提案規則は、ヒト細胞および組織に由来する製品の製造に使用される器具および試薬の受領に関する手順を確立するよう要求する。特に、製造業者は、器具および試薬が伝染性疾患の感染ならびに製品の機能や完全性の損傷を防ぐようにデザインされた規格を満たすことを確認するよう要求される。器具もしくは試薬の質は分析証明書により確認できる。提案規則はさらに、製品の処理段階における器具もしくは試薬の受領、確認および個々の使用について文書化するよう要求する。

既存の業界基準はこれらの業務の一部もしくはすべてについて規定し、従って施設毎に推定される影響は様々である。EBAA 基準は、滅菌された器具および試薬には滅菌日、滅菌方法もしくは適切な有効期限が含まれるよう規定する。しかし FDA の推定では、アイバンクの 95%までに受領および確認に関する追加手順を開発する必要があり、職員が器具および試薬の受領を記録するために追加の時間を費やす必要があるだろう。同様に、FAHGT および AABB 基準には、記録維持を含む、器具および試薬の保管、取扱いおよび使用における品質管理規定が含まれる。しかし FDA は、幹細胞施設の約 95%にて、CGTP の規定に従うために現在の SOP's および記録業務を拡大する必要があるかもしれないと予想する。

現在の AATB 基準には、提案規則に含まれる器具および試薬に関するほとんどの要件が含まれる。FDA の予想では、これらの基準に従う推定 23%の施設が、自社試薬の確認、受領および確認のための追加手順を作成する必要があり、職員が器具および試薬の受領記録を取るために追加の時間を費やすことになるだろう。

商業的な精子バンクの 95%は AATB 指針に従っているというコンサルタントの推定に基づき、当局は、精子バンクのわずか 5%ならびに ART 施設の 80%が提案 CGTP の本条項に従うために新たな手段を講じる必要があると推定する。これらの施設において、FDA の予想では、器具および試薬の受領および確認のための新たな手順を各施設が作成する必要があり、各施設において職員がこれらの材料の受領を記録するために追加の時間を費やすだろう。施設毎の推定費用を表2に示す。

j. セクション 1271.220-工程管理

提案規則は、施設が製品に規定される要件を満たすことを保証するために、製造工程をモニターするよう要求する。これらの要件には、製品に害を与える恐れのある加工材料の使用および除去に関する文書による手順、ならびに工程間モニタリングの手順が含まれる。AATB が規定する組織バンク業務の基準には、これらの工程管理を実施するための業務が含まれるが、EBAA、FAHCT および AABB 基準には、製品に害を与える恐れのある加工材料の監視および除去についての特殊な要件は含まれない。FDA の推定では、アイバンクの 95%、通常組織バンクの 23%、幹細胞バンクの 95%ならびに精子バンクおよび ART 施設の 90%において、有害な加工材料のモニタリングおよび除去に関する比較的重要でない手順を作成する必要があるだろう。コンサルタントの推定では、ほとんどの生殖組織施設は工程間モニタリング手順を有しており、これらの業界では、生殖組織施設の推定 5%がこの業務を行うための手順を作成する必要があるだろう。

置の6つの要素それぞれの校正、清掃およびその他の保全に関して1つの比較的重要でない手順が作成されることになるだろう。さらに小規模施設では、研究所の監督者が装置の通常の検査を行うために毎月1時間の追加時間、技術者が清掃および校正を文書化するために毎月1時間、さらに装置の使用毎に記録をとるために毎月4時間の追加時間が必要となるだろう。FDAの推定では、大規模施設において装置の8つの要素それぞれに関して比較的重要でない手順が作成され、研究所の監督者が装置の通常の検査を行うために毎月2時間の追加時間、技術者が清掃および校正業務を記録するために毎月2時間、さらに装置の各要素の使用毎に記録をとるために毎月8時間の追加時間が必要となるだろう。装置に関連する複数の手順を同時に作成する施設は、手順が類似することから規模の経済をある程度実現すると予想される。これは一度に6から8の装置維持手順を作成するための職員の作業時間の合計を30%節約すると期待される。

幹細胞施設もまた、現在の業務をCGTP提案要件に調整するための追加作業を実施するよう期待される。現在のFAHGT手順は、装置の通常の維持ならびに校正に関して規定している。またAABB基準は、適切な装置保全および監視のために標準作業手順(SOP's)を確立するよう推奨する。提案CGTPのもとで通常の維持および記録を行うための手順をさらに開発するために、FDAは、すべての幹細胞施設のうち95%が装置の6つの各要素の校正に関して比較的重要でない手順を作成すると推定している。手順の作成に加え、研究所職員は維持作業を行い、これは監督者が装置の通常の検査を行うために毎月30分、技術者が清掃および校正作業を記録するために毎月30分、さらに技術者が装置の個々の使用の記録をとるために毎月4時間の追加時間を必要とすると予想される。さらに、FAHCTもしくはAABB基準に現在従わないほとんどの幹細胞施設は、装置の6つの要素における清掃、殺菌消毒ならびに通常の維持のために比較的重要でない手順を作成する費用を負担することになるだろう。

生殖組織業界では、当局の推定によると、すべての施設が組織製品の処理に適切な装置を有すると思われるが、提案CGTPが定めるような記録保管や、保全、校正ならびに他の業務に関連した文書化した手順を有する企業の割合は低い。当局の推定では、精子バンクおよびART施設の90%が追加の手順を作成することになり、またこれらの施設の100%が装置の使用に関する追加の記録保管を実施する必要があるだろう。

P1532

さらに、精子バンクの推定5%ならびにART施設の50%が装置の通常の校正のために追加の資源を投入することになるだろう。さらに施設の推定5%が、通常の検査における作業、ならびに装置の清掃および維持に関する記録保管を増やす必要があるだろう。これらの各業務分野に伴う施設毎の費用を表2に示す。ERG背景報告書のセクション2.4.8はこれらの想定について詳しく説明する。

i. セクション1271.210-器具および試薬

k. セクション 1271.225－工程変更

提案規則は、確立された業務の修正を管理する工程変更手順を設けるよう施設に要求する。工程変更は、変更日、施行日、変更の理論的根拠ならびに適切な承認の署名とともに記録される。AATB、FAHCT および AABB の現在の基準は、工程変更のための SOP's を規定しているが、記録の手順については定めていない。現在の EBAA 基準は、工程変更に関する SOP's を規定していない。したがって FDA の推定では、ほぼすべてのアイバンクが工程変更のための重要な手順を作成するよう要求され、研究所長が工程変更を文書化するために 30 分の追加時間を必要とするだろう。

FDA の予想では、AATB 基準に従わない通常組織バンクは工程変更に関する重要な手順を作成する必要があり、ほぼすべての組織バンクが関連する記録を増やすだろう。当局の推定では、小規模の通常組織バンクでは、研究所長が工程変更を記録するために毎月 30 分の追加時間を必要とし、また大規模施設では研究所長の時間が毎月 1 時間増えるだろう。FDA は、FAHCT または AABB 基準に従わないほぼすべての幹細胞施設が、工程変更のための重要な手順を作成する必要があると予想する。さらに FDA の推定では、すべての幹細胞施設のうち 95%にて研究所長が工程変更を文書化するために 30 分の追加時間が必要となるだろう。

業界の情報によれば、ほとんどの精子バンクはすでに工程変更のための文書による手順を確立しており、従ってこの条項案を遵守しているだろう。また FDA は、ART 施設が工程変更の基準に従っているが、手順は文書になっていない場合もあるという情報を得た。さらに業界コンサルタントらは、多くの生殖組織施設が工程変更に関する文書による記録を保管していないかもしれないと推定する。これらの情報に基づき FDA は、精子バンクの約 5%および ART 施設の 90%が工程変更のための文書による手順を開発する必要があると推定する。さらに当局の推定では、精子バンクおよび ART 施設の 90%が、職員が変更を記録するための追加の時間を必要とするだろう(小規模施設では毎月 30 分、大規模施設では毎月 1 時間と推定)。施設毎に必要な費用を表 2 に示す。

l. セクション 1271.230-工程バリデーション

提案規則は、施設に対し、その後の調査および検査を通じて検証することができない工程をバリデートするよう要求する。現在の EBAA 基準は工程バリデーションを要求していない。現在の AATB、FAHCT および AABB 基準には工程バリデーションおよび関連記録保管に関する条項が含まれるが、産業専門家は、この提案規則のもとでは、ほぼすべての施設において追加のバリデーション作業が要求されるだろうと指摘する。従って FDA の推定では、AABB もしくは FAHCT に従わないすべてのアイバンク、すべての通常組織バンクならびにすべての幹細胞施設の 95%において、工程バリデーションに関連する重要な 2 つの手順を作成する必要があり、また通常組織バンクならびに AABB/FAHCT に従う幹細胞施設の 95%において、重要な 2 つの手順を改訂する必要があるだろう。FDA は、組織産業界のすべての施設のうち 95%において、職員が工程バリデーションのために追加の時間を費やす

ことを推測する。

P1533

初回バリデーション作業に加え、CGTPは手順の再バリデーションを要求する。当局は、アイバンク、通常組織バンクおよび幹細胞施設の 95%において、研究所職員が毎年の再バリデーションのために追加の時間(およそ 20 から 40 時間)を必要とすると推測する（およそ 20 から 40 時間)。

実験室工程に関与する組織（精子や卵子など）は品質が均一でないことから、生殖組織業界コンサルタントは、この業界における工程バリデーション要件の適用は限られると考える。しかし、工程間監視による品質管理（セクション 1271.220）はこれらの組織に対して適用できるであろう。

m. セクション 1271.250-ラベル表示管理：手順

提案規則は、施設に対し、製品のラベル表示を管理するための文書による手順を確立および維持するよう要求する。これらの手順において、製品の正しい同定が保証され、様々なチェックおよび検証が含まれる。また各製品には、該当する場合はドナーの適切性に関する情報も伴う。また製品に対し必要な情報を適切にラベル表示するなどの、他のラベル表示の要件も満たされる。

コンサルタントおよび業界からの情報によると、この業界ではラベル表示管理は通常の習慣的業務である。FDA の予想では、アイバンク、通常組織バンク、幹細胞処理および生殖組織産業のすべての施設のうちわずか約 5%において、この提案されるラベル表示管理に従うために追加の作業を必要とするだろう。このような施設は、製品を適切に同定するための重要な手順を改訂する必要があると FDA は推定する。

n. セクション 1271.260-保管

提案規則は、混同および汚染を防ぐために保管場所を管理するよう要求する。温度をモニターし、必要な場合は有効期限などの制限を設定する。関連する各業界基準には保存方法に関する条項が含まれる。当局は現在の業界基準を検討し、施設での現在の慣行について専門家と討議した結果、実質的にすべての施設がこの提案 CGTP の本条項を遵守する業界基準に従っていると予想する。従ってこの提案規則のこれらの条項は、アイバンク、通常組織バンク、幹細胞処理および生殖組織施設において新たな費用を生じさせないだろう。

o. セクション　1271.265-受領および流通

提案規則は、ヒト細胞もしくは組織に由来する製品の受領、拒否、流通および処置についての手順を確立および維持することを要求する。これらの各業務が実施された場合の記録もまた要求される。包装および出荷容器をバリデートし、適切な出荷条件を定義しなければならない。企業に返却された製品を在庫に戻すことが適切か否かを判断するための手順も確立する。当局が最近の業界基準を検討した結果、包装バリデーションを除くこの分野の品質管理に関する条項が、関連する個々の基準に含まれていることがわかった。

従って製品受領および流通におけるこの提案 CGTP の主な影響として、ほとんどの施設における包装バリデーション、ならびに業界基準に現在従わない施設においては手順の開発が含まれる。FDA の推定では、アイバンク、通常組織バンクおよび幹細胞施設の 95%において、研究所の技術者が包装、特に包装変更のバリデーションを行うために毎月約 4 時間の作業を必要とする。さらに、アイバンク、通常組織バンクおよび幹細胞施設の推定 5%が、製品の受領を記録するために研究所監督者の作業時間を増やすだろう。

FDA の推定では、AATB 基準に従わない通常組織バンクは、製品の受領に関し 1 つの重要な手順を改訂し、製品の流通に関し 1 つの重要な手順を改訂し、さらに製品の在庫返却に関し比較的重要でない 1 つの手順を作成する必要があるだろう。FDA の推定では、幹細胞施設の 95%において受領業務に関する 1 つの重要な手順を作成する必要があるだろう。さらに FAHCT または AABB 基準に従う施設では、製品の流通に関する重要な手順を改訂する必要があり、他のすべての施設では、製品流通に関する新たな重要な手順ならびに在庫返却された製品の取扱いに関する比較的重要でない手順を作成する必要がある。

業界からの情報によると、ほとんどの精子バンクならびに ART 施設は生殖組織製品の受領および流通に関するプロトコールを有しているが、施設の推定 5%は受領業務ならびに流通業務に関しそれぞれ一つの重要な手順を作成する必要があるだろう。同様に、推定 5%の施設が製品の文書化に関する業界基準に現在従っていない。当局の推定では、これらの施設における文書化業務のために、職員は毎月さらに 4 から 8 時間の追加時間を費やす必要があるだろう。業界コンサルタントらは、出荷製品に対しほとんどの生殖組織施設が"dry shippers"を利用するが、ほとんどが正式な包装バリデーションを実施していないと指摘する。従ってすべての施設が提案 CGTP に従って包装バリデーションを実施する必要があると FDA は推定する。生殖組織産業の専門家はまた、製品の劣化もしくはダメージの潜在的リスクを考えれば、製品を在庫返却することは通常は行わないと考える。ほとんどの精子バンクはすでに返却された製品の取扱いに関する正式な手順を有しており、ART 施設は概して確立されたプロトコールを有しているが、文書による手順は存在しない。従って当局は、精子バンクの 5%ならびに ART 施設の 100%がこの CGTP 提案要求を遵守するために比較的重要でない手順を作成する必要があると推定する。これらの業務に対する各施設の費用を表 2 に示す。

p. セクション　1271.270-記録

提案規則は、製造工程でのあらゆる重大な段階において記録を管理するよう要求する。記録管理システムを設定する必要があり、ドナーの適切性に関する記録保管要求とともに、記録に関する手順を確立する必要がある。記録は 10 年以上保管される。この提案規則はまた、いかなる契約または合意に関しても記録を保管するよう要求する。この必要な記録保管システムの多くの要素がこの提案 CGTP の別々の条項に掲載されるが、この一般的な条項において扱われる施設の記録システムにはわずかな相違が多少あるかもしれない。従って FDA の推定では、FAHCT もしくは AABB 基準に従うすべてのアイバンク、通常組織バ

ンクならびに幹細胞施設の約95%において、最低1つの比較的重要でない手順を作成し、記録保管に関する1つの重要な手順を改訂する必要がある。

さらに当局は、システムがすでに施行されている場合、研究所長が記録管理を増強するために追加の時間が必要であると推定する(小規模施設で40時間、大規模施設で80時間と推定)。システムの増強は、アイバンクの95%、通常組織施設の23%、幹細胞施設の95%、精子バンクの5%ならびにART施設の50%にて実施されると推定される。

P1534

多くの業界基準は記録の保管を定めているが、その保管期間はやや様々である。業界基準を満たす施設のうち、アイバンクの約95%および通常組織バンクの77%は最低10年間記録を保管し、残りの施設は最低5年間記録を保管する。これらの施設ならびに業界基準を現在満たしていない幹細胞施設において、FDAの推定では、5年間にわたり毎年5箱(それぞれ2.4立方フィート)の資料を保管する費用がかかることから、記録保管費用が増大するだろう。製品に関する記録におけるFAHCTおよびAABBの保管基準は、施設および装置の維持ならびに職員の訓練に関する基準とは異なる。製品に関するすべての記録は無期限に保管されるべきであり、施設および装置の保全ならびに職員の訓練に関する記録は5年間のみ保管すべきである。

FDAの推定では、業界基準に従う幹細胞施設での記録の半分がさらに5年間の保管を必要とし、その年間費用は他の小規模組織施設の場合と同等である。当局はまた、業界基準に従わないほぼすべての幹細胞施設が記録保管を増やすだろうと推定する。業界基準に従わないほぼすべての幹細胞施設は、最低1つの比較的重要でない手順を作成し、記録保管に関する重要な手順を改訂するよう要求される。これらの施設の研究所長は、施設の現在の記録保管システムを改善するために40時間を費やすことが期待される。

コンサルタントらの推定では、生殖組織産業におけるすべての施設がある程度の記録管理システムを有しており、多くの施設がこの提案規則の要件を満たすシステムを有していると推定する。コンサルタントらの推定では、ほとんどの精子バンクおよび現在認定されているART施設が十分な記録管理システムを実施しているが、精子バンクの約5%ならびにART施設の約50%は、研究所職員がこの提案規則に従い現在の記録保管システムを増強するために追加の時間(すなわち、小規模施設にて40時間、大規模施設にて80時間)を必要とするだろう。

さらにFDAは、無期限にドナーの記録を保管することがほとんどのART施設において通常の慣例であるという情報を得た。また精子バンクでは記録を最低15年間保管することが通常の慣例であり、従ってこの提案規則が定める10年間を超えている。記録保管を推定5年間延長する必要のある精子バンクおよびART施設はわずか5%であると推定される。これらのファイルを保存するための追加費用は、追加の5年間にわたり小規模施設にて毎年5箱(それぞれ約2立方フィート)、大規模施設にて毎年それぞれ10箱と想定し、毎年

1 立方フィート当たり 30 セントの費用がかかるとして計算する。影響を受ける施設毎の推定コストを表 2 に要約する。

q. セクション 1271.290－追跡

提案規則は、ドナーからレシピエントまで、およびその逆における製品の追跡を適切に行うために必要な手段を規定する。提案 CGTP は施設に対し、製品追跡方法を維持し、各製品に一意の識別名を割り当て、ラベル表示するよう要求する。製造工程中に新しい識別名を割り当てる場合は、新規の識別名を元の識別名と関連づけるための手順が必要となる。製品の移動の記録はレシピエントのカルテに保管される。また製品を製造した施設は各製品の処理を追跡し、製品のレシピエントが容易に確認できるようにする。施設は、確立された追跡方法を受託者に連絡する必要があり、受託者が追跡方法への参加に同意したことを証明する必要がある。

製品の追跡可能性はアイバンク、通常組織バンクおよび幹細胞処理業界において良く知られるコンセプトであり、一般的な慣習である。EBAA 基準に従うアイバンクは、手順を実施した術者と連絡を取り、ドナーソースからレシピエントの患者への製品の追跡を可能にする情報の記録を管理する。FDA の予想では、アイバンクのわずか 5%が現在の追跡状況を向上させる必要があり、また製品の追跡に関連する 1 つの重要な手順を作成し、職員がレシピエントの情報を確認および記録するための追加の時間を毎月割り当てることが必要となり、さらに研究所長が製品を受け取る受託者と情報共有の合意を得るための追加の時間が必要となるだろう。

AATB 基準に従う通常組織施設は、ドナーソースから製品のレシピエントまですべての製品を追跡することができる。AATB の要件に従わない通常組織施設は、製品の追跡を行うための重要な手順を改訂し、職員が製品のレシピエントに関する情報を入手および記録するための追加の時間を割り当てる必要があり、また研究所長が受託者との正式な契約を成立させるための追加の時間(一時的に)を必要とする。幹細胞施設における製品追跡のための FAHCT および AABB 基準は、施設に対し最終流通または処理に至るまで製品の追跡ができるようにすることを勧告するが、製品の追跡を適時に保証するために受託者との間に正式な契約を結ぶことは規定しない。従って FDA の推定では、幹細胞施設の 95%が、一時的に、製品を受け取る受託者との情報共有に関する合意を得るために研究所長の時間を 20 時間追加する必要がある。さらに FDA の推定では、FAHGT または AABB 基準に従わない幹細胞施設の 95%が、製品の追跡に関連する重要な手順を改訂する必要があり、職員がレシピエントを確認および文書化するための追加の時間を毎月割り当てる必要があるだろう。

生殖組織業界のコンサルタントらの指摘によると、精子バンクおよび ART 施設は概して製品の追跡を実施し、製品のレシピエント情報を記録する習慣を維持しているが、組織の処理工程を通して一意の識別名を製品を割り当てて記録する現在の方法は非常に様々であり、受託者との追跡に関する合意についての証拠資料は少ない可能性もある。従ってほと

んどの生殖細胞施設は現行のシステムを見直し、ある程度の増強を行う必要がある。生殖組織産業の 80%が製品の追跡に関連する重要な手順を改訂する必要があり、また職員がレシピエントを確認および記録するための追加の時間を毎月割り当てる必要があると推定される。さらに、施設の約 80%が製品を受け取る受託者との情報共有に関する合意を得るために研究所長の時間を割り当てる必要があるだろう。これらの業務を実施するための施設毎の推定費用を表2に示す。

病院は概して、細胞および組織に由来する製品のすべての種類を取り扱う。病院認定合同委員会(JCAHO)の認定を受けるためには、組織を保存する機関は、ドナーもしくは供給施設からすべてのレシピエントもしくは他の最終処理までのあらゆる組織の追跡を可能にする記録を保管しなければならない。これらの記録には、患者のカルテに記載される組織使用の証拠資料が含まれなければならない。ほとんどの病院は認定を受けており、従ってレシピエントまでの組織を追跡すると推定される。認定されない施設は細胞および組織由来の製品を扱っていない専門病院の場合が多いと考えられる。

P1535

我々は、組織を受領し、現在、レシピエントへの組織の追跡を行わない病院の存在を知らないことから、この規制の結果として病院が追加費用を負担することはないと予測する。しかし我々の情報源の一部（文献 45 参照)は病院の記録保管の正確さに関して決定的なデータを欠くことから、我々はこの件に関する意見を歓迎する。

この提案規則はまた、TSE の証拠を得るための将来の検査を可能にする適切な条件下ならびに適切な期間にわたり、硬膜標本を保管するよう要求する。FDA は有効期限から 16 年間標本を保管するよう推奨する。CDRH 指針はすでに、このような標本を 10 年間保存するよう推奨しているが、この要求により追跡の負担がさらに増すことはない。FDA は、長期にわたる保存期間により増加する費用が非常にわずかであり、全体的な費用における影響は無視できると推測する。

r. セクション　1271. 320－苦情ファイル

提案規則は施設に対し、苦情を審査および評価するための手順を維持し、これらの苦情に関するファイルを保管するよう要求する。施設は苦情を審査および評価し、個々の苦情が FDA に報告すべき事象であるかどうかを決定するよう要求される。たとえ調査は行われなくとも、その審査および評価の文書化が要求される。FDA は、AATB、FAHCT および AABB 基準が苦情に関連する手順または記録保管を明確に規定していることを知った。業界の専門家との討議に基づき、当局はほぼすべての施設がたとえ非公式でも受託者およびレシピエントから受けた苦情を現在追跡していると考える。苦情処理のための文書による手順を作成し、毎年苦情を審査することを要求される施設は、追加の費用を負担することになるだろう。当局は、施設が苦情ファイルを保管するための追加費用がごくわずかであると推

定する。

FDA の推定では、提案規則中の条項に完全に従うために、FDA はすべてのアイバンクの95%が、必要な苦情処理を行うために比較的重要でない手順を改訂し、職員が苦情を審査するための追加の時間を毎年割り当てると推測する。FDA の予想では、AATB 基準に従う通常組織施設がすでに必要な業務を遂行しているが、AATB 基準に従わない推定 23%の施設では苦情処理のために比較的重要でない手順を作成する必要があり、研究所長が受け取った苦情を審査するための追加の時間を毎年必要とするだろう。

幹細胞処理の業界基準はドナーおよびレシピエント双方の苦情について記録するよう規定するが、この提案規則は施設に対し、苦情審査のための文書による手順も作成するよう要求する。従って FDA の推定では、すべての幹細胞施設の 95%において、苦情処理のための比較的重要でない手順を作成する必要があり、またすべての施設の 95%は、毎年の苦情の審査および取扱いのために追加時間を割り当てるよう要求される。

この提案規則が生殖組織産業に及ぼす影響を評価するコンサルタントらの推定では、精子バンクおよび ART 施設の約 95%がすでに苦情の取扱いに関する文書による手順を作成しており、施設の 5%が苦情処理に対し比較的重要でない手順を作成する必要があり、研究所長が受け取った苦情を審査するために毎年追加の時間を必要とするだろう。この関連施設毎の推定費用を表 2 に示す。

s. セクション 1271. 350－報告

提案規則は施設に対し、副作用報告書を審査し、疾患の感染を含むあらゆる致命的もしくは生命を脅かす、もしくは身体の不可逆的な機能障害を引き起こす、もしくは外科的介入が必要となる有害事象または製品の逸脱、もしくは製品の不全について報告するよう要求する。現在の業界の慣習についての専門家による評価から、また現在の業界基準に有害事象報告が含まれることから、当局は、品質管理のためのこの提案 CGTP の枠組み内では、この要件が業界施設に課す費用は無視できるものと推定する。

t. セクション 1271. 370－ラベル表示および内容

提案規則は、製品が明確かつ正確にラベル表示されるよう要求する。すなわち製造業者の名称および所在地、製品の説明および製品の有効期限などの情報を明記する。保存温度、警告および取扱説明はラベルもしくは添付文書上に記載するよう要求される。この規則はまた、ラベル表示におけるいかなる内容にも偽りがなく、製品のあらゆる治療的効果もしくは臨床転帰の主張は PHSAct(アメリカ公衆衛生法)のセクション 351 および／または公衆衛生法のもとで規制の対象となる。

業界コンサルタントは FDA に、このような情報がアイバンク、通常組織バンク、幹細胞施設、精子バンクおよび ART 施設により製造された製品のラベル上に通常記載されることを知らせた。適切なラベル表示は、製品の誤使用を防ぐためこれらの業界にとって非常に重要と考えられている。さらにこれらの業界は概して、自らの製品に対して治療的効果もしくは関連する主張を訴えない。従って FDA は業界が GCTP 提案規則の本条項を遵守する

と考え、費用における影響は無視できると推定する。

u. セクション 1271.400－査察

FDAはこのCGTP提案規則の対象となるあらゆる施設の調査を実施する。FDAは各施設毎に主として1人の担当者と連絡を取るが、他の職員もまた調査に関与する場合がある。FDAは施設、装置、工程、製品、手順、ラベル表示および記録について査察を行い、この提案規則のもとで保管が必要とされるすべての記録を審査し複写することができる。当局は、すべての業界施設が提案CGTPの本条項の対象となり、調査が年1回行われると推定する。FDAの推定では、施設の中をFDA査察官とともに回り、査察官の情報収集をサポートするために、研究所の技術者に最高16時間が必要となり、また査察に関連する業務のために研究所長に最高4時間が必要となるだろう。これは施設毎に約702ドルの費用を負担させると予想される。

v. セクション 1271.420-ヒト細胞および組織に由来する輸出用製品

提案規則はヒト細胞および組織由来製品の輸入業者に対し、製品が輸入され、かつ輸入が申請される輸入港(port of entry)の管轄権を有するFDA地域担当ディレクターに通知するよう要求する。製品はFDAによる査察を受け、出荷されるまではそのままの形で保管される。

細胞および組織に由来する製品の業界では今のところ、提案CGTPの本条項を施設が遵守するための業務を必要とする輸入組織の使用は非常に少ない。従ってFDAは、この提案規則を遵守するために業界に必要な当座の費用はごくわずかであると推定する。

w. セクション 1271.440－保存、リコールおよび製造中止の命令

企業はこの条項案のもとで命令に従うための費用を負担する可能性がある。FDA側にこのような行動を必要とさせる組織産業の状況および慣習の今後の頻度および範囲を予測するためのデータはほとんどない。当局は本条項のもとでの製品の命令は稀であると予想する。従ってFDAはこのような命令から生じる年間の業界の費用はごくわずかであると予想する。

P1536

3.　一時的および年間費用における影響の概要

提案規則の各サブセクションにおける費用は、業界にて影響を受けると推定される企業の製品(表1)、CGTPのもとでの業界別の企業の非遵守率、ならびに企業毎の遵守に対する費用(表2)である。提案規則の条項が概説する遵守に対する総費用を表4から表8にて業界別に掲載する。すべての組織産業における遵守に対する総費用を表9に要約する。これらの総括表が示す合計の年率換算費用には、新規手順の作成にかかる一時だけの費用－7%の割り引き率を使用して10年間にわたり年率換算－が含まれる。

表4.-アイバンクにおける遵守のための費用の総計

1　セクション
2　標題
3　一時の費用
4　年間費用
5　合計年率費用
6　組織の良い取扱いに関する基準: 全般
免除および代案
品質管理計画の確立および管理
機関および職員
手順：全般的な要件
施設
環境管理およびモニタリング
装置
器具および試薬
工程管理
工程変更
工程バリデーション
ラベル表示管理－手順
保管
受領および流通
記録
追跡
苦情ファイル
報告
ラベル表示および内容
調査
ヒト細胞および組織に由来する輸出用製品
保存、リコール、破壊および製造中止の命令

P1537

表5　－通常組織施設における遵守のための費用の総計
1組織の良い取扱いに関する基準: 全般
免除および代案
品質管理計画の確立および管理
機関および職員
手順：全般的な要件

施設
環境管理およびモニタリング
装置
器具および試薬
工程管理
工程変更
工程バリデーション
ラベル表示管理－手順
保管
受領および流通
記録
追跡
苦情ファイル
２　報告
ラベル表示および内容
調査
ヒト細胞および組織に由来する輸出用製品
保存、リコール、破壊および製造中止の命令

表６　－幹細胞業界における遵守のための費用の総計
１組織の良い取扱いに関する基準：全般
免除および代案
品質管理計画の確立および管理
機関および職員
手順：全般的な要件
施設
環境管理およびモニタリング
装置
器具および試薬
工程管理
工程変更
工程バリデーション
ラベル表示管理－手順
保管
受領および流通
記録

追跡
苦情ファイル
報告
ラベル表示および内容
調査
ヒト細胞および組織に由来する輸出用製品
保存、リコール、破壊および製造中止の命令

表7　－ART[1]施設における遵守のための費用の総計
1　組織の良い取扱いに関する基準：全般
免除および代案
品質プログラムの確立および管理
機関および職員
手順：全般的な要件
施設
環境管理およびモニタリング
装置
器具および試薬
工程管理
工程変更
工程バリデーション
ラベル表示管理－手順
保管

P1538
2　受領および流通
記録
追跡
苦情ファイル
報告
ラベル表示および内容
調査
ヒト細胞および組織に由来する輸出用製品
保存、リコール、破壊および製造中止の命令

表8　－精子バンクにおける遵守のための費用の総計

1　組織の良い取扱いに関する基準: 全般
免除および代案
品質管理計画の確立および管理
機関および職員
手順：全般的な要件
施設
環境管理およびモニタリング
装置
器具および試薬
工程管理
工程変更
工程バリデーション
ラベル表示管理－手順
保管
受領および流通
記録
追跡
苦情ファイル
報告
ラベル表示および内容
調査
ヒト細胞および組織に由来する輸出用製品
保存、リコール、破壊および製造中止の命令

表9.－すべての組織産業における遵守のための費用の総計
1　組織の良い取扱いに関する基準: 全般
免除および代案
品質管理計画の確立および管理
機関および職員
手順：全般的な要件
施設
環境管理およびモニタリング
装置
器具および試薬
工程管理
工程変更

工程バリデーション
ラベル表示管理－手順
保管
受領および流通
記録
追跡
苦情ファイル
報告
ラベル表示および内容
調査
ヒト細胞および組織に由来する輸出用製品
保存、リコール、破壊および製造中止の命令

P1539

B. 提案規則の予想される利点

CGTP 規則の全般的な目的は、ヒト細胞および組織を基礎とする製品の使用を通して伝染性疾患の移入、感染もしくは蔓延を防ぐことである。影響を受けるほとんどの製品について業界の品質基準が存在するが、業界のすべてのメンバーがこれらの基準に従っているわけではない。FDA は、この正式ではない自発的な品質保証メカニズムに頼ることで、公衆安全を保証もしくは効果的に守ることはできないと考える。既存の業界基準はその包括性においてある程度異なる。さらに、業界がこれらの基準に従う程度にも差がある。

例えば、費用分析に関する業界コンサルタントの多くは、FDA が提案するような品質基準、ならびに業界が推奨する同様の基準が製品汚染および製品故障のリスクを大きく減らし得ることに同意する。しかしほとんどの専門家は、高い品質基準の維持には追加の費用を伴い、また汚染リスクを防ぐために高い品質基準を求める患者のはっきりした要望がないことから、一部の施設は適切な品質管理基準に今のところ従っていないと考える。品質管理システムに対する法的要件は、すべての施設に対し、より均一かつ適切な高水準の品質をもたらすために必要なインセンティブを与えるだろう。

この CGTP 提案規則の主な受益者は、細胞および組織由来製品を受け取る患者である。患者への恩恵は、CGTP により製品汚染や製品不全を防ぐことにより、伝染性疾患のリスクが減ることから生じる。以下の考察では、臨床文献の調査に基づき、組織製品において問題が回避された場合の潜在的利点について検討する。

最近の臨床文献から、提案規則中に検討される各タイプの組織製品が処理、もしくはその他の製造段階にて汚染もしくは他の製品上の問題を証明したことが報告された。報告されたこれらの品質上の問題を基にして、伝染性疾患の感染リスクを高める事象を減らすことにより得られる潜在的恩恵の規模を評価することができる。眼組織、通常組織または幹

細胞製品などに問題がある場合、感染を治療したり、もしくは埋め込まれた欠陥製品を交換するために内科的インターベンションが必要であった。一部の臨床適用では、製品の欠陥から患者の死亡リスクが上昇した。胚処理などのその他の適用では、製品の質が低いことから治療を受ける患者の成功率(すなわち妊娠率)が下がり、その結果、移植の試みが増えた。概して FDA は、製品の品質の問題から生じる伝染性疾患の感染リスクは、この提案 CGTP を遵守することで減少すると予想する。

以下のセクションが説明する製品に関する問題は伝染性疾患の感染を伴い、これは製造に関する均一な品質基準がないことが少なくともある程度の原因となり発生する。製造上の品質向上に伴う利点の潜在的規模を評価するために、これらの問題の対処に関連する費用について考察する。この考察は組織製品のタイプ別に実施する。

1. 眼組織製品

一次性角膜移植不全は角膜組織移植後に懸念される重大な有害転帰である。このような不全の結果として、さらに移植の試みが行われる。手術の度に、レシピエントは別の組織製品および別の外科的手技に暴露されることにより、伝染性疾患の感染リスクが上昇する。一次性角膜移植不全は比較的稀であるが、その発生は、組織採取、処理および製品の流通に関連する幾つかの因子に起因する。これらの因子には、年齢(文献 3 参照)、ドナーの伝染性(例、単純ヘルペスウイルス)(文献 4 参照)、製品の保存期間、保存媒質およびアイバンクからレシピエントの施設への輸送距離などのドナーの特徴が含まれる。一次性角膜移植不全の原因となる因子の最近の分析により、Wilhelmus らは、保管 7 日から 10 日後にコンドロイチンを添加した保存媒質中の内皮細胞損失を証明する試験を引用し「ドナーの角膜保存期間が内皮の生命力に重大な影響を及ぼすかもしれない」ことを発見した。著者らは、現代のアイバンクスクリーニングおよび保存手順では、ドナーの角膜保存期間が 1 週間を超えると一次性不全のリスクが 2 倍以上、上昇することを示唆した。

P1540

Wilhelmus らは、4℃の保存温度を採用し様々な保存法を使用した角膜移植における一次性移植不全について報告した 1971 年から 1994 年までに発表された試験の特定の所見を要約して自らの分析に含めた。一次性移植不全の発生率は 0.9 から 3.1%であり、すべての保存方法における総合的な発生率は 2.1%であった。1991 年から 1993 年までに EBAA に報告された角膜移植不全に伴う因子の分析において、Wilhelmus らの所見は、組織処理中に使用した器具および試薬の受領に関する文書化の重要性を明確に示した。著者らは、34 例における 2 媒質、36 例における 3 媒質、ならびに 16 例における 4 媒質間で、同一の保存媒質の製造ロット番号を発見した。従って、一次性移植不全の 86 例(約 59%の症例)が同じロットからの保存媒質を共有していた。このロット番号は 45 例(31%)にて一意の番号であり、製品の不全に関与する 16 例(症例の 10%)には記録されなかった。これらの所見

はまた、一意のラベルを表示された追跡可能な製品の製造に使用される処理用媒質の各ロットの品質を確認し、文書化するよう要求する提案CGTPの重要性を強調している。

一次性角膜移植不全は通常、不全移植角膜を交換するために再手術を必要とする。医療政策研究機構(AHCPR)[3](文献5参照)によると、1994年に推定7,443例の角膜移植が行われ、平均入院期間(LOS)は2日間で、平均の入院費用合計は7,530ドルであった。製品の採取、処理または流通のうち1つ以上の理由から生じた一次性移植不全の推定発生率は0.1%(1991年から1993年までの期間にEBAAに正式に報告された症例数)から2.1%(眼組織処理に現在使用される様々な保存媒質において、文献中に報告された不全率の合計、Wilhelmusらにより引用)にわたる。AHCPRによる1994年の角膜移植報告に基づくと、一次性移植不全の推定症例数は7例[0001×7,443]から156例[0.021×7,443]と考えられる。不全移植角膜の交換にかかる総費用には、入院前[4]に移植不全を診断するための医師の訪問(文献6参照)、患者の角膜再移植のための入院期間中の医師による初回および追跡時の訪問(文献6参照)を含む454ドルの医師の報酬が含まれると推定される。これにはさらに2回目の移植の転帰を評価するための医師による1回の追跡訪問が含まれる。患者はさらに医師の訪問、入院および術後の視力回復のため、就労時間を1週間以上費やすと推定される。週40時間の就労ならびに毎時の平均報酬を19.30ドル[6]として、この患者の時間のロスに対し772ドルの費用が推定される。従って角膜移植不全の現在の費用における影響は$61,292[7×($7,530+$454+$772)]から$1,365,936[156×($7,530+$454+$772)]の範囲であろう。

これらの推定値は、角膜移植に基づく眼組織製品不全を防ぐことから潜在的な費用節約の徴候を示す。処理方法のバリデーション、工程品質管理の検証、ならびに文書化の向上を含む複数の品質向上のための基準の制定を通して、組織の品質は改善するだろう。これらの事象は1つのタイプの眼組織製品のみに関して説明することから、眼組織産業の全製品にわたる潜在的な利益はさらに大きいと思われる。この眼組織に適用されるCGTPの予想される利益を、角膜移植不全の回避において換算すると、この提案規則の潜在的利益の下限推定値が得られる。この1つだけのタイプの眼組織製品に基づくと、組織の良い取扱いに関する基準の一般的な適用により回避が可能な移植不全の費用は、不全発生率を低く推定した場合の年間61,292ドルから、臨床文献にて報告される高い一次性移植不全率での年間1,365,936ドルの範囲となる。

2. 通常組織製品

通常組織には、骨アログラフト、皮膚アログラフト、心臓弁および他の製品を含む広範囲の製品が含まれる。FDAが臨床文献を調査した結果、骨、皮膚および心臓弁のアログラフトはそれぞれ製品の不全に対する可能性が異なり、従って製品製造における品質保証の改善による利点の種類も様々である。次の考察は、異なる3つ分野の利点について検討する。

a. 骨アログラフト製品

Lord らによる骨アログラフトにおける感染の発生率、性質および治療の分析（文献 7 参照)から、組織汚染を防ぐためには品質水準および工程要件の重要性が明らかとなった。大規模な骨アログラフトを受けた患者 283 人の分析では、33 例(11.7%)に感染が発生した。これら 33 人の患者における最終的な転帰は 250 人の非感染患者と比べて悪かった。アログラフトが感染した約 82%(33 人中 27 人)が、感染を抑えるためにグラフトの切断または切除を必要としたことから、治療無効と考えられた。試験にて言及された潜在的な汚染源には、ドナーの感染もしくは製造中に発生した汚染(グラフトの 7%に発生すると予測)が含まれ、さらに手術時間、手術中の失血量、軟組織損傷ならびに皮膚脱落などの因子が含まれる。これらのリスク因子は、組織製品が無菌かつ生存可能であることが非常に重要であることを強調する。

工程バリデーションの重要性は、banked 骨アログラフト工程を検討することで Hardin(文献 8 参照)により示唆される。滅菌法の説明において、Hardin は酸化エチレンを最も一般的に使用される化学物質の一つとして挙げたが、にもかかわらずその有効性は疑わしい。なぜなら移植不全の報告において残留した酸化エチレンが原因と疑われており、ヒト組織における酸化エチレンの毒性を指摘する実験結果も存在するからだ。

汚染による骨アログラフト不全の平均発生率を 0.057 として(アログラフトの推定感染率 0.07、感染した骨アログラフトの推定失敗率 0.82 に基づく)、すべての不全例は骨グラフトを交換する再手術により治療できると仮定すれば、それに伴う費用は年間およそ 3300 万ドル[$33,069,348 = 0.057×39,000×($13,538 + $1,338)]となる。これは全米で年間[7]推定 3 万 9 千件の骨アログラフト例が存在し(文献 9 参照)、再手術のための入院毎に推定 13,538 ドルが費やされることに基づく(AHCPR HCUP-3 NIS)。入院毎の医師の費用は 1,338 ドルと推定され、そのうち 2 回すなわち入院前と入院後(文献 6 参照)の専門医による各訪問につき 135 ドル、ならびに入院中の外科医への報酬 1,068 ドルが含まれ、これらは HCFA が報告する整形外科にかかる患者一人当たりの平均請求金額に基づく(文献 6 参照)。

P1541

骨手術のための平均入院期間は約 5 日間と報告される。患者の時間損失による推定費用から、再手術は 1 週間以上の就労時間を要し、その推定額は 772 ドルであり、これは 1 週間につき 40 時間の就労および 1 時間あたりの平均報酬を 19.30 ドルとして換算された(脚注 6 を参照)。その結果、患者の推定される合計時間費用は 1,716,156 ドル[0.057×39,000×$772]となる。従って汚染による骨アログラフト不全の合計年間費用は約 3500 万ドル[$34,785,504=$33,069,348+$1,716,156]となる。

骨アログラフト不全の結果、切断に至る場合は、直接的および間接的コストは非常に高くなるだろう。例えば、下肢切断のための入院費用は、医療政策研究機構(AHCPR)の HGUP-3

データによると$24,178 と推定される。そのうえ、切断後の不可逆的機能障害は患者および社会に対し非常に高いコストを課す。

この推定される費用の影響が CGTP によりどの程度減るかについて、FDA は 2 つの理由から断定できない。まず、一部の組織移植不全は骨アログラフト製造よりむしろ移植手技から生じる可能性がある。次に、一部の施設はすでに感染リスクを大きく減らす新たな骨処理方法を開発している可能性がある。推定リスクの 75%から 80%が実際は他の因子に起因するか、もしくは多くの施設にてより優れた製造方法によりすでに対処されている場合は、残りの骨組織工程および施設に適用されるこの CGTP 提案規則による純益は年間約 800 万ドルとなるだろう[$34,785,504×0.23]。

b. 皮膚アログラフト製品

皮膚アログラフトは、汚染された、もしくは欠陥のある製品の製造および流通を防ぐために品質管理に大きく依存する別のタイプの組織製品である。臨床文献では、皮膚ドナーの感染を通じたサイトメガロ・ウイルス(CMV)感染の症例(文献 10 参照)ならびに感染したドナー組織およびその後の皮膚組織の取扱いから生じた HIV 汚染の症例が報告されている(文献 11 参照)。CMV 感染は健常者においては通常生命を脅かさないが、皮膚移植を概して必要とするタイプの患者にとっては重大なリスクを与える。概して、重症の熱傷により皮膚移植を必要とする患者はその損傷が原因で免疫反応が抑制され、従って潜在的に生命を脅かす CMV 感染症にかかりやすい。これらには、肺炎、網膜炎、胃腸炎、肝炎および神経学的合併症が含まれる(文献 10 参照)。皮膚アログラフトの汚染は熱傷患者の生存に重大な影響を与える恐れがある。臨床文献からは、皮膚アログラフトの汚染のリスクにおける総括推定値が得られないことから、当局は総括的なリスクを定量化できない。当局は皮膚組織汚染の発生率および重症度に関する意見を歓迎する。

c. 同種心臓弁

もう一つの通常組織製品である同種弁は、やはり工程バリデーションおよび品質管理の実施が欠かせない例である。組織処理において効果的に除去できない弁組織汚染物質は、非常にわずかでも弁の交換を必要とし、また患者が死亡する恐れもある重篤な感染症を起こした。

同種弁の汚染源には、ドナー、採取および処理中の環境、埋め込み時の手術室が含まれる。弁組織の微生物汚染は組織採取時に発生することが多く、開放された遺体安置所にて採取される弁の汚染率は 50%以上であると報告される。Kuehnert ら(文献 12 参照)の試験によると、殺菌前に通常発見される汚染物質は腸内常在細菌叢および皮膚常在細菌叢から成り、大腸菌型、ビリダンス連鎖球菌群、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌およびバシラス属が含まれる。概して細菌汚染は、ほとんどの組織バンクにて使用される標準的な殺菌法により効果的に除去できる。しかしこれらの病原体、特にブドウ球菌属および連鎖球菌属に汚染されたままの組織は同種弁の心内膜炎の早期発現を引き起こす恐れがある。細菌汚染とは対照的に、真菌汚染の報告率は比較的低い。しかし Kuehnert らは、この発生率

の幅は広く(1.7%から 28.0%)、組織殺菌法に抗真菌薬を含めることは真菌汚染の根絶に有効でない。

真菌性心内膜炎は同種弁置換の稀ではあるが、致命的となる可能性のある合併症である。Kuehnert らによると、同種弁による心臓弁置換術後の真菌性内膜炎の発生率は 0.3%から 1.4%の範囲と推定される(中間推定値 0.0085)。ある報告例では、感染患者が弁交換のために再手術を必要とし、その後 8 週間にわたり静注アンフォテリシン B の投与を要した。多くの症例において、投与は成功せず死亡に至った。Kuehnert らが引用したある考察では、同種弁移植後の真菌性心内膜炎にかかった患者の 40%以上が診断から 2 週間以内に死亡した。

Kuehnert らは自らの試験において、AATB 関連施設により使用される、汚染除去プロトコールの確立、バリデーションおよび記録を含む工程管理について説明した。これらの方法が真菌汚染に対し有効であるかはわからないことから、AATB 関連施設は真菌汚染が記録された組織を日常的に廃棄した。しかし Kuehnert らによると、すべての同種心臓弁の 85%以上の供給元が AATB 基準に従わず、代わりに独自に開発されたと報告されるドキュメンテーション・プロトコールに従っている。このプロトコールには明らかに、真菌に汚染された組織を廃棄するよりもむしろ殺菌する努力が含まれる。しかし、処理中に発見された真菌汚染を根絶する努力は成功しない恐れがあり、この場合、処理後の培養結果が偽陰性であったため組織が患者への使用に供給される結果に至った。

この提案規則は、すべての施設が処理中の各段階の有効性をバリデートし、効果的に殺菌できない汚染組織を廃棄するか、もしくは供給のための工程から除外するよう要求する。Kuehnert らにより報告された感染率および致死リスク、ならびに国立病院退院調査（文献 13 参照）により報告された年間同種心臓 弁合計数 61,000 に基づくと、真菌性心内膜炎に至る心臓弁汚染の年間推定件数は 519 件[0.0085×61,000]となるだろう。これらの汚染心臓弁はさらに年間推定 207 例の死亡を引き起こす恐れがある[0.0085×0.40×61,000]。この提案 CGTP の要求に基づく処理の変更は、これらの死亡を防ぐ助けとなるだろう。

P1542

またかなりの医療費節約が工程管理の改善により達成できるだろう。同種心臓弁(文献 5 参照)の移植のための入院毎に 63,096 ドルの平均費用がかかり、症例毎の医師への報酬は 6,796 ドルになると推定され、これらには平均 13 日間の入院中の再手術および患者の看護が含まれる。もしも CGTP 要件がこれらの心臓弁感染の 80%を予防するならば、2900 万ドルの医療費が節約される結果となるだろう[0.8×519×$63,096+$6,796)]。

3.幹細胞の製品

国立保健統計センターの退院患者についての全国調査によれば、1994 年に約 8,000 件