

翻 訳

**産業界のためのガイダンス**  
**ヒトの細胞，組織，および**  
**細胞・組織製剤（HCT/P）に関する規制**  
**小規模事業所の準拠ガイド<sup>\*1</sup>**

**Guidance for Industry**  
**Regulation of Human Cells, Tissues, and**  
**Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)**  
**Small Entity Compliance Guide**

**米国保健福祉省**  
**食品医薬品局（FDA）**  
**生物製剤評価研究センター（CBER）**

**2007年8月**

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration (FDA)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

August 2007

訳 西川 昭子<sup>1)</sup> 村山 敏典<sup>2)</sup> 前川 平<sup>3)</sup>

---

1) 助先端医療振興財団臨床研究情報センター研究事業 2) 京都大学医学部附属病院探索医療臨床部  
3) 京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター

<sup>\*1</sup> 本翻訳は、FDAのウェブページに公開された全文を訳出したものであり、翻訳掲載についてFDAの許諾を必要としないものである。

# 産業界のためのガイダンス

## ヒトの細胞、組織、および 細胞・組織製剤（HCT/P）に関する規制 小規模事業所の準拠ガイド

**本ガイダンスは、直ちに施行される。**

FDAは、21 CFR 10.115 (g) (4) (i) に従って本ガイダンスを公布し直ちに施行する。Division of Dockets Management (HFA-305), 食品医薬品局, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852に対していつでも本ガイダンスに関する文書によるコメントを提出すること。電子文書は<http://www.fda.gov/dockets/ecomments>に提出すること。提出の際には、すべてのコメントに本ガイダンスの表題をつける必要がある。

本ガイダンスの追加コピーはOffice of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, または1-800-835-4709か301-827-1800に電話するか, <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>にアクセスすることによって得られる。

本ガイダンスの内容に関する質問があれば, 1-800-835-4709または301-827-1800に電話して, the Office of Communication, Training and Manufactures Assistanceまで連絡されたい。

米国保健福祉省  
食品医薬品局 (FDA)  
生物製剤評価研究センター (CBER)  
2007年8月

## 目 次

I. 序 .....	186
II. 背景 .....	186
III. 質問およびその回答 .....	188
A. 一般的な質問 .....	188
B. 登録と記載 .....	189
C. ドナーの適格性 .....	192
D. CURRENT GOOD TISSUE PRACTICE (CGTP) .....	193
E. 21 CFR 1271.10で説明される事業所のFDA 査察および執行 .....	194

## 拘束力のない勧告を含む

# 産業界のためのガイダンス

## ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤（HCT/P）に関する規制 小規模事業所の準拠ガイド

本ガイダンスは、このトピックに関する現在の食品医薬品局（FDA）の考えを表している。これは、いかなる人に対しても、または、関しても、いかなる権限も生じさせることはないし、または与えることもなく、FDAまたは一般市民を拘束するようなこともない。本ガイダンスに代わるアプローチが適用される法令と規制の要求事項を満たす場合には、そのアプローチが使用される可能性がある。代替的アプローチの議論が必要な場合、本ガイダンスの遂行に責任があるFDAの職員に連絡されたい。適当なFDAスタッフがつかまらない場合は、本ガイダンスのTitleページに記載されている電話番号に連絡されたい。

### I. 序

食品医薬品局（FDA）は、Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act（公法104-121）第212条に従って、本ガイダンスを用意した。本ガイダンスは、ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤（HCT/P）を製造する小規模事業所が、連邦規則集第21編の第1271部（21 CFR Part 1271）に示されているHCT/Pに関する包括的な規制の枠組みに関する理解を深め準拠とする助けとなるよう意図されている。Title 21 CFR 1271.3は、21 CFR Part 1271で使用される重要な用語の定義を提供している。

以前にFDAは、21 CFR Part 1271の規制に関して質問とその回答を発表した。21 CFR Part 1271に関係する他のガイダンスや規則の制定とともに、これらの質問とその回答は、<http://www.fda.gov/cber/tissue/docs.htm>で確認ができ、本ガイダンスでは扱われない。

本ガイダンスを含めたFDAのガイダンス文書は、法的に強制できるような実施責任を規定するものではない。その代わり、特定の規定、または法的要求事項が引用されない限り、ガイダンスはあるトピックに関する現在の当局の考えについて説明するもので、単に勧告としてのみ見なされるべきである。当局のガイダンス中の*should*という言葉の使用は、何かが提案されている、または勧告されていると言う意味であって、必須であるという意味ではない。

### II. 背景

歴史的には、ヒトの細胞・組織製剤（現在は、ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤またはHCT/Pと呼ばれている）の規制に対するアプローチは非常に断片化されたものであった。1997年に、FDAはHCT/Pの規制に新たなアプローチを提案した。<sup>1</sup> このアプローチにより、21 CFR Part 1271でHCT/Pのための包括的な規制プログラム

<sup>1</sup> 1997年3月4日の62 FR 9721.

が制定されるであろう。FDAが提案した段階的でリスクに基づくアプローチに従って、公衆衛生法（合衆国法典第42編第264章）の新たな規制と第361条の下でのみ規制されるHCT/Pもあれば、公衆衛生法（合衆国法典第42編第262章）第351条および／または連邦食品・医薬品・化粧品法（以下、法令という）の下で医薬品、医療機器、および／または生物製剤として規制されるものもあるであろう。FDAは提案されたアプローチに関して文書によるコメントを要請し、1997年3月17日に公開の集会を開いている。<sup>2</sup>

FDAは、提案されたアプローチを実行するべく、以下で概説される3つの最終規則と2つの暫定的な最終規則を発表した。

1. 「ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤。事業所の登録および記載」（登録の最終規則）(66 FR 5447, 2001年1月19日)。これらの規定は、以下の通りである。

- 21 CFR Part 1271のSubpart A（定義と同様に、21 CFR Part 1271の範囲および目的に関係する一般的な規定）、21 CFR Part 1271のSubpart B（登録および記載手順）について詳しく記述している。
- 以下の2段階で発効となった。
  - 2001年4月4日が最初の発効日。製品が、公衆衛生法の第361条および21 CFR Part 1270の規制の下で既に規制されている事業所に適用される。
  - 2003年1月21日が2番目の発効日。生物製剤、医薬品、または医療機器、末梢血と臍帯血からの造血幹細胞、および生殖細胞と組織として現在規制されているHCT/Pを製造している事業所に適用される。しかしながら、FDAは2番目の発効日を2004年1月21日まで遅らせている。<sup>3</sup>

2. 「ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤。事業所の登録および記載」（暫定的な最終規則）(69 FR 3823, 2004年1月27日)。

- 21 CFR Part 1271のすべての規則の制定が完成するまで、HCT/Pの定義の範囲からヒト硬膜とヒトの心臓弁同種移植を除外
- 発効日－2004年1月23日（準拠日－2004年3月29日）

3. 「ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤のドナーの適格性判断」（ドナーの適格性の最終規則）(2004年5月25日の69 FR 29786)。

- 21 CFR Part 1271 Subpart C（ドナーの適格性判断のためのスクリーニングおよび検査に対する規定）について詳しく説明する。
- 発効日－2005年5月25日。

4. 「ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤事業所のためのCGTP、検査および実施」（CGTPの最終規則）(2004年11月24日の69 FR 68612)。

- 21 CFR Part 1271 Subpart D（CGTPの要求事項）、Subpart E（21 CFR 1271.10で記述されている事業所に対する追加的な要求事項）、およびSubpart F（21 CFR 1271.10で記述されている事業所に対する査察および執行に関する規定）、
- 発効日－2005年5月25日。
- この時点で、Subpart D（いくつかの例外を伴う）およびEは、生殖HCT/Pに適用されることはない。

5. 「ヒトの細胞、組織、および細胞・組織製剤。ドナースクリーニングと検査、および関連したラベル添付」（暫定的な最終規則）(2005年5月25日の70 FR29949)。

- HCT/Pドナーのスクリーニングと検査および関連したラベル添付に関する改訂され

<sup>2</sup> 注1と同じ。

<sup>3</sup> 2003年1月21日の68 FR 2689。

た特定の規制。

- 発効日－2005年5月25日。

2007年6月19日(72 FR 33667)にFDAは、2005年5月25日の暫定的な最終規則の規定を変更する事なく最終規則として採用している。

FDAは伝染病の侵入、伝播および蔓延を予防することによって、これらの規制がHCT/Pの安全性を増加させ、安全性における公的な信頼を増加させるだろうと考えている。当局の活動は規制の負荷を最小にするのと同時に、公衆衛生の擁護の改善が意図されており、こうした動きが今度は顕著な革新を奨励することにつながるであろう。

### Ⅲ. 質問およびその回答

#### A. 一般的な質問

#### 1. 事業所はどこで、HCT/Pがどう規制されるかを決定する評価基準を確認することができるか。

Title 21 CFR 1271.10 (a) により、HCT/Pを規制するFDAの段階的でリスクに基づくアプローチの基礎を形成する基準が設定される。これらの基準のすべてを満たすHCT/Pは、公衆衛生法の第361条の下での規制および21 CFR Part 1271の規制のみに制約される(このカテゴリーに該当するHCT/Pは、「361HCT/P」と呼ばれる)。市販前承認は必須ではない。

HCT/Pが361HCT/Pとしてのみの規制に対して、21 CFR 1271.10 (a) の基準を満たさず、その事業所が21 CFR 1271.15に記載されている例外のいずれに対しても当てはまらない場合、HCT/Pは医薬品、医療機器、および/または生物製剤として規制される(21 CFR 1271.20)。これらのHCT/Pは、公衆衛生法の第351条および/または法令、およびCFRのTitle 21において適用される規制の制約を受ける。<sup>4</sup>

#### 2. HCT/Pと考えられる医薬品、医療機器または生物製剤を製造する事業所にとって、21 CFR Part 1271の要求事項が21 CFR Part 210, 211, または820における要求事項と矛盾する場合、事業所はどのようにしなければならないか。

21 CFR Part 1271 における規制が21 CFR Part 210, 211, または820の規制と矛盾する場合、その事業所は、一般的な要求事項よりもむしろその製品により特異的に適合する要求事項に従わなければならない(21 CFR 1271.150 (d))。

#### 3. 21 CFR 1271.10 (a) の基準を満たす361 HCT/Pに関する例には、どんなものがあるか。

- 単独で使用される羊膜、または追加された細胞のない羊膜
- 骨
- 軟骨
- 角膜
- 筋膜
- 靭帯
- 心膜
- 末梢血または臍帯血幹細胞(自家使用、または一等親または二等親血縁者における使用に対する)
- 強膜
- 皮膚
- 腱
- 人工血管
- 心臓弁
- 硬膜
- 生殖細胞および組織(例えば、精液、卵母細胞、胚)

上記のものはすべて最小限度の操作を受け、同種の使用のみに意図されており、いくつかの例外をのぞき別の製品と併用されることはない。

<sup>4</sup> 適用可能な規制は21 CFR 207.20 (f)、210.1 (c)、210.2、211.1 (b)、807.20 (d)、および820.1 (a) を含むが、これらに限定されているわけではない。またこれらは、事業所に21 CFR Part 1271, Subpart B, C, およびDの手順に従うことを求めている。

#### 4. 2005年5月25日以前に回収されたHCT/Pに 関しては、21 CFR Part 1271のどのsubpart が適用されるか。

2005年5月25日以前に回収されたすべてのHCT/Pは、適宜、21 CFR Part 1271 Subpart A (一般的規定)、およびSubpart B (登録と記載のための手順) の特定の規制の制約を受ける。さらに、該当するHCT/Pは21 CFR Part 1270の規制の制約を受ける。21 CFR Part 1271 Subpart C からFにおける規制は、2005年5月25日以前に回収されたHCT/Pには適用されない。

#### 5. 2005年5月25日以降に回収されたHCT/Pに 関しては、21 CFR Part 1271のどのsubpart が適用されるか。

361HCT/Pに関しては、21 CFR Part 1271のsubpartは以下の通り適用される：

- Subpart AからCまでは、361HCT/Pすべてに適用される。
- Subpart Dは、361HCT/Pすべてに適用される21 CFR 1271.150 (c) と1271.155を除いて、非生殖361 HCT/Pのみに適用される。
- Subpart Eは、非生殖361 HCT/Pのみに適用される。
- Subpart Fは、361HCT/Pすべてに適用される。

医薬品、医療機器、および／または生物製剤として規制されるHCT/Pに関しては、21 CFR Part 1271のsubpartは以下の通り適用される：

- Subpart AからDまでは、該当するHCT/Pすべてに適用される。
- Subpart EとFは、適用外である。

## B. 登録と記載

### 1. どういう事業所が、HCT/Pを登録し記載することが必須になっているか。

361HCT/Pを製造するすべての事業所は、FDA生物製剤評価センター (CBER) に、その事業所のHCT/Pを登録し記載しなければならない (21 CFR 1271.1 (b) (1), 21 CFR 1271.10 (b)と1271.21を参照されたい)。さらに、公衆衛生法第351条および／または法令の下で医薬品、医療機器、および／または生物製剤として規制されるHCT/Pを製造するすべての事業所は、CBERにHCT/Pを登録し記載しなければならない (21 CFR 1271.1 (b) (2))。<sup>5</sup>

FDAは、製品が承認されるまで、または市販前届出が通るまでは、研究新薬申請 (IND) (21 CFR Part 312) または治験用医療機器に対する適用免除 (IDE) (21 CFR Part 812) の下で、医薬品および医療機器を製造する事業所に、CBERにHCT/Pを登録し記載することを要求しない。したがって、INDまたはIDEの下で現在HCT/Pを製造するのみの事業所は、試験段階のHCT/Pが生物学的製剤許可申請 (BLA)、新薬申請 (NDA)、または市販前承認申請 (PMA) を通じて承認されるまで、または市販前届出の提出が通るまで、その事業所のHCT/Pを登録し記載する必要はない (510 (k))。

### 2. 新しい事業所は、いつその事業所のHCT/Pを登録し記載しなければならないか。

新しい事業所は、操業開始後5日以内にそのHCT/Pを登録し記載しなければならない (21 CFR 1271.21 (a))。その事業所はまた、登録と記載の更新および／または変更に関し責任を持ち、登録関連の通信すべてに関する問合わせ窓口業務を行

<sup>5</sup> 具体的に言うと21 CFR 1271.1 (b) (2) は、事業所が公衆衛生法第351条および／または法令の下で医薬品、医療機器、および／または生物製剤として規制されているHCT/Pを製造する場合、21 CFR 207.20 (f) および807.20 (d) では21 CFR Part 1271, Subpart Bの手順に従って、該当する事業所にCBERにHCT/Pを登録し記載することを求めている、と述べている。



う報告担当者 Reporting Official を任命する必要がある。

### 3. どういう事業所が、HCT/P登録および記載から免除されているか。

事業所が 21 CFR 1271.15 に記載されている例外のいずれかに当てはまる場合、その事業所は CBER に事業所の HCT/P を登録し記載する必要はない。

### 4. 事業所は最初の登録後、他に何を必要があるか。

事業所は毎年12月にその事業所の登録を更新し、変更があった6ヶ月以内にHCT/P記載の変更を提出しなければならない (21 CFR 1271.21)。また、たとえ事業所のHCT/Pの記載に対する変更または更新がなくても、事業所は毎年一回は登録を行わなければならない。この情報は変更と更新をコンピュータで行うのに必要であるため、われわれは、事業所がフィールド事業所識別番号 (FEI#) および登録の発効日を含むファイルに、記録を残すことを推奨する。事業所の所有権または場所が変更になる場合、その事業所は変更があった5日以内に修正された登録フォームを提出しなければならない (21 CFR 1271.26)。FDAは現在、毎年登録に関して、11月のForm FDA 3356に記載されている報告担当者に通知を行っている。

### 5. 事業所が登録を行っていない、または毎年の登録を提出することを忘れた場合はどうなるか。

事業所は、規制に違反しているという状態である。

### 6. 事業所は、FDAに公式に登録される時期をどのようにして知ることか。

FDAはForm FDA 3356 (登録フォーム) を受

け取ると直ちに、事業所が登録され21 CFR Part 1271の要求事項を遵守していると見なす。FDAは事業所の登録フォームを処理した後、認証されたフォームを報告担当者へ送ることになっているが、それには登録番号 (FEI#) が含まれる。事業所が既に21 CFR Part 207, 607, または807の下で登録を行っている場合には、その事業所は同じFEI#を保有することになる。

事業所が「登録済」状況を裏付ける認証フォームをまだ受け取っておらず、「登録前」状況にあるかを知る必要がある場合には、その事業所は、tissuereg@fda.hhs.govでFDAに連絡する、またはPublic Query Application (<http://www.fda.gov/cber/tissue/tissregdata.htm>) にアクセスすることができる。その状況は、FEI#が発生した時に「登録済」に変更されるであろう。事業所はまた、Public Query Applicationを使用してFDAに登録されている他の事業所のリストにアクセスすることができる。

事業所が「登録済」から「停止中」へ登録フォームを更新する場合、FDAはそのフォームを受け取ると直ちに、その状況が変更したと考える。

### 7. HCT/Pにどのように登録し記載するかに関して、事業所はどこでより詳しい情報を得ることができるか。

- <http://www.fda.gov/cber/tissue/tisreg.htm> は、事業所の登録フォーム (Form FDA 3356) へのアクセス、そのフォーム (紙媒体と電子媒体) を完成させる手引き、および Electronic Human Cell and Tissue Establishment Registration (eHCTERS) についての他の情報を提供している。
- <http://www.fda.gov/cber/tissue/tisregcontact.htm> は、CBER Tissue Establishment Registration Coordinator に関する問い合わせ窓口情報を提供している。



8. 個人または会社は、ドナーから血液サンプルを採取し、検査のため登録された事業所（例えば、独立した研究機関または回収事業所）にそのサンプルを送るのみの場合には、登録を行わなければならないか。

否。個人または会社は、ドナーから血液サンプルを採取し、その血液サンプルを登録された検査機関または登録された回収事業所に送るのみの場合には、当該個人または会社は登録を行う必要はない。血液サンプルを採取することは、製造の一部であるとは考えられていない。

9. 事業所（研究機関）は、HCT/P培養検体において既に検出された微生物のスペシエーション（種分化）を行うのみの場合には、登録を行わなければならないか。

諾。定義上、製造は処理を含んでおり、処理は微生物に関する検査を含んでいる（21 CFR 1271.3 (e) および (ff)）。一般に微生物に関する検査は、サンプルに存在している微生物を抽出し培養し同定すること（スペシエーション）を含む。FDAはHCT/Pが処理および／または配布の可能性があるかどうかの決定を含めて、HCT/P製造業者が多くの方法でこの情報を使用するということを認識している。事業所（研究機関）が微生物のスペシエーションを行うのみの場合にも、事業所（研究機関）は処理段階を行うものとして登録を行わなければならない（21 CFR 1271.1 (b)）。

10. 事業所がもはやHCT/Pを製造しない場合には、登録を取り消す過程はどのようになっているか。

Form FDA 3356に記載されている報告担当者には、Form FDA 3356（紙媒体か電子媒体）の2番目の欄に「停止中」と記して、改訂したFormを提出し、登録を停止する。

11. 1つ以上の型のHCT/P（例えば、造血幹細胞／前駆細胞、生殖細胞）を製造、および／または異なる製造機能（例えば、回収、処理、ドナー検査）を実行する病院は、複数の登録を行わなければならないか。

一般的には、個々の事業所が異なった企業体の傘下でない場合、事業所の物理的な所在地に応じてHCT/P型および／または機能のどのような組み合わせに対しても、登録番号（FEI#）は1つだけ付与されることになっている。事業所というのは、HCT/Pの製造に従事している1つの通常の物理的な所在地で、1つの管理体制の下で事業を行っている所のことである（21 CFR 1271.3 (b)）。1つの通常の物理的な所在地とは、事業所の活動が同じ企業に密接に関連していて、同じ所の管理指揮下で同時に検査を受けることができる場合、合理的には近接している範囲内の別の建物を含むと解釈されうる。例えば病院の管理者は、同じ管理下で複数の研究機関に関して1つの登録を促進する場合がある。一方、われわれは、両方が同じ施設または同じアドレスを使用している場合でも、管理が異なる別々の法人である2つ以上の企業に関しては、登録を別々に行うことを推奨する。<sup>6</sup>

12. HCT/Pの移植を行う前に自家HCT/Pを外科的に切除し一時的に保存している病院は、該当するHCT/Pを登録し記載しなければならないか。

否。FDAは、たとえ保存時間および将来的な置換手術が何日も先のことになる可能性が考えられるとしても、これを同じ外科手術であると考え。したがって、これに該当する病院は、HCT/Pにどのような追加的な製造に関する作業も施さない限り、21 CFR 1271.15 (b) に記載されている免除に相当するであろう。

<sup>6</sup> [http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/fmd/fmd130.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/fmd/fmd130.html)を参照されたい。

**13. 該当するHCT/Pを受け取り、保存し、定期的に他の病院と共有する病院は、そのHCT/Pを登録し記載しなければならないか。**

諾. 事業所は、その事業所が回収、選別、検査、処理、ラベル添付、包装、または配布は行わないが、単に施設内で植え込み、移植、注入、または移動のためだけにHCT/Pを受け取り、または保存するのみの場合には、21 CFR Part 1271の要求事項を遵守する必要はない(21 CFR 1271.15 (d)). HCT/Pを受け取り、他の病院への配布を可能にする病院は、保存および配布の製造段階を実行していることになるので、CBERに該当するHCT/Pを登録し記載しなければならない(21 CFR 1271.21. 21 CFR 1271.3 (e) も参照されたい).

**14. 米国での配布のためにHCT/Pを輸入する外国の事業所は、該当するHCT/Pを登録し記載しなければならないか。**

諾. HCT/Pを米国に輸入している、または輸入を申し出ているすべての外国の事業所は、CBERに該当するHCT/Pを登録し記載しなければならない。<sup>7</sup> 該当するHCT/Pが361HCT/Pである場合、その外国の事業所はその米国代理人(検査目的に関する問い合わせ窓口として米国に居住する誰か)の氏名、住所、および電話番号を最初の登録フォームおよび更新された登録フォームで示さなければならない。該当するHCT/Pが公衆衛生法351条および/または法令の下で医薬品、医療機器、および/または生物製剤として規制される場合、その外国の事業所はその米国代理人の氏名、住所、および電話番号を最初の登録フォー

ムおよび更新された登録フォームで提出する必要があるが、米国の代理人は米国に居住するか、または勤務場所を維持していなければならない(21 CFR 207.40 (c) および807.40 (b) を参照されたい)。外国の事業所は郵便、FAX、または電子手段によってForm FDA 3356を提出することができる。

**C. ドナーの適格性**

**1. 21 CFR Part 1271 Subpart Cの下でのドナーの適格性要求事項は、21 CFR Part 1270の下でのドナーの適合性要求事項とどう異なっているか。**

Title 21 CFR Part 1270は、(筋骨格、皮膚、および眼球)移植を意図され、2005年5月25日以前に回収された特定のヒトの組織にのみ適用され、特定の疾患(HIV、B型肝炎、およびC型肝炎)のみに関するドナースクリーニングおよび検査を必須としている。Title 21 CFR Part 1271 Subpart Cは、2005年5月25日またはそれ以降に回収された追加的な細胞および組織のドナーに適用され、追加的な該当する伝染病に対してこれらのドナーのスクリーニングおよび検査を必須としている。例えば、21 CFR Part 1271 Subpart Cは筋骨格、皮膚、および眼球組織のドナーに加えて、末梢血および臍帯血由来の造血幹細胞/前駆細胞(例えば、臍帯血)、生殖細胞および組織(例えば、精液、卵母細胞、胚)、ヒト硬膜、およびヒト心臓弁のドナーに適用される。またTitle 21 CFR Part 1271は、21 CFR Part 1270の適用されない

<sup>7</sup> 361 HCT/Pを製造している外国の事業所は、CBERに該当するHCT/Pを登録し記載しなければならない(21 CFR 1271.10 (b). 21 CFR 1271.1 (b) (1) および1271.21を参照されたい)。医薬品および/または医療機器を米国に輸入している、または輸入を申し出ている外国の事業所は、21 CFR Part 207 Subpart C、およびPart 807 Subpart B (21 CFR 2074.40 (a) および807.40 (a)) の登録および記載要求事項を遵守しなければならない。外国の生物製剤事業所はまた、生物製剤が法令の下で「医薬品」または「医療機器」の定義を満たしているため、21 CFR 207.40 (a) および807.40 (a) の制約を受けるであろう。脚注5で議論されているように、21 CFR 207.20 (f) および807.20 (d) は、CFR Part 1271 Subpart Bの手順に従って医薬品事業所、医療機器事業所、および生物製剤事業所にCBERにHCT/Pを登録し記載することを求めている。したがってHCT/Pが医薬品、医療機器、および/または生物製剤として規制されていて、それを米国に輸入している、またはその輸入を申し出ている外国の事業所は、CBERに該当するHCT/Pを登録し記載しなければならない。

医薬品、医療機器、または生物製剤として規制されるHCT/Pにも適用される。

## 2. 事業所はどこでドナー適格性に関する詳しい情報を得ることができるか。

事業所は、<http://www.fda.gov/cber/tissue/docs.htm>のFDAの「産業界のためのガイダンス：Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P)」\*<sup>2</sup>、および「産業界のためのガイダンス：Certain Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P) Recovered From Donors Who Were Tested For Communicable Diseases Using Pooled Specimens or Diagnostic Tests」にアクセスすることによって、ドナー適格性に関するより包括的な情報を得ることができる。

## D. CURRENT GOOD TISSUE PRACTICE (CGTP)

### 1. CGTPの要求事項とは、どのようなものか。

CGTPの要求事項は、使用される方法、施設や品質管理、HCT/Pの製造を管理する21 CFR Part 1271 Subpart C、およびDの要求事項であり、回収、ドナースクリーニング、ドナー検査、処理、保存、ラベル添付、包装、および配布におけるすべての段階を含むが必ずしもこれらに限定されているわけではない(21 CFR 1271.150 (a))。

### 2. CGTP要求事項の目的は何か。

要求事項は、HCT/Pが伝染病病原体(例えば、ウイルス、バクテリア、真菌、寄生虫、および感染性海綿状脳症病原体)を含むリスクを減少させることによって、また製造期間中の汚染を防ぐことによって、HCT/Pによる伝染病の侵入、伝播および蔓延を予防することを目指す。

### 3. 事業所がHCT/Pの製造のある活動のみを実行する場合にも、その事業所はすべてのCGTP要求事項に従わなければならないか。

事業所は、自らが実行する業務に適用される要求事項のみを遵守する必要がある(21 CFR 1271.150 (c) (1) (i))。例えば、伝染病検査は実行するがHCT/Pを保存しない研究機関は、HCT/P保存の要求事項を満たす必要はないであろう。

### 4. 「CGTPの中核要求事項」とは何か。HCT/Pの事業所は他のCGTP要求事項ではなく、CGTPの中核要求事項のみに従うことが必須か。

CGTPの中核要求事項(21 CFR 1271.150 (b))は、HCT/Pによる伝染病の侵入、伝播および蔓延の予防に直接関係している要求事項である。この要求事項には施設、環境管理、設備、消耗品と試薬、回収、処理、工程管理、ラベル添付管理、保存、受領、配布前出荷、物流、ドナースクリーニングおよび検査に関する要求事項が含まれる。その他のCGTP要求事項は、CGTPの中核要求事項(例えば、手順および記録管理のための要求事項)を支援している。事業所は中核要求事項であると考えられているか否かに関係なく、その事業所が実行する業務に適用されるCGTP要求事項のすべてに従わなければならない。21 CFR 1271.150 (c) (1) (i)を参照されたい。

### 5. 契約、合意、またはその他の協定の下で製造においてある段階を実行するために、ある事業所が別の事業所(例えば、契約事業所)と関係する場合はどうか。

契約事業所は、その事業所が契約、合意、またはその他の協定の下で実行する製造段階に適用されるCGTP要求事項を遵守しなければならない(21 CFR 1271.150 (c) (1) (ii))。外部の作業を請け負っている事業所は契約、合意、または協定を

\*<sup>2</sup> 訳注：本誌197ページに翻訳掲載。

締結する前に、契約事業所が適用される CGTP 要求事項を遵守することを確認しなければならない (21 CFR 1271.150 (c) (iii)). 仮に、契約、合意、または協定を締結した後に、その事業所が、契約事業所がもはやその要求事項を遵守していない可能性があると感じた場合には、外部の作業を請け負っている事業所は、(a) 調査を行い契約事業所が確実に遵守するように妥当な措置を講じるか、(b) 遵守しない会社との契約、合意、または協定を終了しなければならない (21 CFR 1271.150 (c) (1) (iii)). 詳細に関しては、<http://www.fda.gov/cber/tissue/docs.htm> で入手可能な「産業界のためのガイダンス：Compliance with 21 CFR Part 1271.150 (c) (1) - Manufacturing Arrangements」を参照されたい。

## 6. CGTP 規制に関する質問がある場合、事業所はどうするか。

FDA は、以前に 21 CFR Part 1271 の規制に関して、質問とその回答を公表したが、これには CGTP 規制が含まれる。これらの質問とその回答は、<http://www.fda.gov/cber/tissue/docs.htm> で確認することができる。事業所の方で CGTP 規制に関して特定の質問がある場合には、Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFMA-40)、生物製剤評価センター、食品医薬品局、1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852, 1-800-835-4709 または 301-827-1800 まで連絡されたい。また質問は、[matt@cber.fda.gov](mailto:matt@cber.fda.gov) (産業界) または [octma@cber.fda.gov](mailto:octma@cber.fda.gov) (消費者と保健医療専門家) に、電子メールで提出してもよい。

## E. 21 CFR 1271.10 で説明される事業所の FDA 査察および執行

### 1. FDA 査察には何が含まれるか。

FDA 査察は、21 CFR Part 1271 において適用される規定の遵守状況を調べるために FDA の判断で必要に応じて行われるであろう (21 CFR

1271.400 (a)). FDA 査察は、21 CFR Part 1271 の下で維持されることが必須の事業所の施設、設備、完成および未完成の物質、容器、処理、HCT/P、手順、ラベル添付、記録、ファイル、書類および管理などを含むが、これらに限定されているわけではない。

FDA は、事業所の査察時点で手が空いている最も責任がある人を訪問することになっているが、21 CFR Part 1271 の規定の遵守状況を調べるために、必要に応じて職員に質問する場合もある (21 CFR 1271.400 (c)). FDA 代表はサンプルを採取し、21 CFR Part 1271 の下で維持されることが必須の記録を精査してコピーし、他の適切な方法を使用して査察期間中の観測結果に関する証拠を記録する可能性がある (21 CFR 1271.400 (d)). 財政的な記録および職員に関する記録は、21 CFR Part 1271 の下で必須とされている記録ではない。

生殖関連事業所にとって、査察は 21 CFR Part 1271 Subpart A, B, および C, そして Subpart D の 21 CFR 1271.150 (c) (1) と 1271.155 に含まれる適用可能な規定との遵守状況の調査に限定されるであろう。361HCT/P に関連する遵守状況および監査活動に関する情報に関しては、<http://www.fda.gov/cber/cpg/7341002tis.htm> の Compliance Program Guidance Manual, Inspection of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P), 7341.002 を参照されたい。

### 2. FDA 査察はいつ実行されるか。

FDA 査察は、通常、業務時間内に行われ、事前の通知のあることもないこともある (21 CFR 1271.400 (a)). 査察の頻度は、FDA の裁量に基づいている (21 CFR 1271.400 (b)).

### 3. FDA は、361HCT/P に関する伝染病の侵入、伝播および蔓延を予防するためにどんな執行活動を行う可能性があるか。

361HCT/P に関する助言的、管理的および司法的行為には、無題書状、警告状、保管、リコール、



廃棄，および製造の中止の命令，そして告発を含む。<sup>8</sup>

無題書状とは，警告状を出すほどの規制の重要性を持たない違反行為について述べた，規制を受けた業者への文書のことである。警告状とは規制を受けた業者に，FDAがその査察または調査の期間中，既に文書化している違反行為に関する通知を行う文書のことである。通常，警告状は責任ある個人または会社に，当局が1つまたは複数の製品，業務，処理，または他の活動が法令や規制を違反している状態である，と考えていることを通知するものである。警告状は，重要な規制の違反行為に対してのみ発行される（すなわち，文書化された違反行為が即座に適切に修正されない場合には，執行活動につながる可能性のある文書である）。

21 CFR 1271.440の下で，FDAは保管，リコール，廃棄，および／または製造の中止の命令を出すかもしれない。FDAは，当局が以下の事，すなわち，(a) 21 CFR Part 1271での規制を違反して製造されたためHCT/Pは違反HCT/Pであり，それゆえHCT/Pの製造条件は感染リスクに対して適切な防御を提供しない，または (b) HCT/Pは感染または汚染されてヒトに対する危険な感染源になっている，または (c) 事業所は，21 CFR Part 1271での規制に違反している，それゆえ感染リスクに対して適切な防御を提供しない，を信じるのに正当な理由があることを知った上で，これらの命令の1つ以上を取る場合がある。

FDAは全体に及ぶ目に余るまたは意図的な違反行為，詐欺，健康への危険，または一連の継続的または繰り返される違反行為に対して訴訟を起こ

す場合がある。<sup>9</sup>

#### 4. どんな場合に，FDAの製造の中止命令が直ちに執行されるか。

FDAの製造の中止命令は，当局が事業所が製造を行い続ける場合，健康に対する危険があると信じるのに正当な理由があると判断する場合のみ，直ちに執行される（21 CFR 1271.440 (a) (3) を参照されたい）。

#### 5. 21 CFR Part 1271 Subpart Fの執行規定に関する例外は存在するのか。

諾。21 CFR 1271.440 (f) では，FDAは生殖組織の廃棄命令を出すことはないであろう，またはそのような廃棄行為自体を実行しないであろう。

#### 6. 361HCT/Pを輸入するための要求事項にはどのようなものがあるか。

2つの例外（公衆衛生法の第361条下でのみ規制されている，特定の生殖HCT/Pおよび末梢血幹細胞／前駆細胞）を除き，HCT/P輸入の申請がなされる場合，記録上の輸入業者は輸入以前か輸入時点のどちらかで，HCT/Pが輸入，または輸入の申し出をされる輸入港上の管轄権を有しているFDAの区域の責任者に通知しなければならない。さらに記録上の輸入業者は，FDAが許容決定を行うのに十分な情報を提供しなければならない（21 CFR 1271.420 (a) を参照されたい）。追加情報に関しては，[http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/iom/IOMORADIR.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/iom/IOMORADIR.html) および <http://www.fda.gov/cber/cpg/7342007tis.htm> を参照されたい。

<sup>8</sup> FDAのCompliance Program Guidance Manual, Inspection of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) 7341.002, Part V – Regulatory/Administrative Strategyを参照されたい。

<sup>9</sup> 公衆衛生法の第361条の下で公表される規制の違反に対して訴訟を起こす場合には，合衆国法典第18編の第3359条と第3571 (c) 条，および公衆衛生法（合衆国法典第42編第271章）の第368条が適用可能な法令である。公衆衛生法の第368 (a) 条によれば，同法第361条に規定されている規制に違反する人は誰でも，最長1年間の懲役に罰せられる可能性がある。さらに，死亡が規制の違反からくるものではない場合には最高\$100,000の罰金が，死亡が規制違反による場合には最高\$250,000の罰金が科せられる可能性がある。

**7. 361 HCT/Pの輸入申請に関する例外にはどんなものがあるか.**

21 CFR 1271.420での輸入規定は、公衆衛生法の第361条および21 CFR Part 1271の規制の下のみで規制され、生殖関連の使用に関してレシピエントの性的に親密なパートナーから提供される生殖HCT/Pには適用されない(21 CFR 1271.420

(c)). さらに、このような輸入規定は、該当する輸入された末梢血幹細胞/前駆細胞の感染リスクが不当に上がるかもしれない状況を除いては、公衆衛生法の第361条および21 CFR Part 1271での規制の下でのみ規制される末梢血幹/前駆細胞に適用されることはない。このような状況では、21 CFR 1271.420 (a), および (b) が適用される(21 CFR 1271.420 (d)).

\* \* \*