

ることは、できる限り迅速に行うことが期待されている。セクション 1271.350 (b) (2) では、特別の報告様式が要求されていないが、各報告には製品の逸脱事項の記述と回収などの製品の逸脱事項に関連してとられた、またはとるべきすべての調整的措置に関する情報が含まれると述べられている。

B. ラベル表示およびクレーム

提案セクション 1271.370 では、製品のラベル表示に対する要件が含まれており、PHS 法のセクション 361 の権限下で単独に規定されたヒト細胞/組織に由来する製品に対する宣伝的クレームを規定する。セクション 1271.370 (a) では、製品のラベル表示および付随する材料の必要な内容について記載している。ヒト細胞/組織に由来する製品に対して作成されたと考えられる要求については提案セクション 1271.370 (b) に述べられている。

当局は、ラベル表示と宣伝材料は、ヒト細胞/組織に由来する製品用に提案された層状の危険性に基づく規制システムの必須の部分であると考えている。

不完全な、不明瞭な、不正確な、不均衡なまたは誤解を招く情報を含むラベル表示および宣伝材料は、これらの製品に関する不適切か安全でない実施基準である（不正確な温度で製品を保管するなど）と公衆を誤解させることにより、あるいは必要と考えられる調整的な措置を妨げる（安全でない製品を配送する企業の識別を遅らせることによるなど）により伝染病の移入、伝染または蔓延の危険性を増加する可能性がある。

これらの理由のため、当局は、PHS 法のセクション 361 は当局に十分な権限によりこれらの要件を発行するよう用意させていると考えている。

1. ラベル表示による情報

提案セクション 1271.370 (a) では、各ヒト細胞/組織に由来する製品が明確にまた正確に配送用にラベル表示できるよう要求している。さらに、ある種の基本的な情報が、以下の事項が製品ラベルに認められるよう要求されている。

(1) その製品が出荷判定基準に適合し、その製品が配送可能であると決定した企業の名前と所在。

(2) 製品の種類についての記載

(3) もしあるならば、製品の有効期限

当局は、これらの各事項が、その製品に付随する材料ではなく製品のラベルそれ自身の上に配置することを保証することが非常に重要であると考えている。最初の2項は、必要なフォローアップ措置（副作用の報告など）を行う場合にその製品および担当の企業を正確に識別するのにきわめて重要である。有効期限をラベル表示するよう製品に要求することは、使用時に製品の機能および完全性を維持していることを保証するのに役立つ。

製品のラベルの上のスペースは限られていると理解されるなら、当局は、以下の情報が製品ラベルの上か添付文書の中に見えるようにすることが必要であると提案している。:

- (1) 保管温度
- (2) 必要に応じて、警告
- (3) 使用上の注意

保管温度についての情報は、取り扱いの失敗を防止するのに役立つ、その製品がレシピエントでその完全性と機能を適切に維持することを保証するのにも役立つ。

警告と使用上の注意は、その製品の適正な使用を医師に伝え、方法のうまくいく可能性を増加するであろう。

2. クレーム

提案セクション 1271.370(b)では、ラベル表示、広告および宣伝材料でのヒト細胞/組織に由来する製品に対するクレームに対応する。提案アプローチ文書に概略化した当局のプランと一致するならば、この規定では、このようなクレームすべてが明確で、信頼性のある、調和のとれたそして誤解がないように要求している。例えば、製品に対して「調和のとれた」クレームは、製品の長所に対するクレームだけでなくすべての危険性についての説明などの製品に対する客観的で、偏見のない見方を反映する。クレームは、重要な情報を省略した場合に誤解されるかもしれない。

提案セクション 1271.370(b)(2)は、PHS法のセクション 361の権限下で単独に規定されたヒト細胞/組織に由来する製品に適合しなければならない4つの評価基準のうち一つを明確にすることが意図されている。提案セクション 1271.10の下では、361製品は、別の評価基準に適合するとともに、相同関係がある使用法以外の使用目的で宣伝されたりラベル表示されないものである。(登録提案規則(26754での63FR2744))。提案セクション 1271.370(b)(2)では、ヒト細胞/組織に由来する製品の治療または臨床的な転帰(細胞または組織の再構築、交換、修理または補充は除く)に関するラベル表示のクレームまたは宣伝材料が、相同関係がある使用以外の使用目的のクレームであると考えられると説明されている。こういったクレームがある製品は、そのラベル表示と共に、PHS法の法および/またはセクション 351の下での規制の対象となる。

P1522

3. 生物薬品および医療機器のラベル表示

提案セクション 1271.370は361製品にのみ適用する。すなわち、生物薬品または医療機器として規制されるヒト細胞/組織に由来する製品は現存するラベル表示の要件の対象であることが継続する。パート 201 および 610 (21CFRのパート 201 および 610) は、関連制定法の規定、および製品免許下付のすべての条件にしたがって、生物薬品として規制されるヒト細胞/組織に由来する製品に適用する。医療機器として規制されるヒト細胞/組織に由来する製品は、法の規制および承認または通関手続の適用可能な条件に加えてパ

ート 801 のラベル表示の要件の対象である。

ヒト細胞/組織に由来する製品が、規制のカテゴリーに関係なく、ある種の基礎的な関連する情報に耐えることを保証するために、FDA は、提案セクション 1271.370 (a) で述べられた情報を含む新規のいくつかの規制を説明するよう提案している。当局は、提案セクション 1271.370 (a) に記載された情報が生物薬品または医療機器として規制されるこれらの製品のラベルまたは添付文書上に記載されると予想している。

以下の段落には、生物薬品または医療機器として適応可能な並行した規制とともに提案セクション 1271.370 (a) に掲載された各項目が記載されている。当局は、提案セクション 1271.370 (a) に記載された情報が提供されることを保証するために最新のラベル表示するのに何らかの変更する必要が少なくと予想している。その情報を記載するのに必要な位置(ラベル上または添付文書の中など)が相違する場合には、生物薬品または医療機器で必要とされる位置を適用する。

a. 製品が出荷判定基準に適合し、その製品が配送可能であると決定する企業の名前および所在

生物薬品に対して、セクション 610.60(a)(2)、610.61(b)および610.63 は、製造責任が分割されている場合には、製造者の名前、住所および免許番号を記載することを、すべての製造者について要求する。セクション 610.64 は配送業者の名前を表示することを許可する。ヒト細胞/組織に由来する製品については、FDA は、製品が出荷判定基準に適合し、その製品が配送可能であると決定する企業であると考えており、製造者の名前および住所がその製品ラベル上に記載されることを予測している。

セクション 801.1(a) は、医療機器のラベルに製造者、梱包業者および配送業者の名前および住所を特定するように要求している。FDA は、製品が出荷判定基準に適合し、その製品が配送可能であると決定する企業の名前を要求するため、医療機器として規制されたヒト細胞/組織に由来する製品に関してこの要件を説明することを要求している。

b. 製品の種類の記載

生物薬品に対して、セクション 610.60(a)(1)および610.61(a)では、製品の正しい名前が容器および包装ラベルに記載されるよう要求している。製品の正しい名前は製品の種類について正確な記載されるように要求されている。医療機器に対して、セクション 502(e)(2)および(e)(4) (21U.S.C. 352(e)(2)および(e)(4)) では、製品が制定された名前とともにラベル表示されることが要求している。または、制定された名前がない場合には、医療機器の共通または通常の名前とともにラベル表示する。その製品の種類は適切に記載されている限り、いずれも十分である。

c. 有効期限

生物薬品に対して、セクション 610.60(a)(4)および610.61(d)では、製品には有効期限とともにラベル表示することが要求されている。医療機器に対して、セクション 801.109(c)

では、製品には「関連***使用上の注意」に関する情報とともにラベル表示することが要求されている。FDAは、旧式の製品の使用に対して有効期限は使用上の注意に効果的であるので、その製品が1個の場合、製品の有効期限を必要とするこの規定について説明するよう提案している。

d. 保管温度

生物薬品に対して、セクション610.61(h)では、勧告保管温度を包装ラベルに記載することが要求されている。医療機器に対して、FDAは、使用上の注意を含めむ使用上の情報を要求するセクション801.109(c)で、適切な保管温度を含むよう要求している。

e. 警告、必要に応じて

生物薬品に対して、セクション210.57(e)では、警告が要求されている。医療機器に対して、セクション801.109(c)では、FDAが適切な警告などの説明を提案している危険性、禁忌、副作用および使用上の注意に関する情報が要求されている。

f. 使用上の注意

生物薬品に対して、セクション610.61(i)、(j)および(k)並びにセクション201.57(c)で、使用上の注意を要求されている。医療機器に対して、セクション801.109(b)(2)および(c)で、使用上の注意を要求されている。

IV. 査察および実施規定

提案パート1271のサブパートFには、査察に関する規定が含まれる。すなわち、輸入を申し入れたヒト細胞/組織に由来する製品、および保存、回収、破壊および製造の中止の命令。

パート1271のサブパートFは、提案セクション1271.10に記載された制度にのみ適用する。すなわち、生物薬品または医療機器としてではなく、PHS法のセクション361およびパート1271の権限の下でヒト細胞/組織に由来する製品を規制した制度。当局が、医療機器または医療機器ととして規制している製品は、この法の実施規定および適用可能な規制の対象である。

提案査察および実施規定は、現在、移植が予定されるヒト細胞/組織に由来する製品に適用されるパート1270のサブパートDに含まれた規定に基づく。これらの規定は、パート1270の規定作成の中で十分に議論された（「移植が予定されるヒト組織」58FR65514および65517から65518、1993年12月14日）；（「移植が予定されるヒト組織」最終規則（62FR40429および40439から40440、1997年7月29日）

PHS法のセクション361の実施に関する権限は、PHS法のセクション368(42U.S.C.271)の下でパートで規定される。PHS法のセクション368(a)の下では、PHS法のセクション361の下に定められた規制に違反する者はいずれも1年以下の禁固刑が科せられる可能性がある(42U.S.C.271(a))。個人も、この規則に違反した場合には、違反のため死亡がなかった場合、100,000ドル以下の罰金を科せられ、死亡した場合は、250,000ドル以下の罰金

を科せられる可能性がある(18U.S.C. 3559, 3571(b))。組織は、この規則に違反した場合には、死亡がなかった場合、違反1件当たり200,000ドル以下の罰金を科せられ、死亡した場合は、500,000ドル以下の罰金を科せられる可能性がある(18U.S.C. 3559, 3571(c))。さらに、合衆国連邦裁判所は、PHS法のセクション361を実施する規則に違反する個人および組織に命じる裁判権を有する。

P1523

A. 査察(提案セクション1271.400)

提案セクション1271.400は査察過程について述べている。大部分のパートでは、ヒト細胞/組織に由来する製品を製造する企業に関する査察は、その他のFDAによる規制品の査察と同様の方法で実施される。

査察対象の企業には、回収、ドナースクリーニング、ドナー検査、処理、保管、ラベル表示、包装および配送などのヒト細胞/組織に由来する製品の製造のすべてのステップを実施する企業が含まれる。委託サービスを実施する施設などのこれらすべての企業では、合理的な時間と方法で権限を与えられているFDAの代表者により査察することが認められるよう要求している。FDAの代表者は、パート1271の規定を遵守していることを判断するためにどの区域が査察対象であるかを決定する。すなわち、これはおそらく、かならずしも限定はされていないが、制定された施設、装置、処理、製品、手順、ラベル表示および記録を含むであろう。

査察は、事前通知の有無にかかわらず、実施され、通常規定勤務時間中に行われる。査察の頻度は当局の裁量で決められる。

FDAの代表者は、企業の査察時に最も責任がある者を呼び、必要と考えられる場合にその企業での職員に質問する。FDAの代表者は、パート1271の下に保管する必要のある記録すべてを再検討およびコピーし、写真やビデオテープを撮る。当局は、遵守方針ガイド7151.02「品質保証計画監査および査察についてのFDAのアクセス」で示されたポリシーに基づいて、FDAの代表者は、この監査が制定された文書による品質管理計画に従って実施されている場合には、提案セクション1271.160の下で、制定された品質管理計画の監査により得られた制定された記録および報告書については通常検討もコピーもしない。このポリシーは、企業に関して公正で意味のある品質管理計画を実施することを奨励することを意図する。当局は、苦情ファイル、製品の逸脱事項に関する情報および調整的措置に関する情報などのパート1271下で維持する必要のあるすべての情報にアクセスを継続する。

査察終了時に、起りうる規則の違反が認められた場合には、FDAの代表者は制定時の最も責任ある者に「査察所見」(書式FDA-483)の一覧表を発行し、施設またはヒト細胞/組織に由来する製品について観察されるか潜在的にある問題点を示す代表的な所見を記載

する。FDAの代表者の報告を再検討後、FDAは、規制に違反を記載している企業に対して追加の書状を発行し、適切なフォローアップ措置をとるよう要求する。

ヒト細胞/組織に由来する製品のドナーまたはレシピエントの名前、またはその他の陽性の確認を含む記録の公開を21CFRパート20で発表した情報公開に関するFDAの手順に従って取り扱う。これらの手順の下で、FDAは、ドナーおよびレシピエントの識別子を含む記録を公開する前に、ドナーとレシピエントの名前のプライバシーを保護する必要な予防策をとる。FDAは、ヒト組織のドナーまたはレシピエントを識別する情報が感度が高い性質であることを認識している。FDAは、そのような記録が必要な場合に、ドナーまたはレシピエントの識別を含む記録をコピーしても良い。例えば、これは潜在的に感染する可能性のあるヒト細胞/組織に由来する製品配送を文書化するために必要である。

当局は、影響力のある当局の情報源であり、費用効率がよく、提案規則の公衆の健康という目標を達成する代替可能な査察および実施規則に関する追加のコメントを歓迎する。また、当局は、合同局-第三者の査察計画並びに合衆国連邦政府との合同査察、および実施計画並びに提案規則に遵守することの保証を支援するその他すべての代替のアプローチなどの各種計画の長所と欠点に関するコメントを歓迎する。

B. 輸入 (提案セクション 1271.420)

セクション 1270.42 から派生する提案セクション 1271.420 は、ヒト細胞/組織に由来する製品をアメリカ合衆国に輸入するための行政上のステップを明確することを意図する。パート 1271 の規定に一致すれば、アメリカ合衆国国外の起源から回収されたヒト細胞/組織に由来する製品を導入することができ、アメリカ合衆国国内の起源から回収され、処理のためアメリカ合衆国国外に送付された製品は再導入することができる。すべての輸入ヒト細胞/組織に由来する製品はドナー適合性の提案規則に提案された記録の要件に従ってドナーとドナー検査およびスクリーニングの状態を識別する適切な記録を伴うことが要求される。

その他の輸入品に関して、ヒト細胞/組織に由来する製品が通関を申し入れる場合に、記録の輸入者は、その製品が輸入されるか輸入の申し込みすることにより通関の港に関する管轄権を有するFDAの管区の所長に通知しなければならない。

「記録の輸入者」は、提案セクション 1271.3(tt)で定義される。輸入を申し入れたヒト細胞/組織に由来する製品は、FDAが許可するまで出荷製品の機能および完全性を維持し、汚染を予防し、伝染病の伝染を予防するのに必要な条件下で、手をつけずに保存されなければならない。

輸入を申し入れ、パート 1271 に違反していることが分かったヒト細胞/組織に由来する製品は、セクション 1271.440 に従い回収および破壊の対象となる。

C. 保存、回収、破壊および製造の中止命令 (提案セクション 1271.440)

提案セクション 1271.440 には、ヒト細胞/組織に由来する製品の保存、回収、破壊および製造操作の中止についての手順を記載しており、大きなパートでセクション 1271.43 から派生している。提案セクション 1271.440(a)には、ヒト細胞/組織に由来する製品または企業がこのパートの規則に違反する(およびその結果伝染病の蔓延の危険性を生じる)所見に関して、当局は、妥当な場合には、製品を回収および/または破壊するか、配送業者により回収されるまで保存するか、FDA の同意により、またはその製品の安全性が確認されるまで破壊するか廃棄する命令を発行する。その代わりに、当局は、その違反製品を所有および/または破壊しても良い。

セクション 1271.440(c)では、さらに詳細に保存、回収または破壊の命令について述べており、破壊に対する可能な代替措置についても述べられている。セクション 1271.440(e)には、21CFR パート 16 の下でヒアリングの機会を当てており、このヒアリングを要求する場合には、ヒト細胞/組織に由来する製品はヒアリングで要求された一時的中止/延期の議決に従って破壊することが可能である。

セクション 1271.440(a)(3)には、セクション 1270.43 で認められない規定が含まれる。すなわち、「このパートの規則での遵守が達成されるまでの製造を中止するための命令」である。この種の命令は、遵守が達成されていると当局が判断するまでの製造作業を継続することを制度上防止する。この命令では発行時にその規則を規定し、命令により決定された特定の作業を通常規定する(配送、ラベル表示など)。FDA の事前許可なしに作業は再開してはならない。

P1524

この新規の規定に関する権限は、PHS 法のセクション 361 から派生する。このセクションでは、「この規則を実施および実行する目的について、公衆衛生局長が必要と判断した場合には、この査察***、***の破壊およびその他の措置を準備しても良い」と述べている。当局は、これらの措置は提案された制度の登録、製品の一覧および提案 CGTP 要件などの細胞、および組織についての規則に対して新規の包括的アプローチの必要な要素であると考えている。

当局は、規則に違反していると疑われる特定のヒト細胞/組織に由来する製品を保存する命令は、数例では適切であり、必要に応じてこれらの命令を発行し続けるつもりである。しかし、1 個の製品あるいは複数の製品に対するこのような限定された措置は、例えば、企業が CGTP を遵守できない場合には、数例では不適當な実施手段であるかもしれない。この状況では、制定された製品よりむしろ企業に対して直接措置を採る方がもっと適切であるかもしれない。

例えば、交叉性汚染を予防するこのような方法によりヒト細胞/組織に由来する製品を保管することについての提案セクション 1271.260(a)の下で適切な手順を制定し維持する

ことがうまくいかない制度の場合には、作業を中止する命令は適切である。CGTP に遵守できない場合には、すべての制定された製品から潜在的の重篤な伝染病の危険性を生じる。特定の製品を保存または破壊する命令は、その制度が欠陥のある実施を継続することを防げないため不適當である。

当局は、特に、中止の命令は、ヒト細胞/組織に由来する製品の配送時にのみ指示して良く、その他の制定された作業に影響を及ぼさないことを期待している。しかし、場合によっては、この命令には製造工程の特定のステップを含むかもしれない。そして、重篤なCGTP の欠陥が非常にひどい場合、この命令にはすべての会社の作業が含まれることになるかもしれない。

V. パート 1270 の提案取り消し

パート 1270 には、移植が予定されるヒト組織の伝染病の検査、ドナーのスクリーニング、記録保管および実施について記載された規則が含まれる。現在、パート 1270 の規定の対象である製品は、セクション 1271.3(e) の定義によりヒト細胞/組織に由来する製品であり、提案パート 1271 の下で規定される。当局は、提案パート 1271 は、パート 1270 での規則（ドナー適合性提案規則（64FR52696））に代わるとすでに通知した。パート 1271 規則の発効後、パート 1270 規則は不必要であり、紛らわしく重複したものとなる。このため、当局は、現在、パート 1270 を無効にするよう提案している。

VI. 提案発効日

FDA は、この提案に基づいて発効する可能性のある最終の規則のすべては合衆国官報に掲載された日付の 180 日後に有効となると提案している。

VII. 環境への影響

当局は、21CFR25.30(h) の下に、この措置はヒト環境に重大な影響を個別に、あるいは累積的に与えることのない種類のものであると判断している。従って、環境評価または環境への影響の表示はともに要求されていない。

VIII. 経済的影響の解析

当局は、大統領令 12866 および Regulatory Flexibility 法（5U.S.C.601-612）並びに Unfunded Mandates Reform 法（公法 104-4）下の提案規則の影響について検討した。大統領令 12866 は、全費用および使用可能な規定を代替する利点について評価するよう当局に指示し、規定が必要な場合には、正味の利点（可能性のある経済的、環境的公衆衛生および安全性並びにその他の利点、例えば、配送の影響；および公平さを含む）を最大にする規制のアプローチを選択するよう指示した。Regulatory Flexibility 法では、規則が実質的に少数の法人に重大な影響を及ぼすかどうかを解析するように、また、影響がある場

合には、その影響を最小限にする規制の選択権を解析するように要求している。Unfunded Mandates Reform 法では、州、地方および部族の政府または民営企業部門では年間経費が年間総計1億ドル(毎年のインフレ化で調整)になる規則すべてを提案する前に予測される費用および利益に関するセクション202(a)の下に当局は文書による声明の作成することを要求している。

当局は、この最終的な規則は、大統領令12866で確認される原理と一致すると考えている。行政管理予算局(OMB)は、この最終的規則は大統領令で定義された重要な規制措置であり、そのため、検討の対象であると判断した。この規則は、州、地方および部族の政府または民営企業部門での委任統治には影響せず、経費が年間1億ドル以上になるため、FDAには、Unfunded Mandates Reform 法に従って費用-効果分析を実施することは要求されていない。組織販売業界内の多くの企業は、小規模な法人と分類されており、この施設の数は新規の費用を生み出す。多くのこれらの施設では最新の品質管理の実施を特徴づける情報は限定されており、従って、CGTP基準に適合するのに必要な努力が増えるため、小規模法人に対する経費の影響は不確定である。従って、FDAは、Initial Regulatory Flexibility Analysisを作成している。

A. 予測される経費への影響

提案CGTPに関して、FDAは、ヒト細胞/組織に由来する製品を規制する包括的な新規のシステムを示す一式的提案を完成するよう推し進めている。組織製品の製造者は、新規の手順を作成することや追加の文書化の用意することなどの規則を遵守するための作業を、ある程度変更する必要があるかもしれない。この提案規則は、ヒト細胞/組織に由来する製品に関連した数種の産業に影響がある。例えば、アイバンク、従来からの組織バンク、造血幹細胞施設および生殖組織施設など。

FDA予算は、各企業の部門および各種企業協会に公認された数の範囲内で、施設の数に関する利用可能な管理データに基づいている。良好な統計データが利用されない場合には、FDAの経費影響予算は、企業協会と連絡して確認された個々の専門家の定量的判断を組み込んでいる。影響を受ける各企業の部門の範囲内での最新の実施パターンを特徴づける包括データが不足しており、経費の影響について正確な評価を開発する際にこれらのデータが重要であるので、FDAは、細胞/組織製品の製造と関連した施設の数に対する詳細な業界のコメントとこの提案規則を遵守するためにこれら施設に必要とされる品質保証に対する努力において正味変化することを要求している。

P1525

1. 影響される法人の数と種類

この提案規則の経済的影響は、約4個のサブグループ(アイバンク、従来からの組織バ

ンク、造血幹細胞施設および生殖組織施設)に組織化される。最新の業界基準に従う施設の数および施設の百分率は、本文書の表1に要約した。最新の業界基準に忠実な施設を数えることは重要である。組織製造部門の数において、多くの製造作業の業界基準は、この提案規則に適合しているか、上回っている。これらの基準に従う施設は、FDA 提案基準を遵守する場合、影響が非常に少ないことを経験すべきである。

本文書の表1に示したように、EBAAはバンクの数が減少しつつあり、現在のところ100に近いと考えているが、FDAはアメリカ合衆国では現在作業を行っているアイバンクは114であると見積もっている。EBAAによると、実際のところ、すべての作業中のアイバンクは、現在、品質管理の業界(EBAA)の医学的および実施基準を遵守している。アイバンクについては、以下の提案規則に関連した費用は、CGTPに規定された追加の品質保証ステップおよび工程文書化の結果から得られる。

FDAは、110ヶ所の組織バンクはその他の従来からの組織(心膜、脳硬膜、心臓弁、皮膚移植片、骨移植片、筋膜、腱および靭帯など、「従来組織バンク」と略す)の製造に含まれると予想している。業界の情報源によると、約75から80%のこれら施設が現在のところAATBにより設立された組織バンクの基準に従っていると報告している。これらの施設に対して、提案FDA規則の再検討およびFDA要件に対する最新の手順の提携に関連したいくつかの追加の経費がある。提案規則で要求された文書化および品質管理を最新の実施基準を越えて拡張する場合には追加の費用が再度必要になる。この業界基準に適合していない残りの20から25%の施設については、遵守の費用はかなり高い。これらの施設は、さらに正式の手順と品質管理ステップを制定する必要があり、これらの手順および処理コントロールを実施するのに追加のスタッフの時間をかける必要があるかもしれない。

末梢血または臍帯血から得られた幹細胞製品を製造する施設もこの提案規則に影響される。FDAは、末梢血幹細胞(PBSC)施設と最新の実施基準の数を推測する利用可能なデータはまったく限定されていることを知っている。PBSC施設の実数は、200から400ヶ所の範囲にあると考えられる。PBSC生産に関連した推定総数のうち、約150ヶ所が現在のところAABBによって認可されており、推定130ヶ所が造血細胞治療認可財団(FAHCT)に適合している。業界の情報源から、これらの施設のうち約80ヶ所がAABB/FAHCT双方の認可を求めていると報告されており、AABBおよび/またはFAHCTにより認可されていると仮定されている約200ヶ所のPBSC施設が重複していないことが示唆される。しかし、非認可の施設の製造実施については不明である。国際的骨髄移植登録簿/自己血液および骨髄移植登録簿(IBMTR/ABMTR)から、末梢血または骨髄施設の総数は、400以上¹(例えば、200以上がAABBまたはFAHCTにより認可されていると概算される)であると概算されるが、実際に末梢血(骨髄に対して)を処理するIBMTR/ABMTR概算施設数は確定していない。

また、本提案規則は、生殖組織、主に精子バンクおよび補助的生殖技術(ART)施設の関連した施設に適用される。本考察の目的として、ART施設に対する文献には、不妊診療所、および男性学と胎生学が含まれる。アメリカ合衆国生殖医薬品学会(ASRM)では、約

330ヶ所のART施設が会員である。ASRMはまたはアメリカ合衆国に約110ヶ所の精子バンク治療所が1996年に掲載されている。コンサルタントの談話によれば、商業的精子バンクおよびART施設のほとんどが現在のところ本提案規則と同様の業界基準を遵守している。20ヶ所の大規模の精子バンクは、業界に対して製品合計量の95%を取り扱うつもりであり、これらの施設は、CGTPと同様の業界基準を遵守していると考えられる。業界のコンサルタントによれば、20ヶ所の最大規模の精子バンクの約3分の1は、AATBに認可されており、残りの3分の2は、カリフォルニア保健局およびニューヨーク保健局などの州の保健局に認可されている。精子バンクも、1988年の臨床検査改善修正案(CLIA)の下で規制されている。

ART施設での男性学も1988年のCLIAの対象である。臨床検査認可委員会(COLA)および共同健康管理組織(JCAHO)もまた、認可のために胚研究所を査察する。ART施設も認可するアメリカ合衆国病理大学(CAP)により認可の要件は、少数の例外を除いて本提案CGTP要件と非常に類似している。コンサルタントは、ART施設の80%が現在のところCAP要件に遵守していると予測している。

¹ 健康管理利用プロジェクト(HCUP)での健康管理制作研究所の機関(AHCPR)により収集された退院データのうち国内入院患者試料に基づき、総計7,300例の幹細胞移植が1994年に実施され、そのほとんどが最近報告されている。200から400ヶ所の幹細胞施設で、年間18から37の移植が実施されている。年間1施設当たりの製品の遵守した容量に基づいて、総計400ヶ所の施設では1994年に実施された移植の数は、幹細胞製品として要求された最新の容量の代表値であるように思える。

表1. 業界基準を遵守している推定施設数

1. 影響を受けた業界
2. 関連する業界基準
3. 業界基準を遵守している企業の比率
4. 眼組織：100から114施設
5. 100%の施設が遵守していると推定
6. 通常組織：(例、心膜、硬膜、心臓弁、皮膚移植片、骨移植片)110施設
7. 75から80%の施設が遵守していると推定
8. 幹細胞、末梢血(PB)：400施設(未確認)臍帯血(CB)：25施設
9. 85%の認可施設が遵守していると推定、100%のCB施設が遵守

P1526

(表1. 続き)

1. 生殖組織、精子バンク：110 施設
2. AATB；CAP¹認可、州公認(例、ニューヨーク、カリフォルニア州)、CLIA⁵-認証
3. 20%の施設が遵守していると推定(全製品の95%)
4. 生殖組織、ART⁶施設；330 施設
5. CAP 認可；州公認(例、ニューヨーク、カリフォルニア州)、ASRM⁷ガイドライン
6. 約80%の施設が遵守していると推定
 - ¹ アメリカ合衆国アイバンク協会
 - ² アメリカ合衆国組織アイバンク協会
 - ³ 造血細胞治療認可財団
 - ⁴ アメリカ合衆国病理大学
 - ⁵ 1988 の臨床検査改良修正書
 - ⁶ 補助的生殖技術
 - ⁷ アメリカ合衆国生殖医薬品学会

2. 推定される業界施設への影響

次の項において、当局は提案規則の各条項を組織に由来する製品業界の各部門内施設が受ける推定される影響とみなしている。予想されるコストへの影響を、施設の規模および業界基準遵守度の双方に基づき、区別して分析した。アメリカ合衆国小規模企業行政機関の定義により、小規模施設とは収益500万ドル未満のものを指す。

表2. 提案された最新のヒト細胞/組織に由来する製品に関する基準により影響を受ける施設ごとの推定コストおよび施設の推定比率¹

1. 項
2. タイトル
3. アイバンク
4. 通常組織(大/小)
5. 幹細胞施設(遵守/非遵守)
6. 精子バンク
7. ART²施設(小/大)
8. 最新のヒト細胞/組織に由来する製品に関する基準：通則
9. 例外および変更
10. 品質管理計画の制定と維持、機能-情報共有の手順、機能-修正方法、機能-調査、監査-年次、監査-報告書、コンピューター-使用ソフトウェアのバリデート、手順-品質プログラム、やや欠落する施設、大きく欠落する施設、追加の品質コントロール導入に要するコスト
11. 組織および職員、機能の適切な実行-十分な職員、トレーニング、記録-職員

12. 手順—通則、要件
13. 施設、通則、運営—分割運営、通則—分割

P1527

(表2. 続き)

14. 施設の清掃および衛生—手順、施設の清掃および衛生—記録
15. 環境コントロールおよびモニタリング、通則—換気および空気清浄の手順、査察—環境コントロールシステム、記録—環境コントロールおよびモニタリング
16. 装置、手順およびスケジュール—清掃、衛生および保守、装置の調整、査察—定期的、記録—メンテナンス、清掃、衛生および調整、清掃、および調整記録の保管、各設備の使用記録の保管
17. 器具および試薬、受領および照合—手順、試薬—施設内手順、記録—器具または試薬の受領
18. 工程管理、処理材料—使用手順および損傷した処理材料の除去手順、製造過程のモニタリング—手順
19. 工程の変更、手順—処理方法の変更、変更の記録
20. 工程のバリデーション、通則、手順、変更および逸脱—再バリデーション
21. ラベル表示—手順
22. 保管
23. 受領および配送、通則—製品の識別記録

P1528

(表2. 続き)

24. 受領作業—手順、配送に利用—手順、包装—バリデーション、在庫への返品—手順
25. 記録、通則、管理システムの記録、保存期間
26. 追跡調査、製品の追跡調査方法—一般的方法、レシピエントに関する情報、受託者
27. 苦情ファイル、手順、苦情ファイル、苦情の再検討および評価
28. 報告
29. ラベル表示およびクレーム
30. 査察、査察—通則
31. ヒト細胞/組織に由来する製品の輸入
32. 保存、回収、破棄および製造中止命令

¹ これらの企業に対する遵守費用を見積もる部門のみを示した。バックラウンド部門解析 (FDA のアイバンクについての提案最新の組織の査察および実施に関する基準の費用に与える影響、従来型の組織バンクと幹細胞施設: 背景文献 (1999年4月)、および Eastern Research Group 会社により作成された精子バンクおよび ART 施設についての提案最新の組織の査察および実施に関する基準の費用に与える影響 (1999年2月) に規定された費用見積もりの詳細な表現を参照) は、要件が (1) 適用しない。 (2) 新規の費用に対する影響がない。 (3) 提案規制の別の部門に適合することを示す場合には、部門に対して費用は見積もられていない (二本線“-”で示した)。

² 補助的生殖技術

表2で示したように、この提案規則により受ける影響は組織に由来する製品業界の部門および該当する規則の条項によって異なる。施設レベルでは、提案条項の多くに沿って新しい手順の開発、または既存の手順の見直しが必要となるであろう。どのように、どの程度複雑になるかは様々である。FDA は、施設内手順の開発から完成には、主に技術者、事務職員、研究所管理者および研究所責任者などが従事することを求めている。また、業界全体が受ける影響を試算するには、当局は手順確立のための標準化された推定の努力および推定の費用を分析する必要がある。表3に業界コンサルタントからの情報を基にした当局の推定をまとめた。²

² 努力レベルと費用見積もりの詳細な表現は、FDA のアイバンクについての提案最新の組織の査察および実施に関する基準の費用に与える影響、従来型の組織バンクと幹細胞施設: 背景文献 (1999年4月)、および Eastern Research Group 会社により作成された精子バンクおよび ART 施設についての提案最新の組織の査察および実施に関する基準の費用に与える影響 (1999年2月) に規定されている。これらの文書は、CBER ウェブサイトが利用できる。

P1529

表3—Proposed Current Good Tissue Practice (組織の良い取扱いに関する最新提案) に従うために改訂もしくは作成された各手順毎に推定される追加作業時間および費用

- 1 施設の規模
- 2 比較的重要でない手順
- 3 重要な手順
- 4 小規模施設

職員の追加作業時間

費用

大規模施設

職員の追加作業時間

費用

5 既存の手順の改訂

2.0 時間

99.50 ドル

4.0 時間

157.00 ドル

6 新規手順作成

6.0 時間

298.50 ドル

12.0 時間

471.00 ドル

7 既存の手順の改訂

8.0 時間

349.0 ドル

27.0 時間

1,002.00 ドル

8 新規手順作成

16.0 時間

698.00 ドル

54.0 時間

2,004.00 ドル

¹ 小規模施設とは収入が 500 万ドル未満の施設である。重要な手順と比較的重要でない手順の違いは、Eastern Research Group, Inc. の報告書に解説されている。

提案規則の条項ならびに予想される業界への影響の種類と大きさについて検討し、影響の分析を以下に要約する。表 2 中の関連する推定値を容易に参照できるよう、提案規則の該当するセクションを明記した。

a. セクション 1271.150—組織の良い取扱いに関する基準：全般

提案規則は、ヒト細胞および組織に由来する製品の製造業者が CGTP を遵守することを要求する。セクション 1271.150(a)は CGTP の概要を説明するが、特別なコンプライアンスの要件は提示しない。特別な要件についてはその後のセクションにて説明する。セクショ

ン 1271.150(b)は、製造業者が業務受託者側のコンプライアンスを保証することを要求し、コンプライアンスに対し責任を持つ制度を提案する。FDA は施設に対し CGTP 規則の遵守を保証するために認可された委託研究所を使用するよう望むことから、セクション 1271.150(b)には新たな費用を伴うだろう。セクション 1271.150(c)は、提案規則と、生物学的製剤もしくは医用機器に特別に適用される規制との関係を説明し、同セクション(d)は本規則に関連する「必要な場合」という用語について定義する。いかなるコンプライアンスの要件も明記されないことから、セクション 1271.150(c)および(d)のいずれもこの業界に対しいかなる費用も生じさせないだろう。

b. セクション 1271.155—免除および代案

提案規則では、規則のいかなる要件に対しても施設が FDA に免除、もしくは代案を要求することが可能である。現在のところ、免除または代案に対する業界からの要求を予想する根拠、もしくはこれらの行動がコンプライアンス費用に与える影響を予想する根拠は存在しない。提案規則にて規定される品質基準を免除されることが適切だと考える施設は非常に少ないと FDA は予想する。

c. セクション 1271.160—品質管理計画の制定および維持

提案規則は、施設が品質管理計画を制定および維持することを要求する。この品質管理計画は以下を含む：製造工程における各段階の手順、同じドナーから細胞を採取したことが判明している他の施設との情報交換の手順、修正措置および文書化、職員の訓練および教育、適切な監視システム、記録管理、あらゆる製品の逸脱の調査および文書化、品質管理計画のコンプライアンスを保証するために必要な他の行動、さらに品質管理プログラムの権限の譲渡、監査、コンピューターソフトウェアのバリデーション、ならびに品質管理計画に特有の他の手順。これらの機能の多くは、規則の以後の条項に明記され、その影響をこれらの条項の文脈中にて予測する。

一般に FDA の予想では、影響を受ける業界におけるほぼすべての施設が、包括的品質管理を支援するための適切な施設、装置およびシステムを有していると思われるが、業界基準にすでに従っていると推定される企業のみが包括的品質管理計画を実施していると予想される。一部の施設は、提案されるいくつかの要件を満たすためにその品質管理計画を向上させる必要があるかもしれない。これらの要件には以下が含まれる：情報共有のための手順、修正措置ならびに調査。さらに一部の施設では、もし現時点では重大な逸脱が生じたときのみ対処するのであれば、修正措置を施し調査を行うための追加手段を講じる必要があるかもしれない。

情報の共有は業界における慣習であるが、特に現在の業界基準に従わない一部の小規模施設では、本業務における文書化された手順および報告様式が存在しない場合もある。95%のアイバンク企業は重要な手順を改訂する必要があり、また現在の AATB 基準に従わない23%の他の通常組織バンクがこの要件を満たすために重要な手順を作成する必要があり、また FAHGT もしくは AABB 基準に従わない80%の末梢血幹細胞施設が重要な手順を作成す

る必要があり、さらに精子バンクの 5%および ART 施設の 5%がこの要件を満たすために重要な手順を作成する必要があると FDA は推定する。

ほとんどの業界施設が修正措置を取り調査を実施するための手段を講じると FDA は予想するが、一部の施設は重大な逸脱が生じた場合にのみこれらを実施するかもしれない。

FDA の評価では、アイバンクの 95%、通常組織バンクの 23%、幹細胞施設の 80%ならびに精子バンクおよび ART 施設の 5%が追加の時間投資を必要とするだろう。研究所長が修正措置を採用しこれらの活動を文書化するために費やす追加の時間は、規模は小さいがこの活動をすでに行っているアイバンクでは所長の時間として毎月 30 分と推定され、この条項の影響を新たに受ける他のすべての施設では毎月 1 時間と推定される。FDA および Eastern Research Group Inc. (ERG) が作成した背景報告書中の、組織施設での新たに必要な調査に関するセクション 1271.160(b)(7)の表 2 が示すように、FDA の推定では、研究所長が逸脱を調査および記録するために毎月 2 時間の追加時間を要し、そのための年間追加費用は 2,022 ドルとなり、さらにこの調査に参加するために研究所の監督者と技術者はそれぞれ 30 分の追加時間を必要とするだろう。

多くの施設もまた、監査、コンピューターソフトウェアのバリデーションならびに品質管理計画に特有の手順を含む品質管理計画の他の要件について対処するだろう。監査は AATB、EBAA、FAHGT および AABB により公表された業界基準に含まれる。しかしこれらの基準に従う一部の施設は追加の記録を行う必要があり、またこれらの基準に従わない施設は監査の実施に着手するだろう。表 2 によると FDA の推定では、アイバンクの 95%までが監査業務を増やすだろう。その中には、研究所長が監査を実施するための追加の時間や、年次監査の準備のための追加の時間が含まれる。

P1530

また通常組織バンクの推定 23%ならびに ART 施設の推定 50%が年次監査のために追加の資源を割り当て、施設の規模が大きいほど監査の準備および実施に費やす時間が増えるだろう。また幹細胞施設においては、FAHGT もしくは AABB 基準に従う施設では追加の監査は要求されないと FDA は推定するが、業界基準に従わない施設の推定 80%は毎年監査を準備および実施するために追加の時間を費やす必要が生じるだろう。さらに精子バンクの約 5%がこれらの監査関連業務に対し職員の追加の時間を配分すると思われる。

年次監査の実施に加えて、提案規則は年次監査報告書の作成を要求する。現在の業界基準に従う施設は報告のための時間を増やす必要があるかもしれない。

FDA は、アイバンク企業の 95%において監査報告書の作成のために研究所長の時間が年間約 2 時間増えると推定する。AATB 基準に従わない通常組織施設の 23%は、年次監査報告書の作成のために、小規模施設では 4 時間、大規模施設では 8 時間の研究所長の時間を必要とする推定される。また幹細胞施設の 95%、精子バンクの 5%および ART 施設の 33%の研究所長が、年次監査報告書の作成に推定 3 時間の追加時間を費やすだろう。また ART 施

設の約 17%は、監査報告書作成のために職員の時間が年間約 6 時間増えることで影響を受けるだろう。

提案規則のセクション 1271.160 はさらに、施設が業務に使用するコンピューターソフトウェアをバリデートする必要があると規定する。特殊用途のための量産品の商業用ソフトウェアパッケージはすでにソフトウェア販売業者によりバリデートされていると FDA は考えるが、施設のカスタムソフトウェアは完全なソフトウェアバリデーションを必要とする。FDA は、影響を受ける施設のいずれも現在そのカスタムソフトウェアをバリデートしておらず、またアイバンク、通常組織および幹細胞施設の約 10%ならびに生殖組織施設の約 5%が、提案規則にて完全なバリデーションを要求されるカスタムソフトウェアを開発したと考える。このような作業の適用範囲は様々であるが、FDA の推定では使用中のカスタムソフトウェアの適用範囲は限られており、施設のカスタムソフトウェアのバリデートには研究所監督者による平均 60 時間の作業が必要となる。これらの推定についての詳細な説明を、FDA および ERG による背景報告書のセクション 2.4.3 に掲載する。

品質管理プログラムの最後の要件は、品質管理計画の実施方法を規定する手順である。業界施設は品質システムを実施しているが、ほとんどの施設はその手順に含まれるべき、比較的重要な要素がない要素があることに気付いていないと業界コンサルタントは指摘する。その結果、認定団体の検査官はしばしば初回訪問時にいくつかの欠陥を発見する。FDA は、アイバンクの 95%、通常組織バンクの 23%ならびに幹細胞施設、精子バンクおよび ART 施設の 80%までに比較的重要な欠陥があり、その結果、比較的重要な手順 1 つと重要な手順 1 つを改訂する必要があると推定する。さらに FDA は、すべてのアイバンク、通常組織、生殖組織施設ならびに業界のノンコンプライアント幹細胞施設の 5%に、重大な欠陥が発見される可能性があり、これらの問題に対処するために 5 つの比較的重要な手順と 1 つの重要な手順の作成を必要とするとして推定する。

当局はさらに、一般的に施設が CGTP 規則中の品質管理計画要件を遵守するために何らかの追加の品質管理作業を行う必要があるかもしれないと考える。これらの一部の作業の実施には追加の時間は必要ないだろうが、FDA は研究所長および監督者の各々に毎月 1 時間の追加時間が必要になると推定する。すべてのアイバンクの 95%、通常組織バンクの 23%ならびに幹細胞施設および生殖組織施設の約 80%がこのスタッフによる追加の時間を配分することになると FDA は推定する。

d. セクション 1271.170—組織および職員

提案規則は、自らの作業を完了するために必要な教育および経験を有する十分な職員を採用するよう施設に要求する。職員は自らの作業を適切に実施するための訓練を受ける。品質保証のための EBAA、AATB、FAHCT および AABB 基準は、すべて適切な職員の資格および訓練ならびにこの要件に関連する記録に関する条項を含む。アイバンク業務、通常組織バンク業務ならびに幹細胞生産を目的とするほとんどの施設は、提案されるこれらの要件にすでに従っていると予想される。業界基準に従わないごくわずかな通常組織および幹細胞

胞製造施設は新たな費用を負担することになる。同様に、生殖組織業界施設の5%には、正式な訓練の要件を満たす職員の雇用に伴い新たな費用がかかるだろう。この雇用にかかる費用は各施設につき約15,560ドルと推定される。

通常組織施設の23%、業界のノンコンプライアント幹細胞施設の95%、精子バンクの5%および小規模ART施設の5%が本提案規則を遵守するために新たな訓練費用を負担することになるとFDAは予想する。小規模組織施設では、これらの費用は平均2,348ドルと推定される。提案CGTPはさらに職員の適性および訓練に関する記録を保管するよう要求するが、記録の増加はごくわずかであることから、FDAはこの要件を遵守するための費用はごくわずかであると考え。これらの仮説の詳細な説明は、FDAおよびERGによる背景技術報告書のセクション2.4.4に掲載する。

e. セクション 1271.180-手順：全般的な要件

提案規則は、ヒト細胞または組織由来製品の製造中の各段階において文書による手順を保管し、毎年審査を実施することを施設に要求する。FDAは、業界基準に従うほとんどの施設にとって費用の増大はごくわずかであり、現在の業界基準に従わない施設では、研究所長の時間をさらに120時間要すると予想する。FDAの推定では、アイバンクの5%が現在の審査努力の拡大を必要とし、通常組織バンクの23%、幹細胞施設の95%ならびに生殖組織施設の50%が年次審査のために新たな費用を負担することになるだろう。

f. セクション 1271.190-施設

提案規則は、施設の建設、規模、所在地、照明、換気、配管、排水および洗面・洗浄施設に関する多くの要件を規定する。さらに施設は十分な品質管理のために適切に分割されたエリアを有することが要求される。清掃に関する要件についての概略も掲載され、その中には清掃の文書による手順およびスケジュールならびに清掃業務の記録に関する要件が含まれる。業界の専門家との討議に基づき、FDAは、業界基準に従うほぼすべての施設がこのCGTP提案規則のもとで新たな費用を負担することはないと推定する。しかし清掃基準を概して守る一部の施設は、文書による手順を有していない。

P1531

FDAは、すべてのアイバンクのうち5%ならびに通常組織施設の23%、すべての幹組織施設のうち95%、生殖組織施設の5%が清掃に関する比較的重要でない手順を作成するための費用を負担することになると推定する。CGTPの施設に関する条項はさらに清掃記録を管理するよう要求する。この提案要件は現在ほとんどの施設で実施されており、業界基準に従わない施設における影響はごくわずかであると予想される。

g. セクション 1271.195-環境管理およびモニタリング

本提案規則は、環境条件がヒト細胞および組織由来製品に有害な影響を及ぼす恐れがある場合に、環境管理およびモニタリング業務またはシステムに関する手順を作成するよう要求する。また本規則は、環境管理システムを定期的に調査し、管理およびモニタリング業

務を記録するよう要求する。CGTPの本条項の影響は業界の分野により様々である。アイバンクでは、EBAA基準にすでに関連条項が含まれるが、環境管理の年1回の調査や環境管理およびモニタリング業務の記録には追加の費用が必要かもしれない。アイバンクの5%が装置の調査および証明のために新たな費用の負担が必要になると推定される。FDAの予想では、AATB基準に従う通常組織施設は新たな費用を必要としないが、残りの23%の施設は換気および空気濾過を管理および監視するために比較的重要な手順を作成する必要がある。

現在のFAHCTおよびAABB基準は、環境管理および監視のための文書による手順について規定しない。従ってFDAの推定では、すべての幹細胞施設のうち95%が、CGTPを遵守するために換気および空気濾過を管理およびモニターするための比較的重要な手順を作成する必要があるだろう。しかし業界基準は適切な環境管理を規定していることから、FDAは一部の施設が現在管理業務を遂行していると考えられる。当局の推定では、現在基準に従っている施設の約半分までもが、その環境管理装置の定期的な調査をすでに実施している。残りの施設の50%ならびに業界基準に従わないと考えられる施設の95%が、装置を調査し環境管理に関連する記録をとるための追加費用を負担することになるだろう。

さらにFDAは、ほとんどの生殖組織施設が、CGTPに従って文書による手順を作成し追加の記録維持を行う必要があると考える。FDAの推定では、あらゆる精子バンクならびにART施設のうち80%がこの提案規則の本条項に従うための費用を負担することになるだろう。FDAはまた、ART施設の20%が換気システムの調査業務を増やすと推定する。表2は、これらの作業に伴う施設毎の費用の概算を示す。

h. セクション1271.200-装置

提案規則は、適切な装置が使用され、使用されるすべての装置がバリデートされることを要求する。装置の清掃、維持および校正を確立されたスケジュールおよび手順に従って実施する。該当する手順、およびスケジュールに従っているかどうか定期的に装置を検査し、これらすべての活動を文書化する。さらに施設に対し、装置の各要素(piece)の使用毎に記録を取るよう要求し、これにはその装置の要素にて製造された個々のヒト細胞・組織由来製品の同定が含まれる。

AATB、EBAA、FAHCTおよびAABBが規定する装置に関する基準は、一般的に維持手順および維持に関する記録保管を定める。しかしこの提案規則は、装置の検査および記録保管の分野においてEBAA、FAHCTおよびAABBの業界基準を超えている。従ってFDAの推定では、すべてのアイバンクのうち95%にて、研究所監督者が装置を検査するために毎月30分の追加時間、技術者が装置の清掃および校正を文書化するために毎月30分の追加時間、技術者が装置の使用毎に記録をとるために毎月2時間の追加時間が必要となるだろう。

またAATB基準に現在従っていない通常組織施設の推定23%が、装置の品質管理に関連する新たな費用を負担することになるだろう。FDAの推定では、小規模施設において、装