

4. 必要な準備等

実際に接種するかどうかは、防衛庁・自衛隊自身の運用上の問題であるが、少なくとも以下の準備等が不可欠であり、早急な対応が求められる。

(1) 教育・研修態勢の整備

- 接種手技や接種後の検診などにおける注意点について、医官等に対する教育・研修が極めて重要であり、必要な教材等の整備も不可欠と思われる。

(2) 接種計画の策定等

① 未接種者及び既接種者の把握

- 接種の既往の有無により免疫獲得期間に違いがあることから、予め個々の隊員の痘瘡ワクチン接種歴を把握しておくことが必要である

② 接種対象者のチェック

- 接種対象者の選定にあたっては、医学的に接種が適当であるか否かを判断する必要がある。

③ 接種計画における留意事項

- 効率的に接種するためには、一瓶あたりの容量を勘案し、一定程度のまとまった人数で接種計画をたてる配慮が必要である。

④ インフォームドコンセント

- 被接種者に対して、接種後の健康管理や起こり得る副反応等について、パンフレットなどを活用の上、説明しておく必要がある。また、本人の承諾を得ておくことも重要である。

5. その他

この度、防衛庁・自衛隊は一定量の痘瘡ワクチンを確保したが、今後とも必要なワクチンの安定確保に留意する必要がある。

なお、この度取得した痘瘡ワクチンについては、その安全性が世界的にも注目されつつあることから、今後得られた知見等に関し、必要に応じ国際的な協力についても検討すべきである。

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上 浩司	FDAにおける抗体医薬品等生物製剤の評価の考え方と実際		抗体医薬品における規格試験法・製造と承認申請	サイエンス&テクノロジー社	日本	2009	143-151
川上 浩司	米国における感染症対策とワクチン行政の方針	神谷 齊	次世代ワクチンの最新応用技術	シーエムシー出版	日本	2010	
川上 浩司	アカデミアにおける医薬品開発の戦略	川上浩司	はじめての臨床応用研究	メディカルドゥ社	日本	2010	10-16
川上 浩司	もしもアメリカで臨床開発をおこなうならば：IND制度の利用	川上浩司	はじめての臨床応用研究	メディカルドゥ社	日本	2010	44-50
漆原 尚巳、川上 浩司	Post-Marketing Surveillance 制度の基礎的知識	川上浩司	はじめての臨床応用研究	メディカルドゥ社	日本	2010	139-147
川上浩司	臨床研究と医薬品開発	川上浩司	事例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方	メディカルドゥ社	日本	2010	20-26
漆原 尚巳、樋之 津史郎、川上 浩司	非臨床試験を概括する	川上浩司	事例に学ぶ。実践、臨床応用研究の進め方	メディカルドゥ社	日本	2010	38-43
川上 浩司	当局への申請書作成の留意点 (CMC part)		三極に対応したCMC薬事業務マニュアル集	技術情報協会	日本	2010	99-108
川上 浩司	米国における感染症対策とワクチン行政の方針	神谷 齊	次世代ワクチンの最新応用技術	シーエムシー出版	日本	2010	35-40
川上 浩司	バイオ医薬品 CMC 開発におけるグローバル対応と FDA 要求事項の展望		バイオ医薬品 CMC 申請のための品質評価と申請書作成実学集	技術情報協会	日本	2011	144-165

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iizuka, I., Saijo, M., Shiota, T., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Hasegawa, H., Sakai, K., Fukushi, S., Mizutani, T., Ogawa, M., Nakauchi, M., Kurane, I., Mizuguchi, M., Morikawa, S.	Loop-mediated isothermal amplification-based diagnostic assay for monkey pox virus infections.	Journal of Medical Virology	80	1102- 1108	2009
Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Iizuka, I., Shiota, T., Sakai, K., Ogata, M., Fukushi, S., Mizutani, T., Sata, T., Kurata, T., Kurane, I., Morikawa, S.	Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkey pox virus in nonhuman primates	Journal of General Virology	90	2266- 2271	2009
Nakauchi, M., Fukushi, S., Saijo, M., Mizutani, T., Ure, A.E., Romonowski, V., Kurane, I., Morikawa S	Characterization of monoclonal antibodies to Junin virus nucleocapsid protein and application to the diagnosis of hemorrhagic fever caused by South American arenaviruses	Clinical and Vaccine Immunology	16	1132- 1138	2009
Saijo, M.	Emerging and re-emerging infection threats to society	Journal of Disaster Research	4	291- 297	2009
Saijo, M., Morikawa, S., Kurane, I.	Diagnostic systems for viral hemorrhagic fevers and emerging viral infections prepared in the National Institute of Infectious Diseases.	Journal of Disaster Research	4	315- 321	2009
Morimoto, K., Saijo, M.	Imported rabies cases and preparedness for rabies in Japan. Journal of Disaster Research	Journal of Disaster Research	4	346- 357	2009
Yagi, T., Hattori, H., Ohira, M., Nakamichi, K., Takayama-Ito, M., Saijo, M., Shimizu, T., Ito, D., Takahashi, K., Suzuki, N	Progressive multifocal leukoencephalopathy developed in incomplete Heerfordt syndrome, a rare manifestation of sarcoidosis, without steroid therapy responding to cidofovir.	Clinical Neurology and Neurosurgery		in press	

齋藤 智也	Research on Preparedness for Bioterrorism-Associated Events in Japan: Smallpox Vaccine Preparedness (Review)	Journal of Disaster Research.	4(5)	329-336	2009
川上 浩司	治験と臨床研究の統一は可能か：シンポジウム開催趣旨説明	臨床医薬	26	800-807	2010
川上 浩司	医薬品行政とIND制度	医学のあゆみ	237	821-825	2010
Shinya Numata, Shinobu Oguchi, Yuji Yamamoto, Hiroo Imura, and Koji Kawakami	Japanese medical device in crisis: a movement for technology innovation in health and medicine in Japan.	Innovation Management, Policy and Practice	12	330-336	2010
Hisashi Urushih ara and Koji Kawakami	Development Safety Update Report and proposals for effective and efficient risk communication.	Drug Safety	33	341-352	2010
Ryuma Shineha, Masahiro Kaw akami, Koji Kawakami, Motohiko Nagata, Takashi Tada, and Kazuto Kato	Familiarity and prudence of the Japanese public with research into induced pluripotent stem cells, and their desire for its proper regulation.	Stem Cell Reviews and Reports	6	1-7	2010
Nakayama, E., Yokoyama, A., Miyamoto, H., Igarashi, M., Kishida, N., Matuno, K., Marzi, A., Feldmann, H., Ito, K., Saijo, M., Takada, A.	Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of filovirus species-specific antibodies.	Clinical and Vaccine Immunology	17	1723-1728	2010
Tsuyoshi Kenri, Atsuko Horino, Mari Matsui, Yuko Sasaki, Satowa Suzuki, Mitsuo Narita, Hitomi Ohya, Norio Okazaki, Keigo Shibayama	Complete Genome Sequence of Mycoplasma pneumoniae Type 2a Strain 309, Isolated in Japan	Journal of Bacteriology	194	1253-1254	2011

Shigeharu OIE, Akiko OBAYASHI, Hirofumi YAMASAKI, Hiroyuki FURUKAWA, Tsuyoshi KENRI, Motohide TAKAHASHI, Keiko KAWAMOTO, Sou-ichi MAKINO	Disinfection Methods for Spores of Bacillus atrophaeus, B. anthracis, Clostridium tetani, C. botulinum and C. difficile	Biol. Pharm. Bull.	34	1325- 1329	2011
明石 真言	内部被曝とその考え方	医学のあゆみ	239	953- 958	2011

III. 研究成果の刊行物・別刷

第2節 FDAにおける抗体医薬品等生物製剤の評価の考え方と実際

京都大学 川上 浩司

1. 生物製剤の開発におけるIND審査の手続きの実際

1.1 はじめに

米国においては、医薬品行政当局である連邦政府食品医薬品庁 (FDA : Food and Drug Administration) による承認を受けていない医薬品や生物製剤を用いての clinical trial (臨床試験) を実施する場合は、その主体 (sponsor) が大学等アカデミア研究者の実施する未承認薬を用いた臨床研究、製薬企業、創薬バイオベンチャーに関わらず、全例FDAによる審査、認可を受ける。申請者は所定の様式でIND (Investigational New Drug application) を準備し、臨床試験の計画の概観、製剤の製造過程とデータ一式、製剤の薬理・薬物動態と毒性試験 (非臨床試験データ)、臨床試験のプロトコル、治験実施施設における倫理委員会の承諾などを記載することが要求される。そのため、行政 (FDA) による国内の未承認薬の臨床試験の一元管理、科学的データの整備、国民への情報提供、そして審査事例の蓄積と迅速化が維持されている。

1.2 Pre-IND 制度

FDA が提供している開発者側と規制側とのコミュニケーションのひとつに、Pre-IND という制度がある。IND 申請に先立って、申請者は申請内容を簡略化したバージョンでプレゼンテーションパッケージを用意し、IND 本申請時におけるポイント、質問点、問題点などをFDAに相談することができるという制度である。現時点では無料で実施されている。

Pre-IND 申請は、通常、IND 申請をする数ヶ月前に、FDA の担当センターに対して、文書あるいはファックスにてPre-IND 依頼を提出する。その時点では、申請するINDがどのような品目を用いての臨床試験なのか、臨床適応と投与方法は何か、また、特に明らかにしたい質問のポイントは何か、ということについて記載する必要がある。そして、Pre-IND ミーティングの日時を調整する。Pre-IND ミーティングは、通常は電話による1時間のテレカンファランスとなるが、必要に応じてFDAでの対面での会議を希望することも出来る。FDAの担当部局では、Pre-IND ミーティングの申請パッケージが担当者によって審査され、生物製剤の担当部局 (Center for Biologics Evaluation and Research ; CBER) の場合、申請者から提示されたCMC (product)、非臨床 (pharmacology and toxicology)、臨床 (clinical) の3点の質問のそれぞれについて回答を作成する。さらに、その他の助言などについても指導内容をまとめる。

1.3 IND申請

IND申請には、薬事承認を目標とした商業用の治験に匹敵する臨床試験(commercial)、また、日本においては未承認薬等を使用した臨床研究に相当するものとして、研究者用(Investigator IND)、緊急用(Emergency Use IND; 212 CFR 312.36)、治療用(Treatment IND; 212 CFR 312.34)という枠もある。しかし、研究者用のものも商業目的の臨床試験と同様に審査される。緊急用のものは、代替治療法のない特殊な緊急の感染症などに対応しているが、近年はパンデミック感染症やバイオテロリズム対策もあり、Emergency Use Authorization (EAU) のような制度も設置されている。治療用に関しては、通常のIND適用外やINDの試験後の追加治療などにおいて適用される特殊なものである。

INDパッケージの準備においては、以上の点に沿って記載していくことになる。特に、IND薬概要書(Investigator's brochure)は臨床試験の実施医師がどのように当該臨床試験の試験物、科学的データ、臨床試験プロトコルについて理解をしているかの書類ともなり、FDAの審査官も全体像を把握するために注意深く読むものである。的確かつ簡潔に準備されたい。臨床使用経験(Previous human experience)については、適宜発表文献を添付することなどで対応する。また、化学、製造及び品質管理に関する情報(Chemistry, manufacturing, and control data)、薬理・毒性(Pharmacology and toxicology data)、臨床試験実施計画書(Study protocols)については、それぞれ担当の専門審査官が審査にあたる。

上記のように準備されたパッケージをFDAに対して提出することからIND申請はスタートする。まず、FDAの担当事務局は、それぞれの申請の受理後IND番号を決定し、申請者に通知する。以降、申請者とFDAとのやり取りはこのIND番号によって行われる。

IND申請は、30日以内にFDA担当部局によって審査される。30日(以内)後に、申請者に対して、当該臨床試験の実施が可能(allowed to proceed)か、あるいは不可(clinical hold)かについて通知される。特に不可の場合は、電話会議での通達の後、公文書によって詳細な指摘事項、指導内容が申請者に対して送付される。原則として、行政当局はIND申請を科学的観点から評価、審査する。申請者からのすべての提案、すなわち、試験物の安全性と特徴、製造と品質管理、科学的論拠(scientific rationale)、また、製造方法の確立、非臨床試験、臨床プロトコルは、仮説や憶測によるものではなく、科学的根拠をもって論理的に説明される必要がある。

FDA当局では、当該審査部署に事務局からIND申請が送付され、担当審査官が割り当てられる。生物製剤については、CBERでの初回IND(original IND)の担当審査官は、化学、製造及び品質管理に関する情報(Chemistry, manufacturing, and control; CMC data)、薬理・毒性(Pharmacology and toxicology data)、臨床試験実施計画書(Study protocols)それぞれの担当

の3人と、その上長となり、通常はCMC審査官が全体を統括して合議されるIND申請のFDAでの受理(receipt date)から30日間はFDAの持ち時間であるが、通常はその数日前(27日程度)を目処に審査の方針が取りまとめられ、当IND臨床試験の実施が可能(allowed to proceed)か、あるいは不可(clinical hold)かを決定する(decision date)。Clinical holdの場合には通常は申請者に対して電話にて結果が通達され、後日公式文書によってその詳細内容が送付される。

1.4 指摘事項への対応

重要なことは、FDAに対して必要な情報、データをしっかりと開示し、また、コミュニケーションをよく図ることによって、誤解や齟齬などのないよう努めることである。上述のように、FDA側の審査持ち時間である30日のうち、通常はその数日前(27日程度)を目処に審査の方針が取りまとめられ、当IND臨床試験の実施が可能(allowed to proceed)か、あるいは不可(clinical hold)かが決定される(decision date)。そこで、提出後20日-27日前後には、審査官側から申請者側担当者に対して、データの解釈や説明文書についての照会、質問がなされることがしばしばある。そこで、申請者側担当者は、いつでもデータにアクセスできる体制にして対応が出来るように待機しておくことが望まれる。もし担当審査官の質問などに審査期間内に対応、回答することが出来ない場合、せっかく初回審査で臨床試験実施が可能(allowed to proceed)になるものであっても、不可(clinical hold)となる。申請期間はしっかりと対応することが推奨される。

1.5 各種amendmentについて

初回IND申請が許可されて臨床試験が開始されてからも、各種の変更や追加などによってFDA側に提出すべき申請書類が存在する。これらを包括してamendmentsと呼ぶ。Amendmentの種類は、新規プロトコル、一部変更、新規臨床試験担当医師の登録などの臨床プロトコルの変更(protocol amendment)、会社体制の変更や連絡先変更などの新規情報(information amendments)、安全性情報の報告(safety reports)、年次報告(annual report)となっている。

2. 生物製剤の規格設定と検査方法

2.1 抗体医薬

抗体医薬はすでに複数の承認事例があり、必要とされるCMC要件も整理されつつある。ICHの生物製剤関連ガイドラインにおける承認申請のための要件としては、

- Q5B： 組換え体の遺伝子発現構成体の分析と安定性
- Q5D： 製造用細胞基材（生産細胞株の適格性と安定性）
- Q5A： ウイルス安全性評価

- (1) 細胞株，培地成分などの原材料の選択
- (2) 製造工程の感染性ウイルスの不活化，除去能力の評価
- (3) 適切な製造段階での感染性ウイルス否定試験

- Q6B： タンパク質の規格及び試験方法（特性解析と品質規格）
- Q5C： タンパク製剤の安定性試験（分子の高次構造や生物学的活性の安定性）

が挙げられているが，それぞれのステップにおいて，臨床試験初期には暫定規格や手法の整備が望まれている。また，フェーズ3開始までには承認申請に必要な要件の整備が必要となる。

とくに規格および試験方法に関しては，

- 構造（例：アミノ酸組成分析，アミノ酸配列分析，アミノ酸マッピング，糖鎖組成分析，RP-HPLC，ゲル濾過クロマトグラフィ）
- 高次構造（例：NMR，X線解析）
- 規格確認（例：RP-HPLC，SDS-PAGE，ペプチドマッピング，等電点電気泳動，力価）
- 純度試験（例：RP-HPLC，GPC，重金属）
- 定量方法（例：RP-HPLC，GPC，重金属）
- その他（例：含量，性状，pH，水分，エンドトキシン，無菌，微生物限度，蛋白質量，生物学的性質）
- 安定性（例：規格確認試験，純度試験，その他）

といった項目の整備が必要となる。

2.2 遺伝子医薬・核酸医薬

遺伝子治療に用いられる遺伝子医薬のCMCに関しては，2004年11月にGuidance for FDA Review Staff and Sponsors：Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (Draft Guidance)が発表されている。とくにベクターおよびセルバンクの安全性と規格，その他製造に使用する試薬についての安全性が必要となる。製造と精製にあたっては，最終産物の構成，保存方法，安定性，そして安全性と品質を確認するための各段階での分析に十分に考慮することが肝要である。

安全性に関しては，清潔度，感染性の細菌やウイルスの否定，エンドトキシンレベルの測定やマイコプラズマの否定が必要である。規格に関しては，identityとしてシーケンスや構造，

純度（細胞由来の核酸やタンパク、その他試薬の混入を測定）、安定性、またフェーズ2終了時までには、生物学的試験によって臨床での効果を *in vitro* で予測するための potency 試験も整備することが望まれている。マスターセルバンクについても清潔度、感染性の細菌やウイルスの否定が必要であるが、とくに人由来細胞を使用している場合には、人の感染性病原体（EBV, HBV, HCV, CMV, HIV 1&2, HTLV 1&2, AAV, B19）、マウス由来細胞の場合にはMAPテストを実施する。ワーキングセルバンクにおいては、マスターセルバンクにおける測定項目のうち特に重要なものを選択して実施する。

RNAi, アプタマー, アンチセンスなどの核酸医薬の場合は、基本的に合成で製造できることから、低分子化合物に準じて物理化学的性質を規定していくことが可能であると考えられる。構造の同定は、分子量、塩基配列、ナトリウム量、構造決定、ヌクレオチド間の連結、Tm (2本鎖解離温度)、塩基鎖長、2本鎖・1本鎖含有量といった項目によって実施する。

2.3 細胞医薬

細胞医薬は、再生治療や癌ワクチンなどに使用されることが多い剤型である。通常は人（自己あるいは同種）由来の細胞を修飾して使用されるため、まずは細胞の採取と感染のコントロールが重要となる。米国FDAは2001年から、細胞組織利用製品の施設登録、細胞組織利用製品をリストアップするための統合システムの作成、危険因子のスクリーニングと感染症検査結果に基づいたドナー組織、細胞などの適格性確認の基準の規定などを進めてきた2005年5月に current Good Tissue Practice (cGTP) ガイドラインの最終案を施行し、米国内の細胞組織利用製品の製造業者に対し、感染症の感染や感染拡大を予防するための採取、処理、保存、ラベリング、パッケージング、搬送のための規定と、記録管理の手順などを制定した。cGTPとcGMPとでは、それぞれの規制対象の違いから項目の内容は若干異なっているが、製造に関する主要事項（人員、環境、記録、安全性）については共通して項目が設けられている。しかしながら、cGTPでは試薬、製品について公衆衛生法に基づいているかどうかの適合性を要求しているのに対してcGMPでは該当する項目はない。さらに、cGTPでは細胞組織利用製品の使用後についても追跡が可能となるように個別化、追跡記録について明記していること、そして、これらのcGTPについてFDAの査察および相談ができることが定められている。

細胞医薬のCMCについては、2003年8月にGuidance for Reviewers : Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy INDsのドラフトガイダンスが発表されているので参照されたい。

2.4 癌ワクチン

癌ワクチンは、特有の剤型を示すものではなく、その用途から呼称されるものである。また、予防ワクチンではなく治療ワクチンである。細胞製剤、癌組織をすり潰した製剤、タンパクをコンジュゲートした製剤、ペプチド、サイトカインなど多種多様な剤型があるため、癌ワクチンという枠組みでの対応ではなく、その剤型に応じた対応が必要となる。例えば、樹状細胞など細胞を用いたがんワクチンに共通して考慮すべき点として、放射線照射条件、アイデンティティ、純度、力価・活性（フェーズ2終了後でよい）、患者からのトラッキング、ラベリングなどが挙げられる。数種のペプチドの混剤については、個々のペプチドではなく、混在の条件で臨床試験を実施することで問題ない。

2.5 生物製剤のCMCのまとめ

本稿では触れなかったが、生物製剤に組織工学由来製品などを合わせて使用するコンビネーションプロダクトなど、生物製剤のCMCには多くのトピックスが存在する。さらに、製造工程の変更に伴う同等性・同質性評価としてのコンパラビリティ (ICH-Q5E) の問題にもしばしば遭遇する。今後は、生物製剤のジェネリックであるバイオシミラー（あるいは follow-on proteins) の開発なども増加することが予想され、常に情報のアップデートと前向きなチャレンジが必要な分野といえよう。

3. 生物製剤の非臨床試験の考え方

生物製剤の非臨床試験についてのICH S6ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」は、1997年に日米欧で合意したものである (ICH S6 (1997) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived products. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)。ICHガイドラインの中で、生物製剤が適用範囲に入っているものはICH S6およびICH S7Aガイドラインのみであり、それ以外では適用範囲外あるいは適用されるかどうか明確に示されていない。

ICH S6ガイドラインに記載されている項目は、

1. 緒言 (introduction)

背景 (background) 1.2 目的 (objectives) 1.3 適用範囲 (scope)

2. 試験物の規格 (specification of test material)

3. 非臨床安全性試験 (preclinical safety testing)

概論(general principle) 3.2 生物学的活性・薬力学(biological activity/pharmacodynamics)
 3.3 動物種とモデルの選択(animal species/model selection) 3.4 動物種・性別(number/
 gender of animals) 3.5 用法・用量の設定(administration/dose selection) 3.6 免疫原性
 (immunogenicity)

4. 各論(specific considerations)

安全性薬理試験(safety pharmacology) 4.2 曝露評価(exposure assessment) :

薬物動態・トキシコキネティクス(pharmacokinetics and toxicokinetics), 試験法(assays),
 代謝(metabolism) 4.3 単回投与毒性試験(single dose toxicity studies) 4.4 反復投与毒性試
 験(repeated dose toxicity studies) 4.5 免疫毒性試験(immunotoxicity studies) 4.6 生殖発
 生毒性試験(reproductive performance and developmental toxicity studies) 4.7 遺伝毒性
 試験(genotoxicity studies) 4.8 がん原性試験(carcinogenicity studies) 4.9 局所刺激性試験
 (local tolerance studies)

となっている。臨床試験開始にあたって必要とされる非臨床試験とその実施時期に関しては、
 ICH-M3ガイドライン「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガ
 イドライン」を参照することが望まれる。

4. 生物製剤の承認申請

4.1 生物製剤の承認申請の考え方

前述のように、生物製剤には様々な剤型、臨床適応があり、承認申請の詳細をここで説明
 することは困難である。すでに承認申請のある蛋白製剤や抗体医薬については、FDAより提
 示されているPoints to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody
 Products for Human Use. (1997 ; http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc_mab.pdf) や、Draft
 guidance : Development of parathyroid hormone for the prevention and treatment of
 osteoporosis. (2000 ; <http://www.fda.gov/cder/guidance/3789dft.htm>) のようなガイドライ
 ンがあるので、参照されたい。細胞医薬などの場合には、近い将来承認事例も出てくること
 が予想されるので、その動向が注目される場所である。重要なことは、前臨床の段階(pre-IND
 フェーズ)、早期臨床試験の段階(INDフェーズ)、End-of Phase 2ミーティングを経てフェー
 ズ3臨床試験の段階、とFDA当局と積極的にかつ緊密に連携し、よくディスカッションをし
 ながら開発を進めることである。承認申請に当たっては、とくにEnd-of Phase 2ミーティング
 において、フェーズ3臨床試験における臨床のゴールを設定するSpecial Protocol Assessment
 (SPA)にも真摯に対応し、同時に承認申請時のcommon technical document (CTD)に必要な

データを整理、明確化するべきである。常に忘れてはならないのは、行政側とてあたらしい生物製剤の評価についてはチャレンジも多く、開発者と二人三脚で新しい医療を切り開いていこうとする意識は高いということである。

本項目の最後に、現在欧米でトピックとなっている、ヒト型抗体医薬の臨床試験で有害事象があった際の市販後の考え方 (RiskMAP) について紹介する。

4.2 生物製剤の承認と RiskMAP

先端医学の知見の進歩により新規メカニズムを有する医薬品の開発機会が増した。しかし、効果も高いが副作用の存在する医薬品も増加している。市販前の臨床試験ではわからなかった有害事象が医薬品の承認後に明らかになり、市販に際して通常以上の安全性の監視と活動が必要となる例も今後増えると考えられている。

抗体医薬 natalizumab は、多発性硬化症やクローン病の治療薬として開発された・4 インテグリンをターゲットとしたヒト化モノクローナル抗体である。無作為二重盲験試験において natalizumab 投与群で新規炎症病変の発症は顕著に抑制されたことが認められ、2004年11月にFDAは、再発寛解した多発性硬化症に対して natalizumab を承認した (商品名は Tysabri, Biogen Idec 社および Elan 社から発売)。しかしながら、natalizumab を使用した多発性硬化症およびクローン病の臨床試験に参加した3人の患者において、進行性多病巣性白質脳障害 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy ; PML) が発症していたことが明らかになり、2005年2月には臨床試験及び販売が中止となった (その後3人のうち2人は死亡した)。PML 発症のメカニズムは未だ明らかになっていない。

natalizumab の販売の再開について、関係学会や企業、有識者、FDA で大きな議論となり、その結果、2006年6月、FDA の医薬品安全部 (Office of Drug Safety) はリスク最小化活動計画 (Risk Minimization Action Plan ; RiskMAP) というガイドラインの提示と、RiskMAP に従った natalizumab の適正使用を企業および医療機関に指示した。これによって natalizumab はついに事実上の上市がなされることになった。RiskMAP とは、医薬品の使用にあたっての重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報を勘案し、通常の医薬品安全性監視以上にさらなる対応を義務付けるものであり、ベネフィットも高いがリスクも存在する医薬品に対して提示された考え方である。natalizumab の販売と使用にあたっては、とくに Tysabri Outreach Unified Commitment to Health (TOUCH) プログラムが開始し、TOUCH プログラムに参加する施設、患者に限って処方されること、PML の発症を早期に診断するために、投薬前の患者にMRI撮像を行うこと、また初回投与後、定期的に患者の評価結果を販売企業に報告することなどが義務付けられることとなった。

以上のように、昨今、医薬品の潜在的リスクも複雑化していることは否めない。このため、研究開発のフェーズにおける安全性評価の際には、承認申請時に、市販後安全性評価も見据えた対応が必要となりつつあるのである。

第2章 ワクチンの産業と行政

1 米国における感染症対策とワクチン行政の方針

川上浩司*

1.1 はじめに

米国における感染症対策は、米国保健福祉省（Department of Health and Human Services：DHHS）に属するいくつかの内局が連携し、感染症のサーベイランス、ワクチンなどの研究開発の推進、ワクチン製剤などを用いた臨床試験の許認可と製造販売承認、ワクチンの需給調整や適正使用の促進、国民への啓発などを行っている。ワクチンの使用促進は医療経済的観点からも効果があることが知られている。世界保健機関（WHO）の報告によると、米国においてはワクチン接種費用1ドルに対して2-27ドル相当の医療費が削減できるとされている。このため、米国行政機関におけるワクチンの研究開発と適正使用はその重要性が良く理解されているのである。

1.2 米国における感染症対策

米国保健福祉省は、感染症による健康被害から国民を守るために、感染症動向の監視、調査と対応、ワクチンについては研究開発の推進、臨床試験の許認可と製造販売の承認、需給調整や適正使用の促進を包括的に行っている（図1）。まず、ワクチンの基礎研究、臨床試験に入る前段階までは、米国立衛生研究所（National Institutes of Health；NIH）が、米国内の大学等研究機関に対して研究費の配分、助成を行っている。NIHの所属施設のうち、とくに米国立アレルギー・感染症研究所（National Institute of Allergy and Infectious Diseases；NIAID）は、エイズを含む各種の感染症ワクチンの研究開発のためのいくつかのプログラムを有しており、活発な研究が行われている。また、後述する米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration；FDA）が規制当局として行う製造施設の査察を専門家として支援する業務や、米国疾病予防管理センター（Center for Diseases Control and Prevention；CDC）との連携も行っている。以上のように、米国の感染症対策、ワクチン行政はDHHSが中心となって行われているのである。ただし、米国の医療制度が日本とは異なっているため、とくに製造販売承認後における日米の施策の単純な比較は困難である。例えば、米国の小児に対するワクチン接種率は概して高い

* Koji Kawakami 京都大学 大学院医学研究科 薬剤疫学 教授

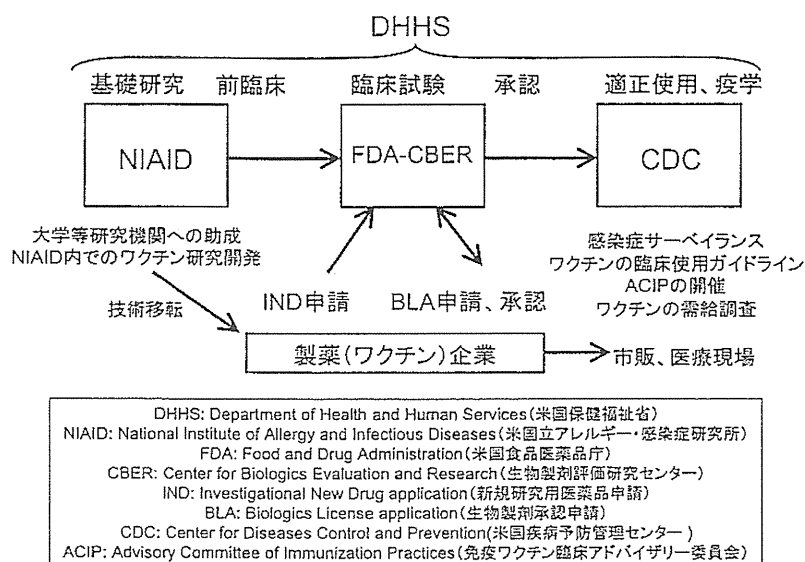


図1 米国における感染症対策、ワクチン行政の概観

が、これはワクチン接種を保健行政が義務付けているからではなく、小学校への入学条件としてワクチン接種が義務付けられているからである。このため、麻疹、風疹などは輸入例以外ほとんど発生していない。

1.3 ワクチン行政におけるFDAの役割

FDAは、米国連邦政府の定めるPublic Health Service (PHS) act, Food, Drug and Cosmetic (FD & C) actといった法律を行使する機関であり、その法の解釈として、より具体的な規制であるCode of Federal Regulations (CFR) (うち第21項が医薬品や生物製剤などの規制についての項目)を運用する機関である。FDAの中でも、生物製剤評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research ; CBER) がワクチンを含む生物製剤に関する許認可行政に携わっている¹⁾。

CBERの役割は、米国(可能であれば世界)における、社会ならびに個人の健康を向上し、安全で有効な製品や有望な新技術の開発を支援し、承認することによって医療現場に届けることである。ワクチン製剤を用いて人を対象とした臨床試験 (clinical trial) の実施を計画するワクチン製造企業や大学等研究機関は、CBERに対して臨床試験の計画、製剤の説明、非臨床試験のデータなどを揃えてInvestigational New Drug (IND) 申請を行うことが義務付けられている。CBERの審査官は、生物製剤の安全性、有効性、純度、および力価などを確保するための臨床試験の審査。また、臨床試験の終了後には、生物製剤としての承認のための科学的審査を

行っている。ワクチン製剤の審査においては、特に ①化学的に合成された医薬品と異なり、生物原料に由来している ②多くは複雑な混合物であり、容易に規格を設定し、特性を明らかにできない ③製造の初期から微生物汚染に留意して無菌の取り扱いが必要である といった要件を念頭においた対応がなされている。

ワクチン製剤の承認過程は一般医薬品と類似しており、物理化学的性質 (Chemistry, Manufacturing, and Control ; CMC)、非臨床試験、臨床試験のデータが必要となる。したがって、前臨床開発、臨床試験は通常の医薬品に即して行われる²⁾。臨床試験の実施や審査の方針については、様々な事例に対応するガイドラインが公表されており、申請者はこれらを参考に開発を行うことになる³⁻⁵⁾。なお、承認に際しては、ワクチン製剤は国家ロットリリース品に分類され、州を越えて販売される生物製剤の製造業者はライセンスを取得しなければならない。

承認後は、CBERは生物製剤としての安全性と安定性の監視を行うが、製造業者は、Biological Product Deviation Reporting System への問題の報告が義務付けられている。また、臨床試験の適切な実施と、承認前、承認後の適正なワクチン製剤の製造のために、CBERは不定期に実施場所の査察も行っている。

1.4 CDCの役割とACIP

CDCは、米国内の感染症情報、感染症疫学を調査し、適切な予防、診断、治療を行っていくための様々なアクティビティを有している。また、NIHとの連携のもと、National Immunization Programによってワクチンの使用に関する様々な支援も行っている。CDCは、DHHS長官からの諮問委員会として国家ワクチンアドバイザリー委員会 (National Vaccine Advisory Committee ; NVAC) を組織しており、ワクチンの使用に関する様々な専門家の意見も政策に反映している。例えば、NVACを中心に、ワクチンの臨床使用に関する情報システムを構築し、そこから得られたデータを行政施策に反映させるための取り組みを行っている⁶⁾。

さて、FDA-CBERによる臨床試験の審査と承認後、市販されたワクチンの適正使用に関しては、CDCの主催する免疫ワクチン臨床アドバイザリー委員会 (Advisory Committee of Immunization Practices ; ACIP) の果たす役割は大きい。ACIPは、通常年3回開催される。その参加者は、会議において採択の議決権を持つ15人のコアメンバー (voting member)、関連する政府機関の代表者、各種関連団体の代表者、公衆衛生の専門家、一般参加者から構成されている。コアメンバーは公募されるが、最終的には連邦政府のDHHS長官による任命となる。一般参加者は、事前にCDCホームページより申し込むことで、米国民だけでなく、海外からも参加できるようになっている。ACIPにおいては、必要に応じて検討課題に関わるワーキンググループが組織され、そこでワクチン使用に関する各種の調査や評価が行われる。会議では、ワー

キンググループから各討議事項の検討結果の発表を行い、採決すべき議題がある場合には、コアメンバーによる決議を行う。ACIP によってワクチン予防接種プログラムに採用されることによって、米国内における実際の臨床の場での使用が決定されることになる。ゆえに、その決議事項はワクチン製造企業による供給体制や、民間の医療保険によるワクチン適用の決定にも大きな影響を与える。ワクチン製造業者も ACIP に多く出席し、前臨床や臨床データ、供給体制などについて積極的に発言する。ただし、メンバーの選出から会議の実施まですべて公開されている ACIP においては、ACIP 運営の透明性を高めるため、ワクチン製造関係者の ACIP メンバー選出の禁止や寄付行為の禁止などが定められている。

ACIP においては、ワクチンの適正使用に関連した医薬経済学的研究なども行っている。たとえば、米国内では、DPT 3 種混合ワクチンに加えて他のワクチンを加えた 4 種、5 種混合ワクチンが発売されている。しかし、個別に接種するほうが低コストとなるため、医療扶助 (Medicaid) システムや低価格の民間医療保険では 4 種、5 種混合ワクチンを適用外としている。以上のような状況で、乳幼児期の接種回数とコストを経済学的に評価するような研究も行われている。また、ACIP からの勧告は継続的に評価をうけ、科学的根拠をもって関連法制度は継続的に改訂される。

1980 年代以降拡充されてきた米国のワクチン行政においては、CDC による感染症やワクチン接種に関連する啓発活動は手厚く行われている。小児を対象としたワクチンの重要性や仕組みについてのパンフレットの配布や、成人を対象としたワクチンの説明のための「Vaccinate Adults!」などの作成と配布を実施し、効果を上げている。

1.5 パンデミック感染症、バイオテロリズムへの対応

さて、通常感染症対策やワクチンの研究開発、適正使用の行政対応の流れは今まで記載したとおりであるが、短期間に強力に広がる、生命に重篤な危機をもたらさうるパンデミック感染症や、人為的に健康被害をもたらすような病原体に対するワクチンの普及は緊急に行われるべきものである。そのため、FDA においては、通常の IND 制度の範疇において、迅速な承認審査のための優先審査制度 (fast track, priority review)、承認審査にあたってすでに得られたデータから順次迅速に審査するための制度 (Rolling BLA) などが設定されている。

また、21 世紀に入り、生物毒素や病原体を用いたバイオテロリズムの危機にさらされるような事態も想定されるようになった。このため、米国では Project Bioshield が発動され、防衛省、国家安全委員会、保健省のいずれかの決定により、保健省長官は非常事態宣言をすることが可能となった。この場合、保健省長官は、①生命に重篤な危機のある物質、②代替治療がない場合、③医薬品等のもたらす既知の便益が既知のリスクを凌駕する、④当該医薬品等の薬効が期待され