

審査部のスタッフ数等の差は歴然としており、人員面の差が審査の効率に影響を与えている可能性は否定できない。

2) 臨床評価基準の問題点に関して

ワクチンの多くは感染症の予防を目的としており、未然の病気を想定して健康児に接種するものであるから、治療目的の薬剤と異なり、ワクチンを接種することによるメリット、または接種しなかった時のデメリット（リスク）の正確な情報が必要ならばワクチンの評価はできない事になる。この評価を可能にするためには、一方では感染症の disease burden(疾病負荷)の解析が必要になり、また一方ではワクチンの有効性、安全性の臨床試験の結果が必要になる。しかし、日本においては感染症の疾病負荷、疫学研究的解析が不十分であり、また医療経済学的な見地からの感染症の解析も乏しく、社会的、経済的に疾病のリスク解析がなされていない。感染症の疾病負荷の程度は気候、風土、経済力、人口、医療レベル、使用可能な薬剤、薬剤耐性菌の有無、健康保険制度によっても異なり、日本においては日本独自の情報が必要となる。これらの情報が不足は、承認申請されたワクチンの評価を困難にするだけでなく、開発するメリットを検証できずに、ワクチン開発のインセンティブを奪うことにもなる。感染症の疾病負荷、医療経済学的見地に立った研究の基盤を作ること急務である。

3) ワクチン評価システムに関する課題：ワクチン efficacy 評価法に関して

臨床試験を必要とする新規ワクチンには少なくとも 1) 他の製剤と混合した新規混合ワクチン、2) アジュバント等の添加により効果の増強をねらった新規ワクチン、3) 投与ルートの変更、用法の変更 4) さらに全く新規の抗原を用いる製剤 が考えられる。この中で過去に使用され、その免疫原性とワクチンの有効性との関係がある程度明らかなものに関しては免疫原性（抗体価）をサロゲ

ート endpoint として利用できるもので、有効性の把握は比較的容易である。しかし新たな抗原を用いる等の新規のワクチンに関しては抗体価が有効性を示す指標にならない可能性があり、ワクチン効果を評価する他の方法を検討しなければならない。最善の方法は、実際に感染阻止、発症阻止能を評価することであるが、目標とする感染症の流行地域で、プラセボを用いたダブルブラインド試験をかなり大規模に行う必要がある。実際、最近海外で開発された新規抗原ワクチンであるロタウイルスワクチン、パピローマウイルスワクチンの開発では 2-3 万人規模の臨床試験を行い、有効性の評価をしている。日本における臨床試験のコストは海外と比較してかなり高額であることが知られており、また被験者をリクルートする困難さや試験を実施できる医療機関の数から見ても、数万という臨床試験は現実的な数字ではない。また、日本では標的とする感染症自体が少ない事も考えられ、その場合は試験そのものが困難である可能性もある。その意味でも海外での臨床試験が容易に行える環境を整える必要がある。また、その際は海外ワクチンの導入時における評価にも対応できるように、欧米、あるいは WHO の提案している基準に則した体制を構築する事が重要であろう。

4) ガイドラインの作成に関して

ワクチンは弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、トキソイド等と様々な種類があり、用法、用量、投与ルート等も多様である。一方、対象とする感染症の特徴もそれぞれであり、ワクチン全体を網羅した統一的な臨床評価基準を作成することは不可能である。WHO、FDA、EMEA にあるような、一般的なガイドラインと併に、ワクチンの形態毎、あるいは感染症毎等のガイドラインが必要となると思われる。また、ガイドラインは社会の状況、科学の進歩等から必要に応じて更新する事を心がけるべきであろう。

Stages of Vaccine Review and Regulation

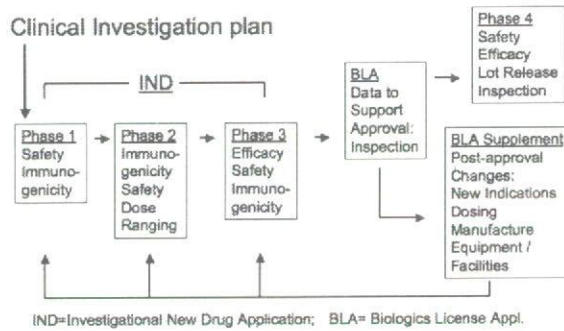


図1.

E. 結論

日本ではワクチンの有効性、安全性の評価に必要な感染症の疾病負荷 (Disease burden) や医療経済的な解析が不十分であること、また、大規模

な臨床試験を実施できる基盤がないことなどが今後のワクチン開発における臨床試験による有効性、安全性の評価を困難にする可能性があると考えられた。これらの体制を、欧米、WHO 等と協調出来るような形で築くことが今後の迅速なワクチン開発に必要と思われる。

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許；特になし
- 2) 実用新案登録；なし
- 3) その他；なし

生物製剤評価研究センター

2006 会計年度年次報告書
公衆衛生を促進する
革新技術

米国保険社会福祉省
食品医薬品局
生物製剤評価研究センター

目次

ビジョンと使命	25
所長からのメッセージ	26
CBERの管轄製品	29
血液および血液製剤	29
ワクチンとワクチン安全性	30
細胞治療と遺伝子治療	30
組織	31
異種移植	32
医療器具	32
アレルギー製剤	33
国内の対策とセキュリティ	34
汎発性インフルエンザ対策	34
ワクチンの生産と供給	34
安全で入手可能な輸血用血液の確保	36
アメリカをテロリズムから守る	36
炭疽病	37
天然痘	37
輸血用血液	38
その他の対テロ活動	38
患者および消費者保護の強化と規制製品に関する情報提供の改善	39
新規ドナースクリーニング検査による輸血用血液の安全性の改善	39
B型肝炎	39
西ナイルウイルス	39
血液および血液成分の入手可能性のモニタリング	40
血液安全性の強化とCBER血液安全チームの展開	41
生物学的安全性に関する活動	41
CBERのアウトリーチ活動に関する最新情報	42

健康を改善する革新的な製品と	
技術へのアクセスの拡大	43
インフルエンザワクチンの能力を強化、多様化、改善するためのイニシアティブ	43
2005～2006インフルエンザシーズン	43
インフルエンザワクチンの開発促進を目的としたFDAの助言	45
ウイルス性感染症のための次世代ワクチン技術	45
クリティカルパス・イニシアティブ：テーラーメイド医療	46
研究管理の進歩	47
科学的専門知識チーム	47
科学的訓練イニシアティブ	47
ユーザーフィードバックプログラム	48
PDUFA	48
MDUFMA	49
細胞および遺伝子治療：	
新技術による安全で有効な製品の入手可能性と開発の促進	50
ゲノミクスとプロテオミクス	50
組織工学	51
細胞および遺伝子治療：アウトリーチとパートナーシップ	52
FDAによるGardasilの承認	52
FDAによるZostavaxの承認	53
FDAによるRotaTeqの承認	54
FDAによるVivaglobinの承認	54
FDAによるCytogam新規製造者の承認	55
FDAによるADVIA Centaur HIV 1/0/2検定Aの承認	55
製造および製品監視の改善による製品の品質、	
安全性、入手可能性の改善	56
組織の提供を受ける患者の安全性の確保	56
ドナー・リフェラル・サービス	56
免疫グロブリンの入手可能性と需要	57
生物製剤のTSE安全性	57
フランスでの輸血における献血者の制限	57
TSEの研究とリスクの推定	58
献血者マラリア感染検査に関するワークショップ	59
管理システムおよびインフラの変更による	
FDA業務の支援	60
公衆衛生と製品開発の国際化：	
国際活動のハイライト	60
世界保健機関（WHO）と全米保健機構（PAHO）の活動	60
血液安全性に関する国際協力	61
統合化国際会議（ICH）	61
国際提携	62
薬事監視協力計画（PIC/S）	63
医療機器規制国際統合化会議	63
国際的なアウトリーチ	63
審査管理イニシアティブ	64

FDAの統合化イニシアティブ	64
品質システムイニシアティブ	64
電子標準規格イニシアティブ	64
アウトリーチイニシアティブ	65
CBERの審査業務プロセス活動	65
品質保証	66
管理システムイニシアティブ	68
ITおよびシステムの強化	68
eシステム	69
EDRとFDAのゲートウェイ	69
その他のシステム強化	69
セキュリティ	71
CONTACT US	72
APPENDIX A (CBER Publications)	73
APPENDIX B (CBER Exhibit Program-FY 2006)	78
APPENDIX C (CBER Major Approvals-FY 2006)	79
APPENDIX D (Rulemaking and Guidance Documents-FY 2006)	83
APPENDIX E (Advisory Committee Meetings-FY2006)	88
APPENDIX F (ORGANIZATIONAL CHART-FY2006)	92



ビジョンと使命

ビジョン

生物製剤評価研究センター（CBER）は、健全な科学と規制面での専門知識を使って、

- ・ 米国および世界で公衆衛生や個人の健康を守り、改善します。
- ・ 安全で有効な製品や有望な新技術の開発、承認、アクセスを促進します。
- ・ 卓越した生物製剤規制機関としてのCBERの強化に努めます。

使命

人間の疾病や病状または損傷の予防、診断、治療に利用されるワクチン、血液および血液製剤などの生物学的製剤、細胞治療、組織治療、遺伝子治療の安全性、純度、効力、効果を保証します。この使命を通して、私たちは、新たな感染症や生物テロリズムの脅威からの人々の保護という面でも貢献を果たしています。

米国食品医薬品局（FDA）の中核機関としてこうした使命を実現するため、私たちは最高水準の道德基準と誠実さを持って以下の原則を適用します。

- ・ 良質で多彩な労働力を開発、維持、支援します。
- ・ 審査、教育、監視、施行を通して、法律や規制が遵守されるようにします。
- ・ 科学的な意思決定に不可欠な要素として調査を実施します。



2006 会計年度年次報告書

生物製剤評価研究センター

米国食品医薬品局

Rockville, MD 20857

Rockville, MD 20857

所長からのメッセージ

2007年7月

生物製剤業界の同僚の皆さんへ

食品医薬品局 (FDA) 生物製剤評価研究センター (CBER) から 10 回目の年次報告書をお届けします。この報告書では、2006 会計年度 (FY 2006) 中の実績と進行中のイニシアティブに焦点が合わされています。CBER の管轄製品は日常的に人々の生活に触れ、国内での公衆衛生対策という面で重要な役割を果たしており、汎発性インフルエンザをはじめとする新たな感染症やテロリズムの脅威に対処していく上で不可欠です。そうした製品には、ワクチンやアレルギー製品、血液および血液製剤、輸血の安全性確認に利用される試験、ヒト組織、細胞および遺伝子治療等、非常に重要で高度に革新的なさまざまな製品が含まれます。CBER の目標は、FDA が設定した目標に歩調を合わせ、私たちの使命を実現し、公衆衛生を守るということにあります。2006 会計年度の CBER の年次報告書は FDA の 4 つの目標分野の範囲内で作成されており、公衆衛生対策とセキュリティという分野での実績が強調されています。CBER は、以下の目標を達成するため、複数のパートナーと緊密に連携しています。

1. 患者および消費者保護を強化し、規制製品関連の情報伝達の改善に努める。

2. 革新的な製品や健康を増進する技術へのアクセスを拡大する。
3. 製造および製品監視の強化を通して製品の品質、安全性、入手可能性を改善する。
4. 管理システムとインフラを変更し、FDA の業務を支援する。

CBER はこれらの各分野と、公衆衛生対策とセキュリティ等の分野で重要な業績を上げ、目標を超えてきました。今後も処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA III) と医療機器ユーザーフィーおよび近代化法 (MDUFMA) に規定されているユーザーフィー実績目標を達成し、あるいは上回り続けていきます。生物製剤と関連器具に関する詳細でありながらタイムリーな科学的レビューの実施に成功した結果、安全で有効な製品を、それらを必要としている人々により効率的かつ迅速に届けることができました。申請者との対話、申請審査作業、製品の品質や安全問題に関する積極的なモニタリングと透明性が、必要なワクチン、組織、血液製剤の安全性と入手可能性の維持に貢献しており、その結果、公衆の信頼と信用の維持にも役立っています。

血液、組織、ワクチンに関する安全面での期待は特に高く、国の保健医療インフラに不可欠な製品の入手可能性も、しばしば課題となります。私たちの製品安全性活動では、潜在的な問題を防止、検出し、直ちに調査をして、必要な供給品を確保

する一方で、消費者や保健専門家に効果的で透明なコミュニケーションを提供する最新の方法を利用した効果的かつ学際的で積極的な手法が重視されています。安全性に関する CBER の最近の革新技术や実績としては、組織安全性の監督を強化する新たな規制の枠組みの実施と公式の学際的製品安全チーム（組織安全チームや血液安全チーム等）の創設等が挙げられます。これらのチームは定期的に、および緊急時にさまざまな分野の人々（製品技術者、臨床医、疫学者、製造専門家、コミュニケーション専門家等）を集めて会議を開き、安全情報を共有、分析してそれらに基づく措置を講じ、安全性強化のために必要な戦略的および科学的手法を開発しています。安全チームは FDA のその他の組織や、疫病対策予防センター（CDC）をはじめとするその他の機関の同僚たちと連携しています。さらに私たちは、巨大医療データベースを利用して製品安全性問題を発見し、調査するという手法や、リスク評価コンピューターモデリングを利用してリスクを評価し、リスク低減に有効な手法を患者や保健医療提供者に伝達しやすくする手法も開拓しました（変異型クロイツフェルトヤコブ病の病原体、狂牛病の原因、血漿製剤の安全性等の潜在リスク評価等）。

世界的な汎発性インフルエンザの脅威に取り組み、将来、別の新たな脅威が発生した時により効果的に対応できるようにするため、CBER は積極的に指導的な役割を果たし、世界保健機関（WHO）、保健社会福祉省（DHHS）、CDC や国立衛生研究所（NIH）をはじめとするその他の連邦機関、産業界、海外の姉妹規制機関と連携しています。私たちはこれらのパートナーと行動を共にし、情報共有、迅速な開発、評価、さらには有効、安全かつ高品質な汎発性インフルエンザワクチンの米国および世界的な入手可能性を促進してきました。また、年次インフルエンザと汎発性インフルエンザのいずれについても、米国市場向けワクチンの生産に興味を持ってもらうため、世界中の大手メーカーを対象としたアウトリーチ活動を行いました。生産会

社の年次ワクチン年間生産能力の強化を目的としたさまざまな手段も講じており、2004～2005 シーズンには 3 社で約 6,300 万用量だった米国のワクチン供給量は、2006～2007 シーズンには 5 社で 1 億 2,000 万用量にまで増加しています。他にも、ヒト・トリインフルエンザワクチンに関して合意された基準を確立するため、世界中のワクチン規制機関と一連の会議を共同開催し、メーカーによる季節的および汎発性インフルエンザワクチンの開発を促進し、支援するため、免疫原性に基づく承認の迅速化のための規定等に関するガイダンスを発行しました。緊急対応インフラおよびプロセス（IT、通信等）や、品質システムアプローチの利用をはじめとする実験室検査、基準および方法に関する活動も強化しています。こうした強化によって、汎発性インフルエンザが発生した時にワクチンやその他の重要な製品の入手可能性を確保するため、CBER や業界が必要とするであろうツールや能力に関する備えを固めることができることでしょう。

私たちの国際的な活動はますますその重要性を増し、健康への新たな脅威、製品の製造と利用、革新と進歩が行き渡ってくるにつれ、その影響も増大してきました。CBER は、世界の健康に役立つ情報共有、能力開発、統合化に深く関わっており、汎発性インフルエンザ用ヒトワクチンに関する規制準備ワークショップにも積極的に参加しています。これらのワークショップは、国際的な規制情報共有、調整、汎発性ワクチン評価と品質に関するガイドラインと基準の策定を支援し、「汎発性ヒトインフルエンザワクチン規制対策に関する WHO ガイドライン」策定のために、WHO に情報を提供してきました。また、アジアの規制機関に対しては、トリインフルエンザ対策に関する規制関連のアウトリーチも実施しています。これは、世界的に健康の保護と促進に努め、結核、HIV、マラリア等、省みられていない主な疾病に取り組むという私たちの公約の一片に過ぎず、世界中で生活を改

善し、国や国民を守るためには、こうした活動が不可欠です。私たちは、発見途上国における規制能力開発支援から、健全な国際公衆衛生政策に関する WHO およびその他のパートナーとの共同研究、まだ満たされていない国際的なニーズに対応する安全で有効な製品の開発の促進を目的とした産業界、NIH、非政府機関およびその他の機関との協力まで、さまざまな活動を通してそうした公約を実現します。

新しい技術の進歩を通して、私たちは新種の、そして公衆衛生の重要な進歩となる多数の製品の実現を支援しました。ヒト乳頭腫ウイルスによる子宮頸癌や前癌性病変を防止するヒト乳頭腫ワクチンを承認したほか、西ナイルウイルス感染検出試験等、輸血用血液の安全性のさらなる向上に役立つ新しい血液検査や、ヒトの血清と血漿中の HIV-1、HIV-2 および HIV-1 グループ 0 に対する抗体の全自動診断試験、B 型肝炎 (HBsAg) のスクリーニングと確認試験を結びつけた全自動製品も承認しました。CBER は、DHHS が全米の主要病院と血液事業者で血液成分の入手可能性をモニターするために利用している血液入手可能性・安全在庫システム (BASIS) を共同開発しました。さらに、癌

や白血病等の治療での利用が増えている臍帯血に関する新たなガイダンスも発行しましたが、このガイダンスは、そうした幹細胞の入手可能性を高めつつ、それらの効果や安全性を保証するような構成になっています。

CBER は、非常に多彩で見識のある職員の献身、勤労、チームワークによって革新の促進という面で優れた業績を達成する一方で、私たちが規制対象としている製品の品質、安全性、入手可能性を確保しています。私たちは、効率の強化をはじめとする継続的な品質改善に努めています。CBER の各職員は CBER の使命を担っており、私たちの目標の達成過程で皆様からお寄せいただく重要な情報や支援、そうした過程への参加には、誰もが感謝しています。CBER の使命や公衆衛生に関する私たちの共通の目標を強化する皆さんからのフィードバックやアイデアを歓迎し、今後、皆さんと共に働くのを楽しみにしています。

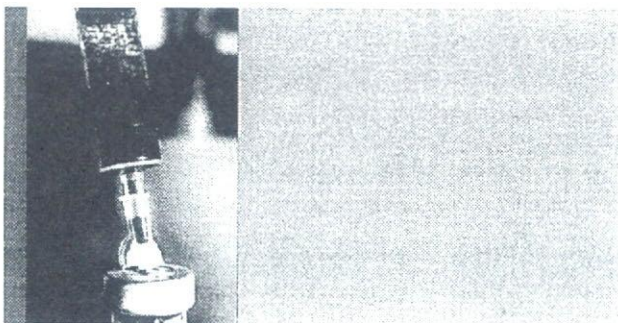


ジェシー・L・グッドマン、M.D. M.P.H.
生物製剤評価研究センター所長

CBER の管轄製品

血液および血液製剤*

FDA は、感染症の感染やその他の危険等のリスクを最小化しつつ、血液と血液製剤の適切な供給の維持を促進して、国内での輸血用血液の安全性確保に責任を負っています。CBER は輸血や血漿分画製剤等の製品に利用される血液や血液製剤を規制しているほか、その結果生成される凝固因子、濃縮液、免疫グロブリン、アルブミンおよびプロテアーゼ阻害薬等の血液製剤の規制も担当しています。製品基準の決定やロットリリース試験の実施も、CBER の仕事です。血液事業者用コンピューターソフト (BECS)、血液成分分離装置、採血容器等、血液製剤の生産に利用される器具と、ヒト免疫不全ウイルス I 型 (HIV-I) や、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、西ナイルウイルス (WNV)、ヒト T リンパ球向性ウイルス I および II 型 (HTLV-I/II)、梅毒等のウイルスに関する献血者スクリーニング試験も、CBER の規制対象となっています。CBER は、品質基準を策定して実施し、モニターと分析を行い、生物製剤逸脱事象および臨床有害事象報告書に基づいて対策を講じます。生物製剤逸脱事象は、製造工程での予想外または予見不能な事象に起因します。



* 付属資料 A、参考文献 1-6 参照。

たとえば、FDA は、HIV-1 と HCV の検出のために高感度核酸試験 (NAT) の開発を奨励していましたが、この種の試験は現在、FDA の承認を受け、病原体の伝染リスク低減を目的とした献血者スクリーニングでの利用が推奨されています。これらの試験のパフォーマンスを標準化するため、CBER は重要なロットリリース試験を開発しました。米国での流行を受けて、FDA も WNV 用 NAT の開発を奨励していましたが、米国公衆衛生局 (PHS) のその他の機関、医療器具メーカー、血液事業者との緊密な連携によって、この新たな輸血感染リスクが認識されてから 8 カ月以内に血液事業者の WNV 治験が開発され、利用されるようになりました。これらの活動の結果、FDA は、試験の認可について設定された目標期限内に、血液スクリーニング用の WNV NAT の承認を終えました。

FDA は、長年にわたって不適切な血液や血液製剤から患者を保護する複合的な予防措置の強化を漸進的に進めてきました。献血者には特定の質問が課され、伝染病感染の可能性を示しうる危険因子に関する啓発資料が再検討されます。こうした最前線での献血者スクリーニングは、試験前に潜在的に高リスクの献血者を特定し、献血を制限して病原体によるリスクを低減させるのに役立ち、新たな感染症の献血者スクリーニング試験がない場合には、特に重要です。この 10 年間、CBER は血液業界と共に、標準献血者スクリーニング質問票の改訂、簡素化、認識的評価に積極的に取り組

んできました。この質問票は、今では献血者スクリーニングのために全米で広く利用されています。

FDA は、血液内の病原体を検出する高感度試験の開発と実施を促進しています。献血者の病原体試験は、血液安全性のために不可欠な予防措置です。血液安全性をさらに強化するため、FDA は、試験結果に基づき、または血液によって伝達される感染症のリスク因子のために献血に適さないと判断された献血者のリストを管理するよう、輸血センターに要請しています。血液事業者も、出荷に適すると判断されるまで血液を隔離するという措置を講じています。さらにFDA は、採血および製造施設の検査に対する監督を大幅に拡大してきました。

ワクチンとワクチン安全性*

CBER は、ワクチン製品を規制しています。そうした製品の多くは小児ワクチンで、米国で生死にかかわる小児疾患（ジフテリア、麻疹、ポリオ等）の劇的な減少や撲滅に貢献してきました。新型ワクチンは、青年や成人の生命の保護や生活の改善という面での役割を増大させており、髄膜炎菌性疾患、帯状疱疹、子宮頸癌を防止するワクチン等も含まれます。さらに、汎発性インフルエンザワクチンや重症急性呼吸器症候群（SARS）、HIV-1、マラリア等、重大な感染症の予防に有効であると思われるワクチンの開発も進められています。すべての医療機器と同様に、ワクチンの安全性、有効性、品質の評価に際しては、高度な訓練を受けた科学者や臨床医が実験室データや臨床データの厳格なレビューを行なっています。FDA は、いくつかのワクチンの承認後、それらの安全性と有効性をさらに詳しく評価するため（人口集団の拡大等）、追加調査のレビューも行なっています。FDA は、ワクチンの認可前と認可後にワクチン製造施設を検査し、高品質で安全な生産の継続が確保されるよう、支援しています。



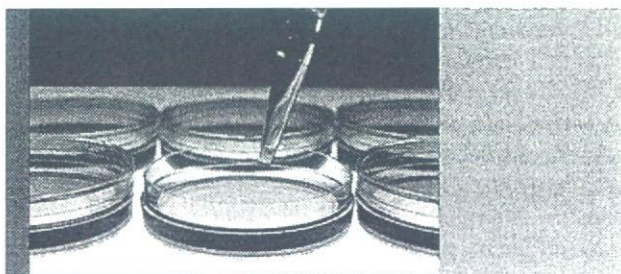
米国疫病対策予防センター（CDC）とCBERは、ワクチン有害事象報告システム（VAERS）というワクチン安全性のための協同プログラムを共同管理しています。VAERS は、予防接種に関係している可能性があり、米国で認可されたワクチンの投与後に報告された有害事象（副作用）に関する情報を収集する市販後安全監視プログラムです。CBER は、CDC、州保健局およびその他のパートナーと共同でVAERS を利用し、ワクチン安全性問題で利用しうる指標について、有害事象報告書のモニタリングを行なっています。

細胞治療と遺伝子治療*

CBER は、癌治療ワクチンをはじめとする細胞および遺伝子治療製品を規制しています。体細胞、特定の遺伝子製剤を表すベクター、遺伝子組み替え細胞は、種々の細胞の力を結びつけ、病気と闘い、正常な機能を回復し、傷を治し、失われた細胞に置き換わって、不全臓器を再生することができると期待されています。CBER は遺伝子治療の有望さと重大な有害事象を引き起こす可能性の両方を認識し、これらの製品に関して国立衛生研究所（NIH）、学術界、産業界と緊密に協力し合っており、たとえばFDAとNIHは、ウェブ上でアクセス可能なヒト遺伝子導入に関するデータベース、遺伝子組み換え臨床研究情報システム（GeMCRIS）を共同開発しました。GeMCRIS は、ヒト遺伝子導入試験での有害事象の報告を迅速化することができるユニークな広報用の情報資源です。このシステムは、インターネット（www.gemcris.od.nih.gov）を通して直接人々に情報を提供し、遺伝子治療における政府の有害事象モニタリング能力を改善し

ます。遺伝子および細胞治療製品のメーカーは、新薬臨床試験開始届 (IND) や治験用医療機器適用免除 (IDE) に基づき、人間で治験を開始する前に、実験室で各自の製品の安全性を調査しなければなりません。すべての生物製剤と同様に、遺伝子治療や細胞治療も、安全性、純度、効力に関する法的要件や規制要件を満たさなければ、認可を受け、米国で流通させることはできません。CBER は 2006 会計年度に遺伝子治療に関して 517 件の IND を受理しており、現在は 270 件近くの有効な IND を管理しています。体細胞治療に関しても、2006 会計年度中に 1,171 件の IND と IDE を受理しており、そのうち 437 件は現在でも有効な状態にあります。異種移植製品に関する IND と IDE は合計 40 件で、そのうち約 14 件が 2006 会計年度末の時点でも有効な状態にありました。

CBER は、新製品開発分野でメーカーに積極的な科学的および規制面での助言を与えてきました。製品開発の促進に努める傍ら、安全性と効能という非常に重要な問題の最善の評価方法に焦点を合わせており、被験者の保護にも取り組んでいます。一般市民との広範な対話に関与してきた経験は、CBER と製品開発者が新しい遺伝子および細胞治療製品の開発に係わる重要な問題に取り組む際に役立っています。

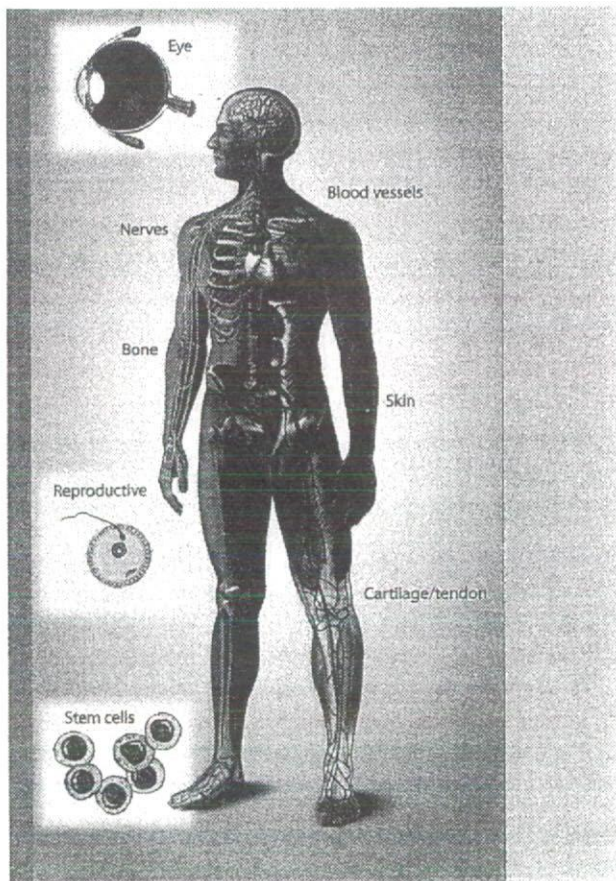


組織*

組織移植業界が、急速な成長を遂げています。1990 年には約 35 万件に過ぎなかった筋骨格組織移植は、2006 年には 160 万件を超えるまでに増加

しました。CBER は、種々の医療処置 (重度の熱傷後の皮膚移植、損傷の修復に利用される腱や靱帯、骨置換、視力回復に利用される角膜等) で移植されるさまざまなヒト組織とヒト細胞の規制に責任を負っています。ヒト組織の移植には、ドナーからレシピエントへの感染症の感染リスクや処理過程での組織汚染等、安全面でのユニークな課題が伴います。そうしたリスクはかなり減少させることができますが、完全に排除するまでにはいきません。1993 年以降、CBER は組織事業者にドナーのスクリーニングや試験も要求してきました。1997 年からは、組織事業者に対し、処理過程での汚染と二次汚染を防止する手順書を作成し、確認して実施するよう求めています。組織移植の利用、役割、複雑さが増大し、組織安全性への脅威が認識されるようになり、FDA は、ヒト細胞、組織、細胞および組織製剤の規制について新たに包括的な枠組みを策定して実施しています。この枠組みは、2005 年 5 月に施行されました。新しい枠組みは、感染症の感染と汚染のリスクを減少させる最新のツールと方法の利用を促進するものになっています。FDA の規制の枠組みには、さまざまな組織が含まれます (造血幹細胞や生殖組織等。後者は主としてドナーの適格性や試験に関する問題を扱っています)。この新しい規制は、ドナーの評価から有害事象報告等の最終的な成果物に至るまで、製造工程全体を通して、包括的でありながら柔軟な品質管理手法を推奨しています。CBER は、規制手法の開発に際して広範なアウトリーチを行い、関係者から情報を求めており、今後もこの重要な分野での情報収集を続けて参ります。

*付属資料 A、参考文献 7-15 参照。



2006年8月30日、FDAはヒト細胞とヒト組織の安全性に関する集学的タスクフォースを設置しました。このFDAのヒト組織タスクフォース（HTTF）は、ヒト細胞とヒト組織の規制に関する包括的でリスクベースのシステムの強化を目的としたFDAの活動の一環として設置されています。HTTFは、新しい組織規制の有効性を評価し、一部の組織回復事業者が組織回復に関する連邦レベルの要件に従っていないという最近の調査結果についてレビューするということを優先事項としており、CBERと規制業務部から派遣されたFDA上級職員に率いられています。

異種移植*



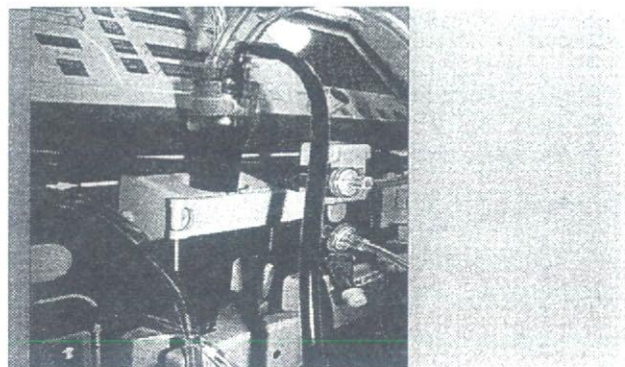
生細胞、組織もしくは臓器と接触した人間の体液、細胞、組織もしくは臓器の人間のレシピエントへの移植（トランスプランテーション、インプランテーション）もしくは注入に関連する手順の規制を担当しています。異種移植によって、稀少な人間の臓器の移植を待っている何千もの人々に必要な臓器や組織を提供できる可能性があり、さらに、糖尿病、退行性神経障害、組織の破壊や臓器不全に係わるその他の疾病等、広範な病状や障害を治療できる可能性もあります。現在、臨床移植用の人間の臓器に対する需要は、供給をはるかに上回っています。異種移植の潜在的な利益はかなりのものですが、動物から人間への感染症の感染リスクや、拒絶反応による移植の失敗等、多数の複雑な科学的問題や公衆衛生面での課題を伴います。公衆衛生を守りつつ、そうした治療法の潜在的可能性を探るためには、CBERの継続的で慎重な監督が不可欠です。CBERは、異種移植製品の安全性と規制を目的とした国際活動で、今後も指導的な役割を果たしていきます。

医療器具

CBERは、血液、血液成分、ヒト細胞、組織、細胞および組織製剤の採取、加工、試験、製造、管理に使用される多数の医療機器を規制しています。CBERの活動には、ドナーの血液、血液成分、細胞および組織製剤のスクリーニングに使用されるHIV-1およびその他の感染症の試験キットの規制が含まれており、HIV感染者の診断や処置、治療のモニタリングに利用されるHIV-1試験の規制も実施しています。分野横断的な問題に関しては、CBERはFDAの医療機器・放射線保健センター（CDRH）と緊密に連携しており、組織工学製品をはじめとする混合医薬品の規制に関しては、CDRHや混合医薬品局とも協力し合っています。CDRHは、採血装置や輸血装置に利用されている材料に関連する安全問題の評価を行なうため、FDAとNIHの合弁機関である国家毒性プログラム（NTP）との連

*付属資料A、参考文献18-20参照。

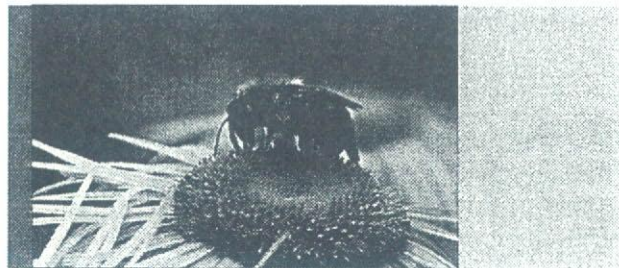
携によって資源を活用しています。



アレルギー製剤*

認可済みのアレルギー製剤には、(1)アレルギーパッチテストや(2)アレルギーエキス等があります。アレルギーパッチテストとは、皮膚の表面を使って行なう診断試験です。パッチテストは医者が接触皮膚炎の特異的原因を明らかにしようとする際に利用される試験で、接触皮膚炎の原因であることが知られている天然物質や化学物質(ニッケル、ゴム、香料混合物)から作られます。アレル

ゲンエキスは、アレルギー性鼻炎(枯草熱)、アレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、ハチ毒アレルギー、食物アレルギーをはじめとするアレルギー性疾患の診断と治療に利用されます。CBERは、アレルギー製剤の開発と標準化の改善や、そうした複雑な生物製剤の特性化を目的とした新しい技術的手法の評価に積極的に取り組んできました。アレルギー製剤の中には標準化が進められているものもありますが、標準化が行なわれていないものもあります。標準化の終わったアレルギーエキスについては、リリース前にその効力が米国の標準品と比較されますが、CBERはそうした標準品を管理し、メーカーに配布しています。現在、標準化されているアレルギーエキスは19種類です。



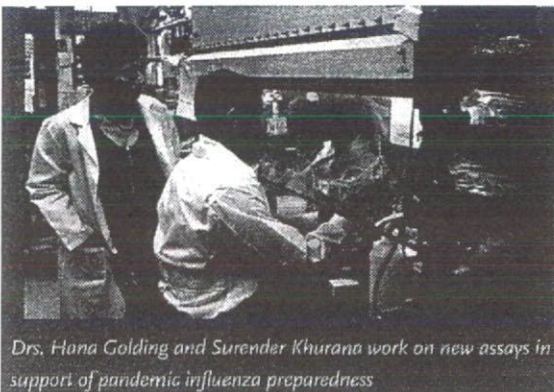
*付属資料 A、参考文献 21-24 参照。

国内の対策とセキュリティ

CBER は、アメリカをテロリズムから守るという面で重要な役割を果たします。生物テロのおそれがあると特定された病原体への暴露に起因する疾患の診断、治療または予防を目的とした製品の迅速な開発と認可に特に焦点を合わせており、汎発性流行病や自然または故意の災害の影響緩和を目的とする安全で有効な医学的対策を確保することによって、公衆衛生の保護という面できわめて重要な役割を果たします。また、災害発生時には、重要な業務の継続性を確保するため、努力します。

汎発性インフルエンザ対策*

ワクチンの生産と供給



Dr. Hana Golding and Surender Khurana work on new assays in support of pandemic influenza preparedness

汎発性インフルエンザは、米国、そして世界の公衆衛生に対する重大な脅威です。CBER は、2006 年度に受領した補助資金によって、インフルエンザワクチンに関するガイダンスのレビューと策定、およびそうした活動を支援する研究に配分する資源を大幅に増加させることができました。世界中

でさまざまな国々が次のインフルエンザの汎流行に備え、対策を講じるための計画を策定しています。米国では何十年もインフルエンザの汎流行が発生していませんが、科学者たちは、現在、アジア、欧州、中東、アフリカの野鳥や家禽に広まり、人間の死者も出している高病原性トリインフルエンザウイルス (H5N1) が人から人に効率的かつ持続的に伝染する能力を持った形態へと変異し、世界的な大流行 (または汎流行) を引き起こすのではないかと懸念しています。そうした汎発性流行病の影響を軽減するためには、対策計画が不可欠です。

CBER は、汎発性インフルエンザの大流行というリスクに備え、対応するための過程で指導的な役割を担います。アメリカの人々を汎発性インフルエンザの危険から守るため、CBER は、産業界や保健社会福祉省 (DHHS) のその他の機関、および世界各地のパートナーと連携し、可能な限り短期間での汎発性インフルエンザワクチンの開発と入手可能性の促進、安全かつ有効で投与しやすいワクチンを利用している最大多数の人々の保護に努めています。

CBER は、汎発性および季節的インフルエンザワクチンの生産能力の強化を集中的に支援し、ワクチンメーカーの支援という面で大きく前進しました。2006 年 3 月、CBER は、インフルエンザワクチンの開発者が新しい季節的および汎発性インフルエンザワクチンの認可の裏付けとなる安全性と有効性を実証する際に利用できる具体的な手法の概

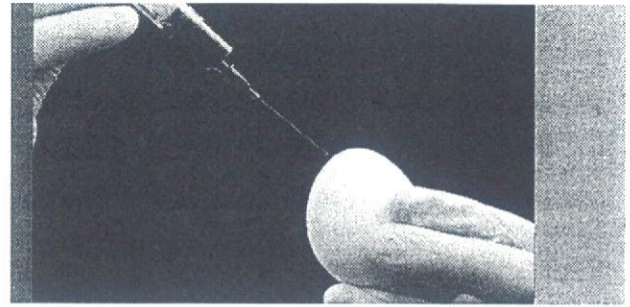
* 付属資料A、参考文献1-6参照。

要を示した2つのガイダンスの草案を公表しました。これらのガイダンスには、新型ワクチンの開発期間を大幅に短縮できる迅速な承認プロセス等、インフルエンザワクチンを市場に出荷するまでの柔軟な規制の道筋も示されています。

現在、米国で認可されているインフルエンザワクチンは、複雑で厳格なプロセスの一環として、受精鶏卵を利用して生産されています。これらのガイダンスは、細胞培養および組み換え技術や補助薬(ワクチンに対する身体の免疫反応を強化し、ワクチンの効果を高めることができる物質)等、新しい製造方法で生産されたワクチンにも適用されます。2006年9月、CBERは細胞培養によるウイルスワクチンの生産に関するガイダンスの草案を公表しました。このガイダンスは、細胞培養による汎発性および季節的インフルエンザウイルスワクチンの開発にぴったりと当てはまり、そうした開発を促進するものになるでしょう。

汎発性インフルエンザ菌株の脅威に対応するためには、新型ワクチンの迅速な評価と認可によって、汎流行期間中のインフルエンザワクチンの適切な供給を確保しなければなりません。CBERの科学研究プログラムは、インフルエンザワクチンの入手可能性促進によって、汎発性インフルエンザ対策に貢献しています。CBERが関与している活動には、以下のようなものがあります。

- ・ 汎発性菌株に対するワクチンの効力を測定する際に利用される菌株固有の抗血清の調製。
- ・ 成長が早そうなウイルスの遺伝子構造を検証し、卵または細胞培養での成長率が最適な基準ワクチンウイルスを開発。
- ・ ワクチンの製造用として容易に入手可能な潜在的汎発性インフルエンザウイルス菌株のライブラリー作成に何が必要かということを探る。



CBERは、腫瘍形成性を持ちうる細胞培養を利用したワクチンの製造が可能か否かを評価する際に役立つ安全性検査も共同開発しているほか、細胞培養を汚染する可能性がある病原体の検出を目的とした検定の開発も行なっています。さらに、ワクチン研究審査局内に設置された製品品質部門が、インフルエンザワクチン用ロットリリース検査の促進に責任を負っています。今からこうした作業を実施することによって、汎発性流行病の発生前に対策を講じるために必要なツールを手にすることができるよう。

季節的インフルエンザワクチンのメーカーは、汎発性インフルエンザワクチンを生産する可能性が高いため、生産力の増強と既存工程の改善によって汎発性インフルエンザワクチンの生産能力を強化することができると思われます。CBERは、対テロ製品に関する過去の経験や、2004~2005年のインフルエンザワクチン不足の経験から得た知識を使って、新たな生物製剤承認申請書(BLA)やインフルエンザワクチンに関する既存申請書の補足資料の審査を促進しています。2004年のインフルエンザワクチン不足を受けて、FDAは、世界中の主要インフルエンザワクチンメーカーと連絡を取り、迅速な承認手続きの提示等の手段で米国市場向けワクチンの生産に対する関心を喚起しましたが、その結果、認可インフルエンザワクチンは、2年の間に3種類から5種類へと増加しました。毎年、季節的インフルエンザワクチンの生産能力を強化するメーカーが新たに出てくれば、今後の供給中断に対する備えが改善され、汎発性インフルエンザワクチンの生産能力が強化されます。

CBER は、インフルエンザ市場を変え、有望な新技術を通してインフルエンザワクチンのインフラを再活性化させ、ワクチンや薬剤の追加認可を確保して、より強力な対応計画や対応能力を準備するため、メーカーをはじめとする複数のパートナーと連携しています。世界中で安全かつ有効な汎発性ワクチンへのアクセスを増やすという目標の下、CBER は世界保健機関（WHO）や海外の規制機関と連携し、汎発性インフルエンザワクチンの安全性、効果、製造品質に関する科学のおよび規制上の基準について、国際的な収斂を図っています。CBER は、WHO やカナダ保健省と共に、2006 年 3 月にカナダで 1 回、2006 年 6 月に米国で 1 回、合計 2 回にわたってワークショップを共同開催しており、先進国と発展途上国の規制機関が、汎発性インフルエンザに関する WHO ガイドライン草案の基礎となる情報を提供しました。この草案とメーカーのコメントは、2007 年にジュネーブで開催されるワークショップで詳しく検討される予定です。

安全で入手可能な輸血用血液の確保

CBER は、安全で入手可能な輸血用血液の確保を汎発性インフルエンザ対策に含めています。汎発性インフルエンザに関する独自の内部業務継続計画の策定や、その他の連邦および国内機関との調整も、慎重に進めているところです。この活動の主なパートナーには、DHHS、公衆衛生科学局（OSPHS）、CDC、米国血液バンク協会（AABB）等があります。こうした共同活動は、CBER の汎発性インフルエンザ対策に不可欠で継続的な要素です。タイムリーなコミュニケーションと情報共有を確保するため、CBER の職員は、情報の共有と輸血用血液に関連する汎発性インフルエンザ対策の策定を担当する DHHS/PHS 汎発性インフルエンザ作業部会を率いています。CBER は汎発性流行病計画を標準問題に含めている月例 PHS 血液会議でも指導的な役割を果たしており、汎発性インフルエンザの脅威に備えた対策を積極的に計画している AABB 災害タスクフォースや AABB 汎発性インフルエン

ザタスクフォースにも、連絡役として積極的に参加しています。

CBER の職員は、FDA に提出される新しい治療法（高力価免疫グロブリン等）や新しい体外診断法（H5N1 献血者スクリーニング検定）の迅速な評価と承認のための規制手法を検討しています。汎発性インフルエンザという公衆衛生面での危機が発生した場合、CBER は、FDA の内部で安全かつ有効でバランスのとれた計画の調整に努めます。CBER は、新技術を利用して生物テロ／細菌戦用の病原体による輸血用血液の汚染を検出できるか否かを調査します。

アメリカをテロリズムから守る*

CBER は、テロ物質による疾患の治療と予防に利用できる安全で有効な生物製剤の入手可能性確保を支援する責任を負っています。そうした製品には、ワクチン、血液および血液製剤、遺伝子療法、移植用細胞および組織等があります。

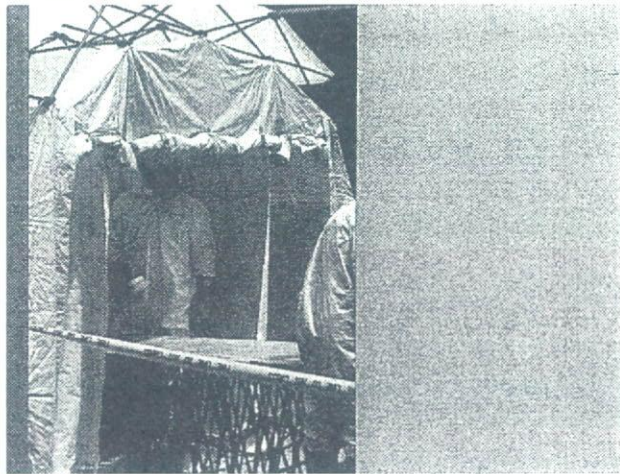
これらの生物製剤は入念に審査され、それらの開発、製造、臨床検査全般を通して対危険便益比問題が慎重に検討されます。CBER の職員が、製造、前臨床検査、臨床試験、承認および認可プロセス等を含む規制プロセス全体を通して製品の管理を担当し、さまざまな分野の専門家が、開発、評価、承認プロセスの促進を支援します。期限厳守が求められることも多く、科学的な問題や製品問題は、非常に困難なものになりがちです。迅速な開発および審査プロセスを成功させるためには、科学、統計／疫学、および臨床審査官を早い段階から関与させるということが非常に重要です。

国内政策の一環として、公衆衛生への脅威が最も大きい物質として CDC から指定されるカテゴリー A 物質が最優先されます。カテゴリー A 物質には、炭疽病、悪疫、天然痘、野兎病、ウイルス性出血

熱の原因となる生物やボツリヌス毒素が含まれます。能力の再評価と強化、業務継続計画の策定を通して、緊急対応能力も検討されています。CBERは、既存のギャップの特定や、生物学的因子への医学的対策にも、積極的に取り組んできました。

炭疽病

炭疽病とは、芽胞形成性バクテリアである炭疽菌によって発生する感染症です。炭疽病の感染経路は(1)皮膚、(2)胃腸、(3)吸入の3種類で、最も死亡率が高いのは吸入です。現在、米国で認可されている炭疽菌ワクチンには、バイオポート社が製造しているBioThraxがあります。このワクチンは、炭疽菌にさらされるおそれがある18才から65才までの人々が、炭疽菌(炭疽病の原因物質)に触れる前に予防接種することになっています。CBERは、BioThraxの製造能力を高め、この製品に対する期限を36カ月に延長するため、BioThraxのBLAに対する補足資料を承認しました。



FDAは、2004年12月29日、承認された炭疽菌ワクチンをはじめとする特定の細菌ワクチンやトキシドの安全性と効能に関する規則命令案も公表しました。CBERは、ドケットに添えられたコメントをレビューした後、他のFDAの組織と共に、特定の認可済み生物製剤の安全性と効能に関する最終規則命令を発行しています。炭疽菌ワクチン緊急使用の認可に関する最終命令は、2005年12月15日に発行されました。

CBERは、NIH、CDC、国防総省(DoD)、DHHSと共に、暴露前後の炭疽病の予防を目的とする新しい組み換え炭疽菌ワクチンの開発奨励に焦点を合わせた機関間作業部会に参加しています。INDの下で開発されているこの種のワクチンは、効能の実証を目的とした再現性のある動物モデルの開発等の面で、多くの課題を抱えています。ワクチンと治療の改善を支援するため、炭疽菌の遺伝子構造に関する研究が進められています。

DHHSは、バイオシールド計画の下、組み換え保護抗原(rPA)炭疽菌ワクチンに関する最初の契約を結びました。CBERは、rPA炭疽菌ワクチンの開発時に規制プロセスを通してメーカーを支援し、指導するために大量の資源を投入し、DHHSの公衆衛生緊急対応次官補局(OASPHEP)内にある公衆衛生緊急医療対策局(OPHEMC)に広範な技術情報を提供してきました。炭疽病治療用の新しい免疫療法も開発されており、たとえば炭疽菌免疫グロブリンについては、潜在的な炭疽病治療法としての評価が行なわれています。CBERは、医薬品評価研究センター(CDER)と連携して、炭疽病治療を目的とした免疫療法の開発と認可に関するガイダンス草案の策定を進めてきました。また、DHHSの戦略的国家備蓄に対しても、技術情報を提供しています。

天然痘

痘瘡ウイルスによって発生する天然痘は非常に感染力が強く、高熱、疲労、頭痛、腰痛、嘔吐、発疹、膿疱をはじめとする天然痘の症状が出ている人との直接接触によって広がる可能性があります。実証された治療法はありません。米国で最後に天然痘が確認されたのは1949年で、世界で最後の天然痘の自然発生例は、1977年、ソマリアで記録されています。過去の死亡率は一般人口の約30%ですが、乳幼児の死亡率は、さらに高くなる可能性があります。

* 付属資料A、参考文献30-38参照。

天然痘は、種痘で予防することができます。現在、痘瘡ワクチンとして認可を受けているのはワイエス・ラボラトリーズ社の Dryvax（乾燥子牛リンパ液を原料とする痘瘡ワクチン）だけで、これも製造中止になっています。Dryvax に使われているものと同じワクチン菌株に関連する細胞培養の痘瘡ワクチンが開発されているところで、CBER は、これらの重要な製品の規制を促進するため、痘瘡ワクチンの安全性、効能、製造工程に関する調査を進めています。

輸血用血液

大規模な緊急事態や疾患の大流行が発生すると、常に血液の供給が危うくなります。集団予防接種のケースでは、生ウイルスを含有するワクチンの接種を受けた人々は、痘苗の感染を招くおそれがあるため、一定期間、献血を行なうことができません。CBER は、予防接種（炭疽病および天然痘）や生物テロ物質（炭疽菌）への暴露による感染者の献血から感染が発生するリスクの低減について、ガイダンスを発行しています。予防接種キャンペーンで輸血用血液への影響が考慮されるようにするため、国家非常事態計画に関する勧告も行なわれました。診断検査を実施して献血中の生物テロ物質を検出するための活動も、実施されています。

CBER は、AABB の支援を受けている国内災害およびテロ行為に関する組織間タスクフォースと緊密に連携しています。このタスクフォースは、災害やテロ行為を、通常よりはるかに大量の血液を必要とする事象、血液採取、検査、供血を一時的に制限する事象、または献血者が突発的に殺到し、迅速な採血を必要とする事象と定義しています。CBER はその他の複数のパートナーとも連携し、災害時の献血の安全性や量の確保に努めています。

その他の対テロ活動

CBER は、生物、化学、放射性物質／核テロの脅威に対する米国の備えの強化に貢献するため、広

範なプロジェクトについて DHHS、国土安全保障省（DHS）、DoD および産業界と常に緊密に連絡をとり合っており、以下のような成果を上げています。

- ・DHHS が全米の主要病院の血液センターや血液事業者での血液成分の入手可能性をモニターするために利用している血液入手可能性・安全在庫システム（BASIS）の共同開発。
- ・血液安全性問題への CBER の対応を改善し、外部アウトリーチ、評価、リスク伝達を強化するため、CBER 血液安全チームを設置。
- ・迅速な規制審査とメーカーへの支援による新医療対策（rPA ワクチン、炭疽菌免疫グロブリン、新型種痘、ボツリヌス抗毒素等）の継続的発展の促進。
- ・炭疽菌ワクチンをはじめとする細菌ワクチンやトキシノイドの効能審査に関する最終命令の完成。審査結果は、2005 年 12 月 19 日付けの連邦官報に掲載されました（生物製剤、細菌ワクチンおよびトキシノイド、効能審査の実施、吸着炭疽菌ワクチン、最終命令）。
- ・業務継続計画の策定等、対応能力の再評価と強化。
- ・攻撃に利用されうる生物製剤に対して必要な医療対策という面での既存のギャップの積極的な特定。
- ・戦略的国家備蓄用に購入された医療品に関する新たな表示規則を最終的に決定するための活動を指導。
- ・炭疽菌ワクチンの免疫検定の改善、ワクシニア免疫グロブリンの防御アイソタイプ、野兔病の免疫関連要因、ボツリヌス毒素の細胞内輸送、各種薬品に対する先天免疫刺激の研究／開発。
- ・メーカーによる IND の開発および提出と認可プロセスの開発を支援するため、医学的対策品の製造が可能なメーカーを招いて多数の IND 前／技術会議