

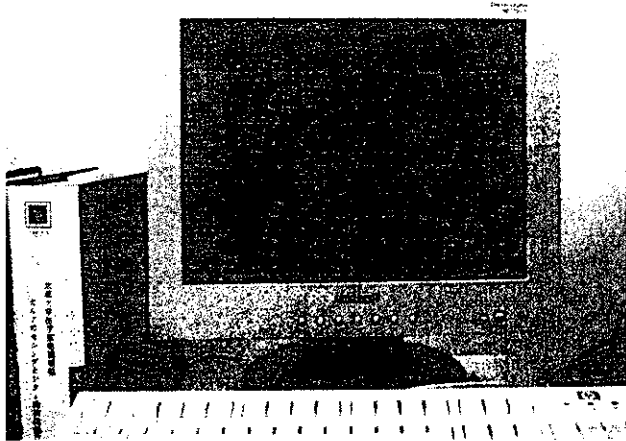
7200

7200

7200

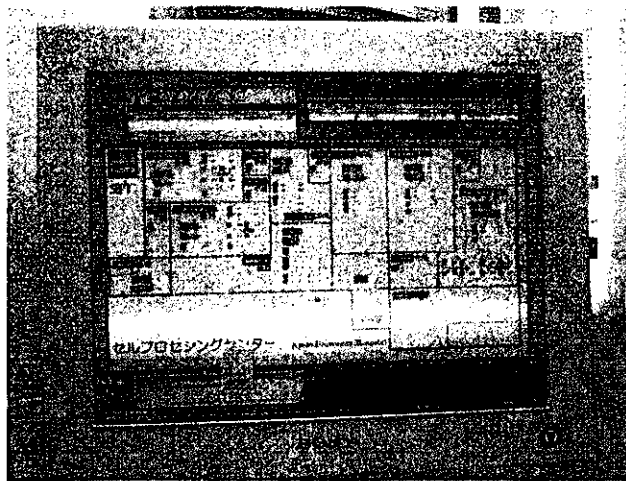
6000

6000



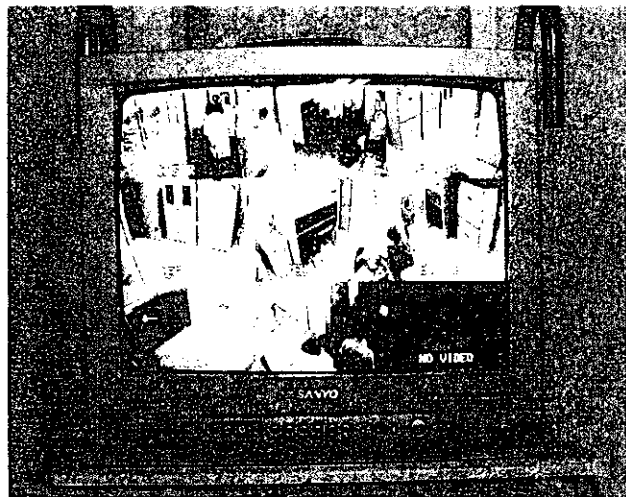
モニター室

各部屋の室圧、温度、清浄度などがリアルタイムで監視できる



モニター室

各部屋の冷蔵庫、培養器の温度、炭酸ガス濃度などがリアルタイムで監視できる



モニター室

各部屋の作業状況がカメラで監視、記録できる。また、キーカードにより部屋への入退室履歴が監視、記録できる



細胞培養室

クラス1万の清浄度の環境中に、安全キャビネットを設置している。培養器はバックごと培養できる大型のもの。左上にあるのは、リアルタイムに空気清浄度が測定できるパーティクル・カウンター。



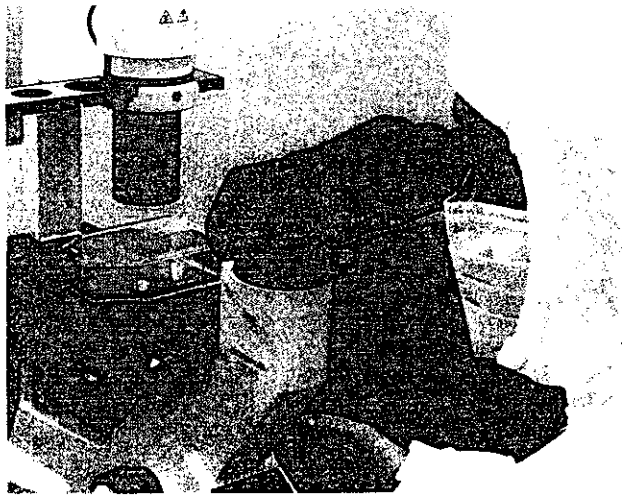
遺伝子導入室

陽圧の部屋に安全キャビネットを設置。クラス1万の環境。陽圧であるが、外部に気流が流出しないために、エアロック室を入口と出口の2ヶ所に設置し、封じ込める。



細胞培養準備室

Isolex300i による CD34 陽性細胞の分離。クラス 10 万の環境。クローズド・システムの細胞プロセッシングを行なう。ガウニングは簡易型である。CliniMACS も設置予定。



細胞培養室

倒立顕微鏡による細胞の観察



細胞保存室

メルコード（2次元バーコード・システム）による治療用細胞およびサンプルの保管管理に威力を発揮。品質管理に必須。

2001年1月8日（月）

米 国 官 報

パート VII

アメリカ厚生省

食品・医薬品管理局（FDA）

21 CFR（連邦政府規則集） パート 1271

最新のヒト細胞／組織に由来する製品の査察および実施に関する基準提案規則

P1508

アメリカ厚生省(HHS)

FDA

21 CFR パート 1271

協議事項 No. 97N-484P

最新のヒト細胞/組織に由来する製品の査察および実施に関する基準

機関: FDA, HHS

対処: 提案規則

要旨:

FDAは、ヒト細胞/組織に由来する製品の製造方法、施設およびコントロール、記録の保管、品質管理計画に関する新規の規則を提案し、製造者が本基準を遵守することを要求する。当局は、また、ヒト細胞/組織に由来する製品の製造者に適用するラベル表示、報告、査察および実施に関する新規の規則を提案する。これらの製品は、当局が生物薬品あるいは医療機器としてではなく、公衆衛生法(PhS法)の権威の下に単独で規則することを要求するものである。この当局の措置は、有意義な改革を認め、最小限度の法的責務を保つことにより公衆衛生の擁護改善を意図するものである。

提出期限: 本提案規則に対する文書によるコメントを2001年5月8日までに提出すること。本情報収集の条項に対する文書によるコメントを2001年2月7日までに提出すること。

住所: 本提案規則に対する文書によるコメントの提出先: Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。

本情報収集条項に対する文書によるコメントの提出先: Office of Information and Regulatory Affairs, OMB, New Executive Office Bldg., 725 17th St. NW., Washington, DC 20503, Attn: Wendy Taylor. Desk Office for FDA.

詳細の問い合わせ先: Paula S., McKeever, Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-17), Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, 301-827-6210.

追加情報:

I. 緒言

FDAは、ヒト細胞/組織に由来する製品を規則化するための包括的な新システムを制定する過程にある。以前の関連法制定にあたっては、当局は、ヒト細胞/組織に由来する製品を“埋め込み、移植、注入、ヒトレシピエントへ移し替え***”を意図するヒト細胞/

組織からなる、あるいは、これらを含む製品であると定義することを提案した。(「ヒト細胞/組織に由来する製品のドナーの適合性決定」提案規則(64 FR 52696, 1999年9月30日)、以下、ドナー適合性提案規則)。「移行」とは、生殖細胞/組織に関して用いられる語句であり、その他の関連提案(「ヒト細胞/組織に由来する製品製造のための登録と一覧表の制定」提案規則(63 FR 26744 at 26754, 1998年5月14日)、以下「登録提案規則」)。

ヒト細胞/組織に由来する製品の例には、屍体靱帯、皮膚、骨、脳脊髄硬膜、心臓弁、角膜、造血幹細胞、操作された自己軟骨細胞、精子が含まれる。ヒト細胞/組織に由来する製品の定義からの除外例の中には適用可能なものがあり、以前の法制定の際に議論された(登録提案規則、26748での63 FR 26744; ドナー適合性提案規則、52700での64 FR 52696)。

現在提案されている規則では、すべてのヒト細胞/組織に由来する製品が最新の組織取り扱い基準(CGTP)を遵守して製造されることが要求されている。本提案には、また、査察の制定および実施に加えて、確実なラベル表示、報告に関する要件が含まれる。これらの要件は、当局が生物薬品または医療機器としてではなく、公衆衛生法(PHS法)セクション361の権限の下に単独で規則化することが要求されるヒト細胞/組織に由来する製品に対して適用されるものである。

当局は、また、提案CGTP法により生じる優先権問題について、特に以下の事項に関して国からの諮問を要求される:(1)ヒト細胞/組織に由来する製品により伝染される疾病を阻止するためのCGTP要件の必要性、(2)そのような国の要件の範囲を制限、さもなければ国の特権と権威を保護する代案、(3)国の法および権威に影響を与えうるこの提案法によって発生するその他の事項。

A. 背景

1997年2月に、FDAは、ヒト細胞/組織に由来する製品の規則に対する新規の包括的なアプローチを提案した。当局は、その規則計画を二通の文書により公表した:「ヒト組織規則の再構築」および「細胞/組織に由来する製品の規則について提案されたアプローチ」(以下、「提案アプローチ文書」)。FDAは、提案したアプローチについて文書によるコメントを要求し、1997年3月17日に、一般からの情報および見解を聴取するために公聴会を開催した(62 FR 9721, 1997年3月4日)。

それ以降、当局は、提案したアプローチを遂行するための二法の提案規則を公表した。1998年5月14日、当局は、ヒト細胞/組織に由来する製品製造の創業登録、およびその製品一覧表のための新しい統一システムを構築する規則を提案した(登録提案法、63 FR 26744)。1999年9月30日、FDAは、ほとんどの細胞/組織提供者が、関連する伝染病の検査およびスクリーニングを行うべきことを要求する規則を提案した(ドナー適合性提案法、52719での64 FR 52696)。

今回の法制定で、当局は、新しい法的計画を実行する一連の提案を完成しつつある。提

案されたアプローチ文書において、当局は、汚染を防止し、組織の機能および完全性を維持するための操作法に従って細胞や組織を扱うことを要求することを述べている。従って、当局は、ヒト細胞/組織に由来する製品を CGTP に遵守して製造することを制定することを要求している。CGTP には、他にも、適切な取り扱い、処理、ラベル表示、操作の記録が含まれる。さらに、提案規則は、各施設が CGTP の遵守を確実にするために「品質管理計画」の維持の制定を要求している。

提案 CGTP 規則には、以前に提案された制定登録およびドナー適合性に関する条項と共に新規部分 1271 の表題 21 CFR が含まれる。パート 1271 のサブパート A は、適用範囲、目的および定義を規定する。サブパート B は、登録手順が含まれる。サブパート C は、適合性を判断するためのドナーのスクリーニングおよび検査に関する条項が規定されている。サブパート C は、提案されている CGTP に関する条項が含まれている。サブパート D は、今回提案された CGTP に関する条項が含まれる。サブパート E は、確実なラベル表示および報告との要求することについて、サブパート F は、PHS 法、セクション 361 の権威の下でのヒト細胞/組織に由来する製品に適用される査察および実施条項が含まれる。当局は、新規パート 1271 により補足されるパート 1270 (21 CFR パート 1270) を削除することを提案している。

P1509

B. 段階的な危険性に基づく規則のアプローチ

提案されたアプローチ文書は、段階的な規則計画を開始した。そこでは、ヒト細胞/組織に由来する製品は、危険性の段階および FDA 調査の必要性を基にした適切なレベルでの規則の対象になる。ヒト細胞/組織に由来する製品の一部(例として、多少とも操作された組織)は、生物薬品あるいは医療用機器として、連邦食品・医薬品・化粧品法および/あるいは PHS 法 (42 U.S.C. 262) のセクション 351 の下に規則される。これらは、その他の要件の中で市販前調査手続きの対象となる。FDA は、PHS 法 (42 U.S.C. 264) セクション 361 の下に、その他のヒト細胞/組織に由来する製品だけを規則することを提案している。この法は、当局に感染症の移入、伝染、蔓延を阻止する規則の権限を与える(これらの製品は、本文書中で「361 製品」と述べる)。

提案された組織についての規則は、広範囲のヒト細胞/組織に適用される。用語を簡素化するために、提案規則は一般に、生殖組織を含むすべてのヒト細胞/組織を「製品」とし、ヒト細胞/組織に由来する製品を復元、スクリーニング、検査、加工処理、保存、ラベル表示、包装、あるいは配送する人を「製造者」とする。「製品」とは、PHS 法セクション 351 の下での造語、即ち「生物薬品」であり、「製造者」とは、生物薬品、医薬品、医療機器に対する FDA の最新の規則で使用されている。それに対し、伝染病の蔓延を阻止するための規則を制定し施行する権限を FDA に与えている PHS 法セクション 361 は、その範囲で定義される「製品」という用語の使用を求めている。当局は、「製品」および「製

造者」の用語をヒト細胞/組織に適用して使用することに反対する、提案されたアプローチを実施するための最初の提案二規則に対するコメントを受領した。これらの規則を最終化するにあたり、当局は、規則の範囲を記載する別の用語を使用すべきか否かを考慮するであろう。

FDAは、ある種の細胞/組織に由来する製品の規則手続きを決定するのは複雑な作業であろうと予測している。特定の細胞/組織に由来する製品をどのように規則するかという問題を解決するために、当局は、組織照会グループ(TRG)を設けた。TRGの構成は以下の通りである：(1)生物薬品評価センター(CBER)から代表三名；(2)医療機器・放射線製品センター(CDRH)から代表三名；(3)各センターから製品を管轄する役人；(4)当局の最高仲裁・行政監察官事務所(OCMO)から連絡係一名、議決権はない。その他FDAのスタッフが、必要に応じて専門分野の製品に関連する事項を議論するためTRG会議に参加する。TRGは、指示すべき点をひとつ提出し、特定の組織の製品管轄に関してセンター長に勧告する。

その他、FDAは、複雑で微妙な問題であることから、提案された組織規則がある種のヒト細胞/組織にどのように適用されるかについて、さらに公開討論を行うことを約束している。例えば、2000年8月2日に、当局は、“最小限操作された”および“同種使用”についての提案された定義を、ヒト骨同種移植製品にどのように適用すべきかを議論する会合を開催した。FDAは、規則アプローチを生殖細胞および組織にどのように適用すべきかについてさらに公開討論の機会を設ける予定である。FDAは、当局が新規則を実施する場合には、公開会議、公聴会あるいはガイダンスによりさらに議論することの必要性を認めている。ヒト細胞/組織に由来する製品に適用される規則の範疇は、規則およびドナー適合性提案法の中で詳細に議論される(63 FR 26744 at 26746; 64 FR 52696 at 52698)。

パート1271で提案された規則計画の下では、すべてのヒト細胞/組織に由来する製品は、それらが属している規則範疇にかかわらず、それらすべての製品に共通している要件の中核部分の対象となる。(これらの要件の中核部分は、登録手順、ドナーの検査およびスクリーニング、CGTPを網羅し、パート1271のサブパートB、C、Dの中に含まれる。)人体の派生物という性質上、すべてのヒト細胞/組織に由来する製品は、伝染病の蔓延するという危険性を強い。従って、ドナー適合性提案法は、該当する伝染病への感染を明らかにするために、すべての細胞/組織ドナーを検査し、スクリーニングすることを要求している。同様に、現在提案されているCGTP規則は、伝染病の移入、伝染、蔓延を阻止するよう考案されている。例えば、CGTPの遵守は、施設や機械の清掃、製品の混合を防ぐために計画された保管手順、製品の汚染、機能あるいは完全性の障害を防止する手順の管理といった予防策を要求している。

PHS法セクション361の下に規則されるこれらのヒト細胞/組織に由来する製品は、パート1271に含まれる要件のみが対象となる。一方、医療機器あるいは生物薬品として規則されるヒト細胞/組織に由来する製品は、パート1271のサブパートB、C、Dに含まれ

る要求の中核部分だけでなく、他の法的および規則要求の対象にもなる。

C. 法的権限

FDAは、これらの新規則をPHS法セクション361の下に発行することを提案している。PHS法セクション361の下で、FDAは、米国国内あるいは外国から米国への伝染病の移入、伝染、蔓延を阻止するために必要な規則を制定し、施行することができる。(セクション1を参照、公衆衛生局長から厚生省長官へのPHS法、セクション361の委任するための42 U.S.C.の1996 202、再編成計画No.3;長官からFDAへ委任の21 CFR 5.10(a)(4)参照)。米国州内の事務処理もPHS法のセクション361の下に規則されうる。(Louisiana V. Mathews, 427 F. Supp. 174, 176 (E.D. La. 1977)を参照)。

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)および肝炎B・Cウイルスを原因とするようなある種の疾病は、感染ドナー由来のヒト細胞/組織に由来する製品の埋め込み、移植、注入あるいは転移により伝染されるかもしれない。以前の規則制定時に、当局は、すべての細胞/組織ドナーがこれらおよびその他の伝染病についてスクリーニングされ検査されることを提案した(ドナー適合性提案規則、64 FR 52696 at 52720)。しかし、ドナーのスクリーニングおよび検査は、非常に重要であるにもかかわらず、ヒト細胞/組織に由来する製品による疾病の伝染を阻止するには十分でない。むしろ、製造過程の各ステップをコントロールすることが必要である。ラベル表示の誤り、検査記録の混同、作業区域の清掃の不適、包装の誤りは、製品がそのレシピエントへ疾病を伝染する可能性がある不適切な行為の例である。同様に、提案したアプローチ文書に記載されたように、ヒト細胞/組織に由来する製品の不適切な取り扱い、製品の微生物汚染あるいは製品間の交差汚染をもたらす可能性がある。

P1510

ヒト細胞/組織に由来する製品によるレシピエントへの伝染病物質の直接的な伝染に加えて、当局は、機能あるいは完全性が損なわれた製品の使用により、伝染病が伝染することについても考慮している。製品が適切に製造されていないために、患者で効果が発現しなかった場合には、伝染病の移入、伝染、蔓延の危険性は、手順が繰り返される毎に増大する。その理由として少なくとも以下に二点があげられる:(1)最高の管理がなされているにもかかわらず(管理されていない場合より少ないが)、伝染病の伝染の危険性は存在する。(2)移行あるいは移植の手順は、それぞれ伝染病の伝染の危険性をもたらす。例えば、その機能および完全性が確かではないと思われる製品の使用により、さらに移転や移植の試みを必要とする機会を患者に与えることになる。欠陥製品によって必要になる再手術処置により、さらに患者は伝染病の危険にさらされることになる。さらに、不首尾に終わった最初の処置により弱った患者は、再処置を受けることにより伝染病にかかる危

険性が高い。従って、当局は、製品の機能および完全性の維持を目的とする要件は必要であると考え、PHS法のセクション361に明記するであろう。

提案CGTP規則は、ヒト細胞/組織に由来する製品の製造方法および施設・管理を規則する。CGTP要件は、ヒト細胞/組織に由来する製品の統制を目指すFDAの危機アプローチの基礎的部分である。当局が、PHS法のセクション361および提案パート1271の下で唯一規則する製品は、法令および(あるいは)PHS法のセクション351の下で規則される製品よりも、当局の監視は厳しくない。361での製品がCGTPおよびパート1271のその他の提案要件に遵守して製造されることを要求することにより、当局は、361での製品が公衆衛生保護のために十分な管理の対象となることを保証する。

FDAは、CGTP規則が、パート210、211、820(21CFR、パート210、211、820)において医薬品および医療機器に適用される最新の医薬品の製造管理および品質管理に関する基準(CGMP)および品質管理システム(QS)規則を補足するものであり、これらにとってかわるものではないことを提案している。提案された規則の下で、法令およびPHS法のセクション351で生物薬品として、あるいは法令で医療機器として規則されるヒト細胞/組織に由来する製品は、CGTPおよびその他存在する要件に遵守して製造されなければならない。従って、提案されたアプローチ文書で概説された計画を守ることにより、生物薬品あるいは医療機器として規則されるこれらの製品は、361製品よりもより包括的な製造規則の対象となる。

ドナー適合性提案規則では、当局は、医薬品のためのCGMPおよび医療機器のためのQS要件を修正し、提案されたパート1271、サブパートCの検査およびスクリーニング条項を組み入れることを提案した。当時、当局はさらに改定することのないように、これらの節を修正して提案されたパート1271、サブパートDの最新の組織取り扱い実施基準を取り入れることも提案した。CGMPおよびQS規則の修正の中で、FDAは、PHS法のセクション361およびCGMP規則(法令の301(a)(2)(B)(h)節)(21U.S.C. 351(a)(2)(B)(h))、法令(360j(f)(1)の520(f)(1)節);法令(21U.S.C. 371)の701節の両方により伝染病の伝染を阻止する規則を制定しようとしている。

提案された21CFR210.1(C)の下で、医薬品あるいは生物薬品として規則されるヒト細胞/組織に由来する製品の製造には、パート1271、サブパートD(ドナー適合性提案規則(64FR52696at52719,52719))のCGTP手順に遵守することが要求される。同様に、提案された21CFR820.1の下で、医療機器として規則化されるヒト細胞/組織に由来する製品の製造は、同じ手順(ドナー適合性提案規則(64FR52696at52699,52719))に遵守することが要求される。パート1271の組織取り扱い基準を含めて、CGMP要求に遵守せずに製造した場合、その製品は法令の501(a)(2)(B)節の下で不良品とされる。

FDAは、PHS法のセクション361により、報告、ラベル表示、査察、実施条項を提案した。法令および(あるいは)PHS法のセクション351で規則される製品は、同様の規則要求の対象になるので、これらの条項は361での製品のみに適用される。提案されたパート

1271 のサブパート E は、361 での製品に関する報告およびラベル表示についての規則を含み、本文書のセクション III で議論する。提案されたパート 1271 のサブパート F は、361 での製品のみに適用する査察および実施条項を含む；本文書のセクション IV で関連事項について議論する。

II. 提案 CGTP 規則の要約

現在、提案されている本規則は、ヒト細胞/組織に由来する製品の製造者が CGTP に従うことを要求されている。この CGTP 規則には、ヒト細胞/組織に由来する製品の適切な取り扱い、処理、保管およびラベル表示、記録の保管並び品質管理計画の制定が含まれる。本提案 CGTP 規則はすべてのヒト細胞/組織に由来する製品を共通事項として提出するようデザインされており、従って、その適用範囲は意図的に広くされている。当局は、新規の規則として実施するにあたって、いかにしてこの一般的な規則を特殊なタイプの製品に適用するかについての公開会議、公開ヒアリングやガイダンスにより議論を追加する必要性を予測している。さらに、この提案規則のうちで、読み手の中には一般的な適用とすることは適切ではないと考えられる特定の要素があるかもしれない。当局は、本規則の一般性と特殊性の適切なバランスを達成するのに役立つコメントを歓迎している。

A. 通則 (提案セクション 1271.150 および 1271.155)

提案セクション 1271.150 は、パート 1271 のサブパート C および D に含まれた要件の解釈を支援することを意図する通則を含む。パート 1271.155 は、これら複数の要件からの免除または相違を得る方法について述べている。

1. 最新の組織取り扱い基準 (CGTP) (提案パート 1271.150(a))

提案パート 1271.150(a) では、CGTP の要件はヒト細胞/組織に由来する製品の使用法、並びに施設およびコントロールに適用すると述べている。CGTP の要件は、以下の事項の保証を支援することによりヒト細胞/組織に由来する製品を使用での伝染病の移入、伝染および蔓延を予防することを意図する。

P1511

すなわち、

- (1) 本製品は、関連する伝染病の物質を含まないこと。
- (2) 製造過程でこれらの物質が混入しないこと。
- (3) 伝染病の伝染することのリスクが増加する条件をもたらす可能性のある、すべての不適切な製造法により本製品の機能および完全性が損なわれないこと。

本提案規則で定義された「製造」とは、以下の事項を包むが、制約は受けない。すなわち、ヒト細胞/組織に由来する製品の回収、処理、保管、ラベル表示、包装または配送の

いずれか、またはすべてのステップ並びに細胞または組織のドナーのスクリーニングおよび検査(26574での提案セクション1271.3(f), 63 FR26744)。ドナー適合性提案規則で改訂された「ヒト細胞/組織に由来する製品」の定義は、回収から配送までの製造に関するすべてのステップにおける製品を包括するつもりである。(セクション1271.3(e)(52719での64FR52696)を参照)。適切に製造しなければならないヒト細胞/組織に由来する製品に関して、製造工程の各ステップでCGTPを遵守しなければならない。

「最新の」という用語は、当局が、検討され、新規の製造方法が開発されるように適切な実施事項を終始変更しても良いと認めているため「最新の組織取り扱い基準」という用語に包含される。これらの規則は、最終発行時に最新と考えられた実施事項を曖昧に維持されることを要求する意図はない。その代わりに、終始最新の基準を制定する義務がある。改善された製造法が開発されるかもしれないことが認められた場合には、当局は、通常、特定の処理方法や保管温度などの必要とされる特定の方法をこれらの提案規則では差し控えられている。その代わりに、提案規則は、通常の目的について述べている。このアプローチは、新規の開発を行うだけでなく、特定の操作に適切であり本規則に準じた方法を開発する場合の制定に柔軟性も提供する。

本提案規則は、最新の組織取り扱い基準に基づいており、当局は製品の製造に関する最小ではあるが重要な評価基準であると考えたことを提出する意図を持つ。これらの規則を開発する場合には、当局は、合衆国組織バンク協会(AATB)および合衆国アイバンク協会(EBAA)から提出されたものを含む数種の工業基準を検討してきた。

当局は、遵守を達成するためにいくつかの制定をごく僅かでも変更する必要がないことを期待している。その他の制定では、新規の要件を遵守するために若干の方法と記録保管基準を改訂(僅かな操作法の変更)する必要がある。その他の制定群、一例えば、今まで規則の対象でないものや、どの基準にも属していないものにより設定するか認可する組織一は、これらの規則と工業基準に遵守するためにより完全にその方法を改訂する必要があると考えられる。

提案セクション1271.150(a)では、CGTP要件は、パート1271のサブパートCおよびDに示した。特にドナーの適合性を規定しCGTP条項には、ドナーの検査およびスクリーニングが含まれており、パート1271のサブパートCに別に記載した。当局は、セクション1271.90には以下の2つのタイプのヒト細胞/組織に由来する製品に必要な検査、およびスクリーニングの例外が含まれていると注釈をつけている。: 自己使用用にバンクされた細胞および組織並びに生殖に使用するレシピエントの性的パートナーにより寄贈された生殖細胞または組織(52723での64FR52696)(しかし、ドナー検査およびスクリーニングは勧告されている)。当局は、特に、セクション1271.90での例外は、パート1271のサブパートCのみに適用されており、パート1271のサブパートDの条項に拡張されない。提案CGTP要件に示された安全性関連事項はすべてのヒト細胞/組織に由来する製品に適用されるため、いずれの特定の製品の 카테고리に対しても例外は提案されない。従って、自己使用用の

バンクされた細胞および組織並びに生殖に使用するレシピエントの性的パートナーにより寄贈された生殖細胞、または組織はパート 1271 のサブパート D の CGTP 要件の対象である。

2. 適用される要件の遵守 (提案セクション 1271.150(b))

FDA は、いくつかの制定が単一のヒト細胞/組織に由来する製品の製造に関連する可能性があることを認めている。例えば、一番目の制定では屍体からの組織を回収することがあり、二番目の制定ではドナーの適合性を決定することがある。三番目の制定では組織を処理し、四番目の制定では製品が配送されることがある。当局は、これらの提案要件をデザインする際に、製造の役割は可能な様々の方法で分割されることを反映するよう注意を払ってきた。従って、提案セクション 1271.150(b)の下では、パート 1271 のサブパート C および D での要件を対象としたいくつかの操作にのみ属する制定は、それが属する操作に適用可能な要件にのみ遵守する必要がある。セクション 1271.150(b)の下では、細胞または組織を処理しない制定では、提案セクション 1271.220 の下で処理/コントロールすることを制定し維持する義務がないであろう。しかし、製造工程でステップのいずれかを実施するためには、契約、同意あるいはその他の制定の下にその他の制定に属する制定は、パート 1271 のサブパート C および D での要件を遵守して作業を実施することを保証する責任がある。定期的な監査がこの点を達成するための一つの方法として考えられる。

単一のヒト細胞または組織に由来する製品の製造のステップがいくつかの制定により実施される場合には、FDA は、製造工程を通じて規則要件に遵守されていることを保証するためには追加のセーフガードを制定されることが必須であると考えている。当局は、ヒト細胞/組織に由来する製品の製造に関連した制定の中で割り当てる規則責務の各種の方法について考慮している。当局は、製造責任を割り当てる際の柔軟性を維持するために制定の許可を要求している。その一方では、出荷可能な製品がその機能および完全性を維持し、汚染はなく、伝染性物質を含んでいないことを保証する。

当局は、当初、ヒト細胞/組織に由来する製品がドナーの適合性を決定する制定に対して適用される可能性のあるすべての要件を遵守して製造されていることを保証する全般的な責任を分担することを考えた。しかし、当局は、この制定がヒト細胞/組織に由来する製品の製造中で果たす役割は初期の製造工程で発生することを認めている。実際のところ、ドナーの適合性を決定するこの制定は、処理またはラベル表示などの製造ステップの後半で本要件を遵守して実施されているかを保証することはできないかもしれない。さらに計画されたアプローチにより、製品の配送を可能にする制定に対する責任を割り当てるべきであろう。

その他のオプションは、製品に対する最終的責任が部分的に担う制定それ自体で決定されるよう製造工程に関する制定を行うことが認められるであろう。しかし、本アプローチの下に、最終的な責任があるものとして制定が開始されないことがあり、結果として、ある種の要件に対して遵守できないことについて当局は興味がある。その結果、伝染病の危

険性を引き起こすか疾病の伝染の危険性の増加することから製品は逃れるかもしれない。同じ理由のため、FDAは責任ある制定が不要である、と示すアイデアを却下している。

P1512

当局は、責任の「カスケード」セットも考えている。本アプローチの下に、制定は、適用可能な要件にそれ自身の操作が遵守されることを保証する責任を有し、細胞または組織の受領以前にその他の制定により実施された操作が適用可能な要件を遵守して実施された証拠の負担にも耐えるだろう。

当局は、細胞および組織製造業界の特有な特徴と上記のオプションについてそれぞれを考慮した後、最善のアプローチとは、製品の配送を可能にする責任がある制定に最終的責任を割り当てることであると仮に結論付けている。これは、提案アプローチの文書と一致している。すなわち、この文書は、「細胞または組織の発売が適合していることを決定する責任のある制定または担当者が、その材料の最終出荷前に必要なスクリーニングと検査を実施したことを保証する責任があるだろう。」と述べている。従って、提案セクション 1271.150(b)には、製品が出荷判定に適合し、その製品の配送が可能であることを決定するこの制定は、この制定が実際の配送業者の如何にかかわらず、パート 1271 のサブパート C および D の要件や、いずれのその他の適用可能な要件を遵守し製品が製造されていることを保証することに責任があると述べられている。

当局は、全般的な製造責任の割り当てについてのコメントを特に要求している。現存する業界で制定された実例は、本提案規則についてのコメントを評価するにあたって非常に役立つであろう。

3. パート 210、211 および 820 の遵守

本提案 CGTP 規則は、医薬品に適用する CGMP 要件および医療用器具に対する QS 要件と同一である。しかし、CGMP および QS 規則は、特に伝染病の蔓延を予防することを意図する条項を含まれない。それに対して、本提案 CGTP は、伝染病の移入、伝染および蔓延の危険性が増加する環境を予防することに限定される。従って、本規則は CGMP や QS 規則よりその適用範囲は狭い。

提案パート 1271.150(c)には、生物医薬品または医療機器として規則されるヒト細胞/組織に由来する製品に関して、本提案 CGTP の手順は CGMP および QS 要件を補足するものであり、これらに取って代るものでないと述べている。また、提案パート 1271.150(c)には、すべての適用可能な規則が遵守できない場合には、特に問題となる生物医薬品または医療機器に適用可能な規則はさらに一般的なものとして取って代るべきである。

4. 「適切な場合」

パート1271のサブパートDに含まれる多くの要件はセクション1271.150(d)で説明されるように、別の方法で正当化できない場合に、正当化の文書を維持しない場合にも適切である場合には、「適切な場合」という用語によりその資格を得、遵守しなければならない。セクション1271.150(d)の下に、以下の結果が正当に実行することが期待できない場合には、要件は「適切」とする。

(1)製品が伝染病物質または疾病の移入、伝染および蔓延を予防することに関連した特定の要件に適合しない場合。または、(2)製造者が何らかの必要な調整する対策を講じる能力がない場合。

5. 免除および代案 (提案セクション1271.155)

FDAは、技術的および科学的知識の進歩に関して、新規の方法がヒト細胞/組織に由来する製品の製造で使用できるように開発されるか、本要件に詳細化されたアプローチから出発することを保証するには不測の条件が発生する可能性があることを認めている。規則の目的に適合していてもこれらの技術的開発の中には、ドナー適合性やCGTP規則に一致しないものがあるかもしれない。柔軟性のある制定を規定し、改良された技術や科学的知識の増加に対応することを保証するために、当局は、制定がパート1271のサブパートCおよびDに含まれた規則要件からの免除および代案に適用するよう要求している。

提案セクション1271.155では、ドナーの適合性に関連したパート1271のサブパートC、またはCGTPに関連したパート1271のサブパートDにおける要件からの免除および代案を得るための手続きを設定している。提案セクション1271.155の下では、制定することによりその他の提供可能な規則要件を免除し、代替の方法で要件の目的が適合することを認めるべきことを当局に明らかにすることができた。免除または代案を要求することについては、支援文書を伴うことが必要であり、すべての関連する妥当な科学的データが含まれる。文書が電子的に、制限された条件(例えば、緊急時)での口頭により要求し認められた場合を除いて、フォローするための文書による要求および承認により、要求を行う。

提案セクション1271.155(c)の下で、生物製剤評価・研究センター(CBER)の所長は、伝染病物質の移入、伝染および蔓延の危険性の増加を予防する条件が目標と一致していることが分かった場合には、免除または代案を認めることが可能である。さらに、提出された情報が免除することを正当化するか、提案された代案が要件の目的に適合する所見に基づいて所長が免除または代案を条件設定するであろう。その免除または代案が認められるまでの期間では、免除または代案が要求された制定の実施を開始することができなかった。免除または代案のなかには、延長することを要求できる場合には、有効期限が有することがあるかもしれない。免除または代案の期間中に実施する制定では、その免除または代案が認められた文書、およびその制定が免除または代案の期間中に制定の実施を開始する日付の文書を保管するように要求されている。