

適切な段階における適切な微生物学的検査や管理あるいは製品段階での無菌試験やマイコプラズマ否定試験などで対処することが一般的方策となっている。

反芻動物由来原料で問題となるプリオンについては、表3-5にあげた「BSEリスク評価の基本的な考え方」など、1996年の「牛海綿状脳症（BSE）に関する医薬品等の当面の安全性確保策について」（<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0804/98.html>）以降の一連のBSE対策により原産国、使用部位、製造工程および製品の使用方法に基づく規制が行われており、これに従って対応することで安全性確保を図ることになる。

ウイルス安全性の確保については、バイオロジクス全般で基本的考え方は共通しているが、細部における問題とその対策や具体的アプローチは各製品の種類や製造方法毎に異なるところも多い。代表的バイオロジクスについては、すでにウイルス安全性に関するガイドライン類が各種整備されている（表3-4、表3-5）。これらのガイドラインをとおして、医薬品等のウイルスに対する総合的な安全性確保を図るために必要な基本的方策の共通認識とされることを要約すると、表3-6に示したとおりになる。これら表3-6 ①～⑨の方策を、段階的にかつ複数以上、相互補完的に活用していくことによって、医薬品等のウイルス面での安全性を確保、向上させることが重要である。

さらに、事前に予測あるいは検知できないウイルスなどによる健康被害の発生とその対応に備えて、原材料記録の保管管理、医薬品製造基材（血液、細胞・組織）の一部の貯留保管、ドナー記録・販売記録の保管管理、当該製品投

表3-6 ウイルスに対するバイオロジクスの総合的な安全性確保を図るために必要な基本的方策

- ①ウイルス汚染の可能性（汚染源）について熟知しておくこと
- ②原材料およびその起源たるヒトや動物の適格性に関して慎重に検討し、評価すること
- ③医薬品の製造基材と定めた段階のもの、すなわち原料または材料（例えば、原血漿、加工した細胞、セルバンク、プールした尿、細胞培養液、構造遺伝子、発現ベクターなど）において徹底的なウイルス試験とその結果の解析、評価を行い、ウイルス存在の有無および存在するウイルスの種類や性質について検討すること（なお、③は原材料やその起源たるヒトや動物における検討、評価と相互補完的に実施することが合理的な場合もある）
- ④ウイルスやウイルス様粒子が存在した場合、ヒトへの有害性がどの程度あるかを検討、確認すること
- ⑤ヒトに感染性や病原性を示すウイルスが存在しないような製造関連物質（培地成分、試薬、抗体を使用したアフィニティークロマトグラフ用担体など）を選択すること
- ⑥必要に応じて、製造工程の適当な段階において製品（例えば、細胞培養液を集めた未加工/未精製バルク、最終製品）の（外來性）ウイルス否定試験を実施するための適切な試験計画を策定すること
- ⑦製造工程による十分なウイルスクリアランスを達成するために、ウイルスの除去/不活化に効果的な方法を各種組み合わせて工程中に採用すること
- ⑧周知なウイルスクリアランス試験計画を立てること
- ⑨製造工程のもつウイルス不活化/除去能を評価する試験を⑧に基づいて実施し、評価すること

与に起因する可能性のある感染症発生の有無などの追跡調査、感染症の定期報告、当該製品が投与された患者の臨床記録・製品記録・製品およびドナーや患者由来の検査試料をしかるべき期間保存する措置、その他関連情報の積極的収集と情報提供なども、製品の種類や特殊性に応じて実施する必要がある。ただしこれらの多くは、血液製剤や細胞・組織利用医薬品など感染性物質混入のリスクが比較的高く保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するための措置を講ずることが必要な製品（後述の厚生労働大臣により指定される「特定生物由来製品」）に対して求められるもので、細胞基材由来ペプチド・タンパク質性医薬品の多くにはあてはまらない。

ところで、製品のウイルス汚染ひいては健康被害発生を最も効果的に回避できるか否かの大きなポイントは、表3-6の②および③の段階、すなわち医薬品製造の上流の段階でウイルス汚染に関するチェックをいかに適切かつ厳密に行うかにかかっている。その具体的方策は、製品が (i) 血液製剤、(ii) ヒト細胞・組織利用製品、(iii) ヒト尿由来製品、(iv) その他のヒト原料由来製品、(v) 動物細胞・組織利用製品、(vi) その他の動物原料由来製品、(vii) 反芻動物原料由来製品のいずれのカテゴリーに該当するかなどによってそれぞれ異なる。

生物由来原料基準で定められているとおり、例えばヒト細胞・組織利用製品については、細胞・組織採取から製品に至るまでの過程においてウイルス不活化/除去などの処理が一般的には困難なことから、ドナースクリーニングの段階で、製品の利用の目的に応じた適切な問診などの診断および検査を行い、ドナーとしての適格性を慎重に判断することとされている（表3-7）。

一方、ヒト尿由来製品では、原材料/医薬品製造基材にあたる一定処理後のプール尿においてB型肝炎ウイルス（HBV）抗原検査および核酸増幅検査

表3-7 ヒト細胞・組織利用医薬品におけるドナーの適格性

<p>○B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトTリンパ球向性ウイルス（HTLV）およびヒトパルボウイルスB19感染症については、問診および検査（血清学的試験や核酸増幅検査（NAT）—例えばPCR法による—など）により否定する必要がある</p> <p>○ヒトサイトメガロウイルス（CMV）およびEpstein Barrウイルス（EBV）感染については必要に応じて検査により否定することが求められる</p> <p>○(i) 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌・結核菌の細菌による感染症、(ii) 敗血症およびその疑い、(iii) 悪性腫瘍、(iv) 重篤な代謝・内分泌疾患、(v) 膠原病、血液疾患、(vi) 肝疾患、(vii) 痴呆症（伝達性海綿状脳症およびその疑いのある者）については既往歴、問診などによる診断を行うとともに、輸血や移植医療を受けた経歴の有無などから適格性を判断する</p> <p>○免疫適合性を考慮する</p> <p>○ウィンドウペリオド（病原体またはそれに対する抗体が検出できない感染初期の時期）の存在を考慮して可能な限り再検査を実施する</p> <p>○なお、患者自己由来の細胞・組織を用いる場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない</p>
--

(NAT) によるHBV, C型肝炎ウイルス (HCV), ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 検査が必要であるとされている。

細胞基材由来のペプチド・タンパク質性医薬品の場合は, 細胞基材の由来となるヒト・動物レベルでの安全性にはあまり拘泥しない代わりに, セルバンクを医薬品製造基材と位置付け, この段階で徹底的なウイルス試験を行うことにより安全性を担保する。さらに, 大量培養後の細胞でもしかるべきウイルス試験を念のため行うことにより, 安全性の確保を徹底するという方策をとっている。

動物細胞・組織利用製品の場合は,

- ①細胞・組織採取の過程での病原微生物汚染の防止
- ②動物種毎の微生物学的特性を考慮したドナー動物の選択
- ③動物種に応じた適切な感染症に関する試験項目の設定
- ④適切な封じ込め設備などが整った施設におけるドナー動物の飼育管理
- ⑤生きた細胞または組織を用いる場合にあってはウイルス感染リスクの検証を行うこと

などが必要とされている。

動物原料由来製品の場合は, 動物個体レベルで健康な動物あるいは食肉基準に適合した動物または Specific Pathogen-Free (SPF) 動物を選択すること, さらに, 動物レベルまたは原材料・医薬品製造基材レベルで動物種毎のウイルス学的特性 (特にヒトへの感染性をもつウイルスの存在の可能性) に留意した検討を行うことが必要とされている。このウイルス試験の種類や程度は, 製品の種類や以降の製造工程 (不活化/除去工程など) での検討を勘案してケース・バイ・ケースで考えるのが合理的である。

医薬品・医療機器における感染リスクの評価に際して最も重要なことは, 製造に用いられるヒト・動物由来原材料に感染性物質が混入するリスクの程度について合理的・客観的かつ可能な限り定量的な評価を行った上で, 製品の臨床的有用性も勘案しながら, 個々の製品の製造工程がもつ感染性物質のクリアランス能および投与経路に応じた患者の感染リスク (さらには発病リスク) を踏まえての現実的な議論を行うことである。

2002年の薬事法改正に伴い, 新たに「生物由来製品」および「特定生物由来製品」という規制区分が設けられ, 2003年7月から施行された (http://www.ourei.mhlw.go.jp/~hourei/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=427) (図3-2)。「生物由来製品」とは, ヒト・その他の生物 (植物以外) に由来する原材料を用いて製造される医薬品等のうち, 製品による感染症伝播に関するリスク評価などの科学的見地に基づき「保健衛生上特別の注

SBO 30 組換え医薬品の安全性について概説できる。

30・1 組換え医薬品の安全性

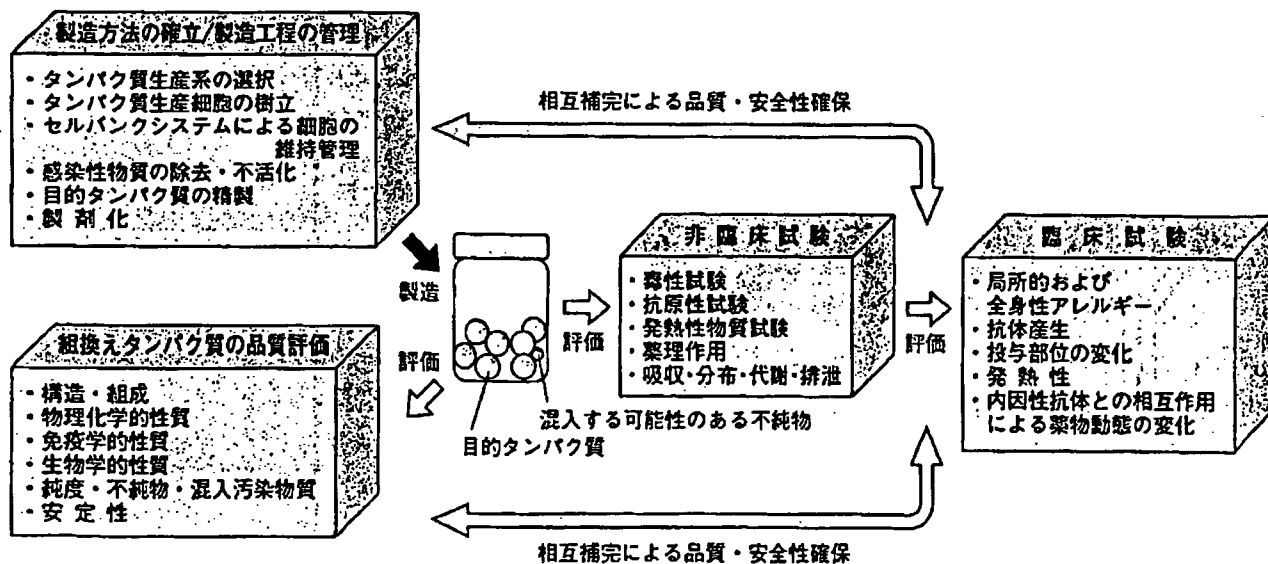
組換え医薬品の安全性

組換え医薬品は、構造の変化しやすい高分子タンパク質であること、その製造に細胞・血清などの生体由来材料を利用し、かつ、細胞のタンパク質合成能という生体反応を利用していることから、安全性の確保においては化学合成医薬品と異なる配慮が求められる。組換えタンパク質の製造方法が最終製品の品質・安全性に大きく影響するため、目的に応じた組換えタンパク質の製造方法の確立とその適切な管理が重要となる。また、生産された組換えタンパク質には、不可避的な構造の多様性や不均一性が認められる場合が多いため、医薬品としての品質を物理化学的性質、生物学的性質などさまざまな側面から評価することによって目的の構造と活性を有するタンパク質が得られたことを検証することが、安全性の面からみても大切なことである。さらに、製造工程由来の不純物（目的物質由来不純物、製造方法由来不純物など）や汚染物質（感染性物質など）が最終製品に混入する可能性があり、これらの不純物も高分子である場合が多いことから、有効成分そのものに関する安全性と同時に、不純物に関する安全性も十分に検証することが望まれる。非臨床試験、臨床試験においては、医薬品となる個々のタンパク質の性質に応じて考慮すべき項目が異なり、すべての組換え医薬品に適應できる画一的なプロトコールは存在し得ないことから、対象とする組換え医薬品の作用面や物性面の特徴・特殊性や臨床での適用法などを考慮して、科学的根拠に基づき、医薬品ごとに合理的かつ柔軟に対応していくことが望ましい(図30・1)。

図 30・1 組換え医薬品の安全性確保のための方策 組換えタンパク質の製造方法の確立および製造工程の管理、組換えタンパク質の品質評価、非臨床試験、臨床試験での評価が相互補完し合って、全体として組換え医薬品の安全性などが確保される。

30・2 有効成分に関連する安全性

タンパク質は本来、生体内で適時適切な場所で適量発現され、他の生体内機能



TOPICS

バイオ医薬品の現状と将来

早川 堯夫 石井 明子

バイオ医薬品とは、生命現象の分子的解明を基にバイオテクノロジーなどの先端技術を応用して製造される医薬品を指す。具体的には、①組換え細胞や培養細胞などの細胞基材より生産されるタンパク質性医薬品(ホルモン、酵素、サイトカイン、血液凝固因子、ワクチン、抗体など)、②遺伝子治療薬、③細胞治療薬・医療機器、④トランスジェニック(Tg)動物/植物由来タンパク質性医薬品、⑤ Tg 動物由来細胞治療薬など、⑥核酸医薬品(アンチセンス、リボザイム、siRNA、デコイ、DNA ワクチン)などがあげられる。

1980年代以降、まず、遺伝子組換え技術などを応用して、従来の手法では入手困難であったヒト型のタンパク質や微量活性タンパク質が組換え大腸菌や動物細胞から生産され、医薬品として臨床

に供された。その後さらに、ヒト型のモノクローナル抗体、遺伝子治療薬や細胞治療薬などがバイオ医薬品として開発されてきた(表1)¹⁾。

ポストゲノム時代を迎えて、生命現象の維持に関与し、あるいは疾患に関連する新たな遺伝子やタンパク質の探索および機能解明が熾烈な国際競争となっている。機能が明らかにされた新たな遺伝子やタンパク質に医療上の有用性が期待される場合には、それ自体あるいは誘導体を有効成分とする遺伝子治療薬やタンパク質性医薬品が開発される。また、新機能遺伝子で改変された細胞が細胞治療や再生医療に活用されることも考えられる。さらに、疾患関連タンパク質などを分子標的として制御する抗体医薬品や、特定の遺伝子発現を制御する塩基配列を有する各種核酸医薬品など

表1 わが国で臨床応用されているバイオ医薬品など(分類と代表的な効能・効果)

<p>●細胞基材由来タンパク質性医薬品</p> <p>酵素：t-PA/ウロキナーゼ(急性心筋梗塞)、グルコセレブロシダーゼ(ゴーシェ病)</p> <p>血液凝固因子：血液凝固第Ⅶ/Ⅷ因子(血友病)</p> <p>ホルモン：インスリン(糖尿病)、成長ホルモン(下垂体性小人症)、ソマトメジンC(高インスリン血症、成長障害)、ナトリウム利尿ペプチド(急性心不全)、グルカゴン(低血糖時の救急処置)</p> <p>ワクチン：A/B型肝炎ワクチン(A/B型肝炎の予防)</p> <p>サイトカイン：インターフェロンα(B/C型慢性肝炎、腎癌)、インターフェロンβ(多発性硬化症)、インターフェロンγ(腎癌、菌状息肉症)、エリスロポエチン(腎性貧血)、G-CSF(癌化学療法による好中球減少)、インターロイキン-2(血管肉腫、腎癌)、bFGF(褥瘡、皮膚潰瘍)</p> <p>モノクローナル抗体：抗HER2抗体(転移性乳癌)、抗CD20抗体(リンパ腫)、抗RSウイルス抗体(RSウイルス感染)、抗TNFα抗体(関節リウマチ、クローン病)、抗CD25抗体(腎移植後の急性拒絶反応)</p>
<p>●遺伝子治療薬(臨床研究および計画段階のもの：20プロトコール)</p> <p>ベクター(件数)：アデノウイルス(9)、レトロウイルス(6)、センダイウイルス(1)、プラスミド(2)、リボソーム(2)</p> <p>対象疾患(件数)：癌(14)、遺伝性疾患(3)、血管関連疾患(3)</p>
<p>●細胞治療薬など(治験および臨床研究段階のもの)</p> <p>培養皮膚(皮膚潰瘍、熱傷など)、樹状細胞(多発性骨髄腫、前立腺癌)、軟骨細胞(軟骨損傷など)、リンパ球から細胞傷害性T細胞(CTL)を誘導し癌治療など、骨髄細胞より軟骨/骨芽細胞/血管/皮膚などに分化させ適用、角膜の再生</p>

の開発も期待される。

一方、幹細胞などを基にした細胞治療や再生医療のための各種細胞・組織製品、バイオ製品(たとえば細胞)と医療機器あるいは異なるバイオ製品を組み合わせた複合型の製品、癌ワクチン、異なるタンパク質の機能ドメインを組み合わせた製品、糖鎖改変タンパク質、新規担体の利用などによる製剤学的工夫を施された製品なども開発されると想定される。

新規バイオ医薬品の開発・臨床応用においては、急速な学問と技術の進歩に応じた品質・安全性確保策という科学面での課題はもとより、適正な規制・基準の設定、ヒトの遺伝子や細胞・組織を操作し、個人の遺伝情報を扱ううえでの社会的理解や認知、および倫理的妥当性の確保という課題があり、関係者の英知を結集して解決していく必要がある^{2,3)}。

文献

- 1) 早川堯夫, 他: 先端的生物学的開発の現状と新たなバイオ創薬に向けての課題. 医薬品研究 33(11): 693-729, 2002.<遺伝子組換えを含めた最新技術を応用した医薬品開発の現状と今後の展望が書かれている>
- 2) 早川堯夫, 他: 生物薬品の開発の現状とトランスレショナルリサーチへの条件. 医学のあゆみ 200(7): 539-543, 2002.<先端技術を応用した医薬品開発における探索的臨床研究の意義や課題について述べられている>
- 3) 早川堯夫: バイオテクノロジー応用医薬品. 内藤周幸(編): 臨床試験 2003, pp157-179, 薬事日報社, 2003.<バイオテクノロジーを応用して生産した医薬品について, 医薬品の特徴と臨床試験実施上の留意点が述べられている>

はやかわ たかお, いいい あきこ
 国立医薬品食品衛生研究所
 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1
 Tel: 03-3700-2859 Fax: 03-3700-1340

●臨床医・研究者・教育者として生きたオスラー博士の講演集

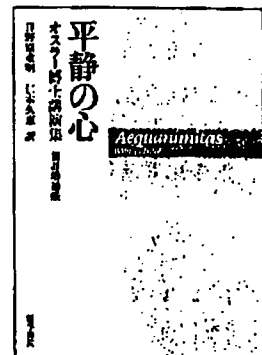
平静の心

オスラー博士講演集 新訂増補版
 Aequanimitas



著 William Osler
 訳 日野原重明 聖路加国際病院名誉院長・理事長
 仁木久恵 前東海大学教授

臨床医・研究者・教育者として生きたウィリアム・オスラー博士の講演集。「平静の心」の新訂版発行後に判明した新知見などをもとに、訳・註を全面的に見直した。



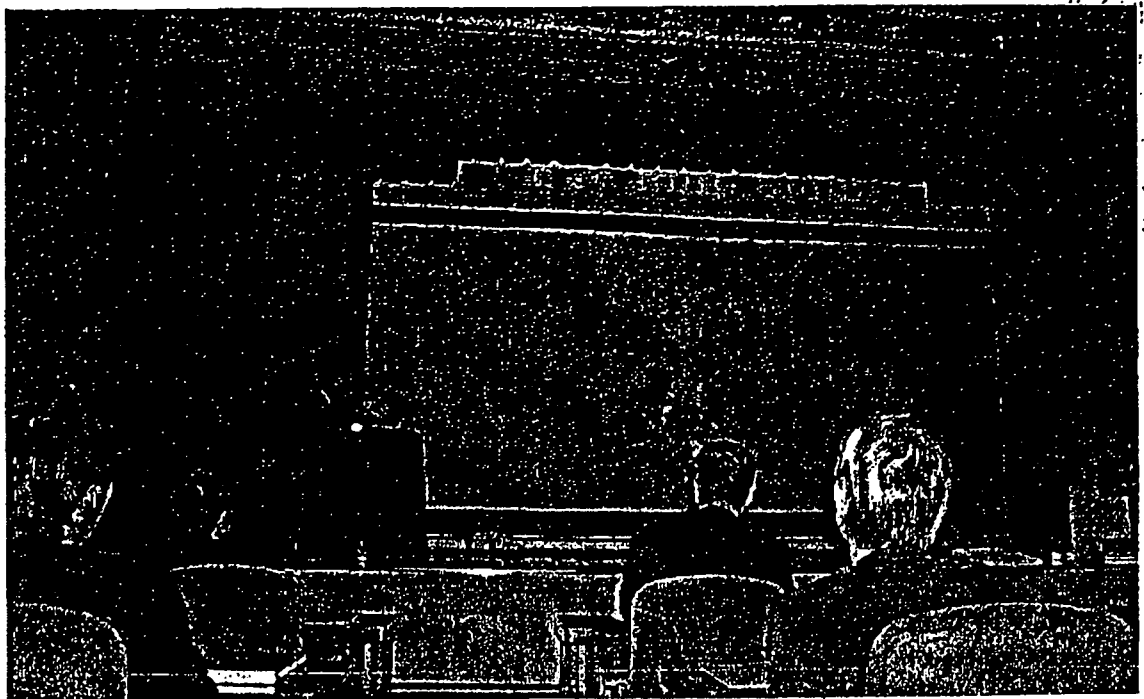
●A5 頁624 2003年
 定価3,990円(本体3,800円+税5%) [ISBN4-260-12708-X]



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804
 E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693

創薬基盤技術の開発に関するシンポジウム



米国における新薬開発の動向 (インタビュー・報告)



国立医薬品食品衛生研究所
副所長 早川 義夫

はじめに

ご紹介頂きました早川です。本来ならば、FDAのランブキン副長官がこの場で講演される予定であったようでございますが、日程の都合で出来ないということで、私がインタビューして、その内容について講演、ご報告するというところでございます。初めにお断りしなければいけないのは、ここに「米国における新薬開発の動向」ということになっておりますが、実はやはりFDAは、新薬開発そのものを行うところではなくて、審査を行うところなんです。そういう意味で動向そのものがずばり聞けたかどうかということに関してはそうではない、むしろ審査状況といったこととお話をお聞きしています。

もう一つはインタビューは2時間余り行って

おります。一方、本日の講演時間は30分ということで、突貫工事で30分程度にまとめましたので、かなり荒っぽい原稿になっております。その点についてはご容赦頂きたいと思っております。



【インタビュービデオ放映：上の写真

インタビューアー 早川副所長】

21世紀というのは生命の世紀といわれていて、創薬に関してこれから非常に大きな期待がもたれているところであります。創薬の中核産業の一つとしてバイオテクノロジーが位置づけられました。そのバイオ産業の発展に必要なクラスターとして、北大阪に本格的なバイオクラスターを形成する、それが彩都ライフサイエンスパ

ーク構想であるということでありませう。特にこの彩都周辺には我が国有数の大学であります大阪大学をはじめとして、研究所、或いは道修町に代表されるような医薬品産業の基盤があるということです。国のレベルでも非常にこの地域に対して大きな期待を抱いています。いろいろな形でそういう事業を発展させるような後押しが現在あるわけでありませう。その一つといたしまして、厚生労働省の医薬基盤研究所(仮称)をここに設けて、産官学で共に良い薬の開発に役に立つような、基盤になるような仕事をしようという計画をもっているところであります。

1. FDAの医薬品開発への関わり

スライド1をご覧ください。

スライド1

質問 1

米国FDAでは、医薬品開発を目指した基礎研究から臨床試験に至るまで、どのような対象に、どのような形でガイド、コンサルティングを行っていますか？

一応、インタビューの趣旨をご紹介いたしまして、アメリカのFDAでは医薬品開発を目指した基礎研究から臨床研究に至るまでどのような機関や、人を対象にどのような形でコミットをしているかということ伺いました。

スライド2をご覧ください。

スライド2

回答1-1

- ・民間企業でも、政府が資金を提供している大学での研究でも、またNIHのクリニカルセンターでなされている研究でも全く法律上の扱いに違いはなく対象となる。
- ・方法的には、ガイドラインの提示、さまざまな会合、シンポジウム、コンサルテーションなどがある。

FDAが対象にし関与しているのは民間企業や大学の研究であっても、或いはNIHのクリニカルセンターでなされている研究であっても、要するに医薬品開発を目指して人を対象にして行うことに関しては全て対象にしているということです。

具体的な方法としてはガイドラインの提示であるとか、シンポジウム、コンサルテーションなどがあるということです。

スライド3をご覧ください。

スライド3

回答1-2

- ・コンサルテーションは義務付けによってではなく、あくまで自主的な申し出による。
- ・民間企業であれ、NIHの開発担当であれ、このようなコンサルテーションの機会を持つことは、彼らにとってベネフィットがあると考えているようである。

このコンサルテーションは義務としてではなく、あくまで自主的な申し出によって行っている。しかしながら民間企業であってもNIHの開発担当であっても、このようなコンサルテーションの機会を持つことは、彼らにとってベネフィットがあると考えているようです。

もちろん、これはFDAが最終的に人に対する医薬品についてゴーサイン出すか、出さないかという立場にあるわけですから、それを目指すあらゆる関係者にとってコンサルテーションの機会を持つことはベネフィットがあるのは当然のことです。

スライド4をご覧ください。

ちなみに昨年(平成14年、2002年)の数字として約1,200件のこの種のコンサルテーションが民間企業やNIH内の研究者との間で、非臨床、或いは臨床試験の段階に関してなされたということです。

NIHのなかに、例えばNCI(米国がん研究所)というものがあります。NCIでは実際に医療に役立つ医薬品の開発も含めて行っているわけですが、FDAとこうした国立機関であ

スライド4

回答1-3

- 2002年の数字として、約1,200件のこの種のコンサルテーションが民間企業、NIHの研究者との間で非臨床及び臨床試験の段階に関してなされた。
- 特にFDAの新長官マックレラーと、National Cancer Institute(NCI:米国がん研究所)の新所長の間では、より協力を密にしていこうという申し合わせが行われている。FDA及びNIHのそれぞれの役割や使命についての理解を深めて協力関係を円滑にしていこうという趣旨である。

るNCIというものが役割は違うけれども、それぞれ最終的に患者さんに良くすりを提供しようという立場で、それぞれ理解を深めて協力関係を円滑にしていこうという申し合わせをしているということです。

スライド5をご覧ください。

スライド5

回答1-4

INDに関しては、製薬会社はもとよりのこと、医師がまだ未承認の薬を患者さんに投与したい、使いたいという場合には、まずFDAから許可を得ることが必要。法的にはそのような手続きが求められる。

それから、INDであります。これは製薬会社はもちろんのことですが、医師が個人的にというか、未承認のくすりを患者さんに投与したい、或いは使いたいという場合に、やはりこの場合は、アメリカではFDAから許可をとることが必要である、法的にそうであるということのようであります。

スライド6をご覧ください。

個人の医師が行う時にどうするかということですが、これはインディビジュアル・インベスティゲーター、つまりインベスティゲーター個人がINDを取るということのようです。しか

スライド6

回答1-5

個人の場合には、Individual Investigator, Investigator INDというもので、インベスティゲーター個人が行うINDということになる。そのような場合も、法的規制に則って治験を行うことが必要。まず、医師は患者さんからインフォームド・コンセントをとらなくてはならないし、FDAが期待しているスタンダードに基づいて、その治験を実施する必要がある。

し、その場合でも法的規制に則って治験を行って欲しいと。例えば、取りあえず医師が患者さんからインフォームド・コンセントをとらなくてはいけないし、FDAが期待している基準に基づいて治験を実施しなければならないというような事情だということです。

スライド7をご覧ください。

ただ、唯一、例外があるとすればそれは緊急事態の時ということにして、その患者さんに今直ちに未承認のくすりを使う必要があるという時に、医師のほうからFDAのほうに電話で取りあえずコンタクトをとっておく、それで許可を得るといこうという仕組みがあるようです。しかしながら、電話で一応連絡しておいて企業のほうから新薬候補が医師に供給されて患者さんに投与されるわけですが、その後で、必要な情報をFDAに出して頂くということになっているそうです。しかしながら、こういうような研究のINDの場合においても患者さん

スライド7

回答1-6

唯一の例外は緊急事態の時。ぜひとも今、この患者さんに未承認の薬を使う必要があるという時には医師の方からFDAの方にコンタクトをとって頂き、それに対してFDAから電話でとりあえず許可を出すということがなされる。それをベースに企業の方から開発中の新薬が医師の方に供給されて患者さんに投与される。それが行われた後に事後という形で必要な情報を当局に提出する。このような緊急のINDにおいても、患者さん個人、ないしは患者さん自身が対応できない場合には、その近親者に対するインフォームド・コンセントが必要となる。

個人、或いはその近親者に対するインフォームド・コンセントは必要であるということです。

2. FDAにとってのトランスレーショナルリサーチ

スライド8をご覧ください。

スライド8

質問2

今うかがったことに関連してFDAにとってトランスレーショナルリサーチ(TR)という言葉はどのような概念ですか？

今のことに関連してFDAにとってトランスレーショナルリサーチという言葉は、一体どういう概念なのかということをお聞きしました。

といいますのは我が国でもトランスレーショナルリサーチというのはいろいろな意味で使われていて、一番これが正統的な言い方ではないかと言われているのは、探索的臨床研究ということで、これは画期的な医薬品であるというタネが見つかったときに、通常の医薬開発の段階を踏んでいくというステップサイズではなく、ある段階をスキップしてできるだけ早く患者さんのレベルで有効性を確かめてみたい、そういう探索的臨床研究があるので、アメリカの事情はどうかということになったわけでありませう。

スライド9をご覧ください。

お答えは、ランプキン氏の理解、解釈でいえば、

スライド9

回答2-1

TRについて私の理解、解釈では、極めて有望な発見が基礎研究レベルであったとき可能な限り速やかに患者さんのベネフィットにつなげていこうということが概念の根幹にある。しかし、その過程において、ある段階をスキップすることは基本的に許されない。新しい薬をヒトに使用する際には、まず十分に安全性評価がなされていることを確認しておく必要があるという考え方からである。そのように安全性評価が適切になされていることが、患者さんに対するインフォームド・コンセントを行う際の情報提供の前提となるからである。

極めて有望な発見が基礎研究レベルであったときに可能な限り速やかに患者さんのベネフィットにつなげていこうということが、概念の根幹にあるということは、ここは我が国と全く同じわけでありますが、その過程においてある段階をスキップするということは基本的には許されない。新しいくすりを人に使用する場合には安全性評価等を十分に確認しておくことが必要である。そういう評価が適切になされているということは、例えば、患者さんに対してインフォームド・コンセントを行う際にも情報提供の前提になる、ということでした。

スライド10をご覧ください。

しかしながら、例外もあると。その疾患が非常に重篤なものであって、生命に危険を及ぼす、他に治療方法がない、今まさに新しい治療法が

スライド10

患者さんにとってのベストチャンスである、こういった時には医師としてトライすることは可能である。しかしながらその場合にも、まずはFDA当局に対して、申請を行うということが必要だと。それに基づいてFDAで判断を行う。当然これも実際に使用する場合には患者さんに、例えば、インフォームド・コンセントをとっていかないといけないということのようです。

スライド11をご覧ください。

その中で患者さんに対する説明として、医薬品については十分な安全性評価も行われていない。それから、患者さんの今後の状態をどういう形でモニタリングするのか、そういう方法についても必ずしも最適な方法は確立していないのだというようなことも、きちんと説明したうえでインフォームド・コンセントをとる。患

回答2-2

例外としてその疾患が非常に重篤なもので、生命に危険を及ぼすものであり、なおかつ、他にこれといった治療方法がない、その新しい治療法がまさにその患者さんにとってのベストチャンスという時には、医師は試すことが可能。その際にもまず、FDA当局に対して申請を行って頂くことが必要である。それに基づいてFDAで判断を行う。また、実際にそれを使う場合、やはり、医師は患者さんのインフォームド・コンセントをとらなくてはならない。

スライド11

その中で患者さんに対する説明として、この薬についてはまだ十分に安全性評価も行われていないし、また、どのような方法で患者さんの今後の状態をモニタリングするのか、最適なモニタリングの方法も確立していない、ということを説明した上で、インフォームド・コンセントをとっていく必要がある。患者さんの側ではそのような情報を受けて、「なるほど、そのようなリスクがあるのか。しかし、この疾患はとても自分にとっては深刻な疾患である。」という理解のもとで、同意するということが患者さんが決定するという場合である。このような場合もあるが、しかしそれはあくまで例外である。

者さんの側ではそういう情報をもとに自分の状況と照らし合わせて、リスクはあるけれども、やって欲しいという、そういった理解のもとで同意されて、患者さんが決定をすると、そういう場合は例外的にはあるようではありますが、あくまで例外であるというようなことをおっしゃっていました。

3. FDAにおける申請データの評価・解析
スライド12をご覧ください。

スライド12

質問 3 : 申請データの評価・解析

FDAが、申請データを評価するうえでの標準的方法を作り、利用していると聞きます。これを用いると個々の製薬メーカーからのデータ評価に役立つとされていますが、これについて具体的に説明してください。

次にFDAが申請データを評価するうえで、最近標準的な方法を作って利用しているというように伺ったので、それについて具体的に説明頂きたいということを申しあげました。

スライド13、14をご覧ください。

スライド13

回答 3-1

FDAにおけるNDAの審査においては、サマリーではなく、企業がどのように生データを解析し、そのデータが何を意味するか、企業がどう理解していくかということに関心があり、それが重要だが、同時に生データに基づいて独自にそれを審査し、評価することが重要だと思っている。

答えですが、FDAの基本的な態度、ここは少し日本と違うところですが、生データから見ていくと、日本はサマリーから見ていく必要があれば生データということですが、FDAの場合は生データから見ていく。その生データ

スライド14

回答 3-2

資料提出に関しては、紙ベースではなく、電子媒体として提供されるようになってきた。それにより、データをFDA独自で再分析したり、解釈することが可能になった。また、解析や評価が非常にやり易くなり、時間の節約にもつながった。

を自分たちが独自に解析、評価するというそういうやり方を行っている、そういうやり方をとることと関連して、最近、紙ベースではなくて、電子媒体でその資料を提供して頂くようになった。そういうことによって、電子媒体からFDAが独自にデータをあちこちから引っ張り出したり、再構築する、再分析する、解釈するということが可能になったということで時間の節約にもつながったということでもあります。

スライド15をご覧ください。

それからもう一つ、複数のいろいろな会社から申請があるわけですが、そういう申請に対して審査が公平で同じレベルに一貫性がないといけないということで、3年ほど前からGood Review Practice (GRP) というものを設定して実施しているということです。企業が医薬品を作る際、非臨床試験段階のGLPに始まって、GCP、或いはGMPということを行っておりますが、規制当局としてもGRPというものを実施しているということでもあります。

そのGRPでは審査の際に、ある種の雛形があつて審査官がこれは基本的に考えないといけない項目、重要な質問項目をアウトラインとして示しているということでもあります。

スライド16をご覧ください。

その目的は、一つはプライマリー・レビュー・オフィサーがいて、その人が一番詳細に最初の段階で特定の審査条件を審査するわけですが、そういう人とそれを監督するスーパーバイザー、更にはその上のディビジョン・ディレクターとこういう人たちがなるべく同じスタンダードで見れる

スライド15

回答3-3

さらに、複数の申請に対しての審査の一貫性という観点から、3年前からGood Review Practiceを設定し、実施している。

これまで企業側に対してGCP、GLP、或いはGMPといった基準に従うことを要請してきた。FDAもGood Review Practiceを実施している。これは、例えば非臨床や臨床データの審査の際に、テンプレートのような形で審査官が考えなくてはならない重要な質問項目をアウトラインとして示している。

スライド16

回答3-4

- GRPの目的は、まず主として特定の申請案件を審査するPrimary Reviewerとそれを監督するSupervisor、さらにその上のDivision Directorが、GRPを介して審査に対する一貫性を確保することにある。
- Supervisorは、自分の傘下にいる審査官たちがこのGood Review Practiceについて十分な訓練を受け、そしてGRPに基づいて審査を行うことを確保する役目を担っている。

という審査に対するFDA内での審査の一貫性を確保するということが一つあります。これは縦の関係ですが、横の審査官どうしの一貫性ということもあるかと思えます。また、こういうシステムをとっておりますから、スーパーバイザーとしては実際の審査官たちにGRPについて十分習熟するようという指導する役割もあるのだということでもあります。

先程のGRPにつきましては、複数の会社が同じレベルの申請をしたときには一貫したFDAとしての評価を下していくということだろうと思えます。

4. FDAにおける医薬品開発への役割

スライド17をご覧ください。

次の質問ですが、FDAが新規診断法、或いは医薬品の開発に対してどこまでの役割をもつ

スライド17

質問 4

FDAは、新規技術の開発、新規診断法や医薬品の開発に対し、どこまでの役割を持っていますか？

ているかということをお伺いしたわけです。

スライド18をご覧ください。

これに対しましては、FDAの主たる任務はあくまで研究ではなくて審査をするという答えでした。しかし、FDAにも基礎研究に携わっているものがあると、その目的であります。

スライド18

回答4-1

- ・FDAの主たる任務は、研究ではなく、審査する、製薬会社からFDAに提出されてきたいろいろな情報を独立した立場から評価することにある。しかし、FDAには基礎的研究に携わっている者がいる。
- ・この基礎的研究の目的は主として二つある。

二つほどあるということでありませう。

スライド19をご覧ください。

スライド19

回答4-2

まず、第一点は、実際に審査にあたる担当者が発展する新技術や新製品に適切に対応できるように、新技術や製品に対する理解力や能力を維持し続けるための基礎的研究である。すなわち、適切に審査していくためには、新しい技術や製品の背後にある知識や技術を十分に持っていないといけないので、実際にペンチで自分が研究に携わるということである。

その一つは当たり前のことですが、実際に審査にあたる担当者がどんどん発展する新技術ですとか、新製品に適切に対応できるように新技術、或いは製品に対する理解力、或いは能力を

スライド20

回答4-3

二つ目の目的は、このような新しい技術の中には未だ確固たる基準が確立されていないものがあるという点が背景にある。特にBiologicsの製品に関しては製造にあたっての留意事項、基準(例:MCBの特性解析、管理法等)が非常に重要になってくるが、新しい技術に関しては製造基準がきちんと確立されていないものがある。品質の優れた製品を保証していくために、自らが研究を行うことによって必要な試験法などを確立させていき、それを基準の設定や運用に役立てようというものである。

維持し続けるための基礎的研究、ということが一つです。

スライド20をご覧ください。

もう一つの目的は、新しい技術のなかには十分、基準が確立していないようなものがあります。これは特にバイオロジクスというような製品に関しては、そのものが初めてのことが多いということで、必ずしもスタンダードが確固として確立しているわけではない。しかしながら、最終目的は常に品質の優れた製品を保証していくということが使命ですから、そういうことでFDA自らがあつた種の研究を行うことによって必要な試験方法等を確立していく、また、それを基準の設定や運用に役立てるために研究が必要であるということです。

スライド21をご覧ください。

それから今申しましたのは、開発レベル或いは品質、非臨床面の話ですが、臨床をみる立場の人の場合にも、だいたい10%から20%ぐらいは病院、或いはERとかに行つて、臨床のスキルを維持しているということです。これも当然であります。

臨床部分の担当者は優れた臨床面での知識をもっていなければならないということですから。

スライド22をご覧ください。

スライド21

回答4-4

品質、非臨床面の審査と同じように臨床面での審査についても同じようなことが言える。CDERであれ、CBERであれ、臨床担当者の時間の10%、20%位は病院、ERなどについて臨床のスキルを維持して欲しいと思っている。品質確保のために製造過程を審査する担当者たちにとって製造プロセスをよく知っておくということが重要であるように、臨床部分の担当者にとっても、優れた臨床面での知識をもっていなければというように考えている。

スライド22

回答4-5

優れたReviewerは同時に優れた臨床家であり、ないしは優れた化学者であり、ないしは優れた生物学の専門家でなくてはならない。

これはあらゆるレビューアーについていえることであります。例えば、臨床担当であれば優れた臨床家でもともと、科学のところをみる人は優れた科学者であると、生物学のところは優れた生物学の専門家でなければならない。こういう趣旨から研究活動や臨床実践が必要ということであります。

スライド23

質問 5: New Biotechnology の
利用と臨床試験

Pharmacogenomics/Pharmacogenetics (PGx) について、規制当局としての立場から、FDAの見解又は取り組みについてお聞かせください。

5. New Biotechnologyの利用と臨床試験

スライド23をご覧ください。

最近、ファーマコゲノミクス、ファーマコゲネティクスということが話題になっておりますので、それを規制当局としての立場からFDAの見解、或いは取り組みについてお聞かせ願いたいということでお聞きいたしました。

スライド24、25、26をご覧ください。

スライド24

回答5-1

この分野は、今回のICHの会議でも非常に大きな議論の中心になったが、まだ発展の緒についたばかり、まだ本当の揺籃期にある。しかし今後の展開によってはいろいろなことが大幅に変化していく可能性がある。

スライド25

回答5-2

・今後の展開によっては、医薬品の開発のされ方、効能・効果、用法・用量等の記載、ないしはその医薬品の使い方に大きな変化が生じてくるのではないかと。しかし、まだその段階には至っていない。そこに行き着くには未だいろいろ学ばなくてはいけない情報が沢山ある。この点については、日本、ヨーロッパの動向も同じようなものではないかと。

スライド26

回答5-3

一方、FDAでは、今月ドラフトガイダンス (Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions) を発表した。

なお、このドラフトガイダンスは法的にはなんら効力をもっていない。

これは今回のICH-6の会議でも非常に大きな議論の中心になったわけですが、この分野はまだ発展の緒についたばかりで、本当の揺籃期にあるということが一つの認識であります。しかしながら今後の展開によっては、医薬品の開発のされかた、効能・効果、用法・用量等の記載、或いはその医薬品の使い方に大きな変化が生じてくるのではないかと考えております。しかしながら、認識としてはまだ実際に具体的な段階に至っていないのではないかと、そこに行き着くにはいろいろと学ばなくてはいけない情報があると、これはどこの国も同じでし

スライド27

ようということです。そういうことをいつている一方で、FDAでは今月(平成15年11月)ドラフトガイダンスというかたちでGuidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissionsというものを発表しております。そういうものを発表しているわけですが、ランブキン副長官によりますと、これはあくまで法的に何か意味があるというものではないということです。

スライド27をご覧ください。

これがそのドラフトガイダンスの表紙というか、最初の出だしの部分です。

スライド28をご覧ください。

要するにこのドラフトガイダンスによって企業側に何かを義務付けるということではないと、FDAがこういう問題に対して、今、どういう見解をもっているかということ公表したと、認識としてどういうデータにFDAが関心をもっているかという内容を単に公表したものであるということです。

Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance.

Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Lawrence Lesko 301-594-5690, (CBER) Raj Puri 301-827-0471, or (CDRH) Steve Gutman 301-594-3084.

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

November 2003

Procedural

スライド28

回答5-4

- ・ これを出したからといって、企業側が何かを義務付けられるということではない。このドラフトガイダンスは、現在FDAがこの問題にどのような見解を持っているかを単に公表するという類のものである。
- ・ つまり現状はこういう風に認識していると、こういったデータにFDAは関心を持っているというような内容を単に公表したものである。

スライド29

回答5-5

- ・ ただし、今回のICH会議の中で業界の方々が述べていたように、この種のデータを業界が作成した際、そのデータをFDAとの間で協議する何らかのプロセスを設定することは重要だと思っている。しかし、協議したとしても、直ちに結論が出せるほど、全体として知識や経験、データが蓄積されていない。
- ・ 情報をお互いに協議し、その内容を解釈したり、意味を把握するには、様々な討議が必要で、また経験もつんでいかななくてはいけない。

スライド29をご覧ください。

しかしながら、ICHでもいろいろ話題になりましたけれども、この種のデータをもし業界が作成してきた場合に、そのデータをFDAとの間で協議する何らかのプロセスを設定することは非常に重要ではないかと思っているということです。しかし、今の段階で協議したとしても、直ちに結論が出せるほど、全体としてその知識、経験データが蓄積されているわけではないだろうと。まずはステップ・バイ・ステップで情報をお互いに協議してその内容を解釈したり意味を把握するというので、それにも様々な討議が必要で経験を積んでいかなければいけないと考えているということです。

スライド30をご覧ください。

今回のガイダンス案ですが、この「案」がい

つごろ、近い将来とれるのでしょうかと伺ったのですが、近い将来正式のガイダンスになるとはいえないと。やがてはなるだろう。やがてはなるだろうけれども、それに至るまでには先程の繰り返しではありますが、業界と規制当局が協力してこういう分野を育てる、知識を更に成熟させていくプロセスがまず必要だということのようです。そのための一環として、今、パブリックコメントを求めている段階にあるということです。

スライド31をご覧ください。

その場合に強調されていたことは、単に学会、業界からの意見だけではなくて一般市民からいろいろなコメント、或いは協議をしていきたいと、それは非常に重要だと思っているということでもあります。これはどういうことかといいますと、ICHの会議でもいろいろ出ていたの

スライド30

回答5-6

今回のガイダンス案について、近い将来、正式なガイダンスになるとはいえないが、究極的にはガイダンスになっていこう。

それに至るまでには、業界と規制当局が協力してこの分野を育て、知識をさらに成熟させていくプロセスが、まず必要である。そのための討議の一環として、このドラフトガイダンスが、パブリックコメントの段階にある。

スライド31

回答5-7

- ・ その場合、単に業界や学界からの意見だけではなくて、一般市民からもいろいろとコメントを求め、討議をしていくことが、重要である。
- ・ 今回のICHの会議の中でも出ていたように、個人の遺伝子にかかわる医学的な情報は、一般市民にとっては、かなり特殊なもので、受け取り方や感じ方が他の医学情報とは違っているという認識が必要。

ですが、個人の遺伝子に係わる医学的な情報というのは、これは従来の医学的な情報とは違って、一般市民にとっては、それぞれの人の遺伝子情報ということであって、非常にというか、かなり特殊なもので、受け止め方、感じ方が他の医学情報とは違うという認識で扱わないといけないのではないかと、そういうことであります。

スライド32をご覧ください。

ここにまとめていますが、一般市民もこの種の情報の取扱い方に関しましては、積極的に議論に参加してコメントしてもらいたいということです。つまり、取り扱う情報が、どのような遺伝的な情報のことを言っているのか、その遺伝的な情報について、誰が、どのような保管をするのか、アクセスできるのはいったい誰なのか、本人が亡くなったらそのデータをその後

どうするのか、また、この種の遺伝学的な情報は保険にどのような意味合いをもっているのか、と様々な問題がある。非常に機微にふれる内容だということで、単に科学的な側面からの討議だけではなくて、社会学的な側面からの討議が必要だということです。

6. 今後の創薬において国が支援すべき創薬基盤技術について

スライド33をご覧ください。

次に今後の創薬において国が行う、又は支援すべき創薬基盤技術について考えをお聞かせ下さいという問いかけをしました。こういう時にもアメリカで従来言われていることとはまた違った何か新しいアイデアがあれば当然、それは言ってくれないでしょうけれども、ということ承知の上で問いかけをしたのです。

スライド32

回答5-8

- ・従って、一般市民も、この種の情報の取扱い方に関しては、積極的に議論に参加し、コメントしてもらいたいと考えている。つまり取扱う情報は、どのような遺伝的な情報のことをいっているのか、その遺伝的な情報について誰がどのような保管をし、アクセスできるのは誰なのか、本人が亡くなったらそのデータをその後どうするのか、またこの種の遺伝学的な情報は保険にどのような意味合いをもってくるのか、などといった様々な問題があるからである。
- ・極めて機微に触れる内容なので、単に科学的な側面からの討議だけではなく社会的側面からの討議が必要である。

スライド33

質問 6

今後の創薬において、国が行う、または、支援すべき創薬基盤技術についてお考えをお聞かせください。

スライド35

回答6-2

- ・FDAでもこれらの新技術によって開発されてきた製品を評価するにあたって、新技術を理解し、あるいは評価手段として活用することは、非常に重要だと思っている。

スライド34をご覧ください。

スライド34

回答6-1

- ・全般的には、各種ゲノミクス、プロテオミクス、ナノテクノロジー等への関心と支援度は、大変高い。

答えとしては、全般的にはこれは先程からずっと出てきている話であります。各種いろいろなゲノミクス、プロテオミクス、ナノテクノロジーなどへの関心、或いは支援は非常に関心が高いものがあるということです。

スライド35をご覧ください。

FDAとしてはそういうニューテクノロジーから生まれてきた画期的な新しい薬、或いは医療機器その他について評価をする立場ですから、どうしようにしてそういうものができてきたのかと、或いはそれをどう評価できるのかということに関しては当然学ばなければいけないし、理解していなければいけない。それと同時に、どのステージで一番よくそのテクノロジーを使えば、一番効率的に医薬品を評価できるのか、適切なのか。今まで動物を使っていた部分をニューテクノロジーで評価することもあるでしょうし、今まで検知できなかった、例えば、感染性物質を検知できるようになる方法の開発。そういうところあたりからがFDAの役割であるというように理解したのですが、それでよろしいでしょうかと聞きました。お答えは「Exactly」ということでした。「Exactly」と言っているのは、どういう基盤技術がありますか、開発を支援していますかということには答えて頂けないでし

「もしFDAは一体どういうことをやるのか」ということにも答えて頂けないと考え、私がどんどん抗体・遺伝子治療などを例にして聞きましたところExactlyというお答えでした。

これは当然のことではありますが、FDA自体はそうした基盤技術を開発するうんぬんではなくて、そういう新技術によって開発されてきた製品を評価するにあたって今ビデオで申されていたとおり、技術の理解、評価手段として活用していく、そういうことが組織としての役割だし、非常に重要だということです。これは私がつくった文章です。exactlyという言葉、こんなふうに翻訳したということです。

7. 今後の新薬開発のターゲットになりうる生体内分子

スライド36をご覧ください。

スライド36

質問 7

どういふ生体内分子が今後の新薬開発のターゲットになりうるとお考えですか？一方、薬の側から(プロダクトとして)見たときには、どういふタイプの物質がNew Drug/Biologicalとして有望だとお考えですか？例えばNew Biotechnologyとしては、抗体、遺伝子治療、再生医療などがありますがこれらについてどうお考えですか？

これは最後の質問になりますけれども、どういふ生体内分子が今後の新薬開発のターゲットになるとお考えですかと。要するにくすりの側、プロダクトからみたときにどういふタイプの物質がニュードラッグ或いはバイオロジカルとして有望だとお考えですかということをお聞きしました。これについてもあまり答えて頂けないかなと思っていました。

スライド37をご覧ください。

それは、インタビューの日の午前にICHで私が講演したのですが、そこで説明されていたのではないかというようなことになってしまいました。

というわけで、認識としては共通だと思いましたが、ICHでどういふことをお話したか

スライド37

回答7-1

それは、ICH6の早川先生ご自身の講演の中でご説明されておりました。

を少しご紹介いたします。

スライド38をご覧ください。

ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス等によって、例えば、先程来出ておられますように、病因等に関連する可能性が想定される遺伝子やタンパク質がある種、包括的、網羅的に解析されて、ある種の候補が出てくるだろうということでもあります。

基盤研では、一つは疾患関連プロテオームプロジェクトというのがありますけれども、例えば、プロテオームで疾患のもの、正常のものを扱ったとして、だいたい10%ぐらいは変動がみれるということもありますし、それから実際プロテイン自体が常時動いていますから、空間的、或いは時間軸で両方どこかでフリージングした状態でみないと比較、対照できない。そういういろいろな問題があると思います。先程、前処理が非常に大事だという話が出ました。事実、それはそういうことだと思っておりますが、それは言っても、それで終りではない。先程のバイオインフォマティクスも含めていろいろな候補が網羅的な意味で推定されるものが、ドカッと出てくると、実際にはそういうものを絞り込んでいけないういけないうか、実験によって実証的に解析していけないういけないう。網羅的解析は、今はいぶん大勢でやっているのですが、次の段階ではタンパク質や遺伝子機能の実証的解析、つまり細胞や動物を使って、具体的に機能を実証する必要がある。例えば、100のタンパクが出て来ると、100のタンパクのうちで、実は引き金になるのは一つか二つであって、