

図 2 わが国における臨床試験の現状

機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA)での審査を経ることになっている。現在では、企業のみならず大学病院などの医療機関が医師主導治験としてPMDAに届出と審査を求めることもできるようになった。

しかし、未承認の新規有効成分であっても、薬事法外の医療行為で大学などが“臨床研究”として実施する場合には、遺伝子・細胞治療品目以外は行政への届出や審査は受けない(図2)。“臨床研究”として、治験ではなく開発を行った場合のゴールは、先進医療のように特定療養費制度のもとで当該医療施設だけで国からの医療費が受けられるというものになる。この臨床研究を実施するためには、臨床研究の倫理指針を遵守する必要があるが、実施要件に good clinical practice(GCP)は課せられていないために、実施ハードルは低い。その代わりに、得られた臨床データは、科学的品質が担保されているとはみなされず、日本あるいは諸外国の行政当局における医薬品としての承認審査に使用することはできない。

治験と(未承認薬を用いた)臨床研究というダブルトラックの存在は、研究機関における混乱や、近年の臨床研究倫理指針の改正によって改善されたものの、被験者保護の観点、臨床試験の国内統一データベースの不備といった問題を抱えている。しかし、最大の問題は、臨床研究として新規医薬候補品の臨床試験を実施しても、通常その臨

床データは国内外の行政当局からはGCPに則る科学的データとはみなされず、以後開発の進行のためにはその後で治験を実施し直さなければならないということである。

そこで、アメリカが運用している Investigational New Drug(IND)制度を日本の現状に即して運用できるように、大学などの研究機関で活発に実施される臨床研究を国際水準であるICH-GCPで実施することによって、またその支援を規制当局が行うことによって、シームレスにその成果をフェイズⅡ、フェイズⅢといった企業主体の臨床試験(あるいは治験)へと繋いで、特許期間をむだにすることなく、すこしでも早く医学研究の成果を社会還元、市場導入することが肝要である。昨今、厚生労働省が、臨床研究をICH-GCP水準で実施できるような整備(臨床研究中核病院)を実施している。この推進がひいては日本版INDによる医療開発の促進につながることを期待したい。

エビデンスに基づく医療のための臨床疫学

臨床現場におけるクリニカルクエストについて、何らかの仮説を立てて、それを検証していく研究が臨床疫学研究である。臨床疫学という手法自体は、臨床試験の計画策定などにも重要な手法であるが、なんとといってもEBMのためのエビデンスの測定に用いられる手法としての意義が大

きい。エビデンスレベルは、低いものから有識者の意見、症例研究、観察研究、治療法などの介入を伴う臨床試験の結果の順に高いものとなり、査読学術雑誌に掲載された複数の臨床試験の結果から統合レビュー(システマティックレビュー)を実施し、どのような患者層にどのような医療が適切であるかを評価するという手法がもっとも高いエビデンスとされる。近年、このようなエビデンスレベルは、各種の疾病の診療ガイドラインにおいて推奨レベルとして反映されるようになった。

医療の進展の課程において、ある治療法がどの患者のどのような状況で有用なのかを観察研究によって評価し、そこで得られた仮説をもとに当該治療法を導入とした新規の臨床研究計画を策定し、ランダム化比較試験(randomized control trial: RCT)を実施する。それらの集積によりエビデンスレベルの高い結論が得られるわけである。このような流れのなかでは、診療情報を臨床研究に使用することができるような仕組みの整備、レセプト情報や薬剤調剤情報、DPC データなどのデータベースを活用して、観察研究を推進するための基盤整備、臨床試験の各種薬事規制への理解など、学問としての臨床疫学や薬剤疫学のみならず、多くの周辺領域の振興も必要である。

なお、気をつけなければならないのは、昨今指摘されている EBM の限界である。そもそもエビデンスとは、患者個人個人ではなく、個人を集積した集団を対象として、さまざまな解析を行うものである。しかし、たとえば図3のように既存薬剤 a に比べて新規の薬剤 b が比較臨床試験の結果、統計学的に優位に有効であることを証明して、薬事承認されて診療ガイドラインにおいて推奨の記載がなされたとしても、その比較はあくまでも集団(この例では中央値どうし)に対して行われるものであり、既存薬剤 a に対しての反応が新規の薬剤 b に対する反応に比べて良好な患者層も少なからず存在する可能性がある(有効性の逆転)。ということは、臨床医にとっては、自分が診療すべき目の前にいる患者は診療ガイドラインでの推奨どおりに投薬することが本当に正しいのか悩ましいことになる。今後は、診療の前に患者に対して適切な治療法を行うために、オミックスな

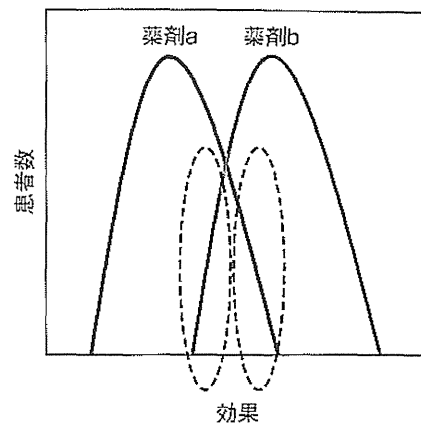


図3 部分集団に対して新薬は必ずしも既存薬よりも効果を示さない

どの技術をもとにして患者を峻別するような臨床研究もますます必要となろう。

ヘルステクノロジーアセスメントと比較効用性研究

科学技術の成果の社会受容のために、特定の医療費や薬価などが適正かどうかを評価することをヘルステクノロジーアセスメント(以下、HTA)という。HTAには、①EBM、②費用便益分析(cost benefit analysis: CBA)、③比較効用性研究(comparative effective research: CER)、のプロセスすべてが包含される。EBMの実践のためには、いずれの治療を選択するかという意思決定をするための科学的な根拠を提示する。CBAは医療介入することによるトータルな費用と便益とを分析する。CERは薬剤疫学の領域などで実施されるもので、たとえば、特定の疾患に対する医療行為AとBとが一定の治療効果を有すると仮定した場合、AとBとでいずれのほうがかかるとする費用があるかについて、統計学的手法を用いて解析するというものである。抗癌剤治療などにおいては、患者の生存期間にQOLの観点も合わせた質調整生存年(quality adjusted life year: QALY)や、従来療法よりもIQALY多く得るために必要な追加費用(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)といった指標を用いることもある。いずれもリスクとベネフィットのトレードオフに焦点を当てている。

現在、世界的な人口の増加と先進国における社

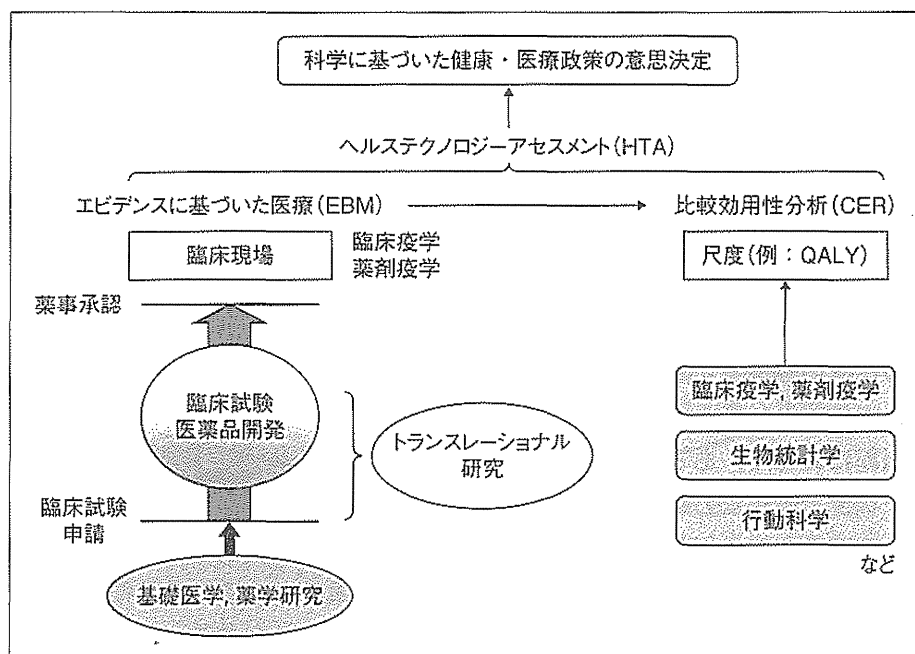


図 4 ヘルステクノロジーアセスメントの概念図

会の高齢化によって、各国ともに医療費の増加にあえいでいる。持続的な社会保障の維持のためには、医療費・薬剤費の適正化、あるいは政策的には削減をせざるをえない局面を迎えている。そこで、さまざまな臨床データをもとに、計量経済学的手法も合わせて CER を実施するようになっていく。医療の質を評価して実行するには、EBM のための臨床疫学手法によってエビデンスを測定し、つぎにその費用対効果を評価する CER を実践していくという順序がとられる(図 4)。エビデンスを測定した後に、たとえば 2 つの異なる治療法が存在し安全性・有効性の等しい場合、どちらがある疾患の治療に対して費用対効果がよいのかを評価するために、臨床状態を系統樹として設定するマルコフ推移モデルを作成し、その後には推移確率を代入し、モンテカルロシミュレーションといった疫学・生物統計学的手法を用いて、CER が実施されるのである。

1990 年代後半から、ヨーロッパ、アメリカ、アジア諸国において、各国政府に HTA を実践する独立機関が設立された。昨今、アメリカにおいては、HTA 機関である医療研究品質評価庁 (Agency for Healthcare Research and Quality : AHRQ) のみならず、医薬品などの許認可によつ

てレギュラトリーサイエンスを実践する食品医薬品庁 (Food and Drug Administration : FDA) も CER の重要性を訴えるようになってきている。一方、日本においては、まだ HTA の組織的研究は萌芽的であり、政府機関もいまだ存在していないが、昨今、厚生労働省に医療の費用対効果を検討する部署と取組みがはじまったところである。

個別化医療に向けた臨床研究の今後の方向性

『N. Engl. J. Med.』の 2012 年 10 月 25 日号においては、964 例の大腸癌あるいは直腸癌患者において phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) の触媒サブユニットをコードする *PIK3CA* 遺伝子の変異がアジュバント使用でのアスピリンの効果に影響するという分子疫学研究が報告された¹⁾。*PIK3CA* 遺伝子に変異のある大腸癌患者に診断後アスピリンが投与されている場合、大腸癌特異的死亡が 82% も減少したのである。*PIK3CA* 遺伝子に変異のない場合には、アスピリン投与は生存に影響を与えなかった。この研究において、*PIK3CA* 遺伝子をバイオマーカーとして使用することで、アスピリン投与の大腸癌の治療上の便益を予測できることになる。この作用機序として

は、大腸癌における *PIK3CA* 遺伝子の変異は PTGS2 を活性化することで大腸癌細胞のアポトーシスを抑制しているために、アスピリン投与がその抑制解除に働くことによると考えられている。

ステージⅢの大腸癌の術後療法においては、分子標的薬を含むあらゆる抗癌剤においても、臨床試験でこの10年余りの間、予後延長を示すことができなかった。2009年に大腸癌の診断後のアスピリン投与で29%の大腸癌関連死を減少させ、サブ解析においてはPTGS2(cyclooxygenase-2)を高発現する腫瘍においてとくに顕著に減少効果があるという報告²⁾があった後、イギリスにおける5つの臨床試験からのメタアナリシスにおいて、アスピリンが心血管イベントを抑制する効果があるという報告のなかで、大腸癌患者においては74%の転移リスク減少があるという知見³⁾もあり、昨今アスピリンの効果に対する関心が高まっているところである。

本稿はまだ症例数も少なく萌芽的な解析となっていることは否定できないが、*PIK3CA* 遺伝子の変異は初発大腸癌の1/6以上にみられるため、分子疫学の進歩が疾患治療のためのバイオマーカーの同定に寄与していくことで、非常に古くから用いられており、安価な医薬品であるアスピリン

が、21世紀の標的治療として脚光を浴びるという新しい可能性を示唆しているのである。

おわりに

本稿では、トランスレーショナル研究、臨床疫学研究、比較効用性研究の3つの軸を中心に、患者個人に対する治療の選定にもかかるような、患者中心アウトカム研究(Patient Centered Outcomes Research: PCOR)ともいうべきあらたな臨床研究の可能性についても言及した。将来に向けて、日本の大学医学部は、これまでの臨床医学、基礎医学という2つの考え方のみならず、臨床研究に関する教育カリキュラムの開発と教員・学生の育成、そしてその実践の基盤構築を真剣に考えるべきである。とくに、日本においてきわめて基盤の弱い社会医学の領域は、臨床研究教育にはなくてはならないものである。今後、日本の医学のパラダイムを変えていき、臨床研究が多様性をもって力強く推進していくことを願ってやまない。

文献

- 1) Liao, X. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **367**: 1596-1606, 2012.
- 2) Chan, A. T. et al.: *JAMA*, **302**: 649-658, 2009.
- 3) Rothwell, P. M. et al.: *Lancet*, **379**: 1591-1601, 2012.

* * *

再生医療における臨床研究と製品開発

川上 浩司

京都大学

大学院医学研究科・薬剤疫学 教授

(株)技術情報協会

「アメリカにおける薬事規制の動向」 抜刷

2013年9月発刊

第4節 アメリカにおける薬事規制の動向

1. FDA-CBER における IND 審査

再生医療に用いる品目は、大きくわけて細胞医薬、足場や組織置換のための材料、その混合品にわけられる。本稿では、このうち薬効をもたらす本体が細胞である場合の一般的な薬事対応について記す。

米国において医薬品行政当局である連邦政府食品医薬品庁（Food and Drug Administration; FDA）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。

細胞医薬の場合には、FDA の生物製剤評価センター（Center for Biologics Evaluation and Research; CBER）のうち、細胞組織遺伝子治療部門（Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies; OCTGT）が審査所管となっている。そこで、以下に pre-IND および IND 制度の概要を記載する。

1.1 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。

1.2 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（この場合は 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 ミーティングの口時を調整する。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 での対面での会談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上述の 3

つの観点から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。

Pre-IND 制度の利用は、生物製剤の開発のために必要十分なデータを整備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、非臨床、臨床の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、場合によっては不必要な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。

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 (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。

1.4 IND 申請パッケージの準備と審査の実際

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、臨床試験申請書 (Form FDA 1571)、目次 (Table of contents)、序文 (introductory statement)、臨床開発計画 (General investigation plan)、IND 薬概要書 (Investigator's brochure)、臨床試験実施計画書 (Study protocol; Form FDA1572)、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)、臨床使用経験 (Previous human experience)、追加情報 (Additional information) と定めている。

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。

細胞医薬を含む生物製剤の 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得て実施される。

1.5 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あるいは不可か決定される (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になるものであっても可とならない場合もあるので、申請期間はしっかりと対応することが推奨される。

2. 細胞医薬の規格設定と検査方法

2.1 細胞医薬の CMC の考え方

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、以下のようになっている。

● 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

おわりに

最後に, FDA と開発者との間のコミュニケーションにおいて重要なことは, 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。

バイオテクノロジーシリーズ

幹細胞医療の実用化技術と産業展望

Implementation Technologies and
Industry Outlook of Stem Cell Therapy

監修：江上美芽，水谷 学

Supervisor : Mime Egami, Manabu Mizutani

HIGH TECHNOLOGY

INFORMATION

シーエムシー出版

2 薬事から見た再生医療周辺技術とバイオマテリアル

川上浩司*

2.1 米国における再生医療関連技術の薬事申請

再生医療関連製品には、医薬としての細胞、足場材料となるバイオマテリアル技術、細胞の培養や加工に関わる技術などがある。アメリカ合衆国においては、これらの所管は連邦政府の食品医薬品庁 (Food and Drug Administration ; FDA) である。FDA は、その行政の基盤となる Food, Drug, and Cosmetic (FD & C) 法と Public Health Service (PHS) にもとづいて、連邦政府規制集 (CFR) に記載されている各種の行政を実施している。この中で、細胞医薬の製造、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)、また、臨床試験に入るにあたって必要な非臨床試験の基準 (Good Laboratory Practice ; GLP) も定めている。

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 Investigational New Drug (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おこない、被験者の権利を守っている。

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)、医療の質や経済評価を行う 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)、細胞医薬を含む生物製剤を扱う 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 (再生医療用途など)、組織移植・異種臓器移植、癌ワクチン (すべての剤型)、アレルゲン、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・トキシイド、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。

図1に、FDA での管轄と制度の整理を示す。仮に再生医療関連製品が細胞医薬 (治療効果の中心) と医療機器から構成されている場合、生物製剤を審査する CBER が審査の中心的な担当

* Koji Kawakami 京都大学 大学院医学研究科 薬剤疫学 教授

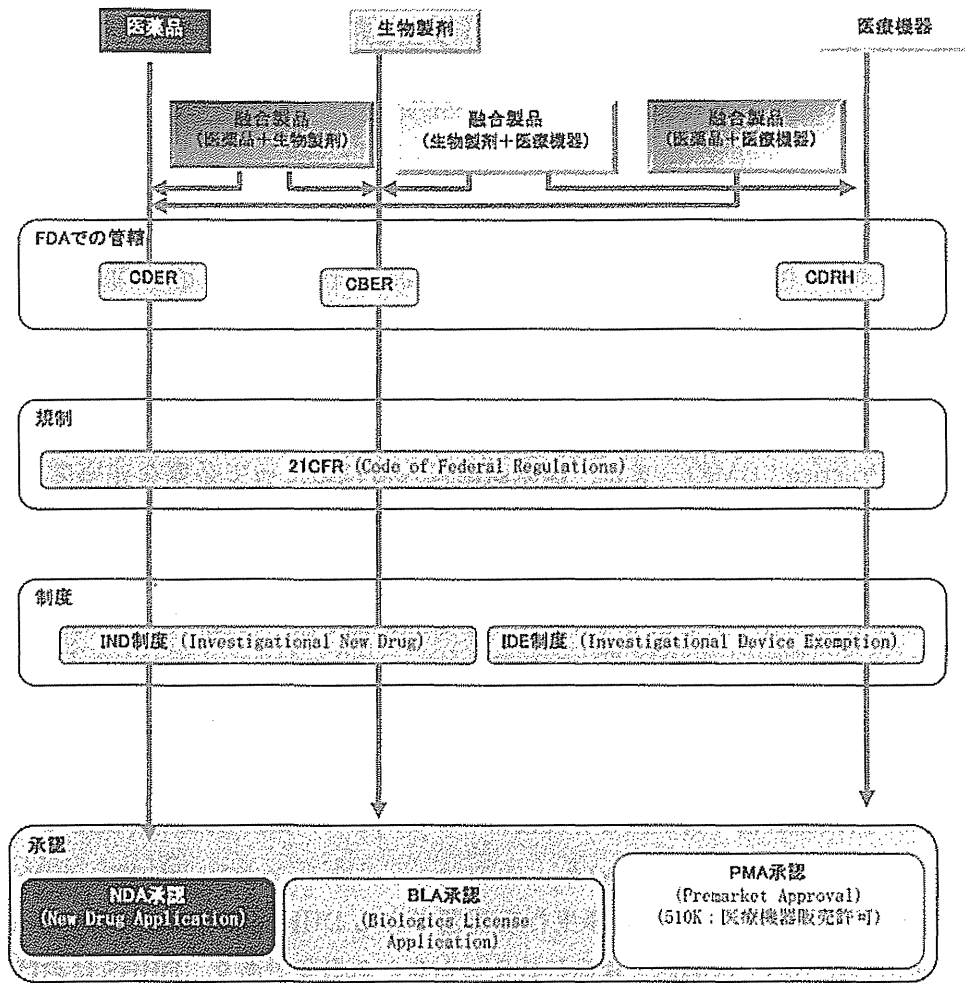


図1 FDAでの管轄と制度の整理

となり、医療機器を審査するCDRHが担当部分の審査を行うという形で審査がなされる。

2.2 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。

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、

第1章 幹細胞医療の産業化動向

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
 - 2) 予定される効能
 - 3) 開発段階
 - 4) 今までの IND, DMF 申請番号
 - 5) シリアル番号
 - 6) 申請区分
 - 7) 添付資料のチェックリスト
 - 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-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-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。

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。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、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。細胞医薬については、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。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、安全なサーバでのコミュニケーションが図られる。

2.3 IND 申請における指摘事項への対応

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。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。

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、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、次年度の前定、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、審査官により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。

2.4 おわりに

細胞医薬、バイオマテリアル技術を用いた再生医療にたいしては FDA-CBER の担当部署からの関心も高く、様々に薬事支援を得ることができる。細胞医薬の承認事例はまだ少ないが、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により、開発企業も FDA もともに経験を高めることができる。常に忘れてはならないのは、薬事規制を行う行政側としても新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。

