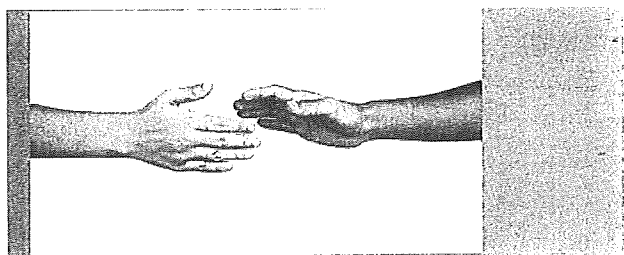


の重要性を認識しており、そうした計画に対する私たちのレビューは、市販後安全性分野における重要な活動の1つです。

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

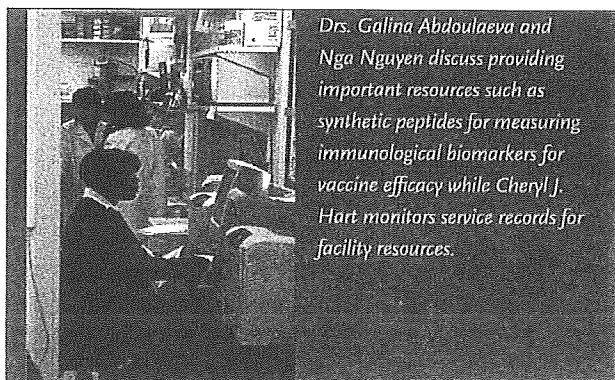
日平均では約 43,000 ヒットでした。CBER は 3 種類の自動電子メール配信リストも管理していますが、現在の購読者数は 8,000 人を超えています。この「リストサブ」機能によって、CBER は積極的に情報を電子的な手段で配信し、幅広い人々に迅速かつ効率的に接触することができるのです。

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、季節型および新型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る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 Nga 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

季節型インフルエンザは、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。流行する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か月を必要とします。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化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。

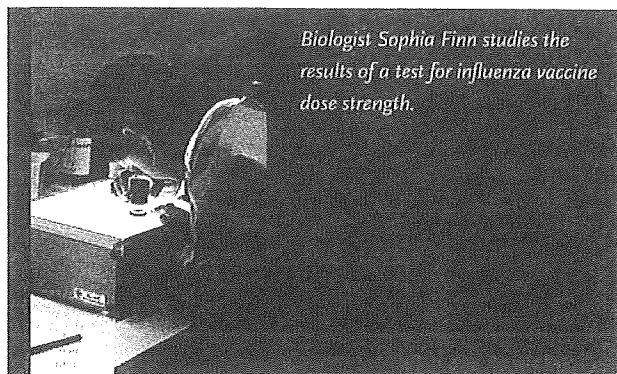
2005～2006シーズンは、(1) サノフィパスツール、(2) メドイミュンワクチン、(3) グラクソスミスクライン・バイオロジカル、(4) カイロンの4社がインフルエンザワクチンを供給しました。2005～2006シーズン用ワクチンの推定供給量は8,600万用量で、2004～2005シーズンの6,100万用量から約40%増加しました。ワクチンへの需要は、年間平均7,000万～7,500万用量です。

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、季節型および新型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、季節型インフルエンザワクチン(年次三価不活化ワクチン)と新型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。

ウイルス性感染症のための次世代ワクチン技術

新興感染症や世界的大流行の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・エッシェンバッハ博士は、「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異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。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。

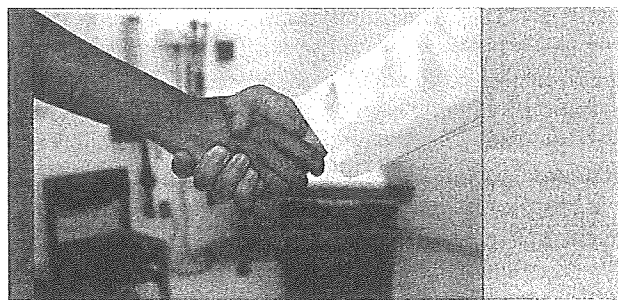
クリティカルパス・イニシアティブ：テーラーメイド医療*

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なってきました。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、センター内で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や日本の横浜市立大学も含まれており、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。

- ・ 新型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。
- ・ ジョンス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、新型インフルエンザワクチンの安全性と生産の改善を実施。

ユーザーフィードバックプログラム

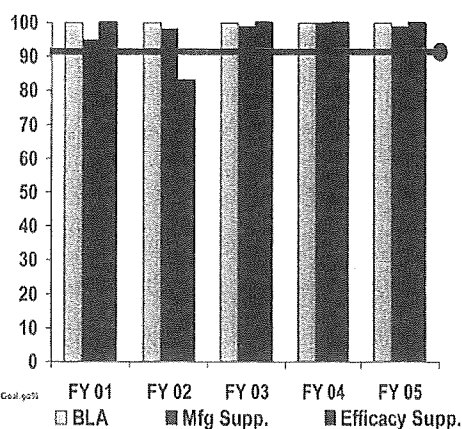
PDUFA

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、各製造事業者が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、ヒト医薬品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 料金の使用について、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 Goal¹ 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。

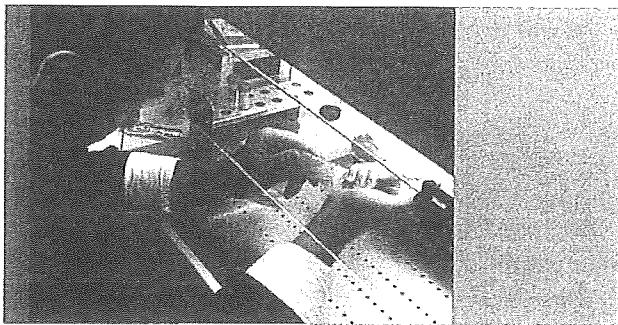
細胞および遺伝子治療：新技術による安全で有効な製品の入手可能性と開発の促進

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。

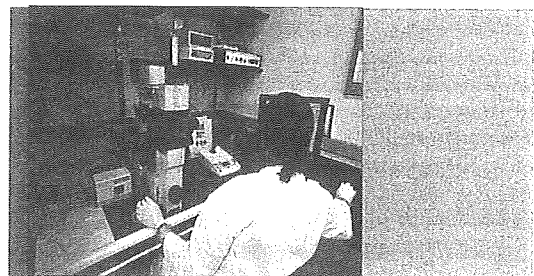


組織工学

「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、「米国での異種移植研究に関する国内政策」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腺病変、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。

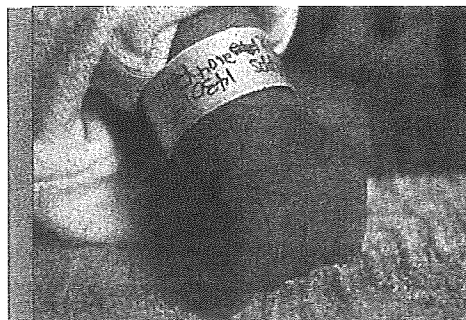
水痘の発病後、水痘帯状疱疹ウイルスは特定の神経組織に潜伏しますが、数年後に再活性化して帯状疱疹を発症させることがあります。帯状疱疹はどの年代でも発症しますが、最も多い年代は 60 才以上です。帯状疱疹の発症リスクは年齢が高くなるほど大きくなり、10 人に 2 人が一生のうちに帯状疱疹を発症すると推定されています。帯状疱疹が発現すると、通常は身体の片側の皮膚に発疹や水疱が現れます。これは、神経細胞に潜伏していたウイルスが再活性化し、神経を伝わって皮膚に出現したことを示しており、経路上の神経が炎症を起こすため、痛みを伴うこともあります。発疹の治癒後、数カ月間にわたって続く疼痛は、帯状疱疹後神経痛と呼ばれますが、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。



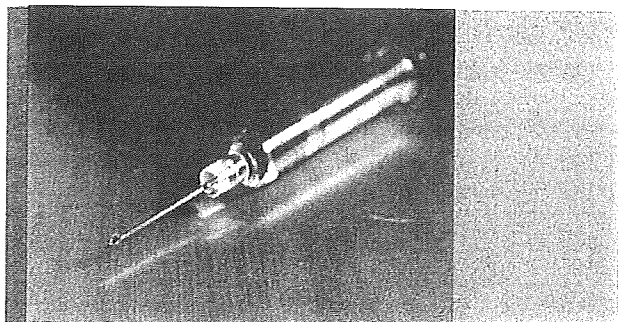
1998年、FDAはロタウイルスをターゲットとする別の生ワクチンを承認しましたが、このワクチンは、その後、生死に関わる腸閉塞や腸捻転を引き起こす稀な疾患とされる腸重積症のリスク増大との関連性が疑われ、市場から引き上げられました。腸重積症は毎年、健康な乳幼児や小児2,000人に1人の割合で自然発生しますが、このロタウイルスワクチンの接種後1～2週間における発生率が高くなっていたのです。

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（バブルボーイ病）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、脾臓、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

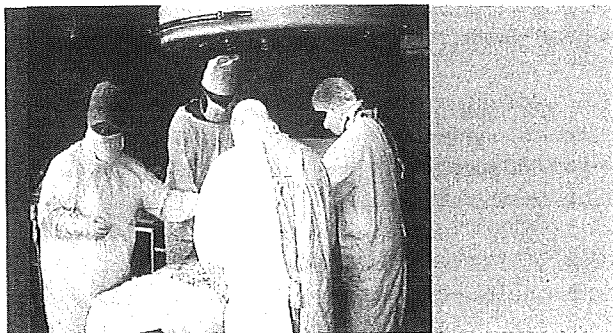
2006 年 5 月 18 日、FDA は化学発光反応を利用して血清と血漿中の HIV-1 グループ M/HIV-0 および HIV-2 抗体を検出する最初の全自動ランダムアクセスシステムを承認しました。バイエル・ダイアグノスティクス社の ADVIA Centaur HIV 1/0/2 検定によって臨床検査室の大量の HIV 検査能力が強化され、HIV 抗体をその他の検体と共にランダムアクセスモードで検査できるようになると期待されています。米国で最も一般的な HIV-1 だけでなく、それほど一般的ではない HIV-2 や HIV-1 グループ 0 にも有効な抗体を検出するため、検査は非常に高感度で特殊です。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・ティシュー・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正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

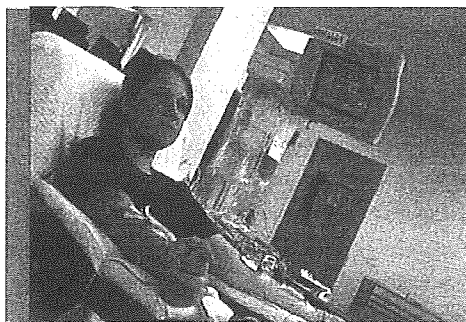
2006 年 8 月 18 日、FDA は、ドナー・リフェラル・サービス (DRS) 社に対し、製造停止および HCT/P 保存命令を出しました。この命令は FDA の検査の後に出されましたが、同時に行なわれた調査の結果、DRS が回収したヒト組織が FDA のドナー資格要件を満たしていない可能性があり、組織処理業者に送られたという事実が明らかになっています。

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) は水痘帯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帯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、新製品の認可がおきるまでの間、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

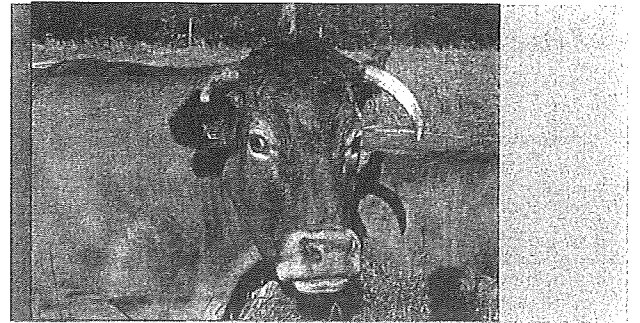
2002 年以降、FDA は、vCJD への食事暴露のおそれがあるため、血液経由の感染の可能性を封じる予防的な措置として、英国に 3 カ月以上、その他の欧州諸国に 6 カ月以上滞在したことがあるドナーからの献血を制限するよう勧告しました。vCJD の症例の 90% は英国で発生していますが、FDA は、ドナー制限に関する勧告を定期的に検討し、更新しています。2005 年 2 月に開催された TSE 諮問委

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。

なう際に検討すべき潜在的な手法や問題について TSEAC に助言を求めました。

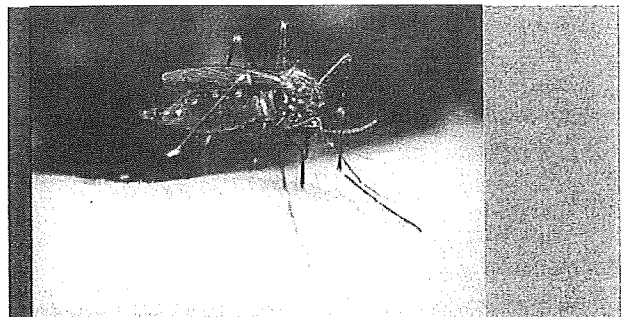
FDA は、vCJD によって輸血用血液に起こりうるリスクの定義を改善し、リスク低減法の策定に努めています。また、TSE 中の各種異常型プリオン蛋白の役割を調査し、生物製剤に使用される各種細胞系の TSE 物質による偶発的な汚染の可能性を探り、TSE 物質による汚染や二次汚染のリスクを低減する方法を特定するため、共同研究プロジェクトも実施しています。

2005 年 2 月と 10 月に開催された TSEAC 会議では、FDA は、米国で認可を受けたヒト血漿凝固因子 VIII 製剤レシipient に対する vCJD の潜在的なリスクの推定を目的としたコンピューター支援確立論的モデルに関し、TSEAC の助言を求めました。CBER は、モデルのさらなる改良を求める TSEAC の助言を受け入れており、調査結果は今後、TSEAC 会議に提出され、公開される予定です。

献血者マラリア感染検査に関するワークショップ

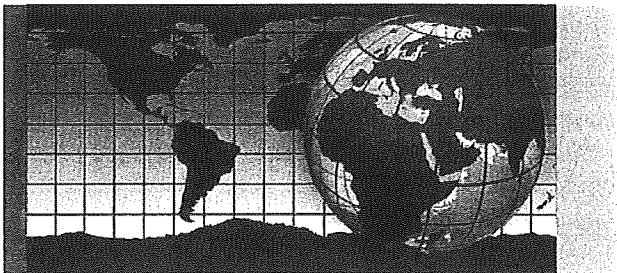
2006 年 7 月 12 日、CBER は、献血前スクリーニングの一環としての献血者マラリア感染検査、あるいはマラリアのリスクがあるドナーの制限期間短縮を認めるフォローアップ検査の裏付けとなりうる科学的発展について話し合うため、ワークショップを開催しました。現在、米国では、マラリア感染に関するドナーのスクリーニングを目的とした実験室検査が承認されておらず、マラリアのリスクがあるドナーは、質問票を使って特定されています。ドナー制限策は輸血感染マラリア (TMM)

発生率の低減に有効ですが (過去 15 年間で TMM は 16 件)、この手法によって、その他の点では適格な献血者が毎年 12 万人以上、献血できなくなっています。ワークショップでの討議の結果、マラリア検査でのサンプリングや感度に関連する問題が明らかになり、核酸ベースの検査はマラリア原虫感染に関する献血者のスクリーニングに利用できるような状態にはないという結論が下されました。しかし、欧州のいくつかの国々やオーストラリア、ニュージーランドでは、マラリアのリスクがあるとして制限されたドナーの検査が行なわれ、マラリア抗体を持っていないドナーの制限期間が短縮されています。これらの国々で利用されている抗体ベースの検査では、4 種類のヒトマラリア原虫のうち 2 種類 (熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫) に対する抗体しか検出されないため、その他の方法では制限の対象となるドナーの 97% が早期に献血を再開できるようになります。ワークショップの参加者たちは、こうした抗体ベースの検査の長所や、米国の血液バンク業界内で利用可能な実施アルゴリズムについて討議しました。現在、FDA は、マラリア抗体検査の開発とドナー検査アルゴリズムに関し、血液バンク業界を含むさまざまな関係者との討議を進めています。



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

CBER は、その使命を支え、強化し続けるため、健全な管理慣行と情報技術の利用に焦点を合わせてきました。そうした活動には、国際的なアウトリーチや共同研究、審査プロセスと整合化の改善、管理イニシアティブ等が含まれます。



公衆衛生と製品開発の国際化：
国際活動のハイライト

世界保健機関 (WHO) と全米保健機構 (PAHO) の活動

CBER は、2007 年 10 月まで PAHO/WHO の指定生物学的標準化共同研究施設としての 2 期目（1 期 4 年間）の活動を続けます。CBER は、一連の相互合意に基づく委任事項に関し、PAHO や WHO との討議を始めるに当たり、3 期目がどのようなものになるかを見据えているところです。CBER の職員は、科学専門家との協議や研究所との共同研究を通して各自の専門知識を活かし、「…生物製剤の国際標準を開発、確立、促進する」という WHO の使命に貢献すると共に、生物製剤の世界では日常的に発生しているように思われる多数のさまざまな新しい課題への取り組みに際して、指導的な役割を果たしています。

2006 会計年度中、CBER の職員は、以下のような

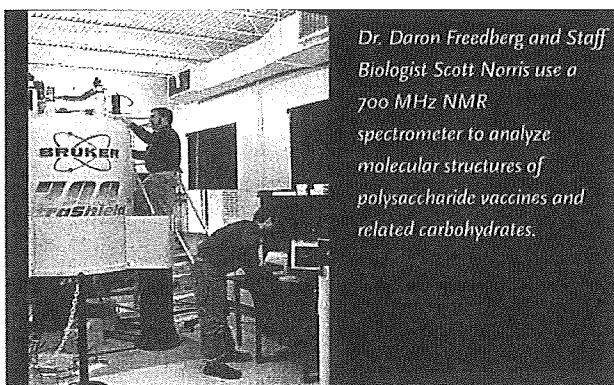
主題にまたがる 35 以上の協議に参加しました。

- ・ デング熱ワクチンによる防御の免疫学的相関性
- ・ ジフテリア、破傷風、無細胞百日咳ワクチンに関する要求事項
- ・ 痘瘡ウイルスの研究、生物製剤生産時における細胞基質関連の要求事項
- ・ ワクチンの安定性評価、免疫処置後の有害事象の世界的なモニタリング、ヒト組織移植に関連する重要な規制問題
- ・ 遺伝子治療製品の国際一般名称
- ・ 血清群 A 結合型髄膜炎菌ワクチンの品質、安全性および効能に関する勧告
- ・ HIV/AIDS 診断技術の仕様とバリデーション
- ・ HPV ガイドラインと結核ワクチンに関する課題

CBER は、世界ワクチン安全性諮問委員会、生物学的標準化専門家会議 (ECBS)、免疫戦略専門家諮問委員会、世界ワクチン研究フォーラム等、WHO の主な戦略委員会やフォーラムで指導的な役割を果たし続けてきました。また、各国の保健当局によって 2 年ごとに開催される国際会議として知られる WHO の第 12 回国際医薬品行政会議 (ICDRA) にも積極的に参加しました。2006 年 4 月の ICDRA は韓国政府の主催で開催されましたが、2006 年の ICDRA について注目されるのは、会議に先立ち、「生物製剤の規制による国際的な保健の改善」をテーマとする 2 日間の公開総会が開催されたということです。

2006 会計年度中、CBER は、先頃設置された WHO

発展途上国ワクチン規制機関ネットワーク (DCVRN) への積極的な関与を開始しました。また、2005年11月にタイのバンコクで DCVRN と共同開催したワクチンワークショップ/シンポジウムに職員を派遣し、支援を提供して、HIV ワクチンの開発と関連する規制問題について討議しています。CBER は、韓国のソウルで開催された「新型腸チフスワクチンの臨床評価」をテーマとする DCVRN 規制フォーラムにも職員を派遣しました。さらに、WHO アフリカ地域事務所 (AFRO) との新たな WHO イニシアティブの立ち上げにも積極的に参加しており、このイニシアティブの下、AFRO ワクチン規制フォーラム (AVAREF) の会議が半年ごとに開催される予定になっています。2006年9月にガーナのアクラで開催された設立総会では、CBER の職員が、マラリア、髄膜炎、HIV、ロタウイルス用候補ワクチンのためにアフリカで実施される予定の臨床試験に関し、規制問題分野の専門知識を提供しました。AVAREF は、規制上の決定を下さなければならないのに自国にそうした準備が整っていない国々に専門知識を提供する機関となることを目指しています。さらに AVAREF には、地域内で利用可能な専門知識を基礎とし、規制の枠組みがまだ未熟な国々の能力を強化するための手段として、各国の規制担当者間の情報交換の場を提供するという役割も期待されています。



Dr. Daron Freedberg and Staff Biologist Scott Norris use a 700 MHz NMR spectrometer to analyze molecular structures of polysaccharide vaccines and related carbohydrates.

2004年と2005年、ECBSは血液規制ネットワークの枠組みのコンセプトに関し、さらに開発を進めるよう勧告した後、そうした作業を支援しました。このコンセプトは、血液規制分野の専門家

グループを作り、世界的な手法が十分に整合化されていない時でも問題 (vCJD 等) に関する詳しい議論を進めていくことを目指しています。CBER はそうした枠組みの開発に積極的に取り組んでおり、2007会計年度の初めには ECBS に結果が提出される予定です。

血液安全性に関する国際協力

CBER は、世界血液安全協力機関 (GCBS) との提携を継続的に支援しており、CBER の OBRR 局長は、議長として4年目に入りました。GCBS は、輸血安全性に関する国際共同研究への取り組み等を定めた世界保健総会決議第 48.27 号 (1995) を実施するため、2000年に WHO によって設立された組織です。その委任事項によると、GCBS は「国際的に認知された発展途上国と先進国の組織、機関、協会、部局、専門家の自主的なパートナーシップとして構成されており、対等な協力パートナーとして専門知識の共有、問題の特定、解決策の模索、世界の血液安全性という共通の目標に向けた活動を行っています。WHO は GCBS に参加しており、事務局も提供しています」ということです。GCBS は、対話や拘束力のない勧告、共同作業を通して血液の安全性や入手可能性に関する国際的な協力活動を促進するフォーラムです。GCBS の第6回総会は、2005年11月、タイのバンコクで開催され、世界の血液安全性について国際的な関心を寄せているさまざまな組織、機関、協会が出席しました。

整合化国際会議 (ICH)

ICH は、欧州、日本、米国の規制機関と製薬産業の専門家を結び、製品登録の科学技術的側面について話し合えるようにするユニークなプロジェクトです。CBER は ICH 運営委員会の委員として CDER に加わり、ICH 専門家作業部会、実施作業部会、非公式討議グループ、ブレインストーミンググループに技術部門の代表者を派遣しています。

CBER について特に注目されるのは、遺伝子治療