

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

CBER は、協調的、革新的および協力的な活動を通して、公衆衛生に関する最優先事項に積極的に取り組んでおり、アウトリーチ、製品評価の新たな経路、製品へのアクセスの拡大、安全性等の重要性を重視しています。新しい献血者スクリーニング検査と、有害事象に関する新たな情報の検知を目的とした認可生物製剤の安全サーベイランスを通して血液安全性を改善することによって、公衆衛生保護は大幅に改善されました。消費者が製品の用途について判断を下す際に利用可能な情報を増やし、不正確で誤解を招くような製品情報を排除することによって、生物製剤に関する情報を人々により効果的に伝えることができます。

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*

ここ数年間に実現された献血者スクリーニングおよび検査の改善によって、感染症という面での米国の輸血用血液の安全性は、かつてないほど高まりました。昨会計年度中も、こうした活動に貢献した多数の製品と補助製品が承認されています。



* 付属資料A、参考文献39-40参照。

B型肝炎

B型肝炎 (HBV) は、肝臓にウイルスが感染して発症します。血液によって感染するこのウイルスは、感染が一生続いたり、肝硬変 (癥痕化) や肝臓癌、肝不全、死亡につながることもあります。昨年、CBER は、最初の B型肝炎ウイルス全自動検査 (アボットプリズム HB コアアッセイ、アボットプリズム HBsAg アッセイ、アボットプリズム HBsAg 確認アッセイ) を承認しました。アボットプリズム全自動検査システムによって、HBV 用血液、組織、臓器ドナーのスクリーニングの効率と便宜が改善されます。アボットプリズム検査は全自動で行なわれるため、オペレーターエラーの可能性が減少します。また、不正開封が防止されており、冗長検査によって検査システムに不具合がないことが確認され、HBV への感染を非常に高感度かつ明確に検出します。

西ナイルウイルス

WNV は、人間が蚊に刺されて感染するというのが典型的な例です。このウイルスが米国で最初に発見されたのは 1999 年で、7 年間にわたって毎年再発し、2002 年以降の発症件数は 2 万件、死者は 762 人以上に上ります。100 万から 200 万人が WNV に感染していると推定されています。2002 年、WNV は血液でも感染するということが明らかになり、血液検査の開発を目的とした緊急活動が開始されました。FDA、CDC、NIH の支援の下、メーカーたちが WNV NAT 検査法を開発しましたが、この方法は、その効果を評価し、(暫定的な措置として) 輸血用血液を守るため、至急実施されることになり

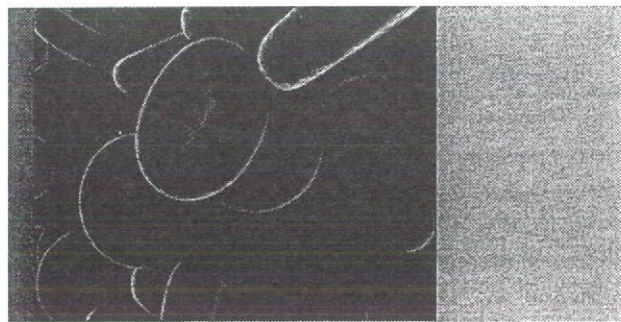
ました。全米の血液バンクがこの活動に参加し、輸血用血液を守ったのです。

2005年12月、CBERは、血液、臓器、細胞、組織ドナーのスクリーニングを目的とした最初のWNV血液検査を承認しました。ジェンプローブ社が開発し、カイロン社が販売しているProcleix WNVアッセイは、ウイルス遺伝物質（リボ核酸[RNA]）を検出します。この新しい検査は、献血やその他の生物製剤の投与を受ける患者のWNV感染の防止に役立つことでしょう。この承認は、FDA、その他の公衆衛生機関、州保健局、検査キットメーカー、血液産業間で行なわれた大規模な協調的取り組みの成果です。WNV用スクリーニング検査の承認を受け、CBERは、これらの検査の実施に関する産業界向けガイダンスの策定を進めています。

こうした検査の進展やWNVに対する理解の改善にも関わらず、科学的な疑問は依然として残されています。CBERは、検査サンプルに全血を利用する等の新しい検査方法によってWNV NATの感度を上げ、NATスクリーニング済みの血液のWNVリスクをさらに低減させることができるか否かを明らかにするため、血液成分中のWNVの分配に関する調査も実施しています。

血液および血液成分の入手可能性のモニタリング*

DHHS公衆衛生緊急管理システムには、CBERが計画し、試験運用しているトランスネット（TRANS-Net）血液試薬供給モニタリングシステムが組み込まれています。血液と血液成分は、毎年、米国の患者の生命を救っている重要な生物製剤で、自然災害やその他の非常事態では、しばしば大量に必要とされます。毎年、2,900万ユニットを超える全血、赤血球、血小板が輸血されていますが、これらの製剤は相対的に保管期間が短く、適格なドナーの常時確保や、検査用の血液や試薬の供給に大きく依存しています。



* 付属資料A、参考文献41参照。

国内輸血用血液在庫評価システムは、採取と利用の歴史的傾向の測定には役立っていますが、これまで地方、地域、国の血液成分不足をリアルタイムで評価する能力は有していませんでした。2001年9月の悲劇を受けて、CBERは、国内の登録採血所1,848カ所と輸血サービス2,348カ所から中央のサイトに在庫不足情報を自主的にリアルタイムで報告するためのメカニズムを提供するウェブベースのシステムとして、トランスネットを設計しました。そうした報告は電子的な手段で受領され、中央データモニタリング施設でマッピングされます。その後、データは手作業で、および地理空間的密度や情報受信頻度を認識するソフトウェアを利用した電子的な方法で評価されます。このソフトウェアは、あらかじめ設定されている不足量に達すると警告を発する機能や、その他のマッピングデータ（病院調査等）と統合可能な不足レベルを反映した地理空間マップ機能も備えています。こうしたマップもBASIS血液在庫モニタリングシステムの一部で、DHHS長官のオペレーションセンター内に置かれています。入力されるデータには、報告された不足状況の深刻さを示すのに役立つ情報も含まれており、たとえば以下のようなものがあります。

- ・手術または医療処置の遅延（報告日1日当たりの件数）
- ・Rh陽性血液でRh陰性血液患者をサポート（報告日1日当たりの件数）

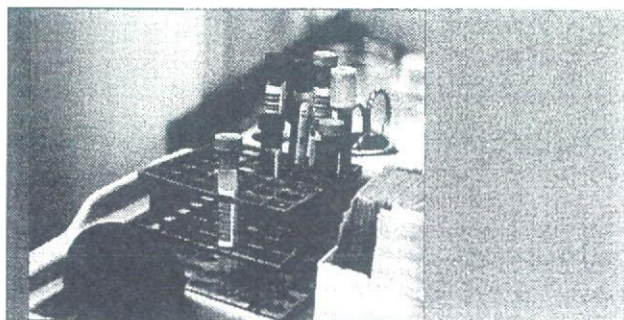
- ・血液未納入（未受領）（血液要求量のうち、受領量<50%等）
- ・利用可能な供給量を選別的に分配
- ・緊急ニーズを満たせない

トランスネット計画の一部として、適切な血液入手可能性情報の報告書要約が公衆衛生関係者向けにウェブ上で公開されることになっていますが、最終的には、献血者募集を支援するため、一般人向けに公開される予定です。

血液安全性の強化と CBER 血液安全チームの展開

CBER 血液安全チームは、2006 年 7 月に発足しました。血液研究審査局（OBRR）に率いられたこの学際的な血液安全チームは、規制遵守生物学的品質局（OCBQ）、通信訓練製造者支援局（OCTMA）、生物統計疫学局（OBE）、所長直属局（IOD）等、CBER のいくつかの部局から派遣された専門家で構成されています。血液安全チームの主な目標は、以下の 4 つです。

- ・血液安全問題への CBER の対応の改善
- ・CBER 血液安全性情報の入手可能性と品質の改善
- ・血液安全情報の処理の改善
- ・CBER の外部アウトリーチ、評価、リスク伝達の強化



現在の血液安全チームの目標は、以下の 4 分野で構成されています。

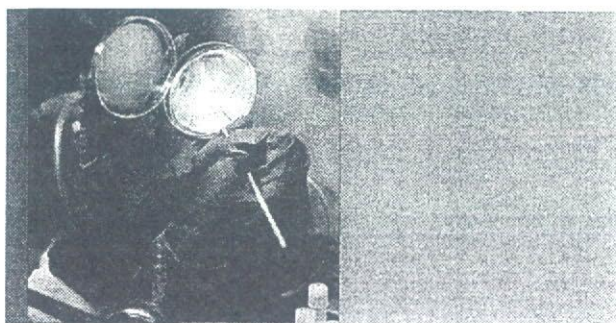
- ・血液安全報告規則およびガイダンスの最終決定

- ・有害事象の収集と評価、輸血関連の死者、生物製剤逸脱報告書（BPDR）の改善を目的とした評価方法
- ・血漿分画製剤追跡経路の開発
- ・DHHS のその他の機関へのアクセスやそれらとの連携の拡大

私たちは、血液安全チームの活動によって、血液安全問題に対する CBER のモニタリングおよび対応能力が強化され、国内の輸血用血液と血液製剤が感染症やその他の新たな脅威から守られるようになることを期待しています。

生物学的安全性に関する活動*

CBER による認可生物製剤の継続的安全サーベイランスの基本的な目標は、私たちが規制している製品の安全性プロフィールに関する理解を深め、一般市民に最新の安全情報を提供することにあります。私たちの活動は、医者が製品のリスクと利益を考量し、患者ができるだけ安全にそれらを利用できるようにするために役立つことでしょう。さらに CBER は、生物学的療法や予防薬の安全性について諮問委員会に情報を提供し、医学文献に記事を掲載しています。



CBER は、医薬品規制整合化国際会議（ICH）の医薬品安全性監視計画ガイダンスの実施に際して、重要な新しい役割を担いました。CBER は、認可申請の一環として提出された医薬品安全性監視計画

* 付属資料A、参考文献42-44参照。

の重要性を認識しており、そうした計画に対する私たちのレビューは、市販後安全性分野における重要な活動の1つです。

CBER のアウトリーチ活動に関する最新情報

2006 会計年度中の CBER のアウトリーチ活動は、革新的なコミュニケーション戦略による CBER のコミュニケーションの改善に焦点を合わせていました。CBER のアウトリーチプログラムは、年間何万もの関係者（消費者、医療専門家、規制対象産業、国会議員、マスコミ等）に直接または間接的に接触します。



2006 会計年度中、CBER は、自身のウェブサイト上にある情報の構成と質を改善するためのイニシアティブを開始しました。このウェブサイトは、CBER から情報を入手するための中心的な手段となっており、デザインの変更によって情報が見つけやすくなることでしょう。2006 会計年度中のこのサイトへのアクセス数は約 1,800 万ヒット、1

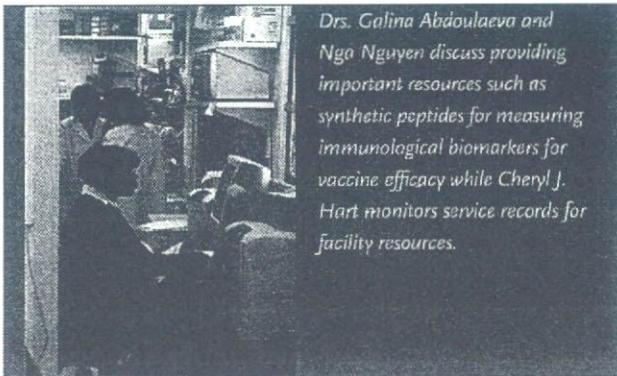
日平均では約 43,000 ヒットでした。CBER は 3 種類の自動電子メール配信リストも管理していますが、現在の購読者数は 8,000 人を超えています。この「リストサーブ」機能によって、CBER は積極的に情報を電子的な手段で配信し、幅広い人々に迅速かつ効率的に接触することができるのです。

この数年間、CBER は展示プログラムを成功させており、2006 会計年度も例外ではありませんでした。CBER は年次総会、会議、ワークショップに参加し、CBER の展示プログラムは、規制産業、テロリズム対策研究、感染症および感染対策、親組織のグループ等（付属資料 B 参照）で働く人々をはじめとして、広範な人々の目に触れました。

2006 会計年度中、CBER は、製品開発や認可に関連する主な問題点について、研究者、製品スポンサー、一般市民に重要な情報を提供するため、数回にわたってワークショップを開催しました。また、同業者団体との情報共有連絡会議にも参加し、重要な規制および政策情報の普及手段となるワークショップの共同開催についても、数件の取決めを結んでいます。さらに CBER は、FDA が制作し、毎月、全米の病院ネットワークに配信されている FDA 患者安全ニュースに、製品の承認や安全性に関する多数の重要な最新情報を提供しました。

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

CBER は、医薬品と医療機器に関するフィードバックパフォーマンス目標を達成し、あるいは上回り続けることによって、必要としている人々に届けられる生物製剤や関連機器を増加させます。乳児のロタウイルス胃腸炎を予防する RotaTeq、特定のヒト乳頭腫ウイルス (HPV) による子宮頸癌を予防する Gardasil、帯状疱疹のリスクを減少させる Zostavax 等、新規に承認された製品は、いずれも公衆衛生上の重要なニーズに対応しています。クリティカルパス・イニシアティブでは、21 世紀のための革新的な製品の促進に焦点が合わされており、CBER は、季節的および汎発性インフルエンザへの対応能力の強化等、さまざまな分野で公衆衛生に利益を与えられようと思われるより効率的なワクチン生産の開発推進に取り組んでいます。



Drs. Galina Abdoulaeva and Ngo Nguyen discuss providing important resources such as synthetic peptides for measuring immunological biomarkers for vaccine efficacy while Cheryl J. Hart monitors service records for facility resources.

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

2005~2006 インフルエンザシーズン

季節的インフルエンザは、米国で罹患率や死亡率を上げている重要な原因の 1 つです。CDC によれば、毎年米国では、平均約 5~20% の人々がイ

ンフルエンザに罹患し、20 万を超える人々がその合併症で入院し、36,000 人近い人々が死亡しています。高齢者、小児、特定の慢性的な病状にある人々等、インフルエンザの重篤な合併症に陥るリスクが高い人々もいます。インフルエンザ関連の死亡例の 90% は 65 才以上の人々で占められていますが、2 才未満の健康な子供も、高齢者と同様にインフルエンザで入院する可能性が高くなります。

インフルエンザワクチンには、ワクチンの製造に活性成分として利用されるウイルス株が毎年のように変化するというユニークな事情があります。循環ウイルスは常に変異しているため、ある年のワクチンは、それ以前のワクチンとは異なるのが普通です。そのためメーカーは、毎年新しいワクチンを何千万用量分も生産しなければなりません。有望な技術（細胞培養および組み換え蛋白や DNA ベースのインフルエンザワクチン等）が、研究開発段階に入っています。2006 年 9 月、CBER は、インフルエンザワクチンの開発に適用される細胞培養ワクチンの開発に関するガイダンス草案を公表しました。CBER は、DHHS の同僚やメーカーと連携して、そうした技術の開発を進めています。ワクチンの製造工程は複雑で、ワクチン供給を不確実なものにする可能性があります。毎年のインフルエンザシーズンへの準備は、FDA、CDC、NIH、WHO、ワクチンメーカー、医療業界を巻き込んだ時間重視の共同作業です。

菌株の選定プロセスは、FDA 諮問委員会が会議を開き、80 カ国を超える WHO 研究所で得られたデ

ータに基づき、ワクチンに含めるべき3つのウイルス菌株を勧告する2月に実施されるのが普通です。米国人向けのワクチンにどの菌株を含めるかということについては、FDAが最終的な決定を下します。

FDA、CDC、その他のWHO協力機関、およびその他のパートナーが、選定された菌株の標本となり、卵での急速な成長に適応する基準インフルエンザウイルスを生産します。基準インフルエンザウイルスは認可ワクチンメーカーに提供され、インフルエンザワクチン製造用の「種ウイルス」の生産に利用されます。その後、メーカーは種ウイルスを受精鶏卵に注入し、ウイルスを増殖させるのです。

CBERは、三価不活化インフルエンザワクチンの製造に利用される各インフルエンザ菌株のワクチン効力検査用抗血清を生産し、メーカーに提供します。不活性および弱毒生インフルエンザワクチンのメーカーは、ロットリリースの認可を受けるため、各ロットから採取されたワクチンサンプルとその検査結果をCBERに提出します。CBERはメーカーの検査結果を審査し、時には当該ワクチンについて独自の検査を実施した後に、各ロットの販売を許可します。

各シーズンに卵からバイアルまでインフルエンザワクチンの生産を終わらせるためには、約6カ月を必要とします。FDAは、毎年の生産工程で起こりうる問題に対処し、そうした問題の決議を促すため、認可を受けているメーカーと広く連絡を取っています。さらに2004年以降、FDAは毎年インフルエンザワクチンメーカーの検査を実施し、問題を早期に発見し、可能な時期にそれらを防止するよう努めています。ワクチンのロットの中には早くも7月にはリリースされるものがありますが、米国の人々が必要とする大量のワクチンを生産し、検査するため、製造は10月以降まで続けられるのが普通です。

2005年8月、FDAは不活性ウイルスを含有する成人用インフルエンザワクチン、Fluarixの承認を発表しました。Fluarixは、ワクチンに含有されているインフルエンザワクチンサブタイプAおよびB型に対する免疫を18才以上の成人に付与する医薬品として承認を受けました。Fluarixの承認は、FDAの迅速承認プロセスにより承認された最初のワクチンであるという点で、新天地を開きました。迅速な承認によって、FDAは、重篤な、あるいは生死に関わる疾患に対する製品を、製品の効果を示す初期の証拠資料に基づいて承認することができ、その結果、必要な医薬品を一般市民に届けるまでの期間を短縮することができます。このケースでは、メーカーは、Fluarixの接種後、成人の体内にインフルエンザの予防に有効である可能性が高いとFDAが判断するレベルの防御抗体ができることを実証しました。Fluarixのメーカーであるグラクソスミスクラインは、迅速承認プロセスの一環としてワクチンの臨床的有益性を検証するため、さらに臨床研究を実施しています。FDAは、2006年の秋に2006～07インフルエンザシーズンに合わせて、18才以上の成人にウイルスサブタイプAおよびB型によるインフルエンザ疾患への免疫を与える医薬品としてIDバイオメディカルの三価不活性インフルエンザワクチン、FluLavalを承認しましたが、このケースでも、FDAは迅速承認法を利用しました。

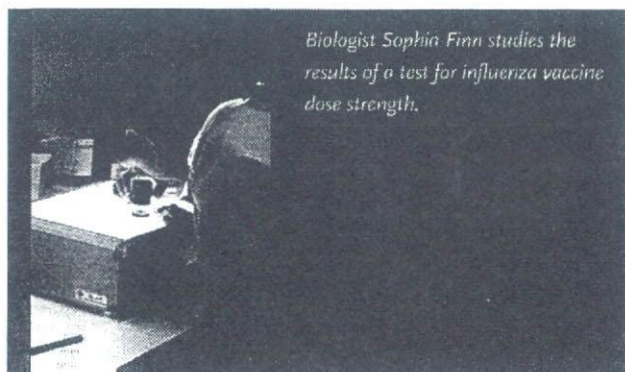
2005～2006シーズンは、(1)サノフィパスツール、(2)メドイミュンワクチン、(3)グラクソスミスクライン・バイオロジカル、(4)カイロンの4社がインフルエンザワクチンを供給しました。2005～2006シーズン用ワクチンの推定供給量は8,600万用量で、2004～2005シーズンの6,100万用量から約40%増加しました。ワクチンへの需要は、年間平均7,000万～7,500万用量です。

インフルエンザワクチンへの需要が最も多いのは、10月と11月です。米国でのインフルエンザ

の発症シーズンは、通常1月以降にピークを迎えるため、FDAとCDCは、毎年、予防接種を1月と2月に延長するための支援を行なっています。

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

2006年3月、CBERのワクチン研究審査局(OVRR)は、季節的および汎発性インフルエンザワクチンの安全性と効果に関するメーカーの評価を支援するため、季節的インフルエンザワクチン(年次三価不活性)と汎発性インフルエンザワクチンに関する2種類のガイダンス草案を公表しました。FDAの目標は、インフルエンザワクチンの迅速な開発と承認のための規制経路の概略を示すことによって、安全で有効なインフルエンザワクチンの供給量を増やすことにあります。2つのガイダンスは、新しいインフルエンザワクチンの安全性と効果を示すために必要な臨床データに関する指針をメーカーに与えるものとなっています。製品を市場に出すまでの期間を短縮し、新技術の開発と利用を促進するというFDAのクリティカルパス・イニシアティブに添って、これらの文書には、ワクチン開発者たちが従うべき具体的な手法の概略が示されています。つまりFDAは、これらのガイダンスを通して産業界を支援するためのロードマップを示し、新しく安全なワクチン製剤の開発期間短縮方法について、新規メーカーに助言を与えているのです。



これらのガイダンスに関する追加および詳細情報は、CBERのウェブサイト

(www.fda.gov/cber/guidelines.htm)で参照することができます。

ウイルス感染症のための次世代ワクチン技術

新しい汎発的な脅威に対応するものをはじめとして、安全で有効な細胞ベースのウイルスワクチンの開発についてメーカーを支援するため、FDAは2006年9月、新たなガイダンスの草案を公表しました。当時、FDA長官代理だったアンドリュー・フォン・エッセンバッハ博士は、「これらのガイダンスは、公衆衛生面での世界的なニーズを満たそうとする際に非常に重要な新型ワクチンの開発過程でメーカーを支援するための私たちの総合的な活動に不可欠です。このガイダンスは、インフルエンザをはじめとする疾患から生命を守るワクチンの開発の近代化支援を約束するもので、より豊富に生産され、信頼性の高い供給品の開発を促すことでしょう」と語っています。

このガイダンスの中で、FDAは、1993年に作成された「生物製剤の生産に利用される細胞系特性化における検討事項」という文書に対する新たな勧告をウイルスワクチンメーカーに与えています。このガイダンス文書には、ウイルスワクチンの開発と生産に利用される細胞の安全性と純度の検査とバリデーション等、細胞培養の製造への適合性を判断するための情報が含まれています。

細胞培養は、現在、ポリオ、風疹、水痘等の疾患から守ってくれる多数の認可ワクチンの製造に利用されていますが、この新しいガイダンスは、新たなワクチンの開発促進をさらに支援するものになっています。このガイダンスには、現行および新しい科学を利用した最善の方法の概略が示されています。ワクチンは、現在でも50年以上前に開発された技術を利用して鶏卵で生産されているという状況にありますが、細胞ベースのワクチン製造は、信頼性が高く柔軟な代替インフルエンザワクチン生産法となる可能性を秘めています。季

節インフルエンザワクチンへの需要が増え、しかも汎流行病やその他の新たな感染症（SARS等）の潜在的な脅威が存在するため、緊急時の能力を高めるより柔軟な手法が不可欠です。細胞ベースの製造方法では、細胞を凍結させて貯蔵し、必要な時に解凍してワクチンの生産量を増やすことができます。

「産業界向けガイダンス：感染症予防および治療用ウイルスワクチンの生産に利用される細胞基質とその他の生物学的出発物質の特性化と必要条件」というガイダンス草案の写しを、www.fda.gov/cber/gdlns/vaccsubstrates.pdf で入手することができます。

クリティカルパス・イニシアティブ：テーラーメイド医療*

クリティカルパスは、最も急を要する医療品開発問題と、公衆衛生面での利益を迅速に改善する最大の機会とを特定し、優先順位を決定することを目的としたFDAの主要なイニシアティブです。主な目的は、新しい医療品を開発し、評価するための新たな科学的ツールを創り、基本的な科学的発見がより迅速に新しい重要な治療法に活かされるようにするというところにあります。

2004年3月16日、FDAは、「革新／停滞：新しい医療品へのクリティカルパスに関する課題と機会」という報告書を発表し、FDAに承認申請を行なう革新的な薬物療法が停滞しているように思われる状況を取り上げました。この報告書には、医療品開発および評価プロセス（クリティカルパス）を近代化し、製品開発をより予測可能性の高い効率的なものにすることが急務であることが説明されています。FDAは独自の視点を持っているため、企業、患者グループ、学術研究者、その他の関係者と連携して、産業界全体で製品開発の効率を損

なっている科学的障害に対する解決策の調整、開発、および／または普及に努めることができます。

クリティカルパス・イニシアティブを通して、FDAは、クリティカルパス機会リストおよび報告書の作成に関して指導的役割を果たしました。この報告書には、製品を市場に出し、適切な時期に適切な患者に適切な治療を行なう際に、ゲノミクスやプロテオミクス、イメージング、バイオインフォマティクス等の分野の新たな科学的発見を利用する方法の例が説明され、提示されています。機会リストは、2006年3月16日、レヴィットDHHS長官とフォン・エッセンバッハFDA長官（当時は長官代理）によって公表されました。この機会リストには、新たな生物医学的発見の速さと、そうした発見が広く治療に活かされる速度の遅さとのギャップを埋める初期プロジェクト76件の概略が示されています。機会リストの公表は、クリティカルパス・イニシアティブの下で達成すべき優先事項を特定する作業の出発点となりました。政府、産業界、学術界の専門家たちは、クリティカルパス・イニシアティブの下で開発されている新しい検査とツールがもし実現されたら、2010年までに薬剤開発プロセスが近代化され、治療の安全性向上に役立つ一方で、新たな医学的発見がより迅速に、より低コストで患者の元にもたらされることになるかと予想しています。機会リストは、[www.fda.gov/oc/initiatives/critical path/reports/opplist.pdf](http://www.fda.gov/oc/initiatives/critical_path/reports/opplist.pdf) で入手することができます。



CBERは、他の政府機関と連携し、資源を有効利用しています。2006年1月、FDA、国立癌研究所（NCI）、メディケア・メディケイド・サービスセ

* 付属資料A、参考文献42-44参照。

ンターは、バイオマーカー・クオリフィケーション・イニシアティブに関する覚書を交わしました。3つの機関が協力し合い、安全でより有効な癌治療の開発を促進する診断・評価ツールとしてのバイオマーカーの臨床利用の改善を目的とした具体的なプロジェクトを実施しています。

CBERは、長年にわたって生物製剤評価に対する課題の解決を目指す研究を行ってきました。それらの多くは、年次報告書の本文に引用されています。クリティカルパスに関するCBERの最近の新たな業績については、www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/opportunities06.html で参照することができます。

研究管理の進歩

2006会計年度は、CBERの研究の管理と成功という面で画期的な年でした。CBERの研究や科学的専門知識は、製品の開発や評価の促進に貢献しています。CBERは、学際的審査チームのメンバーである医療、科学、技術分野の専門職員を抱えており、そうした職員の中には、生物製剤の安全性、効能、品質を前進させるための研究を実施している者もいます。

CBERは、以下の原則を利用して、センター内の研究プログラムや目標の管理を促進しています。

- ・CBERの研究プログラムは非常に協調的で、実験科学、疫学、統計学、臨床科学を含んでいます。
- ・その活動範囲には、前臨床および臨床研究、製造、規制提出物、検査、市販後サーベイランス、関係者へのアウトリーチ（ガイダンス等）の科学的根拠が含まれます。
- ・研究は、高品質かつ効率的で、製品開発、安全性、効能、品質面での科学的および規制上の課題に関する結果を提示します。

昨年、CBERは、CBER研究管理イニシアティブの先鋒となる研究リーダーシップ委員会（RLC）を設置しました。RLCは、透明で使命に基づく研究プログラム管理プロセスを開発し、実施しています。CBERは全センター規模の科学研究計画の策定を進めており、CBERの諮問委員会から情報提供を受ける予定です。

科学的専門知識チーム

CBERは、広範な科学的専門知識を持っています。RLCは科学的専門知識チームマトリクスを開発し、センター内の科学技術専門知識を特定して管理しています。このマトリクスは、CBER内の特定の科学的専門知識を特定して、CBERの科学資源を製品規制に最も有効に利用するためのメカニズムを提供します。

CBERは、サイト訪問を通してCBER研究所と研究・規制担当職員の業績および今後の計画を評価するため、定期的に外部の科学専門家を諮問委員会に招いています。また、研究の外部レビューを拡大し、各製品局（OVR、OBRR、細胞組織遺伝子治療局[OCTGT]）の研究プログラムのより広範でプログラマチックな評価を含めました。こうした評価は、年次研究計画における重要なツールです。

科学的訓練イニシアティブ

CBERは、共同研究に関しても、長い伝統を誇っています。2006会計年度中、私たちは共同研究者の研究訓練強化プログラムを開発しました。このプログラムを通して、他の国内および国際的な政府機関や非政府機関との共同研究の機会が確立されています。共同科学訓練プログラム（CSTP）は、CBER内で新たな科学的専門知識を獲得し、製品開発および規制研究科学分野で中心的な役割を果たす研究者（博士過程終了生等）の訓練を行なう機会を提供します。初期のCSTPパートナーには韓国FDAや日本の横浜大学（University of Yokohama）も含まれており、その他の国内および国際的な学

術機関や規制機関とのアウトリーチの強化も進められています。

CBER の医療、科学、技術職員は、各自の専門知識を使って複雑な生物医薬品の評価を実施します。21 世紀の科学の急速な進歩に歩調を合わせて各自の専門知識を常に更新し、進歩させることが非常に重要です。2006 会計年度中、CBER は、科学分野の職員を対象とした継続的な技術、科学および医療教育イニシアティブを支援するためのプログラムを開発しました。このプログラムを通して、これらの職員は、各自が担当する医療、科学、技術分野の専門知識に関するセミナーや教育会議に出席することができました。

リーダーシップや管理の科学について公式的な教育を行なうため、CBER は、すべてのスタッフのために一連のリーダーシップおよび管理訓練講座を開発しました。この講座は、生産的なコンフリクト管理、状況に応じたリーダーシップ、部下の動機付け等で構成されています。これらの講座は出席率が高く、CBER における職員育成および後継者計画に不可欠の要素です。

2006 会計年度における CBER の研究上の業績には、以下のようなものがあります。

- ・汎発性インフルエンザワクチンの製造、安全性、効能に対する強化手法の開発と評価を目的としたプログラムの確立。
- ・上皮性卵巣癌の進行／治療反応性の指標となりうるバイオマーカーの特定。細胞侵入に不可欠で、ワクチン開発のターゲットとなりうるエボラウイルスの部位の特定。
- ・WHO と共に、新たな小動物流行性耳下腺炎ワクチン安全検査の認定を目的とした国際研究の開始。
- ・臨床試験で HIV ワクチン接種被験者を HIV 感染被験者と区別する新しい検定の開発。

- ・インフルエンザワクチン、細胞基質、遺伝子治療等、生物製剤特性化技術の強化と近代化を目的とする新しいプロテオミクス調整作業を開始。

2006 会計年度には、以下のような提携関係が結ばれました。

- ・ワクチン製造用細胞基質検査に関する研究と、HIV 関連生物製剤の評価および開発。
- ・国立癌研究所 (NCI) との機関間腫瘍学タスクフォース・フェローシッププログラム。
- ・国立歯・頭蓋顔面研究所 (NIDCR) および国立糖尿病・消化器病・腎臓病研究所 (NIDDK) と共同で、CBER コアバイオテクノロジーサービスを支援。
- ・野兎病ワクチン、噴霧炭疽菌、痘瘡ワクチン、SARS ワクチンの前臨床検査用小動物モデルの開発を実施中。
- ・Aeras 世界結核ワクチン基金と共同で、結核ワクチン用の前臨床検定を開発。
- ・アルファ 1 基金と共同で、血液製剤特性化に関するプロテオミクスを実施。
- ・変異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) 汚染に対処するため、米国赤十字社と共同で遺伝子導入マウスモデルを開発。
- ・アメリカンタイプカルチャーコレクションと共同で、細胞基質の品質に関するゲノミクス分析を実施。
- ・ジョンズホプキンス大学と共同で、生物製剤の病原体汚染検出を目的とした DNA マイクロアレイシステムを開発。
- ・国家ワクチンプログラム局と共同で、インフルエンザワクチンの干渉効果改善等、汎発性インフルエンザワクチンの安全性と生産の改善を実施。

ユーザーフィープログラム

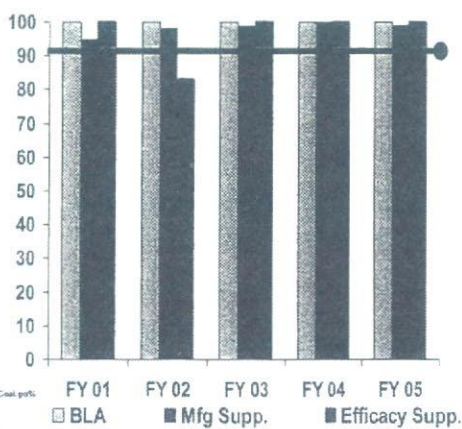
PDUFA

1992 年、処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA) が議会を通過しました。議会は、1997 年 FDA 近代化

法 (FDAMA) と 2004 年公衆衛生安全保障および生物テロ対策対応法で PDUFA を再承認しています。PDUFA に基づき、FDA は、特定の医薬品と生物製剤を生産している企業から料金 (フィー) を徴収することができます。ある企業が新薬または生物製剤の販売前に FDA に承認申請を行なう場合、その企業は、申請書類に添えて審査プロセスのための料金を支払わなければなりません。さらに、各企業は、販売されている処方薬のそれぞれについて、各製造事業者に年間料金を支払います。このプログラムの下、産業界は、適時性を重視しつつ、FDA の承認を受けた製品の安全性と効能を維持できるよう、審査実績目標の達成に必要な追加資源を提供します。

PDUFA は、ヒト製剤や生物製剤の申請審査に必要な資源を FDA に提供してきました。料金は、ヒト製剤申請書類の評価に要する時間の短縮や審査の質の維持に役立てられます。FDA は、医薬品審査プロセスの合理化の進捗状況と PDUFA 料金の用途について、議会に年次業績・会計報告書を提出します。

CBER User Fee Review Performance
License Application and Supplements
% of First Actions Within Goal* for Cohort Fiscal Years 2001-2005



さらに 2005 年 11 月 10 日、FDA は「FDA の新薬申請審査における追加資源と実績の改善」という白書を出しました。この文書には、1992 年の施行以降における PDUFA プログラムの進展状況と現在までの経過が記載され、料金の徴収方法や利用方法が検討されています。

2005 年 11 月 14 日、FDA は、「処方薬ユーザーフィー法：公開会議」と題された公開会議を開きました。会議では、FDA や各種関係者の利益集団 (患者擁護団体、消費者、産業界関係者、医療従事者、学術研究者等) を代表するパネルのプレゼンテーションが行なわれました。この公開会議では、FDA が PDUFA の改正承認法に関する作業を進めている中で、関係者の意見が示されました。

PDUFA III に対する承認は、2007 年 9 月に失効します。新たな立法が行なわれなければ、FDA はその後、処方薬プログラムに対するユーザーフィーを徴収できなくなり、プログラムの運用に不可欠な資源が FDA に提供されなくなるでしょう。

白書等、FDA の PDUFA 業績・会計報告書に関する情報は、www.fda.gov/oc/pdufa で入手することができます。

MDUFMA

2002 年医療機器ユーザーフィー・近代化法 (MDUFMA) に基づき、「法律で定められた期日通りに機器の審査と機器安全性および効果の確認を行なえるようにするため」、必要な資金が FDA に提供されます。MDUFMA に基づくユーザーフィーは、MDUFMA で必要とされる追加的な予算割当と共に、こうした傾向を逆転させるのに役立っており、以下に示すような継続的な利益をもたらしています。

- ・疾患の診断と治療に使用される安全で有効な機器を、人々がより迅速に利用できるようになります。
- ・メーカーが適時に高度な申請審査を受けるようになっていきます。
- ・米国で販売されている機器が、高度な安全性および効果基準を満たし続けています。

CBER 510k Average Review Time
Receipt to Final Action
FY 2002-FY2006

	FY02	FY03	FY04	FY05	FY06
CBER Review Time (days)	114.0	57.1	64.6	68.6	40.6
Average Number of Cycles	1.7	1.3	1.4	1.5	1.1

Includes SEs/NSEs/WDs
Data through March 31, 2006

CBER と提携政府機関や産業界との対話によって、最近、HIV 迅速検査や HIV 薬剤耐性モニタリングを目的とする検査の承認が促進されました。これらは、MDUFMA によって設定された枠組みの下で規制が成功した例です。CBER は、リスクベースの方法で規制を適用することを目指しています。血液スクリーニング検査等、CBER が監督している特定の分野では、ユニークな懸念が生じています。CBER は、バランスがとれた、透明で最も負担の少ない方法でこれらに取り組みたいと考えており、CBER によって規制されている医療機器に関する産業界向けのガイダンスを策定する過程では、一般市民や産業界からの情報を歓迎します。2006 年 4 月 28 日、CBER は CDRH と連携して産業界向けのガイダンスを発行し、市販前承認申請 (PMA) 補足書に対するリアルタイムの審査プロセスに関する情報を提供すると共に、この種の文書の要求および提出手続きの概略を伝えました。2006 年 8 月 1 日、CBER/CDRH はさらに「中小企業認定ワークシートおよび証明書」と題された産業界向けガイダンスを発行し、2007 会計年度の中小企業向け料金および割引適用企業に関する最新情報を提供しました。

MDUFMA のユーザーフィー条項は、2007 年 9 月 30 日に失効します。FDA とすべての関係者によるプログラムの評価や、MDUFMA を再承認する新たな法律の策定を支援するため、FDA は、MDUFMA が成功した側面や、変更を検討すべき分野に関する情報の提供を利害関係者に求めました。FDA は、2005 年 11 月 17 日に第 3 回年次 MDUFMA 関係者会議を開

催しましたが、この会議は、産業界、一般市民、すべての関係者がユーザーフィープロセスの機能や医療機器審査プログラムの改善に関する勧告について FDA にフィードバックを与える場となりました。

MDUFMA II のための産業界との協議には、CBER、CDRH、規制問題局 (ORA)、長官局の代表者が含まれており、CBER は 2005 会計年度の審査実績目標を達成するか、上回りました。FDA の MDUFMA 実績および財務報告書は、www.fda.gov/oc/mdufma で参照することができます。

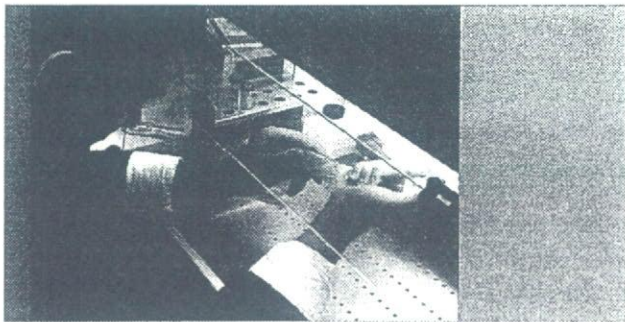
細胞および遺伝子治療：新技術による安全で有効な製品の入手可能性と開発の促進

ゲノミクスとプロテオミクス

無数の評価項目が同時に分析されるため、ゲノミクスおよびプロテオミクス技術は、生物学的プロセスを理解するための新たな手法を提供しています。これらの技術は学術研究所の日常業務に組み込まれているだけでなく、学術界、政府機関、産業界によって実施されたバイオテクノロジー、製品特性化、臨床研究のツールにもなりつつあります。ゲノミクスやプロテオミクスの研究結果は、FDA に提出された IND や BLA/新薬申請書 (NDA) に現れ始めています。安全で有効な技術の開発と入手可能性を促進するため、CBER は基準の研究開発に取り組み、細胞および遺伝子治療製品をはじめとする細胞基質や細胞製剤の特性化を目的としたクリティカルパス研究を実施し、ゲノミクスおよびプロテオミクス技術分野のガイダンス文書を作成しています。CBER は、規制に携わる科学者や研究審査官向けの実地訓練の提供を通して、専門知識の開発にも取り組んでいます。このプログラムを通して、50 名を超える規制担当科学者や調査審査官が訓練を受けました。

CBER は、FDA が産業界向けに 2005 年 3 月に公表

した「薬理ゲノムデータの提出」というガイダンスの作成も支援しました。CBERの科学者たちは、スポンサーがFDAに提出する任意のゲノミクスデータの評価を行なうFDAの学際的薬理ゲノミクス審査部会（IPRG）にも関与しています。科学技術の進歩に遅れないよう、昨年、ICHの一部として「薬理ゲノミクス」に関する専門家作業部会が設置され、CBERとCDERの職員も、欧州や日本の代表者たちと共に、この作業部会に参加しました。このICH作業部会の主な目的は、薬理ゲノミクス、薬理遺伝学、薬理ゲノム分野のサンプルとデータのコーディング方法に関する基本用語を定義することにあります。ゲノミックバイオマーカーに関する用語の定義も、目的の1つです。この作業部会は、薬理ゲノム用語の整合化を図り、規制文書用に一貫した用語の定義を示すガイドラインの草案作成作業を開始しています。このガイドラインによって、進歩が著しいこの科学を世界の医薬品開発に取り入れるプロセスが促進されることでしょう。



組織工学

「安全性の評価、医学的効用の実証、製造特性化のためのツール」というクリティカルパス要素を裏付ける過程で、CBERはCDRHと共に、組織工学科学を進歩させ、安全で有効な組織工学製品の開発を促進するため、その他の連邦機関とのパートナーシップを育んでいます。CBER/CDRH組織工学運営委員会が、相互に有益な問題に関するセンター間の対話を促進しており、CBERの職員も、再生医療製品（TEMP）国際基準の策定過程におけるFDAと米国材料試験協会（ASTM）との協議の調整

に責任を負うCDRH組織工学専門タスクグループに参加しています。2006年4月28日、CBERとCDRHの職員は、組織工学/再生医療（TERM）連絡会議の設立総会に出席しました。会議では、細胞骨格製品に特有のFDA規制審査プロセス、主な臨床問題、ユニークな製品検査パラダイム、TERM製品開発過程における製造問題等が話し合われました。

CBERの職員は、国家科学技術委員会（NSTC）バイオテクノロジー小委員会の後援を受けて設置された省庁間組織工学（MATES）作業部会に参加しています。MATESの主な目標は、定期的な情報交換によって省庁間のコミュニケーションを促し、科学会議やワークショップの共同後援を通して協力関係を強化するということにあります。この1年間、MATES作業部会のメンバーが、「組織科学および工学の進歩のための戦略：将来の礎」と題した文書の作成を進めてきました。この文書が完成すれば、連邦政府内での組織工学の進歩のための戦略計画となるでしょう。CBERは、現在、こうした革新的な製品の開発を進めている製品メーカーと会っており、組織工学製品開発の初期フェーズに関連する問題について、独自の展望を持っています。規制書類提出の支援に不可欠な調査とデータの種類を規定した明確な戦略を示す必要性は、常に注目されてきました。たとえば、CBERは、最終製品としての細胞骨格、すなわち組織工学製品の特性化に適した基準の必要性を認識しています。検討されている主な問題点には、(1) 検査ではどのような質問をし、対処すべきか、また、製品組立のどの段階で行なうべきか、(2) どのような検査方法を利用でき、どのような方法を開発する必要があるか等がある。



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

CBER は、新製品開発分野で科学および規制面から積極的なガイダンスを提供してきました。また、規制上の期待を伝え、最先端の製品開発に関する対話を奨励して、最善の科学的手法の定義や製品開発期間の短縮とリスクの低減に貢献しています。初期の段階から関係者や一般市民と継続的に対話するという方法は、潜在的なリスクや利益に関する問題を伝達し、そうした問題に対処して、不要な規制上の負担を回避するための効果的な手段であることが証明されています。

昨会計年度中に行なわれたこの種の対話には、以下のようなものがあります。

- ・2006年1月27日と2006年6月16日、CBERの職員は細胞治療/FDA 連絡会議に出席し、ヒト細胞および組織のドナーに対する HIV および HCV NAT 検査や、末梢血前駆細胞製剤の微生物汚染について話し合いました。
- ・2006年2月、CBERの職員は、細胞および遺伝子治療製品のための効力検定の開発という複雑で難しい分野について討議するため、細胞、組織および遺伝子治療諮問委員会会議を開催し、複雑な製品の開発促進を目的としたマトリックス型の効力検定について話し合いました。この会議には、レトロウイルスベクターの媒介による挿入突然変異に関する NTP の研究案についてのセッションも含まれていました。

CBER は、NTP の一環として、国立環境衛生科学研究所 (NIEHS) と共同で、レトロウイルス遺伝子治療後の発癌リスクを減少させる方法の開発を目的とした研究を開始しました。この共同研究には、レトロウイルスベクターの安全性に特に焦点を合わせ、人間への投与後にレトロウイルスの媒介によって腫瘍が発生するリスクを減少させることを目的とした DNA ベースの治療法に関連する前臨床

研究が含まれています。このプロジェクトは、リスク評価/リスク便益分析における不確実性の低減、リスク予測改善の実現、消費者のための高品質で科学的な安全評価/リスク管理に関する意思決定の確立を目標に掲げています。

CBER の職員は、アウトリーチ活動の一環として、多数の国内、国際、同業者および産業会議に参加しました。CBER は、アルツハイマー病や、心血管疾患での細胞治療の利用に関する FDA 内部の連絡会議にも関与しています。私たちの活動の多くは、特定の疾患過程や新技術に向けられてきました。CBER の職員は、真性糖尿病治療におけるランゲルハンス島細胞移植の安全性と効能を確認するために検査されている NIH の外部プログラムとも、広く連携してきました。

私たちの規制面での期待をより詳しく伝えるため、CBER は、「慢性皮膚潰瘍と熱傷創—治療用製品の開発」(CDRH と共同) や「産業界向けガイダンス：遺伝子治療臨床試験—遅延有害事象のオブザーバー参加者」というガイダンスを発行しました。2006年7月27日、CBER の職員は、「米国での異種移植に関する国内政策」という談話を発表しました。さらに CBER は2006年9月27~29日、「ヒト移植分野の重要な問題に関する第2回世界協議会」と題され、異種移植の監督に関する国際政策について話し合われた WHO の協議会に、DHHS の代表者として参加しました。

FDA による Gardasil の承認

2006年6月8日、FDA は、メルク社が子宮頸癌や前癌性性器病変、ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 6、11、16、18 型による陰部疣贅の予防のために初めて開発したワクチン、Gardasil を承認しました。このワクチンは、9~26 才の女性への投与が認められています。子宮頸癌の約 70% が HPV 16 および 18 型、陰部疣贅の約 90% が HPV 6 型と 11 型に

起因します。HPV は米国で最もよく発生している性感染症で、CDC は、毎年約 620 万人のアメリカ人が性器 HPV に感染し、性的に活発な男女の半数以上が、生涯の一時期に感染すると推定しています。ウイルスはほとんどの感染女性から除去され、ウイルスに関連して健康問題が生じることはないと考えられますが、HPV の中には子宮頸管壁に異常細胞を発生させるものがあり、そのため、ウイルスに感染してから何年も経ってから癌を発症することがあります。米国では、平均すると毎年新たに 9,710 件の子宮頸癌発症例が報告されており、3,700 人が子宮頸癌のために死亡しています。世界的に見ると、子宮頸癌は女性が 2 番目に発症しやすい癌で、毎年 47 万人以上が新たに発症し、233,000 人が死亡していると推定されます。



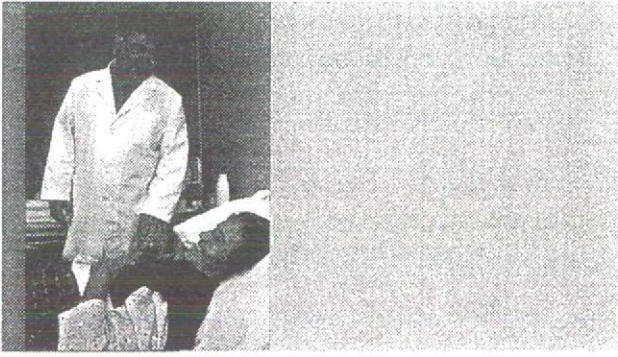
Gardasil の認可申請については、既存製品に比べて有意の健康上の利益をもたらす製品を対象とする FDA 優先審査プロセスの下、6 カ月以内に評価と承認が行なわれました。Gardasil は組み換え（遺伝子操作）型タンパク質ワクチンで、6 カ月間に 3 回注射されます。まだ HPV に感染していない女性については、Gardasil は、ワクチンが有効な HPV に起因する前癌性子宮頸部病変や前癌性陰部病変、外陰部病変、陰部疣贅をほぼ 100% の割合で予防しました。また、Gardasil の予防接種を行なうと、ワクチンのターゲットになる HPV に起因するほとんどの子宮頸癌を予防できると考えられます。CBER のジェシー・グッドマン所長 (M.D., M.P.H.) は、「これは、特に子宮頸癌の予防のために認可された最初のワクチンです。この製品の迅速な承認は、安全で有効なワクチンをできるだけ早く利用できるようにするという FDA の公約を明

確に示しています。このワクチンは、ポリオや麻疹のケースのように乳幼児や小児の死亡者数を劇的に減少させることができるだけでなく、青年や成人の生活の保護と改善という面でも、その役割を増していくでしょう」と語っています。

FDA による Zostavax の承認

2006 年 5 月 25 日、FDA は、60 才以上の人々の帯状疱疹（帯状ヘルペス）を予防するとされている唯一のワクチンであるメルク社の Zostavax を承認しました。Zostavax は生ウイルスワクチンで、水痘の原因になるウイルスと同じ水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫を高めます。調査の結果、60 才以上の人々では、概してこのワクチンによって帯状疱疹の発症率が約 50% 減少することがわかりました。ワクチンは皮下注射（できれば上腕）で単回投与されます。

水痘の発病後、水痘帯状疱疹ウイルスは特定の神経組織に潜伏しますが、数年後に再活性化して帯状疱疹を発症させることがあります。帯状疱疹はどの年代でも発症しますが、最も多い年代は 60 才以上です。帯状疱疹の発症リスクは年齢が高くなるほど大きくなり、10 人に 2 人が一生のうちに帯状疱疹を発症すると推定されています。帯状疱疹が発現すると、通常は身体の片側の皮膚に発疹や水疱が現れます。これは、神経細胞に潜伏していたウイルスが再活性化し、神経を伝わって皮膚に出現したことを示しており、経路上の神経が炎症を起こすため、痛みを伴うこともあります。発疹の治癒後、数カ月間にわたって続く疼痛は、帯状疱疹後神経痛と呼ばれますが、この疼痛がひどく、慢性になる人々もいます。ジェシー・L・グッドマン博士 (M.D., M.P.H.) は、「このワクチンは、アメリカの高齢者に影響を与え、慢性的なひどい疼痛の原因になることも多い疾患の予防に役立つ重要なツールを医療提供者者に与えてくれます」と語っています。



FDA による RotaTeq の承認

2006年2月3日、FDAは、生後6～32週の乳幼児のロタウイルス胃腸炎を予防するメルク社の RotaTeq の承認を発表しました。RotaTeq は生ウイルスワクチンで、3回に分けて経口投与されます。ロタウイルスへの感染は、米国および世界中で乳幼児の重度の下痢の主な原因となっており、嘔吐、発熱、脱水症状を引き起こすこともあります。CDC の推定によれば、米国では年間約 55,000 人の乳幼児がロタウイルスへの感染のために入院しているということです。米国ではロタウイルスで死亡することは稀ですが、発展途上国では、ロタウイルス胃腸炎によって年間数十万人の乳幼児が死亡していると推定されます。ジェシー・L・グッドマン博士 (M.D., M.P.H.) は、「このワクチンは、ほとんどの子供たちの生後数年間の生活に影響を与える疾患を効果的に予防できる新しい重要なツールを医療提供者に与えてくれます」と語っています。

RotaTeq の安全性を調査するため、米国およびその他の国々で合計約 72,000 人の健康な乳児を対象とした無作為プラセボ比較調査が行なわれました。対象となった乳児のうち、米国とフィンランドの乳児約 7,000 人については、効能の調査も行なわれています。これらの調査で、RotaTeq はロタウイルス胃腸炎の全事例の 74%、重篤な事例の 98% を予防したほか、ロタウイルス胃腸炎による入院の約 96% を予防しました。



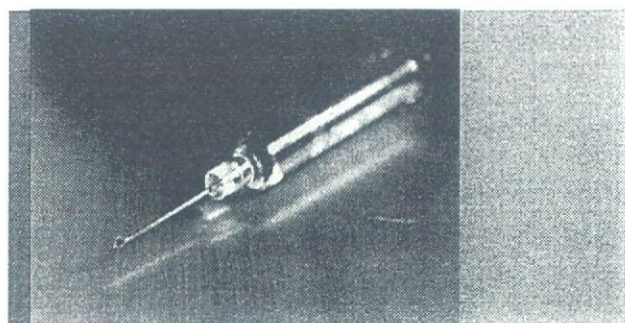
1998年、FDAはロタウイルスをターゲットとする別の生ワクチンを承認しましたが、このワクチンは、その後、生死に関わる腸閉塞や腸捻転を引き起こす稀な疾患とされる腸重積症のリスク増大との関連性が疑われ、市場から引き上げられました。腸重積症は毎年、健康な乳幼児や小児 2,000 人に 1 人の割合で自然発生しますが、このロタウイルスワクチンの接種後 1～2 週間における発生率が高くなっていたのです。

グッドマン博士によれば、「この大規模な調査では、腸重積症のリスクの増大が RotaTeq に関連していることは示されませんでした。過去のワクチンの経験を考慮すると、このワクチンの安全性は、認可後に実施される追加調査の中で詳しくモニターされることになるでしょう」ということです。メーカーは約 44,000 人の小児を対象として認可後調査を実施すると約束しており、CDC も、毎年、米国の約 80,000 人の乳児を対象としたワクチン安全性評価が行なわれているワクチン安全性データリンクプログラムを通して、腸重積症と RotaTeq との関連性を迅速に検知できるように計画された大規模調査を実施することになるでしょう。さらにメーカーは、認可後 3 年間にわたって腸重積症の事例やあらゆる重篤並びに予想外の有害事象を、そうした情報の受領日から 15 日以内に、およびその他のあらゆる副作用を毎月、FDA に報告することになっています。

FDA による Vivaglobin の承認

2006年1月9日、FDAは、原発性免疫不全症

(PIDD) の患者の重症感染症を予防する最初の皮下注射用免疫グロブリン製剤の承認を発表しました。米国の認可血漿センターに集められたヒト血漿を使って ZLB ベーリング社が製造している Vivaglobin は、PIDD 患者に新たな投与オプションを提供します。この製品は、毎週、輸液ポンプを使って皮膚の下層（皮下）に投与するようになっているため、患者が家庭で自己投与することができます。必要な薬剤の慢性的な静脈内投与が困難になるような問題が発生する患者もおり、Vivaglobin は、そうした人々への代替的な投与方法の提供という点で貢献できるかも知れません。



PIDD は、米国で 50,000 人に影響を与えていると推定される遺伝性疾患で、X 連鎖無ガンマグロブリン血症(ブルトン病)、分類不能型免疫不全症、重症複合型免疫不全症（パブルボーイ病）等があります。PIDD 患者は、潜在的に重篤な、または生死に関わる感染を撃退もしくは予防するため、定期的に免疫グロブリン治療を受けなければなりません。その他の免疫グロブリン製剤は、静脈（静脈内）か筋肉（筋肉内）に投与されます。

ジェシー・グッドマン博士 (M.D., M.P.H.) は、「これは、生命を救う免疫グロブリン製剤を必要としている患者にとって重要な承認です。この新しい製品は、患者とその医師にユニークな新しい投与方法を提供してくれます」と語っています。

FDA による Cytogam 新規製造者の承認

2006 年 8 月 16 日、CBER は、サイトメガロウイ

ルス免疫グロブリン静脈注射（ヒト）(Cytogam) の新しい生産施設と製造者、メドイミュンに認可を与えたと発表しました。Cytogam は、サイトメガロウイルス (CMV) に対する抗体値の高いドナーの血漿から作られた精製抗体調製品で、腎臓、肝臓、膵臓、肺、心臓移植患者の CMV 疾患への重症感染を防ぐために利用されます。米国では他に抗 CMV 抗体製剤が認可されておらず、移植患者を対象とした類似の治療方法は存在しません。

それまで唯一の Cytogam 製造会社であったマサチューセッツ・パブリック・ヘルス・バイオロジック・ラボラトリーズは、8 月に生産を中止することになっていました。CBER は、メドイミュンと連携し、新しい施設での Cytogam の生産を適時に認可し、Cytogam を必要とする患者の需要に応えられるようにするため、努力しました。その結果、認可は適時に行なわれ、この重要な製品が不足することはありませんでした。

FDA による ADVIA Centaur HIV 1/0/2 検定の承認

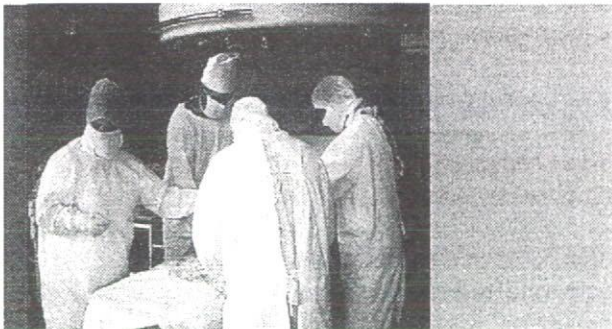
2006 年 5 月 18 日、FDA は化学発光反応を利用して血清と血漿中の HIV-1 グループ M/HIV-0 および HIV-2 抗体を検出する最初の全自動ランダムアクセスシステムを承認しました。バイエル・ダイアグノスティクス社の ADVIA Centaur HIV 1/0/2 検定によって臨床検査室の大量の HIV 検査能力が強化され、HIV 抗体をその他の検体と共にランダムアクセスモードで検査できるようになると期待されています。米国で最も一般的な HIV-1 だけでなく、それほど一般的ではない HIV-2 や HIV-1 グループ 0 にも有効な抗体を検出するため、検査は非常に高感度で特殊です。その他の検査システムと同様に、この全自動検査システムもオペレーターエラーのリスクを減少させます。また、検査システムの完全性やセキュリティを保護するさまざまな特長も備えています。

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

CBER は、有害事象、製品製造および品質問題、新たな脅威への対応等の分野に対処するため、製品安全チームの展開と実施状況を重視してきました。また、ヒト組織移植の安全性、免疫グロブリン製剤および血小板への需要の増加、伝播性海綿状脳症 (TSE) 物質による血液供給リスクに関連する問題に取り組んでいます。

組織の提供を受ける患者の安全性の確保

2005 年 10 月 25 日、FDA はバイオメディカル・ティッシュ・サービス社 (BTS) によって回収され、組織処理業者に送られたヒト組織に関する調査報告書を一般公開しました。BTS は、FDA のドナー資格要件を満たしていなかったり、適正にスクリーニングが行なわれていなかったりする可能性がある人間のドナーから組織を回収していました。組織処理業者は在庫されている未使用のすべての組織を自主的にリコールし、FDA と連携して、そうした組織を患者に移植した可能性がある移植医に適切な通知が行なわれるよう、措置を講じました。



2006 年 1 月 31 日、FDA は BTS に対し、製造停止とヒト細胞、組織、および細胞並びに組織製剤 (HCT/P) の保存を命令しました。これは、2005

年 5 月 25 日に発効した HCT/P 規制の下、FDA が発行した初めての命令です。この命令は、FDA が BTS を検査し、ドナースクリーニングおよび記録管理方法に関する規制への深刻な違反が発見された後に出されました。

2006 年 3 月 2 日、FDA は、BTS のドナーから採取された組織の移植を受けた患者に対し、伝染病に感染するリスクが高いということを知らせ、検査の実施を申し出る文書を医療提供者が通知するよう強く勧告する最新情報を出しました。この最新情報は、BTS の組織ドナーから伝染病検査のために提出されたドナーサンプルの一部について、それらの信頼性に疑問を抱かせるような追加情報を根拠としていました。血液サンプルが組織を提供したドナーとは異なるドナーのものであったりするケースも見受けられたため、血液サンプルを使って行なわれた伝染病検査は、ドナーの状態を正しく反映していない可能性があります。BTS の事業に対する FDA の調査は現在も進められており、FDA は、この問題に関し、組織処理業者や連邦、州および地方の適切な関係当局との連携を継続していきます。

ドナー・リフェラル・サービス

2006 年 8 月 18 日、FDA は、ドナー・リフェラル・サービス (DRS) 社に対し、製造停止および HCT/P 保存命令を出しました。この命令は FDA の検査の後に出されましたが、同時に行なわれた調査の結果、DRS が回収したヒト組織が FDA のドナー資格要件を満たしていない可能性があり、組織処理業者に送られたという事実が明らかになっています。

組織処理業者は在庫されているすべての未使用の組織を自主的に回収し、FDA と連携して、そうした組織を患者に移植した可能性がある移植医に適正な通知が行なわれるよう、措置を講じました。FDA は、この問題に関し、適切な連邦および州当局と連携しながら DRS の活動に対する調査を続けていきます。

2006 年 8 月 30 日、FDA は公衆衛生に関する通知を出し、DRS によって回収されたヒト組織が FDA のドナー資格要件を満たしていない可能性があり、感染症に感染するリスクが潜在的に増大していることを医療提供者に伝えました。FDA と CDC は、DRS によって初期回収された組織の移植を受けた患者に、適切なドナー資格判定が行なわれていないドナーから組織の提供を受けた可能性があることを伝え、適切な感染症検査を申し出るよう、医療提供者に強く勧告しました。

免疫グロブリンの入手可能性と需要

2006 会計年度中、FDA とメディケア・メディケイド・サービスセンター (CMS) は、医療提供者たちが免疫グロブリン静脈注射 (IGIV) を入手しにくいケースがあるという報告を受けました。FDA は DHHS や血漿蛋白製剤協会 (PPTA) と連携して IGIV の供給をモニターし、その入手可能性を促進しました。深刻な製品不足は見られませんが、患者が慣例的に利用している同一の治療センターで同一の製品を入手しにくいという報告が行なわれています。FDA は、DHHS の公衆衛生局 (OPHS) と共にすべての IGIV メーカーの担当役員に連絡を取り、市場の状況について話し合いました。その結果、2005 年末までの 4 カ月間における IGIV の平均流通量は、前年度の平均値から 12% 増加しました。さらに PPTA はメーカーのウェブサイトホットラインの番号を掲載し、医師が緊急時に IGIV を入手できるようにしました。



マサチューセッツ・パブリックヘルス・バイオリジカル・ラボラトリー (MPHBL) が製品の製造中止を決定したことを受け、2006 年 7 月の会議では、血液製剤諮問委員会 (BPAC) は水痘带状疱疹ウイルス免疫グロブリン (VZIG) の入手可能性が討議されました。MPHBL は、免疫力が低下した小児や成人が水痘にさらされた時に生命を脅かす水痘带状疱疹の感染を予防してくれる VZIG の製造を、米国で唯一認可されていました。この製品の今後の不足が懸念されたため、FDA は、VZIG の新規 BLA 申請時に効能を判断するためのオプションについて、委員会の助言を求めました。FDA は、スポンサーやメーカーと連携し、新メーカーからの VZIG 用アクセス IND プロトコルを拡張できるようにして、新製品の認可がおりるまでの間、IND の下での入手可能性を確保しました。FDA と OPHS は、今後も IGIV の入手可能性についてモニタリングを続け、入手可能性改善のため、メーカー、販売者、および製品流通網の中にいるその他の関係者と協力し合っています。

生物製剤の TSE 安全性*

フランスでの輸血における献血者の制限

2002 年以降、FDA は、vCJD への食事暴露のおそれがあるため、血液経由の感染の可能性を封じる予防的な措置として、英国に 3 カ月以上、その他の欧州諸国に 6 カ月以上滞在したことがあるドナーからの献血を制限するよう勧告しました。vCJD の症例の 90% は英国で発生していますが、FDA は、ドナー制限に関する勧告を定期的に検討し、更新しています。2005 年 2 月に開催された TSE 諮問委

員会 (TSEAC) 会議では、FDA は、フランスで認識されている vCJD の症例増加に関する懸念について、委員会と意見を交換しました。FDA は、フランスで輸血を受けたことのある献血者の献血制限を勧告すべきか否かについて助言を求めましたが、TSEAC 委員の過半数が、FDA はフランスで輸血を受けたことのあるドナーを制限すべきであると勧告しました。

これまでに収集された証拠は、vCJD への暴露から vCJD の症状が発現するまでの期間が非常に長くなり、12 年を超える場合もあるということを示唆しています。フランスでの牛海綿状脳症 (BSE) 物質への食事暴露のリスクは、英国および欧州のその他の国々と同様に家畜間での BSE の流行を抑制し、食品を BSE 物質による汚染から守るための活動によって、近年、ほぼ確実に減少しています。しかし未知の、ただしおそらくは多数の米国の潜在的な献血者たちは、欧州での BSE の大流行がピークに達した頃にフランスに滞在していたために、すでに感染している可能性があります。英国では、献血者に何らかの疾病の兆候が見られる 3 年前に採取された血液に関連する事例をはじめとして、血球輸血による vCJD 伝染の可能性に関し、3 件の報告が行なわれています。

このような事情から、FDA は、1980 年以降にフランスで血液または血液成分の輸血を受けた全血およびソースプラズマドナーを無期限に制限するのが賢明な予防措置であろうという結論に達しました。ただし、ソースプラズマドナーに関しては、FDA は、非注射製剤 (体外診断検査キット用物質等) 製造のみを目的として血液成分が採取された場合には、例外を認めることができるという結論を下しています。こうした制限に対処するため、2006 年 8 月 8 日、「産業界向けガイダンスの改正 (1980 年以降にフランスで輸血を受けた献血者の制限): 血液および血液製剤によるクロイツフェ

ルトヤコブ病 (CJD) 並びに変異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) への感染リスクの低減を目的とした予防措置の修正」というガイダンスの草案が公表されました。FDA は、今後も BSE の流行をモニターし、欧州のその他の国々で輸血を受けたドナーを制限する必要性について、再評価を実施することとしています。CBER は TSE をはじめとする病原体の生物製剤への混入を防ぐ技術の評価を続けています。



TSE の研究とリスクの推定

FDA は、TSE リスクの低減という面での血漿分画の役割を明らかにするため、メーカーと継続的な協力関係を結んでいます。モデル TSE 物質を使った実験室での調査の結果、TSE の感染力は特定の血漿分画製造法によって減少する可能性があることが示されました。実証研究では心強い結果が得られましたが、すべての製品の完全に調査されたわけではありません。しかも、モデルが血液内での感染形態を正確に反映しているかどうかは不確実なままで、特性化されていません。FDA は、特定の製品の TSE 除去に関する実験データを含んだ提出書類の評価を実施しており、そうしたデータに基づいていくつかの製品のラベリングを承認しています。2006 年 9 月、CBER は、ヒト血漿から作られる特定の製剤の製造工程における TSE の除去について判断する際に、標準化された方法や評価基準が実施可能で適切か否かという問題に関し、TSEAC の助言を求めました。この会議で CBER は、血液、血漿、ヒト細胞、組織、細胞並びに組織製剤のドナーの vCJD およびその他の TSE 感染に対するスクリーニング検査候補のバリデーションを行

* 付属資料A、参考文献52参照。