

動物起源のものだが、ブタのトリプシンのリスクレベルは低いと判定された。「ブタインフルエンザ」、ニパーウイルス脳炎またはレトロウイルス感染が、ブタ細胞伝播による感染が考えられる病原体において、時折報告されている⁵⁸。酵素の精製プロセスが、これらリスクを最小限に抑えるかもしれないが、このことはよく分かっていない。この製品のレメディエーションには、植物由来のトリプシンおよびトリプシン阻害物質などが含まれる可能性がある。コレラ毒素もまた、その名称にもかかわらず、精製度、用量および使用特性(培養培地補助)においてリスクが低いと評価されたが、疾患に感染する可能性は低いものの理論的にその可能性が残っている。したがって、細胞質における環状アデノシン-リン酸レベルの上昇によるコレラ毒性の活性化を再現するイロプロテノールが好ましく、研究に有用である⁵⁹。

HIV、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒトT細胞ウイルス、またはその他の感染性病原体によるヒトドナー材料の汚染は、現在も稀であるが、そのリスクは、これら製品に依然として内在するものである。米国の組織ドナーにおいて推測されるウイルス血症の可能性は、HIVで55,000人に1人、HCVで34,000人に1人、およびヒトT細胞ウイルスでは128,000人に1人と報告されている⁴。これらの個体でHIVウイルス血症が起きることが分かっているものの、HIVに対して免疫が応答するまでの時間は、少なくとも最長で10ヶ月までである⁶⁰。種々の臓器や組織の提供を受けた少なくとも8人の患者(現在、審査の対象となっている研究ではない)が、HCVウイルス検査が陰性であった単一ドナーからHCVに感染したことが分かっており、HCVに感染してからHCV抗体反応が感知可能となる程に進展するまでの間にあることが推測された⁶¹。すべての他家製品には、これらウイルスに感染するリスクがある。TSEに関連する病原体など別の病原体が、精製した下垂体ホルモン⁶²、角膜移植^{2,3}、および輸血によってでも感染しているため、あらゆるヒト他家組織の移植に内在する影響の可能性を考慮しなければならない。ヒト他家製品に関連するリスクを改善するためには、継続的な試験と警戒が必要となるだろう。

単一のガイダンス、規制または成文化したマニュアルには、これらの問題が含まれていない。食品医薬品局ですら、研究者に対する規格、勧告または要求事項の概要を提供する単一文書を有していない。また、最終製品が、規制分類と一致していない場合がある。適切な地方機関による承認および個々の患者の同意の範囲から外れている上記のような製品がもつすべてのアスペクトとソーシングについては、国際レベルで検討する。国内および国際的な管理機関には、従来の製造ガイドラインが散在しており、指定が困難である可能性があるため、より系統的かつ明確なガイダンスが提供されることになるだろう。主要なガイダンス文書を集めたリストを、表3に示す。

これら研究の倫理委員会による承認における矛盾を解消するためには、製品の適合性などヒトおよび動物の細胞に由来する製品の移植の適用におけるリスク評価は、基準となる提案であることが望ましいとする影響に対して、ヘルシンキ宣言に補遺を加えることを提案する。

結論として、生物工学による眼表面組織製品での研究プロトコルは、個人およびより広範な社会に内在する様々なレベルのリスクを有する動物およびヒトのドナーからの材料の使用によって異なる。この技術に関して入手できるガイドラインはないが、製造および臨床のプラクティスの一般コードは、国内および国際的なガイダンス文書と同様、全国レベルで存在する。公表された治験報告では、これら文書に対するリファレンスも、リスクを評価および改善する正式な方法に対するリファレンスも作成されていない。しかしながら、審査したトライアルにおいて、そのすべてに対してでなくとも、上記のような施策がとられる可能性は依然としてある。

科学者、外科医、監督機関、倫理委員会および雑誌編集者のための国際ガイダンスでは、潜在的な健康リスクを国際的に統合した方法により、確実に管理することが必須である。有効的なアプローチは、ヘルシンキ宣言への補遺を介して行われるかもしれないが、健康リスクに対応する薬品の国際的導入の合理化および統合の必要性を支持するハーモナイゼーションに関する国際会議を介して行うのが最適であろう。

提出日: 2006年4月18日; 最終更新日 2006年7月28日; 受理日 2006年8月2日

連絡先: Ivan R. Schwab, MD, Department of Ophthalmology, University of California Davis Medical Center, 4860 Y St, Suite 2400, Sacramento, CA 95871 (irschwab@ucdavis.edu)

資産公開: 報告なし。

財源/支援: この取り組みは、失明防止のための研究、ピアテルズ・ビジョン失明防止基金、オーストラリア赤十字の Bali Appeal および産業計画に関連する戦略技術についての Queensland University から、無制限の特別研究期間の助成金による支援を一部受けた。

スポンサーの役割: スポンサーには、本研究またはデータ収集の設計や実施、管理、分析あるいはデータの解釈において責任がない。スポンサーは、原稿の準備、審査、または承認における職務を有していない。

謝辞: 準備原稿に対して建設的な批評をして下さった John Keltner, MD, Robyn Minchinton, PhD, そして Steven Mercer, MBBS に感謝する。

参考文献

1. Ramarli D, Giri A, Reina S, et al. HIV-1 spreads from lymphocytes to normal human keratinocytes suitable for autologous and allogenic transplantation. *J Invest Dermatol.* 1995;105:644-647.
2. Hammersmith KM, Cohen EJ, Rapuano CJ, et al. Creutzfeldt-Jakob disease following corneal transplantation. *Cornea.* 2004;23:406-408.
3. Duffy P, Wolf J, Collins G, et al. Letter: possible person-to-person transmission of

- Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med.* 1974;290:692-693.
4. Zou S, Dodd RY, Stramer SL, et al. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med.* 2004;351:751-759.
 5. Hultman CS, Brinson GM, Siltharm S, et al. Allogeneic fibroblasts used to grow cultured epidermal autografts persist in vivo and sensitize the graft recipient for accelerated second-set rejection. *J Trauma.* 1996;41:51-58, discussion 58-60.
 6. Todaro GJ, Green H. Quantitative studies of the growth of mouse embryo cells in culture and their development into established lines. *J Cell Biol.* 1963;17:299-313.
 7. Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell.* 1975;6:331-343.
 8. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet.* 1981;1:75-78.
 9. Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol.* 1986;103:49-62.
 10. Pellegrini G, Traverso CE, Franzini AT, et al. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet.* 1997;349:990-993.
 11. Schwab IR. Cultured corneal epithelia for ocular surface disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1999;97:891-986.
 12. Tsai RJ, Li LM, Chen JK. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N Engl J Med.* 2000;343:86-93.
 13. Schwab IR, Reyes M, Isseroff RR. Successful transplantation of bioengineered tissue replacements in patients with ocular surface disease. *Cornea.* 2000;19:421-426.
 14. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology.* 2001;108:1569-1574.

15. Rama P, Bonini S, Lambiase A, et al. Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency. *Transplantation*. 2001;72:1478-1485.
16. Shimazaki J, Aiba M, Goto E, et al. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 2002;109:1285-1290.
17. Grueterich M, Espana EM, Touhami A, et al. Phenotypic study of a case with successful transplantation of ex vivo expanded human limbal epithelium for unilateral total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2002;109:1547-1552.
18. Tseng SCG, Meller D, Anderson DF, et al. Ex vivo preservation and expansion of human limbal epithelial stem cells on amniotic membrane for treating corneal diseases with total limbal stem cell deficiency. In: Sullivan D, ed. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes*. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Publishers;2002:1323-1334.
19. Sangwan VS, Vemuganti GK, Iftekhar G, et al. Use of autologous cultured limbal and conjunctival epithelium in a patient with severe bilateral ocular surface disease induced by acid injury: a case report of unique application. *Cornea*. 2003;22:478-481.
20. Nakamura T, Koizumi N, Tsuzuki M, et al. Successful regrafting of cultivated corneal epithelium using amniotic membrane as a carrier in severe ocular surface disease. *Cornea*. 2003;22:70-71.
21. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al. Successful primary culture and autologous transplantation of corneal limbal epithelial cells from minimal biopsy for unilateral severe ocular surface disease. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:468-471.
22. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1280-1284.
23. Tan DT, Ang LP, Beuerman RW. Reconstruction of the ocular surface by transplantation of a serum-free derived cultivated conjunctival epithelial equivalent. *Transplantation*.

2004;77:1729-1734.

24. Harkin DG, Barnard Z, Gillies P, et al. Analysis of p63 and cytokeratin expression in a cultivated limbal autograft used in the treatment of limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1154-1158.
25. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al. Corneal reconstruction with tissueengineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med.* 2004;351:1187-1196.
26. Ang LP, Tan DT. Autologous cultivated conjunctival transplantation for recurrent viral papillomata. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:136-138.
27. Ang LP, Tan DT, Cajucom-Uy H, et al. Autologous cultivated conjunctival transplantation for pterygium surgery. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:611-619.
28. Sangwan VS, Matalia HP, Vemuganti GK, et al. Early results of penetrating keratoplasty after cultivated limbal epithelium transplantation. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:334-340.
29. Daya SM, Watson A, Sharpe JR, et al. Outcomes and DNA analysis of ex vivo expanded stem cell allograft for ocular surface reconstruction. *Ophthalmology.*2005;112:470-477.
30. Institute of Medicine National Academy of Sciences. *Immunization Safety Review: SV40 Contamination of Polio Vaccine and Cancer.* Washington, DC: National Academy Press; 2002.
31. Scheule AM, Beierlein W, Lorenz H, et al. Repeated anaphylactic reactions to aprotinin in fibrin sealant. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:83-85.
32. Oswald AM, Joly LM, Gury C, et al. Fatal intraoperative anaphylaxis related to aprotinin after local application of fibrin glue. *Anesthesiology.* 2003;99:762-763.
33. Bredehorn T, Eichhorst A, Tullo A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a problem for tissue donation. *Transplant Proc.* 2002;34:2349-2350.
34. Rheinwald JG. Methods for clonal growth and serial cultivation of normal human epidermal

Inherent Risks Associated With Manufacture of Bioengineered Ocular Surface Tissue

keratinocytes and mesothelial cells. In: Baserga R, ed. *Cell Growth and Division: A Practical Approach*. Oxford, England: IRL Press; 1989:81-94.

35. Human Tissue Intended for Transplantation, 21 CFR § 1270 (2005).
36. Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products, 21 CFR § 1271 (2005).
37. General Biological Products Standard, 21 CFR § 610 (2005).
38. Boneva RS, Folks TM, Chapman LE. Infectious disease issues in xenotransplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:1-14.
39. Brewer LA, Lwamba HC, Murtaugh MP, et al. Porcine encephalomyocarditis virus persists in pig myocardium and infects human myocardial cells. *J Virol.* 2001;75:11621-11629.
40. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:9860-9865.
41. Vassilopoulos G, Russell DW. Cell fusion: an alternative to stem cell plasticity and its therapeutic implications. *Curr Opin Genet Dev.* 2003;13:480-485.
42. Rubin H. Degrees and kinds of selection in spontaneous neoplastic transformation: an operational analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:9276-9281.
43. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, et al. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science.* 2000;287:607-614.
44. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis.* 1997;3:95-104.
45. Koralknik IJ, Boeri E, Saxinger WC, et al. Phylogenetic associations of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J Virol.* 1994;68:2693-2707.
46. Gifford R, Tristem M. The evolution, distribution and diversity of endogenous retroviruses. *Virus Genes.* 2003;26:291-315.

Inherent Risks Associated With Manufacture of Bioengineered Ocular Surface Tissue

47. Martin J, Herniou E, Cook J, et al. Human endogenous retrovirus type I-related viruses have an apparently widespread distribution within vertebrates. *J Virol.* 1997;71:437-443.
48. Sheets RL, Pandey R, Jen WC, et al. Recombinant feline leukemia virus genes detected in naturally occurring feline lymphosarcomas. *J Virol.* 1993;67:3118-3125.
49. Gregg MB. Recent outbreaks of lymphocytic choriomeningitis in the United States of America. *Bull World Health Organ.* 1975;52:549-553.
50. Lee HW, Johnson KM. Laboratory-acquired infections with Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 1982;146:645-651.
51. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pantroglodytes*. *Nature.* 1999;397:436-441.
52. Weiss RA. Xenografts and retroviruses. *Science.* 1999;285:1221-1222.
53. Paradis K, Langford G, Long Z, et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue: the XEN 111 Study Group. *Science.* 1999;285:1236-1241.
54. Todaro GJ, Green H, Goldberg BD. Transformation of properties of an established cell line by Sv40 and polyoma virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1964;51:66-73.
55. Tolmach LJ. Growth patterns in x-irradiated HeLa cells. *Ann N Y Acad Sci.* 1961;95:743-757.
56. Pruss A, Kao M, Gohs U, et al. Effect of gamma irradiation on human cortical bone transplants contaminated with enveloped and non-enveloped viruses. *Biologicals.* 2002;30:125-133.
57. Kawamura M, Sawafuji M, Watanabe M, et al. Frequency of transmission of human parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1098-1100.
58. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918

Inherent Risks Associated With Manufacture of Bioengineered Ocular Surface Tissue

- “Spanish” influenza virus. *Science*. 1997;275:1793-1796.**
- 59. Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76:5665-5668.**
- 60. Aiuti F, Ensoli F, Fiorelli V, et al. Silent HIV infection. *Vaccine*. 1993;11:538-541.**
- 61. From the Centers for Disease Control and Prevention: hepatitis C virus transmission from an antibody-negative organ and tissue donor-United States, 2000-2002. *JAMA*. 2003;289:3235-3236.**
- 62. Gibbs CJ Jr, Joy A, Heffner R, et al. Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N Engl J Med*. 1985;313:734-738.**
- 63. Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. *Haemophilia*. 2004;10(suppl 4):64-69.**

委員会指示書 2006/86/EC (2006年10月24日付)

**ヒトの組織および細胞のコード化、プロセッシング、保存、保管および分配でのトレーサビリティ要求事項、重篤な有害反応・有害事象の報告、ならびに一部の技術的要求事項に関する欧州議会および欧州理事会が施行した 2004/23/EC 指示書
(EEA 関連文書)**

欧州共同体委員会は、

欧州共同体設立条約を配慮し、

ヒトの組織および細胞⁽¹⁾の提供、調達、試験、プロセッシング、保存、保管および分配に関する品質ならびに安全の規格、個別項目 8、11(4)、およびその 28(a)、(c)、(g)、(h)において、2004年3月31日付の欧州議会および欧州理事会の指示書である 2004/23/EC を検討する。

それに対して:

- (1) 指示書 2004/23/EC は、ヒトに対する高レベルの医療保護を保証するため、ヒトへの適用を意図するヒトの組織と細胞、およびヒトへの適用を意図する組織および細胞由来製品の提供、調達、試験、プロセッシング、保存、保管および分配に関する品質ならびに安全性の規格を規定する。
- (2) ヒトに適用するためのヒトの組織および細胞による疾患の感染を防止し、それに相当するレベルの品質および安全性を保証するため、指示書 2004/23/EC は、組織を扱う施設での品質システムに関する規格および規定を含むヒトの組織と細胞における明確な各段階の技術的要求事項の制定を要求する。
- (3) 組織を扱う施設および組織を扱う施設での調製プロセスでの認定、指定、承認または認可のシステムは、ヒトに対する高レベルの医療保護を保証するため、指示書 2004/23/EC に従って、加盟国で制定することが望ましい。このシステムに関する技術的要求事項を規定することが必要である。
- (4) 組織を扱う施設に関する認定、指定、承認または認可は、機関と管理、要員、機器と材料、施設/設備、文書化と記録および品質審査を対象とする。認定、指定、承認または認可を受けた組織を扱う施設は、実施する具体的な活動に関する追加要求事項に適合していることが望ましい。

- (5) 組織および細胞のプロセッシング中の大気環境基準は、組織や細胞の汚染のリスクに影響する可能性を持つ主要ファクターである。通常、製造管理および品質管理規則(GMP)に対する欧州指針、附属書1および委員会指示書 2003/94/EC⁽²⁾で定義されるグレードAに相当する粒子数と微生物のコロニー数の大気環境が要求される。しかし、特定の状況におけるグレードAの規格に相当する粒子数と微生物のコロニー数である大気環境に関しては示していない。これらの状況で、選択した環境が、組織および細胞のタイプ、プロセスならびに関与するヒトへの適用に要求される品質や安全性を満たしていることが、明示かつ文書化されていることが望ましい。
- (6) 本指示書の適用範囲には、ヒトの身体に適用するヒト組織および細胞がコード化、プロセッシング、保存、保管および医療機関へ分配される間の品質と安全性が含まれる。ただし、これはヒトに対するこれら組織および細胞の適用(移植手術、灌流、人工授精または胚移植など)の範囲を超えないものとする。委員会指示書 2006/17/EC⁽³⁾で規定するヒト組織および細胞の提供、調達、および試験に関しても、このトレーサビリティおよび重篤な有害反応と有害事象の記録についての指示書の規定に該当する。
- (7) ヒトに適用するための組織および細胞の使用には、レシピエントが疾患に感染するリスクや他の潜在的副作用の可能性がある。これらの影響をモニタし、低減するためには、トレーサビリティに関する明確な要求事項および重篤な有害反応ならびに有害事象を報告する委員会の手順を定めることが望ましい。
- (8) 組織や細胞の品質と安全性に影響し、ヒトの組織および細胞の調達(ドナーの評価および選択を含む)、試験、プロセッシング、保存、保管ならびに分配が要因となる可能性があるドナーやレシピエントで疑われる重篤な有害反応、および組織と細胞の提供から分配までの重篤な有害事象を、遅延することなく所轄官庁に報告するとする。
- (9) 重篤な有害反応は、生体ドナーからの調達中または調達後、もしくはヒトへの適用時または適用後に認められる可能性がある。その後の調査および所轄官庁に対する報告に関しては、組織を扱う関連機関に報告する。所轄官庁への直接的な報告が望まれる場合もまた、調達機関あるいはヒトへの適用に関連する機関からの報告の妨げとならないことが望ましい。本指示書は、条約の要求事項に適合したさらに厳重かつ保護する手段を、管轄内で維持あるいは導入する加盟国の能力を侵害することなく、所轄官庁への報告に必要な最小限のデータを定義するものである。
- (10) 送信費用を最小限に抑え、重複を避け、管理上の効率を増加させるため、近代技術および電子政府ソリューションを、情報の送信および処理に関する業務を行うのに使用する。これ

ら技術は、参照データの管理に適切なシステムを用いた標準交換形式に基づく。

- (11) 組織および細胞の主要な特性と特質に関するトレーサビリティと情報を促すには、単一の欧州規約に含まれる基本データを規定する必要がある。
- (12) 本指示書は、基本的権利を尊重し、特に欧州連合の基本的権利憲章による原則を遵守するものである。
- (13) 本指示書で規定した手段は、指示書 2004/23/EC の第 29 箇条で定めた委員会の見解と一致するものである。

本指示書を承認する:

第 1 箇条 適用範囲

- 1. 本指示書は、次のもののコード化、プロセッシング、保存、保管および分配に適用しなければならない:
 - (a) ヒトへの適用を目的とするヒトの組織および細胞;
および
 - (b) ヒトへの適用を目的とするヒトの組織および細胞に由来する製品で、他の指示書の対象となっていない製品の場合。
- 2. トレーサビリティおよび重篤な有害反応ならびに有害事象の記録に関する本指示書の第 5 ~9 箇条の規定もまた、ヒトの組織および細胞の提供、調達、および試験に適用する。

第2箇条 定義

本指示書の目的として、次の定義が適用される:

- (a) 「生殖細胞」とは、生殖を補助する目的で使用することを意図するすべての組織および細胞を意味する。
- (b) 「パートナー提供」とは、親密な肉体的関係を持っていることを言明する男女間の生殖細胞

の提供を意味する。

- (c) 「品質システム」とは、品質管理を実行する責務、手順、プロセスおよびリソースを定めた組織体制を意味し、直接的あるいは間接的に品質に寄与するすべての活動を含む。
- (d) 「品質管理」とは、品質に関連する機関を指揮および管理する組織的活動を意味する。
- (e) 「標準操作手順書(SOPs)」は、使用する材料および方法、ならびに期待される完成品などの特定のプロセスにおけるステップについて述べた書面の説明書を意味する。
- (f) 「バリデーション」(あるいは機器や環境の場合は「適格性」とは、特定のプロセス、機器の一部、または環境が、その所定の規定や品質特性に一致する製品を常に作製することを高く保証する文書化されたエビデンスを意味する;意図する使用に基づいたその有効性に関して、システムの性能を評価するため、プロセスをバリデートする;
- (g) 「トレーサビリティ」は、プロセッシング、試験および保存による調達からレシピエントへの分配あるいは処分までのあらゆるステップにおいて、組織/細胞を確認し、特定する能力のことを意味する。かつ、ドナーおよび組織を扱う施設、あるいは組織/細胞を入手、プロセッシング、または保管する製造設備、ならびにレシピエントに対して組織/細胞を適用する医療施設/設備で、レシピエントを特定する能力も意味する;トレーサビリティは、これらの組織/細胞と接触することになる製品および材料に関するすべての関連データを確認し、特定する能力も対象範囲とする。
- (h) 「critical(危険な)」は、細胞および組織の品質および/あるいは安全性への影響、または細胞および組織との接触に関する影響が潜在していることを意味する。
- (i) 「調達機関」は、ヒトの組織および細胞を調達し、組織を扱う施設として認定、指定、承認または認可されていない可能性がある医療施設あるいは病院やその他団体の一団を意味する。
- (j) 「ヒトへの適用に関与する機関」は、ヒトの組織および細胞をヒトに適用する医療施設あるいは病院やその他団体の一団を意味する。

第3箇条

組織を扱う施設の認定、指定、承認または認可に関する要求事項

組織を扱う施設は、附属書 I で定める要求事項に適合しなければならない。

第4箇条

組織および細胞の準備プロセスの認定、指定、承認または認可に関する要求事項
組織を扱う施設での調製プロセスは、附属書Ⅱで定める要求事項に適合しなければならない。

第5箇条

重篤な有害反応の報告

1. 加盟国は、次のことを保証しなければならない：
 - (a) 調達機関は、組織や細胞の品質および安全性に影響する可能性がある生体ドナーにおいて、入手した組織および細胞の記録を保管し、すべての重篤な有害反応について、遅延することなく、組織を扱う施設に報告する手順を有する。
 - (b) 組織および細胞のヒトへの適用に関連する機関は、適用した組織や細胞の記録を保管し、組織や細胞の品質および安全性に繋がる可能性がある臨床的応用時および応用後に見られるすべての重篤な有害反応について、遅延することなく組織を扱う施設に報告する手順を有する。
 - (c) ヒトに適用するための組織および細胞を分配する組織を扱う施設は、(b)で述べた重篤な有害反応を機関がどのように報告するかについて、組織および細胞のヒトへの適用に関連する機関に情報を提供する。
2. 加盟国は、組織を扱う施設により次のことが実施されることを保証しなければならない：
 - (a) 段落 1(a)および(b)で述べた疑わしい重篤な有害反応に関するすべての有用な関連情報を、遅延することなく所轄官庁に連絡するための手順を有する。
 - (b) 原因およびその後の結果を分析するため、調査の結果を遅延することなく、所轄官庁に連絡する手段を有する。
3. 加盟国は、次のことを保証しなければならない：
 - (a) 指示書 2004/23/EC の第 17 箇条で責任があるとされる人は、附属書Ⅲのパート A で定める報告を含む情報を、所轄官庁に報告する；
 - (b) 組織を扱う施設は、ヒトに適用するために分配されている他の関連組織および細胞でとられた行動を、所轄官庁に報告する；

- (c) 組織を扱う施設は、少なくとも附属書ⅢのパートBで定めた情報を提供して、調査結果を所轄官庁に報告する。

第6箇条

重篤な有害事象の報告

1. 加盟国は、次のことを保証しなければならない：
 - (a) 調達機関および組織を扱う施設は、記録を保管し、ヒトの組織と細胞の品質および/あるいは安全性に影響する可能性がある調達中に起こるすべての重篤な有害事象について、遅延することなく組織を扱う施設に報告する手順を有する；
 - (b) 組織および細胞のヒトへの適用に関連する機関は、ヒトの組織と細胞の品質および/あるいは安全性に影響する可能性があるすべての重篤な有害事象について、遅延することなく組織を扱う施設に報告する手順を有する；
 - (c) 組織を扱う施設は、組織や細胞の品質および安全性に影響する可能性がある重篤な有害事象を、どのようにヒトへの適用に関連する機関に報告するかについての情報を提供しなければならない；
2. 生殖補助をする場合、すべてのタイプの配偶子または胚の誤認や取り違えは、重篤な有害事象と見なす。すべての要員、調達機関、あるいはヒトに適用する生殖補助関連機関は、調査および所轄官庁への報告に関して、組織を提供する機関に上記事象を報告する。
3. 加盟国は、次のことを保証しなければならない：
 - (a) 段落 1(a)および(b)のとおり、疑わしい重篤な有害事象に関連するすべての有用な情報を、遅延することなく所轄官庁に連絡する手順を有する；
 - (b) 原因およびその後の結果を分析するため、その調査結果を遅延することなく所轄官庁に連絡する手段を有する。
4. 加盟国は、次のことを保証しなければならない：
 - (a) 指示書 2004/23/EC の第 17 箇条で言う責任者は、附属書Ⅳのパート A で述べる報告に含む情報を所轄官庁に報告する。

- (b) 組織を扱う施設は、プロセスにおいて回避できる原因を特定するため、重篤な有害事象を評価する。
- (c) 組織を扱う施設は、所轄官庁に少なくとも附属書IVのパートBで述べる情報を提供し、調査結果を報告する。

第7箇条

年次報告書

1. 加盟国は、年次報告書を翌年の6月30日までに委員会へ提出し、所轄官庁が報告を受けた重篤な有害反応および有害事象を届け出る。委員会は、加盟国の所轄官庁に、受理した報告のサマリーを提出する。所轄官庁は、組織を扱う施設がこの報告を入手できるようにする。
2. データ発信は、附属書VのパートAおよびBで述べるデータ交換形式の仕様に適合し、送信者を特定し、その参照データを管理するために必要なすべての情報を提供する。

第8箇条

所轄官庁間および委員会への情報の伝達

加盟国は、的確な行動を確実にとれるように、重篤な有害反応および有害事象など上記の情報について、各自の所轄官庁が官庁間で相互に連絡し、かつ委員会へ連絡することを保証する。

第9箇条

トレーサビリティ

1. 組織を扱う施設は、入手し分配された細胞/組織を特定および標識する効率的かつ正確な独自のシステムを有する。
2. 組織を扱う施設およびヒトへの適用に関連する機関は、附属書VIのとおり最低でも30年は適当かつ分かり易い記憶媒体でデータを保管する。

第10箇条

ヨーロッパコードシステム

1. ドナーおよびすべての提供されたマテリアルのトレーサビリティを正確に特定し、組織および細胞の主な特性かつ特質に関する情報を提供するため、組織を扱う施設で提供されたすべてのマテリアルに、単一のヨーロッパ特定コードを割り当てる。
2. 段落1は、生殖細胞のパートナー提供に適用しない。

第 11 箇条

トランスポジション

1. 加盟国は、この指示に適合することを要する法規、条例、および管理規定を、遅くとも 2007 年 9 月 1 日までに施行し、直ちにそれら規定の本文、および規定とこの指示書の相関表を委員会に連絡する。

加盟国は、本指示書の第 10 箇条に適合することを要する法規、条例および管理規定を、遅くとも 2008 年 9 月 1 日までに施行する。

加盟国がこれら規定を承認する際は、それら規定には本指示書の参考資料を包含する、あるいは上記の参考資料を機関誌に添付する。加盟国は、上記参考資料をどのように作成するか決定する。

2. 加盟国は、この指示書で対照とする分野において承認する国内法令の主要規定本文を委員会に連絡する。

第 12 箇条

効力発生

本指示書は、欧州連合の官報における公布の 20 日後に効力を発生する。

第 13 箇条

送付先

本指示書は、加盟国へ送付される。

2006 年 10 月 24 日、ブルッセルにて。

委員会会員 Markos KYPRIANOU

附属書 I

第3箇条で述べた組織を扱う施設の認定、指定、承認または認可に関する要求事項

A. 組織化および管理

1. 指示書 2004/23/EC の第 17 箇条のとおり、資格および責任がある者を責任者として任命しなければならない。
2. 組織を扱う施設は、認定/指定/承認/認可活動を模索する活動に適切な組織体制および運用手順を持たなくてはならず、それには説明責任および報告書関係を明示する組織表がなくてはならない。
3. 組織を扱う各施設は、ドナー選択、適用した組織および細胞の臨床転帰のレビュー、あるいは臨床的ユーザーとの適切な相互関係などの施設の医療活動について助言や監督をする所定の登録医師と連絡をとる手段を有していなくてはならない。
4. 本指示書で定める規格に従った認定/指定/承認/認可を模索する活動に適用した書面の品質管理システムがなくてはならない。
5. バイオマテリアルの使用および取扱に内在するリスクは、組織および細胞で意図した目的に適切な品質および安全性を維持しながら、確実に特定し、最小限に抑えなければならない。そのリスクには、特に組織を扱う施設の特異的な手順、環境、職員の健康状態に関連する事項が含まれる。
6. 組織を扱う施設と第三者間でなされる協約は、指示書 2004/23/EC の第 24 箇条に適合しなければならない。第三者協約は、要求される作業明細書に一致するプロトコルに加えて、その関係および責任に関する項目を規定しなければならない。
7. 組織および/あるいは細胞が、リリースおよび分配での安全性と品質に関する適切な規定に一致しているかを承認する責任者が監督している適切な書面のシステムがなくてはならない。
8. 活動を終了する場合、指示 2004/23/EC の項目 21(5)に従って、終了した協約および承認済の手順には、細胞と組織の品質ならびに安全に関するデータおよびマテリアルのトレーサビリティを含む。
9. 認定/指定/承認/認可を模索する活動のすべての段階で、各単位の組織あるいは細胞を

確実に特定する適切な書面のシステムがなくてはならない。

B. 要員

1. 組織を扱う施設の対応可能な要員の人数は十分であり、その要員は行う職務に適任でなくてはならない。要員の資格は、品質システムで定めた適当な間隔で評価されなければならない。
2. すべての要員は、明確に文書化された最新の職務記述書を有していなければならない。その職務、責務および説明責任は、明確に文書化され、理解されるものでなければならない。
3. 要員は、初歩的/基礎的なトレーニング、および手順の変更、科学的知識の進歩、ならびに関連する専門的能力の開発に適当な機会がある場合は、必要に応じて最新のトレーニングを受けなければならない。トレーニングプログラムでは、各要員が次のことを確実にしていることが記録されていなければならない。
 - (a) 指定された職務に対する要員の能力における適性を明示すること。
 - (b) 科学的/技術的プロセスおよび指定された職務に関連する原則に対する適切な知識および理解をもつこと；
 - (c) 要員が働く施設の組織体系、品質システムおよび保健・安全規則を理解していること。
 - (d) 要員の職務の広範囲に亘る倫理的、法的、および規制の背景について、適切に報告すること。

C. 機器およびマテリアル

1. すべての機器およびマテリアルは、その意図する目的に適合するように設計および保守され、レシピエントおよび/あるいは職員に対するあらゆるハザードを最小限に抑えなければならない。
2. すべての重要な機器および技術的装置は、製造業者の説明書に従って、特定、バリデーション、定期検査、および予防的な保守がされなければならない。機器あるいは装置が、重要なプロセッシングや保存パラメータ(温度、圧力、粒子数、微生物汚染レベルなど)に影響する場合、それらを特定し、必要に応じて、異常や不具合を感知し、常に重要なパラメータが許容可能な制限内で確実に維持されるように、適当なモニタリング、警報、アラーム、お

よび是正処置の対象としなければならない。重要な計測機能を有するすべての機器は、可能であれば、追跡可能な規格に対して較正しなければならない。

3. 新品の機器および修理した機器は、設置時に試験しなければならず、かつ使用前に妥当性を確認しなければならない。試験結果は、書面で記録しなければならない。
4. すべての重要機器の保守、サービス、洗浄、消毒、衛生処理を定期的に行い、適宜記録しなければならない。
5. 異常時や故障時にとるべき行動について詳述する重要機器の各部分の操作に関する手順は、有用でなければならない。
6. 模索される認定/指定/承認/認可での活動手順では、すべての重要な材料および試薬に関する規定を詳述しなければならない。特に、添加剤(溶液など)および包装材料に関する規定を定義しなければならない。重要な試薬および材料は、文書化された要求事項および規定、かつ該当する場合は、医用機器⁽¹⁾に関する 1993 年 6 月 14 日付の理事会指示書 93/42/EEC および in vitro の医用診断機器⁽²⁾に関する 1998 年 10 月 27 日付の欧州議会ならびに理事会欧州議会の指示書 98/79/EC の要求事項に適合しなければならない。

D. 設備/建物

1. 組織を扱う施設は、本指示書で定める規格に従って、模索される認定/指定/承認/認可での活動を実行するために適した設備を有していなければならない。
2. これらの活動に、環境に暴露された状態での組織および細胞のプロセッシングが含まれる場合は、提供を受ける際の二次感染などの汚染のリスクを最小限に抑えるため、大気環境の質や清浄度を定めた環境で活動しなければならない。これら手段の有効性を、バリデーションおよびモニタしなければならない。
3. ポイント4以外に規定がなく、組織または細胞が、その後に微生物不活化プロセスがないプロセッシングを行う環境に暴露される場合、製造管理および品質管理規則(GMP)の附属書 11に対する最新の欧州指針および指示書 2003/94/EC で定義するグレード A に相当する粒子数および微生物のコロニー数の大気環境が、粒子および微生物の数に関して、少なくとも GMP のグレード D に相当する組織/細胞のプロセッシングに適当なバックグラウンド環境で要求される。

4. 次の場合のポイント3で規定する環境は、あまり厳密でなくてもよい:
 - (a) バリデートされた微生物の不活化あるいはターミナル滅菌処理が適用された場合。
 - (b) あるいは、グレード A の環境における暴露が、関与する組織や細胞に必要な特性に有害な影響を与えることが明らかとなった場合;
 - (c) あるいは、レシピエントに対する組織もしくは細胞の適用様式および適用経路の方が、細胞や組織の移植よりも細菌や真菌に感染するリスクが明らかに低い場合;
 - (d) あるいは、グレード A の環境で必要なプロセスが技術的に不可能な場合(例えば、グレード A に完全に準拠していないプロセッシングエリアにおける特異的機器に関する要求事項によるためなど)。
5. ポイント 4(a)、(b)、(c)、および(d)においては、環境について規定しなければならない。少なくとも意図する目的、適用様式、およびレシピエントの免疫状態を考慮して、選択した環境が必要な品質および安全性を確保していることを証明かつ記録しなければならない。組織を扱う施設の各関連部署では、書面による衛生および更衣に関する指導に加えて、身体を保護する適当な衣服と機器および衛生状態が提供されなければならない。
6. 模索される認定/指定/承認/認可に関する活動が、組織および細胞の保管に関与している場合は、温度、湿度、あるいは大気環境などの関連パラメータを含む必要な組織および細胞の特性を維持するのに必要な保管条件を規定しなければならない。
7. 規定した保管条件に適合していることを立証するため、重要なパラメータ(温度、湿度、空気質など)を制御、モニタ、および記録しなければならない。
8. 保管設備は、取り違えおよび二次汚染を回避するため、リリース/隔離する前にリリースや廃棄をされた細胞や組織から確実に分離され、識別された組織および細胞の提供を受けなければならない。特別な基準に適合した状態で採集された特定の組織および細胞を保管するため、物理的に離れたエリア、保管装置、または装置内での完全な隔離を、隔離ならびにリリースのいずれのための保管場所で割り当てなければならない。
9. 組織を扱う施設は、制御されたアクセス、洗浄、保守、および廃棄物処理、ならびに緊急事態での再提供に関する書面の方策および手順を有していなければならない。