

の幹細胞移植術が行われた。1994年のAHCPR HCUP-3 NISのデータ(参照5)に基づけば、骨髄移植術のための平均入院日数は35日で、入院1件あたりの平均コストは168,573ドルであった。

骨髄の代わりに末梢血幹細胞(PBSC)および臍帯血由来の幹細胞(CBSC)を用いて有望な結果が得られているので、幹細胞移植におけるそれらの収集および製品の使用が増大している。例えば、最新の研究は、症例のそれぞれ54パーセント(参照14)および62パーセント(参照15)で(骨髄よりもむしろ)PBSCが使用されたと報告している。しかし、幹細胞の製品についての研究では、この分野の企業が製造する製品は、収集時および処理過程で汚染される可能性を指摘している。さらにまた、これらの製品を投与される癌患者の治療法によって誘発される免疫抑制が、とくに重大な感染およびそれに続く死亡をもたらすリスクを患者に負わせている。幹細胞療法の安全性、および有効性に対するこの脅威を予防するには、「組織の品質確保についての実践規範」に従った製造方法でなければならない。例えば、PBSCについての以前の調査では、適切な数の幹細胞を得るためには大量の血液を処理しなければならないので、大量の低温保存血液が患者に使用される結果になったと報告された。低温保存のためにはかなりの量のジメチルスルフォキシドを用いるため、この処理過程は毒性を増大させる危険をもたらす(参照16)。

PBSCについての別の懸念は、ロイコフェレーシス、低温保存、解凍、および輸血の全期間を通じてアフエレーシス カテーテルおよび成分の無菌的保全が維持されるかということである(Espinosaら、1996)。Webbら(参照14)は、PBSC製品に2.41パーセントの割合で細菌の汚染があり、また汚染された製品を投与された患者に13.7パーセントの割合で感染がおけると報告した。

細菌によって生じた発熱やその他の臨床的後遺症は可逆性であるとみなされるが、幹細胞のレシピエントには一般の患者集団の場合にくらべて、感染はより重大なリスクがもたらされる。造血幹細胞移植の生存率は、重態になった患者では有意に低下する。集中治療室に入れられた幹細胞レシピエントにおける生存率についての研究で、Priceら(参照15)は、感染の確率の高かった患者は感染がなかったと思われる患者(13パーセント)にくらべて有意に高い死亡率(57パーセント)を見出した。患者の挿管、移植のタイプ、幹細胞の提供源、ヒト白血球抗原の適合性、悪性疾患のタイプ、および年齢といったその他のリスク因子を支配する死亡確率を予測するためにPriceらが実施した多重回帰分析もまた、感染が死亡率の有意な予兆となることを見出した。

汚染されたPBSCを投与される患者は2.4パーセント、これらの患者の13.7パーセントが感染症を発症し、また1994年には8,000件の幹細胞移植が行われたと報告され、幹細胞移植の58パーセント(上記PBSC移植についての2報告の比率の平均)がPBSCを用いたという報告された比率に基づけば、年間に推定で15例の患者が汚染されたPBSCを投与されて感染症に罹っていることになる。汚染された幹細胞の製品を投与されて感染した患者の治療コストは、AHCPRの報告による病院の平均請求額¹⁰(参照5)に基づく、細菌感

染の治療で9日間入院したとして17,981ドルである。推定治療費もまた、医師の病院への最初の往診1回、および入院中の経過観察のため1日1回往診すると考えて、918ドルのコストも加わる¹¹(参照6)。入院中の患者の時間的損失は、1時間あたり19.30ドルの補償(脚注4参照)および9日間の入院に基づく1,387ドルと評価される。したがって、汚染PBSC製品を移植後の患者感染の年間コストの衝撃的な総額は、\$304,290[15×(\$17,981+\$918+\$1,387)]にのぼると推定される。

治療費の節約ができることに加えて、汚染製品のリスクをなくすことは、幹細胞レシピエントの感染による年間7例の死亡を回避できるであろう。この数字は、感染した幹細胞レシピエントは感染しないレシピエントと比較すると、死亡リスクがこの分だけ多かったとの報告を反映したもので、以下の計算に基づく:(年間8,000件の移植術)×(PBSC使用手術件数の58%)×(PBSC投与患者数の2.41%)×(汚染製品を投与されて感染症をおこす13.7%)×(57-13%の)感染した幹細胞レシピエントの余分の死亡率。

細菌の汚染はまた、臍帯血の処理過程についての研究においても記述されているので、スタッフのトレーニングおよび処理過程の妥当性の認定に対して提言されているCGTPの要件が満たされれば、CBSD施設のどこにおいても同じようにリスクの低減のための努力がなされるであろう。例えば、Koglerら(参照17)によると、関連のない臍帯血収集プログラムの最初の6ヶ月間の、細菌汚染率の中間値は18%であった。臍帯血を収集するスタッフに対して無菌法について広範なトレーニングを実施したあと、汚染率は1%に減少した。

4. 生殖組織の製品

生殖組織の企業で製造される細胞および組織についての問題点のほとんどは、提唱されるCGTP規則のもとで新たに規制されるようになるであろう。この業界内部で影響を受ける既成機関は精子バンクおよびART施設などである。組織の収集、技術者の技能、処理方法、環境条件、およびその他の因子の変動に対する製品の品質の感受性についての報告(参照22)では、伝染性疾患の伝播リスクは、提唱されている全般的製品の品質改善によって減らせるであろうし、また提唱されているCGTPの要件を施設が遵守することにより患者の予後の改善を通じて経済的利益がみられるであろうと指摘されている。

民間の精子バンクで用いられる組織は洗浄、処理され、低温保存されたドナーの精子は治療的ドナー受精(TDI)に用いられる。精子は感染性疾患、およびある種の遺伝性疾患のリスクがないかスクリーニングされ、検査を受けた有償のドナーから入手するのが一般的である。

ART施設で用いられる組織には、新鮮な、あるいは低温保存された卵母細胞、精子、接合体、および胚が含まれる。組織の取り扱いには以下の事項を含むがそれらに限ることはない:すなわち女性からの卵母細胞の回収、男性からの精子の収集、in vitroの受精(IVF)、同一の治療サイクルで移行されない受精卵母細胞の低温保存、および冷凍された受精卵母

細胞の解凍などである。

P1543

IVF の1サイクルあたりの分娩数として測定する *in vitro* 受精の成功率は、1985 年の 11 パーセントから 1994 年の 18 パーセントへと過去 10 年ほどの間に徐々に増加した(参照 18)。もっと最近では疾病管理・予防センター(CDC)は、ART クリニックにおける正常出産に至る平均妊娠率は 1995 年では1サイクルあたり 19.6 パーセント、また 1996 年には 1 サイクルあたり 22.6 パーセントという高い率であると報告している(参照 19, 20)。

ART による不妊治療の有効性が増大しているにもかかわらず、組織の処理過程に問題が起こる可能性がある。製品の品質に伴う問題で生じた有害な結果は、不妊患者に(たとえば HIV 伝播などの)感染をもたらす汚染から生じてくる(参照 21)。精子或いは卵母細胞を処理する ART 施設に関する問題もまた、受精率の低下および IVF の試みの不成功につながり、それらはひいては移行を試みる件数を増加させるであろう。移行の試みが1件増すごとに、そのたびに伝染性疾患のリスクが増すことになる。

組織の処理過程に質的に問題があつて、胚の質の低下および妊娠確率の低下をきたす場合には、平均して、患者は正常出産をもたらす妊娠を得るにはより多くのサイクルの IVF を受ける必要がある。1 サイクルあたりの患者の推定コストは \$ 8,000 から \$ 10,000 の範囲である(参照 24 から 26)。

生殖組織の処理過程の改善によって利益を受けると思われるアメリカ人はかなりの数にのぼる。1995 年の家族の生育についての全国調査(NSFG)(参照 28)によれば、15 才から 44 才のアメリカ女性の 15.4 パーセントにあたる約 930 万人の女性が不妊治療を受けていると報告されている。NSFG の規定で人工授精および *in vitro* 受精を含めた ART を、約 60 万人の女性が受けていると報告されている。年間の ART 施術の件数は近年増加している。CDC(参照 29)によれば、1995 年は約 60,000 サイクルであったのにくらべて、1996 年には合計 64,000 サイクルを越える ART が行われた。したがって、提唱される CGTP 規則は何千もの不妊カップルに利益をもたらす可能性がある。

製品の質に影響する処理過程

最近の臨床文献は、製造過程で組織の品質に影響を及ぼしうる数多くの因子について報告している。これらの因子には、技術者の技能、器具の精度および信頼性、検査室での処理過程で用いる方法、および製品の質に影響する環境管理などがある。提案されている法規制のもとでは必要とされる処理の正当性の立証および品質管理を守ることで、実質的に有害な変異をなくしたり、減らしたりでき、またひいては製品の質の改善ができると予想される。

精子の処理過程は民間の精子バンクおよび ART 施設の両機関で行われている。民間の精子バンクでは一般に、ドナーの精子をスクリーニングし、洗浄し、そして低温保存する。

ART 施設では通常、精液の分析および IVF を実施する男性病学の検査室が含まれる。さまざまな段階での精子の処理過程で、方法および技術者の技能にばらつきがあると、これまでも品質のばらつきを伴っていた。精子の質が不良であれば、追加の組織移行の施術回数を増やす必要度が高まる。例えば、精液の分析における品質管理を確立するために行われた研究で Yeung らは、精子の運動性（精子機能についての診断と治療のカギとなる測定）を判断するための主観的閾値は、分析を行うそれぞれの技術者で違いのあることを見出した(参照 30)。速度の閾値の確立および技術者のトレーニング規準を設けることが、技術者の評価の一貫性を改善する方法であると確認された。

Mahmoud ら(参照 31)による研究は、精子濃度（精子の質に関わるもう一つの重要な指標）を評価する 10 通りの異なる方法を比較し、ピペットのタイプおよび用いた方法に依存して、検査室の評価の精度に実質的な差異の生じることを報告した。少数の器具および方法では正確でばらつきの少ない評価が出されているものの、その他は精子濃度を過大或いは過小評価する傾向のあることを見出された。これらの知見は器具の較正および検査室の方法の正当性の立証が必要なことを裏付けている。

精子の量と質に関連した処理過程の各段階に加えて IVF のための精子の処理過程では典型的に、精液から水分、細胞片、白血球、およびその他受精に干渉する汚染物を除去して精子を精製することが求められる。多くの精子分離法がこれまでに開発されており、ART プログラムに用いられているが、それらは基礎的な精子の洗浄、沈降、浮揚の技術、冷蔵/ヘパリン使用の技術、Sephadex および Ficoll カラムを用いた分離、グラスウールおよび Percoll 勾配遠沈法による分離などがある(参照 32 から 34)。機能の保全性を保持する上でいくつかの方法が他の方法よりも有効であっても、まだ単一の方法が標準とされるには至っていない。たとえば、King ら(参照 35)は、精子の洗浄に用いた種々の抗生物質の効果と比較したとき、そのいくつかは精子の運動性に重大な有害作用をもたらし、実際に精子の受精能を低下させることを見出した。この処理過程での製品の質の重要性は、精子の製品の生存能力を保証し、したがって患者の受精治療を成功させるためには、処理の正当性の立証が重要であることを示すもう一つの例を提供している。

環境管理は生殖組織の処理過程における品質管理の必要性を示すもう一つの分野である。環境の汚染は、大気、水、あるいは検査室で供給されるものを含めた多くの汚染源から発生する。Cohen ら(参照 36)による ART 施設の検査室の大気の質についての研究は、集中的な高率特殊空気濾過装置 (HEPA) を用いての濾過、一般的だが、集中的なカーボン濾過および予備濾過を行い、そのうえ多くのイオン化装置を検査室の戦略的重要ポイントに設置したにもかかわらず、300 を越す揮発性有機化合物が検出されることを見出した。汚染源となりうるものには、建物の外側を走る自動車や産業の排気、検査室のプラスチック剤および使い捨てのプラスチック容器、器具（たとえば冷蔵装置からのフロンの漏出）、洗浄剤や器具の潤滑剤、および建物の隣接区域の作業からの空気の流れなどがある。

Cohen らによるこれら因子についてのより詳細な研究は、一つには、ある ART 施設で時

をにおいて2度おこった、臨床的な妊娠率と着床率の突然の有意の低下によって促進されることになった。これらの場合、妊娠率は約50パーセント低下し、その後また着床率も低下した。調査の結果、最初の低下の場合は、ART施設に対して通知もなく、隣接の建物一帯で殺虫剤の薫蒸が行われていたことが判明した。第二の突然の低下は、その施設での新規デザインによる空気濾過器の設置と呼応していた。さらに空気のサンプルをとってみると、外来患者の手術センターとして使われ、ARTクリニックの一部ではない建物の別の場所で生じた化学汚染物が、より感受性の高いモニター器具を使うと、胚の検査室で検出することも判明した。Cohenらは、検査室でも胚のインキュベータでもともに大気中の化学汚染の源となりうるものに対抗するためのさまざまな対策を提唱した。適切な環境モニタリングや管理ができない検査室であれば、このような大気の質的劣化は検出できないであろう。

P1544

Francisらによるマウスの胚についての初期の研究では、粉打ちのしていない手術用手袋の銘柄のいくつかは胚毒性があるらしいと報じられた(参照37)。

細胞培養時の温度の変動、および程度はより小さいが回収と移行の間の時間もまた、組織の質に影響を及ぼし、移行をやり直さねばならない確率が増えることになる(参照39)。

検査室スタッフの経験およびトレーニングの不足もまた、組織の質の不良による移行のやり直しの必然性を増やすことになる。ある研究によれば、新しい胎生学者が環状に集合した卵細胞の形状から核の成熟をつねに予測できる経験を積むには数ヶ月が必要ということである。さらには、たとえ安定した予測率が得られるようになっても、その精度は72パーセントを越えることはまれであった(参照40)。

とはいえ、製品の品質をつねに評価し、高品質の胚を移行することがIVF治療全体の成功例を増やし、移行の試みを最低回数ですますには不可欠である。

生殖組織に関わる企業には連邦政府および私的セクターが設けたいくつかの規準および監視制度が従来からあるが、現存の規準は、組織に関わるすべての既成機関向けにいま提唱されているCGTPのもとで求められるレベルの品質管理および処理過程を設定したものではない。CAPおよびASRMが共同で実施している自発的な認定プログラムは、1992年以来ART検査室に対して用いられており(参照41,42)、また認定を申請する施設の数も近年増加している。しかしながら、最近の臨床文献で取り上げられている製品の処理過程の問題をみれば、品質保証に関心が高まってはいるとはいえ、提唱されているCGTP規則を実施することで、組織を扱う施設に尚大きな利益をもたらす余地のあることが示唆される。

提唱されているこの規則を実施することから直接生じる利益に加えて、この規則から間接的に生じる付随的利益をも個々の人々は得るであろう。提唱されている規則は、伝染性疾患の伝播リスクが減ることによる直接的な利益をもたらすであろうが、一般人、特に受胎に助けを求めているカップルに間接的な経済的利益を与えることができるであろう。確

認められていないが、このような付随的な経済的利益は ART 施設における成功率の向上、および正常出産 1 件当たりの IVF を試みる回数が減ることで分かるであろう。

FDA は、提唱されている CGTP 規則の実施がもたらすであろう正確な影響力を予測できない。利益を評価し、不確実性のレベルを捉えるため、この分析は起こりうる 3 通りのシナリオを考察し、そこから発生するであろう結果をおおまかに示すことにする。一般にこの規則は、成功率の最も低い施設に影響を与えることを想定し、またこれらの施設が実施基準を実行することで最低レベルの業績改善がはかれると思われる。1 つのシナリオは、利益が得られるのは全施設のなかで業績が最低の施設に限られると想定している。これらの施設は底辺の四分の一よりやや良い施設のレベルまで改善するであろう。もう一つのシナリオでは、成功率が最低レベルのすべての施設の半数が中レベルの施設まで改善するという想定である。別のもう一つのシナリオでは、この規則を実施しても ART 施設の成功率に変化はないという想定である。

これらのシナリオは、患者年齢が卵母細胞の質に影響する攪乱因子にはならないと思われる(35 才以下の)若い女性に対する治療サイクルのみを考えている。1996 年のデータを報告した 300 箇所の ART 施設でのこれらの患者に対するドナーなしの新たな 22,811 治療サイクルのうち、成功率の平均は、100 サイクルあたりの正常出産は 28.65 件で、正常妊娠率は 1 サイクルあたり 26.3 パーセントであった。

シナリオ 1 は現在成功率が最低の施設(すなわち ART 機関について報告されている成功率が最低レベルにある四分の一の施設)は、25 番目の百分位に匹敵する率まで施設の平均成功率を上げることができると想定している。これは第一ステップであり、テクノロジーと技法が引き続き改善されるにつれて成功率も改善されるであろう。1996 年の報告では、25 番目の百分位の成功率は 100 サイクルあたり 19.7 件の正常出産数であった。FDA は、底辺の四分の一の 75 施設を 100 サイクルあたり 19.7 の正常出産件数まで引き上げれば、IVF の試みは報告されている 4,756 から推定 3,591 の治療サイクルまで減らせるとみている。こうした改善は移行の試みを減らすことになり、1 サイクルあたり \$9,000 という平均推定コストおよび回避される見込みの 1,165 サイクル(4,756-3,591)という数字に基づけば、患者およびその他の支払い者に概算 1,050 万ドルの節減をもたらすであろう。

シナリオ 2 では、業界分布で下方半分を占める施設が、100 サイクルあたり 26.3 件という正常出産の中間値まで成功率を引き上げることができるとみている。提唱されている CGTP 規則を遵守して、施設のあらゆるところで処理過程の妥当性の立証および品質管理の改善を通じて、成功率の向上をはかることができると思われる。このシナリオのもとで影響を受ける 150 施設は、IVF を試みる回数を、報告されている 10,414 治療サイクルから概算 7,662 サイクルへと減らして、同じ数の治療成功例を得られるであろう。これによって、患者およびその他の支払者に概算 2,480 万ドルのコスト削減ができるであろう。この計算は、回避される治療サイクルが 2,752 サイクル(10,414-7,662)および IVF 治療の 1 サイクルあたり 9,000 ドルと見積られる平均コストに基づいている。

この分野のもう一端を占めるシナリオ3は、提唱されているこの規則がART施設における成功率にも、あるいは正常出産1例あたりのIVFの回数にも効果がないであろうという可能性を示すシナリオである。このような場合、伝染性疾患の伝播の減少が見込まれるということも含めた、すでに考察済みの利益以上のさらなる経済的利益は得られないであろう。

不妊治療を求めるカップルは、治療を受けている間は時間的損失という間接的コスト(たとえば労働時間)を負担しなければならない。 $\$19,30$ という時間給の平均¹²およびIVF治療の1サイクルあたり1カップルで6時間(たとえば女性患者で4時間、男性患者で2時間)という時間を想定すれば、時間的損失額の見積もりは以下のようになるであろう。シナリオ1では、回避される概算1,665治療サイクルは時間的にみて $\$192,807$ ($1,665 \times \$19.30 \times 6$)の利益を生むであろう。シナリオ2では、2,752治療サイクルが回避されるとして、 $\$318,682$ ($2,752 \times \$19.30 \times 6$)の利益が得られるであろう。シナリオ3では回避される治療サイクルがないので、したがって定量的な利益もない。

C 細胞および組織に由来する製品の処理過程での質的問題の回避により得られると想定される利益についてのまとめ

提唱されているCGTP提案規則のもたらす利益についての分析は、文献で取り上げられている製品の品質に関わる問題に焦点を当てることにより、組織産業界の多くに与えるその影響力を考察している。今回の総括で、統一して適用されていない産業規準が製品の品質のばらつきをもたらしていることが示唆される。

P1545

表10は製品別に特定してまとめたもので、当局が文献を調査した中で特定された問題を提示している。FDAは、報告されたリスクおよびデータベースによる全国で関連施術を受けた概算患者数に基づいて、品質に関する問題を回避して得られる利益を推定した。産業界の特定のどの部門かによって異なるが、医療コストの節減からもたらされると思われる量的利益は年間約61,000ドルから3,350万ドルの範囲と見込まれる。総額の推定利益は合計4,190万ドルから6,800万ドルにも及ぶ。しかしながら、当局の見積もりは、実行可能と思われてもまだ検証されていない数多くの仮定に敏感に左右されるので、CGTPの広範な適用により実現すると思われる実利益の程度ははっきりしない。

表10— 点検した文献に取り上げられた組織に関する問題点に基づいて、提唱中のCGTPから得られると想定される利益のまとめ

- 1、産業部門別組織の内訳
- 2、考察した組織

- 3、組織に関して回避できる問題点
- 4、回避しうる治療あるいは結果
- 5、年間で予想されるコストの節減
- 6、眼組織、通常組織、末梢血および臍帯血の幹細胞、生殖組織、年間で予想されるコスト節減の合計額
- 7、角膜移植、骨同種移植、心臓弁同種移植、幹細胞移植、精子、卵母細胞、接合体、胚
- 8、移植の失敗、
骨感染症；移植の失敗、
真菌性心内膜炎、
癌患者の感染症、
IVFの失敗¹
- 9、手術の反復；移植やり直し回数の増加、
手術の反復／切断；移植を試みる回数の増加、
手術の反復／患者死亡；移植を試みる回数の増加、
入院／患者死亡、
IVF治療サイクルの追加
- 10、61,000ドルから140万ドル、
800万ドル、
2,960万ドル、176例の余分な死亡、
304,000ドル、7例の余分な死亡、0ドルから2,480万ドル、
4,190万ドルから6,800万ドル

¹ 体外受精

真の利益高に影響を及ぼす不確実なものには以下の事項：すなわち、影響の及ぶ企業のそれぞれにおいて、現行のCGTPが実際どの程度遵守されているかということ、組織の製品の処理過程から生じる問題の発生頻度とその重大性についてのより完全な情報の欠如、患者の予後に及ぼすそれら品質の問題点の影響力、および影響を受ける患者集団の規模、が含まれる。利用可能なデータに限界があるので、上述の分析は限られた組織製品に的を絞った。これらのデータが組織を扱う業界の最も重要な領域、あるいは実際のリスクの大きさをどの程度良く表わしているかは確かではない。たとえば鉍物質を除去した骨製品など、製品によっては処理過程に重要な進歩を遂げて、製品の安全性と有効性を向上させているものもある。したがって、問題を論じた数年前の文献に基づいて利益の分析を行えば、現在最優良企業での実践を改良する可能性を過大に述べることになる。そうでない場合、最近の問題点を報告した文献は、現行の実践では不十分なことを示唆している。これらの分野は不必要な患者リスク、および医療コストを回避するための重要な機会を提供してい

る。

D 小企業体への影響

規制緩和法 (Regulatory Flexibility Act, RFA)は、提唱されている規則がかなりの数の小企業体には有意の影響を与えるかどうかを判定するよう諸機関に求めている。組織および血液バンクは、北米企業分類システム (NAICS) 621991 に分類されている。この企業カテゴリーでは、年収益が 500 万ドル以下の企業は米国小規模事業管理局により小企業とみなされている。細胞および組織の製品に関わるすべての企業部門では、既成機関の大部分は小企業体に分類されると見込まれる。しかしながら現在は高レベルで産業規準が守られているので、コストの増大は主として、産業規準を守っていない施設に限って見込まれると予想される。CGTP が小企業に与える影響力を測るため、FDA は、すべての企業が同一コストを負担すると想定して、産業規準遵守のコストと企業収益との比を算定した。下記に見積もった小企業に対する影響力は、提案 CGTP のもとで新たにそれに従うことになる、したがって最も高い確率で新たなコストを負担することになる施設に集中的に及ぶ。さらに、非認定の施設あるいはあまり規準を守っていない施設における現在の品質管理の実態はさまざまであろうし、またすべての施設が表 2 で見積もられたすべての新規コストを負担することになるとは限らないが、それに続く分析では、小企業に及ぼすであろう影響力を押さえ気味に見積もるために、あらゆる見積もりコストを負担する場合の高額コストのシナリオを考察する。企業によっては、収益が平均以下でコストの増大にはより敏感になるところもあるだろうが、FDA は収益別の企業分布などは分からない。この問題についての意見を当局は歓迎する。

アイバンク業界の内部では、専門家は事実上全ての施設は小企業に分類されるとみており、EBAA 産業規準を遵守すべきと考えられている。アイバンク 1 社あたりの平均年間収益は 120 万ドルと見込まれている(44 参照)。もし 1 つのアイバンクが、この業界の施設に見込まれる新規コストをすべて負担するとすれば、一時的コストの合計と年間経常コストを含めた総額は 36,738 ドルとなり、それは概算年間収益の 3% (0.03) と見込まれる。アイバンク 1 社あたりの平均年間の規準遵守コストは 10,717 ドルで、すなわち 1 社あたり年間収益の 0.89 パーセントと見込まれる。

従来からの通常の組織を扱う企業では、全 110 施設の約 75 から 80 パーセントは小企業体に分類されるであろう。企業専門家もまた、これら企業の 75 から 80 パーセントが現行の AATB 規準に従っていると評価しているが、この規準は全般的には、提案 CGTP 規則の要件に合致しているか、あるいはそれを越えている。表 2 に示された、より多くの努力とコストを求めた想定レベルに基づくと、AATB 規準を守っていない残りの 23 パーセントの小規模施設は、これら施設のそれぞれで新規の品質管理努力があらゆる分野で必要になると想定して、一時的コストの合計と年間コストを合わせた額を含めた新規の総コストは 62,662 ドルに上るであろう。通常組織の小規模バンクの平均年間収益は 120 万ドルと見

積もられている(44 参照)。新しいコストの概算総額は、この年間収益の数字のほぼ5%を占めるであろう。通常組織を扱う小規模バンク1社当たりの平均年間の規準遵守コストは10,310ドルと見込まれ、企業収益の0.86パーセントにあたる。

P1546

当局では、幹細胞を扱う施設はすべて小企業体に分類されると予想しており、これら機関の年間収益は平均120万ドル(44 参照)と見積もっている。現行のFAHCTあるいはAABA規準を守っている既成機関はいくらか追加コストを負担することになるであろう。もしこれら施設のそれぞれが、表2に特定されたあらゆる条項について新規のコストを負担するとすれば、一時的コストの合計および年間コストを含めた1施設あたりの総コストは約20,270ドルになるであろう。この数字は概算年間収益の約2パーセントである。現行のAABAあるいはFAHCT基準を遵守していない幹細胞取扱施設は、表2に示したように、より大きなコストを負担することになる。もしこれら施設のそれぞれがコスト分析で特定された新規コストのすべてを負担すると想定すれば、一時的コストの合計および年間コストを合わせて約79,337ドルになるであろう。この数字は概算年間収益の約7パーセントに等しい。幹細胞取扱施設が規制遵守で負担する年間コストの平均もまた、同様に、施設での現在の実践およびAABAあるいはFAHCTの基準を遵守しているかどうかによって変動する。もし施設がこれらの産業基準を遵守しているのなら、提唱されている規則の遵守に伴う平均年間コストは約7,407ドルで、これら企業の年間収益の0.62パーセントにあたる。しかしながら、もし施設が現行の産業基準の要件を守っていないとすれば、より大きい新たな努力が品質保証および品質管理に対して求められるであろう。1施設あたりの平均年間コストは40,721ドルと見込まれ、これは120万ドルの平均年間収益の3.39パーセントにあたる。

コンサルタントは、ARTの全施設(約200施設)の約3分の2が小企業体に分類され、平均年間収益は250万ドルと見積もっている。コストの分析で述べたように、CGTPのさまざまな条項をプロジェクトレベルで遵守するとして、もし施設が表2に示したような想定しうるあらゆる新規コストを負担することになるとすれば、施設が負う一時的コストの計および年間コストを合わせ、83,302ドルとなるであろう。この合計額は平均年間収益の約3パーセントである。1施設当たりの規準遵守の概算年間コストは11,342ドルとされ、年間収益の約0.45パーセントにあたる。

精子バンク産業の専門家の最近の見積もりによると、ドナーから採取し、処理された精子から毎年約100,000TDIユニットが生産される。総生産の概算95パーセントは最大手の20施設で扱われている。この最大手20施設のうちの19施設は約200万ドルの平均年間収益があると見込まれ、20施設中の1施設のみが年間500万ドル以上の収益があると見積もられている。あとの5パーセントの企業の生産高、すなわち5,000TDIユニットは、

典型的には医師のオフィス（例えば、産婦人科医のクリニック）内で行われるような、経営専門家のいう零細な精子バンクで処理されている。これらの施設の精子バンク事業は、一般的には不妊治療を受けている患者に対する付加的な医療業務として提供されるもので、これら医療機関の本業ではない。1992年の米国医師会(AMA)の調査(45参照)で報告され、2.7%の年間平均賃金の上昇を想定した労働統計局の年間アップ率に基づいて1998年に調整され、とくに産婦人科医についての経費を差し引いた税込みの年間収益、215,000ドルという数字に基づけば、これらの個々の開業医の年間収益は252,000ドルと見込まれる。したがって、精子バンクの大多数は小企業体とみなされるであろう。

もし小規模の精子バンクのそれぞれが表2に示したような、提唱されているCGTP規則遵守のための新規の想定しうるあらゆるコストを負担するとなれば、一時的コストの合計と年間経常コストを合わせた額は83,302ドルとなり、この数字は「比較的大きい」小施設の年間収益200万ドルの約4パーセントにあたるであろう。これらのバンクに対する年間平均コストは11,007ドルと見込まれ、年間収益の約0.55パーセントにあたる。このようなコスト金額は個々の開業医の収入のなかで比較的大きな比率を占めるが、これら既成機関が提供する精子バンク事業はかれらの営む事業のごく一部であり、一般に本業の傍ら行われているにすぎない。最小規模のバンクについては、推定90施設から供給される概算5,000TDIユニットは、年間1施設あたりで平均55ユニットの数量である。1ユニットのTDIあたり95ドルから145ドルという見積もり価格(46参照)および15パーセントの利益を見込めば、精子バンクは1ユニットあたり12.40ドルから19.00ドルの純益となり、55ユニットでは682ドルから1,045ドルの平均純益を得ることになる。この収入は産婦人科の開業医の概算年間収益、252,000ドルの0.3パーセント(0.0027)から0.4パーセント(0.0041)を占めるにすぎない。したがって、現在小規模の精子バンク事業を行っている開業医はおそらく、バンク事業をやめたほうがよいと思っており、この業務については患者を民間バンクに紹介したいと考えているであろう。

要約すれば、組織を扱う企業の各部門内の施設のほとんどは小企業体とみなされる。これら施設のそれぞれ、および各地の企業部門内での現在の実施状態や産業規準の遵守について述べるには利用可能な情報が限られているため、実際のコストが各施設に与える影響力については確かなことは言えない。利用できる限られたデータおよび専門家の意見に基づいて、当局は、現在、産業規準を守っている施設については1施設あたり7,000ドルから11,000ドルの平均年間コストを見込み、品質に関する産業規準を現在ほとんど守っていない施設については、平均年間コストは40,000ドルを越すことになるとみている。これらの年間コストは概算平均年間収益の0.45から3.39パーセントにあたる。

しかしながらこれら施設の収益については十分なデータがないので、当局はこれらの見積もりの精度については確信はない。小企業体に及ぼすこの影響力を正確に評価するにあたってこの情報は重要であるから、眼組織、通常組織、幹細胞、および生殖組織を扱う企業において小企業体とみなされる施設の比率；現行の産業規準を十分に遵守している施設

の比率；および現在の製造実態と、提案規則のもとで特定される品質保証の要素のあいだに予想される大きな相違と目される特殊分野についての詳しい意見を出してくれるよう、当局は求めている。違いが明らかにされたそれら分野について、当局はさらに、施設が規則の遵守に必要な資金・人材やコストについての見積もりをとることを求めている。

提案規則は、細胞および組織をもとにした製品の生産に関わっている小企業体にいくらかのコストを課すであろうが、提唱されているアプローチは、ヒト細胞および組織をもとにつくられた製品の生産に際して、患者の安全性および公衆の健康を守るのに効果的な方法であると FDA は考える。提唱されている方法に代わる、それほど負担のかからないアプローチ、たとえば企業が同業団体の規準を引き続き使うとかの方法は、小企業体（この業界では大多数の施設が含まれる）として求められる要件は少なくても、製品の安全性についての基本体制を示せない。規制要件を確立するよりはむしろ、組織の品質保証のために同業団体が自発的に設けた基準に頼るということになれば、一定の、あるいは一貫した規制の遵守は保証されないであろうし、また公衆の健康と安全性を保証する組織製品を有効に監視する当局の能力をも閉め出すことになるであろう。

P1547

それぞれの同業団体が規準あるいはガイドラインはまちまちであるのに対して、組織の品質を保証するための規制の要件は、メーカー間で一貫性を期する助けとなるであろう。この提案規則づくりは影響を受ける小企業体の部門には最低限の負担をかけるものの、人々の健康、そして細胞および組織をもとにした製品の安全性および品質に対する人々の信頼をともに強化することになると FDA は捉えている。

注 10：1994 年の AHCPR HCUP-3 入院患者についての全国調査における「不特定部位の細菌感染症」を主たる診断名とする入院支払い金（\$ 17,891）に基づく。

<http://www.ahcpr.gov/data/>

注 11：医師への支払い金は、1997 年の保健財務総括の補足統計、表 62 に報告された資料を用い、医師の請求金額を推定した。患者入院時の最初の往診料は 214 ドル、および経過観察のために、毎日病院へ通う往診料は 1 回あたり 88 ドルと見積もっている。したがって、9 日間の入院中の治療に対する医師の請求金額の合計は 918 ドルと見込まれる。

P1548

X. 1995 年 事務処理手続き削減条例

この提案規則には、1995 年事務処理手続き削減条例（44 U.S.C. 350193520）にもとづく OMB 審査の対象となる情報収集条項がふくまれている。本条項の詳細は、下記に年間報告・記録化負担の概算とともに示す。この概算には、指示通達の審査、既存データソース

の検索、必要データの収集および保全、収集情報ごとの事務処理およびチェック作業がふくまれる。

FDA は、下記事項に対するコメントを呼びかけている—— (1) 提案している情報収集が FDA 職務のしかるべき遂行に必要であるかどうか (かかる情報に実用性があるかどうか等)、 (2) FDA による情報収集負担の概算の精度 (その方法体系や仮定条件の妥当性等)、 (3) 収集対象となる情報の質、実用性、明瞭度を高める方法、 (4) 対象企業の情報収集負担を最小限にする方法 (必要な場合、自動収集アプローチの活用、および IT (情報技術) の活用等)。

表題: *Current Good Tissue Practice* における報告・記録化要件

詳細: PHS 法 361 項にもとづき、FDA は、ヒト細胞/細胞に由来する製品のメーカーに対して CGTP 遵守を求める新たな規則を提案している。ここには、SOP の作成・維持、記録保持、報告、製品ラベル表示等をふくむ情報収集条項が組み込まれている。この CGTP 情報収集条項は、(1) 伝染病の伝来、伝染、蔓延を予防する補助的アプローチ、(2) 製品製造時の段階ごとの一貫性、(3) 公衆衛生および安全性を保護するうえで必要となる情報の FDA 通告、(4) 細胞/組織に由来する製品の製造時における責任の所在、(5) FDA 視察点検を意義あるものとするための情報、(6) 製品の採取元あるいはレシピエントの追跡調査を容易にする情報、(7) あらゆる有害事象関連情報の FDA 通告、(8) 伝染病の伝来、伝染、蔓延を調査するうえで一助となる情報、を提供する。

表 11 は、第三者、連邦政府、あるいは一般に情報の報告もしくは開示を要請する条項をリストアップしている。1271.155 (a) 項は、本提案規則のパート 1271、サブパート C、D の要件の免責もしくは代案に対する FDA 認可要請書の提出を要請している。ドナー適性判定関連資料を英語に翻訳した場合、セクション 1271.270 (c) では担当翻訳者による認証提出を求めている。1271.290 (c) 項は、製品とドナーとの関連付け、およびかかる製品関連全記録との関連付けを目的に、すべての細胞/組織由来製品に一意的識別子を付けることを定めている。企業が製品を受託者にいったん配送する場合、セクション 1271.290 (f) にて、かかる企業には受託者に対し、製品追跡調査要件、およびかかる要件を満たすべく企業が実施するシステムを書面で通達する義務があることが定めている。セクション 1271.10 規定の企業には、セクション 1271.350 (a) と (b) にもとづき、セクション 1271.3 (ee) 規定の報告対象有害反応の道理上原因となり得る、あらゆる有害反応、エラー、あるいは事故を当局に報告する義務が定められている。1271.370(a)(2) と (a)(3) は、企業に対し、製品ラベル表示や添付文書上での特定情報提供の義務を定めている。

表 12 は、本提案規則における記録化条項をリスト化している。かかる条項にもとづき、企業には、ヒト細胞/組織由来製品の製造および追跡調査において、重要性をもつすべての段階に対する SOP 資料の作成・維持が定められている。表 12 にて算出しているように、SOP 作成は企業において単回レベル、つまり一時の大きな作業であり、年々の作業とはならない。いったん作成すれば、年に 1 回検討し、必要に応じて更新するだけであるため

ある。

パート 1271、SOP 条項には(推定維持作業をふくむ)下記項目が組み込まれている——

- (1) セクション 1271.160(b)(2) (他の情報源からの情報の入手、調査、評価、資料化)、
- (2) セクション 1271.160(f) (品質管理計画)、
- (3) セクション 1271.180 (ヒト細胞/組織に由来する製品の製造における重要性をもつすべての段階)、
- (4) セクション 1271.190(c)(3) (施設清掃および衛生化)、
- (5) セクション 1271.195(a) (環境条件の管理および監視)、
- (6) セクション 1271.200(b) (装置の洗浄、衛生化、保全)、
- (7) セクション 1271.200(c) (装置のキャリブレーション)、
- (8) セクション 1271.210(a) (支給品および試薬の受領と妥当性検査)、
- (9) セクション 1271.210(b) (施設内試薬の妥当性検査および/または検定)、
- (10) セクション 1271.220(b) (加工助剤の使用および除去)、
- (11) セクション 1271.220(d) (製造過程製品の管理)、
- (12) セクション 1271.225(a) (工程変更の妥当性検査あるいは検定)、
- (13) セクション 1271.230(d) (有効工程の保全および管理)、
- (14) セクション 1271.250(b) (ヒト細胞/組織に由来する製品のラベル表示)、
- (15) セクション 1271.265(a) から (c) (ヒト細胞/組織に由来する製品の受領、認可/却下、流通、廃棄、あるいはその他の処分)、
- (16) セクション 1271.265(f) (在庫返却)、
- (17) セクション 1271.270(b) (記録保管システム)、
- (18) セクション 1271.290(b) (製品追跡調査法)、
- (19) セクション 1271.320(a) (あらゆるクレームの調査、評価、資料化)。

P1549

提案パート 1271 は、表 12 にリスト化した下記の追加的記録化条項を定めている。セクション 1271.155(f) 項は、免責もしくは代案の条件にて操業している企業に対し、かかる条件の資料化と FDA 認可日の記録を定めている。セクション 1271.160(b)(3) 項は、品質管理計画の監査から生じた是正措置の資料化を定めている。セクション 1271.160(b)(7) 項は、細胞/組織由来製品の製造におけるあらゆる逸脱の資料化を定めている。セクション 1271.160(d)(3) 項は、品質管理計画に対するあらゆる監査、再監査の結果の資料化を定めている。セクション 1271.160(e) 項は、品質管理計画、製造、データ管理・記録の一環としてコンピュータを活用する場合、かかるコンピュータの妥当性検査とその結果の資料化を定めている。セクション 1271.170(d) 項は、全スタッフに対する教育、訓練、再教育関連記録の保管を定めている。セクション 1271.190(c)(4) 項は、施設のすべての洗浄、衛生化作業の資料化を定めている。1271.195(c) 項は、環境管理および監視活動の資料化を定めている。1271.200(e) 項は、あらゆる機器の保全、洗浄、衛生化、キャリブレーション、およびその他の作業の資料化を定めている。1271.210(c) 項は、支給品もしくは試薬ごとの受領、妥当性検査、使用の資料化を定めている。1271.220(b) と (d) 項は、加工助剤の適切な除去、および製造過程製品の妥当性検査作業の資料化を定めている。

1271.225(b)項は、制定工程におけるあらゆる変更の資料化(根拠、実施日等をふくめる)を定めている。1271.230(a)項は、工程結果がその後の点検および検査によって十分な妥当性評価ができなかった場合、実施した妥当性検査活動の資料化を定めている。1271.230(b)項は、あらゆる工程関連クレームに対する妥当性検査の資料化を定めている。1271.230(e)項は、妥当性検査済み工程にて変更、逸脱があった場合、必要に応じて、工程の審査/評価、およびかかる工程の再検査の資料化を定めている。1271.260(b)(3)と(d)項は、ヒト細胞/組織に由来する製品の保管温度、および認可保管条件を満たしていなかった場合の是正措置の資料化を定めている。1271.265(a)と(b)項は、ヒト細胞/組織に由来する細胞の受領、認可/却下、流通、破棄、あるいはその他の処分の資料化を定めている。1271.270(a)と(c)項は、パート1271、サブパートC、D規定の製造上重要性をもつ各段階、関連性を有する伝染病物質および伝染病の検査/スクリーニングの結果と解釈、ならびにドナー適性の判定の資料化を定めている。

1271.180項は、旧式技法資料の10年間の保管を定めている。1271.270(e)項は、全記録資料の作成時から10年間の保管を定めている。特定のヒト細胞/組織に由来する製品関連の記録については、かかる製品の埋め込み、移植、輸注、移入実施日から最低10年間の保管が要請されている。埋め込み、移植、輸注、移入実施日が不明の場合、関連記録は、かかる製品の流通日、処理日、有効期限のうち、もっとも近い日付より最低10年間保管するものとされている。ある種の細胞/組織に由来する製品には長期保存期間が設けられているため、上記保管期間が必要となる。さらに、医療技術の進歩によって、レシピエントの供与体接触後、かかる接触による伝染性物質あるいは伝染病のリスクが見出されても、10年の期間において、診断・治療技術が生まれるチャンスがあるためである。

1271.270(f)項は、あらゆる契約や協定、あるいは別会社に製造過程のいずれかの段階を委託する取決めの資料化を定めている。1271.290(e)項は、ヒト細胞/組織に由来する製品の追跡作業の一環としての処分作業の資料化を定めている。1271.290(f)項は、企業に対し、追跡作業に参加する旨に同意し、規則要件の遵守のために必要となるあらゆる段階を踏む受託者関連の資料化を要請している。1271.320(b)項は、企業に対し、入手したすべてのクレームの記録保管(調査および評価をふくむ)を要請している。1271.350(c)項は、副作用報告、製品逸脱報告の原因となり得ると考えられる製造上のエラーならびに事故、およびかかる報告調査の資料化を定めている。

対象企業タイプ:

細胞/組織に由来する製品のメーカー

FDAによる情報収集負担の統計的予測は下記の通りである。

表11. 一年間報告負担の統計的予測¹

1 21 CFR 項

2 対象企業数

3 年間対応回数

4 年間対応総数

5 対応1件当たりの所要時間(時)

6 総所要時間

¹本情報収集にかかわる資本コスト、営業/保全維持費はふくまれていない。

表 12. —年間記録化作業負担の統計的予測¹

21 CFR 項/記録化対象企業数/年間記録化回数/年間記録化総数/記録化1件当たりの所要時間(時)/総所要時間

1 単回レベルの負担(SOP²の作成)

単回レベルの負担(既存SOPの遵守チェック)

P1550

表 12. —年間記録化作業負担の統計的予測(つづき)

2. SOP管理(前述の19種SOPリスト参照)

¹本情報収集にかかわる資本コスト、営業/保全維持費はふくまれていない。

²標準処理手順。

本提案規則にもとづき、前述した通り19種のSOP作成を要請している。FDAでは、1,065社のメーカーが計9,585件の記録資料にて最高9種のSOPを作成せねばならないことになるものと推定しており、9種SOP作成には記録1件当たり16時間の時間を要し、トータルで153,360時間の単回レベルの負担となると見積もっている。また、最高19種のSOPが、現行適用規則あるいは業界組織基準への遵守の結果、すでに作成されているものと考えている。

約1,065社のメーカーは、当該規則への遵守からかかる19種のSOPを再検討する必要があり、1種のSOP当たり約5時間を要す単回レベルの負担となる。既存SOPの年単位の維持管理としては、1種のSOP当たり年1時間を要し、1社ごとに1年当り合計19時間となる。

ケースによって、この推算負担はそれぞれの企業の負担よりも大きいものであったり、小さいものであったりすると思われる。上表の統計的予測負担は、提案規則が及ぼすであろう影響の範囲を考慮したうえで、平均値を推算したものである。負担推算にあたっては、FDAでは、本提案規則と、多数の業界組織で作成している現行基準(AATB、EBAA、AABB、FAHCT、CAP等)やASRMが作成したガイドラインとの比較をおこなった。業界独自の基準が今回の提案規則と同等と思われた場合には、FDAは報告あるいは記録化負担が慣例であり、業界組織の会員である企業にとっては商慣習であるとして、ここでは追加負担として算出していない。べつのケースでは、提案規則の影響下にある企業のなかには、すでにヒ

ト薬剤や生物学的製剤のメーカーに対する規則への遵守が要請されている企業があると考えられる(例:パート210、211、312、314、606)(21 CFR パート312、314、606)。

FDAは、報告(表11)および記録化(表12)負担については、ヒト製剤/生物学的製剤業界に適用される同種の記録化・報告条項、細胞/組織に由来する製品の製造関連組織からの最新情報、Eastern Research Group(ERG)(FDAの契約コンサルティング会社)からのデータと局内のこれまでの経験をたたき台として、精子バンクとART施設への経済的影響に対する実利的分析をおこなった。

当局は、細胞/組織に由来する製品を扱うメーカーが約1,065社あると推算している(従来型組織メーカー約110社、眼組織メーカー114社、末梢/臍帯血幹細胞メーカー425社、生殖組織メーカー350社、細胞/組織に由来するライセンス製品もしくは機器のメーカー66社)。FDAは、こうしたメーカーの統計的推定値(メンバーおよび非メンバーの割合を含む)を、さまざまな業界組織からの情報、および当局の生物学的製剤/機器メーカー登録システムから算定した。表中の対象企業および記録化対象企業の総数1,065社は、条項ごとに、通常の商慣習、ならびにCGTP要件と同等の業界組織基準(つまり、AATB、EBAA、FAHCT、AABB、CAP等)を遵守している企業の数だけ少なくなる。FDAは、業界組織の情報をもとに「対象企業数」、「記録化対象業数」を推算した。

P1551

FDAは、業界組織の情報、同様要件(GMP)における局内経験、移植用ヒト組織メーカー視察点検時にFDAに寄せられた一般情報、およびERGからの情報をもとに、「年間対応回数」、「年間対応総数」、「年間記録化回数」、「年間記録化総数」を推算した。

「対応1件当たりの所要時間」、「記録化1件当たりの所要時間」の推定値は、薬剤GMP規制(パート211)、血液および血液成分対象GMP(パート606)にもとづく同種負担、もしくはERGからの情報にて算出した。例をあげると、セクション1271.190(c)(4)(洗浄および衛生化の資料化)およびセクション1271.195(c)(環境管理および監視作業の資料化)はERGからの推定値であった。

1995年事務処理手続き削減条例(44 U.S.C. 3507(d))の遵守において、当局は、本提案規則の情報収集条項を審議のためOMBに提出した。

利害関係者に対し、本情報収集条項にかんするコメントを下記住所まで求めている(締切2001年2月7日)。

Office of Information and Regulatory Affairs

OMB, New Executive Office Bldg., 725 17th St. NW., rm 10235, Washington DC 20503

Wendy Taylor (Desk Officer for FDA) 宛

XI. 連邦制度

FDAでは、執行命令13132規定の基本方針にもとづいて本提案規則を検討している。FDAでは、本提案規則が連邦制度の影響度を高めると結論づけている。本規則が、供与ヒト細胞/組織関連の一部の州法よりも優位となるためである。現在、FDAは、執行命令13132にもとづき、州政府および地方自治体事務局に対し、下記事項に関するコメントを求めている——(1)ヒト細胞/組織に由来する製品を媒体とする伝染病を防止する目的でのGTP提案規則の必要性、(2)かかる全国レベルの要件の範囲を限定する、あるいは州特権および権限を保持する代案、(3)GTP条項案、(4)本提案規則にて提起される上記以外の事項(州法や権限に影響をおよぼす可能性のある事項)。

XII. コメント要請

利害関係者は、書面によるコメントをDockets Management Branch(上記住所)まで提出すること(締切2001年5月8日)。コメントは2通(正副)単位で提出すること。ただし個人は1通単位でもよい。コメントには本資料の表題括弧内の事務処理番号を記載すること。当局に寄せられたコメントはDockets Management Branchにて月曜から金曜の午前9時から午後4時まで閲覧可能である。GTP提案規則に対するコメントは、先に発表されたGTP提案規則の表現に影響をおよぼす変更を支持することがある。いずれかのGTP規則が、のこりのGTP規則よりも先に有効となる場合、FDAはあとのGTP規則が有効となる時点で最終的規則に対し適合改正をおこなう予定である。

21 CFR パート 1271 における主題リスト

ヒト細胞/組織に由来する製品、伝染病、HIV/AIDS、報告/記録保持要件。

したがって、公衆衛生法、ならびに食品医薬品委員会に委任された権限にもとづき、21 CFR Chapter I を下記の通り改正することとする。

1998年5月14日付官報(63 FR 26744)および1999年9月30日付官報(64 FR 52696)にて提起のパート1271は下記の通り改正する。

パート 1271——ヒト細胞/組織に由来する製品

1. 21 CFR パート 1271 の権限引用は下記表現に改訂する。

権限: 42 U.S.C. 216, 243, 263a, 264, 271。

2. 1271.3項はパラグラフ(ff)から(tt)を追加し、下記の通り改正する。

セクション 1271.3 定義

(ff) 流通有効性は、ヒト細胞/組織に由来する製品があらゆる市場投入基準を満たし、流通に適合していると判断されたことを意味する。

(gg) 副作用は、ヒト細胞/組織に由来する製品が起因となる妥当な可能性を有する(すなわち、関連性が除外できない)かかる製品に対する有害かつ不測の反応を意味する。

(hh) 加工助剤は、加工にて使用される、あるいは加工促進用に使用されるあらゆる物質、

成分である一方、ヒト細胞/組織製品が流通有効性を得た時点で最終製品に含有されないものとメーカーサイドが判断している物質、成分を意味する。

(ii) クレームは、下記事項を主張するあらゆる書面、口頭、E-mailを意味する。

(1) ヒト細胞/組織に由来する製品が製品レシピエントに伝染病を伝染させた、あるいは伝染させたと考えられる。

(2) ヒト細胞/組織に由来する製品の機能もしくは完全性に欠陥があると思われる。

(3) CGTP 遵守不履行によるヒト細胞/組織に由来する製品にまつわるあらゆるトラブル。

(jj) 流通は、ヒト細胞/組織に由来する製品のあらゆる搬送あるいは発送(輸出入を含む)を意味し、かかる搬送や発送がもっぱら州内通商であろうとなかろうと、またかかる製品の所有権の有無には関係ない。

(kk) 製品逸脱は、CGTP、適用基準、規定仕様からの逸脱を示す事象、もしくはヒト細胞/組織に由来する製品からレシピエントへの伝染病物質、もしくは伝染病の感染ないし感染の可能性に関連性があると思われる、もしくは製品汚染を引き起こすと考えられる、あるいは製品の機能または完全性に悪影響をおよぼすと考えられる、予想外ないし不測の事象を意味する。

(ll) 作成および維持は、定義、資料化(書面あるいは電子上)、実施、そして再検討、および必要に応じて現行ベースでの改訂を意味する。

(mm) 加工は、ヒト細胞/組織に由来する製品の採取、ドナースクリーニング、ドナー検査、保管、ラベル表示、梱包、流通以外のすべての作業を意味し、下記を含むがこれらには限定しない作業を意味する——調合、殺菌、外来性物質の不活性化/除去作業、保管用処理、保管所からの搬出。

(nn) 品質監査は、企業活動(製造および追跡調査をふくむ)に対し、規定の手法によって、検査にもとづく品質管理計画のかかる分野における遵守レベルを、客観的事実証拠の調査・評価から検査する、資料化対象の個別点検、再検査作業を意味する。

(oo) 品質管理計画は、ヒト細胞/組織に由来する製品の製造・追跡調査における企業の総合システムを意味する。本計画には、伝染病の移入、伝染、蔓延のリスクを高める状況の原因となる不備の防止、検出、是正措置がふくまれている。

(pp) 採取は、ドナーの細胞もしくは組織を、ヒト用埋め込み、移植、輸注、移行の目的にて採取する過程を意味する。

P1552

(qq) 保管は、ヒト細胞/組織に由来する製品を将来的な加工および/または流通用に保存することを意味する。

(rr) 妥当性検査は、特定要件が一貫性をもって履行されているかどうか、検査および客観的事実証拠による確認を意味する。工程に対する妥当性検査、つまり工程妥当性検査は、

客観的事実証拠による、工程が一貫性をもってあらかじめ規定した仕様に即した結果、つまり製品製造をおこなっている事実の立証を意味する。

(ss) 検証は、規定要件が履行されているかどうか、検査および客観的事実証拠による確認を意味する。

(tt) 輸入記録担当者は、輸入製品をかかえる輸入作業に影響を及ぼす、あらゆる法律に遵守したかたちで記入登録する責務を有したスタッフ、企業、あるいはその代表者を意味する。

3. サブパート D (セクション 1271.150—セクション 1271.320) がパート 1271 に付けくわえられ、下記のようになっている。

サブパート D——CGTP (Current Good Tissue Practice)

項

1271.150 Current Good Tissue Practice : 概要

1271.155 免責および代案

1271.160 品質管理計画の作成および保持

1271.170 組織およびスタッフ

1271.180 手順

1271.190 施設

1271.195 環境管理およびモニタリング

1271.200 装置

1271.210 器具および試薬

1271.220 工程管理

1271.225 工程変更

1271.230 工程妥当性検査

1271.250 ラベル表示管理

1271.260 保管

1271.265 受領および流通

1271.270 記録

1271.290 追跡調査

1271.320 クレーム用ファイル

サブパート D——CGTP

セクション 1271.150 CGTP : 概要

(a) 概要。CGTP 要件は、本サブパート、および本パートのサブパート C にて規定されている。CGTP 要件は、ヒト細胞/組織に由来する製品の製法、施設および管理、製造、な