

3. 序文 (introductory statement) 21CFR 312.238 (a) (3)
 - 1) IND 薬の概要
 - 2) 予定される効能・効果
 - 3) 用法・用量
 - 4) 臨床試験目的, 試験期間
 - 5) 以前の臨床使用経験
 - 6) 米国外の使用状況
4. 臨床開発計画 (General investigation plan) 21CFR 312.238 (a) (3)
 - 1) 開発品の開発根拠
 - 2) 対象とする適応症
 - 3) 評価方法
 - 4) 試験デザイン
 - 5) 臨床成績
 - 6) 開発リスク
5. IND 薬概要書 (Investigator's brochure) 21CFR 312.238 (a) (5)
 - 1) 今までの試験結果の概要
 - 2) 薬剤に関する情報
 - 3) 減薬, 製剤に関する情報
 - 4) 非臨床試験: 薬理・毒性, 薬力学的, 薬物動態
 - 5) 臨床成績
 - 6) 臨床試験実施上の注意点
6. 臨床試験実施計画書 (Study protocols) 21CFR 312.238 (a) (6)

臨床試験実施計画書 (Form FDA1572)

 - 1) 臨床試験目的
 - 2) 選択基準・除外基準
 - 3) 臨床試験デザイン
 - 4) 薬物濃度測定法, 投与期間
 - 5) 評価項目・基準
 - 6) 血液・生化学検査
 - 7) 症例報告書
 - 8) 副作用・緊急処置
 - 9) 倫理・同意文書
 - 10) 臨床試験管理
 - 1) 臨床試験責任医師
 - 2) 履歴書
 - 3) 実施医療機関
 - 4) 検査測定機関
 - 5) 臨床試験審査委員会
 - 6) 臨床試験分担医師
 - 7) 参加する他の臨床試験名・コード番号
7. 化学, 製造及び品質管理に関する情報 (Chemistry, manufacturing, and control data)
 - 1) 原薬—成分, 製造者, 製造方法
 - 2) 製造規格と試験方法, 安定性
 - 3) プラセボ
 - 4) 包装・表示
 - 5) 環境アセスメント (Environmental assessment)
8. 薬理・毒性 (Pharmacology and toxicology data) 21CFR 312.238 (a) (8)
 - 1) 薬理, トキシコキネティクス
 - 2) 毒性—単回投与, 反復投与, 遺伝毒性, 生殖毒性
 - 3) 吸収, 分布, 代謝及び排泄

- 4) 微生物学
9. 臨床使用経験 (Previous human experience) 21CFR 312.238 (a) (9)
 - 1) 米国内外の使用経験
 - 2) 今までの試験成績
 - 3) 発表資料及び関連文献
10. 追加情報 (Additional information) 21CFR 312.238 (a) (10)
 - 1) 向精神薬
 - 2) 放射性医薬品
 - 3) 小児臨床試験

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。

1.6 IND 申請の実際と審査

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) かについてが通知される。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。

生物製剤の IND 審査は化学、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) の 3 人の担当が基本であるが、Phase 3 審査など必要に応じて統計担当の審査官や、また combination product のように医薬品や医療機器との組み合わせでの臨床試験の申請の場合には、それぞれの担当部署 (医薬品の場合は Center for Drug Evaluation and Research ; CDER, 医療機器の場合には Center for Devices and Radiological Health ; CDRH) からのコンサルタントレビューと呼ばれる協力をえて実施される。

通常、FDA 内の審査官同士は、E メール、電話、会議などで情報交換が図られるが、申請者と FDA 審査官との間は、申請者のセキュリティが万全かどうか分からないなどの理由から、電話やファックスでのコミュニケーションが図られる。

1.7 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。

1.8 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。

特に年次報告 (annual report) は、21CFR 312.33 で規定される重要な amendment である。当該 IND が開始されてから一年毎 60 日以内に、申請者は FDA 審査官に対して年次報告を提出することが義務付けられている。年次報告の内容は、研究 (臨床試験) の進捗関連や到達具合の情報、次年度の予定、IND 薬概要書 (Investigator's brochure) の変更点、臨床プロトコルの変更点、当該試験物の海外における臨床開発の動向と進捗、その他重要な開発情報などとなっている。担当審査官としては、当該 IND 申請の情報にキャッチアップして記憶をリフレッシュするためにも年次報告は重要であり、比較的マイナーな変更情報の amendment に比して真剣に確認する傾向にある。申請者側としては、審査官によい印象を与え適切な助言、支援を得るためにもきちんとした年次報告を提出することが望まれる。

IND 申請のまとめ

初回 IND 申請は、当該臨床試験を開始し順調な臨床開発をすすめていくために大変重要なプロセスである。的確かつ丁寧な申請と対応をされることが望まれる。

2. 生物製剤の規格設定と検査方法

2.1 生物製剤とフェーズ 1cGMP

生物製剤の開発にあたり、臨床試験の実施にあわせた試験物の性質や製造に関する Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) の整備にあたっては、特に米国ではフェーズ 1cGMP の精神が存在していることを理解することは重要である。

20 世紀末からのバイオテクノロジー技術の臨床応用における急速な進展によって、疾患にかかわる特異的標的をターゲットとした抗体医薬、遺伝子治療、治療的ワクチンなどの生物製剤 (バイオテクノロジー医薬) の研究開発が増加した。米国においては、FDA が臨床試験審査の拠りどころとする Investigational New Drug (IND) application 制度の中で、バイオテクノロジー技術を応用した創薬を行う大学等アカデミアの研究機関や小規模の製薬企業の施設、資金、経験、知識では、市販後製造を念頭においた 1978 年 9 月の医薬品・生物製剤に関する cGMP 連邦行政規則 (21CFR 210/211)、あるいは 1991 年の Guidance on the Preparation of Investigational

New Drug Products (Human and Animal) への対応が困難になってきていた。特に生物製剤はその剤型の新規性や安全性・有効性両面での大きなチャレンジもあることから、フェーズ1にはいっても必ずしもフェーズ3を終了して上市できない、そのため探索医療の範疇にあるフェーズ1においては、小規模の研究開発投資で医薬品候補物質を製造して、健常人（あるいは患者）における反応性を確認していくという必要性が生じてきた。そこで、CMC 審査も、フェーズ1に対する cGMP 基準は、被験者の安全性を担保するために最低限の科学的妥当性をどのように評価するのかということに力点が置かれてきた。

このような審査の現場の考え方をまとめた形で、2006年1月、米国 Food and Drug Administration (FDA) の Center for Drug Evaluation and Research (CDER) および Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) から “Guidance for Industry : INDs-Approaches to Complying with CGMP During Phase 1” (フェーズ1cGMP) がドラフトガイダンスとして発表された。本ガイドラインは2008年7月に最終版となっている。CDER と CBER の連名となっていることからわかるように、低分子化合物などのみならず生物製剤をも対象として、フェーズ1臨床試験の試験物質(治験薬)製造のcGMPに関する当局の考え方を広く示したものである。フェーズ1cGMP ガイダンスでは、フェーズ1に対するcGMPは、被験者の安全性を担保するために最低限の科学的妥当性をどのように評価するのかということに力点が置かれている。特に新規性の高い治療方法の first in human 試験を考慮する場合には、この精神を理解することは重要である。

生物製剤の CMC は、タンパク製剤、遺伝子医薬、細胞医薬など多岐多様にわたることから、一元的に解説することは困難である。そこで、以下に、いくつかの例についての臨床試験の実施に必要な基本的な要点を記載する。ただし、承認申請 (Biological License Application ; BLA) にかかる CMC は、抗体医薬、タンパク製剤以外はまだ殆ど事例がないことから、行政当局と協議をして慎重に行っていく必要がある。

2.2 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。

2.3 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, T_m (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。

2.4 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。通常の治験薬の製造に関してはcGMPが制定されているが, cGTPとcGMPの記載項目の何が違うのかを表1に示す。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。

表1 米国のcGTPとcGMPに示されている項目

項目	cGTP	cGMP
組織と人員	1271.170 項	subpart.B
手順（リスク回避，感染拡大の防止措置）	1271.180 項	subpart.F
施設（清浄，衛生，コンタミネーション回避）	1271.190 項	subpart.C
環境コントロール（コンタミネーション回避，温度，湿度，換気，メンテナンス）	1271.195 項	subpart.C
設備・（必要機材の設置，清掃，メンテナンス，校正）	1271.200 項	subpart.D
製造の管理	1271.220 項	subpart.F
作業工程中のラベリング	1271.250 項	subpart.G
入荷と出荷（感染症検査，コンタミネーション，梱包）	1271.265 項	subpart.E.H.K
記録（記録の管理，保管）	1271.270 項	subpart.J
不具合の報告（記録，再調査と評価）	1271.320 項	subpart.J
有害事象の報告	1271.350 項	subpart.J
製品のラベリング	1271.370 項	subpart.G
（cGTP subpart.C,D に関する）除外，代替の申請	1271.155 項	
品質プログラムの設立と維持（施設設備，教育，モニタリング，監査など）	1271.160 項	
備品と試薬（適合性の検査，試薬のロット確認）	1271.210 項	
製品の修正（修正時の感染の防止）	1271.215 項	
製造の変更	1271.225 項	
製造のバリデーション	1271.230 項	
保管（コンタミネーションの防止，温度，期限）	1271.260 項	
トラッキング（製造工程の追跡，販売後の追跡）	1271.290 項	
361/351 PHS Act ならびに本項目の規制の適用	1271.390 項	
FDA による査察	1271.400 項	
HCT/Ps の輸出入	1271.420 項	
製品の保持，リコール，破損品，製造停止の処置	1271.440 項	
品質管理部門の責務（製品の安全性，同一性，濃度，有効性，純度など）		211.22 項
製造工程における収率の算出		211.103 項
加工中の原料および製品のサンプリングと試験（重さ，分解時間，均一性，同質性，溶解時間および速度，透明性，完全性，溶液の pH など）		211.110 項
製造工程の終了までの期間設定		211.111 項
OTC における不正開封防止の包装		211.132 項
入庫手順		211.142 項
安定性試験（保管温度，期間の推定など）		211.166 項
特別試験（無菌，パイロジェンフリー試験など）		211.167 項
予備品の試験，保存		211.170 項
実験動物の管理		211.173 項
ペニシリンの非コンタミネーション確認試験		211.176 項
（バッチ間の均一性保証のための）マスター製品と個別製品の記録（名前，濃度，有効性，測定の記録）		211.186 項
バッチ製品の記録（日付，個別製品の同一性，測定の記録など）		211.188 項

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。項目のみかいつまんで記載すると、

・規格について

(1) 細胞ソース

自己由来か同種由来か、細胞ソース、修飾プロトコル、採取方法、ドナースクリーニング、病原体検査

(2) 細胞バンクシステム

マスターセルバンク (MCB)、ワーキングセルバンク (WCB)、安全性、アイデンティティ、純度、安定性、細胞の活性度、培養条件、保存条件、継代後のフェノタイプの安定性

(3) 試薬

最終製剤に含まれないこと (FBS, トリプシン, 成長因子, サイトカイン, 抗体, 抗生物質など), 由来, 品質保証 (CoA)

・製造について

(1) 細胞の準備

採取方法, 閉鎖系システムか否か, 放射線により増殖不能にしても必要な特性を維持しているか, ひとつひとつのプロセスにかかる時間

(2) 最終段階での回収

遠心, 洗浄の状態と方法など

(3) 最終製剤の組成

細胞の濃度, 運搬データなど

・細胞の評価方法について

(1) 微生物の混在

感染性試験の実施, 試験時期, マイコプラズマ, 外来性病原体については *in vitro* (ウイルスによる細胞感作), *in vivo* (マウス, 卵)

(2) 細胞医薬としてのアイデンティティ

複数の細胞が使用されている場合は区別が必要, 細胞表面マーカー, 遺伝子多型

(3) 純度

製造に使用した試薬の混在, エンドトキシンレベル (Pyrogenicity; < 5EU/kg 体重/dose)

(4) Potency

相対的生物学的機能の評価, フェーズ2終了時までには測定法を開発すること

(5) その他

細胞のバイアビリティ (> 70%), 細胞数 (ドーズ) の最小量, 最大量とその理由

2.5 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、がん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。

2.6 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. CMC に関連した生物製剤の非臨床試験の考え方

3.1 ICH S6 ガイドラインについて

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。

3.2 生物製剤の非臨床試験のトピックス

2005年に、ドイツ TeGenero Immuno Therapeutics 社が開発したスーパーヒト型抗 CD28 アゴニスト抗体 (TGN1412) のフェーズ 1 臨床試験では、実薬投与を受けた健常人ボランティア 6 名全員に、重篤な副作用が発生した。当該試験物は CD28 の C' D loop に結合するもので、signal1 を必要とする従来の抗体とは結合部位が異なり単独で T 細胞を活性化するという作用機序を有している。B 細胞性慢性リンパ性白血病や関節リウマチの有望な新薬候補として期待されていたものであり、この副作用報告は全世界の抗体医薬開発関係者に大きな衝撃を与えた。

この事例では、交差反応する動物種が限定されることから、カニクイザルの反復投与毒性試験における NOAEL の 1/500 量が臨床試験の開始用量として選択された。しかしながら、ヒトに特異的な抗原性を有するスーパーヒト型抗体の実際の人体での挙動は、サルでの反応よりもより敏感となることにより、臨床試験で使用された用量は非常に高いものとなった。つまり、スーパーヒト型抗体の投与大量によって、フェーズ 1 試験において炎症性サイトカインの放出による全身組織の急性傷害がおきたものと推定されている。

本事例について、英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency ; MHRA) が組織した専門委員会は、フェーズ 1 臨床試験の初回投与量の設定根拠として、NOAEL よりも実際的な計算方法として MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level) を用いる考え方を提案した。本専門委員会では、臨床試験責任医師に関する資格認定の必要性、試験実施施設の要件と医療従事者や規制者側の教育研修の重要性に関しても言及している。

ICH S6 ガイドラインでは、非臨床安全性試験において十分な薬理作用を示す動物を用いることが必要であり、適した動物種がない場合には相同タンパク使用の可能性が示されている。しかしながら、相同タンパクでは、試験物の製造工程、規格、PK プロファイル、薬理機序が実際の医薬品とは異なる可能性があり、得られた試験データが臨床試験使用できるかどうかは科学的なチャレンジとなる。米国では Remicade® (一般名 Infliximab) や Raptiva® (一般名 Efalizumab) での開発の際に、適切な動物種がチンパンジー以外になかったことから、相同タンパクを用いて毒性試験が実施され承認された例もある。生物製剤の開発の際には、様々な観点から可能性を模索して試験デザインを決定することが重要であろう。

以下に、生物製剤の非臨床試験の実施において議論となることの多いもののうち、がん原性試験と生殖発生毒性試験の考え方について各論を記載する。

3.3 生物製剤のがん原性試験

生物製剤のがん原性については、遺伝毒性の懸念はないものの、細胞増殖を促進する作用を有する可能性があり、また、免疫抑制作用や過剰な薬理作用ががん原性を有する可能性があり、がん原性試験が必要な場合もある。

生物製剤における過剰な薬理作用を介した発癌性の評価に際しては、薬理学的に適切な動物種を選択する必要がある。げっ歯類を用いることができる場合には、2年間の長期試験が実施可能であるが、中和抗体の産生により適切に評価できないことがある。また、サルのみで反応性がある場合やチンパンジーを除き適切な動物種が存在しない場合には、生涯投与試験は非現実的であり、動物福祉の観点で試験の実施は不可能である。そこで、適切な動物種が存在する場合、まずは慢性毒性試験において増殖性病変の有無を確認することが重要である。ただし、増殖性病変が見られなかったからといって、プロモーター作用の懸念がないとは結論できず、何らかの追加検討を考慮する必要があるかもしれない。そこで、標的細胞の増殖刺激に関するアプローチとして、慢性毒性試験における細胞増殖性 (PCNA 免疫組織化学的染色等) の検討、複製 DNA 合成の検討、ヒトの培養細胞あるいは標的分子を発現した細胞を用いた増殖能の検討などが考慮される。一方、適切な動物種が存在しない場合、通常毒性試験ではなく、相同タンパクあるいは相同抗体 (surrogate antibody) を用いた反復投与毒性試験、ヒト化動物を用いた反復投与毒性試験、ある

いは遺伝子改変動物を用いた自然発生腫瘍の検討等が考えられる。なお、一般に、生物製剤の類似物質に関する臨床データが十分に存在する場合には、動物実験での結果が発癌リスク評価に有用な追加情報とは考えにくい。

一般に、蛋白製剤やペプチドは細胞膜を通過せず、アミノ酸に分解されるため、DNAに作用することはないと考えられている。したがって、直接的な発癌作用を考慮する必要はない。ただし、バイオコンジュゲートの場合には、オーガニックリンカーの評価を考慮する必要がある。直接的な発癌作用はないとはいえ、いくつかの生物製剤は、非遺伝子障害性の発癌作用（プロモーター作用）を示すことが知られている。この原因は、過剰な薬理作用を介した腫瘍の誘発であり、成長促進作用を有する医薬品（成長因子、ホルモン、作動性モノクローナル抗体など）あるいは免疫抑制作用を有する医薬品（モノクローナル抗体）で認められているものがある。例として、メカニズムは明らかになっていないが、カルシトニンの長期投与によるげっ歯類での下垂体腫瘍、発生上皮小体ホルモンの長期投与（過剰な薬理作用）によるげっ歯類での骨肉腫の発生がある。なお、ラットおよびマウスの成長ホルモンの2年間の癌原性試験においては、陰性の結果が報告されている。

インスリン類縁体、分化因子および成長ホルモンのように分裂促進作用（発がんプロモーター）があることが示唆されている品目については、細胞分裂促進作用（mitogenicity）を *in vitro* で、がん原性を *in vivo* で評価することが推奨される。*In vitro* の試験には陽性対照を使用し、*in vivo* では、通常は2年間のげっ歯類を用いたがん原性試験、細胞分裂作用が弱い試験物であれば、6ヶ月での評価で可能である。また、*in vivo* の評価として、ヒト由来腫瘍細胞をヌードマウスに移植したモデルにおいて、薬剤による腫瘍の成長（増殖促進や転移）を評価した事例があるようである。一方、免疫抑制剤は、げっ歯類で薬理的活性を示さず、現時点では合意された癌原性の評価方法はない。抗IL-1受容体拮抗薬の場合、遺伝毒性はなく、ラット6ヶ月反復投与毒性試験で腫瘍や細胞増殖作用は認められていないにも関わらず、添付文書では悪性腫瘍に対する影響は不明であると記載されている。また、薬理作用を示さないという理由でげっ歯類の2年間のがん原性試験は実施されていないという事例もある。げっ歯類のがん原性試験が実施されていなくても、添付文書で発癌に関するリスクが記載されることになる。

また、多くの免疫抑制剤では、短期間の内にリンパ組織の増生を引き起こすため、直接的発癌性よりもプロモーター作用があると考えられている。この場合、2年間の癌原性試験がなくてもリスクの評価は可能と考えられるが、免疫抑制の強さは発癌を考慮すべき重要な要因であり、データがない場合であっても発癌の可能性のあることを添付文書に表示すること等を考慮する必要がある。

細胞医薬品については、FDAの考え方の推移について、“Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals”（1993年）において、athymicヌード

マウスの皮下に細胞を移植し、3ヶ月間腫瘍ができるかということの評価するように記載されているが、その後の議論で、最近はこのPTCに書かれている方法を改良した試験法が良いと考えられている。さらに、2006年の“Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Starting Materials Used in the Production of Viral Vaccines for the Prevention and Treatment of Infectious Diseases”ガイドラインにて、基本的には同様の試験方法が書かれている。

以上のように、生物製剤の発癌性の評価は、薬理作用、反復毒性や患者集団特性等を考慮した上で、標準的な試験法よりも代替法が有用な場合が多いこと、2年間のがん原性試験は必ずしも必要でないことを考慮しなければならない。通常の新規化合物と生物製剤には安全性評価に必要な毒性試験に明確な差があるわけで、ケースバイケースでの対応が必要である。

3.4 生物製剤の生殖・発生毒性試験

生物製剤について生殖・発生毒性試験が必要かは、剤型、薬理・生物活性、臨床適応、対象患者によって判断される。

特に持続的な免疫作用を有するモノクローナル抗体では、新生児の免疫機能も評価できるように生殖・発生毒性試験の計画を設定することで、発育に及ぼす免疫毒性の可能性が検討できるかもしれない。一般に、生物製剤の類似物質に関する生殖・発生毒性試験のデータが十分に存在する場合には、適切な動物種がヒト以外の動物種で存在せず、かつ、作用機序から既知の医薬品の情報の利用が十分に使用可能という条件のもと、生殖・発生毒性試験は不要の場合もある。

毒性を正当に評価できる動物種がサルのみという場合、生物製剤における生殖・発生毒性試験の留意点について、サルでの生殖・発生毒性試験を実施する科学的根拠があるか、得られたデータが十分に意義のあるものであるかを考慮する必要がある。また、サルに代わる試験系として、遺伝子改変動物や相同タンパクを使ったげっ歯類での評価の可能性についての検討も必要である。生物製剤の生殖・発生毒性試験においては、通常使用されるげっ歯類やウサギでは中和抗体が産生され、試験系として不適切な場合がある。このような場合、その他の動物種としてサル（カニクイザル、アカゲザル）やハムスター等を用いた試験を考慮することになる。現実的には、サルを用いた生殖・発生毒性試験が実施できる施設は世界的に見ても限られ、蓄積されているデータもまだ少ない。近年、いくつかの抗体医薬でサル生殖・発生毒性試験の実施があり、また、相同タンパクを用いたマウス生殖・発生毒性試験の報告もある。

生物製剤の生殖・発生毒性評価においては、科学的根拠にもとづいて、それぞれに適した試験系の選択にケースバイケースの考え方が重要である。さらに、新規の試験系を用いる場合には、科学的根拠や背景データの蓄積が極めて重要である。行政当局との相談を密接におこなうことが望まれよう。

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、特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、特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が、

* Koji Kawakami 京都大学 大学院医学研究科 薬剤疫学 教授

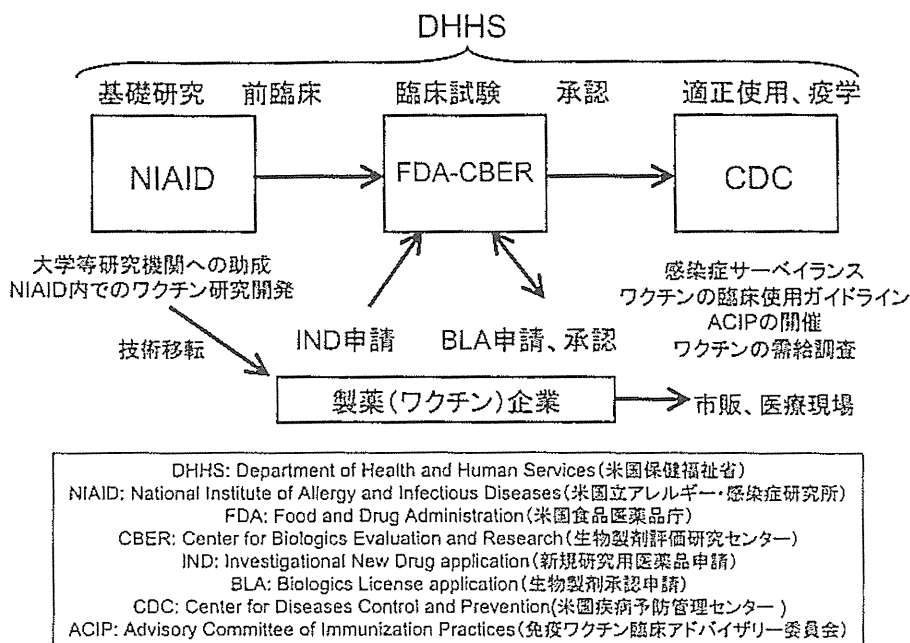


図1 米国における感染症対策、ワクチン行政の概観

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則して行われる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受け、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、通常の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し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