

らびに下記を含むがこれらに限定しない事項を左右する——採取、ドナースクリーニング、ドナー検査、加工、保管、ラベル表示、梱包、流通のあらゆる段階。CGTP 要件は、製品が伝染病物質を含有しないこと、製造時に汚染されないこと、ならびに機能および完全性が不適切な製造工程にて損なわれないことを確実にする手立ての一助として、ヒト細胞/組織に由来する製品を媒介とした伝染病の移入、伝染、蔓延の予防をその目的としている。とくにドナー適性判定を左右する本 CGTP 条項（ドナースクリーニング、ドナー検査をふくむ）は、本パートのサブパート C にて別個に規定されている。

(b) 適用要件の遵守。(1) 企業が本サブパート、および本パートのサブパート C における規定の対象となる業務のみに従事し、他の規定対象となる業務に携わっていない場合、かかる企業は、従事する業務に適用する要件のみの遵守が求められる。しかし、他の企業と契約、協定、あるいは取決めにて製造過程のいずれかの段階に従事する企業は、本サブパート、および本パートのサブパート C の要件に遵守して業務を遂行する責務がある。

(2) 製品が搬出基準を満たしているかどうか判断し、かかる製品を流通有効とする企業は、かかる企業が実際の卸売り業者であろうとなかろうと、製品が本パートのサブパート C と D の要件、およびその他の適用要件を遵守して製造されていることを確認する責務がある。

(c) 本章パート 210、211、820 の遵守。公衆衛生法の 351 項および/または連邦食品・医薬品・化粧品条例にて生物学的製剤または機器として規制を受けているヒト細胞/組織に由来する製品の場合、本サブパートおよび本パートのサブパート C、本章のパート 210、211 の CGMP 規制、ならびに本章のパート 820 の品質システム規制に規定されている手順は、補足とみなし、規定にてとくに明示的表示がないかぎりいずれにも取って代わるものではない。本パートの全適用規定への遵守が不可能な場合、とくに生物学的製剤や機器に適用となっている規定が他の要件に取って代わるものとなる。

(d) 適切な場合 要件に「適切な場合」との限定が付いている場合、企業が正当性を証明しないかぎり、「適切」とみなされる。不履行によって、伝性病物質や伝染病の伝来、伝染、蔓延の予防に関連した規定要件を満たされないことが道理上予測できる場合、あるいは不履行によって企業が必要な是正措置を取れなくなることが道理上予測できる場合、要件は「適切」となる。

セクション 1271.155 免責および代案

(a) 概要 企業は、ヒト細胞/組織に由来する製品に関連した本パートのサブパート C もしくは D におけるいずれの要件の免責または代案を要請することができる。

(b) 免責または代案の要請。本項にもとづく要請は、生物学評価・研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research) の責任者まで提出する。要請は、要請を支持する資料 (関連するあらゆる有効な学術的データ等) とともに提出する。免責要請には免責の正当性を示す情報を記載するものとする。代案要請の場合、要件の目的を満たす代案

の詳細を記載する。

(c) 免責または代案の認可基準。責任者は、免責または代案が、伝染病の伝来、伝染、蔓延を予防するという目的遂行に即している措置であり、下記条件を満たしていると判断した場合、かかる免責または代案を認可する。

- (1) 提出された情報が免責措置の正当な理由となっている、
- (2) 提案された代案が要件目的を満たしている。

(d) 要請書式。免責または代案の要請は、通常、書面または電子メールにておこなう。しかし、限定された条件下にて、要請を口頭でおこない、また免責/代案の認可が責任者から口頭で伝達されることもある。口頭の要請後および認可後、速やかに書面による要請書および認可書を作成するものとする。

(e) 免責または代案条件下での業務。企業は、免責または代案の書面による認可を受けるまで、要請免責または代案条件下で業務を実施することはできない。企業は免責または代案の有効期限(もしもある場合)延長を希望に応じて申請することができる。

(f) 文書化。免責または代案条件下で業務をおこなっている企業は下記の資料を作成・保持するものとする。

- (1) 免責または代案に対する FDA 認可、
- (2) 免責または代案条件下で業務を開始した日付。

セクション 1271.160 品質管理計画の作成および保持

(a) 概要。ヒト細胞/組織に由来する製品の製造におけるいずれかの段階に携わっている企業は、製造しているヒト細胞/組織に由来する製品および製造段階に適し、本サブパートの要件を満たした品質管理計画を作成・保持するものとする。

P1553

(b) 機能。品質管理計画の機能は、下記を含むが、これらには限定されない。

(1) 適切な手順の作成・保持の確認、および手順(審査、認可、改訂、保管等)におけるセクション 1271.180 要件遵守の確認。

(2) 他の情報源からの情報の入手、調査、評価、および文書化をおこなう手順、ならびに同一ドナーの細胞/組織を保有していることがわかっている他の企業や受託者に対する、ヒト細胞/組織に由来する製品の完全性、機能、あるいはかかる製品の汚染の可能性や伝染病の伝染性に関する情報の提供をおこなう手順の有無の確認。製品の流通後、あるいは受託者への配送後に情報を入手した場合を想定し、手順には、かかる情報が製品におよぼす影響の評価対応措置を有し、ならびに製品流通の影響を受けるすべての企業への通達、検疫、製品回収、および/または FDA への報告(必要に応じて)措置が組み込まれているものとする。

(3) 適切な是正措置(不備の再審査等)の実施、(必要に応じて)文書化の確認。是正措置は妥当性評価をおこない、かかる措置が有効であり、最終的製品に有害な影響をおよぼすものではないことを確認する。適切であれば、是正措置には、現時点でのトラブルを対処する短期型措置と、トラブル再発を防ぐ長期型措置の両方を備えるものとする。是正措置の資料には、適切であれば、下記を組み入れるものとする。

(i) 問題のあったヒト細胞/組織に由来する製品の特定とその特性詳細、

(ii) 是正措置を要したトラブルの内容、

(iii) 是正措置の詳細、

(iv) 是正措置の実施日。

(4) スタッフに対する適切な訓練・教育活動の確認。

(5) 本サブパートの要件(つまり、環境的モニタリング)遵守を目的とした適切なモニタリングシステムの作成・保持。

(6) セクション 1271.270 に遵守した記録保管システムの作成・保持。

(7) あらゆる製品逸脱の調査および文書化、ならびに(必要に応じた)セクション 1271.350

(b) およびその他の適用規制にもとづく報告書作成。調査作業ごとに、製品逸脱の綿密な調査と評価、原因を見極めるための取組み、製品逸脱および再発防止用に策定された是正措置の実施が組み込まれているものとする。企業は、傾向の特定および適切な予防措置の採択を目的とした、製品逸脱の定期的調査・分析を最低年1回おこなうものとする。本分析結果は、立入り検査の審査時、およびFDAの要請時に提出可能な状態としておく。

(8) 評価、調査、監査、および本サブパートの要件遵守に必要となるその他の作業の実施。

(c) 計画管理者。任命を受けた1、2名のスタッフが本品質管理計画に対する権限を有し、かかる計画が確実に有効なかたちで作成・保持されるように管理する責務を有する。本管理者は、品質管理計画の業績を経営陣に対し少なくとも年1回のペースで報告する。本スタッフが企業にて他の業務にも就いている場合、かかるスタッフはその業務に対し手落ちのないものとする。

(d) 監査。(1) セクション 1271.3 (nn) 規定の総合品質監査は、12ヶ月単位で少なくとも1回は実施する。特殊監査は必要に応じて実施する。すべての監査作業は手順にしたがっておこない、品質管理計画が効果的に実施されていることを確認し、傾向や再発トラブルを同定する。

(2) 品質監査は、十分な知識、訓練、そして綿密な調査にて特定工程におけるトラブル同定の経験を有するスタッフがおこなうものとする。ただし、かかるスタッフは監査対象の工程に直接的な責務を有することがないこととする。

(3) 監査および再監査(実施した場合)の結果の報告書は保管対象となる。かかる報告書は、審査対象事象に責務を有する経営陣にて綿密な調査をおこない、本経営陣による本調査も文書化する。

(e) コンピュータ。品質管理計画や製造や追跡調査の一環として、あるいはヒト細胞/

組織に由来する製品の製造・追跡調査関連のデータ/記録の保管に、コンピュータや自動データ処理システムを使用する場合、企業は規定プロトコルにしたがって用途に応じた形式でコンピュータソフトウェアの妥当性検査をおこなう。ソフトウェアの変更は全て、その認可や配布までに妥当性検査をおこなう。こうした妥当性検査作業やその結果は文書化する。

(f) 手順。手順は、品質管理計画(品質監査をふくむ)用として作成・保持する。

セクション 1271.170 組織およびスタッフ

(a) 概要。企業は、本パート要件を満たすべく、適切な組織体系とスタッフ数を保有するものとする。

(b) 機能の十分な履行。企業は、割り振られた任務の十分な履行を確実にする教育および経験を有するスタッフを擁するものとする。スタッフは、各自に割り振られた任務の履行につとめる。

(c) 訓練。全スタッフに対し、割り振られた任務を十分に履行できるように、訓練および再訓練(必要に応じて)をおこなうものとする。スタッフは、その任務の不適切な履行による結果——感染病物質および感染病の伝染リスク、かかる物質や疾患による危険、およびヒト細胞/組織に由来する製品の機能および完全性への有害な影響をおよぼすリスク——を認識するものとする。

(d) 記録。全スタッフの教育、経験、訓練、および再教育の記録を保管する。

セクション 1271.180 手順

企業は、ヒト細胞/組織に由来する製品の製造にて実施される重要性のあるすべての段階ごとに手順を作成・保持することとする。こうした手順は、製品が伝染病物質を含有しないこと、製造時に汚染されないこと、機能および完全性が不適切な製造工程にて損なわれないことを確実にしたうえで、ヒト細胞/組織に由来する製品を媒介とした伝染病の伝来、伝染、蔓延のリスクを高める状況を防ぐべくデザインされているものとする。手順は本パートの要件を確実に遵守するデザインとする。その実施に先立ち、すべての手順は権限を有するスタッフが審査したうえで認可する。全手順は12ヶ月単位で少なくとも1回審査をおこない、必要に応じて改訂し、かかる審査作業を文書化する。

P1554

手順書は、(実行不可能でないかぎり)作業現場にてスタッフが簡単に手が届くところに置いておく。手順からのあらゆる逸脱は、前もって責任を有するスタッフから認可を受け、記録化、妥当性評価をおこなう。企業は、現行の標準手順(べつの組織が作成した技術マニュアル等)を採用することができる。ただし、かかる標準手順が、本パートの要件と一

貫性があり、少なくとも本要件と同様の厳しい規格であり、かかる企業の業務に適切な場合とする。旧式となった手順は最低10年間保管する。

セクション 1271.190 施設

(a) 概要。ヒト細胞/組織に由来する製品の製造に用いるあらゆる施設は、洗浄、しかるべき保全、適正業務を容易にする適切なサイズ、構造、ロケーションであることとする。施設は手入れの行き届いた状態に保つ。十分な照明、換気、配管、排水、洗浄・洗面施設を備えていることとする。

(b) 業務。ヒト細胞/組織に由来する製品の製造に用いる施設は、ヒト細胞/組織に由来する製品の不適切なラベル表示、混合、汚染、交差汚染、および伝染病物質との不測の接触を防ぐため、かかる施設内に各業務用の十分なサイズの業務エリアをそれぞれ隔てて設けるか、べつに管理システムを設定・保持するものとする。

(c) 施設洗浄および衛生化。(1) ヒト細胞/組織に由来する製品の製造に用いる施設は、きれいで衛生的、整理整頓した状態にて保つ。

(2) 排水、ゴミ、およびその他の廃物は、適時に安全かつ衛生的な方法にて処分する。

(3) 施設の洗浄・衛生化手順を作成・保持する。かかる手順にて衛生化業務の責務を割り当て、洗浄法ならびに施設洗浄スケジュールの詳細を明記する。

(4) 重要性のあるすべての洗浄・衛生化作業を文書化し、記録を保管する。

セクション 1271.195 環境管理およびモニタリング

(a) 概要。環境条件が、ヒト細胞/組織に由来する製品の機能や完全性に副作用をおよぼすことが道理上予測される場合、あるいは製品や施設の汚染または交差汚染、もしくは伝染病物質との不測の接触が道理上予測される場合、環境条件を十分に管理・モニターし、業務に適切な環境を提供する手順を作成・保持することとする。必要な場合、かかる手順は下記管理・監視活動もしくはシステムを提供するものとする。

(1) 温度および湿度調整、

(2) 換気および空気ろ過、

(3) 無菌的工程業務のための室内および施設の洗浄と殺菌、

(4) 無菌的工程業務に必要な条件を調整する機器の保全管理、

(5) 微生物に対する環境モニタリング。

(b) 点検。それぞれの環境管理システムは、かかるシステム(業務上必要な機器を含む)が適切かつ正常に機能しているかを確かめるべく、定期的に点検する。必要に応じて、適切な是正措置を取る。

(c) 記録。環境管理およびモニタリング活動を文書化し、記録を保管する。

セクション 1271.200 装置

(a) 概要。ヒト細胞/組織に由来する製品の製造に用いる装置は、その用途に応じた適切なデザインであり、業務(洗浄・保全作業をふくむ)が容易となる適切な位置に設置され、製品にいかなる有害作用もないものとする。点検、測定、検査に用いるあらゆる自動式、機械的、電子的コンピュータやその他の装置は、有効な成果をあげる性能を有するものとする。

(b) 手順およびスケジュール。故障、汚染や交差汚染、ヒト細胞/組織に由来する製品と伝染病物質との不測の接触、および製品の機能や完全性に有害作用をおよぼすことが理論上予測される事象を防ぐため、装置の洗浄、衛生化、保全の手順を作成・保持することとする。装置の洗浄、衛生化、保全は規定スケジュールにそって実施する。

(c) 装置のキャリブレーション。点検、測定、検査に用いるあらゆる自動式、機械的、電子的コンピュータやその他の装置には、規定手順およびスケジュールにそって日常的にキャリブレーションをおこなう。キャリブレーション手順には具体的かつ明確な説明指示を組み入れ、必要な場合、精度や確度の範囲を限定しておく。精度・確度の範囲とならない場合に、かかる範囲を再規定する是正措置、ならびにかかる逸脱がヒト細胞/組織に由来する製品に有害作用をおよぼすことがないかを評価する対応措置を設定しておく。

(d) 点検。装置は、その清浄度、衛生度、キャリブレーションを定期的に点検し、適切な装置保全スケジュール準拠を確認する。

(e) 記録。本項に遵守して実施されるあらゆる保全、洗浄、衛生化、キャリブレーション、およびその他の活動は文書化して保管する。保全、洗浄、衛生化、キャリブレーション、およびその他の活動の最新記録は、装置ごとにすぐに参照できるようになっていることとする。装置ごとの使用記録——装置ごとに製造したヒト細胞/組織に由来する製品の同定記録——も保管対象とする。

セクション 1271.210 支給品および試薬

(a) 受領および検定。ヒト細胞/組織に由来する製品に用いる器具および試薬の受領に関する手順を作成・保持する。器具および試薬は、製品の汚染や製品機能・完全性の不備による伝染病の移入、伝染、蔓延のリスクを高める状況を防ぐべくデザインされた基準を満たしているかどうか検定をおこない、かかる検定完了まで使用しないものとする。検定は器具や試薬を使用する企業、あるいはかかる器具や試薬の納入業者が実施してもよい。

(b) 試薬。ヒト細胞/組織に由来する製品の加工、保存に用いる試薬は、その用途に応じた適切な品質であり、必要に応じて無菌性であるものとする。社内試薬の製造手順は妥当性評価および/または検定の対象とする。

(c) 記録。下記の器具・試薬関連記録は保管対象となる。

(1) 器具、試薬ごとの受領記録(種類、メーカー、ロット番号、受領日、有効期限等を含む)、

(2) 器具、試薬ごとの検定記録(検定結果、納入業者による検定の場合には業者からの分

析認証を含む)、

P1555

(3) 器具、試薬ごとの使用記録(かかる器具、試薬にて製造したヒト細胞/組織に由来する製品ごとの同定記録を含む)。

セクション 1271.220 工程管理

(a) 概要。ヒト細胞/組織に由来する製品の加工に従事する企業は、それぞれのヒト細胞/組織に由来する製品が基準を満たし、汚染されることなく、その機能と完全性を保持し、伝染病を予防するかたちにて製造されるように、製造工程を開発、実施、管理、および監視する。

(b) 加工助剤。加工助剤がヒト細胞/組織に由来する製品に副作用をおよぼすことが道理上予測される場合、企業は、かかる加工助剤を取り除くべく、あるいは製品の機能・完全性に有害作用をおよぼすことのないレベルまで制限すべく、加工助剤の使用/除去手順を作成、保持することとする。加工助剤の排除/削減措置も文書化する。

(c) 配合。複数のドナーからのヒト細胞/組織を製造時に配合(物理的接触、あるいは単一容器にて混合)しない。

(d) 製造過程モニタリング。製造過程製品の規定要件を満たすべく、手順を作成・保持する。かかる手順によって、製造過程製品がしかるべき点検、検査、あるいはその他の妥当性評価作業を完了するまで、あるいは必要となる認証受領および文書化まで、かかる製品を確実に管理下においておく。製造過程製品のサンプルを評価対象とする。

セクション 1271.255 工程変更

(a) 手順。手順は、工程変更ごとに作成・保持する。変更は検定もしくはバリデートをおこない、かかる変更が業務のいかなるところにも悪影響をおよぼすことがないことを確認し、実施するまでにしかるべき知識と経歴のある責任者から認可を受けることとする。

(b) 変更記録。規定工程のいかなる変更も、文書化(変更の根拠、実施日等)する。変更記録には、変更の詳細な内容、影響を受ける資料の同定、認可担当者の署名、認可日、変更有効日等を記載する。認可を受けた変更については、適時に関連スタッフに通達するものとする。

セクション 1271.230 工程妥当性検査

(a) 概要。工程の結果が点検や検定にて十分に検証できない場合、かかる工程は規定手順にそって妥当性評価をおこない、認定を受けるものとする。かかる妥当性評価とその結果(日付、検査認可担当者の署名を含む)を文書化する。

(b) 能書き。ヒト細胞/組織に由来する製品のラベル表示や宣伝用資料における工程関連の能書き(無菌性やウイルス不活性化など)は、バリデーションを受けた工程をその根拠とする。バリデーションは文書化し、かかる資料は企業にて保管し、点検の審査時にすぐに取り出せるようにしておく。

(c) 硬膜。硬膜は、かかる製品の臨床使用までの保管中、海綿状脳症の伝染性低減能のバリデーションを受けた手順にて処理をおこなうこととする。

(d) 手順。規定要件が確実かつ継続的に満たされるべく、バリデーションを受けた工程のモニタリング・管理手順を作成・保持する。

(e) 変更および逸脱。バリデーションを受けた工程に変更、もしくは逸脱があった場合、企業はかかる工程を綿密に調査・評価し、必要な場合、リバリデーションをおこなう。こうした作業は文書化する。

セクション 1271.250 ラベル表示管理

ヒト細胞/組織に由来する製品のラベル表示を管理する手順を作成・保持する。本手順は、適切な製品同定ができ、混合を防ぐ目的にてデザインする。手順には、ラベル表示の精度、読みやすさ、整合性の妥当性検査をふくむものとする。本手順によって、製品ごとの適用ラベル表示要件——セクション 1271.55、1271.65、1271.75、1271.90、1271.290、1271.370 をふくむ——を遵守したラベル表示、および流通対象となった製品ごとのセクション 1271.55 要件ドナー適性判断資料の添付を確実なものとする。

セクション 1271.260 保管

(a) 保管エリアの管理。企業は、ヒト細胞/組織に由来する製品の混合、劣化、汚染、交差汚染、および製品の機能や完全性に有害な影響をおよぼすと考えられる状況を防ぎ、ならびに不適切な流通用搬出を防ぐ目的にて、管理エリアおよび保管ルームを管理するものとする。

(b) 温度。(1) 企業はヒト細胞/組織に由来する製品を適切な温度にて保管し、かかる製品の最長保管期間を超えることがないものとする。

(2) 製造工程の各段階でのヒト細胞/組織に由来する製品の管理許容温度範囲は、製品の機能と完全性を保ち、製品劣化を防ぎ、伝染性物質の増殖を抑制する目的にて規定する。

(3) ヒト細胞/組織に由来する製品の保管温度は記録保管する。温度記録を定期的に調査し、温度が許容範囲を超えていないかを確認する。

(c) 有効期限。必要であれば、ヒト細胞/組織に由来する製品の有効期限を下記事項にもとづいて規定する。

- (1) 製品タイプ、
- (2) 工程手順(保管法を含む)、
- (3) 保管条件、

(4) 梱包。

(d) 是正措置。適切な保管条件が満たされていない場合、是正措置を取り、かかる措置を文書化する。

セクション 1271.265 受領および流通

(a) 概要。下記作業——ヒト細胞/組織に由来する製品の受領、認可/却下、流通、破棄、およびその他の処分——を対象に手順を作成・保持し、かかる作業を文書化する。資料は下記をふくむ。

- (1) ヒト細胞/組織に由来する製品の同定記録、
- (2) 作業およびかかる作業の成果、
- (3) 作業実施日、
- (4) 作業対象となるヒト細胞/組織に由来する製品の数量、
- (5) ヒト細胞/組織に由来する製品の処分(例:受託者の同定)。

P1556

(b) 受領作業。加工、流通、あるいはその他の製造工程の段階におけるヒト細胞/組織に由来する製品の受領、認可、却下を対象に手順を作成・保持する。納入されるヒト細胞/組織に由来する製品のそれぞれの状態(つまり、検疫、ドナースクリーニング/検査、処理)は、受領後すぐに評価同定し、状態に応じた対応をおこなう。納入されるヒト細胞/組織に由来する製品ごとに、規定手順にしたがって、製品の完全性を損なうダメージ、汚染、劣化、その他の徴候がないか点検をおこなう。納入製品の認可/却下は文書化する。

(c) 流通対象。ヒト細胞/組織に由来する製品を流通対象とする際の手順を作成・保持する。本手順(搬出基準をふくむ)は、検疫中の製品、汚染された製品、劣化のある製品、あるいはセクション 1271.65、セクション 1271.90 に規定がないかぎり、CGTP から逸脱して製造された製品、ドナーに適性のないことがわかった製品、あるいはドナー適性判定が終了していない製品が搬出されないようにデザインする。ヒト細胞/組織に由来する製品を流通対象とする前に、企業は、搬出基準が満たされているか検査したうえで文書化し、かかる製品関連のすべての記録を綿密に調査する。ヒト細胞/組織に由来する製品が流通対象として適正であるかどうかの判断は、責任担当者にて文書化し、日付を付ける。

(d) 梱包。梱包および発送容器は、製品の機能および完全性を保証し、ダメージや劣化や汚染、あるいは通常の加工、保管、取扱い、流通時の製品への有害作用を保護するかたちにてデザインされ、妥当性評価後に組立てられているものとする。

(e) 発送条件。ヒト細胞/組織に由来する製品ごとに、搬送時に履行される適切な配送条件を規定する。

(f) 在庫返却。企業に返却されてきた製品の在庫返却が適切であるかどうかを判断する

際の手順を作成・保持する。

セクション 1271.270 記録

(a) 概要。記録は、本サブパートと本パートのサブパート C にて規定の重要性をもつ各段階実施と同時に作成するものとする。本パートの要件としては記録対象作業の記録作成がふくまれており、かかる記録は本セクション要件対象となる。すべての記録は、正確かつ消去不可能であり、判読可能なものとする。かかる記録は、業務実施スタッフや種々の記入日を明記し、実施業務のあらゆる経過データを提供し、特定のヒト細胞/組織に由来する製品記録との関連付けに必要な詳細データを記載しているものとする。記録保全システムは、ヒト細胞/組織に由来する製品のドナーおよびレシピエントの機密性を守るものとする。

(b) 記録管理システム。記録管理システムを作成・保持する。このシステムのもと、製造したヒト細胞/組織に由来する製品の関連記録は、流通対象とするまでに、および必要に応じて製品搬出後、フォローアップ評価・調査の一環にて、製品履歴が簡単に調べられる記録として作成する。ヒト細胞/組織に由来する製品のタイプごとの製造関連記録(手順、規定、ラベル表示、梱包手順、装置記録)も、記録管理システムにて作成・編成する。記録を複数の場所に保管する場合、すべての記録が迅速に確認、認識、検索できるように記録管理システムをデザインする。

(c) その他の記録化要件。手順は、セクション 1271.55 の記録化要件に準拠するかたちにて作成・保持する。セクション 1271.80 とセクション 1271.85 に遵守した伝染病物質の全検査の結果と解釈の記録は、検査を実施した研究所の名称/住所とともに保管する。セクション 1271.75 に遵守した関連伝染病物質の全ドナースクリーニング検査の結果と解釈の記録は、セクション 1271.270 に遵守して記録化する。ドナー適性判断の記録(判定を下した責任者の名前、判定日等)も保管する。ドナーの同定、関連医療記録に関する情報は、セクション 1271.3 (v) 規定通り英語表記とし、他言語で表記されている場合には英語に翻訳し、翻訳資料を同定する翻訳者による認証を添付する。

(d) 保存法。本サブパート要件記録は、電子的に記録化することもでき、オリジナルの紙上の記録、あるいは photocopy やマイクロフィッシュやマイクロフィルムのコピー(この場合、適切な読取り装置と複写機器が簡単に手に届くところにあること)にて保管できる。自動データ処理システムに保管した記録はバックアップする。電子記録と電子署名は、本章のパート 11 の要件対象となる。

(e) 保管期間。すべての記録は作成後 10 年間保管する。しかし、特定のヒト細胞/組織に由来する製品の関連記録は、かかる製品の埋め込み、移植、輸注、移行の実施日から最低 10 年間保管する。あるいは、埋め込み、移植、輸注、移行の実施日が不明の場合、記録は、かかる製品の流通、処分、有効期限のうち、もっとも近い日から最低 10 年間保管する。保管硬膜検体の記録は、かかる検体の適切な処分後 10 年間保管する。企業は、業

務を中止した場合でも、全記録を要件期間保管する措置を制定しておく。

(f) 契約および協定。企業は、あらゆる契約、協定、および製造工程のいずれかの段階に他の企業が参与する他の企業との取決めの記録を保管する。本記録には、契約、協定、取決め対象の企業の名称/住所、および両社契約、協定、取決めの責任者をふくめるものとする。

セクション 1271.290 追跡調査

(a) 概要。ヒト細胞/組織に由来する製品の製造上のいずれかの段階に従事する企業は、本項に遵守してかかる製品の追跡調査をおこなう。

(b) 製品追跡調査法。(1) 企業は、すべてのヒト細胞/組織に由来する製品の追跡調査を可能とする製品追跡調査法を作成・保持する。

(i) ドナーからレシピエント、あるいは最終処分までの追跡調査、

(ii) レシピエントあるいは最終処分からドナーまでの追跡調査。

(2) その代わりとして、ヒト細胞/組織に由来する製品の製造段階のすべてではなく一部に携わる企業は、同一製品製造の他の段階に携わる別の企業が作成し、保持している追跡調査法を用いることができる。ただし、かかる追跡調査法が本項の全要件を満たしているものとする。

P1557

(c) 一意の識別コード。追跡調査法の一環として、企業は、ヒト細胞/組織に由来する製品それぞれに確実に一意の識別コードが割り当てられ、表示していることを確認するものとする。一意の識別コードは英数字であり、製品とドナー、およびかかる製品関連の全記録とを関連付けるものである。自己由来製品、もしくは直接的供与のケースを除いて、かかるコードを追跡調査用に作成するが、個人名や社会保障番号や医療カルテ番号を入れないものとする。企業は、製造工程に携わっている別の企業が割り当てた一意の識別コードを使用することも、独自の新コードを使用することもできる。製品に新コードを割り振った企業は、新コードと旧コードを結びつける手順を作成・保持することとする。

(d) 製品情報。追跡調査法の一環として、企業は、レシピエントに埋め込み、移植、輸注、あるいは移行されたヒト細胞/組織に由来する製品の識別子と種類が、確実にレシピエントの医療カルテ、あるいはその他の患者記録に記録されることを確認し、レシピエントからドナーが追跡調査できるものとする。

(e) レシピエント情報。追跡調査法の一環として、企業は、それぞれのヒト細胞/組織に由来する製品の処分記録を文書化・保管し、ドナーからレシピエント、あるいは最終処分が追跡調査できるようにする。保管する情報は、製品のレシピエント(もしも必要な場合)が迅速に同定できるものとする。

(f) 委託者。ヒト細胞/組織に由来する製品の委託者への流通時、あるいは流通前、企業はかかる委託者に対し、本項要件遵守のため企業が規定履行している追跡調査法を書面にて通達する。製品の委託者への初回流通時、企業は、かかる委託者の追跡調査法への参与、ならびに本項要件遵守のためのあらゆる必要段階を踏むことへの同意書を作成する。

(g) 硬膜ドナーへの特殊要件。硬膜ドナーからの検体は、適切な保管条件下、適切な保管期間、保管するものとし、かかる保管検体にて伝染性海綿状脳症の事実証拠の検査、および必要に応じて、影響のあった硬膜の適切な処分ができるものとする。

セクション 1271. 320 クレーム用ファイル

(a) 概要。企業は、セクション 1271. 3 (ii) の規定通り、あらゆるクレームの迅速な審査、評価、文書化、および適切なクレーム調査ができるように、手順を作成・保持するものとする。

(b) クレーム用ファイル。企業は、入手したクレーム記録をクレーム用ファイルに保管するものとする。かかるクレーム用ファイルは、クレームごとに、かかるクレームの適切な審議や評価に足る情報(クレーム対象のヒト細胞/組織に由来する製品の識別子をふくむ)を含むものとする。クレーム用ファイルは、食品・医薬品局の認可スタッフの要請に応じて審査、複写できるものとする。

(c) クレームの審査および評価。クレームは、かかるクレームがヒト細胞/組織に由来する製品の製品逸脱、あるいは有害反応と結びつけられるかどうかを判断するため、およびセクション 1271. 350 あるいはその他の適用規制にもとづく報告が必要かどうか判断するため、審査・評価をおこなう。FDA への報告を要する事象を示したクレームは、直ちに審査、評価、調査をおこなうものとする。報告を要する事象のないクレームは、調査が必要かどうか判断すべく審査・評価をおこなう。かかる調査としては、クレームと関連性のある製造段階に携わった別の企業へのクレーム照会もふくまれる。調査を実施しない場合、企業は調査を実施しない理由、およびその判断を下した責任者名等を記載した記録を保管する。

4. サブパート E (セクション 1271. 330—セクション 1271. 370) がパート 1271 に付けくわえられ、下記のようにになっている。

サブパート E——セクション 1271. 10 規定の企業追加要件 項

1271. 330 適用範囲

1271. 350 報告作業

1271. 370 ラベル表示および能書き

サブパート E——セクション 1271. 10 規定の企業追加要件

セクション 1271.330 適用範囲

本サブパート規定の条項は、セクション 1271.10 規定のヒト細胞/組織に由来する製品にのみ適用であり、公衆衛生条例 (PHS 法) の 361 項および本パートの規制にてのみ規定されており、またその適用はヒト細胞/組織に由来する製品メーカーに限定されている。セクション 1271.15 にて規定され、条例および/または PHS 法の 351 項にて薬剤、機器、および/または生物学的製剤として規定されているヒト細胞/組織に由来する製品、ならびにかかる製品を製造している企業は、本サブパートの規定の対象とはならない。

セクション 1271.350 報告

(a) 副作用報告。(1) 情報源に関係なく、有害反応関連の情報を入手した企業は、情報を審査し、かかる副作用が報告を要するものであるかどうか判断する。企業は、有害反応が下記の場合、いかなる副作用(伝染病の伝染、製品汚染、製品の機能および完全性の不備をふくむ)の報告もおこなうこととする。

(i) 致命的である場合、

(ii) 生命を脅かす場合、

(iii) 身体機能の永久的障害、あるいは身体構造への永久的ダメージの原因となる場合、

(iv) 医療的または外科的介入を要する場合。

報告は、情報の初回入手から暦日 15 日以内に、本セクションのパラグラフ (a) (4) 記載住所に FDA Form-3500A にて提出する。

(2) 企業は、上記 15 日以内報告の対象となっている有害反応の調査を迅速におこない、新情報入手日から暦日 15 日以内、もしくは FDA 指定日にフォローアップ報告を提出する。追加情報が入手できない場合には、追加情報入手のために取った措置や入手できない理由を説明するフォローアップ報告を求められることもある。

(3) 報告用紙 (FDA-3500A) のコピーは、Center for Biologics Evaluation and Research にて入手できる(住所は本項パラグラフ (a) (4) に記載)。本用紙の追加請求は、Consolidated Forms and Publications Distribution Center (3222 Hubbard Rd., Landover, MD 20785) まで。

(4) 企業は、本パラグラフ記載の報告書を 2 通、Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-210), Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, suite 2000N, Rockville, MD 20852-1448 まで提出するものとする。FDA は、適切な状況にて 2 通提出要件を撤回することができる。

P1558

(b) 製品逸脱の報告。(1) ヒト細胞/組織に由来する製品の製造、あるいは流通にて製品逸脱に気づいた企業は、直ちにかかる製品逸脱が道理上、報告対象の有害反応となる可能

性のあるタイプのものであるかどうか判断し、その場合には、本項のパラグラフ (b) (3) 記載の住所までできるだけ迅速に製品逸脱を報告する。

(2) いずれの報告にも、製品逸脱の詳しい内容、およびかかる製品逸脱に対しておこなっている、あるいは今後実施予定の是正措置にかんする情報(回収等)を記載する。

(3) 製品逸脱報告は、Director, Office of Compliance and Biologics Quality, Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-600), 1401 Rockville Pike, suite 200N, Rockville, MD 20852-1448 まで送付する。

(c) 記録。本項規定の報告および調査は文書化し、記録保管する。

セクション 1271.370 ラベル表示と能書き

(a) ラベル情報と添付資料。(1) 流通対象となったヒト細胞/組織に由来する製品はそれぞれに、明瞭かつ正確なレベル表示を付ける。

(2) 下記情報は製品レベルに表記すること。

(i) かかる製品が搬出基準を満たし、流通対象となると判断した企業の名称と住所、

(ii) 製品タイプの説明、

(iii) 有効期限(もしもある場合)。

(3) 下記情報は製品ラベルもしくは添付文書に表記すること。

(i) 保管温度、

(ii) 警告(適切な場合)、

(iii) 使用指示。

(b) 能書き。(1) ヒト細胞/組織に由来する製品のすべてのラベル表示、広告、宣伝用資料は、明確かつ事実であり、すべての面にてバランスが取れており、不当表示や誤解を招くような表現がないものとする。

(2) ヒト細胞/組織に由来する製品(細胞や組織の再構成、置換、再建、あるいは補足)の治療上もしくは臨床上の転帰にかんするラベル表示や販売促進資料は、セクション 1271.3(d) 規定にて自種用途以外の用途の能書きと考えられており、かかる製品(ラベル表示をふくむ)は PHS 法の 351 項、および/または連邦食品・医薬品・化粧品条例にて規定されている。

5. サブパート F (セクション 1271.390—セクション 1271.440) がパート 1271 に付けかわえられ、下記のようにになっている。

サブパート F—— セクション 1271.10 規定の企業立入り検査および執行項

1271.390 適用範囲

1271.400 立入り検査

1271.420 輸入用ヒト細胞/組織に由来する製品

1271.440 保管、回収、廃棄、製造中止命令

サブパート F——セクション 1271.10 規定の企業立入り検査および執行

セクション 1271.390 適用範囲

本サブパート規定の条項は、セクション 1271.10 規定のヒト細胞/組織に由来する製品にのみ適用であり、公衆衛生条例 (PHS 法) の 361 項および本パートの規制にてのみ規定されており、またその適用はヒト細胞/組織に由来する製品メーカーに限定されている。セクション 1271.15 にて規定され、条例および/または PHS 法の 351 項にて薬剤、機器、および/または生物学的製剤として規定されているヒト細胞/組織に由来する製品、ならびにかかる製品を製造している企業は、本サブパートの規定の対象とはならない。

セクション 1271.400 立入り検査

(a) セクション 1271.10 規定通り、本パート対象となる企業 (契約業務をおこなうあらゆる現場をふくむ) は、食品・医薬品局 (FDA) の認可スタッフに対し、しかるべき時間およびしかるべき方法でのかかる企業への立入り検査を認めるものとし、かかる立入り検査の対象項目は、本パート条項遵守を認可スタッフが判断するのに必要な項目とし、施設、機器、工程、製品、手順、ラベル表示、記録をふくめるが、これらに限定しない。立入り検査は、通知の有無に関係なく実施でき、普通、通常の営業時間のあいだにおこなう。

(b) 立入り検査の頻度は当局の判断とする。

(c) FDA 任命スタッフは、企業への立入り検査時にかかる企業の随行可能なスタッフのなかでも最も責任の重い人物を要請し、FDA スタッフが必要と思う質問をすることができる。

(d) FDA 任命スタッフは、本パートで保管要件となっているあらゆる記録を審査、複写することができ、写真撮影、ビデオ撮影もおこなえる。

(e) ヒト細胞/組織に由来する製品のドナーもしくはレシピエントの名前や明確な同定記録をふくめた記録の一般開示は、本章パート 20 規定の情報開示に関する FDA 手順にしたがっておこなうものとする。

セクション 1271.420 輸入用ヒト細胞/組織に由来する製品

(a) ヒト細胞/組織に由来する製品の輸入の申し出があった場合、輸入記録担当者は、かかる製品が輸入される、もしくは輸入の申し出のある通関港を管轄している食品・医薬品局 (FDA) の区域責任者、もしくはかかる責任者がその管理・執行の代理人として任命した職員に通知をおこなう。

(b) 輸入の申し出のあったヒト細胞/組織に由来する製品は、FDA にて搬出される時点まで、製品の機能および完全性の保持、伝染病の感染防止に必要な条件下にて、無傷のままに保管するものとする。

セクション 1271.440 保管、回収、廃棄、製造中止命令

(a) 当局が、ヒト細胞/組織に由来する製品もしくは企業に本パート規定違反があることを見出した時点で、権限を有する食品・医薬品局 (FDA) 代表者は、下記措置を 1 つ、あるいは複数取ることとする。

(1) かかるヒト細胞/組織に由来する製品を配給した人物に対する、製品の回収、および/または廃棄 (適切な場合) することを指示した命令書の送達、およびかかる製品を所有する人物に対する、販売者による回収、FDA との同意による破棄・処分、あるいはかかる製品の安全性が確認されるまでの時点、かかる製品を差止めることを指示した命令書の送達、

(2) 違反のあるヒト細胞/組織に由来する製品の占有および/または廃棄、

(3) 企業に対する、本パート規則遵守が得られる時点までの、製品製造中止を指示した命令書の送達。

(b) 本項のパラグラフ (a) にもとづいて発行された命令書は、かかる指示のしかるべき理由となる事実を詳細に明記するものとする。

P1559

(c) (1) 本項のパラグラフ (a) (1) にもとづいて発行された命令書は、通常、かかるヒト細胞/組織に由来する製品の回収および/または破棄を、命令書受領日から営業日 5 日以内におこなうことを規定している。本項のパラグラフ (a) (1) にもとづいて発行された命令書の受領後、ヒト細胞/組織に由来する製品を所有する企業は、権限を有する FDA 代表者の監視下、命令書の規定にしたがって製品を回収および/破棄する作業をのぞいては、いかなるかたちでも製品を配給、処分してはならない。

(2) 本項のパラグラフ (c) (1) の代わりとなる、ヒト細胞/組織に由来する製品の適切な処分を保証する取決めは、命令書を受領した人物と権限を有する FDA 職員のあいだにて作成することができる。かかる取決めとしては、ヒト細胞/組織に由来する製品が本パートを遵守したかたちで採取、加工、保管、流通したことを十分に保証する情報 (書面)、およびセクション 1271.65 とセクション 1271.90 をのぞいて、製品の細胞もしくは組織のドナーにドナー適性があると判断されたことを十分に保証する情報 (書面) の FDA 提供がふくまれている。

(d) 本項のパラグラフ (a) (3) にもとづいて発行された命令書は、遵守すべき規定を明記しており、通常、本命令書がカバーする特定業務も明記している。本項のパラグラフ (a)

(3) にもとづいて発行された命令書の受領後、企業は、FDA の権限を有する職員の認可なしに業務を再開することはできない。

(e) 差止め、回収、廃棄、および/または中止の命令書の受領から営業日 5 日以内 (あるいは本項のパラグラフ (a) (2) にもとづく当局によるヒト細胞/組織に由来する製品の

占有から営業日 5 日以内)、命令書の受領者、あるいはかかる製品の前の保有者は、本章のパート 16 にもとづいて事情の審理を要請することができる。廃棄命令は、かかる審理要請の決定まで一時中止となる。

日付：2000年8月29日

Jane E. Henney

食品・医薬品局、理事

Donna E. Shalala

保健・福祉省、事務官

[官報 事務処理番号 01-447, 提出 1-5-01;845 am]

BILLING CODE 4160-01-F



Federal Register

Monday,
January 8, 2001

Part VIII

**Department of
Health and Human
Services**

Food and Drug Administration

**21 CFR Part 1271
Current Good Tissue Practice for
Manufacturers of Human Cellular and
Tissue-Based Products; Inspection and
Enforcement; Proposed Rule**

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES**Food and Drug Administration****21 CFR Part 1271****[Docket No. 97N-484P]****Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products; Inspection and Enforcement****AGENCY:** Food and Drug Administration, HHS.**ACTION:** Proposed rule.

SUMMARY: The Food and Drug Administration (FDA) is proposing new regulations to require manufacturers to follow current good tissue practice, which includes methods used in, and the facilities and controls used for, the manufacture of human cellular and tissue-based products; recordkeeping; and the establishment of a quality program. The agency is also proposing new regulations pertaining to labeling, reporting, inspections, and enforcement that will apply to manufacturers of those human cellular and tissue-based products that the agency is proposing to regulate solely under the authority of the Public Health Service Act (PHS Act) and not as biological drugs or as devices. The agency's actions are intended to improve protection of the public health while permitting significant innovation and keeping regulatory burden to a minimum.

DATES: Submit written comments on the proposed rule by May 8, 2001. Submit written comments on the information collection provisions by February 7, 2001.

ADDRESSES: Submit written comments to the Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. Submit written comments on the information collection provisions to the Office of Information and Regulatory Affairs, OMB, New Executive Office Bldg., 725 17th St. NW., Washington, DC 20503, Attn: Wendy Taylor, Desk Officer for FDA.

FOR FURTHER INFORMATION CONTACT: 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.

SUPPLEMENTARY INFORMATION:**I. Introduction**

FDA is in the process of establishing a comprehensive new system for

regulating human cellular and tissue-based products. In an earlier related rulemaking, the agency proposed to define a human cellular or tissue-based product as a "product containing or consisting of human cells or tissues that is intended for implantation, transplantation, infusion, or transfer into a human recipient * * *

("Suitability Determination for Donors of Human Cellular and Tissue-based Products," proposed rule (64 FR 52696, September 30, 1999), hereinafter "donor-suitability proposed rule"). "Transfer" is a term used with respect to reproductive cells and tissues, and has also been defined in another related proposal ("Establishment Registration and Listing for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-based Products," proposed rule (63 FR 26744 at 26754, May 14, 1998), hereinafter "registration proposed rule").

Examples of human cellular and tissue-based products include cadaveric ligaments, skin, bone, dura mater, heart valves, corneas, blood hematopoietic stem cells, manipulated autologous chondrocytes, and spermatozoa. Certain exclusions from the definition of human cellular and tissue-based products may be applicable and have been discussed in earlier rulemakings (registration proposed rule, 63 FR 26744 at 26748; donor-suitability proposed rule, 64 FR 52696 at 52700).

The regulations now being proposed would require all human cellular and tissue-based products to be manufactured in compliance with current good tissue practice (CGTP). The proposal also contains provisions relating to establishment inspection and enforcement, as well as certain labeling and reporting requirements, which would be applicable to those human cellular and tissue-based products that the agency is proposing to regulate solely under the authority of section 361 of the PHS Act and not as biological drugs or devices.

The agency also requests consultation from the States on any preemption issues raised by the proposed CGTP rule, specifically with regard to: (1) the need for CGTP requirements to prevent communicable disease transmission through human cellular and tissue-based products; (2) alternatives that would limit the scope of such national requirements or otherwise preserve State prerogatives and authority; and (3) any other issues raised by this proposed rule that could affect State laws and authorities.

A. Background

In February 1997, FDA proposed a new, comprehensive approach to the

regulation of human cellular and tissue-based products. The agency announced its regulatory plans in two documents: "Reinventing the Regulation of Human Tissue" and "A Proposed Approach to the Regulation of Cellular and Tissue-based Products" (hereinafter "proposed approach document"). FDA requested written comments on its proposed approach and, on March 17, 1997, held a public meeting to solicit information and views from the interested public (62 FR 9721, March 4, 1997).

Since that time, the agency has published two proposed rules that would implement aspects of the proposed approach. On May 14, 1998, the agency proposed regulations that would create a new, unified system for registering establishments that manufacture human cellular and tissue-based products and for listing their products (registration proposed rule at 63 FR 26744). On September 30, 1999, FDA proposed regulations that would require most cell and tissue donors to be tested and screened for relevant communicable diseases (donor-suitability proposed rule at 64 FR 52696 at 52719).

With the present rulemaking, the agency is completing the set of proposals that would implement the new regulatory scheme. In the proposed approach document, the agency stated that it would require that cells and tissues be handled according to procedures designed to prevent contamination and to preserve tissue function and integrity. Thus, the agency is now proposing to require that establishments that manufacture human cellular or tissue-based products comply with CGTP, which would include, among other things, proper handling, processing, labeling, and recordkeeping procedures. In addition, the proposed regulations would require each establishment to maintain a "quality program" to ensure compliance with CGTP.

The proposed CGTP regulations would be contained in title 21 CFR in new part 1271, along with provisions relating to establishment registration and donor suitability that have been proposed previously. Subpart A of part 1271 would set forth scope and purpose as well as definitions. Subpart B of part 1271 would contain registration procedures. Subpart C of part 1271 would set forth provisions for the screening and testing of donors in order to determine their suitability. Subpart D of part 1271 would contain the provisions on CGTP now being proposed. Subpart E of part 1271 would contain certain labeling and reporting requirements and subpart F of part 1271

would contain the inspection and enforcement provisions applicable to those human cellular and tissue-based products regulated solely under the authority of section 361 of the PHS Act. The agency proposes to revoke part 1270 (21 CFR part 1270), which will be superseded by new part 1271.

B. The Tiered, Risk-Based Regulatory Approach

The proposed approach document set out a tiered regulatory scheme, under which human cellular and tissue-based products would be subject to an appropriate level of regulation based on the degree of risk and the necessity for FDA review. Certain human cellular and tissue-based products (e.g., tissues that are more than minimally manipulated) would be regulated as biological drugs or medical devices under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act) and/or section 351 of the PHS Act (42 U.S.C. 262), and thus would be subject to premarket review procedures, among other requirements. FDA is proposing to regulate other human cellular and tissue-based products solely under the authority of section 361 of the PHS Act (42 U.S.C. 264), which authorizes the agency to issue regulations to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases. (These products are referred to in this document as "361 products.")

The proposed tissue regulations would apply to a wide range of human cells and tissues. To simplify terminology, the proposed regulations refer generally to all human cells and tissues, including reproductive tissue, as "products," and refer to persons who recover, screen, test, process, store, label, package, or distribute human cellular and tissue-based products as "manufacturers." The term "product" is a term of art coined under Section 351 of the PHS Act, i.e., "biological product," while the term "manufacturer" is used in FDA's current regulations that affect biological products, drugs, and devices. However, Section 361 of the PHS Act, which gives FDA the authority to make and enforce regulations to prevent the spread of communicable disease, does not require use of the term "product" to define its scope. The agency has received comments to the first two proposed rules to implement the proposed approach objecting to the use of the terms "product" and "manufacturer" as applied to human cells and tissues. In finalizing these rules, the agency will consider whether alternative terminology to describe the scope of the regulations should be used.

FDA anticipates that determining the regulatory process for certain cellular and tissue-based products may be complicated. To help answer questions about how a particular cellular or tissue-based product will be regulated, the agency developed the Tissue Reference Group (TRG). The TRG is composed of: (1) Three representatives from the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); (2) three representatives from the Center for Devices and Radiological Health (CDRH); (3) the product jurisdictional officer from each Center; and (4) a liaison from the agency's Office of the Chief Mediator and Ombudsman (OCMO), a nonvoting member. Other FDA staff attend the TRG meetings as needed to discuss issues related to products in their area of expertise. The TRG provides a single reference point and makes recommendations to the center directors regarding product jurisdiction of specific tissue.

In addition, FDA recognizes that further public discussion of how the proposed tissue regulations would be applied to certain categories of human cells and tissues may be warranted due to the complexity or sensitivity of the issues. For example, the agency held a public meeting to discuss how proposed definitions for "minimally manipulated" and "homologous use" should be applied to human bone allograft products on August 2, 2000. FDA intends to provide further opportunities for public discussion of how the regulatory approach should be applied to reproductive cells and tissue. FDA anticipates that there may be additional needs for discussion through public meetings, public hearings, or guidance as the agency implements the new regulations. The regulatory categories applicable to human cellular and tissue-based products are discussed in greater detail in the registration and donor-suitability proposed rules (63 FR 26744 at 26746; 64 FR 52696 at 52698).

Under the regulatory scheme being proposed at part 1271, all human cellular and tissue-based products, regardless of the regulatory category in which they belong, would be subject to certain core requirements designed to address concerns common to all such products. (These core requirements will cover registration procedures, donor testing and screening, and CGTP, and will be in subparts B, C, and D of part 1271.) Because of their nature as derivatives of the human body, all human cellular and tissue-based products pose a potential risk of transmitting communicable diseases. Thus, the donor-suitability proposed rule would require that most cell and

tissue donors be tested and screened for evidence of relevant communicable-disease infection. Similarly, the CGTP regulations now being proposed are designed to prevent the introduction, transmission, and spread of communicable diseases. For example, compliance with CGTP would require such precautions as cleaning of facilities and equipment, storage procedures designed to prevent product mix-ups, and controls over processing to prevent product contamination and impairment to function or integrity.

Those human cellular or tissue-based products regulated solely under the authority of section 361 of the PHS Act would be subject only to the requirements contained in part 1271. In contrast, human cellular or tissue-based products regulated as devices or biological drugs would be subject not only to the core requirements contained in subparts B, C, and D of part 1271, but also to other applicable statutory and regulatory requirements.

C. Legal Authority

FDA is proposing to issue these new regulations under the authority of section 361 of the PHS Act. Under section 361 of the PHS Act, FDA may make and enforce regulations necessary to prevent the introduction, transmission, or spread of communicable diseases between the States or from foreign countries into the States. (See sec. 1, Reorg. Plan No. 3 of 1966 at 42 U.S.C. 202 for delegation of section 361 of the PHS Act authority from the Surgeon General to the Secretary, Health and Human Services; see 21 CFR 5.10(a)(4) for delegation from the Secretary to FDA.) Intrastate transactions may also be regulated under section 361 of the PHS Act. (See *Louisiana v. Mathews*, 427 F. Supp. 174, 176 (E.D. La. 1977).)

Certain diseases, such as those caused by the human immunodeficiency virus (HIV) and the hepatitis B and C viruses, may be transmitted through the implantation, transplantation, infusion, or transfer of human cellular or tissue-based products derived from infected donors. The agency has, in an earlier rulemaking, proposed that most cell and tissue donors be screened and tested for these and other relevant communicable diseases (donor-suitability proposed rule, 64 FR 52696 at 52720). However, donor screening and testing, although crucial, are not sufficient to prevent the transmission of disease by human cellular and tissue-based products. Rather, each step in the manufacturing process needs to be controlled. Errors in labeling, mix-ups of testing records, failure to adequately clean work areas,