not practicably be carried out without the waiver or alteration.

(f) *General waiver or alteration of consent*—(1) *Waiver*. An IRB may waive the requirement to obtain informed consent for research under paragraphs (a) through (c) of this section, provided the IRB satisfies the requirements of paragraph (f)(3) of this section. If an individual was asked to provide broad consent for the storage, maintenance, and secondary research use of identifiable private information or identifiable biospecimens in accordance with the requirements at paragraph (d) of this section, and refused to consent, an IRB cannot waive consent for the storage, maintenance, or secondary research use of the identifiable private information or identifiable biospecimens.

(2) *Alteration*. An IRB may approve a consent procedure that omits some, or alters some or all, of the elements of informed consent set forth in paragraphs (b) and (c) of this section provided the IRB satisfies the requirements of paragraph (f)(3) of this section. An IRB may not omit or alter any of the requirements described in paragraph (a) of this section. If a broad consent procedure is used, an IRB may not omit or alter any of the elements required under paragraph (d) of this section.

(3) *Requirements for waiver and alteration*. In order for an IRB to waive or alter consent as described in this subsection, the IRB must find and document that:

(i) The research involves no more than minimal risk to the subjects;

(ii) The research could not practicably be carried out without the requested waiver or alteration;

(iii) If the research involves using identifiable private information or identifiable biospecimens, the research could not practicably be carried out without using such information or biospecimens in an identifiable format;

(iv) The waiver or alteration will not adversely affect the rights and welfare of the subjects; and

(v) Whenever appropriate, the subjects or legally authorized representatives will be provided with additional pertinent information after participation.

(g) *Screening, recruiting, or determining eligibility*. An IRB may approve a research proposal in which an investigator will obtain information or biospecimens for the purpose of screening, recruiting, or determining the eligibility of prospective subjects without the informed consent of the prospective subject or the subject's legally authorized representative, if either of the following conditions are met:

(1) The investigator will obtain information through oral or written communication with the prospective subject or legally authorized representative, or

(2) The investigator will obtain identifiable private information or identifiable biospecimens by accessing records or stored identifiable biospecimens.

(h) *Posting of clinical trial consent form.* (1) For each clinical trial conducted or supported by a Federal department or agency, one IRB-approved informed consent form used to enroll subjects must be posted by the awardee or the Federal department or agency component conducting the trial on a publicly available Federal Web site that will be established as a repository for such informed consent forms.

(2) If the Federal department or agency supporting or conducting the clinical trial determines that certain information should not be made publicly available on a Federal Web site (*e.g.* confidential commercial information), such Federal department or agency may permit or require redactions to the information posted.

(3) The informed consent form must be posted on the Federal Web site after the clinical trial is closed to recruitment, and no later than 60 days after the last study visit by any subject, as required by the protocol.

(i) *Preemption.* The informed consent requirements in this policy are not intended to preempt any applicable Federal, state, or local laws (including tribal laws passed by the official governing body of an American Indian or Alaska Native tribe) that require additional information to be disclosed in order for informed consent to be legally effective.

(j) *Emergency medical care.* Nothing in this policy is intended to limit the authority of a physician to provide emergency medical care, to the extent the physician is permitted to do so under applicable Federal, state, or local law (including tribal law passed by the official governing body of an American Indian or Alaska Native tribe).

(Approved by the Office of Management and Budget under Control Number 0990-0260)

§46.117 Documentation of informed consent.

(a) Except as provided in paragraph (c) of this section, informed consent shall be documented by the use of a written informed consent form approved by the IRB and signed (including in an electronic format) by the subject or the subject's legally authorized representative. A written copy shall be given to the person signing the informed consent form.

(b) Except as provided in paragraph (c) of this section, the informed consent form may be either of the following:

(1) A written informed consent form that meets

the requirements of §46.116. The investigator shall give either the subject or the subject's legally authorized representative adequate opportunity to read the informed consent form before it is signed; alternatively, this form may be read to the subject or the subject's legally authorized representative.

(2) A short form written informed consent form stating that the elements of informed consent required by §46.116 have been presented orally to the subject or the subject's legally authorized representative, and that the key information required by §46.116(a)(5)(i) was presented first to the subject, before other information, if any, was provided. The IRB shall approve a written summary of what is to be said to the subject or the legally authorized representative. When this method is used, there shall be a witness to the oral presentation. Only the short form itself is to be signed by the subject or the subject's legally authorized representative. However, the witness shall sign both the short form and a copy of the summary, and the person actually obtaining consent shall sign a copy of the summary. A copy of the summary shall be given to the subject or the subject's legally authorized representative, in addition to a copy of the short form.

(c)(1) An IRB may waive the requirement for the investigator to obtain a signed informed consent form for some or all subjects if it finds any of the following:

(i) That the only record linking the subject and the research would be the informed consent form and the principal risk would be potential harm resulting from a breach of confidentiality. Each subject (or legally authorized representative) will be asked whether the subject wants documentation linking the subject with the research, and the subject's wishes will govern;

(ii) That the research presents no more than minimal risk of harm to subjects and involves no procedures for which written consent is normally required outside of the research context; or

(iii) If the subjects or legally authorized representatives are members of a distinct cultural group or community in which signing forms is not the norm, that the research presents no more than minimal risk of harm to subjects and provided there is an appropriate alternative mechanism for documenting that informed consent was obtained.

(2) In cases in which the documentation requirement is waived, the IRB may require the investigator to provide subjects or legally authorized representatives with a written statement regarding the research.

(Approved by the Office of Management and Budget under Control Number 0990-0260)

§46.118 Applications and proposals lacking

definite plans for involvement of human subjects.

Certain types of applications for grants, cooperative agreements, or contracts are submitted to Federal departments or agencies with the knowledge that subjects may be involved within the period of support, but definite plans would not normally be set forth in the application or proposal. These include activities such as institutional type grants when selection of specific projects is the institution's responsibility; research training grants in which the activities involving subjects remain to be selected; and projects in which human subjects' involvement will depend upon completion of instruments, prior animal studies, or purification of compounds. Except for research waived under §46.101(i) or exempted under §46.104, no human subjects may be involved in any project supported by these awards until the project has been reviewed and approved by the IRB, as provided in this policy, and certification submitted, by the institution, to the Federal department or agency component supporting the research.

§46.119 Research undertaken without the intention of involving human subjects.

Except for research waived under §46.101(i) or exempted under §46.104, in the event research is undertaken without the intention of involving human subjects, but it is later proposed to involve human subjects in the research, the research shall first be reviewed and approved by an IRB, as provided in this policy, a certification submitted by the institution to the Federal department or agency component supporting the research, and final approval given to the proposed change by the Federal department or agency component.

§46.120 Evaluation and disposition of applications and proposals for research to be conducted or supported by a Federal department or agency.

(a) The department or agency head will evaluate all applications and proposals involving human subjects submitted to the Federal department or agency through such officers and employees of the Federal department or agency and such experts and consultants as the department or agency head determines to be appropriate. This evaluation will take into consideration the risks to the subjects, the adequacy of protection against these risks, the potential benefits of the research to the subjects and others, and the importance of the knowledge gained or to be gained.

(b) On the basis of this evaluation, the department or agency head may approve or disapprove the application or proposal, or enter into negotiations to develop an approvable one.

§46.121 [Reserved]

§46.122 Use of Federal funds.

Federal funds administered by a Federal department or agency may not be expended for research involving human subjects unless the requirements of this policy have been satisfied.

§46.123 Early termination of research support: Evaluation of applications and proposals.

(a) The department or agency head may require that Federal department or agency support for any project be terminated or suspended in the manner prescribed in applicable program requirements, when the department or agency head finds an institution has materially failed to comply with the terms of this policy.

(b) In making decisions about supporting or approving applications or proposals covered by this policy the department or agency head may take into account, in addition to all other eligibility requirements and program criteria, factors such as whether the applicant has been subject to a termination or suspension under paragraph (a) of this section and whether the applicant or the person or persons who would direct or has/have directed the scientific and technical aspects of an activity has/have, in the judgment of the department or agency head, materially failed to discharge responsibility for the protection of the rights and welfare of human subjects (whether or not the research was subject to federal regulation).

§46.124 Conditions.

With respect to any research project or any class of research projects the department or agency head of either the conducting or the supporting Federal department or agency may impose additional conditions prior to or at the time of approval when in the judgment of the department or agency head additional conditions are necessary for the protection of human subjects.

改正コモン・ルール（日本語仮訳）

本仮訳作成にあたり、丸川英二、平成 9 年度～11 年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」に掲載された現行コモン・ルールの日本語訳（下記 URL）を参考にした。

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbu1.pdf>

連邦規則集（CFR）45 編 パート 46

サブパート A—ヒト被験者の保護のための保健福祉省の基本規則

- § 46.101 本規則の適用対象
- § 46.102 本規則の適用上の定義
- § 46.103 本規則の遵守の確約—連邦省庁が実施または支援する研究
- § 46.104 免除の対象となる研究
- § 46.105 [保留]
- § 46.106 [保留]
- § 46.107 IRB の構成員
- § 46.108 IRB の機能および運営
- § 46.109 IRB による研究の審査
- § 46.110 最小限のリスクのみ伴う特定の種類の研究および研究に対する軽微な変更に対する迅速審査の手続き
- § 46.111 研究に対する IRB 承認の基準
- § 46.112 施設による審査
- § 46.113 研究に対する IRB 承認の停止または取消
- § 46.114 共同研究
- § 46.115 IRB の記録
- § 46.116 インフォームド・コンセントの一般的要件
- § 46.117 インフォームド・コンセントの文書
- § 46.118 ヒト被験者の参加についての明確な計画

を欠く申請および提案

- § 46.119 ヒト被験者を対象とする意図なくして開始された研究
- § 46.120 連邦省庁により実行または支援されている研究の申請書および提案書の評価と処理
- § 46.121 [保留]
- § 46.122 連邦資金の使用
- § 46.123 研究支援の早期取消：申請書および提案書の評価
- § 46.124 諸条件

§ 46.101 本規則の適用対象

(a) §46.104 に詳述されている場合を除き、本規則は、当該の研究に適用できる方針を設けるための適切な行政措置を講じる連邦省庁が実施、支援、または別に規制対象とする、ヒト被験者を対象とするすべての研究に適用される。これには、各省庁の長が行政的観点から適切とされる手続きの修正を採択する場合を除き、連邦政府の文民または軍人たる職員によって実施される研究が含まれる。また、これには連邦政府が合衆国外で実施、支援、または別に規制対象とする研究も含まれる。本節で詳述される研究に携わる施設と、本規則の対象となる研究を審査する施設内治験審査委員会（institutional review boards：IRBs）は、本規則を遵守しなければならない。

(b) [保留]

(c) 省庁の長は、特定の活動が本規則の適用範囲か否かの最終判断権を保持し、この判断はベルモン・レポート（Belmont Report）の倫理的原則に従って実行されるものとする。[62]

(d) 省庁の長は、連邦省庁が実施、支援、または別に規制対象とする特定の研究活動または特定の種類の研究活動で、本規則の適用を受けないものについて、本指針の要件の一部またはすべてを遵守するよう求めることができる。

(e) 本規則の遵守は、ヒト被験者に対する追加的保護を定める関連する連邦の法律または規則の遵守を求める。

(f) 本規則は、別に適用のある州または地方の法律、条例または規則（アメリカ先住民またはアラスカ先住民族の公式統治組織を通過した部族法を含む）で、ヒト被験者に対する追加的保護を定めるものに影響を及ぼすものではない。

(g) 本規則は、別に適用のある外国の法律または規則で、ヒト被験者に対する追加的保護を定めるものに影響を及ぼすものではない。

(h) 本規則が適用される研究が外国で実施される場合、通常、ヒト被験者を保護するために当該国で適用されている手続きは、本規則に示されている手続きとは異なる可能性がある。そのような状況では、施設が定める手続きが本規則で提供される内容と同等以上の保護措置を提供すると省庁の長が判断した場合、省庁の長は、外国の手続を本指針の定める手続要件に代えることを承認することができる。法律、大統領命令、または省庁の長が別に求める場合を除き、これらの措置がとられる場合の通知は、官報（Federal Register）で公表されるか、あるいは省庁の手続きが定めるところにより公表される。

(i) 法律が別に求める場合を除いて、省庁の長は、ベルモント・レポートの原則に従った代替手続きに従うとの条件で、本規則が適用される特定の研究活動または特定の種類の研究活動について、本規則の規定の一部またはすべての適用を免除することができる。[63] 法律または大統領命令が別に求める場合を除いて、省庁の長は、保健福祉省被験者保護局（Office for Human Research Protections, Health and Human Services (HHS)）、またはこれに代わる事務局、あるいはこれに相当する連邦省庁の事務局に対して、この措置を事前に通知し、かつそれを官報または省庁の手続きが定めるその他の方法で公表するものとする。免除の通知には、免除が適

用される条件を特定する記述、および当該研究によって免除が適切であるとする根拠について、その決定がベルモント・レポートの原則にどのように沿っているかという点を含めて記載しなければならない。

(j) 本規則の要件に関する連邦政府のガイダンスは、（適切な範囲で）省庁間の整合性を保つために、本規則を採択した他の連邦省庁との協議が可能である限り、その協議の後に発行するものとする。

(k) [保留]

(l) 遵守の日付と移行の規定：

(1) 本節の適用上、「2018年以前の要件」とは、連邦規則集（Code of Federal Regulations）の2016年版で公表された本サブパートのことをいう。

(2) 本節の適用上、「2018年の要件」は、本サブパートに記載の「ヒト被験者保護のための連邦指針（Federal Policy for the Protection of Human Subjects）」の要件のことをいう。2018年度の要件の§ 46.114(b)（共同研究）の遵守日は、2020年1月20日である。

(3) 当初 IRB により承認された研究で、当該の審査が§ 46.101(i)に従って免除されたもの、あるいは2018年1月19日以前に研究が免除される旨の決定が下されたものについては、2018年1月19日以降に施設がそのような研究に携わった場合を除き、2018年以前の要件を遵守するものとする。このような進行中の研究について、2018年の要件を遵守することを施設が判断し、IRB がその判断について文書として提示した場合には、2018年の要件を遵守するものとする。

(4) 当初 IRB により承認された研究で、当該の審査が§ 46.101(i)に従って免除されたもの、あるいは2018年1月19日以降に研究が免除される旨の決定が下されたものについては、2018年の要件を遵守するものとする。

(m) 可分性：条件によって無効または法的強制力を

失った状態が維持される本パートの規定、または人や状況に適用される本パートの規定は、そのように維持された状態が完全な無効または法的強制力を失った状態に入らない限り、法律によって認められている規定に最大の効力を継続的に与えるように解釈されるものとし、この規定が本パートから分離可能な場合は、それについての残りの部分に、あるいは同じ境遇ではない他人、もしくは他の異なる状況に対する規定の適用に影響を与えないものとする。

§ 46.102 本規則の適用上の定義

(a) 「確認の通知」とは、ヒト被験者を対象とする研究プロジェクトまたは研究活動が、承認された確約に従って IRB により審査され承認されたことを、本規則の要件に従って、施設から支援を行う連邦省庁の部局に対して正式に通知することをいう。

(b) 「臨床試験」とは、生物医学的アウトカムまたは行動保健関連アウトカムに対する介入の効果の評価を目的とする、1人以上のヒト被験者が前向きに1つ以上の介入（プラセボまたはその他のコントロールを含む場合がある）に割付けられる研究をいう。

(c) 「省庁の長」とは、連邦のあらゆる省庁の長（例えば保健福祉長官）、およびこれらの規則が定めるところにより省庁の長としての権限が委任された連邦省庁のその他の事務官または職員をいう。

(d) 「連邦省庁」とは、当該省庁が実施、支援、または別に規制対象とするヒト被験者を対象とする研究に本指針を適用するための適切な行政措置を講じる連邦政府の省庁（部、事務局、課などの部局ではなく、省庁自体）をいう（例：米国保健福祉省、米国国防総省、中央情報局など）。

(e)(1) 「ヒト被験者」とは、研究実施者（専門職や学生などの身分によらず）が実施する以下の研究において対象とする、生存する個人をいう。

(i) 個人への介入または個人との相互交渉 interaction を通じて情報または生体試料を取得するもの、および、情報または生体試料を使用、検査、または分析するもの、または(ii) 識別が可能な個人情報または個人識別が可能な生体試料を取得、使用、検査、分析、または生成するもの。

(2) 「介入」には、情報または生体試料を収集する身体的処置（例：静脈穿刺）、および研究目的で実施される被験者または被験者の環境の操作の両者が含まれる。

(3) 「相互交渉 interaction」には、研究実施者と被験者間のコミュニケーションまたは対人的接触が含まれる。

(4) 「個人情報」には、個人が、観察または記録がなされていないと望むのが妥当な状況においてとられる行動についての情報、および個人が特定の目的のために提供した情報でその個人が公開されないことを望むのが妥当な情報（例：医療記録）が含まれる。

(5) 「識別可能な個人情報」とは、被験者の識別が研究実施者によって確認できるまたは当該情報と関連づけられる個人情報、あるいは、容易に確認されうるまたは当該情報と関連づけできる個人情報をいう。

(6) 「個人識別可能な生体試料」とは、被験者の識別が研究実施者によって確認できるまたは当該試料と関連づけられる生体試料、あるいは、容易に確認されうるまたは当該試料と関連づけできる生体試料をいう。

(7) 本規則を実施する連邦省庁は以下を行うものとする。

(i) 適切な専門家（データ照合や再特定の専門家を含む）との協議により、本節(e)(5)項で定義される「識別可能な個人情報」および本節(e)(6)項で定義される「個人識別可能な生体試料」の意義を再検討する。この再検討は1年以内に実施し、以後定期的に実施

するものとする（4年に1回以上）。このプロセスは、本規則を適用する連邦省庁間の協力のもとに実施する。適切かつ法律で認められている場合は、当該連邦省庁は、ガイダンスの使用などにより、これらの用語の解釈を変更してもよい。

(ii) 適切な専門家との協議により、本節(e)(5)項で定義される「識別可能な個人情報」あるいは本節(e)(6)項で定義される「識別可能な生体試料」を生成する際に研究実施者が考慮すべき分析技術または手技の有無を評価する。この評価は1年以内に実施し、以後は定期的に実施するものとする（4年に1回以上）。このプロセスは、本規則を適用する連邦省庁間の協力のもとに実施する。そのような技術または手技は今後、識別可能な個人情報あるいは個人識別可能な生体試料を生成する技術または手技の一覧に記載される。この一覧は、通知およびパブリックコメントを得た後に官報に公表される。保健福祉長官は、この一覧を公開ウェブサイト上に掲載するものとする。

(f) 「施設」とは、公的もしくは私的な団体、または官庁（連邦、州、およびその他の機関を含む）をいう。

(g) 「IRB」とは、本規則に明示された目的に従って、かつその目的のために設置された施設内審査委員会をいう。

(h) 「IRBの承認」とは、研究の審査が完了し、研究が、IRBの定める制約および他の施設・連邦の要件の定める制約の範囲内でその施設において実施されることを認める旨のIRBの決定をいう。

(i) 「法的代理人」とは、適用される法のもとで、被験者となることが予定される者に代わって、研究に含まれる処置・手続に被験者が参加することについて、同意する権限を与えられた個人、または司法機関、もしくはその他の団体をいう。本件について適用する法令がない場合、「法的代理人」とは、研究以外の状況で適用される施設の規則により、被験者

となることが予定される者に代わって、研究に含まれる処置・手続に被験者が参加することについて同意することが妥当だと認められる個人をいう。

(j) 「最小限のリスク」とは、研究において予測される危害または不快感の可能性と規模が、それ自体として日常生活や日常的な身体的または心理的検査もしくは試験の実施の際に通常被るよりも大きくないことをいう。

(k) 「公衆衛生当局」とは、米国の機関または当局、州、領土、州または領土の下部行政機関、インディアンの種族、または外国政府、あるいはそのような公的機関との連絡を担う公共機関の許可のもとで活動する個人または団体で、そのような公的機関あるいはその受託業者の従業員または代行者もしくは許可を得た個人または団体を含め、公衆衛生上の問題を担当するものをいう。

(l) 「研究」とは、一般化可能な知識を構築もしくはそれに貢献するようにデザインされた、研究開発、検査、評価などの系統的な研究をいう。この定義に合致する活動は、それが他の目的で研究とみなされる事業において実施または支援されるか否かにかかわらず、本規則が目的とする研究に含まれる。たとえば、実証やサービスプログラムの中にも研究活動を含むものがある。本パートの適用において、以下の活動は研究とみなされない。

(1) 情報収集の対象となる特定の個人に直接焦点を絞った情報の収集と利用を含む学術的および報道的活動（例：口述記録、ジャーナリズム、伝記、文芸批評、法律研究、歴史的研究）。

(2) 公衆衛生当局が実施、支援、依頼、命令、要求、または承認した、情報または生体試料の収集および検査を含む公衆衛生サーベイランス活動。このような活動は、公衆衛生当局が潜在的な公衆衛生問題の兆候、疾患の集団発生、または公衆衛生上重視すべき状況（疾患の傾向、兆候、危険因子、パターンまたは消費者製品の使用による傷害の増加など）を特

定、監視、評価、または調査する上で必要なもの
みに限られる。そのような活動には、公衆衛生上の
脅威となる事象または危機（自然災害または人為的
災害など）の経過における適時の状況把握および優
先すべき対応の決定に関連する活動が含まれる。

(3) 刑事裁判または犯罪調査のみを目的として、法
律または裁判所命令によって許可された活動にお
いて、刑事裁判の関係機関が行う、またはそのよ
うな機関のために行う情報、生体試料、または記録の
収集および分析。

(4) 諜報活動、国土安全保障、国防、またはその他
の国家の安全保障任務を支える（各機関の決定に従
って行われる）承認された実践活動。

(m) 「書面による、または文書で」とは、本パー
トの適用上、有形媒体（例：紙）または電子フォー
マットに記載することをいう。

§ 46.103 本規則の遵守の確約—連邦省庁が実施ま たは支援する研究

(a) 本規則が適用される研究で、§ 46.104 の免除の
条件を満たした研究を除く、連邦省庁が実施または
支援する研究に携わる各施設は、省庁の長に対して、
本規則の要件の遵守を確約することを示した文書
を提出しなければならない。各省庁の長は、確約の
提出を求めることに代えて、保健福祉省被験者保護
局 (Office for Human Research Protections, HHS)
またはこれに代わる事務局によってファイルにて
保管され、同局が連邦全体にわたる使用を承認した、
当該研究に適した現行の確約の存在をもって受理
するものとする。確約の提出を求めることに代えて、
保健福祉省が承認する確約の存在をもって受理す
る場合、省庁の長に対して作成することが本規則で
求められている報告書（証明書を除く）を、保健福
祉省被験者保護局またはこれに代わる事務局に対
しても作成するものとする。連邦省庁は、本規則の
要件を遵守する旨の確約が施設から本節の規定に

従って提出された場合に限り、または、当該研究が
IRB の審査・承認を受けたものであることを施設が
省庁の長に対して証明した場合に限り（そのような
証明書が§ 46.103(d)によって求められる場合）、本
規則が適用される研究を実施または支援する。

(b) この確約は、本規則によって義務が課されてい
る施設の代理として施設のために対応する許可を
与えられた個人が実行し、省庁または機関の長が規
定したとおりの形式および方法で届け出るものと
する。

(c) 省庁の長は、確約が効力を有する期間を制限し、
あるいは確約に条件を与える、または制約すること
ができる。

(d) 研究が連邦省庁の支援を受けており、§ 46.101(i)
による免除、あるいは§ 46.104 による適用外となら
ない場合は証明書が求められる。そのような研究の
場合、施設は、確約および本節の適用を受ける個々
の研究の提案について、IRB によって審査され、承
認されていることを証明するものとする。この証明
書は、研究を支援している連邦省庁の部局が規定に
従って提出しなければならない。いかなる場合も、
本節に記載されている研究は、当該研究が IRB の審
査・承認を受けている旨を記載した証明書が受理さ
れる前に開始してはならない。

(e) IRB による監視を施設ではなく IRB が行ってい
る施設において、本規則が適用されるヒト被験者を
伴う研究で免除の対象とならない場合（あるいは
§ 46.104(d)(2)(iii)、(d)(3)(i)(C)、または(d)(7)または
(8)に従って行われる限定的な IRB の審査について
免除されている研究の場合）、IRB を運営している
施設および組織は、（例：施設と IRB との間での合
意書にあるように、または施設と施設に属さない
IRB 間での責任の分担を示す施設内での方針指令の
実施により、あるいは研究実施計画書に記載のと
おりに）研究の監督と本規則の要件の確実な遵守のた
めにそれぞれが担う責任について IRB に施設が依

存していることを詳細に記録するものとする。

(管理番号 0990-0260 として行政管理予算局により承認)

§ 46.104 免除の対象となる研究

(a) 法律によって、または省庁の長によって別に求められていない限り、本節(d)項のカテゴリの1つ以上にヒト被験者を対象とすることのみが該当する研究活動は、その活動が本節の要件に従うことが求められ各カテゴリで指定されている場合を除き、本規則の要件の適用が免除される。

(b) サブパート B、C、および D の要件が対象となる研究の免除のカテゴリの使用：CFR 第 45 編パート 46 サブパート B、C、および D の要件が対象となる研究の免除のカテゴリの適用範囲は以下のとおりである。

(1) サブパート B。本節での各免除事項は、免除の条件が満たされる場合、サブパート B の対象となる研究に適用される可能性がある。

(2) サブパート C。本節での各免除事項は、偶発的にのみ囚人を含む大規模な被験者集団を対象とすることを意図した研究を除き、サブパート C の対象となる研究に適用されない。

(3) サブパート D。本節(d)(1)、(4)、(5)、(6)、(7)、および(8)の項の各免除事項は、免除の条件が満たされる場合、サブパート D の対象となる研究に適用される可能性がある。本節(d)(2)(i)および(ii)項は、研究実施者が観察対象となる活動に関与していない場合のみ、教育的テストまたは大衆の行動観察を伴うサブパート D の対象となる研究に適用される可能性がある。本節(d)(2)(iii)の項がサブパート D の対象となる研究に適用されることはない。

(c) [保留]

(d) 本節(a)の項に記載の場合を除き、以下のカテゴリに該当するヒト被験者を対象とする研究は、本規則の適用から除外される。

(1) 確立したあるいは一般に受け入れられている教育の場において実施され、特に学生等が必要とされる教育内容を学ぶ機会や指導を行う教育者の評価に有害な影響を及ぼす可能性の低い、通常の実践を伴う研究。これには、標準的教育や特殊教育の教授方法に関する研究や、教授法または学級経営法の効果や比較に関する研究の大部分が含まれる。

(2) 教育的テスト（認識、診断、適性、達成度に関するもの）、調査手法、面接手法、大衆の行動観察（映像または音声の記録を含む）を伴う相互交渉のみを含む研究で、以下の基準に1つ以上該当するもの。

(i) 取得された情報が、被験者の識別が、直接または被験者と結びつく識別子を用いて容易に把握することができない方法で、研究実施者により記録されている。

(ii) 研究の外部へ被験者の反応が開示された場合であっても、合理的に考えて、被験者にとって犯罪または民事責任のリスクがない、あるいは被験者の財務状態、雇用適性、学歴、または評判に悪影響を与えるおそれのある状況に被験者がおかれることがない。

(iii) 被験者の識別が、直接または被験者と結びつく識別子を用いて容易に把握できる方法で、研究実施者により記録されており、かつ、IRB が、§ 46.111(a)(7)で求められている限定的な IRB 審査を実施し判定を下したものの。

(3)(i) 口頭または文書による回答（データ入力を含む）あるいは音声画像記録により、成人被験者からの情報の収集とともに無害な行動介入を伴う研究で、被験者が介入や情報収集に予め同意するとともに、以下の基準に1つ以上該当するもの。

(A) 取得された情報が、被験者の識別が、直接または被験者と結びつく識別子を用いて容易に把握することができない方法で、研究実施者により記録されている。

(B) 研究の外部へ被験者の反応が開示された場合で

あっても、合理的に考えて、被験者にとって犯罪または民事責任のリスクがない、あるいは被験者の財務状態、雇用適性、学歴、または評判に悪影響を与えるおそれのある状況に被験者がおかれることがない。

(C) 被験者の識別が、直接または被験者と結びつく識別子を用いて容易に把握できる方法で、研究実施者により記録されており、かつ、IRB が、§ 46.111(a)(7)で求められている限定的な IRB 審査を実施し判定を下したもの。

(ii) この規定の適用において、無害な行動介入とは、短期間で、無害、無痛、物理的に非侵襲的であり、被験者に有意の有害な影響が続く可能性が低く、研究実施者から見て、被験者が介入を不快に思ったり当惑したりするであろう理由がないものである。このような基準がすべて満たされる場合のこの有益な行動介入の例としては、被験者にオンラインゲームをさせる、さまざまな騒音が聞こえる状況下でパズルをさせる、あるいは名目上受け取った現金を自分と他者との間で配分する方法を決めさせる、などがある。

(iii) 研究の性質または目的上、被験者に対して偽装する必要がある場合、被験者には研究の性質または目的に関して知らされない、あるいは事実と異なることを知らされる旨を通知した上で、被験者が研究への参加に予め同意することによって研究の偽装を承認していない限り、この免除は適用できない。

(4) 同意を必要としない二次的研究：識別可能な個人情報または個人識別可能な生体試料を使用する二次的研究で、以下の基準に1つ以上該当するもの。

(i) 識別可能な個人情報または個人識別可能な生体試料が一般公開されている。

(ii) 生体試料に関する情報を含む可能性のある情報について、被験者の識別が、直接または被験者と結びつく識別子を用いて容易に把握することができない方法で、研究実施者により記録され、研究実施

者は被験者と連絡を取らず、かつ研究実施者が被験者を再識別することがない。

(iii) 個人識別可能な健康情報を研究実施者が使用することにより情報の収集および分析のみを行う研究で、その使用が CFR 第 45 編パート 160 およびパート 164 サブパート A および E で規制され、CFR 第 45 編 164.501 で定義される「健康管理業務」または「研究」を目的とする場合、あるいは CFR 第 45 編 164.512(b)に記載される「公衆衛生上の活動および目的」の場合に該当するもの。

(iv) 研究活動以外のために取得した、政府が生成あるいは政府が収集した情報を使用して、連邦省庁によってまたは連邦省庁の名の下で実施される研究であり、2002 年電子政府法 (E-Government Act of 2002, 44 U.S.C. 3501 note) の 208(b)節の対象となる情報技術により保持するあるいは保持される予定の識別可能な個人情報生成される場合、1974 年プライバシー保護法 (Privacy Act of 1974, 5 U.S.C. 552a) の対象となる記録のシステムで保持される活動の一環として識別可能な個人情報がすべて収集、使用、または生成される場合、その他該当する場合には、文書業務削減法 (Paperwork Reduction Act of 1995, 44 U.S.C. 3501、以下参照) の対象となる場合。

(5) 公益またはサービスのプログラムや、そのプログラムでのベネフィットまたはサービス、そのプログラムまたは手続きに加えられる変更または代替のもの、あるいはそのプログラムでベネフィットまたはサービスの方法や支払いのレベルに可能な変更を試験、評価、改善、またはその他の検討のために設計された、連邦省庁が実施または支援する研究および実証プロジェクト、または、省庁の長の承認（または研究および実証プロジェクトを実施する権限を委任された部またはその他の下部組織の長の承認）の対象となる研究および実証プロジェクト。このようなプロジェクトには、連邦政府の職員によ

る内部調査と、委託またはコンサルティングの手配、協力合意、または助成金のもとでの試験が含まれるが、これに限定されるものではない。修正されているとおり、免除対象のプロジェクトには、社会保障法（Social Security Act）の 1115 節および 1115A 節など、関係機関を通してほかの必須の要件が免除される場合も含まれる。

(i) 研究および実証プロジェクトを実施または支援している各連邦省庁は、公的にアクセスできる連邦政府のウェブサイト上で、または省庁の長が決断を下せるその他の方法で、連邦省庁がこの規定のもとで実施または支援する研究および実証プロジェクトのリストを作成しなければならない。ヒト被験者を伴う研究を開始する前に、このリストで研究または実証プロジェクトを公表しなければならない。

(ii) [保留]

(6) 風味および食品品質評価と消費者受容性研究。

(i) 添加物のない健康によい食品を消費する場合、または

(ii) 米国食品医薬品局によって使用に安全とされるレベル以下の食品成分または安全とされるレベル以下の農薬または環境汚染物質を含有している食品を消費する場合、またはこれらを環境保護局（Environmental Protection Agency）または米国農務省（Department of Agriculture）の食品安全検査局（Food Safety and Inspection Service）が承認している食品を消費する場合。

(7) 包括同意が必要な二次的研究のための保管または維持：IRB が限定的な IRB 審査を行い、§ 46.111(a)(8)で求められる判定を行う場合は、潜在的な二次的研究での使用に向けて、識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料を保管または維持する。

(8) 包括同意が必要な二次的研究：識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料を使用する二次的研究で、以下の基準のうち 1 つ以上に該当するもの。

(i) § 46.116(a)(1)～(4)、(a)(6)、および(d)に準じて、識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の保管、維持、二次的研究での使用のための包括同意が取得されたもの。

(ii) § 46.117 に準じて、インフォームド・コンセントの証拠書類または同意の証拠書類に対する免除が取得されたもの。

(iii) IRB は限定的な IRB 審査を行い、§46.111(a)(7)で求められる判定を行い、本節(d)(8)(i)項を基準に、実施される研究がこの包括同意の範囲内で実施されていることを判定する。

(iv) 研究実施者は、個々の研究結果を被験者に返却することを試験計画の一環として考慮しない。この条項は、研究実施者が個々の研究結果を返却する法的要件に従うことを阻害するものではない。

（管理番号 0990-0260 として行政管理予算局により承認）

§ 46.105 [保留]

§ 46.106 [保留]

§ 46.107 IRB の構成員

(a) 各 IRB は、当該施設により通常実施される研究活動を完全かつ適切な審査することができるように、異なる分野の 5 名以上の構成員で構成されるものとする。IRB は、その構成員の経験・専門知識（専門的能力）、人種・性別・文化的背景の観点などにおける構成員の多様性、地域社会の姿勢のような問題に対する感性を通して、ヒト被験者の権利と福祉を保護するための助言や勧告に対する敬意を深めるに足る十分な資格を備えたものでなければならない。IRB は、具体的な研究活動を審査するために必要な専門的な能力を備えているだけでなく、提案される研究の適格性を、施設の使命および規則（方針および資源を含む）、適用される法、専門家とし

ての活動および実践の基準に照らして、確かめることができるものでなければならない。したがって、IRBには、これらの領域において見識豊富な者を構成員に含むものとする。IRBが、小児、囚人、意思決定能力に障害のある者、経済的あるいは教育的に不利な立場にある者など、強制または不当な威圧を受けやすいカテゴリーの被験者を対象とする研究を定期的に審査する場合は、これらのカテゴリーの被験者に関する見識が高く従事した経験のある者が、1名以上構成員として含まれるように考慮するものとする。

(b) 各 IRB は、その主たる関心が科学的領域にある者と非科学的領域にある者を各々1名以上含むものとする。

(c) 各 IRB は、当該施設に所属しておらず、かつ当該施設に所属する者が近親の家族にいない者を1名以上含むものとする。

(d) IRB は、IRB が要請した情報を提供する場合を除き、利害相反が生じる構成員をプロジェクトの初回または継続的な IRB 審査に参加させてはならない。

(e) IRB は、その裁量により内部で用意できる専門知識を超えたまたはそれに追加される専門知識を必要とする問題の審査の助けとするために、特別の領域で能力を有する者の出席を求めることができる。なお、これらの者は IRB での議決権を持つことはできない。

§ 46.108 IRB の機能および運営

(a) 本規則の要件を満たすため、各 IRB は以下を行うものとする。

(1) IRB 審査と記録業務を支援するための会議スペースへのアクセスと十分な人員を確保する

(2) 氏名、取得学位、代表者としての能力、各委員が IRB の審議に大いに貢献するとの期待を十分にもたせる包括的な証明書または許可証などの経験

を示すもの、および各委員と施設との間の雇用関係やその他の関係（例えば、常勤従業員、非常勤従業員、理事会の委員、株主、無料/有料のコンサルタント、など）などが記載された現行の IRB 委員のリストを準備および保持する。

(3) 以下について、文書での手続きを定めてこれに従う。

(i) 研究実施者および施設に対し所見や措置を報告するための初回または継続的な研究の審査の実施

(ii) 年1回以上の審査を要するプロジェクトや前回の IRB 審査以降実質的な変更が一切ない場合の研究実施者以外のソースからの検証を要するプロジェクトの判定

(iii) 被験者に差し迫った明らかな危険を排除するために必要な場合を除き、提案された変更点について IRB が審査・承認をするまで IRB の承認の条件に準じて研究実施者が確実に研究活動を行うため、研究活動の変更案について、IRB に確実に迅速に報告

(4) IRB、当該施設の当局、省庁の長、保健福祉省被験者保護局またはこれに代わる事務局に確実に迅速に報告するため、文書での手続きを定めてこれに従う。

(i) 被験者または他者、本規則または IRB の要件もしくはは決定に対する重大または継続的な遵守違反を伴う予期せぬ問題。

(ii) IRB 承認の中止または終了。

(b) 迅速審査の手続きを用いる場合を除き (§ 46.110 に記載)、主とする専門分野が科学以外の者を1名以上含めて招集された IRB の過半数の委員が出席する会議で、IRB は提案された研究を審査しなければならない。研究が承認されるためには、会議に出席した委員の過半数の承認を受けるものとする。

(管理番号 0990-0260 として行政管理予算局により承認)

§ 46.109 IRBによる研究の審査

(a) IRB は、限定的な IRB 審査が免除の条件である § 46.104 により免除された研究活動を含め

(§ 46.104(d)(2)(iii)、(d)(3)(i)(C)、および(d)(7)、および(8))、本規則が適用されるすべての研究活動を審査して承認する、あるいは修正を求める(承認を確保するために)、または承認を拒否するという権限を有するものとする。

(b) IRB は、インフォームド・コンセントの一環として被験者(または該当する場合は法的代理人)に与えられる情報が§ 46.116 に準じていることを求めるものとする。IRB は、ある情報が被験者の権利と福祉の保護を有意に増進させると判断する場合には、§ 46.116 に具体的に記載されている情報に追加して、その情報を被験者に与えるよう求めることができる。

(c) IRB は§ 46.117 に従って、インフォームド・コンセントの記録を求め、または記録の免除を認めるものとする。

(d) IRB は、研究者およびその施設に対して、文書で、提案された研究活動に対する承認もしくは不承認の決定、または研究活動に対する IRB の承認を得るために必要な修正を通知するものとする。IRB が研究活動に対して不承認の決定を下す場合には、その通知書に、その決定の理由の説明を含め、かつ研究者に対して、直接または文書で回答する機会を与えるものとする。

(e) IRB は、§ 46.109(f)に記載される場合を除き、年 1 回以上、リスクの程度に適した間隔で招集される IRB による審査が求められる研究の継続的な審査を実施するものとする。

(f)(1) IRB が別に定める場合を除き、以下の状況では研究の継続的な審査は不要である。

(i) § 46.110 に準じて迅速審査の資格を満たしている研究

(ii) § 46.104(d)(2)(iii)、(d)(3)(i)(C)、または(d)(7)ま

たは(8)に記載される限定的な IRB 審査に従い、IRB が審査した研究

(iii) IRB 承認済みの研究の一部で、以下のうち 1 つまたは双方を伴う時点まで進行している研究

(A) 識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の分析を含むデータ分析、または

(B) 被験者が臨床治療の一環として受ける処置に由来する、追跡調査の臨床データへのアクセス

(2) [保留]

(g) IRB には、同意プロセスと研究を観察する権限または第三者に観察させる権限があるものとする。

(管理番号 0990-0260 として行政管理予算局により承認)

§ 46.110 最小限のリスクのみ伴う特定の種類の研究および研究に対する軽微な変更に対する迅速審査の手続き

(a) 保健福祉長官は、迅速審査の手続きを通して、IRB が審査する可能性のある研究のカテゴリーのリストを作成し、官報 (Federal Register) 内で通告として公表している。また、長は、ほかの連邦省庁機関との協議後、該当する場合は、パブリックコメントの官報での公表後にリストを 8 年に 1 回以上評価して修正する。リストのコピーは、被験者保護局 (Office for Human Research Protections)、HHS、またはこれに代わる事務局から入手できる。

(b)(1) IRB は、以下のいずれかまたは双方の審査について、迅速審査手続を用いることができる。

(i) 審査員が研究には最小リスク以上のものが含まれていると判断しない限り、(a)項に記載のリストに記載の研究の一部またはすべて

(ii) 承認が認められている期間中の、すでに承認されている研究の軽微な変更

(iii) 限定的な IRB 審査が § 46.104(d)(2)(iii)、(d)(3)(i)(C)、および(d)(7)および(8)に記載のとおり免除の条件である研究

(2) 迅速審査の手続きに従い、審査は、IRB の委員長によって、または IRB 委員の中から議長によって指定された経験豊富な審査員 1 名以上によって行うことができる。研究を審査する際に、審査員が研究の承認を拒否することができない場合を除き、審査員は IRB のすべての権限を行使することができる。研究活動の承認は、§ 46.108(b)に記載されている迅速審査以外の審査の手続きに従って審査された後にのみ拒否されうる。

(c) 迅速審査の手続きを利用する各 IRB は、手続きに従って承認された研究提案をすべての委員に周知させるための方法を採用するものとする。

(d) 省庁の長は、施設または IRB による迅速審査の手続きの利用について、制限、停止、廃止すること、または許可しないことを選択することができる。

§ 46.111 研究に対する IRB 承認の基準

(a) 本規則が適用を受ける研究を承認するためには、IRB は以下の要件のすべてが満たされていることを認定しなければならない。

(1) 被験者に対するリスクが以下の方法によって最小化されていること。

(i) 健全な研究デザインに適合し、被験者を不必要にリスクにさらすことのない処置を使用すること。

(ii) それが適切な場合は常に、診断または治療の目的ですでに被験者に実施されている処置を使用すること。

(2) 被験者に対するリスクが、被験者に対する何らかの利益が期待される場合にはその利益、および成果として合理的に期待できる知識の重要性に照らして合理的であること。リスクと利益を評価する際は、IRB は、研究から生じるおそれのあるリスクと利益のみを考慮すべきである（研究に参加しない場合でも被験者が受ける治療によるリスクと有益性を区別すること）。IRB は、研究によって得られる知識の応用による長期的影響（例：公共政策の研究

の潜在的影響）をその責任の範囲内の研究上のリスクの要素として考慮すべきではない。

(3) 被験者の選択が公正である。この評価をする際に、IRB は、研究の目的と研究が実施される場面を考慮すべきである。IRB は、小児、囚人、意思決定能力に障害のある人物、経済的あるいは教育的に不利な立場にある人物など、強制または不当威圧を受けやすい被験者のカテゴリーを伴う研究の特別な問題点を具体的に認識すべきである。

(4) § 46.116 に従って、かつそれによって要求される限度で、被験者に予定されている者または被験者の法的代理人のすべてからインフォームド・コンセントが求められること。

(5) インフォームド・コンセントは、§ 46.117 に準じては適切に文書化、または適切に免除されること。

(6) 必要に応じて、研究計画に、被験者の安全を確保するために収集されるデータをモニタリングするための適切な措置が講じられていること。

(7) 必要に応じて、被験者のプライバシーを保護して、データの守秘性を維持する適切な措置が講じられていること。

(i) HHS の長は、行政管理予算局のプライバシー保護の担当事務局や、本規則を採用しているほかの連邦省庁機関との協議後、IRB がどのような準備が被験者のプライバシーを保護しデータの守秘性を維持するために十分であるかを判断するうえで役立つガイダンスを発行する

(ii) [保留]

(8) § 46.104(d)(7)で義務づけられている限定的な IRB 審査を実施する目的上、IRB は本節(a)(1)~(7)項に記載の判断は不要であり、以下の判断をくだすものとする。

(i) 身元の特定が可能になる個人情報や身元特定が可能な生体試料の保管、維持、二次的研究での使用のため、§ 46.116(a)(1)~(4)、(a)(6)、および(d)の要件に準じて適用範囲の広い同意がすでに取得され

ている。

(ii) 適用範囲の広い同意が適切に文書化されている、あるいは§ 46.117 に準じて適切に証拠文書が放棄される

(iii) 身元の特定が可能になる個人情報や身元特定が可能で生体試料が保管または保持される方法に研究目的上変更が加えられる場合、被験者のプライバシーを保護しデータの守秘性を維持するための十分な準備がある。

(b) 被験者の一部もしくは全員が小児、囚人、意思決定能力に障害のある者、経済的あるいは教育的に不利な立場にある者など、強制または不当威圧を受けやすい被験者である可能性が高い場合には、これらの被験者の権利と福祉を守るための追加的な保護措置が研究の中に含まれていること。

§ 46.112 施設による審査

本指針の適用を受ける研究で IRB によって承認されたものが、さらに、施設の職員による所定の審査および承認・不承認の判定を受けることがある。ただし、これらの職員は、IRB によって承認されなかった研究を承認することはできない。

§ 46.113 研究に対する IRB 承認の停止または取消

IRB は、IRB の要件に従って実施されていない研究や、被験者に対する予想外の重大な危害との関連がある研究について、承認を停止または取り消す権限を持つものとする。承認の停止または取消は、IRB の措置についての理由の説明を含むものとし、また、研究者、施設の担当職員、および省庁の長に速やかに報告されるものとする。

(管理番号 0990-0260 として行政管理予算局により承認)

§ 46.114 共同研究

(a) 共同研究プロジェクトとは、本規則が適用され

る研究プロジェクトで複数の施設が携わるものをいう。共同研究プロジェクトの実施にあたっては、各施設がヒト被験者の権利と福祉を保護と、本規則の遵守について責任を負う。

(b)(1) 共同研究に携わる米国内のいかなる施設も、米国で実施される研究のその部分について、単一の IRB による承認に依拠しなければならない。審査する IRB については、研究を支援または実施する連邦省庁によって特定されるか、研究を支援する連邦省庁の承諾を受ける代表施設によって提案される。

(2) 以下の研究はこの規定の対象とはならない。

(i) 単一の IRB の審査よりも多くのことが法律（アメリカ先住民またはアラスカ先住民族の公式統治組織を通過した種族の法律を含む）によって求められる共同研究

(ii) 研究を支援または実施する連邦省庁が、特定の状況では単一の IRB の利用が不適切であると判断し記録した研究。

(c) 本節(b)項が適用されない研究の場合、共同プロジェクトに参加している施設は、共同審査の調整を行うか、別の IRB の審査に依拠するか、手続き業務の重複を回避するための同様の調整を行うことができる。

§ 46.115 IRB の記録

(a) 施設、または必要であれば IRB は、IRB の活動の適切な記録を作成し保存しなければならない。記録には以下のものを含むものとする。

(1) 審査されたすべての研究提案の写し、必要であれば提案に伴う科学的評価、承認済みの同意書の見本、研究実施者が提出した経過報告書、および被験者の傷害の報告。

(2) IRB の会議の議事録（会議への出席状況を示すために十分に詳細なものであること）、IRB が講じた措置、委員の賛成票・反対票・棄権の数を含むこれらの措置の決議、研究に修正を求めたり研究を不

承認とした根拠、議論された問題とその解決策の議論をまとめた文書。

(3) 研究に対する審査の継続が妥当な場合や § 46.109(f)(1)に記載のとおり審査の継続が不要な研究を含め、継続的な審査活動の記録。

(4) IRB と研究実施者との間でのすべての連絡内容の写し。

(5) § 46.108(a)(2)に記載されたものと同様の細目にわたる IRB 構成員の名簿。

(6) § 46.108(a)(3)および(4)に記載されたものと同様の細目にわたる IRB の手続きについての文書。

(7) § 46.116(c)(5)で求められるところから従って、被験者に提供された重要な新規性のある知見の記述。

(8) § 46.110(a)に記載されている迅速審査のリストにある研究が最小限のリスクを下回るという § 46.110(b)(1)(i)に記載の迅速審査の判断の妥当性。

(9) § 46.103(e)に記載のとおり、各 IRB を運営している施設や組織が本規則の要件を確実に遵守する責任について明記する文書

(b) 本規則で求められる記録は少なくとも 3 年間保管し、実施された研究に関する記録は研究終了後少なくとも 3 年間保管するものとする。施設または IRB は、印刷物としてまたは電子的に記録を保持できる。すべての記録は、権限を有する省庁の代表者により、合理的な日時に合理的な方法による閲覧と複写に供されるものとする。

(管理番号 0990-0260 として行政管理予算局により承認)

§ 46.116 インフォームド・コンセントの一般的要件

(a) 一般的要件：本節に記載のインフォームド・コンセントの一般的要件は、書面または口頭を問わず、本節(b)～(d)項に記載の要件に従って取得された同意書に適用される。識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の保管、維持、二次的研究での使用

に関してのみ、本節(b)および(c)項に従ってインフォームド・コンセントを取得する代わりに、包括同意を取得してもよい。公益や、州または現地の当局の承認によって、または、それを前提として実施されるサービスのプログラムに関する研究における同意の免除または変更を本節(e)項に記載する。インフォームド・コンセントの一般的な免除または変更は、本節(f)項に記載する。本規則で他に規定される場合を除き、以下のように規定する。

(1) 本規則が適用される研究にヒト被験者を参加させる前に、研究実施者は被験者または被験者の法的代理人の法的に有効なインフォームド・コンセントを取得するものとする。

(2) 研究実施者は、予定される被験者または法的代理人に対し、参加の有無を検討および考慮する十分な機会を提供し、強制または不当威圧の可能性を最小化する状況の下でのみインフォームド・コンセントを求めるものとする。

(3) 被験者または法的代理人に伝えられる情報は、被験者または法的代理人に分かりやすい言葉で表現するものとする。

(4) 予定される被験者または法的代理人は、合理的な人が情報に基づいた参加の判断を行うために求めるであろう情報、およびその情報を検討する機会を提供されなければならない。

(5) 本節(d)項に従って取得した包括同意を除き、

(i) インフォームド・コンセントは、予定される被験者または法的代理人が、研究への参加を希望する人とならない人の理由を理解する上で、最も役立つような重要情報を簡潔かつ的を絞って提示することから始めなければならない。インフォームド・コンセントのこの部分は、理解を促進する方向で系統立てて示さなければならない。

(ii) インフォームド・コンセントは、全体として研究に関して十分詳細な情報を提示するものでなければならない。独立した事実の一覧を提示するだけで

はなく、むしろ予定される被験者または法的代理人にとって、研究への参加を希望する人とししない人の理由の理解を促進するものでなければならない。

(6) いかなるインフォームド・コンセントも、被験者または法的代理人に、被験者の法的権利を放棄させるかもしくはそのように思わせる免責的文言、または研究者、依頼者、施設もしくはその法的代理人に対して過失に対する責任を免除させるかもしくはそのように思わせる免責的文言を含むものであってはならない。

(b)インフォームド・コンセントの基本的要素：本節(d)、(e)、または(f)項を除き、インフォームド・コンセントを求める際には、以下の情報を各被験者または法的代理人に提供するものとする。

(1) 研究であることの説明、その研究の目的の説明、被験者の参加予定期間、その後の手続きの説明、および実験的な処置の特定。

(2) 合理的に予見できるリスクまたは被験者が被る不快感の説明。

(3) 合理的に期待されうる、被験者またはその他の者にとっての研究による利益の説明。

(4) 該当する場合は、被験者にとって有益となりうる適切な代替処置または治療方針の開示。

(5) 該当する場合は、被験者を識別する記録の機密性が保持される程度についての説明の記述。

(6) 最小限のリスクよりも大きなリスクを伴う研究については、傷害が生じた場合に利用できる補償の有無および医療の有無についての説明、ならびに、利用可能な場合は具体的な内容、またはどこでより詳細な情報が取得できるかについての説明。

(7) 研究に関する質問の問い合わせ先、研究の被験者の権利についての説明、研究関連の傷害が被験者に生じた場合の連絡先の説明。

(8) 参加は自発的であること、参加の拒否により被験者に違約金が課されたり、参加を拒否しなければ

得られたはずの利益の損失することがないこと、被験者はいつでも参加を中止でき、それにより違約金が課されたり、参加を拒否しなければ得られたはずの利益の損失することがないことを説明した記述。

(9)識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の収集を伴う研究についての以下のいずれかの説明。

(i) 識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料から識別子が除去されうることの説明、および除去された後は、情報または生体試料が将来の研究のために使用されうること、あるいは将来の研究のために別の研究実施者に提供されうること、そしてそのような可能性が生じた場合に、被験者または法的代理人から追加のインフォームド・コンセントを得る必要がないことの説明。

(ii)研究の一環として収集された被験者の情報または生体試料が、たとえ識別子が除去されたとしても、その後の研究のために使用されたり提供されることはない旨の説明。

(b)インフォームド・コンセントの追加的要素：本節(d)、(e)、または(f)項を除き、インフォームド・コンセントを求める際には、以下のうち1つ以上の情報を必要に応じて各被験者または法的代理人に提供するものとする。

(1) 特定の治療または処置が被験者（または被験者が妊娠中の場合は胚または胎児に）に対して、現在予測不可能なリスクを含む可能性がある旨の説明。

(2) 被験者の参加が被験者の同意または法的代理人の同意を顧慮せず研究実施者によって終了される可能性があるとして予測される状況。

(3) 研究への参加により発生する可能性のある被験者に対する追加費用。

(4) 被験者が参加取り止めの判断をしてから実際に参加終了するまでの流れ。

(5) 被験者の参加継続の意思に関連する可能性のある、研究の中で明らかになった重要な新たな知見が、

被験者に対して提供されることの説明。

(6) 研究に参加する被験者のおおよその人数

(7) 被験者の生体試料（識別子が除去されるとしても）が商業的な利益のために使用される可能性があること、また被験者がその商業的な利益に参加するか否かにかかわらずその可能性がある旨の説明。

(8) 臨床的に意義のある研究の結果が、個人の研究結果を含めて、被験者に公開されるか否か、またその場合はどのような条件のもとで公開されるかについての説明。

(9) 生体試料を扱う研究については、研究において全ゲノム・シーケンスを扱うかどうか（判明している場合）、または扱う可能性があるかどうか（すなわち、試料のゲノムまたはエクソーム・シーケンスの生成を意図したヒトの生殖細胞系または体細胞性の試料のシーケンス）。

(d) 識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の保管、維持、二次的研究での使用のための包括同意の要素：識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料（提案された研究以外の研究目的で、または研究目的以外で収集された）の保管、維持、二次的研究での使用のための包括同意は、本節(b)および(c)項のインフォームド・コンセント要件に代わるものとして認められる。被験者または法的代理人に包括同意の提供を求める場合、以下を各被験者または被験者の法的代理人に提供するものとする。

(1)本節(b)(2)、(b)(3)、(b)(5)、および (b)(8)、そのほか必要に応じて(c)(7) および (9)項で求められる情報。

(2) 識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料を用いて実施される可能性がある研究の種類についての一般的な説明。この説明では、合理的な人が、包括同意によりその種類の研究が実施されることを許容するに足る、十分な情報を提供すべきである。

(3) 識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料を共有する場合が生じる可能性の有無にかかわら

ず、研究で使用される可能性のある識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の説明と、識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料で研究を実施するかもしれない施設または研究者の種類の説明。

(4) 識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料が保管および維持される期間の説明（期限は明確に定めていなくてもよい）。識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料が研究目的で使用される可能性のある期間の説明（期限は明確に定めていなくてもよい）。

(5) 被験者または法的代理人に特定の研究の詳細情報が提供されない場合は、被験者の識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料を使用して実施される可能性のある特定の研究の詳細（研究目的を含む）が知らされないこと、および、これらの特定の研究に同意しないという選択もありうることの説明。

(6) 個々の研究結果を含め、臨床的に意義のある研究結果がすべての状況において被験者に開示されることが明らでない場合は、そのような結果が被験者には開示されない旨の説明。

(7) 被験者の権利についての質問と、被験者の識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の保管と使用についての質問に対する回答についての問い合わせ先と、研究関連の損害が生じた場合の連絡先の説明。

(e)州または地方当局の承認によって、または、それを前提として実施される公益および公共サービスプログラムに関する研究における同意の免除または変更—(1)免除：IRB が本節(e)(3)項に記載の要件を満たしている場合、IRB は本節 (a)～(c)項を通して研究のためにインフォームド・コンセントの取得要件を免除することができる。個人が本節(d)の項に記載の要件に従って包括同意を識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の保管、維持、二次的

研究での使用を目的に提出を求められ、同意を拒んだ場合は、IRBは識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の保管、維持、または二次的研究での使用の同意を免除することができない。

(2)変更：IRBが本節(e)(3)項に記載の要件を満たしている場合、本節(b)および(c)項に記載されているインフォームド・コンセントの要素のうち、IRBは、一部を省略する、あるいは一部またはすべてを変更する同意書の手続きを承認することができる。IRBは、本節(a)項に詳述されている要件のいずれも省略または変更できない。包括同意の手続きが採用される場合、IRBは本節(d)項で求められる要素のいずれも省略または変更できない。

(3)免除および変更の要件：本項に記載されるようなIRBによる同意の免除または変更を行うためには、IRBは以下について確認し、文書化しなければならない。

(i) 研究または実証プロジェクトは、州または地方当局によって、または州または地方当局の承認のもとで実施されるものであり、かつ以下について研究、評価、あるいは検証するためにデザインされたものである。

(A) 公益または公共サービスプログラム

(B) 当該プログラムでの利益またはサービスを取得するための手続き

(C) 当該プログラムまたは手続きにおける可能な変更点または当該プログラムまたは手続きの代替

(D) 当該プログラムによる利益またはサービスに対する支払いの方法またはレベルにおける可能な変更点、および

(ii) 研究は免除または変更せずには実質的に実施することができない。

(f) 同意の一般的な免除または変更—(1)免除：IRBが本節(f)(3)の項に記載の要件を満たしている場合、IRBは本節(a)～(c)項を通して研究のためにインフォームド・コンセントの取得要件を免除することが

できる。個人が本節(d)の項に記載の要件に従って包括同意を識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の保管、維持、二次的研究での使用を目的に提出を求められ、同意を拒んだ場合は、IRBは識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料の保管、維持、または二次的研究での使用の同意を免除することができない。

(2)変更：IRBが本節(f)(3)の項に記載の要件を満たしている場合、本節(b)および(c)の項に記載されているインフォームド・コンセントの要素のうち、IRBは、一部を省略する、あるいは一部またはすべてを変更する同意書の手続きを承認することができる。IRBは、本節(a)の項に詳述されている要件のいずれも省略または変更できない。包括同意の手続きが採用される場合、IRBは本節(d)の項で求められている要素のいずれも省略または変更できない。

(3)免除および変更の要件：本項で述べられるように、IRBが同意を免除または変更するには、IRBは以下について確認し、文書化しなければならない。

(i) 研究は被験者に対して最小限のリスクしか伴わない。

(ii) 研究は要請された免除または変更を行わなければ、実質的に実施することはできない。

(iii) 研究に識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料を使用する必要がある場合、識別可能な形式でそのような情報または生体試料を使用せずに実施することは実質的にできない。

(iv) 免除または変更が被験者の権利と福祉に悪影響を与えることはない。そして

(v) 必要に応じて、被験者には参加後に追加的な関連情報を提供する。

(g) スクリーニング、リクルート、または適格性判断：IRBは、下記の条件のいずれかが満たされている場合、研究実施者は予定される被験者または被験者の法的代理人のインフォームド・コンセントを得ることなく、予定される被験者をスクリーニング、

リクルート、または適格性を判断する目的で、情報または生体試料を取得する研究案を承認する場合がある。

(1) 研究実施者は、予定される被験者に対し、口頭または書面で、または法的代理人を通して情報を取得する、または

(2) 研究実施者は、記録にアクセスして識別可能な個人情報や個人識別可能な生体試料を取得するか、保管されている個人識別可能な生体試料を入手する。

(h) 臨床試験の同意書の揭示 (1) 連邦省庁が実施または支援する臨床試験では、被験者の登録に使用される IRB 承認済みのインフォームド・コンセント書式は、補助金受給者、または試験を実施する連邦省庁の部局によって、そのようなインフォームド・コンセントの書類の保管場所となる連邦政府のウェブサイト上に掲示されなければならない。

(2) 臨床試験を支援または実施している連邦省庁が、特定の情報（例：機密性の高い商業的情報）について、連邦政府のウェブサイト上で一般公開するべきでないと判断した場合、当該の連邦省庁は、掲示された情報の編集を許可または要請する場合がある。

(3) インフォームド・コンセント書式は、臨床試験の被験者募集の終了後、研究実施計画書で求められるように最終検査のための被験者の来院から 60 日以内に連邦政府のウェブサイトに掲示されなければならない。

(i) 無効：本規則のインフォームド・コンセントの要件は、適用される連邦法、州法、または現地法（アメリカ先住民またはアラスカ先住民族の公式統治組織を通過した種族の法律を含む）で、インフォームド・コンセントが法的に有効であるために追加情報の開示を求めるものを無効とすることを意図したものではない。

(j) 救急医療：本指針は、適用される連邦法、州法、または現地法（アメリカ先住民またはアラスカ先住

民族の公式統治組織を通過した種族の法律を含む）のもとで、医師に許可された限度内で救急医療を提供する権限を制限することを意図したものではない。

（管理番号 0990-0260 として行政管理予算局により承認）

§ 46.117 インフォームド・コンセントの文書

(a) 本節(c)項に規定される場合を除いて、インフォームド・コンセントは、IRB の承認を得て、被験者または被験者の法的代理人が署名した書面によるインフォームド・コンセントの書類（電子フォーマット形式も含む）を用いて記録されるものとする。書面のコピーは、インフォームド・コンセントの書類に署名した本人に渡すものとする。

(b) 本節(c)項に規定される場合を除いて、インフォームド・コンセント書式は以下のいずれかとする。

(1) §46.116 の要件を満たす書面によるインフォームド・コンセント書式：研究実施者は、インフォームド・コンセント書式に署名をもらう前に、被験者または被験者の法的代理人が通読できる機会を十分に設けるものとする。場合によっては、この書式を被験者または被験者の法的代理人に対して読み上げてもよい。

(2) § 46.116 が求めるインフォームド・コンセントの要素を掲載した簡易形式のインフォームド・コンセント書式については、被験者または被験者の法的代理人に口頭で説明したうえで、§46.116(a)(5)(i)により求められる重要な情報を、他に提供する情報がある場合はそれよりも先に被験者に提供する。IRB は、被験者または法的代理人に伝えるべきことを文書にした概要の使用を承認するものとする。この方法を採用する場合は、口頭発表時に証人を立てるものとする。被験者または被験者の法的代理人の署名はインフォームド・コンセントの簡易書式のみに行う。ただし、証人はインフォームド・コンセントの

簡易書式と概要の写しの両方に署名し、実際に同意を取得する者は、概要の写しに署名するものとする。概要の写しは、インフォームド・コンセントの簡易書式の写しとともに、被験者または被験者の法的代理人に渡すものとする。

(c)(1) IRB は、以下のいずれかに該当する場合には、被験者の一部または全員から研究者が署名付きのインフォームド・コンセント書式を取得するという要件を免除することができる。

(i) 被験者と研究とをつなぐ唯一の記録がインフォームド・コンセント書式であり、かつ最も重大なリスクが守秘義務違反から生じる損害の可能性である。各被験者（または法的代理人）に対して、被験者と研究を結びつける記録を求めるかどうかを尋ねられ、被験者の希望が尊重される。

(ii) 研究が被験者に対して最小限の危害のリスク以上のリスクをもたらさず、かつ、研究の以外の状況で書面の同意が通常要求される処置・手続を全く含んでいない。

(iii) 被験者または法的代理人が書類への署名が一般的ではないような特定の文化的集団またはコミュニティの一員である場合は、研究が被験者に対して最小限の損害のリスク以上のリスクをもたらすことがなく、かつそのインフォームド・コンセントが取得されたことを記録する適切な代替方法がある場合。

(2) 文書化の要件が免除される場合において、IRB は研究に関して被験者または法的代理人に文書その旨を提示するよう研究者に求めることができる。

（管理番号 0990-0260 として行政管理予算局により承認）

§ 46.118 ヒト被験者の参加についての明確な計画を欠く申請および提案

補助金の申請書、協力の合意書、または契約書のうち一定の種類ものは、連邦省庁に提出される際に

は、補助の期間内に被験者を参加させる可能性が認識されているものの、通常、明確な計画は申請書または提案書では述べられていない。これに含まれるものとしては、具体的なプロジェクトの選択を施設の責任とする施設対象の補助金、被験者を対象とする活動の選択が後になされるべき研究訓練目的の補助金、ヒト被験者の参加が、機器の完成、事前の動物研究、化合物の精製に左右されるようなプロジェクト、などの活動がある。§ 46.101(i)で免除された研究または§ 46.104 で適用外となった研究を除き、IRB が本指針の定めるところに従ってプロジェクトを審査および承認し、施設が省庁に対して証明書を提出するまでは、これらの補助金等によって支援されるプロジェクトにおいてヒト被験者を対象としてはならない。

§ 46.119 ヒト被験者を対象とする意図なくして開始された研究

§ 46.101(i)で免除された研究または§ 46.104 で適用外とされた研究を除き、ヒト被験者を対象とする意図なくして開始された研究において、後にヒト被験者を研究対象とすることが提案される場合には、まず、本規則の定めるところにより、IRB による審査および承認を受け、施設から研究を支援する連邦省庁の担当部局に証明書を提出し、連邦省庁の部局によって提案された変更に対する最終承認が与えられた上で実施されるものとする。

§ 46.120 連邦省庁により実行または支援されている研究の申請書および提案書の評価と処理

(a) 省庁の長は、省庁に提出されるヒト被験者を対象とするすべての申請および提案を、連邦省庁の担当官、職員のほか、省庁の長が適切と判断する専門家およびコンサルタントによって評価する。この評価には、被験者に対するリスク、それらのリスクに対する対策の適切性、被験者およびその他の者に対

する研究の潜在的利益、獲得したまたは獲得する知識の重要性を考慮に入れるものとする。

(b) この評価に基づいて、省庁の長は申請または提案に対して、承認もしくは不承認の決定を下し、承認に向けた協議に入ることができる。

§ 46.121 【保留】

§ 46.122 連邦資金の使用

連邦省庁が管理する連邦資金は、本規則の要件が満たされない限り、ヒト被験者を対象とする研究に支出されてはならない。

§ 46.123 研究支援の早期取消：申請書および提案書の評価

(a) 省庁の長は、施設が本指針の規定の遵守において重大な違反を認めた場合には、当該のプログラムの要件に規定された方法で、プロジェクトに対する連邦省庁の支援の取消または停止を求めることが

できる。

(b) 省庁の長は、本規則が適用される申請または提案について支援または承認の決定を下す場合には、他のすべての適格性要件とプログラム基準に加えて、申請者が本節(a)項による取消または停止を受けたことがあるか否か、および、申請者または活動の科学的・技術的側面を指揮するまたはしたことがある者が、省庁の長の判断において、ヒト被験者の権利と福祉を保護する責任の履行において重大な違反を犯したことがあるか否か（研究が連邦法規の対象か否かは問わない）、などの要素を考慮に入れることができる。

§ 46.124 諸条件

任意の研究計画または任意の種類の研究計画について、研究を実施または支援する省庁の長は、省庁の長によって、ヒト被験者保護のため、追加的条件が必要と判断された場合、承認前または承認時に追加的条件を課すことができる。

WHO Data Set

- [WHO Registry Criteria](#)
- [WHO Data Set](#)
- [Primary Registries](#)
- [Partner Registries](#)

WHO Trial Registration Data Set (Version 1.2.1)

- [Access the archive of previous versions](#)

The minimum amount of trial information that must appear in a register in order for a given trial to be considered fully registered. There are currently 20 items in the WHO Trial Registration Data Set. It is sometimes referred to as the TRDS.

- **Primary Registry and Trial Identifying Number**
Name of Primary Registry, and the unique ID number assigned by the Primary Registry to this trial.
- **Date of Registration in Primary Registry**
Date when trial was officially registered in the Primary Registry.
- **Secondary Identifying Numbers**
Other identifiers besides the Trial Identifying Number allocated by the Primary Registry, if any. These include:
 - The Universal Trial Number (UTN)
 - Identifiers assigned by the sponsor (record Sponsor name and Sponsor-issued trial number (e.g. protocol number))
 - Other trial registration numbers issued by other Registries (both Primary and Partner Registries in the WHO Registry Network, and other registries)
 - Identifiers issued by funding bodies, collaborative research groups, regulatory authorities, ethics committees / institutional review boards, etc.

All secondary identifiers will have 2 elements: an identifier for the issuing authority (e.g. NCT, ISRCTN, ACTRN) plus a number.

There is no limit to the number of secondary identifiers that can be provided.

- **Source(s) of Monetary or Material Support**
Major source(s) of monetary or material support for the trial (e.g. funding agency, foundation, company, institution).
- **Primary Sponsor**
The individual, organization, group or other legal entity which takes responsibility for initiating, managing and/or financing a study. The Primary Sponsor is responsible for ensuring that the trial is properly registered. The Primary Sponsor may or may not be the main funder.
- **Secondary Sponsor(s)**
Additional individuals, organizations or other legal persons, if any, that have agreed with the primary sponsor to take on responsibilities of sponsorship.

A secondary sponsor may have agreed to:

- take on all the responsibilities of sponsorship jointly with the primary sponsor; or
 - form a group with the Primary Sponsor in which the responsibilities of sponsorship are allocated among the members of the group; or
 - act as the Primary Sponsor's legal representative in relation to some or all of the trial sites.
- **Contact for Public Queries**
Email address, telephone number and postal address of the contact who will respond to general queries, including information about current recruitment status.
 - **Contact for Scientific Queries**
There must be clearly assigned responsibility for scientific leadership to a named Principal Investigator. The PI may delegate responsibility for dealing with scientific enquiries to a scientific contact for the trial. This scientific contact will be listed in addition to the PI.

The contact for scientific queries must therefore include:

- Name and title, email address, telephone number, postal address and affiliation of the Principal Investigator, and;
- Email address, telephone number, postal address and affiliation of the contact for scientific queries about the trial (if applicable). The details for the scientific contact may be generic (that is, there does not need to be a named individual): e.g. a generic email address for research team members qualified to answer scientific queries.

- **Public Title**
Title intended for the lay public in easily understood language.
- **Scientific Title**
Scientific title of the study as it appears in the protocol submitted for funding and ethical review. Include trial acronym if available.
- **Countries of Recruitment**
The countries from which participants will be, are intended to be, or have been recruited at the time of registration.
- **Health Condition(s) or Problem(s) Studied**
Primary health condition(s) or problem(s) studied (e.g., depression, breast cancer, medication error).

If the study is conducted in healthy human volunteers belonging to the target population of the intervention (e.g. preventive or screening interventions), enter the particular health condition(s) or problem(s) being prevented.

- **Intervention(s)**
For each arm of the trial record a brief intervention name plus an intervention description.

Intervention Name: For drugs use generic name; for other types of interventions provide a brief descriptive name.

- For investigational new drugs that do not yet have a generic name, a chemical name, company code or serial number may be used on a temporary basis. As soon as the generic name has been established, update the associated registered records accordingly.
- For non-drug intervention types, provide an intervention name with sufficient detail so that it can be distinguished from other similar interventions.

Intervention Description: Must be sufficiently detailed for it to be possible to distinguish between the arms of a study (e.g. comparison of different dosages of drug) and/or among similar interventions (e.g. comparison of multiple implantable cardiac defibrillators). For example, interventions involving drugs may include dosage form, dosage, frequency and duration.

If the intervention is one or more drugs then use the International Non-Proprietary Name for each drug if possible (not brand/trade names).

For an unregistered drug, the generic name, chemical name, or company serial number is acceptable.

If the intervention consists of several separate treatments, list them all in one line separated by commas (e.g. "low-fat diet, exercise").

For controlled trials, the identity of the control arm should be clear. The control intervention(s) is/are the interventions against which the study intervention is evaluated (e.g. placebo, no treatment, active control). If an active control is used, be sure to enter in the name(s) of that intervention, or enter "placebo" or "no treatment" as applicable. For each intervention, describe other intervention details as applicable (dose, duration, mode of administration, etc).

- **Key Inclusion and Exclusion Criteria**

Inclusion and exclusion criteria for participant selection, including age and sex. Other selection criteria may relate to clinical diagnosis and co-morbid conditions; exclusion criteria are often used to ensure patient safety.

If the study is conducted in healthy human volunteers not belonging to the target population (e.g. a preliminary safety study), enter "healthy human volunteer".

- **Study Type**

Study type consists of:

- Type of study (interventional or observational)
- Study design including:
 - Method of allocation (randomized/non-randomized)
 - Masking (is masking used and, if so, who is masked)
 - Assignment (single arm, parallel, crossover or factorial)
 - Purpose
- Phase (if applicable)

For randomized trials: the allocation concealment mechanism and sequence generation will be documented.

- **Date of First Enrollment**

Anticipated or actual date of enrolment of the first participant.

- **Target Sample Size**

Number of participants that this trial plans to enrol in total.

- **Recruitment Status**

Recruitment status of this trial:

- Pending: participants are not yet being recruited or enrolled at any site
- Recruiting: participants are currently being recruited and enrolled
- Suspended: there is a temporary halt in recruitment and enrolment
- Complete: participants are no longer being recruited or enrolled
- Other

- **Primary Outcome(s)**

Outcomes are events, variables, or experiences that are measured because it is believed that they may be influenced by the intervention.

The Primary Outcome should be the outcome used in sample size calculations, or the main outcome(s) used to determine the effects of the intervention(s). Most trials should have only one primary outcome.

For each primary outcome provide:

- The name of the outcome (do not use abbreviations)
- The metric or method of measurement used (be as specific as possible)
- The timepoint(s) of primary interest

Example:

Outcome Name: Depression

Metric/method of measurement: Beck Depression Score

Timepoint: 18 weeks following end of treatment

- **Key Secondary Outcomes**

Secondary outcomes are outcomes which are of secondary interest or that are measured at timepoints of secondary interest. A secondary outcome may involve the same event, variable, or experience as the primary outcome, but measured at timepoints other than those of primary interest.

As for primary outcomes, for each secondary outcome provide:

- The name of the outcome (do not use abbreviations)
- The metric or method of measurement used (be as specific as possible)
- The timepoint(s) of interest

ClinicalTrials.gov Results Data Element Definitions for Interventional and Observational Studies

April 18, 2017

This document describes the definitions for results data elements submitted to ClinicalTrials.gov for interventional studies (clinical trials) and observational studies. These definitions are mostly adapted from [42 CFR Part 11](#).

Data element entries are annotated with symbols to indicate generally what information is required to be submitted and under which circumstances. The responsible party must ensure that the information provided complies with any applicable laws, regulations, or policies. For more information about various requirements and definitions of regulatory terms under 42 CFR Part 11, see [Support Materials](#).

Note: The term "clinical study" is used to refer to both interventional and observational studies. The term "participant" is used to refer to a human subject.

* Required

*§ Required if Primary Completion Date is on or after January 18, 2017

[*] Conditionally required

▼ 1. Participant Flow

Information to document the progress of research participants through each stage of a study in a tabular format, including the number of participants who started and completed the clinical study. (Identical in purpose to a [CONSORT flow diagram](#), but represented as tables).

The tabular presentation may be separated into "periods," each of which comprises an interval of study activity. Each period consists of "milestones" for reporting numbers of participants at particular points in time within that period.

Recruitment Details

Definition: Key information relevant to the recruitment process for the overall study, such as dates of the recruitment period and types of location (For example, medical clinic), to provide context.

Limit: 350 characters.

Pre-assignment Details [*]

Definition: Description of significant events in the study (for example, wash out, run-in) that occur after participant enrollment, but prior to assignment of participants to an arm or group, if any. For example, an explanation of why enrolled participants were excluded from the study before assignment to arms or groups.

Limit: 350 characters.

Arm/Group Information *

Definition: Arms or groups for describing the flow of participants through the clinical study. In general, it must include each arm to which participants were assigned.

Arm/Group Title *

Definition: Descriptive label used to identify each arm or group.

Limit: >=4 and <= 62 characters.

Arm/Group Description *§

Definition: Brief description of each arm or group. In general, it must include sufficient details to understand each arm to which participants were assigned and the intervention strategy used in each arm.

Limit: 999 characters.

Type of Units Assigned [*]

Definition: If assignment is based on a unit other than participants, a description of the unit of assignment (for example, eyes, lesions, implants).

Limit: 40 characters.

Period(s) *

Definition: Discrete stages of a clinical study during which numbers of participants at specific significant events or points of time are reported.

There is no limit to the number of periods that may be used to describe a single study. Each subsequent period represents a study stage following the previous period. That is, participants "flow" from earlier to later periods.

Period Title *

Definition: Title describing a stage of the study. If only one period is defined, the default title is Overall Study. When a study has more than one period, none of the Period Titles should be Overall Study.

Limit: 40 characters.

Started *

Definition: Number of participants initiating the period. In the first period, it is the number of participants assigned to each arm or group. If assignment is based on a unit other than participants, also include the number of units at the beginning of the period.

Comments

Definition: Additional information about the Started milestone or Milestone Data.
Limit: 100 characters.

Completed *

Definition: Number of participants at the end of the period. If assignment is based on a unit other than participants, also include the number of units at the end of the period.

Comments

Definition: Additional information about the Completed milestone or Milestone Data.
Limit: 100 characters.

Not Completed (*calculated automatically*)

Definition: Number of participants (and units, if applicable) that did not complete the study or period. This is calculated automatically by subtracting Completed from Started.

Additional Milestone(s)

Definition: Any specific events or time points in the study when the numbers of participants (and units, if applicable) are reported. While there is no limit to the number of milestones that may be used in a single period, data are required for two milestones, Started and Completed, within each period.

Milestone Title [*]

Definition: : Label describing the milestone
Limit: 40 characters.

Milestone Data [*]

Definition: Number of participants to reach the milestone, in each arm/group. If assignment is based on a unit other than participants, also include the number of units to reach the milestone.

Comments

Definition: Additional information about the milestone or data.
Limit: 100 characters.

Reason Not Completed

Definition: Additional information about participants who did not complete the study or period. If reasons are provided, the total number of participants listed as Not Completed must be accounted for by all reasons for non-completion.

Reason Not Completed Type [*]

Definition: Reason why participants did not complete the study or period. Select one.

- Adverse Event
- Death
- Lack of Efficacy
- Lost to Follow-Up
- Physician Decision
- Pregnancy
- Protocol Violation
- Withdrawal by Subject
- Other

Other Reason [*]

Definition: A brief description of the reason for non-completion, if "Other" Reason Not Completed Type is selected.
Limit: 40 characters.

Reason Not Completed Data [*]

Definition: Number of participants in each arm or group that did not complete the study or period, for each Reason Not Completed.

▼ 2. Baseline Characteristics

A table of demographic and baseline measures and data collected by arm or comparison group and for the entire population of participants in the clinical study.

Arm/Group Information *

Definition: Arms or comparison groups in the study, including all participants assessed at baseline as specified in the pre-

specified protocol and/or statistical analysis plan.

Arm/Group Title *

Definition: Descriptive label used to identify each arm or comparison group.

Limit: ≥ 4 and ≤ 62 characters.

Arm/Group Description *§

Definition: Brief description of each arm or comparison group. In general, it must include sufficient detail to understand how the arm(s) or comparison groups were derived from the arm(s) to which participants were assigned in Participant Flow (if different) and the intervention strategy in each arm/group.

Limit: 999 characters.

Baseline Analysis Population Information

Overall Number of Baseline Participants *

Definition: Total number of participants for whom baseline characteristics were measured, in each arm/group and overall.

Overall Number of Units Analyzed [*]

Definition: If the analysis is based on a unit other than participants, the number of units for which baseline measures were measured and analyzed, in each arm/group and overall.

Type of Units Analyzed [*]

Definition: If the analysis is based on a unit other than participants, a description of the unit of analysis (for example, eyes, lesions, implants).

Limit: 40 characters.

Baseline Analysis Population Description [*]

Definition: If the Overall Number of Baseline Participants (or units) differs from the number of participants (or units) assigned to the arm or comparison group and overall, a brief description of the reason(s) for the difference such as how the analysis population was determined.

Limit: 350 characters.

Baseline Measure Information *

Definition: A description of each baseline or demographic characteristic measured in the clinical study. Required baseline measures include Age, Sex/Gender, Race, Ethnicity (if collected under the protocol), and any other measure(s) that were assessed at baseline and used in the analysis of the primary outcome measure(s).

Baseline Measure Title *

Definition: The name of the baseline or demographic characteristic measured in the clinical study. Select as many as needed.

- Study-Specific Measure *§ (*Select as many as needed*)
- Age * (*Select at least one of the following*):
 - Age, Continuous: For example - mean or median age
 - Age, Categorical:
 - ≤ 18 years
 - > 18 and < 65 years
 - ≥ 65 years
 - Age, Customized: Customizable age categories
- Sex/Gender * (*Select at least one of the following*):
 - Sex: Female, Male
 - Sex/Gender, Customized
- Race and Ethnicity *§
 - Race (NIH/OMB): U.S. National Institutes of Health and U.S. Office of Management and Budget Classification Categories
 - Ethnicity (NIH/OMB): U.S. National Institutes of Health and U.S. Office of Management and Budget Classification Categories
 - Race/Ethnicity, Customized
 - Race and Ethnicity Not Collected
- Region of Enrollment

Study-Specific Baseline Measure Title(s) [*]

Definition: If "Study-Specific Measure" is chosen, provide the name of the measure.

Limit: 100 characters.

Baseline Measure Description

Definition: Additional descriptive information about the baseline measure, such as a description of the metric used to characterize the specific baseline measure.

Limit: 600 characters.

Measure Type *

Definition: The type of data for the baseline measure. Select one.

- Count of Participants
- Mean
- Median
- Least Squares Mean
- Geometric Mean
- Geometric Least Squares Mean
- Number
- Count of Units

Measure of Dispersion *

Select one.

- Not Applicable (only if Measure Type is "Number", "Count of Participants", or "Count of Units")
- Standard Deviation
- Inter-Quartile Range
- Full Range

Number of Baseline Participants [*]

Definition: The number of participants analyzed for the baseline measure, if different from the Overall Number of Baseline Participants, in each arm/group and overall.

Number of Units Analyzed [*]

Definition: The number of units analyzed for the baseline measure, if different from the Overall Number of Units Analyzed, in each arm/group and overall.

Analysis Population Type [*]

Definition: Indicate whether the baseline measure analysis is based on participants or units other than participants. Only applies if Type of Units Analyzed is specified. Select Participants/Other Units.

Measure Analysis Population Description [*]

Definition: Explanation of how the number of participants (or units) for analysis was determined, if different from the Overall Number of Participants [or Units] Analyzed.

Limit: 350 characters.

Category or Row Title [*]

Definition: Name of distinct category or row for a baseline measure, if any. Category Titles are only for mutually exclusive and exhaustive categories summarizing data using the Measure Type of a "Count of Participants" or "Count of Units." Row Titles are for any type of data.

Limit: 50 characters.

Baseline Measure Data *

Definition: The value(s) for each baseline measure, for each arm/group and overall.

NA (Not Available) Explanation [*]

Definition: Explain why baseline measure data are not available, if "NA" is reported for Baseline Measure Data.

Limit: 250 characters.

Unit of Measure *

Definition: An explanation of what is quantified by the data (for example, participants, mm Hg), for each baseline measure.

Limit: 40 characters.

▼ 3. Outcome Measures

A table of data for each primary and secondary outcome measure by arm (that is, initial assignment of participants to arms or groups) or comparison group (that is, analysis groups), including the result(s) of scientifically appropriate statistical analyses that were performed on the outcome measure data, if any.

Note: Outcome measure information from the Protocol Section of the record will be copied into the Results Section the first time results are created.

Outcome Measure Information *

Definition: A description of each outcome measure.

Note: "Outcome measure" means a pre-specified measurement that is used to determine the effect of an experimental variable on participants in the study. Post-hoc (that is, not pre-specified) outcome measures may also be reported.

Outcome Measure Type *

Definition: The type of outcome measure. Select one.

- Primary
- Secondary
- Other Pre-specified
- Post-Hoc

Outcome Measure Title *

Definition: Name of the specific outcome measure.
Limit: 255 characters.

Outcome Measure Description [*]

Definition: Additional information about the outcome measure, including a description of the metric used to characterize the specific outcome measure, if not included in the Outcome Measure Title.
Limit: 999 characters.

Outcome Measure Time Frame *

Definition: Time point(s) at which the measurement was assessed for the specific metric used. The description of the time point(s) of assessment must be specific to the outcome measure and is generally the specific duration of time over which each participant is assessed (not the overall duration of the study).
Limit: 255 characters.

Anticipated Reporting Date

Definition: If Outcome Measure Data are not included for an outcome measure, provide the expected month and year they will be submitted.

Arm/Group Information *

Definition: Arms or comparison groups in the study, including all arms or comparison groups based on the pre-specified protocol and/or statistical analysis plan.

Arm/Group Title *

Definition: Descriptive label used to identify each arm or comparison group.
Limit: ≥ 4 and ≤ 62 characters.

Arm/Group Description *§

Definition: Brief description of each arm or comparison group. In general, it must include sufficient detail to understand how the arm(s) or comparison groups were derived from the arm(s) to which participants were assigned in Participant Flow (if different) and the intervention strategy in each arm/group.
Limit: 999 characters.

Analysis Population Information

Overall Number of Participants Analyzed *

Definition: Number of participants for whom an outcome measure was measured and analyzed, for each outcome measure and each arm/group.

Type of Units Analyzed [*]

Definition: If the analysis is based on a unit other than participants, a description of the unit of analysis (for example, eyes, lesions, implants).
Limit: 40 characters.

Overall Number of Units Analyzed [*]

Definition: If the analysis is based on a unit other than participants, the number of units for which an outcome was measured and analyzed, for each outcome measure and each arm/group.

Analysis Population Description [*]

Definition: If the Number of Participants Analyzed or Number of Units Analyzed differs from the number of participants or units assigned to the arm or comparison group, a brief description of the reason for the difference (such as how the analysis population was determined).
Limit: 350 characters.

Outcome Measure Data Table

Measure Type *

Definition: The type of data for the outcome measure. Select one.

- Count of Participants
- Mean
- Median
- Least Squares Mean
- Geometric Mean
- Geometric Least Squares Mean
- Number
- Count of Units

Measure of Dispersion/Precision *

Select one.

- Not Applicable (only if Measure Type is "Number," "Count of Participants," or "Count of Units")
- Standard Deviation
- Standard Error
- Inter-Quartile Range
- Full Range
- 80% Confidence Interval
- 90% Confidence Interval
- 95% Confidence Interval
- 97.5% Confidence Interval
- 99% Confidence Interval
- Other Confidence Interval Level
- Geometric Coefficient of Variation (only when Measure Type is "Geometric Mean")

Other Confidence Interval Level [*]

Definition: The numerical value for the confidence interval level, if "Other Confidence Interval Level" is selected. Provide a rationale for choosing this level in the Outcome Measure Description.

Category or Row Title [*]

Definition: Name of distinct category or row for an outcome measure, if any. Category Titles are only for mutually exclusive and exhaustive categories summarizing data using the Measure Type of a "Count of Participants" or "Count of Units". Row Titles are for any type of data.

Limit: 50 characters.

Number of Participants Analyzed [*]

Definition: The number of participants analyzed for the outcome measure in the row and for each arm/group, if different from the overall Number of Participants Analyzed.

Limit: 50 characters.

Number of Units Analyzed [*]

Definition: The number of units analyzed for the outcome measure in the row and for each arm/group, if different from the overall Number of Units Analyzed.

Outcome Data *

Definition: The measurement value(s) for each outcome measure, including each category/row and each arm/group.

NA (Not Available) Explanation [*]

Definition: Explain why outcome measure data are not available, if "NA" is reported for Outcome Data.

Limit: 250 characters.

Unit of Measure *

Definition: An explanation of what is quantified by the data (for example, participants, mm Hg), for each outcome measure.

Limit: 40 characters.

Statistical Analyses [*]

Definition: Result(s) of scientifically appropriate tests of statistical significance of the primary and secondary outcome measures, if any. Such analyses include: pre-specified in the protocol and/or statistical analysis plan; made public by the sponsor or responsible party; conducted on a primary outcome measure in response to a request made by FDA.

If a statistical analysis is reported "Comparison Group Selection" and "Type of Statistical Test" are required. In addition, one of the following data elements are required with the associated information: "P-Value," "Estimation Parameter," or "Other Statistical Analysis."

Statistical Analysis Overview

Definition: Summary description of the analysis performed.

Comparison Group Selection [*]

Definition: The arms or comparison groups involved in the statistical analysis (check all to indicate an "omnibus" analysis).

Comments

Definition: Additional details about the statistical analysis, such as null hypothesis and description of power calculation.

Limit: 500 characters.

Type of Statistical Test [*]

Definition: Identifies the type of analysis. Select one.

- Superiority
- Non-inferiority
- Equivalence
- Other (for example, single group or other descriptive analysis)

- Non-Inferiority or Equivalence (*legacy selection*)
- Superiority or Other (*legacy selection*)

Comments [*]

Definition: If, "Non-inferiority" or "Equivalence," provide additional details, including details of the power calculation (if not previously provided), definition of non-inferiority or equivalence margin, and other key parameters.
Limit: 500 characters.

Statistical Test of Hypothesis (*or Method of Estimation or Other Statistical Analysis required*)

Definition: Procedure used for statistical analysis of outcome data and the calculated p-value.

P-Value [*]

Definition: Calculated p-value given the null-hypothesis

Comments

Definition: Additional information, such as whether the p-value is adjusted for multiple comparisons and the *a priori* threshold for statistical significance
Limit: 250 characters.

Method [*]

Definition: The statistical test used to calculate the p-value, if a P-Value is reported. Select one.

- ANCOVA
- ANOVA
- Chi-Squared
- Chi-Squared, Corrected
- Cochran-Mantel-Haenszel
- Fisher Exact
- Kruskal-Wallis
- Log Rank
- Mantel Haenszel
- McNemar
- Mixed Models Analysis
- Regression, Cox
- Regression, Linear
- Regression, Logistic
- Sign Test
- t-Test, 1-Sided
- t-Test, 2-Sided
- Wilcoxon (Mann-Whitney)
- Other

Other Method Name [*]

Definition: If "Other" is selected, provide name of statistical test.
Limit: 40 characters.

Comments

Definition: Any other relevant information about the statistical test, such as adjustments or degrees of freedom.
Limit: 150 characters.

Method of Estimation (*or Statistical Test of Hypothesis or Other Statistical Analysis required*)

Definition: Procedure used to estimate effect of intervention.

Estimation Parameter [*]

Select one.

- Cox Proportional Hazard
- Hazard Ratio (HR)
- Hazard Ratio, Log
- Mean Difference (Final Values)
- Mean Difference (Net)
- Median Difference (Final Values)
- Median Difference (Net)
- Odds Ratio (OR)
- Odds Ratio, Log
- Risk Difference (RD)
- Risk Ratio (RR)
- Risk Ratio, Log
- Slope
- Other

Other Parameter Name [*]

Definition: The name of the estimation parameter, if "Other" Estimation Parameter is selected.
Limit: 40 characters.

Estimated Value [*]

Definition: The calculated value for the estimation parameter.

Confidence Interval (If applicable)**Level [*]**

Expressed as a percentage.

Number of Sides [*]

Select 1-sided or 2-sided.

Lower Limit [*]

Definition: Required if confidence interval is "2-sided" or if confidence interval is "1-sided" and no Upper Limit is entered.

Upper Limit [*]

Definition: Required if confidence interval is "2-sided" or if confidence interval is "1-sided" and no Lower Limit is entered.

NA (Not Available) Explanation [*]

Definition: Explain why the upper limit data are not available, if "NA" is reported as upper-limit of "2-sided" confidence interval.

Limit: 250 characters.

Parameter Dispersion Type

Select one.

- Standard Deviation
- Standard Error of the Mean

Dispersion Value

Definition: The calculated value for the dispersion of the estimated parameter.

Estimation Comments

Definition: Any other relevant estimation information, including the direction of the comparison (for example, describe which arm or comparison group represents the numerator and denominator for relative risk).

Limit: 250 characters.

Other Statistical Analysis

Definition: If the statistical analysis cannot be submitted using the Statistical Test of Hypothesis or Method of Estimation options, provide a description and the results of any other scientifically appropriate tests of statistical significance.

▼ 4. Adverse Event Information

Information for completing three tables summarizing adverse events.

1. All-Cause Mortality: *§ A table of *all* anticipated and unanticipated deaths due to any cause, with number and frequency of such events in each arm/group of the clinical study.
2. Serious Adverse Events: * A table of *all* anticipated and unanticipated serious adverse events, grouped by organ system, with number and frequency of such events in each arm/group of the clinical study. (See [Adverse Events](#) definition below).
3. Other (Not Including Serious) Adverse Events: * A table of anticipated and unanticipated events (not included in the serious adverse event table) that exceed a frequency threshold (for example, 5 %) within any arm of the clinical study, grouped by organ system, with number and frequency of such events in each arm/group of the clinical study.

Time Frame *§

Definition: The specific period of time over which adverse event data were collected.

Limit: 500 characters.

Adverse Event Reporting Description [*]

Definition: If the adverse event information collected in the clinical study is collected based on a different definition of adverse event and/or serious adverse event than the [Adverse Events](#) definition below, a brief description of how the definitions differ. May also be used to provide any additional relevant information about adverse event collection, including details about the method of systematic assessment (for example, daily questionnaire) or information about how the analysis population was determined (if the Number of Participants at Risk differs from the number of participants assigned to the arm or comparison group).

Limit: 500 characters.

Source Vocabulary Name for Table Default

Definition: Standard terminology, controlled vocabulary, or classification and version from which adverse event terms are drawn, if any (for example, SNOMED CT, MedDRA 10.0). Default value for Source Vocabulary Name to be applied to all adverse event terms entered in the "Serious Adverse Event" and "Other (Not Including Serious) Adverse Event" tables. If necessary,

Source Vocabulary Name may also be specified for specific Adverse Event Terms.
Limit: 20 characters.

Collection Approach for Table Default *§ (or *Collection Approach for each Adverse Event Term required*)

Definition: The type of approach taken to collect adverse event information. Default value for the type of approach taken to collect adverse event information (Systematic or Non-Systematic Assessment) to be applied to all adverse event terms entered in the "Serious Adverse Event" or "Other (Not Including Serious) Adverse Event" tables. If necessary, Collection Approach may also be specified for specific Adverse Event Terms. Select one.

- Systematic Assessment: Any method of routinely determining whether or not certain adverse events have occurred, for example through a standard questionnaire, regular investigator assessment, regular laboratory testing, or other method
- Non-Systematic Assessment: Any non-systematic method for determining whether or not adverse events have occurred, such as self-reporting by participants or occasional assessment/testing

Arm/Group Information *

Definition: Arms or comparison groups in the study, including all arms or comparison groups based on the pre-specified protocol and/or statistical analysis plan.

Arm/Group Title *

Definition: Label used to identify each arm or comparison group.
Limit: >=4 and <= 62 characters.

Arm/Group Description *§

Definition: Brief description of each arm or comparison group. In general, it must include sufficient detail to understand how the arm(s) or comparison groups were derived from the arm(s) to which participants were assigned in Participant Flow and the intervention strategy in each arm/group.
Limit: 999 characters.

Adverse Events

Definition: Any untoward or unfavorable medical occurrence in a participant, including any abnormal sign (for example, abnormal physical exam or laboratory finding), symptom, or disease, temporally associated with the participant's participation in the research, whether or not considered related to the participant's participation in the research.

Three types of adverse event data are to be reported: "All-Cause Mortality," "Serious," and "Other (Not Including Serious)" Adverse Events.

1. All-Cause Mortality: The occurrence of death due to any cause.
2. Serious Adverse Events: Include adverse events that result in any of the following outcomes: death, a life-threatening adverse event, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal functions, or a congenital anomaly/birth defect. Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalization may be considered serious when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the participant and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition.
3. Other (Not Including Serious) Adverse Events: Adverse events that are not Serious Adverse Events.

Total Number Affected by All-Cause Mortality *§

Definition: Overall number of participants, in each arm/group, who died due to any cause.

Total Number at Risk for All-Cause Mortality *§

Definition: Overall number of participants, in each arm/group, included in the assessment of deaths due to any cause (that is, the denominator for calculating frequency of all-cause mortality).

Total Number Affected by Any Serious Adverse Event *

Definition: Overall number of participants affected by one or more Serious Adverse Events, for each arm/group.

Total Number at Risk for Serious Adverse Events * (or Number at Risk for each Serious Adverse Event Term required)

Definition: Overall number of participants included in the assessment of serious adverse events (that is, the denominator for calculating frequency of serious adverse events), for each arm/group.

Frequency Threshold for Reporting Other (Not Including Serious) Adverse Events *

Definition: Specify the frequency of occurrence that an Other (Not Including Serious) Adverse Event must exceed, within any arm or comparison group, to be reported in the Other (Not Including Serious) Adverse Event table. The number for the frequency threshold must be less than or equal to the allowed maximum (5%). Do not include symbols (for example, > or %) in the data field, it will be expressed as a percentage.

For example, a threshold of 5 percent indicates that all Other (Not Including Serious) Adverse Events with a frequency greater than 5 percent within at least one arm or comparison group are reported.

Total Number Affected by Any Other (Not Including Serious) Adverse Event Above the Frequency Threshold *

Definition: Overall number of participants affected, for each arm/group, by at least one Other (Not Including Serious) Adverse Event(s) reported in the table. Adverse events reported in the table are those that occurred at a frequency exceeding the specified Frequency Threshold (for example, 5%) within at least one arm or comparison group.

Total Number at Risk for Other (Not Including Serious) Adverse Events * *(or Number at Risk for each Other, [Not Including Serious], Adverse Event Term required)*

Definition: Overall number of participants, for each arm/group, included in the assessment of Other (Not Including Serious) Adverse Events during the study (that is, the denominator for calculating frequency of Other (Not Including Serious) Adverse Events).

Adverse Event Term *

Definition: Descriptive word or phrase for the adverse event.
Limit: 100 characters.

Organ System *

Definition: High-level categories used to group adverse event terms by body or organ system. Select one. (Adverse events that affect multiple systems should be classified as "General disorders.")

- Blood and Lymphatic System Disorders
- Cardiac Disorders
- Congenital, Familial and Genetic Disorders
- Ear and Labyrinth Disorders
- Endocrine Disorders
- Eye Disorders
- Gastrointestinal Disorders
- General Disorders
- Hepatobiliary Disorders
- Immune System Disorders
- Infections and Infestations
- Injury, Poisoning and Procedural Complications
- Investigations
- Metabolism and Nutrition Disorders
- Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
- Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including Cysts and Polyps)
- Nervous System Disorders
- Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions
- Product Issues
- Psychiatric Disorders
- Renal and Urinary Disorders
- Reproductive System and Breast Disorders
- Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders
- Skin and Subcutaneous Tissue Disorders
- Social Circumstances
- Surgical and Medical Procedures
- Vascular Disorders

Adverse Event Term Additional Description

Definition: Additional relevant information about the adverse event.
Limit: 250 characters.

Source Vocabulary Name

Definition: Standard terminology, controlled vocabulary, or classification and version from which adverse event terms are drawn, if any (for example, SNOMED CT, MedDRA 10.0). Leave blank to indicate that the value specified as the Source Vocabulary for Table Default should be used.

Limit: 20 characters.

Collection Approach *§ *(or Collection Approach for Table Default required)*

Definition: The type of approach taken to collect adverse event information. Select one or leave blank to indicate that the value specified as the Assessment Type for Table Default should be used.

- Systematic Assessment: Any method of routinely determining whether or not certain adverse events have occurred, for example through a standard questionnaire, regular investigator assessment, regular laboratory testing, or other method
- Non-Systematic Assessment: Any non-systematic method for determining whether or not adverse events have occurred, such as self-reporting by participants or occasional assessment/testing

Adverse Event Data**Number of Participants Affected ***

Definition: Number of participants, in each arm/group, experiencing at least one event being reported.

Number of Participants at Risk *

Definition: Number of participants assessed, in each arm/group, for adverse events (that is, the denominator for calculating frequency of adverse events). Leave blank to indicate that the value specified as the total at risk in the arm/group for the table should be used.

Number of Events

Definition: Number of occurrences, in each arm/group, of the adverse event being reported.

▼ 5. Limitations and Caveats

Overall Limitations and Caveats

Definition: Describe significant limitations of the study. Such limitations may include not reaching the target number of participants needed to achieve target power and statistically reliable results or technical problems with measurements leading to unreliable or uninterpretable data.

Limit: 250 characters.

▼ 6. Certain Agreements

Information indicating whether there exists an agreement between the sponsor or its agent and the principal investigators (unless the sponsor is an employer of the principal investigators) that restricts in any manner the ability of the principal investigators (PIs), after the completion of the study, to discuss the results of the study at a scientific meeting or any other public or private forum, or to publish in a scientific or academic journal information concerning the results of the study. This does not include an agreement solely to comply with applicable provisions of law protecting the privacy of participants.

Are all PIs Employees of Sponsor? *

Definition: Indicate whether the principal investigator is an employee of the sponsor. Select one.

- Yes: The principal investigator is an employee of the sponsor
- No: The principal investigator is not an employee of the sponsor

If "No" the following information is required:

Results Disclosure Restriction on PI(s)? [*]

Definition: Indicate whether there exists any agreement (other than an agreement solely to comply with applicable provisions of law protecting the privacy of participants participating in the clinical study) between the sponsor or its agent and the principal investigator (PI) that restricts in any manner the ability of the PI to discuss the results of the clinical study at a scientific meeting or any other public or private forum or to publish in a scientific or academic journal the results of the clinical study, after the [Primary Completion Date](#). Select Yes/No.

If there are agreements with multiple PIs who are not employees of the sponsor and there is a disclosure restriction on at least one PI, select "Yes."

PI Disclosure Restriction Type

Definition: Additional information about the results disclosure restriction. If there are varying agreements, choose the type below that represents the most restrictive of the agreements (for example, the agreement with the greatest embargo time period). Select one.

- The only disclosure restriction on the PI is that the sponsor can review results communications prior to public release and can embargo communications regarding study results for a period that is *less than or equal to 60 days* from the date that the communication is submitted to the sponsor for review. The sponsor cannot require changes to the communication and cannot unilaterally extend the embargo.
- The only disclosure restriction on the PI is that the sponsor can review results communications prior to public release and can embargo communications regarding study results for a period that is *more than 60 days but less than or equal to 180 days* from the date that the communication is submitted to the sponsor for review. The sponsor cannot require changes to the communication and cannot unilaterally extend the embargo.
- Other disclosure agreement that restricts the right of the PI to disclose, discuss, or publish study results after the study is completed

Other Disclosure Restriction Description

Definition: If "Other disclosure agreement..." is selected, describe the type of agreement including any provisions allowing the sponsor to require changes, ban the communication, or extend an embargo.

Limit: 500 characters.

▼ 7. Results Point of Contact

Point of contact for scientific information about the clinical study results information.

Name or Official Title *

Definition: The person who is designated the point of contact. This may be a specific person's name (for example, Dr. Jane Smith) or a position title (for example, Director of Clinical Trials).

Organization Name *

Definition: Full name of the designated individual's organizational affiliation.

Phone: *§ Office phone number of the designated individual. Use the format 123-456-7890 within the United States and Canada. If outside the United States and Canada, provide the full phone number, including the country code.

Extension (Ext.): Phone extension, if needed

Email: *§ Electronic mail address of the designated individual.

▼ 8. Delayed Results (Optional)

A responsible party may delay the deadline for submitting results information if one of the two certification conditions below applies to the clinical study. Alternatively, the responsible party may request an extension of the results submission deadline for good cause. The extension must be granted by the NIH Director.

Delay Results Type [*] : Select one

- Certify Initial Approval: Trial studies an FDA-regulated drug product (including a biological product) or device product that was not approved, licensed or cleared by FDA for any use before the Primary Completion Date of the trial, and the sponsor intends to continue with product development and is either seeking, or may at a future date seek, FDA approval, licensure, or clearance of the drug product (including a biological product) or device product under study.
- Certify New Use: Trial studies an FDA-regulated drug product (including a biological product) or device product that previously has been approved, licensed, or cleared, for which the manufacturer is the sponsor of the trial and for which an application or premarket notification seeking approval, licensure, or clearance of the use being studied (which is not included in the labeling of the approved, licensed, or cleared drug, product (including a biologic product) or device product) has been filed or will be filed within one year with FDA.
- Extension: Request, for good cause, an extension of the deadline for submitting results information

Note: If a responsible party who is both the manufacturer of the drug product (including a biological product) or device product studied in an applicable clinical trial and the sponsor of the applicable clinical trial submits a certification under "Certify New Use," that responsible party must submit such a certification for each applicable clinical trial that meets the following criteria: (1) the applicable clinical trial is required to be submitted in an application or premarket notification seeking approval, licensure, or clearance of a new use; (2) the applicable clinical trial studies the same drug product (including a biological product) or device product for the same use as studied in the applicable clinical trial for which the initial certification was submitted. [42 U.S.C. 282 (j)(3)(E)(v)(II) and 42 CFR 11.44(b)(3)]

Intervention Name(s)

Definition: Provide the name of one or more drugs, biological products or devices to which the certification applies. For drugs use generic name; for other types of interventions provide a brief descriptive name. The name(s) entered should match Intervention Name(s) provided in the protocol section.

FDA Application Number(s)

Definition: Provide at least one FDA application number (for example, NDA, BLA, or PMA number), if available, when Delay Results Type is "Certify Initial Approval" or "Certify New Use."

Requested Submission Date [*] (Required when Delay Results Type is "Extension.")

Definition: Estimate of the date on which the clinical study results information will be submitted, if the Delay Results Type is "Extension".

Explanation [*] (Required when Delay Results Type is "Extension.")

Definition: Description of the reason(s) why clinical study results information cannot be provided according to the deadline, with sufficient detail to justify good cause for the extension and to allow for the evaluation of the request. Note that "pending publication" and delays in data analysis for unspecified causes are not considered good cause for an extension.

Limit: 999 characters.

▼ History of Changes

2017-01-18: Document updated with data element changes per the FDAAA 801 final rule (42 CFR Part 11).

2017-04-18: Modified Outcome Measure Description definition to describe when the Description is required.

WHO (ICMJE) – ClinicalTrials.gov Cross Reference

WHO Trial Registration Data Set (v 1.2.1) ¹	ClinicalTrials.gov Data Element(s) ²
1. Primary Registry and Trial Identifying Number	ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number) - <i>assigned by system</i>
2. Date of Registration in Primary Registry	<i>Generated by system</i>
3. Secondary Identifying Numbers	Organization's Unique Protocol ID Secondary IDs
4. Source(s) of Monetary or Material Support	Sponsor , Collaborators
5. Primary Sponsor	Sponsor
6. Secondary Sponsor(s)	Collaborators
7. Contact for Public Queries	Facility Contact OR Central Contact
8. Contact for Scientific Queries	Overall Study Officials
9. Public Title	Brief Title
10. Scientific Title	Official Title
11. Countries of Recruitment	Facility - Country
12. Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Conditions or Focus of Study
13. Intervention(s)	Intervention Type , Intervention Name , Intervention Description , Arm Label , Arm Type , Arm Description
14. Key Inclusion and Exclusion Criteria	Eligibility Criteria
15. Study Type	Study Type , Allocation , Masking , Intervention Model , Primary Purpose , Study Phase
16. Date of First Enrollment	Study Start Date
17. Target Sample Size	Enrollment
18. Recruitment Status	Overall Recruitment Status
19. Primary Outcome(s)	Primary Outcome Measure - Title, Description, Time Frame
20. Key Secondary Outcomes	Secondary Outcome Measure - Title, Description, Time Frame

¹ WHO Trial Registration Data Set: <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html>

² ClinicalTrials.gov Protocol Data Element Definitions (Draft): <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Health systems and products
Medicinal products – quality, safety and efficacy

Brussels, 22 January 2013
SANCO/D/6/SF/mg/ddg1.d.6(2013)84316

TECHNICAL GUIDANCE ON THE FORMAT OF THE DATA FIELDS OF RESULT-RELATED INFORMATION ON CLINICAL TRIALS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 57(2) OF REGULATION (EC) NO 726/2004 AND ARTICLE 41(2) OF REGULATION (EC) NO 1901/2006

Document history:	
Date of closure of public consultation	30 September 2010
Date of meeting of “Ad-hoc group for the development of implementing guidelines for the ‘Clinical Trials Directive’ 2001/20/EC”:	18 December 2012
Date of publication by the Commission:	22 January 2013
Date of application:	See section 6 ("Implementation") of Commission Guidance 2012/C302/03
Supersedes:	N/A
Reasons for revision:	N/A

Keywords: Clinical trials, EudraCT, result-related information, publication

Introduction

In its *Guidance 2012/C302/03 on posting and publication of result-related information on clinical trials in relation to the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 41(2) of Regulation (EC) No 1901/2006*¹ the Commission has announced, under point 3., publication of implementing technical guidance on the format of the data fields in relation to result-related information.

This document contains this implementing technical guidance. It provides a visual representation of the clinical trial results data that is required to be captured by EudraCT. It also provides details of how the fields are organised.

Results may be displayed EU Clinical Trials register in a different visual representation.

This document does not describe the user interface design for entry of results data in EudraCT.

For additional regulatory information, reference is made to the Commission Guidance 2012/C302/03.

Technical information on EudraCT is available at <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>.

¹ OJ C302, 6.10.2012, p. 7.

Clinical Trial Results - contents:

Trial information:

- Study identification
- Identifiers
- Sponsor details
- Paediatric regulatory details
- Result analysis stage
- General Information about the trial
- Population of trial subjects with actual number of subjects included in the trial

Subject disposition:

- Recruitment
- Pre-assignment Period
- Post Assignment Periods

Baseline Characteristics:

- Baseline Characteristics (Required) Age
- Baseline Characteristics (Required) Gender
- Baseline Characteristics (Optional) Study Specific Characteristic

End Points:

- Endpoint definitions
- End Point #1
 - Statistical Analyses
- End Point #2,
 - Statistical Analyses
- etc

Adverse Events:

- Adverse events information
- Adverse event reporting group
- Serious Adverse Events
- Non-serious adverse event


More Information:

- Global Substantial Amendments
- Global Interruptions and re-starts
- Limitations & Caveats

Title of trial

Full Title of the trial	
--------------------------------	--

Trial Identifiers

EudraCT Number 		Sponsor Protocol Code	
Other Trial Identifiers			
Other Identifier name	ISRCTN Number	NCT Number	WHO Universal Trial Reference Number (UTRN)
Other Identifier			


Sponsor

Organisation Name			
Street Address		Town/City	
Post code		Country	

Contact Points - Scientific Contact Point

Commission européenne/Europese Commissie, 1049 Bruxelles/Brussel, BELGIQUE/BELGIË - Tel. +32 22991111

Functional name of contact point		Name of organisation	
Telephone number			
Email address			

Contact Points - Public contact point 

Functional name of contact point		Name of organisation	
Telephone number			
Email address			

Paediatric regulatory details

Is trial part of a Paediatric Investigation Plan?	[Circle one] Yes/No				
EMA Paediatric Investigation Plans					
Does article 45 REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	[Circle one] Yes/No		Does article 46 REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	[Circle one] Yes/No	

Result analysis stage

Primary completion date reached?	[Circle one] Yes/No	Primary completion date	
Analysis stage	[Circle one] Interim; Final	Date of interim/final analysis	
Global end of trial reached?	[Circle one] Yes/No	Date of global end of trial	

General information about trial

Main objective of the trial			
Actual date of start of recruitment to the protocol (in any country)			
Long term follow up planned	[Circle one] Yes/No	Follow up planning rationale	
Long term follow up duration	Value: _____ Unit: [Select one] Months; Years		

Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) involvement	[Circle one] Yes/No		
Protection of subjects ③			

Background therapy ④			
Evidence for comparator(s)			

Actual number of subjects included in the trial

Actual number of subjects included in each Country concerned

Country										
Number of subjects										

For multinational trials

Actual number of subjects included in the EEA	[Derived from table above]
Actual number of subjects included worldwide	[Derived from table above]

Age Group Breakdown for the whole trial

Age of subjects	Number of Subjects
In Utero	
Preterm newborn- gestational age < 37 wk	
Newborns (0-27days)	
Infants and toddlers (28days – 23months)	
Children (2-11 years)	
Adolescents (12-17 year)	
Between 18 and 65 years	
From 65 years to 84 years	

85 years and over	
-------------------	--

- ① The EudraCT number cannot be amended
- ② The public contact and scientific contact points may be the same as each other.
- ③ A description of the actual measures taken to protect subjects.
- ④ Details such as the dosage and frequency plus any other relevant information should be captured here.

<i>Subject disposition form</i>	<i>EMA</i>
--	-------------------

Recruitment Details ①	
Screening Details ②	

Pre-Assignment Period Title: Pre-Assignment Period

		Number of Subjects
STARTED		
Milestone Title ③		
Milestone Title ③		
COMPLETED		
Reason Not Completed		[Derived: started – completed]
Adverse event, not serious		
Adverse event, serious fatal		
Adverse event, serious non-fatal		
Consent withdrawn by subject		

Physician decision		
Pregnancy		
Protocol Violation		
Other Reason ④		
Other Reason ④		

- ① Key information relevant to the recruitment process for the overall study, such as dates of the recruitment period and types of location (e.g. medical clinic), to provide context.
- ② Screening details are required if the results will not contain a pre-assignment period.
- ③ Add as many Milestone Title. A descriptive title for each row is required.
- ④ Add as many other reason not completed rows as needed. A descriptive title for each row is required.

Period ① Title: Title Name: _____ Baseline Period: Yes/No [Circle one]

Blinding	[Circle one] Double blind; Single blind ; Not applicable	Roles blinded ②	[Circle any] Subject; Investigator; Monitor; Data analyst; Carer ; Assessor
Blinding implementation details			
Allocation Method	[Circle one] Randomised – controlled; Non-randomised – controlled; Not applicable		

Arm Title ③				TOTAL
Arm Description ④				
	Number of Subjects	Number of Subjects	Number of Subjects	Number of Subjects
STARTED				[Derived: total STARTED]
Milestone Title ⑤				[Derived: total Milestone]
Milestone Title ⑤				[Derived: total Milestone]
COMPLETED				[Derived: total COMPLETED]
Reason Not Completed ⑥				
Adverse event, not serious				[Derived: total for reason]
Adverse event, serious fatal				[Derived: total for reason]
Adverse event, serious non-fatal				[Derived: total for reason]

Consent withdrawn by subject					[Derived: total for reason]
Lack of Efficacy					[Derived: total for reason]
Lost to follow-up					
Physician decision					[Derived: total for reason]
Pregnancy					[Derived: total for reason]
Protocol Violation					[Derived: total for reason]
Transferred to other arm/group					[Derived: total for reason]
Other Reason ⑦					[Derived: total for reason]
Other Reason ⑦					[Derived: total for reason]
Reasons for joining					
Transferred in from other arm/group					[Derived: total for reason]
Late recruitment					[Derived: total for reason]
Other reason ⑧					[Derived: total for reason]
Other reason ⑧					[Derived: total for reason]

- ① Complete a period table for each period you wish to report. Provide a descriptive title for each reported period.
- ② If blinding is single or double, then the roles blinded must be specified.
- ③ Arms are created on the next form. Only the Arm title and description will be displayed on the Subject disposition form

- ④ Arm Description provides more details about the Arm.
- ⑤ Add as many Milestone Titles as necessary. A descriptive title for each row is required.
- ⑥ Use only the most appropriate reason for not completing in each case and do not double count.
- ⑦ Add as many other reason not completed rows as needed. A descriptive title for each row is required.
- ⑧ Add as many other reasons for joining the Arm as needed. A descriptive title for each row is required.

Arm Title	
Arm Description ②	
Arm Type	<i>[Circle one]</i> Experimental; Active Comparator; Placebo Comparator; No IMP; Other (specify): _____

Products used ③

IMP Name	
IMP Code	
Other names (separated by commas)	
Route of Administration ④	<i>Select any number of terms from the human domain of the EUTCT List</i>
Pharmaceutical Form ⑤	<i>Select any number of terms from the human domain of the EUTCT List</i>
Dosage and Administration Details ⑥	

① This form is used to create the Arms used as reference information in the Subject disposition details (see previous)

② Arm Description describes details about the arms evaluated.

③ Details of the products used. There may be multiple products created.

④ A product may have any number of Routes of Administration

⑤ A product may have any number of Pharmaceutical Forms

⑥ Provide any or all of the following details: the dosage and frequency of administration.

Subject analysis set ①

Subject analysis set title	
Subject analysis set type	<i>[Circle one]</i> Intent to treat; Per protocol; Full analysis set; Safety population; Sub-group analysis set
Subject analysis set description②	
Number of subjects③	

① Complete a subject analysis set table for additional groups of subjects you wish to report on.

② Subject analysis set description that defines the population type.

③ Provide the number of subjects that constitute this subject analysis set.

Reporting Group Title					TOTAL
Reporting Group Description ①					
Overall number of baseline subjects					[Derived: total]
Age, Categorical ②		Number of subjects	Number of subjects	Number of subjects	Number of subjects
Unit of measure	Subjects				
In Utero					[Derived: category total]
Preterm newborn- gestational age < 37 wk					[Derived: category total]
Newborns (0-27days)					[Derived: category total]
Infants and toddlers (28days – 23months)					[Derived: category total]
Children (2-11 years)					[Derived: category total]
Adolescents (12-17 year)					[Derived: category total]
From 18 - 64 years					[Derived: category total]
From 65 – 84 years					[Derived: category total]
Over 85 years					[Derived: category total]

Age, Continuous	Measure type	Dispersion type	Measure type	Dispersion type	Measure type	Dispersion type		
	[Circle One] arithmetic mean, geometric mean, least squares mean, log mean, median.	[Circle One] standard deviation, interquartile range, range, sample min/max.	[Circle One] arithmetic mean, geometric mean, least squares mean, log mean, median.	[Circle One] standard deviation, interquartile range, range, sample min/max.	[Circle One] arithmetic mean, geometric mean, least squares mean, log mean, median.	[Circle One] standard deviation, interquartile range, range, sample min/max.		
Unit of measure								

① Reporting group description contains details about the group of subjects receiving treatment.

② The age categories above are the default categories that match the protocol details in the clinical trial application. However, any age categorisation can be used.

Baseline characteristics form Gender

EMA

Reporting group title					TOTAL
Reporting group description ①					
Overall number of baseline subjects					[Derived: total]
Gender, female, male ②		Number of subjects	Number of subjects	Number of subjects	Number of subjects
Unit of measure	Subjects				
Female					[Derived: category total]
Male					[Derived: category total]

① Reporting group description contains details about the group of subjects receiving treatment.

② At least one Gender baseline measure (female, male or Customised) is required

Study specific characteristic title	
Baseline measure description	

Reporting group title								TOTAL ④	
Reporting group description ①									
Overall number of baseline subjects								[Derived: total]	
Unit of Measure		Measure type	Dispersion type	Measure type	Dispersion type	Measure type	Dispersion type	Measure type	Dispersion type
		[Circle One]	[Circle One] ②	[Circle One]	[Circle One] ②	[Circle One]	[Circle One] ②		
		arithmetic mean,	standard deviation,	arithmetic mean,	standard deviation,	arithmetic mean,	standard deviation,		
		geometric mean,	interquartile range,	geometric mean,	interquartile range,	geometric mean,	interquartile range,		
		least squares mean,	range,	least squares mean,	range,	least squares mean,	range,		
log mean,	sample min/max.	log mean,	sample min/max.	log mean,	sample min/max.				
median.		median,		median.					
Number of subjects			Number of subjects			Number of subjects		Number of subjects	

Category Title ③									[Derived: category total]
Category Title ③									[Derived: category total]
Category Title ③									[Derived: category total]

① Reporting group description contains details about the group of subjects receiving treatment.

② A single number should be entered for all dispersion types in this table.

③ Add as many Categories as needed if the data can be categorised.

④ The total group is only relevant to categorical data.

End Point Type	[Circle one] <u>Primary</u> <u>Secondary</u> <u>Other Pre-specified</u> <u>Post-Hoc</u>
End Point Title	
End Point Description [Max. 999 characters]	
End Point Time Frame [Max. 255 characters]	
Arm(s)/Subjects analysis sets	Select from the Arms within a Period or Subject analysis sets specified above

Reporting Group Title						
Reporting Group Description ①						
Overall Number of Baseline Subjects		Comment ②			Comment ②	
	Measure type	Dispersion / Precision type	Measure type	Dispersion / Precision type	Measure type	Dispersion / Precision type

	[Circle One]	[Circle One] ③	[Circle One]	[Circle One] ③	[Circle One]	[Circle One] ③
Unit of Measure	number, arithmetic mean, least squares mean, geometric mean, log mean, median.	not applicable, standard deviation, inter-quartile range, range, sample min/max, standard error, confidence interval (percentage).	number, arithmetic mean, least squares mean, geometric mean, log mean, median.	not applicable, standard deviation, inter-quartile range, range, sample min/max, standard error, confidence interval (percentage).	number, arithmetic mean, least squares mean, geometric mean, log mean, median.	not applicable, standard deviation, inter-quartile range, range, sample min/max, standard error, confidence interval (percentage).
Category Title ⑤		④		④		④
Category Title ⑤		④		④		④

Graphical Representation

Upload images containing the graphical representation relevant to the End point.

- ① Reporting group description contains details about the group of subjects receiving treatment.
- ② A comment explaining why the number of subjects for the variable differs to the number of subjects in the selected arm.
- ③ “Not applicable” Dispersion/Precision type should not be used only when Measure type is not “number”.
- ④ Numeric lower and upper values should be entered when precision type is a “confidence interval”. A single number should be entered for all other Dispersion/Precision types.
- ⑤ Add as many categories as needed if the end point can be categorised.

Below is the definition of the statistical analysis details for this variable

Statistical Analysis of End Point ①

Statistical analysis title	Analysis Type		[Circle one] Non-Inferiority; Equivalence; Superiority; Other		
	Comment				
Statistical analysis description					
Comparison group	Omnibus analysis: [Circle one] All reporting groups, All subject analysis sets		Selection of Reporting groups: _____ ②		
Number of subjects	[Value is derived: sum of subjects from groups/subject analysis sets]				
Analysis specification	[Circle one] Pre-specified; Post hoc				
Statistical hypothesis test					
P-value	[Circle one] = < ≤ > ≥ ③	Value: _____	Comment ④		
Method [Required if P-value provided]	[Circle one] ANCOVA; ANOVA; Chi-squared; Chi squared Corrected; Cochran-Mantel-Haenszel; Fisher Exact; Kruskal-Wallis; Logrank; Mantel-Haenszel; McNemar; Mixed Models Analysis; Regression, Cox; Regression, Linear; Regression, Logistic; Sign Test; t-Test 1-sided; t-Test 2-sided; Wilcoxon (Mann-Whitney); Other method name: (specify) _____				
Parameter Estimate					

Point estimate										
Confidence interval	Level	95%;	90%;	Other: _____%	Sides	[Circle one] 1 2	Lower limit		Upper limit	
Parameter type	[Circle one] Cox Proportional Hazard; Hazard Ratio(HR); Hazard Ratio Log; Mean Difference (Final Values); Mean Difference (Net); Median Difference (Final Values); Median Difference (Net); Odds Ratio (OR); Odds Ratio log; Risk Difference (RD); Risk Ratio (RR); Risk Ratio log; Slope Other effect estimate: (specify) _____									
Variability estimate	[Circle one] Standard Deviation; Standard Error of the Mean					Dispersion Value				

- ① Add any number of statistical analyses for each end point as required.
- ② Select the reporting groups from those included in the end point that are relevant to this statistical analysis if an omnibus analysis is not being performed.
- ③ Prefix the P-value with a comparison operator.
- ④ This field contains additional information about the P-value such as whether it is adjusted for multiple comparisons and a priori threshold for statistical significance.

Time Frame for Adverse Event Reporting [max 255 characters]				
Adverse Event Reporting Additional Description [max 350 characters]				
Dictionary Used ①	Dictionary Name	[Circle One] MedDRA; SNOMED CT; Other:(specify) _____	Dictionary Version	
Method	[Circle one] Systematic; Non-Systematic		Frequency threshold for reporting non-serious adverse events ②	_____ %

Serious adverse events

Reporting Group Title			
Reporting Group Description ③			
Number of subjects exposed			
Number of subjects affected by serious adverse events			

Number of subject affected by non-adverse events			
Number of deaths (all causes)			
Number of deaths resulting from adverse events			

Serious Adverse Events

System Organ Class	Event Term	Additional Description	Dictionary	Number of Subjects affected	Number of Subjects exposed	Event term Occurrences - all	Event Term Occurrences - causally related to the treatment	Number of Subjects Affected	Number of Subjects exposed	Event term Occurrences - all	Event term Occurrences - causally related to the treatment	Number of Subjects Affected	Number of Subjects exposed	Event term occurrences - all	Event term Occurrences - causally related to the treatment
					④				④				④		
					④				④				④		
					④				④				④		
					④				④				④		

FATALITIES

System Organ Class	Event Term		Fatalities - all	Fatalities - causally related to the treatment	Fatalities - all	Fatalities - causally related to the treatment	Fatalities - all	Fatalities - causally related to the treatment

	⑤							
	⑤							
	⑤							
	⑤							

Non-serious adverse events

Reporting group title															
Reporting group description															
Number of subjects affected by non-serious adverse events															
Non-serious Adverse Events															
System Organ Class	Event Term	Additional Description	Dictionary	<i>Number of Subjects affected</i>	<i>Number of Subjects exposed</i>	<i>Event term Occurrences - all</i>	<i>Event Term Occurrences - causally related to the treatment</i>	<i>Number of Subjects Affected</i>	<i>Number of Subjects exposed</i>	<i>Event term Occurrences - all</i>	<i>Event term Occurrences - causally related to the treatment</i>	<i>Number of Subjects Affected</i>	<i>Number of Subjects exposed</i>	<i>Event term occurrences - all</i>	<i>Event term Occurrences - causally related to the treatment</i>
					④				④				④		
					④				④				④		
					④				④				④		
					④				④				④		

④ The table defaults provide a short-cut for entering the dictionary used for recording all Adverse events in a study. If entered, the table default values respectively apply to any Adverse Event with a blank Dictionary name.

- ② The frequency of non-serious adverse events that, when exceeded within any arm or comparison group, are reported in the results database for all arms or comparison groups. The number must be less than or equal to the allowed maximum expressed as a percentage. For example, a threshold of 5 per cent indicates that all non-serious adverse events with a frequency greater than 5 per cent within at least one arm or comparison group are reported.
- ③ Reporting group description contains details about subjects in this group.
- ④ Number of subjects exposed for a single Adverse event in a reporting group is only required when the value differs from the Total number of subjects at exposed in the reporting group.
- ⑤ The event terms used for reporting fatalities must also appear in the serious adverse events table.

More Information

EMA

Global Substantial Protocol Amendments①

Amendment Date	Description

Global Interruptions and Restarts②

Interruption Date	Description	Restart Date

Limitations and Caveats③

Limitations and Caveats that apply to the results

- ① Provide details of the substantial amendments to the protocol that affected the trial globally. There may not have been any global substantial protocol amendments, so their presence is optional. However if a global substantial protocol amendment is created, then both the date and the description are necessary. There is sufficient provision to support the presence of any number of global substantial protocol amendments to the trial.

- ② Provide details of the interruptions that affected the trial globally. There may not have been any global interruptions, so their presence is optional. If a global amendment is created it must have an interruption date and a description. The restart date is provided only if the trial was restarted globally after the interruption. There is sufficient provision to support the presence of any number of global interruptions and restarts to the trial.

- ③ Based on the conduct of the trial provide any limitations or caveats to the results of the trial.

II

(Information)

INFORMATION FROM EUROPEAN UNION INSTITUTIONS AND BODIES

COMMISSION

Communication from the Commission — Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006

(2009/C 28/01)

1. INTRODUCTION AND SCOPE

Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use ⁽¹⁾ (hereafter the 'Paediatric' Regulation) entered into force on 26 January 2007. Article 41(3) of the Regulation requires the Commission to draw up guidance on the nature of the information on paediatric clinical trials to be entered into the database of clinical trials (EudraCT ⁽²⁾), on which information shall be made available to the public, on how clinical trials results shall be submitted and be made public and on the European Medicines Agency (EMA)'s responsibilities and tasks in this regard.

This obligation aims to increase the availability of information on the use of medicinal products in the paediatric population and to avoid unnecessary repetition of studies. The information is aimed at the public which includes lay persons, patients and families, health professionals, researchers and academics as well as industry and regulators.

This guidance sets out the nature of the information to be entered into EudraCT, the information to be made accessible to the public, the paediatric clinical trial results to be submitted and made public and on the responsibilities of the EMA and related tasks in this context.

The information referred to in this guidance comprises paediatric clinical trial protocol-related information and paediatric trial

results. Such information is to be entered into EudraCT in cases where the respective paediatric trial has at least one investigator site in the European Economic Area (EEA), and/or is part of an agreed Paediatric Investigation Plan (PIP ⁽³⁾). It concerns paediatric trials planned, ongoing or completed in the EEA and those that are planned, ongoing or completed in any other country ('third countries') provided these latter trials are included in a PIP. The status of each paediatric trial will be identified (e.g. under assessment, authorised or refused, ongoing, prematurely ended or completed). This status will be listed for each Member State.

The EudraCT data fields are for the most part consistent with international initiatives relating to clinical trial registries, e.g. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Although EudraCT may have additional fields, the convergence of the information to be made public with the WHO ICTRP facilitates the work of sponsors and researchers submitting information to different registries for different purposes, and facilitates access to this information.

The Commission's Directorate-General for Enterprise and Industry (DG ENTR) ⁽⁴⁾ will make available the list of the specific data fields to be included in EudraCT, and those to be made public.

⁽¹⁾ OJ L 378, 27.12.2006, p. 1.

⁽²⁾ <http://eudract.emea.europa.eu/>

⁽³⁾ See point 2, Article 2 of the Paediatric Regulation.

⁽⁴⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm

2. NATURE OF THE INFORMATION TO BE ENTERED INTO EUDRACT AND TIMING

2.1. Nature of the information

The nature of the required information to be entered into EudraCT is based on its importance to clinical trials contained in an agreed PIP. Two sets of information are required:

- paediatric trial protocol related information — supplied prior to the start of the trial and updated if needed during the trial describing the trial protocol, investigational medicinal products (IMPs), therapeutic indication, trial population, the trial authorisation and the current status of the trial,
- paediatric trial results related information — supplied after the completion of the trial and containing a summary of the results and conclusions.

2.2. Timing of entering of the information into EudraCT

2.2.1. Protocol related information

All interventional paediatric clinical trials with at least one site in the EEA are required to be entered into EudraCT no later than at the time of the valid application for authorisation of a clinical trial to the National Competent Authorities (NCA).

All clinical trials that are included in an agreed PIP should also be included, whether the trials are planned, ongoing, or completed.

In particular, all paediatric trials conducted with at least one site in a third country and included in an agreed PIP, should be entered into EudraCT no later than one month after, either, the EMEA decision agreeing a PIP, or, the first approval/positive opinion of the trial by a third country competent authority and/or third country ethics committee, whichever is the latest.

2.2.2. Result related information

Result-related information for paediatric trials should be submitted to the EMEA, for entry into EudraCT, no more than six months after the trial has ended, whether the trial has been completed or prematurely terminated, whichever occurs first.

However, notwithstanding the above, if

- the clinical trial does not fall within the scope of Article 46(1) of the Paediatric Regulation, and
- it is for objective scientific reasons not possible to submit the result-related information within six months, which has been demonstrated by the submitting party,

result-related information for paediatric trials may be submitted to the EMEA, for entry into EudraCT, at the latest within twelve months after the trial has ended, whether the trial has been completed or prematurely terminated, whichever occurs first.

For the purpose of submitting result-related information, a trial is considered completed when the last visit of the last patient has occurred, as foreseen in the latest version of the protocol. This means that, for the purpose of submitting result-related information for inclusion into EudraCT, open trial extensions, e.g. for maintenance treatment, are not considered as part of the trial.

2.2.3. Submission of the information into EudraCT

The sponsor, PIP holder or Marketing Authorisation Holder (MAH) submits the information electronically to the EudraCT staging area, once such a staging area is operational.

In the interim, the information is submitted in electronic format.

3. INFORMATION TO BE MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

3.1. Protocol related information

The information to be included in EudraCT and to be made public will include details of the following elements:

- identification of the clinical trial and its protocol,
- sponsor,
- source of funding,
- contact point for public use,
- identification and description of the treatment arms of the study (IMPs) to be used,
- therapeutic objective of the trial (disease under investigation),

- major objectives and endpoints,
- trial design including the countries in which it is to be conducted,
- trial population,
- inclusion/exclusion criteria,
- trial status (per country or region as applicable), and if refused for ethical reasons the reasons for refusal.

3.2. Results related information

The information to be included in EudraCT and to be made public should take into account the format for summary of results set out in the ICE E3 guideline ⁽¹⁾. It will cover the following elements:

- administrative information and trial identification,
- trial design,
- scientific background and explanation of rationale for the trial,
- participants in the trial — information on the subject population including inclusion exclusion criteria and demographic information,
- interventions — the treatments used,
- objective(s) of the trial,
- outcome measures,
- randomisation implementation,
- blinding,
- statistical methods,
- patient disposition,
- protocol deviations,
- recruitment,
- baseline data,
- trial interruption,
- outcomes and estimation,
- ancillary analysis,
- adverse events,
- trial termination,
- discussion and interpretation of study results (interpretation of trial results by sponsor, if available and by competent authority, if available),
- a declaration of the submitting party on liability for the accuracy of the submitted information.

⁽¹⁾ <http://www.ich.org/>

3.3. Timing of making information accessible to the public

Protocol-related information will be made public automatically, once the data has been entered into EudraCT and the trial has been approved by the NCA concerned. Where a negative opinion has been issued by an Ethics Committee, the information on the trial will still be published, together with a field indicating the reason for the negative opinion.

Public release of result-related information takes place automatically once this information has been included by the EMEA in the EudraCT database.

3.4. How information is made public

The information will be made available through a dedicated public website containing a subset of information regularly updated from EudraCT. Appropriate disclaimers will be included to reflect the stage of regulatory evaluation of the trial.

Studies not registered in EudraCT and for which protocol-related information is not available, e.g. because the conduct of the studies predated requirements for inclusion in EudraCT, should be specifically identified.

Result-related information is not validated prior to its inclusion into EudraCT. Responsibility for the result-related information lies with the sponsor, PIP holder or MAH submitting the results.

EudraCT will contain a disclaimer to this effect.

If and when the results are submitted for assessment (e.g. in a marketing authorisation application), a link to the public assessment report will be made.

4. RESPONSIBILITIES OF THE EMEA AND TASKS IN THIS REGARD

4.1. The EMEA's responsibilities

The EMEA should:

- make public the protocol-related information on paediatric clinical trials in accordance with this guideline and the lists of data fields made public by DG ENTR,
- make public the result-related information on trials included in EudraCT and on any paediatric studies submitted according to Article 45 and 46 of the Paediatric Regulation,
- coordinate the exchange of information,
- manage the EudraCT database.

4.2. The related tasks

The responsibility for the initiation of the process, electronic submission of protocol and result related data, and maintenance of data lies with:

- the MAH, in the case of provision of the results of an authorised medicinal product in accordance with the obligations in Articles 45 and 46 of the Paediatric Regulation,
- the sponsor of trials referred to by Article 41, whether or not it is the MAH,
- the PIP addressee.

The EMEA should:

- enter into EudraCT the protocol information received electronically for third-country trials including their authorisation status and information regarding the end of trial status,
- enter the result information received electronically into EudraCT,
- make public data from the protocol-related and result-related information in accordance with Section 3.4.

The NCAs should:

- enter the protocol information received electronically into EudraCT,
- enter information concerning the review and oversight of the paediatric trial,
- exchange information with the EMEA on the studies submitted,
- enter additional data relating to the review and authorisation, amendment and end of the trial, to be recorded directly into EudraCT by the NCAs or by transmission of the information from national clinical trial databases.

5. IMPLEMENTATION

The guidance set out in this Communication applies:

- as regards the protocol-related information, as soon as the programming of EudraCT has been finalised,
- as regards the result-related information, once the detailed guidelines for the reporting format have been published and the related programming has been finalised.

Finalisation of the programming will be publicly announced.

11 October 2013
EMA/563462/2013
Press Office

Press release

European Medicines Agency launches a new version of EudraCT

Summary results of clinical trials soon to be available to the public

The European Medicines Agency has launched a new version of the European Clinical Trials Database (EudraCT). This new version, EudraCT V9, marks the initial step of a process through which summary clinical trial results will be made publicly available through the EU Clinical Trials Register (EU CTR).

EudraCT already contains protocol-related information submitted by sponsors for interventional clinical trials conducted in European Economic Area countries and/or in third countries, when the clinical trial is part of an agreed Paediatric Investigation Plan (PIP). As of today, clinical-trial sponsors are encouraged to register on the EudraCT website to start uploading summary results. Results posted by sponsors in EudraCT will start to become publicly available once the Agency has launched the complementary new version of the EU CTR towards the end of the year. The content and level of detail of the summary results is set out in a European Commission guideline and in its technical guidance.

This initial release of EudraCT will be followed by further updates to the system in 2014 which will provide improved functionalities for sponsors and EU regulatory authorities. With the launch of these further iterations of EudraCT by mid-2014, the modalities and timing of posting of result-related information as described in the EC guideline will apply, and sponsors will then be required to post result-related information.

The Agency supports international standardisation of data requirements for clinical trial registration. EudraCT's data requirements are already substantially aligned with those of ClinicalTrials.gov and the Agency works closely with the National Institutes of Health (NIH) of the United States, which operate ClinicalTrials.gov and with stakeholders to progress this objective.

The Agency will make the data descriptions and technical specifications available to enable stakeholders to build systems that can generate structured data sets and upload them electronically into EudraCT.

About EudraCT and the EU Clinical Trials Register

EudraCT is a database used by national competent authorities to enter protocol-related information on clinical trials submitted by clinical trial sponsors, but also includes protocol-related information on

clinical trials in third countries if they are included in a PIP. The database is hosted by the European Medicines Agency.

A subset of this data is made available through the EU Clinical Trials Register which the Agency manages on behalf of the EU.

Users are able to view the description of phase-II to phase-IV adult clinical trials where the investigator sites are in the EEA, as well as any clinical trials in children with investigator sites in the EU and any trials that form part of a PIP, including those where the investigator sites are outside the EU.

Clinical Trial Transparency in Europe

This new feature of EudraCT is another step towards increasing clinical trial transparency in Europe and will allow sponsors to provide summary results of all interventional trials already published in the EU CTR. This is a separate initiative to the Agency's goal of publishing clinical data included in a marketing authorisation application submitted via the centralised authorisation procedure for medicines, and for which the decision phase of the marketing authorisation process has been completed.

Notes

1. This press release, together with all related documents, is available on the Agency's website.
2. Guidance on the content of protocol-related and results-related information is available here: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_en.pdf
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2008_07/c_16820080703en00030004_en.pdf
3. The guideline on the posting and publication of result-related information on clinical trials is available here: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_en.pdf
4. Technical guidance on the format of the data fields of result-related information on clinical trials can be found here: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_01_22_tg_en.pdf
5. The EudraCT website is available here : <https://eudract.ema.europa.eu/>
6. The EU Clinical Trials Register is available here: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
7. More information on the work of the European Medicines Agency can be found on its website: www.ema.europa.eu

Contact our press officers

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu

臨床試験の登録と公開のためのデータベース
「臨床試験情報」の登録要領

平成 17 年 7 月 1 日作成

平成 18 年 1 月 20 日改訂

平成 20 年 9 月 1 日改訂

<登録者の方々へ>

本システムのご利用に当たっては、以下の内容を参考にしてください。

1. 名称

本システムの名称は「臨床試験情報」（英名/略名 Clinical Trials Information /JapicCTI）といます。

本システムは、臨床試験情報（試験の概要）および臨床試験結果を登録するためのものです。

2. 目的

本データベースは臨床試験に関する情報公開を目的としています。

3. 登録する試験の範囲

医薬品（試験薬剤）を用いた臨床試験を登録の対象とします。ただし、がんなど特殊なもの以外原則として Phase1 は除外します。生物学的同等性試験も除外します。また、美容に関するものは対象としません。

登録情報（試験の範囲、登録内容等）は登録者が作成したものです。

2008 年 9 月の改修において、WHO が求めている 20 項目のデータも登録できるようになりました。

4. 登録票の記入要領

（1）臨床試験情報の登録

1) 登録言語：日本語（正）、英語（副）とし、日本語（正）は必須とします。

2) 登録項目・内容（③、④の項目は非公開情報です）

登録項目や内容は以下の表をご覧ください。

項目一覧			
分類	項目名	その他	
試験の名称	試験の名称	正式な試験の名称を入力してください。	
	簡易な試験の名称	どのような試験であるかがある程度分かるような試験の略名を入力してください。	
	試験実施者		
	共同開発者		
	試験の種類	介入試験(薬剤)、介入試験(ワクチン)、非介入試験(観察的研究)を選択してください。	
試験の概要		試験の概要を入力してください。	
試験の内容	疾患名		試験の対象となる疾患名(症状名)を具体的に入力してください。
	薬剤	試験薬剤名	試験成分記号または成分名を入力してください。複数の成分名がある場合には成分名を列記してください。
		薬効分類	対象疾患名に相当する薬効分類JAPICの責任で入力します。
		用法・用量	用法・用量を入力してください。
		対照薬剤名	
		薬効分類	
	対照薬用法・用量		
	試験の目的		試験の目的(治療、診断、予防など)を入力してください。
	試験のフェーズ		該当するフェーズを選択してください。
	試験のデザイン		二重盲検群間比較 などを入力してください。
	目標症例数		数字で入力してください。
	選択基準	選択基準	主な選択基準を入力してください。
		年齢(下限)	年齢の範囲下限を数字で入力してください。
		年齢(上限)	年齢の範囲上限を数字で入力してください。
		性別	男・女・両方のいずれかを選択してください。
	除外基準		主な除外基準を入力してください。
	主要な評価項目・方法	評価項目	主要エンドポイントを入力してください。
		評価方法	
	副次的な評価項目・方法	評価項目	副次的エンドポイントを入力してください。
		評価方法	
試験実施施設		東京大学付属病院などを入力してください。	
予定試験期間	開始(年)	開始年月～終了年月を数字で入力してください。	
	開始(月)		
	開始(日)		
	終了(年)		
	終了(月)		
	終了(日)		
試験の現状		試験実施中であるか終了したかを入力してください(終了の目安は治験終了届の提出の有無)。	
被験者募集状況			
試験実施地域		国内のみで試験を実施する場合「日本」、外国との共同試験の場合は「日本、韓国、中国など」のように入力してください。	
治験計画届出	治験計画届出	本項目は非公開情報です。有または無を選択してください。治験計画届出の無い臨床研究の場合:以下の「IRB等に関する事項」を入力してください。	
IRB等に関する事項	治験届出番号	治験計画届出が有のときだけ必須	
	IRB名	本項目は非公開情報です。治験計画届出の無い場合のみ入力してください。	
	IRB委員長名		
	IRB委員長の現職		
	IRB委員名		
ID番号	関連ID名称	関連ID番号入力時必須。他のシステムへの登録がある場合、そのシステムの名称とIDを入力してください。	
	関連ID番号	関連ID名称入力時必須	
関連情報	リンク名称	名称、リンク先URL入力時必須。既存薬について添付文書、審査報告書、新薬承認情報集の三種の情報へのリンクを入力してください。	
	リンク先URL	名称、リンク説明入力時必須	
	リンク説明		
問合せ先	会社名・機関名	登録した試験についての一般からの問合せに対応できる場所を入力してください。	
	問合せ部署名		
	連絡先		
	会社名・機関名(Scientific)	試験の科学的側面に関して問合せに対応できる場所を入力してください。	
	問合せ部署名(Scientific)		
連絡先(Scientific)	連絡先(Scientific)		
	連絡先(Scientific)		
その他	出資の出所	資金の出所及び試験薬剤の出所(供給元、購入先)を入力してください。	
	研究費の名称	研究費の名称を入力してください。	
	その他	情報提供するべき記述がある場合に利用してください。	

(2) 臨床試験結果の登録

1) 登録対象

登録する試験の範囲は上記3. に記述されたとおりとし、以下の何れかの条件を満たす臨床試験の結果を登録の対象とします。

- ・2005年7月1日以降に開始された試験については、何れかの臨床試験登録サイトに登録

された試験

- ・臨床試験情報が登録されていない試験のうち、2003年7月1日以降に終了した試験

登録に際しては、「1カ国以上で承認され販売されている薬剤に関して実施された全ての試験（探索試験を除く）を、結果にかかわらず公開する*。また、開発が失敗に終わった治験薬の試験結果も、医学的に重要と判断された場合は、可能であれば公開を行うことが推奨される**」というIFPMAの共同指針に準拠してください。

* 探索的治験の結果も医学的に重要と判断され、市販医薬品の添付文書の記載事項に影響を及ぼす可能性がある場合には開示されるべきである。(IFPMA共同指針)

** 共同指針においては、開発に失敗した場合も医学的に重要な場合には公開を奨励する、とあります。しかしながら、この基準を一律に設ける事は困難であり、試験結果を把握している試験実施者（企業）が試験ごとに判断する必要があると思われます。(JPMA「臨床試験の登録・結果公開に関する実施要領 Q&A」)

2) 試験結果の登録時期

IFPMAの共同指針に準拠し、何れかの国で、承認、販売されてから原則1年以内に登録してください。

3) 登録言語

日本語（正）、英語（副）とし、日本語（正）は必須とします。

なおIFPMAポータルサイトとリンクされており、可能な限り英語でも登録してください。

4) 登録項目・内容

①試験の名称：試験の名称を記入してください。

②試験薬剤名：試験薬剤名（商品名、成分の一般名、治験名・治験番号）を記入してください。

③対象疾患（症状）名：試験の対象となった疾患（症状）名を具体的に記入してください。

④薬効分類：既承認のものについては、薬効分類名、同コード（日本標準商品分類名および番号）を記入してください。未承認のものについては、対象疾患名に相当する薬効分類名およびコードをJAPICの責任で記入します。

- ⑤機関名：本システムに登録した試験実施者（会社名・機関名）を記入してください。
- ⑥JapicCTI-No.：本システムの臨床試験情報（試験の概要）に登録されている場合は、JapicCTI - No.を記入してください。
- ⑦関連 ID：Clinicaltrials.gov など他の機関への登録がある場合、その名称と ID を記入してください。
- ⑧試験結果の概要（リンク情報）：試験結果の概要を「ICH E3」総括報告書ガイドラインのサマリーフォーマットに従って記載し、臨床試験結果登録票に添付してください。電子メールで提出される場合にはその PDF を添付してください。（以下の記入例をご参照ください）

※中略※

記入例

試験結果の概要

試験実施者 (企業名・機関名)	長井記念製薬株式会社
商品名 (既承認の場合)	Honegain Tab.100mg
有効成分名	塩酸パラサイドネート
試験の名称	CD-123 の骨粗鬆症治療試験
試験責任医師名	渋谷太郎
試験実施施設	日本医薬大学附属病院 整形外科
公表文献 (本試験結果の報告文献)	日本●●学会誌, 1 (12) , 34-56 (2005)
試験期間 (最初の被験者の組入日～ 最後の被験者の完了日)	2001年4月1日～2005年9月31日
試験のフェーズ	フェーズ3
試験の目的	閉経後骨粗鬆症に対する長期投与時の有効性および安全性を、プラセボを対照とした二重盲検無作為化並行群間比較法により検討する。
試験の方法	被験薬と対象薬 (プラセボ) は識別不能とし (盲検化)、被験者への割付け (無作為化) は、年齢 (●歳未満・●歳以上) 及び実施施設を要因とした動的割付けにて決定する。被験薬又は対象薬は 144 週間連日経口投与する。投与 24 週ごとに DXA 法により骨密度を、48 週ごとに脊椎 X 線像により椎体骨折を測定し、投与 12 週ごとに血液検査を行い有効性と安全性を評価する。
被験者数 (計画時・解析時)	計画時 : 300 症例 投与例数 : 300 症例 有効性解析例数 : 286 例

対象基準	<p>対象：原発性骨粗鬆症を有する閉経後女性</p> <p>選択基準：年齢 80 歳以下 最終月経が試験開始 2 年以上前</p> <p>除外基準：原発性骨粗鬆症以外の骨疾患を有する場合 骨代謝に影響を及ぼす薬剤を使用している場合</p>
被験薬、用量・投与方法、ロット番号	CD-123 100mg 錠、1 日 1 回 経口投与、Lot No. CD123-01
治療期間	<p>投与期間：144 週間</p> <p>投与後観察期間：24 週間</p>
対照薬、用量・投与方法、ロット番号	プラセボ錠、1 日 1 回 経口投与、Lot No. CD123-01P
エンドポイント	<p>有効性： 主要評価項目は非外傷性の椎体骨折の発生頻度とし..... 副次評価項目は骨密度の変化とし、判定基準は.....</p> <p>安全性： 有害事象発現率、副作用発現率を.....</p>
統計手法	<p>有効性：法による優越性検定（有意水準；両側 5%、検出力；80%）</p> <p>安全性： 発現率に対する χ^2 検定（有意水準；片側 5%）</p>

<p>要約・結論</p>	<p>有効性の要約：</p> <p>骨折頻度は、CD-123；〇%であり、プラセボ（△%）と比較して低頻度であったが、両者の間に統計的な有意差は認められなかった。</p> <p>骨密度の変化は、CD-123；+〇%であり、プラセボ（-△%）と比較し統計学的に有意な抑制が認められた。</p> <p>安全性の要約</p> <p>副作用発現率は、CD-123；〇%であり、プラセボ（△%）と比較し有意に多かったが、重篤例は□例であり、・・・</p> <p>結論：</p> <p>CD-123 投与群は、主要評価項目である椎体骨折発生頻度においてはプラセボに比較して差が認められなかったものの、副次的評価項目である骨密度においては・・・プラセボに比較して・・・な有効性を示し、安全性についても・・・であった。</p> <p>以上のことから、CD-123 は1日1回100mgの経口投与において、骨粗鬆症治療薬として・・・な薬剤と判断された。</p>
<p>本概要の作成日</p>	<p>2006年1月10日</p>

(平成18年1月20日作成)

日本語データフォーマット (JAPIC)

項	項目名	属性	桁数	必須
1	version	String	3	-
2	基本情報	-	-	-
3	管理 ID	String	12	-
4	JapicID	String	15	-
5	登録日	Date	-	-
6	関連情報	-	-	-
7	関連情報 ID	Integer	3	-
8	関連情報名称	String	30	-
9	関連情報番号 (値)	String	20	-
10	試験基本情報	-	-	-
11	試験の名称	String	1024	-
12	試験実施者	String	128	-
13	試験の種類	String	128	-
14	試験の概要	String	4000	-
15	試験詳細情報	-	-	-
16	試験薬剤名	String	1280	-
17	疾患名	String	1024	-
18	薬効名コード	String	3	-
19	薬効名	String	100	-
20	用法	String	1024	-
21	試験の目的	String	1024	-
22	試験のフェーズ	Integer	2	-
23	目標症例数	Integer	6	-
24	対象基準	String	10000	-
25	エンドポイント	String	1024	-
26	試験実施施設	String	256	-
27	予定試験期間	String	50	-
28	試験実施状況	Integer	2	-
29	試験実施地域	Integer	1	-
30	年齢下限	Integer	3	-
31	年齢上限	Integer	3	-
32	性別	Integer	1	-
33	リンク情報群	-	-	-
34	リンク情報	Integer	3	-
35	リンク先名称	String	128	-
36	リンク先 URL	String	256	-
37	リンク先説明	String	1024	-
38	問合せ情報群	-	-	-
39	問合せ情報	Integer	3	-
40	会社名・機関名	String	128	-
41	担当部署名	String	128	-
42	連絡先	String	128	-
43	その他情報	-	-	-
44	その他情報	String	4000	-

☆：JapicCTI必須項目。★：JapicCTI必須項目（非公開）
○：WHO/ICMJE項目（英語情報必須） *：複数入力可

分類	項目名	バイト長	説明		
基本情報	JapicCTI-No. ☆○		自動的に付与されます。		
試験の名称	試験の名称 ☆○	1024	科学的な試験の名称を入力してください。		
	簡易な試験の名称 ○	1024	どのような試験であるかある程度分かるような試験の名称を入力してください。		
	試験実施者 ☆○	128			
	共同開発者 ○	512*			
	試験の種類 ☆○	-	介入試験(薬剤)、介入試験(ワクチン)、非介入試験(観察的研究)を選択してください。		
	試験の概要 ☆	4000	試験の概要を入力してください。		
試験の内容	疾患名 ☆○	無制限	試験の対象となる疾患名(症状名)を具体的に記入してください。		
	薬剤 ☆○	試験薬剤名 ☆○	1024*	試験薬剤名(化学名、成分名、治験番号、商品名など)を入力してください。複数の薬剤がある場合には薬剤名を追加ボタンを押して欄を増やして入力してください。	
		試験薬剤名(INN) ☆○		上記薬剤名に一般名(INN)がある場合は記入してください。	
		薬効分類		対象疾患名に相当する薬効分類。JAPICの責任で入力します。	
		用法・用量 ☆○	1024*	用法・用量を入力してください。	
		対照薬剤名 ○	1024*	対照薬剤名を記入してください。	
		対照薬剤名(INN) ○		上記対照薬剤名に一般名(INN)がある場合は記入してください。	
		薬効分類		対象疾患名に相当する薬効分類。JAPICの責任で入力します。	
		対照薬用法・用量 ○	1024*		
		試験の目的 ☆	1024	試験の目的(治療、診断、予防など)を入力してください。	
		試験のフェーズ ☆○(if applicable)	-	該当するフェーズを選択してください。	
		試験のデザイン ○	1000	二重盲検群間比較など研究のタイプを入力してください。	
		目標症例数 ○	6	数字で入力してください。	
		適格基準 ○	適格基準 ☆○	無制限	主な適格基準を入力してください。
			年齢(下限) ○	3	年齢の範囲下限を数字で入力してください。
			年齢(上限) ○	3	年齢の範囲上限を数字で入力してください。
			性別 ☆○		男・女・両方のいずれかを選択してください。
		除外基準 ○	無制限	主な除外基準を入力してください。	
		主要な評価項目・方法 ○	評価項目 ○	8000*	主要エンドポイントを入力してください。
			評価方法 ○	*	
		副次的な評価項目・方法 ○	評価項目 ○	8000*	副次的エンドポイントを入力してください。
			評価方法 ○	*	
		試験実施施設	256	東京大学付属病院などを入力してください。	
	予定試験期間 ○	開始(年)	4	開始年月日～終了年月日を数字で入力してください。	
		開始(月)	2		
		開始(日)	2		
		終了(年)	4		
		終了(月)	2		
		終了(日)	2		
	試験の現状		試験実施中であるか終了したかを入力してください(終了の目安は治験終了届の提出の有無)。		
	被験者募集状況 ○	-	試験状況を選択してください。		
	試験実施地域 ○	1024	国内のみで試験を実施する場合「日本」、外国との共同試験の場合は「日本、韓国、中国など」のように入力してください。		
治験計画届出	治験計画届出 ☆	-	本項目は非公開情報です。有または無を選択してください。治験計画届出の無い臨床研究の場合：以下の「IRB等に関する事項」を入力してください。		
	治験届出番号 ☆	256	治験計画届出が有のときだけ必須		
IRB等に関する事項	IRB名 ☆	256*	本項目は非公開情報です。治験計画届出の無い場合のみ入力してください。		
	IRB委員長名 ☆	64			
	IRB委員長の現職 ☆	64			
	IRB委員名 ☆	64*			
	IRB委員の現職 ☆	64*			
ID番号	関連ID名称 ○	255*	関連ID番号入力時必須。他のシステムへの登録がある場合、そのシステムの名称とIDを入力してください。		
	関連ID番号 ○	50*	関連ID名称入力時必須		
関連情報	リンク名称	128*	名称、リンク先URL入力時必須。既存薬について添付文書、審査報告書、新薬承認情報集の三種の情報へのリンクを入力してください。		
	リンク先URL	256*	名称、リンク説明入力時必須		
	リンク説明	1024*			
問合せ先	会社名・機関名 ☆○	512*	登録した試験について的一般からの問合せに対応できるところを入力してください。		
	問合せ部署名 ☆○	512*			
	連絡先 ☆○	512*			
	会社名・機関名(Scientific) ○	512*	試験の科学的側面に関して問合せに対応できるところを入力してください。研究責任者の連絡先等。		
	問合せ部署名(Scientific) ○	512*			
	連絡先(Scientific) ○	512*			
その他	出資の出所 ○	1024*	資金の出所及び試験薬剤の出所(供給元、購入先)を入力してください。		
	研究費の名称 ○	1024*	研究費の名称を入力してください。		
	その他		情報提供するべき記述がある場合に利用してください。		
履歴情報	更新履歴 ☆○	-	登録申請日欄に入力いただいた日付が入ります。		

CTR in English	CTR in Japanese	ICDR in English	ICDR in Japanese
UMIN-CTR登録手順の説明	用語の説明 (簡易版)	F A Q	お問い合わせ

用語の説明 (簡易版)

フォームの種類

[基本情報](#)
[目的](#)
[試験デザイン](#)
[管理情報等](#)
[進捗・結果等](#)
[その他情報](#)

変更履歴

[※本ページの変更履歴](#)

用語の説明 (簡易版) の注意点等

表のフィールド名が赤字の項目：WHOおよびICMJEにより"Minimun data set"とされたデータ項目（『責任研究者』『試験問い合わせ窓口』には連絡先情報を含むべきと考えられるが、含めべき連絡先情報は明確にされていない。）

表のフィールド名が緑字の項目：ICMJEは"Study type"に含まれるべきとされたデータ項目を指定している。⇒ [『試験デザイン』の項を参照](#)

基本情報

分類	フィールド名	必須	公開	フィールド型	サイズ (Byte)	説明
試験名	Official scientific title of the study	必須	<input type="radio"/>	テキスト	1000	定義：正式な試験の題名 ノート：通常は、介入の名称、対象疾患、アウトカム、試験デザインに関する記述などが含まれます。 すでに倫理審査で承認を得ていたり、その他対外的な申請に用いた試験名がある場合、その試験名を正式なものとして、この欄に入力してください。 (必ずしも、上記の記述が含まれていなくても構いません。)
	試験名	必須	<input type="radio"/>	テキスト	1000	例：疾患ABCに対する〇〇療法と××療法の有効性と安全性に関するオープンラベル多施設 共同ランダム化並行群間比較試験
	Title of the study (Brief title)	必須	<input type="radio"/>	テキスト	255	定義：どのような試験であるかが、ある程度わかるような試験の略名 ノート：試験簡略名は、試験を検索した際の検索結果一覧での試験の表示に用います。「試験名」（正式な試験の題名）に用いられている言葉を一部省略したものでよいですし、思いつかない場合、試験名と同じでもよいですが「同上」とは入力できませんので、試験名と同じ内容で入力してください。将来的に、「試験名」の公開を一定期間留保するよう仕様変更する可能性がありますので、「試験名」と「試験簡略名」の両方が必要です。研究者の間で、英語の試験名の頭文字などを並べた略号が通用している場合、括弧などを
	試験簡略名	必須	<input type="radio"/>	テキスト	255	用いて付記するとよいです（下記例での（ABC試験））。しかし、略号だけでは、一般には通用しないことがありますので、 略号のみを試験簡略名とすることは避けてください。 例：(〇) 疾患ABCに対する〇〇療法と××療法の比較試験 (ABC試験) (×) ABC試験
試験実施地域	Region/ 試験実施地域	必須	<input type="radio"/>	チェックボックス	-	定義：試験実施の地域（国際的地域） 選択肢：日本、アジア(日本以外)、北米、南米、欧州、オセアニア ノート：複数選択可能です。実施地域により、試験登録のための言語が異なり、入力画面も異なります。入力画面の制御のために必要です。 日本が実施地域に含まれる場合：日本語と英語での登録が必要です。 (日本語と英語の入力欄が並んだ画面を用います。) 日本が実施地域に含まれない場合：英語で登録します。 (日本語の入力欄がなく、英語の入力欄のみからなる画面を用います。)

▲ [上に戻る](#)

目的

分類	フィールド名	必須	公開	フィールド型	サイズ (Byte)	説明
対象疾患	Condition	必須	○	テキスト	1000	定義：研究の対象とする疾患名、病態や状態 ノート：臨床薬理試験などで 健康な人に参加してもらう試験の場合、最終的にどのような疾患を持つ人や状態の人に適用を期待しているか(Target population) に基づいて記載してください。当該の試験で組み入れる、参加者の状態を記載するものではないことに注意してください。この場合、『 選択基準 』に「 健康な○○ 」を含めて記載してください。
	対象疾患名	必須	○	テキスト	1000	
	Classification by specialty/疾患区分1	必須	○	チェックボックス	-	定義：対象疾患の診療領域 選択肢例：循環器内科学、呼吸器外科学、小児科学 など ノート：対象疾患の分類に診療領域を利用します。試験を行う予定の診療科を基に選択するとよいでしょう。複数選択可能です。 健康食品を評価する臨床試験で選択に迷う場合、「該当せず」を選んでください。
	Classification by malignancy/疾患区分2	必須	○	選択	-	定義：対象疾患が悪性腫瘍であるか、またはがん悪性腫瘍外の疾患か 選択肢：悪性腫瘍、悪性腫瘍以外 ノート：主に、悪性腫瘍を対象とした試験の検索に利用します。臨床試験予定に悪性腫瘍を含む場合は、悪性腫瘍/Malignancyをご選択ください。
ゲノム情報	Genomic information/ゲノム情報の取扱い	必須	○	選択	-	定義：試験参加者のゲノム情報を入手または解析し、結果との関連性の考察などに用いるか否か。 選択肢：はい、いいえ
目的	Narrative objectives	必須	○	テキスト	2000	定義：試験を実施する目的 ノート：記述的な記載としてください。仮説やresearch questionでも結構です。
	目的1	必須	○	テキスト	2000	
	Basic objectives/目的2	必須	○	選択	-	定義：主要アウトカム評価項目により評価する最も基本的事項 選択肢：安全性、有効性、安全性・有効性、生物学的・臨床的同等性、生物学的利用性、薬物動態、薬力学、薬物動態・薬力学、その他 選択肢の定義： (安全性) 安全性の評価を目的とした試験 (有効性) 有効性の評価を目的とした試験 (安全性・有効性) 安全性と有効性の評価を目的とした試験 (生物学的・臨床的同等性) 既存の介入法との比較で、生物学的利用性、臨床的有効性や安全性が同等と推定されるかどうかを検討する試験 (生物学的利用性) 生体内での医薬品等の吸収の度合いを検討するために実施する試験。医薬品、ワクチン、遺伝子を用いた介入において成立する。 (薬物動態) 生体内での医薬品等の吸収、分布、代謝、排泄を検討するために実施する試験。医薬品、ワクチン、遺伝子を用いた介入において成立する。 (薬力学) 医薬品等の薬理作用に起因する効果や有害な作用などを検討するために実施する試験。医薬品、ワクチン、遺伝子を用いた介入において成立する。 (薬物動態・薬力学) 薬物動態と薬力学試験両方の目的をもった試験 (その他) 上記のいずれにも該当しない ノート：用量反応を確認する試験においては、設定している主要アウトカム評価項目が何かに基づき入力して下さい。有効性を示す主要アウトカム評価項目により用量反応性を推定するのであれば、有効性、血中濃度により用量反応性を推定するのであれば、薬物動態を選んで下さい。生物学的利用性、薬物動態、薬力学、薬物動態・薬力学を選択する場合、医薬品、ワクチン、遺伝子を評価する試験でなければなりません。
	Basic objectives - Others	目的2がその他の場合	○	テキスト	1000	
目的2 - その他詳細	目的2がその他の場合	○	テキスト	1000	定義：「目的2」が「その他」の場合の、内容	

試験の性質	Trial characteristics_1/ 試験の性質1	-	○	選択	-	定義：仮説の検証を目的とした試験か否か 選択肢：検証的、探索的 選択肢の定義： (検証的)すでに探索的試験などにより仮説が形成されており、その仮説を検証するために実施する試験 (探索的)検証的試験の実施の前に、仮説を形成するために実施する試験 ノート：研究グループの判断による分類で結構です。
	Trial characteristics_2/ 試験の性質2	-	○	選択	-	定義：試験の目的と実施状況に基づく分類 選択肢：説明的、実務的 選択肢の定義： (説明的)介入法の作用機序などを解明する目的で、実施条件をある程度厳しく設定して実施する試験 (実務的)実施条件をゆるく設定し、日常診療に近い状況で介入法を評価するために実施する試験 ノート：研究グループの判断による分類で結構です。
試験のフェーズ	Developmental phase/ 試験のフェーズ	-	○	選択	-	定義：医薬品あるいは治療法を開発する試験の場合、その開発段階 選択肢：第I相、第II相、第I・II相、第III相、第II・III相、第IV相、該当せず 選択肢の定義： (第I相)開発の最も初期の段階。通常は、有効性をみることを主たる目的としない。健康な志願者又は特定のタイプの患者で実施される。次に示す1つまたはその組み合わせの観点から行われることが多い。 a)初期の安全性および忍容性の推測 b)薬物動態 c)薬力学的な評価 d)初期の有効性の評価 (第II相)患者における介入の効果の探索を主要な目的とする段階。(医薬品・ワクチン・遺伝子の場合、第III相で用いる用量の決定) (第I・II相)第I相と第II相両方の性質を持つ試験。 (第III相)介入の利益を証明または確認することを主要な目的とする段階。 (第II・III相)第II相と第III相両方の性質を持つ試験。 (第IV相)医薬品についてのみ適用される。当該医薬品承認後に行われる市販後臨床試験。(該当せず)医薬品や治療法の開発を目的としておらず、かつ、フェーズの概念を持たない試験である。以上のいずれにも該当しない。 ノート：医薬品や治療法の開発以外でも、該当する「相」があれば選択してください。該当する「相」がなければ、「該当せず」を選択してください。
評価	Primary outcome	必須	○	テキスト	2000	定義：評価に用いる最も主要な指標 ノート：可能な限り、評価の時期の情報(例：投与開始から4週後など)も含めてください。また、原則として最も主要な評価項目1つのみを記入し、他の評価項目は「副次アウトカム評価項目」としてしてください。また、単に「安全性」「有効性」などと記入するのではなく、どのような測定によって安全性や有効性を評価しようとするのかを記入してください。
	主要アウトカム評価項目	必須	○	テキスト	2000	
	Key secondary outcomes	-	○	テキスト	2000	定義：評価に用いる具体的で副次的な指標 ノート：可能な限り、評価の時期の情報(例：投与開始から4、8、12週後など)も含めてください。
	副次アウトカム評価項目	-	○	テキスト	2000	

▲ [上に戻る](#)

試験デザイン

分類	フィールド名	必須	公開	フィールド型	サイズ(Byte)	説明
基本事項	Study type/ 試験の種類	必須	○	選択	-	定義：介入的試験か、観察的試験か 選択肢：介入、観察、その他・メタアナリシス等 選択肢の定義： (介入: Interventional Study) 各種の介入(医薬品、ワクチン、遺伝子、医療器具・機器、教育・心理・行動、手技)を評価する目的で、参加者に対して介入を行う試験。侵襲の有無、程度にかかわらず、研究参加者に対して評価対象である研究目的の処置が割り付けられる場合、介入となります。 (観察: Observational Study) 参加者に対して介入を行わず、特定の指標の変化などを記録する試験。指標とプロトコルで定める参加者の背景因子の関連を調べたり、ある疾患の自然な症状の推移を調べたりする試験。研究参加者以外に対しても通常診療の範囲内で実施されているような処置の評価を行う場合は、観察となります。
介入研究デザイン	(注意)以下の「介入研究デザイン」は、介入を伴う臨床試験に関する情報についてです。観察研究ではここには入力せず、「その他関連情報」の欄に自由文で詳細な情報を入力してください。					
	Basic design/ 基本デザイン	必須	○	選択	-	定義：最も基本的な試験デザイン 選択肢：並行群間比較、クロスオーバー試験、要因デザイン、単群、継続・拡大投与 選択肢の定義：

ザイン					<p>(並行群間比較) 参加者が、2つ以上の複数の群の内の1つに割付けられる試験。 (クロスオーバー試験) すべての参加者は、同一の2つ以上の複数の介入を受けるが、介入を受ける順序が異なる。介入を受ける順序の違いで複数の群を規定し、この内1つの群に参加者を割付ける試験。この場合、介入内容の記載がウォッシュアウト期間を含めたものが必要とされますのでご注意ください。</p> <p>(要因デザイン) 複数の介入の、異なる組み合わせを複数用いて、2つ以上の介入を同時に評価する試験。この場合、群数は各要因数の積になるべきです。ご注意ください。</p> <p>(単群) すべての参加者が同一の介入を受ける試験。</p> <p>(継続・拡大投与) 倫理的・救済的措置として、本試験の終了後も引き続き介入が実施されたり、本試験に参加できなかったが試験薬の投与を希望する患者に試験薬を投与するために実施される試験。こちらを選択される場合、「その他関連情報」の欄に本試験の情報を記載してください。</p>
	Randomization/ ランダム化	必須	○	選択	<p>定義：試験参加者に割り当てられる群が確率的要素により決定する、ランダム 割付を行うか否か 選択肢：ランダム化、非ランダム化 選択肢の定義： (ランダム化) 試験参加者に、確率的要素を取り入れて割り当てる群を決定する、ランダム割付を行う。 (非ランダム化) 参加者を各群にランダムに割り付けない。 ノート：「準ランダム化」試験も「ランダム化」試験としてください。 (「準ランダム化」試験の例：カルテ番号の末尾の数字等を用いて群を割り当てる) 単群で行う試験の場合は、「非ランダム化」試験としてください。</p>
	Randomization unit/ランダム化の 単位	-	○	選択	<p>定義：どのような単位でランダム化を行い割付けるか。つまり、個々の参加者単位で各群に割付けるか、ある特性をもった集団単位で割付けるか。 選択肢：個別、集団 選択肢の定義： (個別) 参加者個人単位で割り付ける (集団) ある特性をもった集団単位で割り付ける 例えば、施設をランダム化する、地域や家族ごとにランダム化する、など ノート：「ランダム化」試験の場合は、必ず記載してください。「非ランダム化」試験の場合は、記載は不要です。</p>
	Blinding/ ブラインド化	必須	○	選択	<p>定義：試験参加者、介入実施者および測定者が、試験参加者の割付けられている群を知りえているか否か。 選択肢：オープン、オープンだが測定者がブラインド化されている、試験参加者がブラインド化されている単盲検、介入実施者/測定者がブラインド化されている単盲検、二重盲検 選択肢の定義： (オープン) 試験参加者、介入実施者と主要アウトカム評価項目の測定者が 割り付けられた群を知っている。この場合、介入実施者と測定者は同一でも異なった人物でもよい。 (オープンだが測定者がブラインド化されている) 試験参加者と介入実施者が割り付けられた群を知っているが、主要アウトカム評価項目の測定者は、試験参加者の割付けられた群を知りえない。この場合、介入実施者と測定者は異なる人物である。 (試験参加者がブラインド化されている単盲検) 試験参加者のみ、割り付けられた群を知りえない。この場合、介入実施者と測定者は同一でも異なった人物でもよい。 (介入実施者・測定者がブラインド化されている単盲検) 試験参加者は自身が割り付けられた群を知っているが、介入実施者と測定者は、試験参加者の割付けられた群を知りえない。この場合、介入実施者と測定者は同一でも異なった人物でもよい。 (二重盲検) 試験参加者と主要アウトカム評価項目の測定者が、割り付けられた群を知りえない。介入実施者と主要アウトカム評価項目の測定者が異なる場合、介入実施者は知っているが、知り得なくてもどちらでもよい。 ノート：単群試験では、「オープン」を選択してください。</p>
	Control/ コントロール	必須	○	選択	<p>定義：比較対照の種類 選択肢：プラセボ/シャム対照、実薬/標準治療対照、用量対照、ヒストリカル、無治療対照、無対照、群内 選択肢の定義： (プラセボ/シャム対照) プラセボ投与やシャム (擬似的処置) を行った群を比較対照とする試験 (実薬/標準治療対照) 既に市販されている医薬品や標準的に実施されている介入方法を実施する群を比較対照とする試験 (用量対照) 互いに異なる用量を比較対照とする試験 (プラセボやシャムを含んでよい) (ヒストリカル) 同時に比較群を置くのではなく、過去の試験結果を比較対照とする試験 (無治療対照) 特定の試験治療をしない、あるいは日常診療の範囲内の治療しか行わない群を比較対照とする試験 (無対照) 対照をおかない試験</p>

					(群内) 同一群に複数の介入を順次行い、反応を比較する試験。同一患者に従来の検査法と新しい検査法を同時に実施し、検査性能を比較するような場合もこちらを選択してください。 ノート: 単群試験では、「ヒストリカル」または「無対照」または「群内」を選択してください。
Stratification/ 層別化	-	○	選択	-	定義: 予後因子となりえる施設以外の背景因子を層別化し、1つの層の中で群の例数の分布が均等になるように割付ける方法を採用しているか、否か。 選択肢: はい、いいえ ノート: 「ランダム化」試験の場合は、可能な限り記載してください。 「非ランダム化」試験の場合は、記載は不要です。 考慮する背景因子の数・種類は問いません。
Dynamic allocation/ 動的割付	-	○	選択	-	定義: 新しい試験参加者を割付ける際に、それまでに割付けられた群間の背景要因のバランスを反映させて、逐次、割付けられる群が決定される方法(動的割付)を採用しているか、否か。 選択肢: はい、いいえ ノート: 「ランダム化」試験の場合は、可能な限り記載する。 「非ランダム化」試験の場合は、記載は不要です。 動的割付に使用する背景因子の数・種類は問いません。 例: 動的割付が「はい」である代表的手法として、最小化法が挙げられます。
Institution consideration/ 試験実施施設の考慮	-	○	選択	-	定義: 割付において試験実施施設をどのように考慮しているか。 選択肢: 動的割付において施設を調整因子としている、施設をブロックとしている、施設を考慮していない 選択肢の定義: (動的割付の際に施設を調整因子としている) 割付の際に、試験実施施設を予後因子として用い、各施設の中で群の分布が均等に近くなるように割り付ける方法。 (施設をブロックと見なしている) 試験実施施設そのものをブロックと見なし、そのブロックの中で群の分布が均等になるように割り付ける方法。 (施設を考慮していない) 割付の際に試験実施施設を考慮していない。 ノート: 「ランダム化」試験の場合は、可能な限り記載してください。 「非ランダム化」試験の場合は、記載は不要です。
Blocking/ ブロック化	-	○	選択	-	定義: ある人数の「ブロック」を設定し、1つの「ブロック」の中で群の例数の分布が均等になるように割付ける方法を採用しているか、否か。 選択肢: はい、いいえ ノート: 「ランダム化」試験の場合は、可能な限り記載してください。「非ランダム化」試験の場合は、記載は不要です。 例: ブロック化が「はい」である代表的手法として、置換ブロック法が挙げられます。
Concealment/ 割付コードを知る方法	-	○	選択	-	定義: 割付コードを作成し、管理する方法として、どのような方法を採用しているか。介入実施者が割付け結果を予見できるか否かの指標。 選択肢: 中央登録、封筒法、準ランダム化、知る必要なし 選択肢の定義: (中央登録) 介入実施者が割付に関与せず、第三者的機関において集中的に登録を行っている。割付コードは、その第三者的機関からもたらされる。 (封筒法) 割付順番に従ってあらかじめ決定された群が記入された容器(封筒)を、介入実施者が順に開封することにより割り付ける。開封の順番は、介入実施者自身の変更しえる危険性がある。 (準ランダム化) カルテ番号や来院の順番など、準ランダム化により割付けを行っており、介入実施者は割付ける群を知りえる (知る必要がない) 介入実施者は、割付コードを知る必要がない。割付コードを知る必要のない、二重盲検試験、オープン試験、単群試験の場合に選択する。 ノート: 「ランダム化」試験の場合は、可能な限り記載してください。 「非ランダム化」試験の場合は、記載は不要です。

介入	(注意) 以下の「介入」は、介入を伴う臨床試験に関する情報についてです。観察研究では入力しないでください。					
	No. of arms/ 群数	必須	○	数値	1	定義: 対照群も含めた群の数
	Purpose of intervention/ 介入の目的	必須	○	選択	-	定義: 介入の目的 選択肢: 治療・ケア、予防・検診・検査、診断、教育・カウンセリング・トレーニング 選択肢の定義: (治療・ケア) 医療行為を伴う積極的治療(医薬品、機器、ケア(介護・看護・リハビリテーション)、手技など)を評価する試験 (予防・検診・検査) 予防を目的とした介入(検診や検査を含む)を評価する試験 (診断) 診断を目的とした介入を評価する試験 (教育・カウンセリング・トレーニング) 医療行為を伴わない介入(教育やトレーニングなど)を評価する試験
Type of	必	○	チェック	-	定義: 介入の種類	

intervention/ 介入の種類	須		ボックス		<p>選択肢：医薬品、ワクチン、遺伝子、食品、医療器具・機器、行動・習慣、手技、その他</p> <p>選択肢の種類：</p> <p>(医薬品) 医薬品・漢方薬などの投与による介入 (ワクチン) ワクチンによる予防的介入 (遺伝子) 組換えDNAを含む遺伝子導入を伴う介入 (食品) 食品の摂取による介入 (医療器具・機器) 医療機器・器具による介入 (行動・習慣) 行動や習慣に対する介入 (手技) 手術・臓器移植・細胞移植・放射線治療・鍼灸・介護・看護・リハビリテーション (その他) 化粧品等</p>
Interventions/ Control_1	必須	○	テキスト	2000	<p>定義：介入群または対照群の内容の詳細。 ノート：「群数」に記載した数の内容の記載が必要です。 以下の点を参考に、可能な限り詳しく記載してください（特に、長期間にわたる投薬や機器使用の介入の場合、具体的な期間は必ず含めてください）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・個々の被験者に対する介入の期間 ・量(投与量や線量など) ・回数・頻度 など。 <p><u>医薬品を評価する臨床試験の場合、医薬品の名称や治験薬コードも含んだ記載としてください。</u> また、要因デザインやクロスオーバー試験の場合、各介入の種類を説明するものではないことを注意してください。 [要因デザイン] 例えば、要因Aと要因Bの2要因の要因デザインの試験は4群で構成され、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・介入1：要因A（-）、要因B（-） ・介入2：要因A（+）、要因B（-） ・介入3：要因A（-）、要因B（+） ・介入4：要因A（+）、要因B（+） <p>[クロスオーバー試験] 例えば、処置Aと処置Bによるクロスオーバー試験は、2群で構成されますが、処置Aと処置Bを受ける 順序の違いで群が定義されるので、受ける処置の順序も含んだ記載としてください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・介入1：処置A⇒（ウォッシュアウト期間）⇒処置B ・介入2：処置B⇒（ウォッシュアウト期間）⇒処置A <p>となるのが一般的です。</p> <p>また、「介入」は患者の背景情報ではないので、「健常群」「患者群」のような被験者特性はこちらには記載しないでください。例えば、同一の検査を健常群と患者群に実施して、その結果を比較するような場合には、介入としては1種類ですので、単群試験、「介入」としては検査の具体的な内容、「コントロール」は「群内」としてご登録ください。</p>
介入1	必須	○	テキスト	2000	
Interventions/ Control_2	(群数に依存)	○	テキスト	2000	同上
介入2	(群数に依存)	○	テキスト	2000	
Interventions/ Control_3	(群数に依存)	○	テキスト	2000	同上
介入3	(群数に依存)	○	テキスト	2000	
Interventions/ Control_4	(群数に依存)	○	テキスト	2000	同上
介入4	(群数に依存)	○	テキスト	2000	

		依存)				
	Interventions/ Control_5	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	同上
	介入5	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	
	Interventions/ Control_6	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	同上
	介入6	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	
	Interventions/ Control_7	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	同上
	介入7	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	
	Interventions/ Control_8	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	同上
	介入8	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	
	Interventions/ Control_9	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	同上
	介入9	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	
	Interventions/ Control_10	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	同上
	介入10	(群 数に 依存)	<input type="radio"/>	テキスト	2000	
適 格 性	Age-lower limit/ 年齢 (下限)	必 須	<input type="radio"/>	数値型	3	定義：参加者として適格とする年齢の下限 ノート：下限がない場合は、数値は空欄とし、年齢（下限）単位の入力欄に「適用なし」を入力してください。
	Age-lower limit 必	<input type="radio"/>		選択	-	定義：参加者として適格とする年齢の下限の単位

unit/ 年齢(下限) 単位	須				選択肢: 歳、ヶ月、週、日、適用なし ノート: 年齢(上限)の単位と同じにしてください。下限がない場合は、数値、年齢(下限)限界記号は空欄とし、年齢(下限)単位の入力欄に「適用なし」を入力してください。
Age-lower limit symbol/ 年齢(下限)限界記号	必須	○	選択	-	定義: 参加者として適格とする年齢の下限の限界記号 選択肢: 以上、より上 ノート: 下限がない場合は、空欄としてください。
Age-upper limit/ 年齢(上限)	必須	○	数値	3	定義: 参加者として適格とする年齢の上限 ノート: 年齢(下限)の単位と同じにしてください。 上限がない場合は、数値は空欄とし、年齢(上限)単位の入力欄に「適用なし」を入力してください。
Age-upper limit unit/ 年齢(上限)単位	必須	○	選択	-	定義: 参加者として適格とする年齢の下限の単位 選択肢: 歳、ヶ月、週、日、適用なし ノート: 上限がない場合は、数値、年齢(上限)限界記号は空欄とし、年齢(上限)単位の入力欄に「適用なし」を入力してください。
Age-upper limit symbol/ 年齢(上限)限界記号	必須	○	選択	-	定義: 参加者として適格とする年齢の上限の限界記号 選択肢: 以下、未満 ノート: 上限がない場合は、空欄としてください。
Gender/性別	必須	○	選択	-	定義: 参加者として適格とする性別 選択肢: 男、女、男女両方
Key inclusion criteria	必須	○	テキスト	2000	定義: 参加者として適格とする主な基準 ノート: 年齢、性別を含んで記載しても結構です。ただし、その際は、既に上の欄で入力している内容と一致していることを確認して下さい。 臨床薬理試験などで健康な人に参加してもらう試験の場合、「健康な○○」といった記載は、『対象疾患』ではなく、こちらに入力してください。
選択基準	必須	○	テキスト	2000	
Key exclusion criteria	必須	○	テキスト	2000	定義: 参加者として不適格であるとする主な基準
除外基準	必須	○	テキスト	2000	
目標参加者数	必須	○	数値	6	定義: 本試験に組み入れる予定の参加者数

▲ [上に戻る](#)

管理情報等

分類	フィールド名	必須	公開	フィールド型	サイズ(Byte)	説明
責任研究者	Name of lead principal investigator	必須	○	テキスト	100	定義: 本試験の科学的側面に対して責任を有する方の氏名 ノート: 多施設共同研究の場合には、リーダーとなる研究者の氏名です。 同格者が2名の場合は併記してご記入ください。 記載順を日本語はあいうえお順、英語はアルファベット順にお願い致します。
	責任研究者名	必須	○	テキスト	100	
所属組織	Organization	必須	○	テキスト	200	定義: 本試験の科学的側面に対して責任を有する研究者の所属組織
	所属組織	必須	○	テキスト	200	
所属部署	Division name	必須	○	テキスト	200	定義: 本試験の科学的側面に対して責任を有する研究者の所属部署名
	所属部署	必須	○	テキスト	200	
住所	Address	必須	○	テキスト	200	定義: 本試験の科学的側面に対して責任を有する研究者の所属組織の住所
	住所	必須	○	テキスト	200	
	TEL/電話	必須	○	テキスト	50	定義: 本試験の科学的側面に対して責任を有する研究者の所属組織の電話番号 ノート: 0x-xxxx-xxxxや0xxx-xx-xxxxのように「(ゼロつきの地域番号) + (番号)」の形式に従って入力してください。

					外線番号の直後に（スペースを含まずに）、(ext.xxxxx)を追加することにより、内線番号を示すことができます。	
	E-mail	必須	○	テキスト	100	定義：本試験情報の責任研究者の所属組織の電子メールアドレス
試験問い合わせ窓口	Name of contact person	必須	○	テキスト	100	定義：本試験情報が公開された場合、一般からの問い合わせ窓口となる組織の担当者の方の氏名
	担当者名	必須	○	テキスト	100	
	Organization	必須	○	テキスト	100	定義：本試験情報が公開された場合、一般からの問い合わせ窓口となる組織の名称
	組織名	必須	○	テキスト	100	
	Division name	必須	○	テキスト	100	定義：本試験情報が公開された場合、一般からの問い合わせ窓口となる組織の部署名
	部署名	必須	○	テキスト	100	
	Address	必須	○	テキスト	100	定義：本試験情報が公開された場合、一般からの問い合わせ窓口となる部署の住所 ノート：問い合わせを受け付けたり、情報を公開できる手段。
	住所	必須	○	テキスト	100	
	TEL/電話	必須	○	テキスト	50	定義：本試験情報が公開された場合、一般からの問い合わせ窓口となる部署の電話番号 ノート：問い合わせを受け付けたり、情報を公開できる手段。0x-xxxx-xxxxや0xxx-xx-xxxxのように「（ゼロつきの地域番号）+（番号）」の形式に従って入力してください。 外線番号の直後に（スペースを含まずに）、(ext.xxxxx)を追加することにより、内線番号を示すことができます。
	Homepage URL/ 試験のホームページURL	-	○	テキスト	100	定義：本試験情報が公開された場合、試験に関する情報を提供できるURL ノート：問い合わせを受け付けたり、情報を公開できる手段。
E-mail	必須	○	テキスト	100	定義：本試験情報が公開された場合、一般からの問い合わせ窓口となる電子メールアドレス ノート：問い合わせを受け付けたり、情報を公開できる手段。	
情報送信組織	Name of person sending information	必須	×	テキスト	100	定義：情報送信組織とは、試験情報を実際に登録する組織を設定するように想定しております。たとえば、臨床試験実施責任組織、責任研究者、委託先（公益法人、企業、等）を設定できます。 本試験情報を送信した方の氏名 ノート：UMINセンターから連絡を取る可能性がありますので、確実に連絡をとれるように記入をお願いします。
	送信者名	必須	×	テキスト	100	
	Organization	必須	×	テキスト	200	定義：本試験情報を送信した方の所属組織名
	情報送信組織	必須	×	テキスト	200	
	Division name	必須	×	テキスト	200	定義：本試験情報を送信した方の所属部署
	所属部署	必須	×	テキスト	200	
	Address	必須	×	テキスト	200	定義：本試験情報を送信した方の所属組織の住所
	住所	必須	×	テキスト	200	
	TEL/電話	必須	×	テキスト	50	定義：本試験情報を送信した方の所属組織の電話番号 ノート：0x-xxxx-xxxxや0xxx-xx-xxxxのように「（ゼロつきの地域番号）+（番号）」の形式に従って入力してください。 外線番号の直後に（スペースを含まずに）、(ext.xxxxx)を追加することにより、内線番号を示すことができます。
E-mail	必須	×	テキスト	100	定義：本試験情報を送信した方の電子メールアドレス	
試験実施	Name of primary sponsor	必須	○	テキスト	200	定義：試験の計画、解析と結果公表、研究費調達を含めた実施のための運営管理に対して責任を持つ組織 ノート：研究費提供の概念とは別です。 <u>どの臨床試験においても「なし」はあり得ません。</u>
	実施責任組織	必	○	テキスト	200	

施 責 任 組 織		須			例： - 医薬品や医療機器の臨床開発段階の試験⇒治験依頼者である企業名 - その他の臨床試験（医師主導治験、科研費を受けて実施する臨床試験、 科研費以外で各種団体から助成金を受けて実施する臨床試験 自主的臨床試験な ど） ⇒試験実施計画書の作成や、実施のための運営管理などを中心的に行っている研 究グループ（特定の病院の医局でも可）など		
	研究費提供組織	Funding source	必須	○	テキスト	200	定義：研究費を支給している、最も主要な組織（1組織）。 ノート：支給の形態は契約、助成、寄付などを問いません。 また、試験の説明会等の会場費負担・交通費支給、症例登録施設への研究協 力費支払や 金銭に限らず現物提供 等を行っている組織も相当します。 原則として、研究費の提供の割合が最も高い組織が相当します。 複数から提供を受けている場合、「その他の研究費提供組織」に提供割合が 2位以下の 組織を記載してください。 どこからも助成をうけないで実施する臨床試験では、「なし」「None」と してください。
		研究費提供組織	必須	○	テキスト	200	例： - 医薬品や医療機器の臨床開発段階の治験⇒治験依頼者である企業名 - 科研費を受けて実施する臨床試験⇒科研費を支給している省庁 （研究班やプロジェクトの名称の入力は不要です） - 科研費以外で各種団体から助成金や寄付を受けて実施する臨床試験 ⇒助成、寄付している団体
	Category of Org./ 組織の区分	必須	○	選択	-	定義：研究費提供組織の区分。 選択肢：厚生労働省、文部科学省、農林水産省、財団等、営利企業、自己調達 ノート：文部科学省には学術振興会を含みます。 「財団等」には、NPO、一般社団法人も含まれます。 どこからも研究費提供を受けていない場合、自己調達としてください。	
	Nation of funding	-	○	テキスト	100	定義：研究費を提供している組織の存在している国	
研究費抛出国	-	○	テキスト	100			
そ の 他 の 関 連 組 織	Co-sponsor	-	○	テキスト	4000	定義：試験実施責任組織と研究費提供組織以外の組織で、共同研究などで試験の実施 に関係している組織。 ノート：一般的には、試験実施施設であるというだけでは、共同実施組織に相当しま せん。なければ記載は不要です。複数ある場合は、箇条書きにしてくださ い。	
	共同実施組織	-	○	テキスト	4000	例： - 医師主導治験において医薬品などの提供を受けている場合、提供元の企業	
	Name of secondary funder	-	○	テキスト	200	定義：試験実施責任組織と研究費提供組織以外の組織で、研究費、被験薬などの 試験 関連資材等を提供している組織。複数ある場合は、箇条書きにしてください。 ノート：なければ記載は不要です。	
	その他の研究費提供 組織	-	○	テキスト	200	例： - 医師主導治験において医薬品などの提供を受けている場合、提供元の企業	
IRB 等 連 絡 先	Research ethics review/ 倫理委員会による審 査・承認	必須	×	選択	-	定義：臨床試験の実施について倫理委員会からの承認の有無を明記する ノート：倫理委員会を複数保有している臨床試験は全ての倫理委員会から承認を得て から（はい/YES）を選択ください。	
	Post marketing survey by drug manufacture etc., specified by Japanese law./ 日本の法規に定める 医薬品製造業者等 による医薬品の市販後 調査への該当	必須	×	選択	-	ノート： ◆IRBの「組織名」「住所」「電話」「Email」が必須となる選択肢 ・該当なし ・市販後臨床試験 ◆IRBの「組織名」「住所」「電話」「Email」が任意となる選択肢 ・市販後使用成績調査 ・市販後特定使用成績調査	
	Organization1/ 組織名1	必須	×	テキスト	200	定義：試験進捗などをUMINセンターから問い合わせの際の、主要なIRBの設置されて いる組織名 ノート：最低1組織、最高3組織について、住所、電話番号、電子メールアドレスとも 記載してください。 通常、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針等で規定されている 審査 委員会であれば問題ありません。 治験についてはGCP上で規定しているIRBである必要があります。 試験実施施設のIRBやCentral IRBから指定するのが一般的と思われます。 営利企業の実施する試験の場合、自社の倫理委員会はGCP上のIRBではあり ませんので、ご注意ください。 実施責任組織の所属する機関のIRBを指定する場合、実施責任組織と 独立で あることがわかる名称として記載してください。 例：○○大学倫理審査委員会	

	Address1/住所1	必須	×	テキスト	200	定義：試験進捗などをUMINセンターから問い合わせる際の、主要なIRBの設置されている組織の住所
	TEL1/電話1	必須	×	テキスト	50	定義：試験進捗などをUMINセンターから問い合わせる際の、主要なIRBの電話番号：0x-xxxx-xxxxや0xxx-xx-xxxxのように「(ゼロつきの地域番号) + (番号)」の形式に従って入力してください。 外線番号の直後に(スペースを含まずに)、(ext.xxxxx)を追加することにより、内線番号を示すことができます。
	E-mail1	必須	×	テキスト	100	定義：試験進捗などをUMINセンターから問い合わせる際の、主要なIRBに連絡をとることができる電子メールアドレス ノート：試験進捗などの問い合わせは、情報送信者にも「cc」として連絡が入るようにするので、可能な限り IRBに直接連絡がとれるアドレス (IRBとしての代表アドレスや、委員の方のアドレス)を記載してください。
	Organization2/組織名2	-	×	テキスト	200	同上
	Address2/住所2	-	×	テキスト	200	同上
	TEL2/電話2	-	×	テキスト	50	同上
	E-mail2	-	×	テキスト	100	同上
	Organization3/組織名3	-	×	テキスト	200	同上
	Address3/住所3	-	×	テキスト	200	同上
	TEL3/電話3	-	×	テキスト	50	同上
	E-mail3	-	×	テキスト	100	同上
審査・承認	Research ethics review/ 倫理委員会による審査・承認	入力不要	○	-	-	定義：倫理委員会により、臨床試験が審査され承認されたものであるか否か。 ノート：「IRB連絡先」に入力されたデータにより自動判別します。少なくとも1箇所の組織について有効なデータが入力されていた場合、「はい/Yes」が表示されます。
試験ID	Secondary Study IDs/ 他の機関から発行された試験ID	必須	○	選択	-	定義：他の登録機関に試験を登録し、IDの発行を受けているか否か。 選択肢：はい、いいえ
	Secondary Study ID_1/ 試験ID1	(ID「あり」の場合必須)	○	テキスト	50	定義：他の登録機関からIDを発行されている場合のID。 ノート：「国際的機関から発行されたIDの有無」が「無」の場合は、記入不要です。
	Org. issuing secondary Study ID_1	(ID「あり」の場合必須)	○	テキスト	200	定義：他の機関からIDを発行されている場合のID発行機関。 ノート：「国際的機関から発行されたIDの有無」が「無」の場合は、記入不要です。
	ID発行機関1	(ID「あり」の場合必須)	○	テキスト	200	定義：他の機関からIDを発行されている場合のID発行機関。 ノート：「他の機関から発行されたIDの有無」が「無」の場合は、記入不要です。
	Secondary Study ID_2/ 試験ID2	-	○	テキスト	50	定義：他の登録機関からIDを発行されている場合のID。 ノート：「他の機関から発行されたIDの有無」が「無」の場合は、記入不要です。
	Org. issuing secondary Study ID_2	-	○	テキスト	200	定義：他の機関からIDを発行されている場合のID発行機関。 ノート：「他の機関から発行されたIDの有無」が「無」の場合は、記入不要です。
	ID発行機関2	-	○	テキスト	200	定義：他の機関からIDを発行されている場合のID発行機関。 ノート：「他の機関から発行されたIDの有無」が「無」の場合は、記入不要です。
	Unique trial number/ 試験識別番号	-	○	テキスト	50	(暫定) 定義：WHOから臨床試験に対して発行される国際的に一意なID番号。
IND to MHLW/治	-	○	テキスト	50	定義：日本で実施しており、日本の厚生労働省に「治験届」を提出している場合の、	

	験届初回届					初回届出年月日と届出回数
試験実施施設	Institutions/ 試験実施施設名称	-	○	テキスト	2000	定義：本試験を実施する予定施設名称と所在地道府県 例：○○大学病院（東京都）、△△病院（愛知県）、××医院（大阪府）
本登録希望日	Date of disclosure of the study information/ 試験情報の本登録希望日(=公開日)	必須	(注)× ↓ ○	日付	-	定義：登録した臨床試験の存在および情報を一般に公開する日付 ノート：試験の結果を含めた"すべての情報"を公開する希望日ではありません。 UMIN-CTRでは、まず試験の存在を公開し、この時点の情報をベースに、情報の変更、試験進捗の推移や結果を反映していくことを想定しています。 これから実施する試験の場合、登録作業の当日や、参加者の登録・組み入れ開始 予定日、すでに開始したり終了したりしている試験の場合、登録作業の当日を 設定するのが一般的です。 必ず、 登録作業の当日かそれ以降の日付 である必要があります。 また、 本登録希望日(=公開日)に達した日付以降（試験が公開された場合）、本登録希望日は変更できません。 (注)：試験の公開前は×（非公開）、試験の公開後は○（公開）

▲ [上に戻る](#)

進捗・結果等

分類	フィールド名	必須	公開	フィールド型	サイズ(Byte)	説明
試験進捗状況	Recruitment status/ 試験進捗状況	必須	○	選択	-	定義：参加者登録や試験の進行状況 選択肢：開始前、一般募集中、限定募集中、参加者募集中断、参加者募集終了-試験継続中、主たる結果の公表済み、試験中止、試験終了 ノート：一般募集中は（参加医療機関受診により、基準を満たせば被験者となれる） 限定募集中は（参加医療機関受診中の患者が、基準を満たす場合に被験者になれる） ※旧選択肢の[参加者募集中/Recruiting]を選択されていた場合には、再選択が必要。再選択されるまでは、[参加者募集中]が表示される。 試験終了について、 1.プロトコルに試験終了時点をいつにするか記載があればその時点とする。 2.プロトコルに試験終了時点について記載が無ければ、UMIN CTRとしては試験終了時点を下記と規定する。 2-1.単施設臨床試験の場合データ固定後、IRBに試験終了報告がなされた日 2-2.多施設臨床試験の場合試験中央事務局がデータ固定後に全施設でIRBに試験終了報告がなされたことを確認後 試験終了宣言した日（各施設の試験終了日は異なるため）
	Date of protocol fixation/ プロトコル確定日	必須	○	日付	-	定義：プロトコルが確定した日付。
	Anticipated trial start date/ 登録・組み入れ開始(予定)日	必須	○	日付	-	定義：最初の参加者の登録・組み入れ開始予定日。最初の参加者が登録された後は、実際に最初の組み入れが行われた日付。 ノート：試験の登録時は、予定の日付を記載し、実際に登録が行われた後、必要に応じてデータを更新してください。
	Last follow-up date/ フォロー終了(予定)日	-	○	日付	-	定義：最後の参加者の最終観察予定日。最後の参加者の観察が終了した後は、実際に観察が終了した日付。 ノート：試験の登録時は、予定の日付を記載し、実際に観察が終了した後、必要に応じてデータを更新してください。
	Date of closure to data entry/ 入力終了(予定)日	-	○	日付	-	定義：試験データの入力終了予定日。データ入力終了した後は、実際に最後の入力を実施された日付。 ノート：試験の登録時は空欄でもかまいませんが、試験の進捗状況が「試験中止」「試験終了」になった段階では記載が必要です。また、実際に入力が終了した後、必要に応じてデータを更新してください。
	Date trial data considered complete/ 試験終了データ固定(予定)日	-	○	日付	-	定義：試験データの固定予定日。データが確定した後は、実際にデータが確定した日付。 ノート：試験の登録時は空欄でもかまいませんが、試験の進捗状況が「試験中止」「試験終了」になった段階では記載が必要です。また、実際にデータ固定した後、必要に応じてデータを更新してください。
	Date analysis concluded/ 解析終了(予定)日	-	○	日付	-	定義：解析が終了し、結論を得る予定日。解析が終了した後は、実際に解析が終了した日付。 ノート：試験の登録時は空欄でもかまいませんが、試験の進捗状況が「試験中止」「試験終了」になった段階では記載が必要です。また、実際に解析が終了した後、必要に応じてデータを更新してください。
関	URL releasing	-	○	テキスト	100	定義：プロトコルが一般に公開され、閲覧できるURL。

連 情 報	protocol/ プロトコル掲載URL					ノート：この欄では、「http://」で始まる文字列を受け付けます。閲覧画面では、URLをクリックすることにより直接当該ページに移動することができます。一般に公開されていない場合は、入力しないで下さい。また、商業的広告を主な目的とするサイトは入力しないで下さい。
	Publication of results/ 試験結果の公開状況	必須	○	選択	-	定義：本試験の結果の公開状況 選択肢：未公表、公表されている ノート：結果の公開先の種類（論文、学会発表、HPへの掲載 など）は問いません。
	URL releasing results/ 結果掲載URL	-	○	テキスト	100	定義：結果が一般に公開され、閲覧できるURL。 ノート：結果の公開先の種類（論文、学会発表、HPへの掲載 など）は問いません。 この欄では、「http://」で始まる文字列を受け付けます。閲覧画面では、URLをクリックすることにより直接当該ページに移動することができます。
	Results	-	○	テキスト	2000	定義：主要な結果の記述 ノート：試験実施者の判断で自由に記述してください。なお、学会発表をされている場合は、発表した大会名を記載することをお勧めします。
	主な結果	-	○	テキスト	2000	
	Other related information	-	○	テキスト	2000	定義：関連する情報を自由に記載できる欄。 ノート：入力欄が設定されておらず、入力できていないが、重要な情報がある場合には、入力をお願いします。「継続・拡大投与」試験の場合は、こちらに本試験の情報(UMIN試験IDなど)をご記載ください。観察研究の場合は、この欄に研究デザイン（コホート研究、症例対照研究など）、対象者の募集方法（XX年XX月-XX月に当施設を受診した患者で選択基準に合致した全員、など）、測定する項目等を可能な範囲でご記載ください。とくに、対象者の募集方法、募集を行った期間については観察研究では重要になりますので、できるだけご記載ください。
	その他関連情報	-		テキスト	2000	

▲ [上に戻る](#)

その他情報

分類	フィールド名	必須	公開	フィールド ド型	サイズ (Byte)	説明
デ ー タ 管 理 用 情 報	Receipt No./ 受付番号	入力不要 (自動発番)	×	テキスト	2000	定義：試験実施地域、試験簡略名、試験名を送信した後に割り当てられる番号。自動的に発行される。
	Secondary ID (Unique ID issued by UMIN)/ UMIN試験ID	入力不要 (自動発番)	○	テキスト	20	定義：UMINから発行する試験に対する正式なID。自動的に発行される。
	Status/状態	入力不要	×	-	-	定義：試験の登録の状態（ステータス）を示す。入力中または登録済。
	Applicant for provisional registration/ 初回申請者	入力不要	×	-	-	定義：当該の試験情報を最初に送信した方のUMIN ID（氏名）
	Date of provisional registration/ 初回申請日	入力不要	×	日付	-	定義：最初に臨床試験情報を登録申請した日付
	Date of registration/ 仮登録日	入力不要	○	日付	-	定義：UMIN試験IDが発行された日付。
	Applicant for registration/ 初回申請者	入力不要	×	-	-	定義：当該の試験情報を登録処理（最終確認作業後に送信）した方のUMIN ID（氏名）
	Person last updated/ 更新者	入力	×	テキスト	10	定義：既に受付番号またはUMIN試験IDが発行された試験のデータ内容を更新した者の氏名

更新者	不要				
Date of last update/ 最終情報更新日	入力不要	○	日付	-	定義：既に受付番号またはUMIN試験IDが発行された試験のデータ内容を更新した日付
UMIN ID of person who is permitted to ammend the information/ 更新許可者UMIN ID	-	×	テキスト	10	定義：受付番号またはUMIN試験IDが発行された試験のデータ内容を更新することを許可する者のUMIN ID ノート：最高3名まで設定できます。

▲ [上に戻る](#)

UMINご案内

UMIN ホーム
UMIN サービス一覧
UMIN 概要
UMIN ID取得等

UMIN電子メール サービス
UMINメール転送設定
UMIN Web メール (umin.ac.jp)
UMIN Web メール (umin.org)

CTR in English
CTR in Japanese
用語の説明 (簡易版)
F A Q

UMIN Infrastructure for Academic Activities
University hospital Medical Information Network

大学病院医療情報ネットワーク

Copyright c 2013- University hospital Medical Information Network (UMIN) Center

日本語データフォーマット (UMIN)

項	項目名	属性	桁数	必須
1	試験 ID	String	-	○
2	公開日	String	-	○
3	副次試験 ID1	String	50	-
4	副次試験 ID2	String	50	-
5	研究費提供組織	String	400	-
6	実施責任組織	String	400	-
7	共同実施組織	String	400	-
8	試験問い合わせ窓口住所	String	200	-
9	試験問い合わせ窓口電話	String	100	-
10	試験問い合わせ窓口ホームページ URL	String	200	-
11	試験問い合わせ窓口 E-mail	String	200	-
12	責任研究者氏名	String	200	-
13	責任研究者所属組織	String	400	-
14	席入研究者所属部署	String	400	-
15	責任研究者所属組織部署の住所	String	400	-
16	責任研究者電話	String	100	-
17	試験簡略名	String	2000	-
18	試験名	String	2000	○
19	試験実施地域	String	-	-
20	対象疾患	String	2000	-
21	介入 1	String	4000	-
22	介入 2	String	4000	-
23	介入 3	String	4000	-
24	介入 4	String	4000	-
25	介入 5	String	4000	-
26	介入 6	String	4000	-
27	介入 7	String	4000	-
28	介入 8	String	4000	-
29	介入 9	String	4000	-
30	介入 1 0	String	4000	-
31	選択基準	String	4000	-
32	除外基準	String	4000	-
33	試験デザイン基本デザイン	String	-	-
34	試験デザインランダム化	String	-	-
35	登録・組み入れ開始日	String	-	-
36	目標参加者数	Integer	-	-
37	試験進捗状況	String	-	-
38	主要アウトカム評価項目	String	4000	-
39	副次アウトカム評価項目	String	4000	-
40	年齢下限	Integer	-	-
41	年齢下限単位	String	-	-
42	年齢下限限界記号	String	-	-
43	年齢上限	Integer	-	-
44	年齢上限単位	String	-	-

45	年齢上限限界記号	String	-	-
46	対象患者性別	String	-	-
47	実施都道府県	String	-	-
48	受付 ID	String	-	○

入力推奨項目:治験促進センターが inputs を推奨している項目です。
WHO 送付項目:該当項目の英語情報はWHOのシステムにも反映されます。

○:入力項目
—:非入力項目

大項目	小項目	入力推奨項目	WHO送付項目	介入試験(対照介入あり)			介入試験(対照介入なし)	観察試験
				ランダム化を行う場合	ランダム化を行わない場合	対照介入が「無治療」の場合		
1. 試験名	1. 正式試験名	※	※	○	○	○	○	○
	2. 一般向け試験名	※	※	○	○	○	○	○
	3. 簡略標題	※	※	○	○	○	○	○
2. 試験概要	1. 概要	※		○	○	○	○	○
	2. 目的			○	○	○	○	○
4. 試験デザイン	1. 試験デザイン	※	※	○	○	○	○	○
	2. 群数			○	○	○	○	○
	3. 対照の種類	※	※	○	○	○「無治療」を選択	○「無対照(対照なし)」を選択	○「無対照(対照なし)」を選択
	4. 盲検の方法	※	※	○	○	○	○「オープン」を選択	○「オープン」を選択
	5. ランダム化	※	※	○「なし」以外を選択	○「なし」を選択	○	○「なし」を選択	○「なし」を選択
	6. ランダム化の単位		※	○	○「非該当」を選択	○	○「非該当」を選択	○「非該当」を選択
	7. 層別化			○	○「なし」を選択	○	○「なし」を選択	○「なし」を選択
	8. 動的割付け			○	○「なし」を選択	○	○「なし」を選択	○「なし」を選択
	9. ブロック化			○	○「なし」を選択	○	○「なし」を選択	○「なし」を選択
	10. 割付け層別化の方法	※		○	○「非該当」を選択	○	○「非該当」を選択	○「非該当」を選択
6. 試験の種類	1. 試験フェーズ	※		○	○	○	○	○
	1. 試験の性質	※	※	○「介入試験」を選択	○「介入試験」を選択	○「介入試験」を選択	○「介入試験」を選択	○「観察試験」を選択
	2. 目的による試験の種類	※	※	○	○	○	○	○
7. 対象疾患等	1. 対象とする適応症または標的	※	※	○	○	○	○	○
	2. 開発の経緯			○	○	○	○	○
	3. がん領域を含む			○	○	○	○	○
	4. 対象疾患領域			○	○	○	○	○
	5. ゲノム情報収集の有無			○	○	○	○	○
8. 介入の内容	1. 介入の目的			○	○	○	○	—
	2. 介入の種類	※	※	○	○	○	○	—
	3. 介入の名称	※	※	○	○	○	○	—
	4. 医薬品の剤型/医療機器の一般的名称	※	※	○	○	○	○	—
	5. 投与経路/適用部位	※	※	○	○	○	○	—
	6. 投与量/使用量(1回あたり)	※		○	○	○	○	—
	7. 投与量/使用量記述情報	※		○	○	○	○	—
	8. 投与量/使用量単位	※		○	○	○	○	—
	9. 投与回数/使用回数	※		○	○	○	○	—
	10. 投与回数/使用回数記述情報	※		○	○	○	○	—
	11. 継続期間	※		○	○	○	○	—
	12. 投与レジメン	※	※	○	○	○	○	—
	13. 治療群の詳細	※		○	○	○	○	—
9. 対照介入の内容	1. 対照の名称	※	※	○	○	○「無治療」と記載	—	—
	2. 医薬品の剤型/医療機器の一般的名称	※	※	○	○	—	—	—
	3. 投与経路/適用部位	※	※	○	○	—	—	—
	4. 投与量/使用量(1回あたり)	※		○	○	—	—	—
	5. 投与量/使用量記述情報	※		○	○	—	—	—
	6. 投与量/使用量単位	※		○	○	—	—	—
	7. 投与回数/使用回数	※		○	○	—	—	—
	8. 投与回数/使用回数記述情報	※		○	○	—	—	—
	9. 継続期間	※		○	○	—	—	—
	10. 投与レジメン	※	※	○	○	—	—	—
10. 試験スケジュール	1. プロトコル確定日			○	○	○	○	○
	2. 倫理審査委員会/治験審査委員会の初回開催日(予定日)			○	○	○	○	○
	3. 初回組入れ日(予定日)	※	※	○	○	○	○	○
	4. 試験開始日(予定日)			○	○	○	○	○
	5. 最終例フォロー終了日(予定日)			○	○	○	○	○
	6. 入力終了日(予定日)			○	○	○	○	○
	7. データ確定日(予定日)			○	○	○	○	○
	8. 解析終了日(予定日)			○	○	○	○	○
	9. 試験終了日(予定日)			○	○	○	○	○
11. 主要評価項目	1. 主要評価項目	※	※	○	○	○	○	○
	2. 評価時期	※	※	○	○	○	○	○
	3. 主要評価項目判定基準	※		○	○	○	○	○
	4. 副次評価項目	※	※	○	○	○	○	○
12. 副次評価項目	1. 副次評価項目	※	※	○	○	○	○	○
	2. 評価時期	※	※	○	○	○	○	○
	3. 副次評価項目判定基準	※		○	○	○	○	○

入力推奨項目:治験促進センターが入力を推奨している項目です。
WHO送付項目:該当項目の英語情報はWHOのシステムにも反映されます。 ○:入力項目
-:非入力項目

大項目	小項目	入力推奨項目	WHO送付項目	介入試験(対照介入あり)			介入試験(対照介入なし)	観察試験
				ランダム化を行う場合	ランダム化を行わない場合	対照介入が「無治療」の場合		
14. 選択/除外基準	1. 年齢下限	※	※	○	○	○	○	○
	2. 年齢上限	※	※	○	○	○	○	○
	3. 性別	※	※	○	○	○	○	○
	4. 通常被験者の組入れ	※		○	○	○	○	○
	5. 選択基準	※	※	○	○	○	○	○
	6. 除外基準	※	※	○	○	○	○	○
15. 試験の進捗状況	1. 募集状況	※	※	○	○	○	○	○
	2. 試験の進捗			○	○	○	○	○
	3. 中止・休止の理由			○(中止・休止の場合のみ)	○(中止・休止の場合のみ)	○(中止・休止の場合のみ)	○(中止・休止の場合のみ)	○(中止・休止の場合のみ)
16. 実施地/施設追加の国	1. 国名	※	※	○	○	○	○	○
17. 依頼者	1. 主要依頼者	※	※	○	○	○	○	○
	2. 共同依頼者	※	※	○	○	○	○	○
18. 資金提供組織	1. 資金提供組織	※	※	○	○	○	○	○
	2. 組織区分			○	○	○	○	○
	3. 所在国			○	○	○	○	○
19. 試験実施施設	1. 施設数			○	○	○	○	○
	2. 施設の種類			○	○	○	○	○
	3. 所在国			○	○	○	○	○
	4. 所在都道府県			○	○	○	○	○
20. 一般問合せ先	1. 担当者名	※	※	○	○	○	○	○
	2. 所属組織	※	※	○	○	○	○	○
	3. 所属部署	※	※	○	○	○	○	○
	4. 住所	※	※	○	○	○	○	○
	5. 電話番号	※	※	○	○	○	○	○
	6. FAX番号	※		○	○	○	○	○
	7. E-mail	※	※	○	○	○	○	○
	8. ホームページ	※		○	○	○	○	○
21. 製薬的な内容の問合せ先	1. 試験責任医師名	※	※	○	○	○	○	○
	2. 所属組織	※	※	○	○	○	○	○
	3. 所属部署	※	※	○	○	○	○	○
	4. 住所	※	※	○	○	○	○	○
	5. 電話番号	※	※	○	○	○	○	○
	6. FAX番号	※		○	○	○	○	○
	7. E-mail	※		○	○	○	○	○
22. 発行された書類から発行	1. 他の登録機関から発行されたIDの有無			○	○	○	○	○
	2. UTM	※		○	○	○	○	○
	3. 試験ID	※	※	○	○	○	○	○
	4. 発行機関名	※		○	○	○	○	○
23. 治験番号	1. 初回届出日			○	○	○	○	○
	2. 初回受付番号			○	○	○	○	○
24. 倫理審査委員会/治験審査委員会による承認	1. 倫理審査委員会/治験審査委員会による承認			○	○	○	○	○
	2. 委員会名称	※		○	○	○	○	○
	4. 委員会承認日	※		○	○	○	○	○
	5. 電話番号			○	○	○	○	○
	6. FAX番号			○	○	○	○	○
	7. E-mail			○	○	○	○	○
	8. ホームページ			○	○	○	○	○
	9. 識別番号			○	○	○	○	○
	10. 未承認の理由	※		○(未承認の場合のみ)	○(未承認の場合のみ)	○(未承認の場合のみ)	○(未承認の場合のみ)	○(未承認の場合のみ)
	25. 試験結果の公開	1. 試験結果の公開状況	※		○	○	○	○
2. 治験の全般的デザイン及び計画 - 記述		※		○	○	○	○	○
3. 有効性の結論				○	○	○	○	○
4. 安全性の結論				○	○	○	○	○
5. 有害性と全般的結論				○	○	○	○	○
6. 結果の開示先		※		○	○	○	○	○
26. その他の情報の開	1. その他			○	○	○	○	○

日本語データフォーマット (JMACCT)

項	項目名	属性	桁数	必須
1	臨床試験 ID 番号	String	20	-
2	一次登録システムへの登録日	Date	-	-
3	二次 ID 番号_SEQ	-	-	-
4	二次 ID 番号	-	-	○
5	ローカルシステムへの登録日	Date	-	-
6	基本情報	-	-	-
7	seq	-	-	-
8	一般向けの試験名_JPN	String	4096	-
9	一般向けの試験名	String	4096	-
10	試験名_JPN	String	4096	-
11	試験名	String	4096	-
12	組織情報	-	-	-
13	seq	-	-	-
14	主要依頼者_JPN	String	4096	-
15	主要依頼者	String	4096	-
16	共同臨床試験依頼者 1_JPN	String	4096	-
17	共同臨床試験依頼者 1	String	4096	-
18	共同臨床試験依頼者 2_JPN	String	4096	-
19	共同臨床試験依頼者 2	String	4096	-
20	共同臨床試験依頼者 3_JPN	String	4096	-
21	共同臨床試験依頼者 3	String	4096	-
22	資金提供者または物質的支援者_JPN	String	4096	-
23	資金提供者または物質的支援者 1	String	4096	-
24	資金提供者または物質的支援者 2_JPN	String	4096	-
25	資金提供者または物質的支援者 2	String	4096	-
26	資金提供者または物質的支援者 3_JPN	String	4096	-
27	資金提供者または物質的支援者 3	String	4096	-
28	参加者募集国	String	4096	-
29	国内参加者募集地域	-	-	-
30	seq	-	-	-
31	北海道	Integer	1	-
32	青森県	Integer	1	-
33	岩手県	Integer	1	-
34	宮城県	Integer	1	-
35	秋田県	Integer	1	-
36	山形県	Integer	1	-
37	福島県	Integer	1	-
38	茨城県	Integer	1	-
39	栃木県	Integer	1	-
40	群馬県	Integer	1	-
41	埼玉県	Integer	1	-
42	千葉県	Integer	1	-
43	東京都	Integer	1	-
44	神奈川県	Integer	1	-
45	新潟県	Integer	1	-

46	富山県	Integer	1	-
47	石川県	Integer	1	-
48	福井県	Integer	1	-
49	山梨県	Integer	1	-
50	長野県	Integer	1	-
51	岐阜県	Integer	1	-
52	静岡県	Integer	1	-
53	愛知県	Integer	1	-
54	三重県	Integer	1	-
55	滋賀県	Integer	1	-
56	京都府	Integer	1	-
57	大阪府	Integer	1	-
58	兵庫県	Integer	1	-
59	奈良県	Integer	1	-
60	和歌山県	Integer	1	-
61	鳥取県	Integer	1	-
62	島根県	Integer	1	-
63	岡山県	Integer	1	-
64	広島県	Integer	1	-
65	山口県	Integer	1	-
66	徳島県	Integer	1	-
67	香川県	Integer	1	-
68	愛媛県	Integer	1	-
69	高知県	Integer	1	-
70	福岡県	Integer	1	-
71	佐賀県	Integer	1	-
72	長崎県	Integer	1	-
73	熊本県	Integer	1	-
74	大分県	Integer	1	-
75	宮崎県	Integer	1	-
76	鹿児島県	Integer	1	-
77	沖縄県	Integer	1	-
78	一般からの問い合わせ窓口	-	-	-
79	seq	-	-	-
80	担当者名_JPN	String	4096	-
81	担当者名	String	100	-
82	組織名_JPN	String	4096	-
83	組織名	String	4096	-
84	部署名_JPN	String	4096	-
85	部署名	String	4096	-
86	住所_JPN	String	4096	-
87	住所	String	4096	-
88	電話	String	4096	-
89	試験のURL	String	4096	-
90	Email	String	4096	-
91	科学的内容の問い合わせ窓口	-	-	-
92	seq	-	-	-
93	責任研究者名_JPN	String	4096	-
94	責任研究者名	String	100	-

95	所属組織名_JPN	String	4096	-
96	所属組織名	String	4096	-
97	所属部署名_JPN	String	4096	-
98	所属部署名	String	4096	-
99	住所_JPN	String	4096	-
100	住所	String	4096	-
101	電話	String	4096	-
102	Email	String	4096	-
103	倫理委員会による承認の有無	String	4096	-
104	対象疾患または問題	String	4096	-
105	seq	-	-	-
106	対象疾患または問題_JPN	String	4096	-
107	対象疾患または問題	String	4096	-
108	開発の経緯_JPN	String	4096	-
109	開発の経緯	String	4096	-
110	主要アウトカム評価	-	-	-
111	seq	-	-	-
112	主要アウトカム評価項目_JPN	String	4096	-
113	主要アウトカム評価項目	String	4096	-
114	期間_年 1	Integer	-	-
115	期間_年 2	Integer	-	-
116	期間_年 3	Integer	-	-
117	期間_月 1	Integer	-	-
118	期間_月 2	Integer	-	-
119	期間_月 3	Integer	-	-
120	期間_週 1	Integer	-	-
121	期間_週 2	Integer	-	-
122	期間_週 3	Integer	-	-
123	期間_週 4	Integer	-	-
124	期間_週 5	Integer	-	-
125	メッセージ	String	-	-
126	副次アウトカム評価	-	-	-
127	seq	-	-	-
128	副次アウトカム評価_JPN	String	4096	-
129	副次アウトカム評価項目	String	4096	-
130	期間_年 1	Integer	-	-
131	期間_年 2	Integer	-	-
132	期間_年 3	Integer	-	-
133	期間_月 1	Integer	-	-
134	期間_月 2	Integer	-	-
135	期間_月 3	Integer	-	-
136	期間_週 1	Integer	-	-
137	期間_週 2	Integer	-	-
138	期間_週 3	Integer	-	-
139	期間_週 4	Integer	-	-
140	期間_週 5	Integer	-	-
141	メッセージ	String	-	-
142	試験デザイン	-	-	-
143	seq	-	-	-

144	試験のタイプ	String	4096	-
145	試験のフェーズ	-	-	-
146	目標症例数	-	-	-
147	初回組み入れ日	String	32	-
148	介入の内容	-	-	-
149	seq	-	-	-
150	介入の名称_JPN	String	4096	-
151	介入の名称	String	4096	-
152	介入の詳細_JPN	String	4096	-
153	介入の詳細	String	4096	-
154	選択基準_除外基準	-	-	-
155	seq	-	-	-
156	年齢_下限	-	-	-
157	seq2	-	-	-
158	適用の有無	-	-	-
159	歳	Integer	-	-
160	ヶ月	Integer	-	-
161	週	Integer	-	-
162	メッセージ	String	-	-
163	年齢_上限	-	-	-
164	seq2	-	-	-
165	適用の有無	-	-	-
166	歳	Integer	-	-
167	ヶ月	Integer	-	-
168	週	Integer	-	-
169	メッセージ	String	-	-
170	性別	-	-	-
171	選択基準_JPN	String	4096	-
172	選択基準	String	4096	-
173	除外基準_JPN	String	4096	-
174	除外基準	String	4096	-
175	試験の進捗	-	-	-
176	募集状況	-	-	-
177	中止休止理由_JPN	String	4096	-
178	中止休止理由	String	4096	-
179	更新フラグ	-	-	○
180	新規	-	-	○
181	更新	-	-	○
182	削除	-	-	○
183	交換ファイルの更新日	Date	-	○
184	試験詳細 URL	String	4096	-

Item/Label	Example	Example JIMACCT	XML element name(s) for data transfer	JIMACCT element name(s)			Maximum field length	Type/format	1:1 or 1:n
				国立保健医療科学系に提出したデータモデルとのレングス	エッセンス	パラメータ略称			
1 Primary Registry and Trial Identifying Number	CTR1	JIMACCT CTR	1a) reg_name (Primary registry identifier)	Primary_Register_and_Trial_ID	JMACCTID	JMA-CCT_Study_ID	50 1:n	Text	50 1:n
2 Date of Registration in Primary Registry	NCT0001254565 10/04/2002	JMA-JIA00012 05/07/2007	1b) trial_id (Trial date registration (date of registration))	Date_of_Registration_in_Primary	JRGSDITC	Date-Time of JMA-CCT_Registration	255 1:1	Text	255 1:1
3 Secondary Identifying Numbers	The African Registry AFR0001254565		3a) issuing_authority	Issuing_Authority	RGSISEC	Secondary_Study_ID_Issuer	255 1:n	Text	255 1:n
4 Source(s) of Monetary or Material Support	National Institute for Health	Japan Medical Association, Astellas Pharma Inc.	3b) secondary_id (Secondary ID)	Secondary_IDs	STUIDSEC	Secondary_Study_ID	50 1:n	Text	50 1:n
5 Primary Sponsor		IMPACT study central office	source_name	Sources_of_Monetary_or_Material_Support1 Sources_of_Monetary_or_Material_Support2 Sources_of_Monetary_or_Material_Support3	FDSRCE	Name_of_Funding_Source	1000 1:n	Text	1000 1:n
6 Secondary Sponsor(s)			primary_sponsor	Primary_Sponsor	SPONSOR	Sponsoring_Organization	2000 1:1	Text	2000 1:1
			sponsor_name	Secondary_Sponsor1 Secondary_Sponsor2 Secondary_Sponsor3	SPSEC	Secondary_Sponsor	2000 1:n	Text	2000 1:n
7 Contact for Public Queries	Public Juan Edward Hassan	Public Kazuki Takada 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519	7a) type 7b) first_name 7c) middle_name 7d) last_name 7e) address 7f) city 7g) country1 7h) zip 7i) telephone 7j) email 7k) affiliation	Responsible_Contact_Person Responsible_Contact_Person Responsible_Contact_Address	該当なし CNTCNAM CNTCNAM CNTCADDR	該当なし Study_Contact_Name Study_Contact_Name Study_Contact_Address	50 1:n 50 1:n 50 1:n 255 1:n	Text Text Text Text Text Text Text Text Text Text Text Text	50 1:n 50 1:n 50 1:n 255 1:n 50 1:n 50 1:n 255 1:n 255 1:n

Item/Label	Example	Example JIMACCT	XML element name(s) for data transfer	JIMACCT element name(s)			Maximum field length	Type/format	1:1 or 1:n
				国立保健医療科学系に提出したデータモデルとのレングス	TPSPARMCD(試験概要パラメータ略称)	TPSPARM(試験概要パラメータ)			
8 Contact for Scientific Queries	scientific Juan Edward Hassan	scientific <i>scientific</i> <i>Nobuyuki</i> <i>Miyasaka</i> 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519	8a) type	該当なし	該当なし	該当なし	50 1:n	Text	1:1 or 1:n
			8b) first_name	Principal_Investigator	INVNAM	Investigator_Name	50 1:n	Text	
			8c) middle_name	該当なし	該当なし	該当なし	50 1:n	Text	
			8d) last_name	Principal_Investigator	INVNAM	Investigator_Name	50 1:n	Text	
			8e) address	Research_Address	INVADDR	Investigator_Address	255 1:n	Text	
			8f) city	該当なし	該当なし	該当なし	50 1:n	Text	
			8g) country1	該当なし	該当なし	該当なし	50 1:n	Text	
			8h) zip	該当なし	該当なし	該当なし	50 1:n	Text	
			8i) telephone	Research_Telephone	INVTTEL	Investigator_Phone_Number	255 1:n	Text	
			8j) email	Research_Email	該当なし	該当なし	255 1:n	Text	
9 Public Title	University of Life	Tokyo Medical and Dental University Hospital	8k) affiliation	Research_Organization	INVORG	Investigator_Organization	255 1:n	Text	2000 1:1
			9a) public_title	Protocol_Short_Title	TITLEPUB	Public_Title	Text		
10 Scientific Title		IMPPACT An open-label clinical trial of the combination treatment of tacrolimus and corticosteroid in polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial pneumonitis, with comparison against corticosteroid-treated historical controls	9b) acronym	該当なし	TITLECOD	Title_Acronym	255 1:1	Text	2000 1:1
			10a) scientific_title	Protocol_Title	TITLE	Scientific_Title	Text		
11 Countries of Recruitment		Japan	10b) scientific_acronym	該当なし	該当なし	該当なし	255 1:1	Text	50 1:n
			country2	Countries_of_Recruitment	COUNTRY	Countries_of_Recruitment	Text		
12 Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Early thrombosis in arterio-venous fistulae in patients with Stage IV or V chronic kidney disease requiring haemodialysis	Interstitial pneumonitis associated with polymyositis/dermatomyositis	12a) hc_freeext (Health condition free text)	Population_Disease_Condition	INDIC	Trial_Indications	8000 1:1	Text	8000 1:1
			12b) hc_code (Health condition code)	該当なし	該当なし	該当なし	255 1:n	Text	
13 Intervention(s)	Lung Neoplasms Aspirin 100 mg per day or matching placebo, commencing on the day prior to scheduled surgery and continuing for 3 months. Drug therapy Aspirin	[Intervention type: DRUG] [Intervention: Tacrolimus] [Control intervention: none]	12c) hc_keyword	Intervention_Name	INTVTYP	Intervention_Type	500 1:n	Text	8000 1:1
			13a) freeext	Intervention_Name	TRT	Reported_Name_of_Test_Intervention	Text		
					COMPTRT	Comparative_Intervention_Name			
			13b) l_code	該当なし	該当なし	該当なし	255 1:n	Text	
			13c) l_keyword	該当なし	該当なし	該当なし	500 1:n	Text	

Item/Label	Example	Example JIMACCT	XML element name(s) for data transfer	JIMACCT element name(s)				Type/format	Maximum field length	1:1 or 1:n
				国立保健医療科学院に提出したデータモデル	エレメントごとのレングス	TSPARMCD(試験概要パラメータ略称)	TSPARM(試験概要パラメータ)			
14 Key Inclusion and Exclusion Criteria	Overweight or obese Body Mass Index (BMI) >25 and =< 35 kg/m2	<p>Experimental treatment group</p> <p>(1) Diagnosis of definite or probable polymyositis or dermatomyositis by criteria of Bohan et al, or of clinically-amyopathic dermatomyositis by the definition proposed by Sontheimer et al</p> <p>(2) High-resolution CT findings consistent with interstitial pneumonitis, confirmed by a radiologist. If consolidation is the only abnormal findings, the patient must have pathologically documented evidence of interstitial pneumonitis of other histological type than cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (the patient could have more than one histological type including cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)</p> <p>(3) Meet two or more of the following criteria (must include 1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Serum KL-6 above the upper normal limit 2. Presence of dyspnea on exertion (grade 2 on the Magnitude of Task component of the Mahler Modified Dyspnea Index 3. PaO2 of less than 80 mmHg while breathing ambient air at rest, not accompanied by abnormal increase of PaCO2 4. Vital capacity < 80% predicted, or diffusing capacity for carbon monoxide < 65% predicted 5. Meet at least one of the following condition over the 12-week period (84 days) prior to the initiation of the study drug <ul style="list-style-type: none"> - Decrease in either % forced vital capacity or % diffusing capacity for carbon monoxide of 10% or more - Worsening of interstitial pneumonitis findings by chest CT, confirmed by a radiologist (4) 16 to 74 years of age <p>Historical control group</p> <p>(1) Diagnosis of definite or probable polymyositis or dermatomyositis by criteria of Bohan et al, or of clinically-amyopathic dermatomyositis by the definition proposed by Sontheimer et al</p> <p>(2) High-resolution CT findings consistent with interstitial pneumonitis, confirmed by a radiologist. If consolidation is the only abnormal findings, the patient must have pathologically documented evidence of interstitial pneumonitis of other histological type than cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (the patient could have more than one histological type</p>	14a) inclusion_criteria	INCL	Inclusion_Criteria	Text	8000	1:1		

Item/Label	Example	Example JIMACCT	XML element name(s) for data transfer	JIMACCT element name(s)				Type/format	Maximum field length	1:1 or 1:n
				国立保健医療科学館に提出したデータモデル	エレメントごとのレングス	TSPARMCD(試験概要パラメータ)	TSPARM(試験概要パラメータ)			
		<p>Including cryptogenic organizing pneumonia/bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)</p> <p>(3) Meet two or more of the following criteria (must include 1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Serum KL-6 above the upper normal limit 2. Presence of dyspnea on exertion (grade 2 on the Magnitude of Task component of the Mahler Modified Dyspnea Index 3. PaO2 of less than 80 mmHg while breathing ambient air at rest, not accompanied by abnormal increase of PaCO2 4. Vital capacity < 80% predicted, or diffusing capacity for carbon monoxide < 65% predicted 5. Meet at least one of the following condition over the 12-week period (84 days) prior to the initiation of the study drug <ul style="list-style-type: none"> - Decrease in either % forced vital capacity or % diffusing capacity for carbon monoxide of 10% or more - Worsening of interstitial pneumonitis findings by chest CT, confirmed by a radiologist (4) Use of corticosteroids at doses equivalent to between 0.6 to 1.0mg/kg/day of prednisolone for 14 days or longer to treat interstitial pneumonitis on or after the day when the inclusion criteria (3) was met (up to two courses of pulse IV corticosteroid therapy within the first 28 days are allowed) (5) 16 to 74 years of age 								
	Both males and females	BOTH	14b) gender (inclusion sex)	Subject_Gender		SEXPOP	Sex_of_Participants		text	50 1:1
	18 ≥16 YEARS		14c) agemin (inclusion minimum age)	Minimum_Age Years_Old Months_Old Weeks_Old		AGEMIN AGEMINU	Planned_Minimum_Age_of_Subjects Units_of_Minimum_Age		text	50 1:1
	65 ≤80 YEARS		14d) agemax (inclusion maximum age)	Maximum_Age Years_Old Months_Old Weeks_Old		AGEMAX AGEMAXU	Planned_Maximum_Age_of_Subjects Units_of_Maximum_Age		text	50 1:1

Item/Label	Example	Example JIMACCT	XML element name(s) for data transfer	JIMACCT element name(s)				Type/format	Maximum field length	1:1 or 1:n
				国立保健医療科学院に提出したデータモデル	エレメントごとのレングス	TSPARMCD(試験概要パラメータ略称)	TSPARM(試験概要パラメータ)			
	Major illnesses, Type 1 and Type 2 diabetes	<p>1) Patients whose Rutherford's category is 6.</p> <p>2) Patients who have had successful aortic or lower extremity arterial surgery, angioplasty, or lumbar sympathectomy within 3 months preceding screening.</p> <p>3) Patients whose left ventricular ejection fraction by echocardiography < 25%</p> <p>4) Patients with a history of severe allergic reactions or side effects to G-CSF preparations, apheresis or isolex-relating reagents.</p> <p>5) Patients with a history of allergic reactions or side effects to mouse, rat or bovine-derived proteins.</p> <p>6) Patients with malignant tumor or a history of malignant tumor within 5 years.</p> <p>7) Patients with diabetic proliferating retinopathy (new Fukuda classification B1 to BV).</p> <p>8) Less than 3 months since last episode of unstable angina or myocardial/cerebral infarction.</p> <p>9) Patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis.</p> <p>10) Patients with hematological disease (leukemia, myeloproliferative disease, or myelodysplastic syndromes).</p> <p>11) Patients with autoimmune disease.</p> <p>12) Patients who cannot discontinue Warfarin.</p> <p>13) Patients with cirrhosis of the liver.</p> <p>14) Patients currently suffering from or having a history of interstitial pneumonitis.</p> <p>15) Patients with cerebral aneurysm indicative for surgical/endovascular treatment by neurosurgeon.</p> <p>16) Leukocytes less than 4,000/μL or exceeding 15,000/μL.</p> <p>17) Platelets less than 100,000/μL.</p> <p>18) Hemoglobin less than 8 g/dL.</p> <p>19) AST (GOT) exceeding 100 IU/L or ALT (GPT) exceeding 100 IU/L.</p> <p>20) Patients for whom abdominal CT or ultrasonography reveals splenomegaly.</p> <p>21) Patients with rest pain or ulcer/gangrene in the legs due to neural, joint or autoimmune diseases except PAD and Buerger disease.</p> <p>22) Patients for whom major amputation of the lower extremity is indicated because of the severity of the tissue damage and functional aspects after amputation.</p> <p>23) Pregnant or nursing patients, those who may be pregnant, or those who plan on becoming pregnant before the end of the study period.</p> <p>24) Patients participating in other clinical trials.</p> <p>25) Any other reason that the Clinical Supervisors or Clinical Researchers may have for considering a case unsuitable for the study.</p>	14e) exclusion_criteria	EXCL	Exclusion_Criteria	Text	8000	1:1		

Item/Label	Example	Example JIMACCT	XML element name(s) for data transfer	JIMACCT element name(s)				Type/format	Maximum field length	1:1 or 1:n
				国立保健医療科学系に提出したデータモデルとのレングス	エッセンス	TSPARMCD(試験概要パラメータ)	TSPARM(試験概要パラメータ)			
15 Study Type	Interventional Randomised controlled trial	INTERVENTIONAL Single-center, non-randomized trial, [Blinding: OPEN LABEL] [Purpose: SAFETY, EFFICACY, EXPLORATORY]	15a) study_type 15b) study_design	Study_type	NATURE DESIGN	Nature_of_Investigation Description_of_Trial_Design	Text Text	255 1:1 1000 1:1		
16 Date of First Enrollment	4 actual	NOT APPLICABLE	15c) phase 16a) type_enrollment (Type of date of enrollment) 16b) date_enrollment (date of enrollment)	Clinical_Trial_Phase	PHASE 該当なし	Trial_Phase 該当なし	Text text	255 1:1 50 1:1		
17 Target Sample Size	21/06/2004	15/08/2008	16b) date_enrollment (date of enrollment)	Date_of_First_Enrollment	FRDTC	Date/Time_of_First_Enrollment	Text as ddmm/yyyy	10 1:1		
18 Recruitment Status	250 Recruiting	Recruiting	17) target_size 18) recruitment_status	Target_Acrrual Recruitment_Status	PLANSUB RECRSTAT	Planned_Number_of_Subjects Recruitment_Status	Text Text	255 1:1 255 1:1		
19 Primary Outcome(s)	Recruiting [Time Frame: 6 weeks]	Explore the following endpoints: 1) Rutherford category & Fontaine class, 2) Wong Baker FACES pain rating scale, VAS, Rest pain scale, 3) Health-related QOL, 4) Area of ulcer/gangrene, 5) ABPI, TBPi, SPP, TcPO2, ACD & ICD, 6) major amputation, death due to CLI or other cardiovascular events and 7) device performance. [Timepoint: 2, 4, 8, 12, 24, 36 and 52 weeks after cell therapy]	18a) primary_outcome	Primary_Outcome	OUTPRIM	Primary_Outcomes	Text	8000 1:n		
20 Key Secondary Outcomes	Inflammatory markers [Time Frame: 6 weeks]	N/A because of the exploratory nature of this study	20a) secondary_outcome	Secondary_Outcome	OUTSEC OUT2TPT	Secondary_Outcomes Secondary_Outcome_Timepoint	Text	8000 1:n		

Item/Label	Example	Example JIMACCT	XML element name(s) for data transfer	JIMACCT element name(s)			Maximum field length	Type/format	1:1 or 1:n
				国立保健医療科学系に提出したデータモデルとのレングス	エレメントごとのレングス	エレメントごとWHOのエレメントに合わせたときのレングス			
21 Brief Description of Study	追加項目 概要 主要目的 副次目的 倫理審査委員会/治験審査委員会による承認 委員会名称	日本語項目名 概要 主要目的 副次目的 倫理審査委員会/治験審査委員会による承認 委員会名称	SUMMARY※既存項目	21a) Brief_Summary		2000	1:1		
			OBJPRIM※既存項目	21b) Primary_Objective		2000	1:1		
22 Ethics Review	倫理審査委員会/治験審査委員会による承認 委員会名称 委員会承認日 電話番号 FAX番号 E-mailアドレス ホームページ 識別番号 承認理由	日本語項目名 倫理審査委員会/治験審査委員会による承認 委員会名称 委員会承認日 電話番号 FAX番号 E-mailアドレス ホームページ 識別番号 承認理由	OBJSEC※既存項目	21c) Secondary_Objective		2000	1:1		
			ETHCAPPR※既存項目	22a) Approves_by_Ethics_Committee		5	1:1		
			ETHCNAM	22b) Name_of_Ethics_Committee		200	1:1		
			APPRDTC	22c) Date_of_Approved		10	1:1		
			ETHCTEL	22d) Ethics_Committee_Phone_Number		255	1:1		
			ETHCFAX	22e) Ethics_Committee_FAX_Number		255	1:1		
			ETHCEML	22f) Ethics_Committee_E-mail		255	1:1		
			ETHCURL	22g) Ethics_Committee_Website		255	1:1		
			CAPPRNUM	22h) Committee_Approval_Number		200	1:1		
			RESNUNAPP	22i) Reason_for_Unaapproval		2000	1:1		
23 Publication of Study Results	試験結果の公開状況 治験の全体的デザイン - 記述 有効性の結論 安全性の結論 考察と全般的結論 結果の開示先	試験結果の公開状況 治験の全体的デザイン - 記述 有効性の結論 安全性の結論 考察と全般的結論 結果の開示先	RESPUBL※既存項目	23a) Are_The_Results_Published		5	1:1		
			STDESNDSC	23b) Overall_Study_Design_Description		2000	1:1		
			EFFCNCS	23c) Efficacy_Conclusions		2000	1:1		
			SAFCNCS	23d) Safety_Conclusions		2000	1:1		
			DOCNCS	23e) Discussion_and_Overall_Conclusions		2000	1:1		
			RESLINK	23f) Results_Links		255	1:1		

データフォーマット (英語)

項	項目名	属性	桁数	必須
1	trials	-	-	-
2	trial	-	-	-
3	main	-	-	-
4	trial_id	String	255	○
5	utrnr	String	-	-
6	reg_name	String	50	-
7	date_registration	String	10	-
8	primary_sponsor	String	2000	-
9	public_title	String	2000	-
10	acronym	String	255	-
11	scientific_title	String	2000	-
12	scientific_acronym	String	255	-
13	date_enrolment	String	10	-
14	type_enrolment	String	50	-
15	target_size	String	255	-
16	recruitment_status	String	255	-
17	url	String	255	-
18	study_type	String	255	-
19	study_design	String	1000	-
20	phase	String	255	-
21	hc_freetext	String	8000	-
22	i_free_text	String	8000	-
23	contacts	-	-	-
24	contact	-	-	-
25	type	String	50	-
26	firstname	String	50	-
27	middlename	String	50	-
28	lastname	String	50	-
29	address	String	255	-
30	city	String	50	-
31	country1	String	50	-
32	zip	String	50	-
33	telephone	String	255	-
34	email	String	255	-
35	affiliation	String	255	-
36	countries	-	-	-
37	country2	String	50	-
38	criteria	-	-	-
39	inclusion_criteria	String	8000	-
40	agemin	String	50	-
41	agemax	String	50	-
42	gender	String	50	-
43	exclusion_criteria	String	8000	-
44	health_condition_code	-	-	-

45	hc_code	String	255	-
46	health_condition_keyword	-	-	-
47	hc_keyword	String	500	-
48	intervention_code	-	-	-
49	i_code	String	255	-
50	intervention_keyword	-	-	-
51	i_keyword	String	500	-
52	primary_outcome	-	-	-
53	prim_outcome	String	8000	-
54	secondary_outcome	-	-	-
55	sec_outcome	String	8000	-
56	secondary_sponsor	-	-	-
57	sponsor_name	String	2000	-
58	secondary_ids	-	-	-
59	secondary_id	-	-	-
60	sec_id	String	50	-
61	issuing_authority	String	255	-
62	source_support	-	-	-
63	source_name	String	1000	-

仕様書・要件定義書

特定臨床試験の実施状況管理のための
データベース構築業務
要件定義書（案）

平成 年 月

目次

1. 研究件名	3
2. 業務要件の定義	3
3. 機能要件の定義	4
(1) 機能に関する事項	4
(2) 画面に関する事項	5
(3) 帳票に関する事項	5
(4) 情報・データに関する事項	5
(5) 外部インターフェースに関する事項	7
4. 非機能要件の定義	7
(1) ユーザビリティ及びアクセシビリティに関する事項	7
(2) システム方式に関する事項	7
(3) 規模に関する事項	8
(4) 性能に関する事項	8
(5) 信頼性に関する事項	8
(6) 拡張性に関する事項	9
(7) 上位互換性に関する事項	9
(8) 中立性に関する事項	9
(9) 継続性に関する事項	10
(10) 情報セキュリティに関する事項	10
(11) 情報システム稼働環境に関する事項	11
(12) テストに関する事項	12
(13) 移行に関する事項	13
(14) 引継ぎに関する事項	13
(15) 教育に関する事項	13
(16) 運用に関する事項	14
(17) 保守に関する事項	16

1. 研究件名

特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務

2. 業務要件の定義

特定臨床研究の実施状況管理のためのデータベース（以下、「本システム」という。）は、セキュアなインターネット通信を用いて、

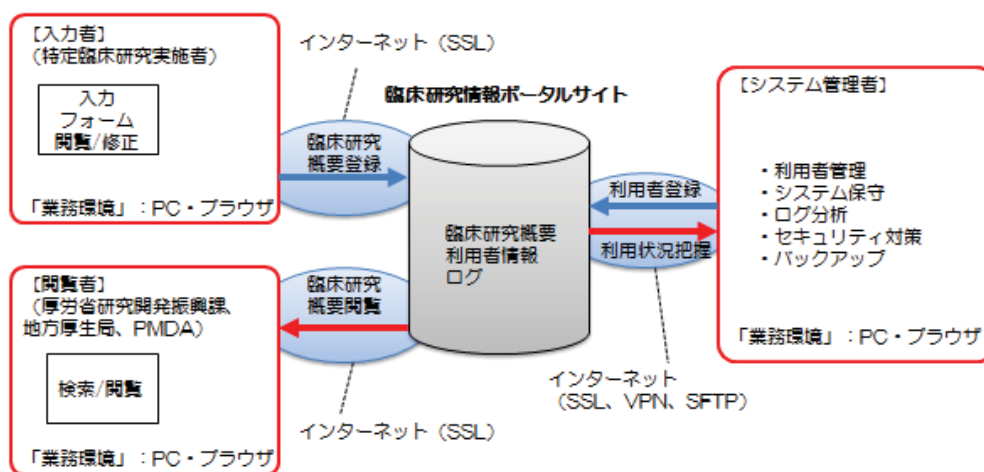
ア 本システムの利用者（【入力者】と【閲覧者】と【システム管理者】）は、本システムの利用に際し事前に利用端末の登録を行い、本システムを利用する為の ID とパスワードが付与される。

イ 利用者は、本システムの URL へアクセスをし、ID とパスワードを入力する。なおこの際、ワンタイムパスワード等を組合せた二要素認証を行うこと。

ウ 【入力者】（特定臨床研究実施者）が特定臨床研究の登録項目を新規登録・修正され、データベースに登録される。

エ 【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA、他一般国民）は、登録された特定臨床研究情報の検索・閲覧できる。

システム概要を以下に示す。



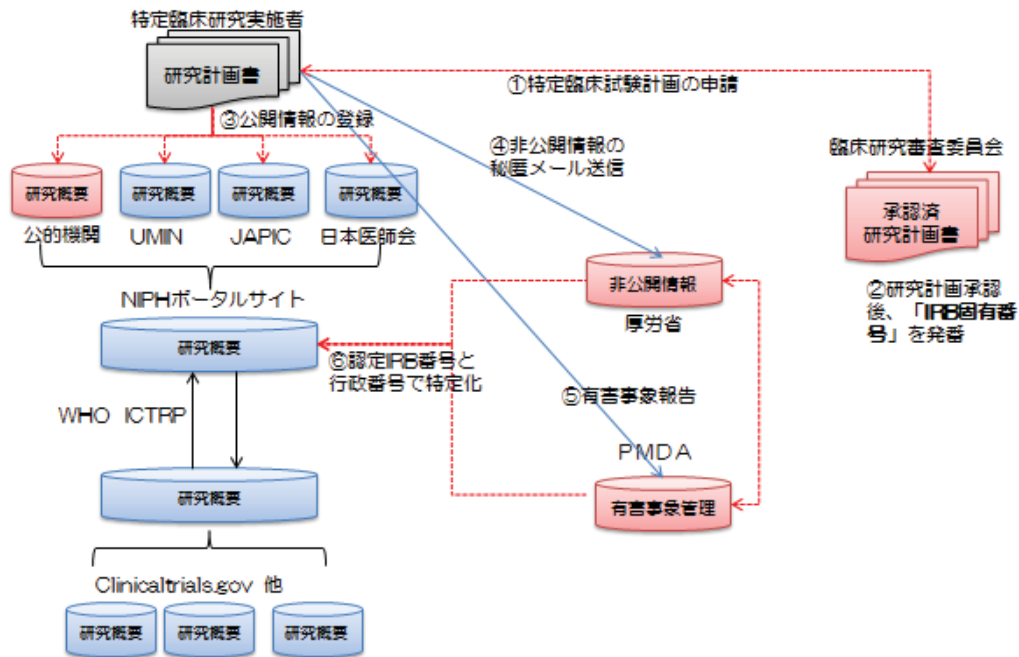
また有害事象報告書（内容は今後定義する）に記載のある 1）認定 IRB 番号、 2）行政番号、 3）レジストリ登録番号を用いて、

オ 本システムから該当する臨床研究を検索する。

カ 本システムから得られる情報を元に外部の関係データベースを検索し

キ 関連する研究機関等に、有害事象の共有や注意喚起を行うことが可能となる。

関連するデータベース概要を以下に示す。



3. 機能要件の定義

(1) 機能に関する事項

ア 【入力者】（特定臨床研究実施者）機能

(ア) 特定臨床研究の登録・修正機能

特定臨床研究について、登録項目の登録・修正が出来ること。登録されたデータの削除機能は不要である。登録項目の詳細は、「(4) 情報・データに関する事項」を参照すること。

(イ) 特定臨床研究の検索・閲覧機能

自機関で登録したデータの一覧が表示されること。

登録した項目について検索ができること。検索方式は全文検索を含め利用者にとって効率的な方法を実装すること。

なお、他機関で登録されたデータは一覧に表示されないこと。

イ 【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA 他一般国民）機能

(ア) 特定臨床研究の検索・閲覧機能

全登録データの一覧が表示されること。

全登録データの項目について検索ができること。検索方式は全文検索を含め利用者にとって効率的な方法を実装すること。

ウ 【システム管理者】機能

- (ア) 利用者管理機能
本システムの利用者の登録、修正、削除がおこなえること。
利用者からの申請方法は Web、紙いずれの方法でも行えること。
- (イ) データ出力機能
本システムに登録されているデータ（特定臨床研究情報と利用者情報）の csv 形式での出力が可能なこと。なお、本機能は当院の指定するユーザのみが利用可能とすること。
- (ウ) ログ分析機能
本システムの利用者の操作ログを記録すること。
なお、上記（イ）のデータ出力機能を利用した場合には、当院が指定するメールアドレスへリアルタイムで通知すること。
- (エ) バックアップ機能
本システムに登録されているデータ（特定臨床研究情報と利用者情報）の定期的（デイリー）なバックアップ、リストアができること。

エ その他機能

- (ア) オンラインヘルプ機能
【入力者】（特定臨床研究実施者）機能と【閲覧者】（厚労省研究開発振興課ならびに地方厚生局、PMDA）機能には、操作をガイドする為のオンラインヘルプ機能を実装すること。

(2) 画面に関する事項

上記「(1)機能に関する事項」を実現しつつ、画面構成やデザインは、特定臨床研究の登録システムであることが容易に視認でき、使い安いデザインとすること。詳細は設計段階で当院と調整を行うものとする。

(3) 帳票に関する事項

上記「(1) 機能に関する事項」に定めた情報の入出力要件を満たす限り、特に帳票要件は設けない。

(4) 情報・データに関する事項

ア 登録言語

特定臨床研究情報は、日本語と英語による登録を行う。

イ 日本語登録項目

以下に登録項目を示す。

No.	項目	データ種別	入力方法
1	認定 IRB 番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	行政番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
3	研究区分	文字列	選択式
4			
5			
6			
7			
8			
9			

ウ 英語登録項目

No.	項目	データ種別	入力方法
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

エ 利用者情報

No.	項目	データ種別	入力方法
1	所属団体名	文字列	入力フォーム (テキスト)
2	部門名	文字列	入力フォーム (テキスト)
3	役職名	文字列	入力フォーム (テキスト)
4	氏名	文字列	入力フォーム (テキスト)
5	住所	文字列	入力フォーム (テキスト)
6	電話番号	文字列	入力フォーム (テキスト)
7	メールアドレス	文字列	入力フォーム (テキスト)
8	MAC アドレス	文字列	入力フォーム (テキスト)

オ 暗号化

データベース内の全てのデータは暗号化され、閲覧時にのみ複合化される等のセキュリティ対策を講じ、万が一情報の漏えいが発生した場合でも、複合化されることがないように構成すること。

(5) 外部インターフェースに関する事項

本システムは、他システムとは独立して動作するものとし、特に外部インターフェース要件は設けない。

4. 非機能要件の定義

本システムの規模や性能に関する要件を以下に定める。

(1) ユーザビリティ及びアクセシビリティに関する事項

カ 本システムの表示言語

操作画面は、日本語（日本語）表記とする。

キ 本システムの利用環境

No.	OS	ブラウザ
1	Windows vista 以降 Mac OSX Yosemite v10.10 以降 iOS6 以降、Android4.0 以降	Internet Explorer 9 以降 最新版の Firefox Safari, Google Chrome

(2) システム方式に関する事項

ア 情報システムの構成に関する全体の方針

- (イ) 本システムのシステムアーキテクチャは、オンプレミス型、SaaS 型いずれでも可能とする
- (ウ) アプリケーションプログラムの設計方針は、情報システムを構成する各コンポーネント（ソフトウェアの機能を特定単位で分割したまとまり）間の疎結合、再利用性の確保を基本とする
- (エ) 広く市場に流通し、利用実績を十分に有するソフトウェア製品を活用するアプリケーションプログラムの動作、性能等に支障を来さない範囲において、可能な限りオープンソースソフトウェア製品の活用を図る。ただし、それらの製品のサポートが確実に継続されていることを確認しなければならない。
- (オ) システム基盤の方針としては、可用性に優れたシステム構成とする。

イ 情報システムの全体構成

(ア) 本システムは、「3 機能要件の定義 (1) 機能に関する事項」「4 非機能要件の定義 (3)規模に関する事項 (4) 性能に関する事項 (5) 信頼性に関する事項 (10) 情報セキュリティに関する事項」に定める要件を満たすシステム構築であること。

ウ 開発方式及び開発手法

(ア) 本システムの開発方式は【スクラッチ開発/アプリケーションプログラムの移植/ソフトウェア製品のカスタマイズ】いずれも、またそれらの組み合わせも可とする。

(イ) 本システムの開発手法は、【ウォーターフォール型/プロトタイプング】いずれも可とする。

(3) 規模に関する事項

ア 利用者数

No.	利用者属性	人数
1	臨床研究審査委員会	400 人 (2 人/拠点×200 拠点)
2	厚労省研究開発振興課	5 人 (5 人/拠点×1 拠点)
3	地方厚生局	16 人 (2 人/拠点×8 拠点)
4	医薬品医療機器総合機構	300 人 (300 人/拠点×1 拠点)
5	発注元	5 人 (5 人/拠点×1 拠点)
6	一般国民	相当数

イ 時間帯別利用者数

No.	時間帯	人数
1	通常時間帯利用者数 (09:00 ~17:00)	200 人
2	ピーク時利用者数	1000 人

(4) 性能に関する事項

性能に関する要件

No.	想定要件	性能指標
1	最大同時アクセス数	1,000 人
2	平均応答時間	3 秒以内

(5) 信頼性に関する事項

ア 本システムは 24 時間 365 日稼働すること。但し、定期保守、計画停止等の止むを

得ない事情による停止を除く。その他、可用性、完全性、機密性に関する要件を下記に定める。

No.	サービス条件	内容	品質レベル
1	サービス稼働率	計画された稼働時間に渡りシステムが稼働するサービス提供割合	99%
2	応答時間	平常時の応答時間	3秒以下
3		ピーク時の応答時間	8秒以下
4	最長復旧時間	障害が発生してから、復旧までの目標時間	24時間

イ 情報の完全性を確保するために、情報の適切なバックアップを行うとともに、その他必要な措置を講じること。

ウ システム内の機能や取扱いデータは、その機能やデータの利用権限を持つ利用者のみが利用可能であること。

エ システム内で取り扱う各情報について、情報へのアクセス権を持たないものがアクセスできないよう必要な措置を講ずること。

(6) 拡張性に関する事項

ア 本システムのアクセス数やデータ量の増大により性能要件を満たせなくなった場合は、アプリケーションの改修を必要とせずディスクの増設などで対応できるシステム設計とすること。

(7) 上位互換性に関する事項

ア 契約期間中において、ハードウェアやソフトウェアの最新のバージョンアップ情報が公開された場合は、当院と協議の上、必要に応じて最新のバージョンへのバージョンアップを行うこと。

イ バージョンアップに際しては、当院の承認を得た上で、受注者の責任と負担において対応すること。

ウ バージョンアップに際して技術的な問題等がある場合は、当院と協議し必要な対策を講じること。

(8) 中立性に関する事項

ア 本システムの保守に際して、特定の事業者にししか使用することができない技術や製品に依存せず、可能な限りオープン性の高いシステム構成を取り、他事業者がシステムの保守や拡張を引き継ぐことが可能なシステム構成とすること。

イ 上記の目的を達成するため、必要な技術情報を当院ならびに当院が指定する事業

者に対して開示すること。

ウ 本システムの契約期間完了後に、データ移行の妨げとならないように、本システム内で取扱うデータは xml や CSV 等の標準的な形式で取り出すことができるものとする。

(9) 継続性に関する事項

- ① 電力の供給が一定時間以上停止することが見込まれる場合には、当院担当職員と業務への影響範囲及びその対応策を提示の上協議し、その指示に従うこと。
- ② 災害や事故等が発生した場合においても、本業務の継続性を確保するために継続すべき機能やそのための方策について当院担当職員と協議の上、必要な対策を講じること。

(10) 情報セキュリティに関する事項

ア 基本事項

- (ア) 「政府機関の情報セキュリティ対策のための統一管理基準」、及び「政府機関の情報セキュリティ対策のための統一技術基準」に準拠した情報セキュリティ対策を講じること。
- (イ) 「厚生労働省情報セキュリティポリシー」およびに準拠した情報セキュリティ対策を講ずること。なお、「厚生労働省情報セキュリティポリシー」は非公表であるが、「政府機関の情報セキュリティ対策のための統一基準」に準拠しているため、必要に応じ参照すること。「厚生労働省情報セキュリティポリシー」の開示については、契約締結後、受注者が厚生労働省に守秘義務の誓約書を提出した際に開示する。

イ 情報セキュリティ対策

- (ア) 本システムに関する業務の遂行において情報セキュリティが侵害され又はその恐れがある場合には、速やかに当院に報告すること。また、そのための体制について、当院と事前に協議し、必要な備えを行うこと。
- (イ) 本調達に係る業務の遂行における情報セキュリティ対策の履行状況について、当院からの報告の求めに際して、情報セキュリティ対策の実績を提出すること。
- (ウ) 万が一、情報セキュリティ上の事故が発生した場合は、原因の分析及び再発防止策を検討するとともに、再発防止策に関して当院と協議し、実行すること。
- (エ) パスワード情報を含む通信に関して、適切な暗号化を行うこと。
- (オ) 運用保守業務の遂行において、受注者における情報セキュリティ対策の履

行が不十分であると認められる場合には、受注者は、当院の求めに応じ、当院と協議を行い、合意した対応を実施すること。

- (カ) 情報システムの構築等又は保守・運用・点検の際に導入する製品（ソフトウェア及びハードウェア）については、当該情報システムのライフサイクルにおけるサポート（部品、セキュリティパッチの提供等）が継続される製品を導入すること。サポートライフサイクルポリシーが事前に公表されていない製品を導入する場合は、サポートが継続して行われるように後継製品への更新計画を提出すること。なお、後継製品に更新する場合の費用は本調達に含むものとする。

ウ 脆弱性対策の実施

以下の脆弱性対策を実施すること。

- (ア) 機器及びソフトウェアについて、公表される脆弱性情報を常時把握すること。
- (イ) 把握した脆弱性情報について、対処の要否、可否につき当院と協議し、決定すること。
- (ウ) 決定した対処又は代替措置を実施すること。

(11) 情報システム稼働環境に関する事項

ア ハードウェア構成

- (ア) ハードウェア、ソフトウェア、ネットワークの構成について、当院との協議に基づき適切な情報開示を行うこと。
- (イ) 独自サーバシステムを構築する場合、調達の範囲内でデータセンター並びに回線の確保を行うこと。
- (ウ) システム構築時には、「国等による環境物品等の調達の推進等に関する法律」の対象となる品目について、同法の基本方針に適合した製品であること。
- (エ) また、システム構成、ネットワーク構成、セキュリティ設計や各種設定内容を環境定義書に取りまとめ、当院の承認を得ること。
- (オ) データセンターを利用する場合には国内に置くこと。

イ ソフトウェア構成

- (ア) 本システムにおいては、「3 機能要件の定義 (1) 機能に関する事項」「4 非機能要件の定義 (3) 規模に関する事項 (4) 性能に関する事項 (5) 信頼性に関する事項 (10) 情報セキュリティに関する事項」を満たす限り、特にソフトウェア構成上の要件を設けない。

ウ ネットワーク構成

- (ア) 本システムにおいては、「3 機能要件の定義 (1) 機能に関する事項」「4 非機能要件の定義 (3) 規模に関する事項 (4) 性能に関する事項 (5) 信頼性に関する事項 (10) 情報セキュリティに関する事項」を満たす限り、特にネットワーク構成上の要件を設けない。但し、データセンターの利用を行う場合、入札時点で竣工されているものとする。
- (イ) システムは、当院の指定するドメインで運用できること。

(12) テストに関する事項

ア テスト範囲

- (ア) 本システムの正常稼働を保証するためのテストとして、単体テスト、結合テスト、総合テスト、運用テストを本テスト要件の範囲とすること。
- (イ) テスト計画を作成し、当院の確認了承を得ること。

イ テスト実施計画の作成

- (ア) 受注者は、評価基準、開始・終了条件、テスト実施体制、テスト方法（使用ツール等を含む）、テストデータ、テスト環境、テスト運営方法、テスト状況表について記述したテスト計画書を作成し、当院の承認を得ること。テスト計画書には、単体テスト、結合テスト、総合テスト、運用テストについてそれぞれ作成すること。
- (イ) 本番運用時に想定される全てのケースを洗い出し、全ケースについて網羅的にテスト実施可能とするようテスト実施計画を策定すること。

ウ テスト実施体制と役割

- (ア) 受注者は、各テストを円滑に推進するためにテスト実施責任者を設置し、当院と作業調整、進捗報告等を行うこと。各工程に関しては、可能な限り当院に負荷を与えることなく、受注者が責任をもって作業を実施すること。

エ テストスケジュール

- (ア) 想定しているスケジュールは、仕様書記載の通りであるため関係事業者（システム管理者、運用管理者）にテストへの参加を依頼する場合はあらかじめ工程表等に明記し、当院の承認を得ること。

オ テスト環境

- (ア) 受注者は、稼働環境を用意してテストを行うこと。但し、その環境構築に係る費用は受注者側で負担すること。

- (イ) 総合テストと運用テストは、実運用を想定し、本番用のサーバと、当院の職員が業務で使用するクライアント端末で行うこと。

カ テストデータ

- (ア) テストで使用するデータについては、各テストの計画書に使用するデータの種類等を記載し、使用したテストデータはテスト報告書とともに納品すること。なお、テスト時に使用した不要なテストデータ、ユーザ ID 等は納品前に廃棄すること。

(13) 移行に関する事項

- ア 本システムの稼働確認が取れるまでのすべての移行作業は受注者が行うこと。
- イ 導入するモジュール等は全てウイルスチェックおよび第三者による脆弱性診断を行ってから導入を行うこと。また第三者により脆弱性診断証明書を添付すること。

(14) 引継ぎに関する事項

ア 後任者への引継ぎ条件

受託者は次期の運用・保守業務の受託者（以下「次期受託者」という。）が異なる場合は、対象システムの業務に影響を与えないよう、本業務の委託期間終了 1 ヶ月前から期日までに、受託者の負担と責任において運用管理業務を滞りなく行えるよう次期受託者に対し確実に引継ぎを行うこと。また、引継ぎに当たり、以下の点を遵守すること。

- (ア) 引継ぎの際は、引継責任者名及び引継内容等について、事前に引継計画書を作成・承認を得ること。
- (イ) 引継ぎを行った結果について、当院の承認を得ること。なお、承認を得られなかった場合には、受託者の負担と責任において、引継期間を延長して業務に支障がないよう対応すること。

(15) 教育に関する事項

- ア 当院が指定した運用管理者（本システムを管理・運営する者）に対する教育訓練体制と役割、詳細な作業及びスケジュール、教育訓練環境、教育訓練方法等に関する教育訓練実施計画を作成すること。
- イ 本システムの利用方法を習得させるために、当院が指定した運用管理者（本システムを管理・運営する者）に対して半日 2 回程度を想定し、業務フロー、機能説明、操作方法を効果的に理解できるような教育訓練を実施すること。
- ウ 本システムに関連するマニュアルを整備すること。

(16)運用に関する事項

ア 情報システムの操作・監視等要件

(ア) 運用体制

- ① 運用開始前に、運用体制、連絡体制、スケジュール、運用内容、管理内容、実施手順等を立案し、当院の承認を得ること。
- ② 運用保守業務に係る対応を、通常勤務日（行政機関の休日に関する法律第一条にて定められた行政機関の休日以外の日）の10時00分から17時00分の間、行うこと。
- ③ 情報セキュリティに関して、当院の求めに対して、必要な情報提供を行うこと。

(イ) 障害対応

- ① 通常時間帯（通常勤務日の10時から17時）において、当院からの障害発生連絡を受けて2時間以内に関係する組織への連絡ならびに障害対応を開始できること。また、通常時間帯以外においても、障害発生時には、障害の緊急度に応じ、必要な対応が開始できるよう、受注者の組織内の体制を整備すること。
- ② 情報セキュリティ上の重大な事故など、当院の業務に深刻な支障等が発生するおそれがある場合は、通常時間帯以外でも必要な連絡に応じること。
- ③ 本システムの障害発生時は、当院に適宜連絡を行うこと。また、障害復旧後は、保守作業結果報告書を提出のこと。
- ④ 障害復旧作業時、アプリケーション修正時などは、再稼働に問題が生じないようにデータバックアップを行うこと。
- ⑤ データが破損している場合は、バックアップデータを用い、可能な範囲でリストアを行うこと。
- ⑥ その他の障害時の連絡体制や対応については、当院と協議の上決定すること。

(ウ) 日次業務

- ① サーバ、ネットワーク機器の稼働状況を確認し、本システムが常に安定稼働するように努めること。

(エ) 月次業務

- ① 利用者申請状況、問合せ対応履歴、障害対応履歴、コンテンツ更新履歴、データセンター運用状況、懸案事項、改善事項、広報活動履歴等、

本システムの運用、利用状況に関して、月次報告書を提出のこと。

- ② なお、詳細に関しては当院と協議の上定めるものとする。

(オ) 年次業務

- ① 構成機器等について、定期点検を年1回以上実施すること。
- ② 年1回行われる当院の情報セキュリティ監査、および厚生労働省が行うペネトレーション監査について、当院と協議の上、必要な支援を行うこと。

(カ) システムメンテナンス

- ① 本システムに対してメンテナンスを行った際には、結果報告書を作成し、当院に提示すること。
- ② システムメンテナンスに係る費用は、受注者が負担すること。
- ③ 変更点については、関連するドキュメントの変更を行うこと。

(キ) システム停止措置

- ① 当院がシステムの停止措置が必要と判断した場合は、協議の上、システムの停止措置を行うこと。

イ データ管理要件

- (ア) 日次、月次、年次バックアップを実施すること。
- (イ) バックアップの媒体については、受注者が負担すること。
- (ウ) なお、年次バックアップに際しては、別途、協議の上定める形式により、当院にコピーを提出すること。

ウ 運用施設・設備要件

- (ア) 運用に関する設備及び備品等の全ての費用は受注者の負担とする。
- (イ) 独自にサーバシステムを構築する場合には、運用のためのデータセンターを受注者側の負担により用意すること。なお、データセンターにおける要件は以下のとおりとする。
 - ① 建物(以下「データセンター」という)の地震リスク評価 PML に関する評価認証を有しており、応札時にはこれらを証明する書面の写しを提出すること。または、建物の堅牢性を具体的に提示すること。
 - ② 運用サービス開始前までに、本システム用に「災害対策手順書」「構内作業規約書」「ラック搭載図」を策定し、当院の承認を得ること。
 - ③ 建物入口から機器収納場所までの間において、必要なセキュリティ対

策が施されていること。

- ④ データセンターが、ネットワーク接続に際して情報セキュリティ機能を提供している場合、必要なセキュリティ対策を講じること。

(17) 保守に関する事項

ア ソフトウェア保守要件

- (ア) 本システムの保守に際しては、別に定めたシステムの上位互換性要件に従い、OS、ミドルウェア等のパッケージソフトウェアのバージョンアップに際して、適切に対応すること。
- (イ) セキュリティ要件、バックアップ要件などの運用仕様の変更が必要であると判断した場合は、変更案を立案し、当院の承認を得ること。また、承認を得た場合は、該当する管理文書の改訂を行うこと。その際は、変更箇所がわかるように改版履歴を添付すること。
- (ウ) OS、ミドルウェアの製品障害情報や脆弱性情報の確認を行い、修正モジュール等の適用可否の判断を行うこと。適用可能である場合は、保守計画書（利用者への通知方法、適用作業日時、適用方法、作業者など）を立案し、当院の承認を得たのち適用作業を行うこと。
- (エ) OS やミドルウェア、ネットワーク機器の設定変更が必要な場合は、変更計画（利用者への通知方法、変更作業日時、変更方法、作業者など）を立案し、当院の承認を得たのち変更作業を行うこと。

イ ハードウェア保守要件

- (ア) 導入する機器全てについて、本契約の保守範囲とすること。
- (イ) 構成機器等について、定期点検を年1回以上実施すること。

ウ システム保守要件

- (ア) 本システムの利用者からの要望等について、当院が必要と判断した本システムの軽微な改善は、本契約の期間中にすみやかに実施すること。
- (イ) 本システムにおいてセキュリティの脆弱性が指摘された場合は、すみやかにバージョンアップ等の対策を講じること。

特定臨床試験の実施状況管理のための
データベース構築業務
調達仕様書（案）

平成 年 月

目次

1. 調達案件の概要に関する事項	4
(1) 調達件名	4
(2) 調達の背景	4
(3) 目的及び期待する効果	4
(4) 用語の定義	4
(5) 業務・情報システムの概要	5
(6) 契約期間	6
(7) 作業スケジュール	6
(8) 調達担当職員・連絡先	6
2. 調達案件及び調達単位、調達の方式等に関する事項	7
(1) 調達案件及び調達単位、調達の方式、実施時期	7
3. 作業の実施内容に関する事項	7
(1) 作業の内容	7
(2) 成果物の範囲、納品期日等	15
4. 満たすべき要件に関する事項	19
5. 作業の実施体制・方法に関する事項	19
(1) 作業実施体制	19
(2) 作業要員に求める資格等の要件	19
(3) 作業場所	19
(4) 作業の管理に関する要領	20
6. 作業の実施に当たっての遵守事項	20
(1) 機密保持、資料の取扱い	20
(2) 遵守する法令等	20
7. 成果物の取扱いに関する事項	21
(1) 知的財産権の帰属	21
(2) 瑕疵担保責任	21
(3) 検収	22
8. 入札参加資格に関する事項	22
(1) 入札参加要件	22
(2) 入札制限	22
9. 再委託に関する事項	23
(1) 再委託の制限及び再委託を認める場合の条件	23
(2) 承認手続	23

(3) 再委託先の契約違反等	24
10. その他特記事項	24
(1) 前提条件及び制約条件	24
(2) 環境への配慮	24
(3) その他	24
11. 附属文書	24
(1) 要件定義書	24
(2) 閲覧資料	25
(3) 参考資料	25

1. 調達案件の概要に関する事項

(1) 調達件名

特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務

(2) 調達の背景

厚生労働省（以下、「本省」という。）では、平成30年4月から臨床研究新法の施行を予定している。臨床研究新法では、対象となる臨床研究を1）薬機法における製造販売の承認を受けていない（適応外使用を含む）医薬品等の臨床試験と2）製薬企業等から資金提供を受けて実施される医薬品等の臨床試験とし特定臨床試験と定義している。この特定臨床試験は、従来の薬事法等の制度下では厳格な管理がなされていなかった為、今回あらたにこれらを管理する為に「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース」（以下、「本システム」という。）の構築をおこなう。

本システムの構築業務は、法制度の理解と共に最新のセキュリティ対策を講じ、あわせて新法施行までに構築する必要があるため、迅速かつ正確な対応が求められる。

(3) 目的及び期待する効果

そこで本調達では、本システムの構築業務を迅速かつ正確に対応できる事業者を求め、そのことを目的として行うものである。

(4) 用語の定義

用語の定義は以下のとおりである。

No.	用語	説明
1	臨床研究	病気の予防方法、診断方法、治療方法の改善、病気の原因や病気への理解並びに患者の生活の質の向上を目的として、人を対象に実施される医学系研究のことである。臨床試験（治験を含む）だけでなく、症例研究、調査研究も含まれる。
2	臨床試験	臨床試験（臨床研究とも呼ばれる）とは、新薬開発だけでなく、薬の効果の追跡調査を行ったり、既存の薬の別の効能を調査・確認したりするなど、人を対象に行う試験で、薬物や器具の効果・安全性・動態を確認する。
3	治験	臨床試験のうち薬事法に基づく医薬品・医療機器の承認を得るために実施される臨床試験のことである。3つの相（フェーズ）に分かれ、健康な人を対象として行われる第I相、少数の患者を対象に行われる第II相、多くの患者を対象に行われる第III相がある（病気によっては、このようなステップと異なる場合がある）。なお、医薬品や医療機器が承認された後に実施する製造販売後臨床試験は、第IV相といわれる。治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関す

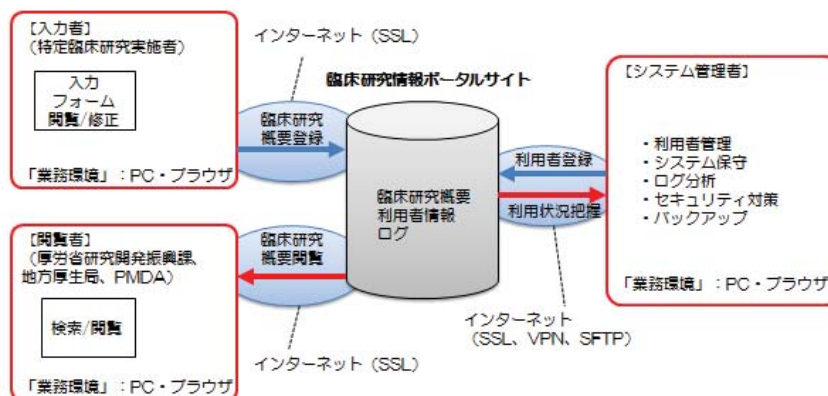
No.	用語	説明
		る省令」や「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して行われる。
4	特定臨床試験	臨床研究（試験）のうち、1）薬機法における製造販売の承認を受けていない（適応外使用を含む）医薬品等の臨床試験と2）製薬企業等から資金提供を受けて実施される医薬品等の臨床試験
5	臨床試験新法（仮称）	一連の研究不正事案の発生を踏まえ、被験者の保護と臨床研究の適正な実施の確保を目的として、特定臨床試験に関する法律
6	WHO	世界保健機関（World Health Organization）の略称。国際連合の専門機関（国連機関）である。 WHO は治験・臨床研究について、原則として事前に当該情報を適切に公開することで、その透明性を確保し、もって被験者の保護と治験・臨床研究の質が担保されるよう、主導して取り組んでいる。
7	UMIN	大学病院医療情報ネットワーク（University Hospital Medical Information Network）の略称。全国42の国立大学病院のネットワーク組織である。 UMIN は大学病院等で行われている臨床研究情報について、UMIN 臨床試験登録システムの運営を行っている。
8	JAPIC	財団法人日本医薬情報センター（Japan Pharmaceutical Information Center）の略称。国内外の医薬品に関する臨床的に有用な情報を収集・処理・提供することを目的に設立された公益法人である。 JAPIC は、製薬企業が実施する治験を含む臨床研究の情報について、Japic CTI の運営を行っている。
9	JMACCT	社団法人日本医師会 治験促進センター（Japan Medical Association Center for Clinical Trial）の略称。医師主導の治験実施基盤の整備を進めている。 JMACCT は、採択された医師主導治験の情報について臨床試験登録システムの運営を行っている。
10	三登録機関	日本における治験・臨床研究に係る情報を登録し公開を行う UMIN、JAPIC、JMACCT の3つの登録機関。
11	JPRN	WHO による日本の治験・臨床研究登録機関の略称。 日本において、治験・臨床研究に係る情報を登録し公開を行う三登録機関において治験・臨床研究登録に係る協力体制を構築し、当該体制を JPRN（Japan Primary Registries Network）と名付けた。JPRN は、WHO Primary Registry として認定されている。

(5) 業務・情報システムの概要

ア 本システムの概要

本システムは、特定臨床研究実施者（図左上）が臨床研究審査委員会で承認され

た特定臨床研究について、研究概要等の登録を行い（Web 経由）、有害事象報告の受付時及び不正に関する情報入手時に、厚生労働省および PMDA（図左下）が特定臨床試験の実施状況を把握する為のシステムである。



イ 業務の概要

上記アに示す本システムに係る要件定義、システム設計、開発、テスト、移行、運用準備を行う。

業務の詳細については、別紙「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」に記載する。

(6) 契約期間

平成 29 年 4 月 1 日から平成 30 年 3 月 31 日までとする。

(7) 作業スケジュール

作業スケジュールは下記のとおりである。

工程	平成29年度												平成30年度		
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月
要件定義		■	■												
システム設計			■	■	■	■	■								
開発						■	■	■	■	■	■				
テスト										■	■	■			
移行											■	■	■	■	■
運用開始													■	■	■

(8) 調達担当職員・連絡先

本調達仕様書に関する問合せ先は以下のとおりである。

〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

電話：03-5253-1111

2. 調達案件及び調達単位、調達の方式等に関する事項

(1) 調達案件及び調達単位、調達の方式、実施時期

No.	調達案件名	調達の方式	実施時期
1	特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務	一般競争入札 (最低価格落札方式)	<input type="checkbox"/> 入札公告 ：平成29年5月 <input type="checkbox"/> 落札者決定 ：平成29年5月

3. 作業の実施内容に関する事項

(1) 作業の内容

ア 設計・開発に係る作業の内容

(ア) 設計・開発実施計画書等の作成

受注者は、プロジェクト計画書及びプロジェクト管理要領と整合をとりつつ、当院の指示に基づき、プロジェクト管理支援事業者と調整の上、設計・開発実施計画及び設計・開発実施要領の案を作成し、当院の承認を受けること。作業内容は下記のとおりである。

(イ) 設計

- ① 受注者は「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」の機能要件及び非機能要件を満たすための基本設計及び詳細設計を行い、成果物について当院の承認を受けること。
- ② 受注者は、情報システムの移行方法、環境、ツール、段取り等を記載した移行計画書を作成し、当院の承認を受けること。
- ③ 受注者は、運営設計及び保守設計を行い、情報システムの時期更改までの間に計画的に発生する作業内容、その想定される時期等を取りまとめた中長期運用・保守作業案を作成し、当院の承認を受けること。
- ④ 受注者は、運用設計及び保守設計を行い、定常時における月次の作業内容、その想定スケジュール、障害発生時における作業内容等を取りまとめた運用計画及び保守作業計画の案を作成し、当院の承認を受けること。

(ウ) 開発テスト

- ① 受注者は、開発にあたり、アプリケーションプログラムの開発又は保守を効率的に実施するため、プログラミング等のルールを定めた標準（標準コーディング規約、セキュアコーディング規約等）を定め、当院の承認を受けること。
- ② 受注者は、開発に当たり、情報セキュリティ確保のためのルール遵守や成果物の確認方法（例えば、標準コーディング規約遵守の確認、ソ

ースコードの検査、現場での抜き打ち調査等について実施主体、手順、方法等) を定め、当院の承認を受けること。

- ③ 受注者は、単体テスト、結合テスト及び総合テストについて、テスト体制、テスト環境、作業内容、作業スケジュール、テストシナリオ、合否判定基準等を記載したテスト計画書を作成し、当院の承認を受けること。
- ④ 受注者は、設計工程の成果物及びテストの計画書に基づき、アプリケーションプログラムの開発、テストを行うこと。
- ⑤ 受注者はテスト計画書に基づき、各テストの実施状況を当院に報告すること。

(エ) 受入テスト支援

- ① 受注者は、当院が受入テストのテスト計画書を作成するに当たり、情報提供等の支援を行うこと。
- ② 受注者は当院が受入テストを実施するに当たり、環境整備、運用等の支援を行うこと。
- ③ 受注者は、当院の指示に基づき、PJMO 以外の情報システムの利用者のテスト実施も含めて、テスト計画書作成の支援を行うこと。

(オ) 情報システムの移行

- ① 受注者は、当院の移行判定を受けて、移行計画書に基づく移行作業を行うこと。
- ② 受注者は、データ移行に当たり、本システムのデータ構造を明示し、所有・管理するデータの変換、移行要領の策定、例外データ等の処理方法等に関する手順書きを作成し、当院の承認を受けること。
- ③ 受注者は、上記手順書に従い、データと交換・移行した後は、移行後のデータだけでなく、例外データ等についても確認を行い、データの信頼性の確保を図ること。

(カ) 引継ぎ

- ① 受注者は、設計・開発の設計書、作業経緯、残存課題等を文書化し、運用運用事業者及び保守業務者に対して確実な引継ぎを行うこと。

(キ) ODB 登録シートの提出

受注者は、次に掲げる事項について記載した ODB 登録用シートを、設計・開発実施要領において定める時期に提出すること。

- ① 開発規模の管理
情報システムの開発規模（工数、ファンクションポイント等）の計画値及び実績値
- ② ハードウェアの管理
情報システムを構成するハードウェアの製品名、型番、ハードウェア分類、契約形態、保守期限等
- ③ ソフトウェアの管理
情報システムを構成するソフトウェア製品の名称（エディションを含む。）、バージョン、ソフトウェア分類、契約形態、ライセンス形態、サポート期限等
- ④ 回線の管理
情報システムを構成する回線の回線種別、回線サービス名、事業名、使用期間、ネットワーク帯域等
- ⑤ 外部サービスの管理
情報システムを構成するクラウドコンピューティングサービス等の外部サービスの外部サービス利用形態、使用期間等
- ⑥ 施設の管理
情報システムを構成するハードウェア等が設置され、または情報システムの運用業務等に用いる区域を有する施設の施設形態、所在地、耐久性、ラック数、各区域に関する情報等
- ⑦ 公開ドメインの管理
情報システムが利用する公開ドメインの名称、DNS 名、有効期限等
- ⑧ 取扱情報の管理
情報システムが取り扱う情報について、データ・マスタ名、個人情報の有無、格付等
- ⑨ 情報セキュリティ要件の管理
情報システムの情報セキュリティ要件
- ⑩ 指標の管理
情報システムの運用及び保守の間、把握すべき KPI 名、PKI の分類、計画値等の案

イ 運用に係る作業の内容

（ア） 中長期運用、保守作業計画の確定支援

受注者は、当院が中長期運用・保守作業計画を確定するに当たり、情報システムの構成やライフサイクルを通じた運用業務及び保守作業の内容について、計画案の妥当性に関する意見提示、情報提供等の支援を行うこと。

(イ) 運用計画及び運用実施要領の作成支援

受注者は、当院が運用計画委及び運用実施要領を作成するに当たり、具体的な作業内容や実施時間、実施サイクル等に関する資料作成等の支援を行うこと。

(ウ) 定常時対応

- ① 受注者は別紙「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」に示す定常時運用業務（システム操作、運転管理・監視、稼働状況監視、サービスデスク提供等）を行うこと。
- ② 受注者は、運用計画及び運用実施要領に基づき、以下の内容について月次で運用作業報告書を取りまとめること。
 - 1) 運用業務の内容や工数、作業時間などの作業実績状況
 - 2) サービスレベルの達成状況
 - 3) 情報システムの構成と運転状況（情報セキュリティ監視状況を含む）
 - 4) 情報システムの定期点検状況
 - 5) 情報システムの利用者サポート、教育・訓練状況
 - 6) リスク・課題の把握・対応状況
- ③ 受注者は、月間の運用実績を評価し、達成状況が目標に満たない場合はその要因の分析を行うとともに、達成状況の改善に向けた対応策を提供すること。
- ④ 受注者は、運用作業報告書の内容について、月例の定期運用会議に出席し、その内容を報告すること。
- ⑤ 受注者は、ソフトウェア製品の保守の実施において、ソフトウェア製品の構成に変更が生じる場合には、当院にその旨を報告し、変更後の環境がライセンスの許諾条件に合致するか否かの確認を受けること。

(エ) 障害・情報セキュリティインシデント発生時及び大規模災害等の発災時の対応

- ① 受注者は、情報システムの障害発生時（又は発生が見込まれる時）には、速やかに当院に報告するとともに、その緊急度及び影響度を判断の上、別紙「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」の運用要件に示す障害発生時運用業務（障害検知、障害発生個所の切り分け、保守事業者への連絡、復旧確認、報告等）を行うこと。なお、障害には、情報セキュリティインシデントを含めるものとする。具体的な実施内容・手順は当院が定める運用計画及び運

用実施要領に基づいて行うこと。

- ② 受注者は、情報システムの障害に関して事象の分析（発生原因、影響度、過去の発生実績、再発可能性等）を行い、同様の事象が将来にわたって発生する可能性がある場合には、恒久的な対応策を提案すること。
- ③ 受注者は、大規模災害等の発災時には、当院の指示を受けて、情報システム運用継続計画に基づく運用業務を実施すること。

(オ) 情報システムの現状確認支援

- ① 受注者は、年1回、当院の指示に基づき、ODB 格納データと情報システムの現状との突合・確認（以下「現状確認」という。）を支援すること。
- ② 受注者は、現状確認の結果、ライセンス許諾条件に合致しない状況が認められる場合は、当該製品の更新の可否、条件等を調査の上、当院へ報告すること。
- ③ 受注者は、現状確認の結果、サポート切れのソフトウェア製品の使用が明らかとなった場合は、当該製品の更新の可否、更新した場合の影響の有無等を調査の上、当院に報告すること。
- ④ 受注者は、当院に報告した結果、サポート切れのソフトウェア製品を更新した場合は、改めて当院に報告すること。
- ⑤ 受注者は、当院に報告した結果、サポート切れのソフトウェア製品を更新した場合は改めて当院に報告すること。

(カ) 運用作業の改善提案

受注者は、年度末までに年間の運用実績を取りまとめるとともに、必要に応じて中長期運用・保守作業計画、運用計画、運用実施要領に対する改善提案を行うこと。

(キ) 引継ぎ

- ① 受注者は、当院が本システムの更改を行う際には、次期の情報システムにおける要件定義支援事業者及び設計・開発事業者等に対し、作業経緯、残存課題等に関する情報やデータの提供及び質疑応答等の協力を行うこと。
- ② 受注者は本契約の終了後に他の運用事業者が本情報システムの運用を受注した場合には、次期運用事業者に対し、作業経緯、残存課題等について引継ぎを行うこと。

(ク) ODB 登録用シート

受注者は、次に掲げる事項について、記載した ODB 登録用シートを運用実施要領において定める時期に提出すること。

① 各データの変更管理

情報システムの運用において、開発規模の管理、ハードウェアの管理、ソフトウェアの管理、回線の管理、外部サービスの管理、施設の管理、公開ドメインの管理、取扱情報の管理、情報セキュリティ要件の管理、指標の管理の各項目についてその内容に変更が生じる作業をしたときは、当該変更をおこなった項目

② 作業実績等の管理

情報システムの運用中に取りまとめた作業実績、リスク、課題及び障害事由

ウ 保守に係る作業の内容

(ア) 中長期運用、保守作業計画の確定支援

受注者は、当院が中長期運用・保守作業計画を確定するに当たり、情報システムの構成やライフサイクルを通じた運用業務及び保守作業の内容について、計画案の妥当性に関する意見提示、情報提供等の支援を行うこと。

(イ) 保守作業計画及び保守実施要領の作成支援

受注者は、当院が保守作業計画委及び保守実施要領を作成するに当たり、具体的な作業内容や実施時間、実施サイクル等に関する資料作成等の支援を行うこと。

(ウ) 定常時対応

① 受注者は別紙「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」に示す定常時保守作業(定期点検・不具合受付等)を行うこと。

② 受注者は、保守作業計画及び保守実施要領に基づき、以下の内容について月次で運用作業報告書を取りまとめること。

- 1) 保守作業の内容や工数、作業実績状況(情報システムの脆弱性への対応状況含む)
- 2) サービスレベルの達成状況
- 3) 情報システムの定期点検状況
- 4) 情報システムの利用者サポート、教育・訓練状況

5) リスク・課題の把握・対応状況

- ③ 受注者は、月間の保守実績を評価し、達成状況が目標に満たない場合はその要因の分析を行うとともに、達成状況の改善に向けた対応策を提供すること。
- ④ 受注者は、保守作業報告書の内容について、月例の定期運用会議に出席し、その内容を報告すること。

(エ) 障害・情報セキュリティインシデント発生時及び大規模災害等の発災時の対応

- ① 受注者は、情報システムの障害発生時（又は発生が見込まれる時）には、当院または運用事業者からの連絡を受け、別紙「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」の保守要件に示す障害発生時保守作業（原因調査、応急措置、報告等）を行うこと。なお、障害には、情報セキュリティインシデントを含めるものとする。具体的な実施内容・手順は当院の定める保守作業計画及び保守実施要領に基づいて行うこと。
- ② 受注者は、情報システムの障害に関して事象の分析（発生原因、影響度、過去の発生実績、再発可能性等）を行い、同様の事象が将来にわたって発生する可能性がある場合には、恒久的な対応策を手案すること。
- ③ 受注者は、大規模災害等の発災時には、当院の指示を受けて、情報システム運用継続計画に基づく保守作業を実施すること。

(オ) 情報システムの現状確認支援

- ① 受注者は、年1回、当院の指示に基づき、ODB 格納データと情報システムの現状との突合・確認（以下「現状確認」という。）を支援すること。
- ② 受注者は、現状確認の結果、ライセンス許諾条件に合致しない状況が認められる場合は、当該製品の更新の可否、条件等を調査の上、当院へ報告すること。
- ③ 受注者は、現状確認の結果、サポート切れのソフトウェア製品の使用が明らかとなった場合は、当該製品の更新の可否、更新した場合の影響の有無等を調査の上、当院に報告すること。
- ④ 受注者は、当院に報告した結果、サポート切れのソフトウェア製品を更新した場合は、改めて当院に報告すること。
- ⑤ 受注者は、当院に報告した結果、サポート切れのソフトウェア製品を

更新した場合は改めて当院に報告すること。

(カ) 運用作業の改善提案

受注者は、年度末までに年間の保守実績を取りまとめるとともに、必要に応じて中長期運用・保守作業計画、保守計画、保守実施要領に対する改善提案を行うこと。

(キ) 引継ぎ

- ① 受注者は、当院が本システムの更改を行う際には、次期の情報システムにおける要件定義支援事業者及び設計・開発事業者等に対し、作業経緯、残存課題等に関する情報やデータの提供及び質疑応答等の協力を行うこと。
- ② 受注者は本契約の終了後に他の運用事業者が本情報システムの運用を受注した場合には、次期運用事業者に対し、作業経緯、残存課題等について引継ぎを行うこと。

(ク) ODB 登録用シート

受注者は、次に掲げる事項について、記載した ODB 登録用シートを運用実施要領において定める時期に提出すること。

① 各データの変更管理

情報システムの運用において、開発規模の管理、ハードウェアの管理、ソフトウェアの管理、回線の管理、外部サービスの管理、施設の管理、公開ドメインの管理、取扱情報の管理、情報セキュリティ要件の管理、指標の管理の各項目についてその内容に変更が生じる作業をしたときは、当該変更をおこなった項目

② 作業実績等の管理

情報システムの運用中に取りまとめた作業実績、リスク、課題及び障害事由

エ ODB 登録用シートの提出に係るその他の作業の内容

- (ア) 受注者は、「政府情報システムの整備及び管理に関する標準ガイドライン別紙 2 情報システムの経費区分」に基づき区分等した契約金額の内訳を記載した ODB 登録用シートを契約締結後速やかに提出すること。
- (イ) 受注者は、当院から求められた場合は、スケジュールや工数等の計画値及び実績値について記載した ODB 登録用シートを提出すること。

(2) 成果物の範囲、納品期日等

ア 成果物

本業務の成果物は下記のとおりである。

No.	成果物名	内容及び納品数量 (納品数量は、原則紙媒体は正1部・副1部、 電磁的記録媒体は2部)	納品期日	SLCP-JCF2013 のアクティビティ
1	プロジェクト計画に係る成果物	<ul style="list-style-type: none">・設計・開発実施計画書・議事録・ODB登録シート	平成29年5月上旬	1.2.3 契約の合意
2	基本設計・ 詳細設計 ・システム 開発（実施 の場合）に 係る成果物	<ul style="list-style-type: none">・基本設計書・詳細設計書・環境定義書・接続仕様書・移行計画書・議事録・ODB登録シート	平成29年6月末 平成29年8月末	2.3.2 システム要件定義プロセス 2.3.3 システム方式設計プロセス 2.4.2 ソフトウェア要件定義プロセス 2.4.3 ソフトウェア方式設計プロセス 2.4.4 ソフトウェア詳細設計プロセス

3	導入に係る成果物	<ul style="list-style-type: none"> ・導入計画書 ・導入手順書 ・導入作業結果報告書 ・操作マニュアル ・撤去計画書 ・セキュリティ設計書 ・ソフトウェア ・ハードウェア製品等 <ul style="list-style-type: none"> *製品添付品 ・ソフトウェアライセンス証書若しくはそれに該当するもの ・性能証明書 ・機器諸元一覧 ・取扱説明書 ・データセンター搬入計画書 ・セキュリティ実施計画書 ・機器設置レイアウト図 ・ラック搭載図 ・接続図 ・配線図 ・撤去対象機器一覧 ・災害対策手順書 ・構内作業規約書 ・議事録 ・ODB登録シート 	平成29年12月末	<ul style="list-style-type: none"> 6.2.1 プロセス開始の準備 6.2.2 インストラクチャの確立 2.4.8 ソフトウェア導入プロセス
---	----------	--	-----------	--

4	テストに係る成果物	<ul style="list-style-type: none"> ・テスト計画書 ・単体テスト結果 ・結合テスト結果 ・総合テスト結果 ・テスト結果報告書 ・接続テスト計画書 ・接続テスト結果報告書等 ・完了報告書 	平成29年12月末	<ul style="list-style-type: none"> 2.4.6 ソフトウェア結合プロセス 2.4.7 ソフトウェア適格性確認テストプロセス 2.3.5 システム結合プロセス 2.3.6 システム適格性確認テストプロセス 2.4.9 ソフトウェア受入れ支援プロセス 3.1.2 運用テスト
5	教育に係る成果物	<ul style="list-style-type: none"> ・教育計画書 ・マニュアル ・教育用資料 ・教育作業結果報告書等 	平成29年2月末	<ul style="list-style-type: none"> 6.4.1 スキルの識別 6.4.2 スキルの開発
6	運用に係る成果物	<ul style="list-style-type: none"> ・運用計画書 ・運用手順書 ・運用報告書（月次） ・運用支援作業結果報告書 ・データセンター報告書 ・議事録 ・ODB登録シート 	平成29年2月末 議事録については打合せ後、7日以内 運用報告書等はODB登録が必須であり、ODB登録シートについては作業完了後7日以内	<ul style="list-style-type: none"> 3.1.1 運用の準備 3.1.4 システム運用
7	保守に係る成果物	<ul style="list-style-type: none"> ・保守計画書 ・保守手順書 ・保守作業結果報告書 ・構成管理書 ・撤去計画書 ・データ消去結果証明書 ・議事録 ・ODB登録シート 	平成29年3月末 保守・運用期間、コンテンツ作成支援成果物の追加があり次第、保守計画書、保守手順書、保守結果報告書の内容を修正・更新。作業完了後7日以内に納品すること。	<ul style="list-style-type: none"> 2.6.1 プロセス開始の準備 2.6.2 問題把握及び修正の分析 2.6.3 修正の実施 3.2 廃棄プロセス

イ 納品方法

- (ア) 成果物は、全て日本語で作成すること。ただし、日本国においても、英字で表記されることが一般的な文言については、そのまま記載しても構わないものとする。
- (イ) 用字・用語・記述符号の表記については、「公用文作成の要領（昭和 27 年 4 月 4 日内閣閣甲第 16 号内閣官房長官依命通知）」を参考にすること。
- (ウ) 情報処理に関する用語の表記については、日本工業規格（J I S）の規定を参考にすること。
- (エ) 成果物は紙媒体及び電磁的記録媒体（CD-R 等）により作成し、当院から特別に示す場合を除き、原則紙媒体は正 1 部・副 1 部、電磁的記録媒体は 2 部を納品すること。
- (オ) 紙媒体による納品について、用紙のサイズは原則として日本工業規格 A 列 4 番とするが、必要に応じて日本工業規格 A 列 3 番を使用すること。また、バージョンアップ時等に差し替えが可能なようにバインダー方式とすること。
- (カ) 電磁的記録媒体による納品について、MicrosoftWord2010、同 Excel2010、同 PowerPoint2010 で読み込み可能な形式、又は PDF 形式で作成し、納品すること。ただし、当院が他の形式による提出を求める場合は、協議の上、これに応じること。なお、受注者側で他の形式を用いて提出したいファイルがある場合は、協議に応じるものとする。
- (キ) 納品後、当院において改変が可能となるよう、図表等の元データも併せて納品すること。
- (ク) 成果物の作成に当たって、特別なツールを使用する場合は、当院の承認を得ること。
- (ケ) 成果物が外部に不正に使用されたり、納品過程において改ざんされたりすることのないよう安全な納品方法を提案し、成果物の情報セキュリティの確保に留意すること。
- (コ) 電磁的記録媒体により納品する場合は、不正プログラム対策ソフトウェアによる確認を行う等して、成果物に不正プログラムが混入することのないよう適切に対処すること。

ウ 納品場所

原則として、成果物は次の場所において引渡しを行うこと。ただし、当院が納品場所を別途指示する場合はこの限りではない。

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

電話：03-5253-1111

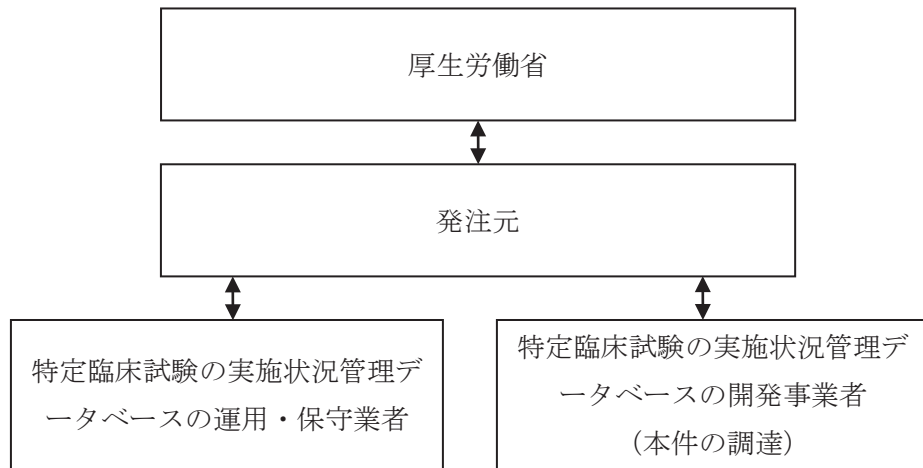
4. 満たすべき要件に関する事項

本調達の実施に当たっては、別紙「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」の各要件を満たすこと。

5. 作業の実施体制・方法に関する事項

(1) 作業実施体制

本件受注者に求める作業実施体制は次の図のとおりである。また、受注者の情報セキュリティ対策の管理体制については、作業実施体制とは別に作成しプロジェクト計画書に記載すること。



(2) 作業要員に求める資格等の要件

ア チームリーダーは、情報システムの設計・開発又はシステム基盤導入の経験年数を5年以上有すること。また、その中でリーダークラスとしての経験を2件以上有すること。

イ チームリーダーは、情報処理の促進に関する法律に基づき実施される情報処理技術者試験のうちプロジェクトマネージャ試験の合格者又は技術士（情報工学部門又は総合技術監理部門（情報工学を選択科目とする者））の資格を有すること。ただし、当該資格保有者等と同等の能力を有することが経歴等において明らかなる者については、これを認める場合がある（その根拠を明確に示し、当院の承認を得ること。）。

(3) 作業場所

作業場所は、原則として受注者が用意するものとする。

(4) 作業の管理に関する要領

受注者は、作業に係るコミュニケーション管理、議事録の作成、体制管理、作業管理、リスク管理、課題管理、システム構成管理、変更管理、情報セキュリティ対策を行うこと。

6. 作業の実施に当たっての遵守事項

(1) 機密保持、資料の取扱い

ア 受注者は、受注業務の実施の過程で当院が開示した情報（公知の情報を除く。以下同じ。）、他の受注者が提示した情報及び受注者が作成した情報を本受注業務の目的以外に使用又は第三者に開示若しくは漏洩してはならないものとし、そのために必要な措置を講ずること。

イ 受注者は、本受注業務を実施するに当たり、当院から入手した資料等については管理台帳等により適切に管理し、かつ、以下の事項に従うこと。

（ア）複製はしないこと。

（イ）用務に必要ななくなり次第、速やかに当院に返却すること。

（ウ）受注業務完了後、上記アに記載される情報を削除又は返却し、受注者において該当情報を保持しないことを誓約する旨の書類を当院へ提出すること。

ウ 機密保持及び資料の取扱いについて、適切な措置が講じられていることを確認するため、当院が遵守状況の報告や実地調査を求めた場合には、応じること。

エ 参加者についても上記ア、イ及びウに準ずること。

(2) 遵守する法令等

ア 「厚生労働省情報セキュリティポリシー」及び「政府機関の情報セキュリティ対策のための統一基準」の最新版を遵守すること。なお、「厚生労働省情報セキュリティポリシー」は、非公表であるが、「政府機関の情報セキュリティ対策のための統一基準」に準拠しているので、必要に応じ参照すること。「厚生労働省情報セキュリティポリシー」の開示については、契約締結後、受注者が担当職員に守秘義務の誓約書を提出した際に開示する。

イ 受注業務の実施において、現行情報システムの設計書等を参照する必要がある場合は、作業方法などについて当院の指示に従い、秘密保持契約を締結するなどした上で、作業すること。作業場所は、当院庁舎内とすること。

ウ 受注者は、受注業務の実施において、民法、刑法、著作権法、不正アクセス行為の禁止等に関する法律、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律等の関連する法令等を遵守すること。

7. 成果物の取扱いに関する事項

(1) 知的財産権の帰属

ア 調達に係り作成・変更・更新されるドキュメント類及びプログラムの著作権（著作権法第 21 条から第 28 条までに定める全ての権利を含む。）は、受注者が調達のシステム開発の従前から権利を保有していた等の明確な理由により、あらかじめ書面にて権利譲渡不可能と示されたもの以外、当院が所有する現有資産を移行等して発生した権利を含めて全て当院に帰属するものとする。また、当院は、納品された当該プログラムの複製物を著作権法第 47 条の 3 の規定に基づき、複製、翻案すること及び当該作業を第三者に委託し、当該者に行わせることができるものとする。

イ 本件に係り発生した権利については、受注者は著作者人格権を行使しないものとする。

ウ 調達に係り発生した権利については、今後、二次的著作物が作成された場合等であっても、受注者は原著物の著作権者としての権利を行使しないものとする。

エ 調達に係り作成・変更・修正されるドキュメント類及びプログラム等に第三者が権利を有する著作物（以下「既存著作物等」という。）が含まれる場合、受注者は当該既存著作物の使用に必要な費用負担や使用許諾契約等に係る一切の手続きを行うこと。この場合、受注者は、事前に当該既存著作物の内容について当院の承認を得ることとし、当院は、既存著作物等について、当該許諾条件の範囲で使用するものとする。

オ 調達に係り、第三者との間に著作権に係る権利侵害の紛争が生じた場合には当該紛争の原因が専ら当院の責めに帰す場合を除き、受注者の責任、負担において一切を処理すること。この場合、当院は係る紛争の事実を知ったときは受注者に通知し、必要な範囲で訴訟上の防衛を受注者に委ねる等の協力措置を講ずる。

(2) 瑕疵担保責任

ア 受注者は、本調達について検収を行った日を起算日として 1 年間、成果物に対する瑕疵担保責任を負うものとする。その期間内において瑕疵があることが判明した場合には、その瑕疵が当院の指示によって生じた場合を除き（ただし、受注者がその指示が不適當であることを知りながら、又は過失により知らずに告げなかったときはこの限りでない。）、受注者の責任及び負担において速やかに修正等を行い、指定された日時までに再度納品するものとする。なお、修正方法等については事前に当院の承認を得てから着手するとともに、修正結果等についても当院の承認を受けること。

イ 前項の瑕疵担保期間経過後であっても、成果物等の瑕疵が受注事業者の故意又は重大な過失に基づく場合は、本調達について検収を行った日を起算日として 2 年

間はその責任を負うものとする。

ウ 当院は、前各項の場合において、瑕疵の修正等に代えて、当該瑕疵により通常生ずべき損害に対する賠償の請求を行うことができるものとする。また、瑕疵を修正してもなお生じる損害に対しても同様とする。

(3) 検収

ア 本仕様書「3. (2) . ア 成果物」に則って、成果物を提出すること。その際、当院の指示により、別途品質保証が確認できる資料を作成し、成果物と併せて提出すること。

イ 検査の結果、成果物の全部又は一部に不合格品を生じた場合には、受注者は直ちに引き取り、必要な修正を行った後、指定した日時までに修正が反映された全ての成果物を納品すること。

ウ 本仕様書「3. (2) . ア 成果物」に依る以外にも、必要に応じて成果物の提出を求める場合があるので、作成資料は常に管理し、最新状態に保っておくこと。

8. 入札参加資格に関する事項

(1) 入札参加要件

ア 公的な資格や認証等の取得

(ア) 品質管理体制について、「ISO9001:2008」、「CMMI レベル3以上」のうちいずれかの認証を取得していること。

(イ) 情報セキュリティについて、「プライバシーマーク付与認定」、「ISO/IEC27001 認証 (国際標準)」、「JIS Q27001 認証 (日本工業規格)」のうち、いずれかを取得していること。

(ウ) 入札に参加しようとする者は、支出負担行為担当官が別に指定する暴力団等に該当しない旨の誓約書を提出すること。入札に参加した者が、誓約書を提出せず、又は虚偽の誓約をし、若しくは誓約書に反することとなったときは、当該者の入札を無効とする。

イ 受注実績

(ア) 臨床試験および医療情報に関するデータベース構築および運用に関連する業務実績を過去3年以内に有すること。

(イ) 本調達案件と同等の利用者規模 (200 拠点程度) の Web システムの構築および用実績が継続して1年以上あること。

(2) 入札制限

ア 情報システムの調達の公平性を確保するため、参加者は、以下に挙げる事業者

並びにこの事業者の「財務諸表等の用語、様式及び作成方法に関する規則」（昭和38年大蔵省令第59号）第8条に規定する親会社及び子会社、同一の親会社を持つ会社並びに委託先事業者等の緊密な利害関係を有する事業者でないこと。

イ 本調達仕様書のレビュー並びに入札事業者の審査に関する業務（以下、「妥当性確認等」という。）を行う政府CIO補佐官、厚生労働省CIO補佐官及びその支援スタッフ等（常時勤務を要しない官職を占める職員、「一般職の任期付職員の採用及び給与の特例に関する法律」（平成12年11月27日法律第125号）に規定する任期付職員及び「国と民間企業との間の人事交流に関する法律」（平成11年12月22日法律第224号）に基づき交流採用された職員を除く。以下「CIO補佐官等」という。）が現に属する又は過去2年間に属していた事業者。また、CIO補佐官等がその職を辞職した後に所属する事業者（辞職後の期間が2年間に満たない場合に限る。）

9. 再委託に関する事項

(1) 再委託の制限及び再委託を認める場合の条件

ア 契約に関する事業の一部を再委託する場合は、原則、契約金額の2分の1未満とすること。

イ 受注者は、受注業務の全部又は受注業務における総合的な企画及び判断並びに業務遂行管理部分を第三者に再委託することはできない。

ウ 受注者は、再委託先の資本関係・役員等の情報、業務の実施場所、作業要員の所属・専門性（情報セキュリティに係る資格・研修実績等）・実績・国籍等に関する情報の提供を行うとともに、再委託事業に対して意図せざる変更が加えられないための十分な管理体制がとられることを報告し、係る管理体制について当院の確認（立入調査）を随時受け入れること。

エ 受注者は、知的財産権、情報セキュリティ（機密保持及び遵守事項）、ガバナンス等に関して本仕様書が定める受注者の責務を再委託先事業者も負うよう、必要な処置を実施し、当院に報告し承認を受けること。

オ なお、第三者に再委託する場合は、その最終的な責任を受注者が負うこと。

(2) 承認手続

ア 受注者は、受注業務の一部を再委託する場合は、あらかじめ再委託の相手方の商号又は名称、住所、再委託を行う業務の範囲、再委託の必要性、契約金額、資本関係・役員等の情報、業務の実施場所、作業要員の所属・専門性（情報セキュリティに係る資格・研修実績等）・実績・国籍等について記載した、「再委託に係る承認申請書」を当院に提出し承認を受けること。

イ また、再委託の相手方から更に第三者に委託が行われる場合には、当該第三者の

商号又は名称及び住所並びに委託を行う業務の範囲を記載した「履行体制図」を当院に提出すること。

ウ 再委託の相手方の変更等を行う必要が生じた場合は、「再委託に係る変更承認申請書」を当院に提出し、承認を受けること。

(3) 再委託先の契約違反等

再委託先において、本調達仕様書に定める事項に関する義務違反又は義務を怠った場合には、受注者が一切の責任を負うとともに、当院は、当該再委託先への再委託の中止を請求することができる。

10. その他特記事項

(1) 前提条件及び制約条件

ア 本件は、平成 28 年度の予算成立を条件とする。平成 28 年 3 月 10 日以前に、平成 28 年度予算が成立していない場合には、契約の中止等を行う可能性がある。

(2) 環境への配慮

ア 調達に係る納品物については、「国等による環境物品等の調達の推進等に関する法律（グリーン購入法）」に基づいた製品を、可能な限り導入すること。

イ 導入する機器については、性能や機能の低下を招かない範囲で、消費電力節減、発熱対策、騒音対策等の環境配慮を行うこと。

ウ 受注者は、政府の電力需給対策を踏まえた、作業環境や作業手順等を検討し、当院の承認を得た上で実施すること。

(3) その他

ア 当院情報システム委員会が担当課室に指導・助言を行った場合は、受注者もその方針に従うこと。

イ 受注者は、電子行政推進に係る政府の各種施策・方針等(今後出されるものを含む)に従うこと。

ウ 仕様書に明記していない業務が急遽発生したときは、当院との密接な協議に基づき調整すること

11. 附属文書

(1) 要件定義書

別紙「特定臨床試験の実施状況管理のためのデータベース構築業務_要件定義書」を参照すること。

(2) 閲覧資料

閲覧資料の閲覧を希望する場合は、守秘義務に関する誓約書を提出の上、当院の定める期間、場所、方法において閲覧を許可する。

(3) 参考資料

本調達に関連する下記情報を参照すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Noguchi S, Ogino D, Sato H.	Patients' information needs of clinical trials with focus on internet usage.	Health Policy and Technology	6 (1)	18-25	2016
Fuji H, Yukawa K, Sato H.	International Comparison of Data from International Clinical Trials Registry Platform-Registered Clinical Trials.	Health	8	1759-1765	2016
Yukawa K, Fuji H, Sato H.	Distribution and Conduct of Clinical Trials involving Music Therapy: Registered Clinical Trials in the Last 15 Years.	Clinical Trials and Practice	1 (1)	1-9	2017
Yukawa K, Sato H, Fuji H.	Portal Sites for Clinical Trials Information: Comparison of 17 Registries and Creation of a Patient-centered New Site for the Japan Primary Registries Network.	Journal of Pharmaceutical Care and Health Systems	4 (1)	1-6	2017
佐藤元	健康政策の立案・評価における倫理的視点の重要性	生存科学	27 (2)	3-23	2017
佐藤元、富尾淳、藤井仁、湯川慶子、原湖楠。	義肢・装具の審査・承認制度と臨床研究：臨床研究の登録制度と国内外の現況。	日本義肢装具学会誌	33 (6)	(印刷中)	2017
藤井仁、湯川慶子、佐藤元。	各国の臨床試験登録サイトのコンテンツ・機能と今後の方向性。	臨床医薬	33 (4)	(印刷中)	2017
湯川慶子、藤井仁、佐藤元。	臨床試験情報ポータルサイトのアクセス解析。	医学のあゆみ	260 (12)	1073-1076	2017

厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業
臨床研究法案の施行に向けた諸課題への対応方策に関する研究
(H28-特別-指定-026)

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

2017 年 5 月 20 日発行

研究代表者 佐藤 元

連絡先 国立保健医療科学院政策技術評価研究部
〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6
TEL 048-458-6223 FAX 048-469-3875
