

る、という条件を満たす場合、医薬品やワクチン製剤の使用を緊急許可することのできる制度 (Emergency Use Authorization ; EUA) を制定した。EUA は、非常事態宣言の終結までの期限付きの許可ではあるが、1年単位の更新もありうる。ただし、使用条件として、医療従事者や受療者が緊急時の使用であることや既知の便益とリスクの可能性、代替治療の有無を理解し、受療にあたり個人の選択自由があることが明記されている。また、適切に有害事象のモニタリングと記録、報告を行うことも義務づけられている。

さらに、生命に重篤な危機のある致死的な化学物質、生物物質、放射線物質、核物質の治療方法が必要な際に、既存治療に比して意味のある便益の提供ができるとの判断のもと、万が一臨床試験が不可能あるいは非倫理的な場合には、動物実験のデータによって緊急に薬剤の使用許可を与えるという制度 (animal rule) が制定されている。この場合には、動物実験の有効性のデータが科学的に適切であり、FDA の規制による有効性の評価が困難であることが条件とされ、人のデータとして、薬物動態 (PK) や免疫原性、使用する人口における安全性 (子供、妊婦などの考慮) は必要とされている。

また、2005年11月には「インフルエンザ汎流行国家戦略」とよばれる計画を発表し、H5N1 新型インフルエンザのパンデミックについては国家安全保障の枠でとらえて様々な対策を講じている。その中で、保健福祉省は製薬企業と H5N1 新型インフルエンザワクチンの製造委託契約を締結し、製造設備建設への補助金を拠出した。さらに特筆すべきことに、2007年1月には製造物責任免責法を発出し、H5N1 新型インフルエンザに対するワクチン製造企業に製造物責任訴訟が提起された場合、責任を免除する措置も講じた。なお、パンデミック時のワクチンの国民への安定供給に対しては、米国は欧州諸国と同様、ワクチン製造企業との間に事前購入契約を締結し、一定の枠を確保している。

以上のように、米国の感染症対策、ワクチン行政は、パンデミック感染症や病原体に対する健康保障にも施策がなされているのである。

1.6 おわりに

感染症ワクチンの研究開発と適正使用は、国民の健康を維持し社会を健全に機能させるために重要なことはいうまでもない。ところが、海外諸国での出願のみならず、日本国内でのワクチンの特許も、外資系企業や米国 DHHS からの出願で占められているのが現状である、すなわち、わが国におけるワクチンの研究開発の低調さが問題となっている。近年世界 100 カ国以上で承認されている子宮頸癌予防を目的としたヒトパピローマウイルスも、日本では未だ承認に至っていない。これは日本の臨床試験環境もさることながら、疫学調査、データベースが十分とはいえない健康行政のあり方も関連しているといえよう。今後は、米国での例も参考にして、わが国に

において、国家の健康保障としてしっかりとワクチンを研究開発し、また同時に疫学的根拠データの収集も怠りなく実施していくべきである。国民への十分な啓発や理解促進などによって適正使用を推進し、さらに、新型インフルエンザなどのパンデミック感染症への脅威にも対応できるような行政施策が強く望まれるところである。

文 献

- 1) 川上浩司, 再生医療, 5, 127 (2006)
- 2) 川上浩司, *Pharmstage*, 7, 42 (2008)
- 3) Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of trivalent inactivated influenza vaccines, FDA (2007)
- 4) Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines, FDA (2007)
- 5) Draft guidance for industry: characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the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, FDA (2006)
- 6) Hinman A.R. *et al.*, *J. Public Health Management Practice*, 13, 553 (2007)

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

第 4 章

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

1. FDA の医薬品行政の歴史, 背景

1.1 歴史

米国における医薬品行政は、1906年のWilly actによって、当時横行していた品質の低い医薬品や偽薬を取り締まることを目的として開始している。Willy氏は、米国農務省化学局（The Bureau of Chemistry）の当時の局長であった。その後、1927年に農務省化学局は食品・医薬品・農薬局（Food, Drug, and Insecticide Administration）に改組され、さらに1930年に医薬食品庁（Food and Drug Administration；FDA）と改称された。

その後、1938年のFood, Drug, and Cosmetic (FD & C) actの制定によって、医薬品は安全でなければならないことが義務化され、1962年にはKefauver-Harris Drug Amendmentsによって、FD & C actに医薬品の有効性を求めることも義務化された。これ以後、医薬品の製造、加工、個別包装、保管において製造業者が遵守しなければならない内容が明確化され（Good Manufacturing Practice；GMP）、臨床試験におけるインフォームドコンセントの義務化、医薬品製造業者による副作用の迅速な報告を義務化、臨床試験許可制度が導入された。この時点で、医薬品は安全かつ有効であることを示されることが要求されることになり、現在の臨床試験行政、開発の道筋の基礎が形成されたといえよう。

1980年にはバイドール法が施行され、大学などアカデミア研究施設において国家研究費であるNational Institutes of Health (NIH) 研究費を使用して実施された研究成果を、製薬企業にライセンスを引き継ぐことが可能になるなど、経済的インセンティブによる産業振興も開始している。

FDAは、アメリカ国民が消費する全生活費のうち25%（医薬品・生物製剤・食肉など以外の食品・化粧品の消費者末端価格）に関係しているとされる。その運営は、アメリカ国民の支払う連邦税のうち一人当たり3ドルからまかなわれ、さらに、審査を依頼する企業や研究施設が新規の臨床試験（Investigational New Drug；IND）申請を提出する際の申請費、Phase3終了まで開発された医薬品・製剤が市場化への承認審査（新薬の場合はNew Drug Application；NDA、生物製剤はBiologics Licensure Application；BLA）に関わる申請費が主な収入源となっている。特筆すべきは、FDAは、1980年代末から検討、施行されたPDUFA（Prescription Drug User Fee Act）という法規によって、連邦税のみならず上述のような申請費用も財源としていることであり、受益者負担の機能も取り入れていることである。

1.2 使命とビジョン

FDA の使命は、医薬品および動物用医薬品、生物製剤、医療機器、国内の食糧供給、化粧品、そして電磁波を放出するような製品の安全性と有効性を保証することによって、国民の健康を守ることである。また、FDA は、医薬品や食品をより効果的に、安全に、そしてより安価にするための技術革新を加速させることによって、国民の健康を増進すること、そして国民に対して科学に立脚した情報を提供することも使命としている。

アメリカ合衆国においては、人体被験者に未承認の医薬品・生物製剤などを投与する際には、必ず FDA による審査と許可が必要となる。新規医薬品候補を用いた臨床試験にあたっては（日本における未承認薬を用いた臨床研究や治験などといった区別はなく、Clinical Trial と総称されている）、施行する企業や大学等研究機関（総称して sponsor とよぶ）は、例外、区別なく定まった様式にのっとり IND の申請を準備し、FDA の当該機関に提出する。FDA は、医薬品候補の安全性と有効性について、とくに臨床試験の各段階での科学的評価を行い、被験者の権利を守っている。

1.3 組織

FDA は、連邦政府における広義の厚生行政機関である DHHS (Department of Health and Human Services) において医薬品・食品行政をつかさどる機関であり、DHHS における並列機関としては国立のライフサイエンス系研究機関としての NIH (National Institutes of Health) や疾病予防をつかさどる CDC (Centers for Disease Control and Prevention)、医療経済評価を行う AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) などが存在している。

FDA は、7つのセンター・部署から構成されている。そのうち医療用品などの認可行政機関としては、医薬品を扱う Center for Drug Evaluation and Research (CDER)、生物製剤を扱う Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)、医療機材や機器などを扱う Center for Devices and Radiological Health (CDRH) の3つが存在する。CBER の扱う生物製剤には、遺伝子治療、細胞治療（再生医療ふくむ）、組織移植・異種臓器移植、癌ワクチン（すべての剤型）、アレルギー、抗毒素、感染症に対する予防的ワクチン、免疫治療用のトキシン・トキソイド、そして血液や血液製剤が含まれている。現時点では、抗体医薬や蛋白製剤は CBER ではなく CDER によって審査を実施している。

なお、特に先端医療に関連する生物製剤を扱う CBER の審査官のうちおよそ3、4割は、自らも研究者として施設内に研究室をもち、技術員やポストドクターを採用して研究も行っている。何故ならば、最新の研究の技術と up to date された実際の知識・経験がなければ、IND の審査をする際に sponsor からのデータの解析（適切ではないデータや実験法を見分ける）や科学的エビデンスに基づいた判断が難しいという側面があるからである。このような考え方の実践を、

Researcher-Reviewer モデルと呼称している。

1.4 FD & C Act と CFR

FDA は regulatory authority として、Public Health Service (PHS) Act, および前出の FD & C act といった法律を行使する機関である。PHS act は健康, 医療現場全般にかかる保全, FD & C act は主として介入する医薬品等そのものの規制法である。行政実施にかかる法律の解釈として, より具体的な項目が記載されているのが Code of Federal Regulations (CFR) である。CFR の第 21 項 (21CFR) が医薬品行政にかかる部分であり, IND 制度や, さまざまな観点からの許認可の考え方が記述されている。21CFR は, ウェブサイト等で公知となっている。

1.5 Guidance document

法律としての PHS act と FD & C act, その解釈としての 21 CFR のみならず, FDA が医薬品行政を実施する際の様々な側面における考え方として, 多くのガイドラインが発出されている。これは Guidance document (Guidance for industry), Points to Consider (PTC), Dear Colleagues letter などに分類される。ガイドライン文書は, 規制とは異なりその遵守が法的に義務化されているというものではない。ただ, 行政当局の考え方を示したものであるので, ガイドラインからの逸脱は, 審査承認の遅れとなることを意味する。

1.6 日本の薬事規制と米国との相違点

米国では, FDA が医薬品行政の拠りどころとする医薬品, 生物製剤における IND 制度, 医療機器における Investigational Device Exemptions (IDE) 制度においては, 未承認薬および生物製剤, 医療機器を用いた臨床試験を行う際には, その申請者 (sponsor) が大学, 研究機関, 製薬企業といった形態にかかわらず, FDA に全例申請をし, 科学的審査により臨床試験開始の許可を受ける必要がある。つまり, 日本のように製造販売業の規制によって薬事法を形成しているのではなく, 国民の健康の保護を第一の目標としている FDA は, 臨床試験の開始が許可されて Phase 1, 2, 3 と進行し, 最終的に承認申請が行われる段階にいたるまで, FDA (行政) 側は申請者に対して行政側の科学者として積極的にアドバイスを行い, 営利企業のみならず大学等研究機関と二人三脚で医薬品開発を行っているという特徴があるといえよう。

特質すべきは, 前述のように, FDA が特別会計によって成立しているということである。1980 年のバイドール法の成立により, 国税が投入されて National Institutes of Health (NIH) から配分される研究費を用いた研究成果であっても, 製薬企業などに研究成果, 知的財産を移転して製薬企業がその後の開発を引き継いで結果として利潤を上げることが可能となった。そ

のために、大学等研究機関は、適切なコンセプト実証（proof of concept）のために、スピノフしたベンチャー企業を設立し、製薬企業にライセンスアウトするためにデータ整備や初期の開発（臨床試験におけるフェーズ1、最初のフェーズ2試験など）を実施するようになった。その結果として、1980年代以降非常に多くのバイオ（創薬）ベンチャー企業が設立された。大学等研究機関やベンチャー企業からの臨床試験の申請数も激増し、FDAは連邦政府からの連邦税配分のみでは審査官数や体制を維持し難くなったために、PDUFA法、Medical Device User Fee act（MDUFA）法を導入し、これらのいわゆるユーザーフィー法によって、受益者負担の原則で製薬企業は臨床試験の審査手数料を負担することになった。FDAの審査能力を維持するために必要な審査官の数から人件費を計算し、それを企業の審査手数料として設定することにしたのである。ただし、産業振興の観点から、中小企業（ベンチャー企業）からの申請手数料にはディスカウント料金を設定し、大学等研究機関からの申請手数料は無料とした。これによって、FDAは国民の健康を科学的審査によって保護するという大目標と、円滑な医薬産業振興のための制度設計を両立させることに成功したのである。すなわち、IND制度、IDE制度の本質とは、本邦のように治験と「臨床研究」の分け隔てなく規制当局（FDA）が一元的に審査をすることによって、大学であってもGCP下で行われる臨床試験のデータが国内外規制当局における承認に使用可能となることとなり、また、大学等研究機関は、研究開発の早期からFDAからの薬事的支援を受けることができる、そのために必要不可欠な科学的データを無駄なく取得して製薬企業へと開発を引き継ぐことが出来ることにある。もちろん、大学等研究機関にとっても、製薬企業が当該医薬品を上市したのちにライセンス収入を受けることが出来るという大きなメリットがある。

2. IND申請の実際

2.1 Pre-IND制度の利用

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。

1980年代後半にFDAが実施した調査によれば、医薬品の開発に際して、申請者がFDAに早期から密接に相談することにより、臨床試験の審査期間や承認申請（NDA；New Drug Application）にかかる期間が大幅に短縮されることが明らかになった。このため、1997年のFDA Modernization Act 1997（FDA近代化法）によって、FDAが申請前に専門的立場から指導や助言を行い、申請業務を効率的に支援するためにPre-IND制度が設定された。Pre-IND相談

においては、使用する医薬品・生物製剤の候補品の安全性、規格、製造についての Chemistry, manufacturing, and control (CMC), 非臨床試験における安全性、毒性のデータ (pharmacology and toxicology), さらに臨床プロトコルの設定について、公式の IND 申請の前から相談を受け付けることになっており、現在では、薬事経験の乏しい小規模な企業やバイオベンチャーのみならず、大企業や大学の研究者も積極的に利用している。

2.2 Pre-IND の実際

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（生物製剤の場合は Center for Biologics Evaluation and Research ; CBER）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以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。

Pre-IND の申請パッケージは、ミーティング設定日の 4 週間前までに FDA に提出しなければならない。Pre-IND 審査は本 IND と同様に CMC (product) 審査官、非臨床 (pharmacology and toxicology) 審査官、臨床 (clinical) 審査官の 3 人と、必要に応じてその上長によって審査されるため、その 3 つのセクションに対して、必要なデータの掲載と説明を記載し、申請者が明らかにしたい個々の点について、質問を 3 つのセクションそれぞれについて明示する必要がある。申請パッケージには、IND 申請に準備している資料ほどの分量を提出する必要はまったくないが、必要最低限にまとめ、特に審査官の判断を仰ぐべき点、すなわち質問の内容に関連した点についてはきちんと記載しておくことが望まれる。

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、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。

2006 年頃から、CBER においては、Pre-IND ミーティングの直前に文書によって申請者に対して上記の回答を行うようになった（以前は Pre-IND ミーティング時での回答のみであった）。そこで、Pre-IND ミーティングの電話会議においては、上記の回答書について申請者が納得した点についてはそれ以上時間を費やさず、とくに懸案となっているような点やその他の指摘事項についての議論に集中することが可能となった。Pre-IND ミーティングの数日前に、1 時間の電話会議の際の電話番号とパスワードは FDA 事務官から送られ、申請者や審査担当者は同じ回線に

ログインすることになる。これによって、申請者、審査担当者双方ともにいくつかのオフィスに分散して業務を行っている場合にも同時に電話会議に参加することが可能になっている。

Pre-IND 申請は現時点では行政の無料サービスとなっている。しかしながら、上述のように、ミーティングの事前の回答文書作成を行うなど FDA 側の負担も大きいことから、今後は有料となることも考えられる。

Pre-IND 制度の利用は、生物製剤の必要十分な開発を実施するためには不可欠である。特に申請者にとって重要なことは、開発品目についての必要十分な情報を FDA 側に提供し、CMC (product), 非臨床 (pharmacology and toxicology), 臨床 (clinical) の3点のそれぞれについて明確かつはっきりとした質問を行うことである。これによって、より有意義な Pre-IND ミーティングを実施することができよう。IND 申請の前段階に必要な試験項目、場合によっては unnecessary 試験項目を明らかにし、また、臨床試験の準備も的確に行っておくことは重要である。

2.3 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 (EUA) 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。

以下に、初回 IND の申請パッケージを紹介し、審査の実際、指摘事項への対応、amendment 分類などについて概説する。

2.4 IND 申請パッケージの準備

米国連邦政府の行政当局としての FDA が運用する法の解釈である医薬品関連規制のなかで、21CFR312 では IND 申請資料の記載項目として以下のように規定している。

1. 臨床試験申請書 (From FDA 1571) 21CFR312.238 (a) (1)

- | | |
|-----------------------|-----------------|
| 1) 申請者の名称・住所・連絡先 | 5) シリアル番号 |
| 2) 予定される効能 | 6) 申請区分 |
| 3) 開発段階 | 7) 添付資料のチェックリスト |
| 4) 今までの IND, DMF 申請番号 | 8) 署名欄 |

2. 目次 (Table of contents) 21CFR312.238 (a) (2)
3. 序文 (introductory statement) 21CFR312.238 (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) 21CFR312.238 (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) 21CFR312.238 (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) 21CFR312.238 (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) 原薬一成分, 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) 21CFR312.238 (a) (8)
 - 1) 薬理, トキシコキネティクス
 - 2) 毒性一単回投与, 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) 21CFR312.238 (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) 21CFR312.238 (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。

2.5 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。

2.6 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。

2.7 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。これらを含めて 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、21 CFR 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。

3. 生物製剤の規格設定と検査方法

3.1 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。

3.2 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。

3.3 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としてシークエンスや構造、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。

3.4 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。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。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

3.5 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。

3.6 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。

4. CMC に関連した生物製剤の非臨床試験の考え方

4.1 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。

4.2 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大量投与によって、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 よりも実地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た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。