

# 医薬品・バイオ研究の実用化に向けて

— 知っておきたい薬事規制 —



独立行政法人 医薬基盤研究所

# 緒 言

近年の科学の進歩は目覚しく、大学や研究機関の基礎研究者の成果を迅速に実用の場に提供するべきだという機運が高まり、基礎と実用をつなぐトランスレーショナルリサーチの重要性が指摘されています。医薬品もライフサイエンスの重要な成果として期待されているもののひとつです。

これまで医薬品の開発は専ら製薬企業が行ってきました。医薬品の品質、有効性、安全性を明らかにする試験についてはガイドラインや基準が規制当局から示され、それに適合するべく企業の体制が整備され、厳しく運用されてきています。

この製薬企業の開発環境と大学等での研究環境との乖離は大きく、大学のシーズを効率よく企業が引き継ぐことができないと指摘されています。

本冊子は、このような乖離を少しでも少なくし、早い段階から薬事法を意識した質の高い研究開発が行われるよう、大学等で医薬品の候補となるものを実用化されようとしている研究者やその支援をされているコーディネーターの方々に対し、薬事法に沿った医薬品開発の要点をお知らせする目的で作成されました。また、薬事法上、医療機器にも分類される再生医療についてもバイオテクノロジーの応用分野として重要なのであわせて紹介しています。

## 第二版改訂にあたって

平成19年4月に国は「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」（以下、「5か年戦略」）を策定しました。「5か年戦略」では、革新的医薬品・医療機器の産業化を通じて日本の成長をけん引するとともに、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に迅速に提供することを目標に、「ベンチャー企業の育成」のための萌芽的技術をビジネスにつなげるための支援策、「臨床研究・治験環境の整備」に向けた国際共同治験の推進、「審査の迅速化・質の向上」を目的とする新たな技術（マイクロドーズ等）を用いた医薬品の評価手法や細胞・組織を利用した医療機器や医薬品に係る安全評価基準の整備等の重要な戦略施策を提示しました。

本改訂版の発行にあたっては、医薬品・バイオ研究の実用化に向け、「5か年戦略」で示された重要な施策を反映させるべく改正された薬事規制の内容を盛り込み、医薬品開発の最新の全体像を知っていただくように配慮しています。

関係各位に医薬品開発の全体像を知っていただき、企業との連携の際の一助としていただければ幸いです。

主任研究者 平山 佳伸

# 目 次

## 緒 言

I	治験と臨床研究、臨床試験	4
II	新薬の研究開発・承認のプロセス	6
III	製造方法、規格及び試験方法、安定性試験	8
IV	非臨床試験	11
V	バイオ医薬品の品質管理、確認申請、安全性	14
VI	臨床試験	19
VII	医薬品の承認申請に際し添付すべき資料	21
VIII	その他	22
	リンク集	24

## ■ 略 語

総 合 機 構：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

I C H：The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for  
Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議

バイオ医薬品：バイオテクノロジーを応用した医薬品（再生医療関連の医療機器も含む）

## ■ 参考法令・通知の表記について

法 律…〇〇法律△△

厚生労働省令…〇〇省令△△

厚生労働省告示…〇〇告△△

通 知…〇〇薬食発△△(医薬品局長通知の場合)

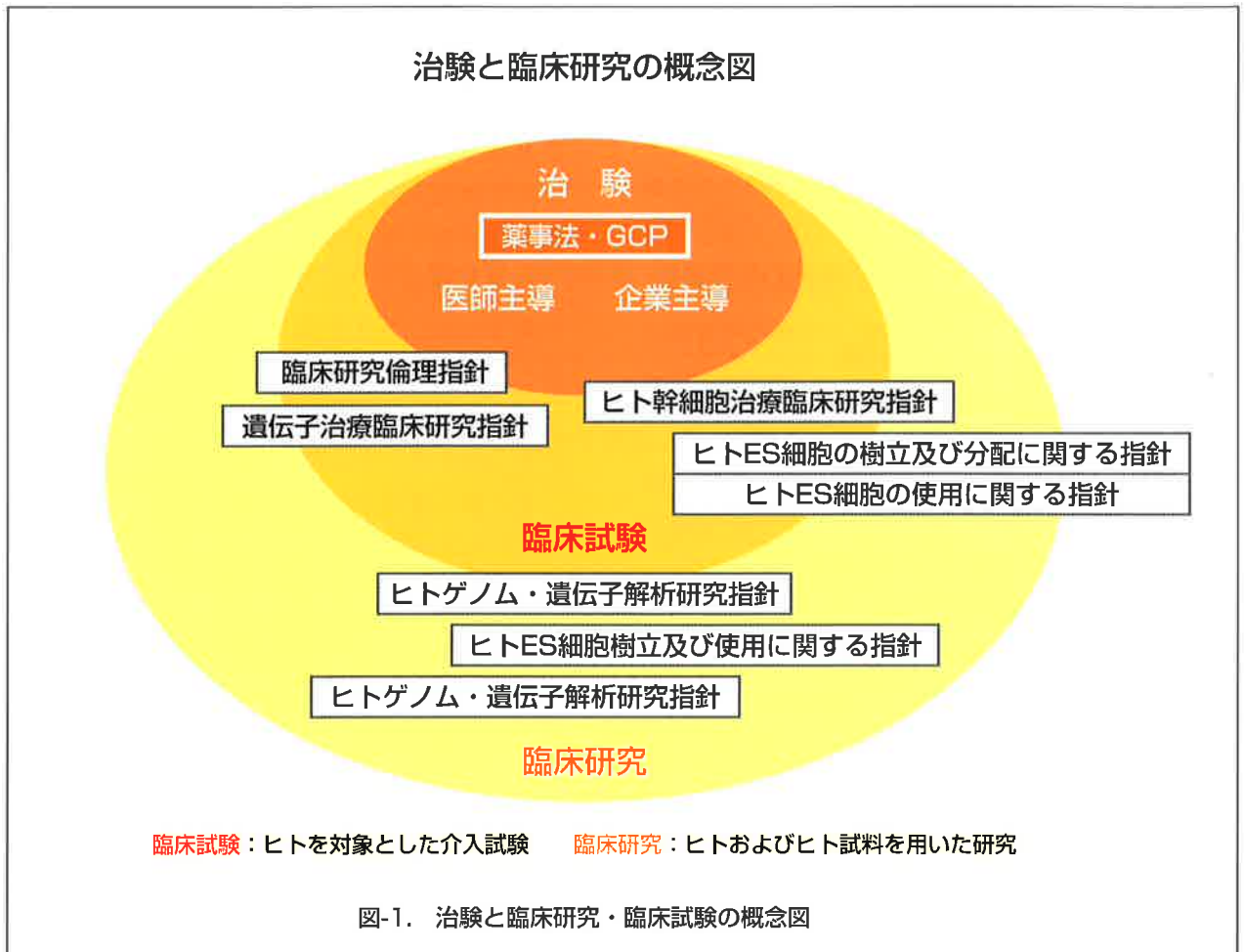
…〇〇薬食審査発△△(医薬品局長審査管理課長通知の場合)

〇〇：年月日、△△：法令・通知番号

※これらの番号を用いて厚生労働省ホームページから検索することが可能です。(巻末リンクを参照ください。)

# I 治験と臨床研究、臨床試験

医薬品や医療機器を製品として販売や譲渡するには厚生労働大臣の製造販売承認を得る必要があります。製造販売承認申請(以下、「承認申請」)に必要な臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験は薬事法上「治験」と定義されています。治験では、非臨床試験で認められた効果や安全性をヒトで確認するため、科学的に評価できるデータとして倫理性・信頼性基準(GCP)のもとで収集することが求められています。GCPは、薬事法下の厚生労働省令で定められた基準であり、厳密な運用が行われています。治験以外のヒトを対象とした医師などが行う臨床研究については、厚生労働省が倫理指針を示しています。(図-1)



## 1. GCP (Good Clinical Practice)

治験を実施する場合、医薬品では「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(H9.3.27省令28)、医療機器では「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」(H17.3.23省令36)を遵守しなければなりません。

これらの省令は、GCP省令と呼ばれ、治験を倫理的かつ科学的に実施し、その信頼性を確保するための基準として制定され、国際的な整合性に配慮され

ています。GCP省令は治験を依頼する者、治験を自ら(医師主導治験)実施しようとする者に係る「治験の準備に関する基準」及び「治験の管理に関する基準」、治験を実施する医療機関が行うべき「治験を行う基準」などが定められています。最近の改正(医薬品についてはH20.2.29改正省令24、医療機器についてはH21.3.31改正省令68)では、治験を行うことの適否等を審議する治験審査委員会の審議の透明化(他施設の治験審査委員会への審査の依頼が可能)や情報公開(委員名簿や会議の記録の概要の公開)が定められ

ました。

承認申請において提出された添付資料は、承認審査にあたり治験を依頼した企業や治験を実施した医療機関に対し、医薬品医療機器総合機構（総合機構）による信頼性調査としてGCP実地調査などの適合性調査が行われ、提出された資料が審査可能なデータであるか判断されます。

## 2. 医師主導治験

平成15年以前の薬事法では、医療機関が治験を実施するのは企業が依頼した場合だけで、治験以外で企業が医療機関に未承認の薬物や未承認機器を提供することは認められていませんでした。また、医療現場でのニーズが高い医薬品や医療機器を医師などが研究開発した場合、臨床研究が実施されいながら再度企業が治験をやり直さなければならず、企業にとって採算が取れない製品の開発は進みませんでした。しかし、医薬品については平成15年の改正薬事法施行で、医療機器については平成17年の施行で、それぞれ医療機関・医師が自ら治験届を提出し、治験を実施することが可能となりました。これにより、医療機関が実施し

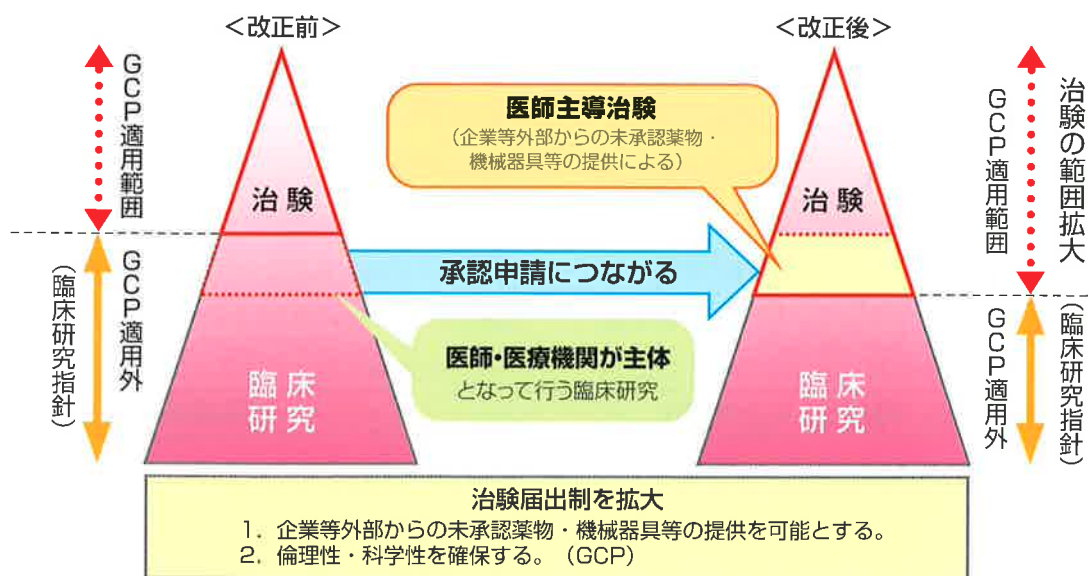
た先進的医療の臨床データを企業に引継ぐことができるようになり無駄な治験の繰り返しが省けることとなり、医療機関は薬事法上の承認がない薬物なども企業から提供を受けることが可能となりました。（図-2）

## 3. 臨床研究倫理指針

治験以外の臨床研究については、「臨床研究に関する倫理指針」（H15.7.30告255）で、被験者の人権や安全確保のための倫理的な配慮が示されました。その後、国内の臨床試験の質の向上により、基礎の実績を迅速に臨床につなげ、さらには医薬品などとして実用化するために臨床研究倫理指針の改正（H20.7.31告415）が行われました。現行の指針では、倫理審査委員会の審議の透明化や情報公開、被験者の健康被害に対する補償措置や予期しない重篤な有害事象に対する対応、関係者の教育研修、および臨床試験計画の事前登録などが盛り込まれています。

なお、医薬品等の承認申請のために必要な臨床試験の資料はGCPに準拠して収集される必要があるため、臨床研究で収集された資料は、承認申請用の資料として利用することはできないので注意が必要です。

### 改正薬事法における「医師主導の治験」



厚生労働省ホームページより一部改変

図-2. 平成15年改正薬事法における「医師主導の治験」（厚生労働省のホームページより一部改変）



# I

## 新薬の研究開発・承認プロセス

2～3年

化合物ライブラリーの作成      標的分子の探索\*

スクリーニング\*

最適化のための化合物修飾

\*特許出願

### ●化合物ライブラリーの作成

化合物を合成、培養、抽出などにより広範に収集し、数十万から数百万の化合物群からなるライブラリーを作成する。

### ●標的分子の探索

ゲノム、プロテオーム解析などを通じて、病態にかかわると考えられる標的分子を見つけ出す。

### ●スクリーニング

まず、ライブラリーの中から、ハイスループット・スクリーニングなどの手法を用いて、新薬のもととなるリード化合物を見つけ出す。さらに、リード化合物に化合物修飾を加えた化合物の中から、生化学、薬理、代謝、安全性研究などを通じて、薬効・安全性の両面から最適な化合物を選び出す。この段階をパスするのはごくわずかなものとなる。

### ●最適化のための化合物修飾

コンビナトリアルケミストリーなどの化学変換ほかにより、リード化合物の周辺化合物を数多く作る。

### ●特許出願

標的分子の探索時:標的分子の物質特許、機能に関する特許および標的分子を用いたスクリーニング法に関する特許。

スクリーニング時:新規物質の物質特許、既存物質の用途特許(新用途の発見に基づく)。

3～5年

非臨床試験	薬効薬理試験	GLP
	薬物動態試験	
	安全性薬理試験	
	毒性試験	

細胞・組織由来品

化学合成品等

### ●薬効薬理試験

どれくらい与えると効果があるか、どのような方法で使用するかなどを調べる。

### ●薬物動態試験

体内でどのように吸収され、分布し、排泄されるかなどを調べる。

### ●安全性薬理試験

大量投与されたときなどに主な生理機能に対して医薬品としてどのような望ましくない作用があるのかを調べる。

### ●毒性試験

一般的な医薬品ではげっ歯類やイヌ、サルで急性、重急性、慢性毒性試験を実施する。また医薬品の特性に応じて、がん原性や依存性などの毒性試験が必要となる。

こうしたことを徹底的に調べ、ヒトに対する安全性を予測したうえで臨床試験に移る。

原薬・製剤の規格、試験方法、安定性試験

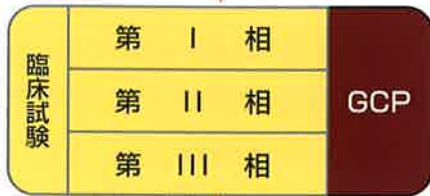
治験薬GMP

新薬のもととなる物質の物理的・化学的性状およびより合理的な製造方法などを調べる。

3～7年

確認申請

治験届



●治験

新薬の承認申請に必要なデータを作成するためにヒトを対象に行う試験。被験者に試験の目的や内容を十分に説明し、文書による同意を得ることが求められている(インフォームド・コンセント)。

●第 I 相(Phase I)

同意を得た少数の健康人志願者を対象に、安全性のテストを行う。

●第 II 相(Phase II)

同意を得た少数の患者を対象に有効で安全な投薬量や投薬方法などを確認する。

●第 III 相(Phase III)

同意を得た多数の患者で、「二重盲検試験」などにより、既存薬などと比較して新薬の有効性および安全性をチェックする。

GMP

●製剤開発

新薬の実生産に向けて、製品の規格や試験方法などを設定するとともに、GMPに適合した治験薬を供給する。

1～2年

●承認申請

医療上の有効性と安全性が確認された新薬について、製薬企業は厚生労働省に製造販売承認の申請を行う。これを受けて厚生労働省は総合機構における審査にかけ、その結果をもって、厚生労働大臣の諮問機関である薬事・食品衛生審議会に諮(はか)る。審査をパスしたものには、厚生労働大臣から製造販売承認が与えられる。

●審査

承認申請資料の審査は、医学、薬学、生物統計学などの分野別の専門官によるチーム審査が行われ、さらに臨床家などの立場からの専門委員の意見を踏まえ審査報告書が作成される。

承認申請

総合機構(チーム審査+専門委員)

薬事・食品 衛生審議会	部 会
	薬事分科会

承認

発売

●薬価基準収載申請

製薬企業は製造販売承認が与えられた新薬について、薬価基準収載の申請を行う。

薬価基準申請

薬価基準収載

# 製造方法、規格及び試験方法、安定性試験

本項以降は、前ページの開発プロセスを説明するものです。新医薬品の製造販売の承認を受けようとするときは、その「有効性」、「安全性」及び「品質」を裏づけるための試験成績資料（21頁参照）を厚生労働省に提出することになります。これらの資料の収集方法などについては、国際的調和を図る目的で1990年に組織された日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において、これまでに数多くのガイドラインとして示されています。

本項においては、「品質」に関連する重要事項について解説します。なお、化学合成品の品質に関する主なICHガイドラインについては、表1を参照して下さい。

## 1. 医薬品の品質保証

医薬品の品質保証は、臨床試験において確認された有効性と安全性を臨床現場においても保証するための手だてとなるものです。医薬品の承認申請時には、原薬及び製剤についてそれぞれ製造方法、規格及び試験方法、並びに安定性試験に関する資料の提出が必要となります。なお、本文中で原薬とは、製剤の生産に使用することを目的とする物質で、製剤の製造に使用されたときに有効成分となるものです。

## 2. 製造

### (1) 製造方法

承認申請時には、承認申請書に製造場所及び製造方法を記載する必要があります。製造方法については、出発物質から包装工程までの一連の工程を具体的に記載することが必要であり、製造工程の中でも品質確保に特に重要な工程及び中間体をそれぞれ重要工程及び重要中間体として、その工程操作の概略、プロセスパラメータ、工程管理試験等も含めて記載することとなっています（「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（H17.2.10 薬食審査発0210001）参照）。承認申請書に記載した製造方法は、承認申請書に添付する製造方法の開発の経緯、製造方法のバリデーションデータ等に関する資料により、その科学的妥当性を説明する必要があります。審査においては、提出された資料の科学的妥当性が確認され、また、GMP調査において実際の製造場所での製造工程、実生産でのバリデー

ションデータ等が確認されます。

### (2) 製剤の製造とリスク管理

適正な品質の製剤を一貫して供給するためには、製造された製剤を試験することによってその品質を保証するのではなく、製造時から品質を作り込むように製造工程を開発し工程管理を行うこと、また開発時に製造工程についての体系的な知識を積み上げて工程の許容可能範囲に関する情報を得ておくことにより、実生産に移行してからの製法変更に対応できるようになること等の考え方が「製剤開発に関するガイドライン」（Q8）に示されています。

また、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（Q9）では、効率的かつ恒常的に適正な品質の医薬品を安定供給するために利用可能なリスク管理の体系的アプローチが提案されています。

Q8及びQ9は、品質保証の考え方の新たな国際的潮流となっています。

## 3. 規格及び試験方法

規格及び試験方法とは、原薬及び製剤の品質を確保するための試験方法及び試験をしたときの適否の判定基準を示したものです。化学合成による新医薬品の規格及び試験法の設定に関する標準的な考え方については、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（Q6A）に示されています。規格及び試験方法の設定に際しては、日本薬局方の通則、製剤総則、一般試験法、標準品及び試薬・試液等を準用することを原則とします。規格試験項目としては、名称、構造式又は示性式、分子式及び分子量、基原、含量規格、性状、確



認試験、示性値（物理的・化学的性質等）、純度試験、水分含量（水分又は乾燥減量）、強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分、製剤試験、特殊試験、その他の試験項目（微生物限度試験、原薬の粒子径を含む）、定量法等があります。基原については、化学構造決定物は記載不要ですが、重合体、生薬、臓器製剤や酵素製剤では必ず記載します。含量規格は、製造過程、定量誤差及び安定性等に基づき、有効性と安全性に関して同等とみなせる規格値を設定するもので、上限値と下限値を定めます。性状とは、原薬であれば形状（固体、液体）、色などです。確認試験は、当該医薬品が目的物であるか否かを確認する試験です。示性値は、吸光度、旋光度、pH及び融点などです。純度試験は、有機・無機不純物及び残留溶媒の基準値に関するガイドライン（Q3A、Q3B、Q3C）を参考に、個々の医薬品で設定すべき項目を判断します。規格項目には、性状、確認試験、定量法及び純度試験のように概ね全ての原薬又は製剤に適用されるものと、示性値や溶出性及び製剤均一性のよう、各原薬又は製剤の特性に応じて設定するものがあります。審査においては、その医薬品の特性を踏まえた上で、品質を保証するために適切な規格試験項目、試験方法及び規格値が設定されているかどうかを、設定根拠として提出された資料を基に確認します。

## 4. 安定性試験

新有効成分含有医薬品の安定性試験は、「安定性試験ガイドライン」（Q1A（R2））に基づき実施されます。温度、湿度、光等の様々な環境因子の影響の下での品質の経時的変化を評価し、原薬については貯蔵条件、及び有効期間又はリテスト期間（当該原薬が製剤の製造に使用できる期間。リテスト期間を超えた原薬は、製剤製造時に再試験を実施し規格への適合性を確認することが必要）、製剤については貯蔵条件及び有効期間の設定に必要な情報を得るための試験です。

### （1）原薬の安定性試験

#### ① 苛酷試験

先ず苛酷試験により、原薬の安定性プロファイルについておおよその情報をつかみます。分解生成物の同定や分解経路を判断するのに役立つと共に、安定性試験に用いる分析法の適合性を確認することができます。通常、高温、高湿度、酸化、光による影響を検討します。光安定性試験の条件は「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（Q1B）に定められています。

#### ② 長期保存試験及び加速試験

原薬についてはパイロットスケール以上で製造され

表 1 化学合成品の品質に関する主なICHガイドライン

項目	トピック	ガイドライン名	国内通知
安定性	Q1A(R2)	安定性試験ガイドライン	H15.6.3 医薬審発 0603001
	Q1B	新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン	H9.5.28 薬審 422
不純物	Q3A(R2)	新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン	H14.12.16 医薬審査発 1216001、 H18.12.4 薬食審査発 1204001
	Q3B(R2)	新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン	H15.6.24 医薬審発 0624001、 H18.7.3 薬食審査発 0703004
	Q3C(R3)	医薬品の残留溶媒ガイドライン	H10.3.30 医薬審 307
規格及び試験方法	Q6A	新医薬品の規格及び試験方法の設定	H13.5.1 医薬審発 568
製剤開発	Q8	製剤開発に関するガイドライン	H18.9.1 薬食審査発 0901001
品質リスクマネジメント	Q9	品質リスクマネジメントに関するガイドライン	H18.9.1 薬食審査発 0901004、 H18.9.1 薬食監麻発 0901005

た3ロット以上について試験を実施します。測定項目、分析方法及び判定基準はガイドラインQ6A及びQ6B（表3参照）に記載され、原薬中の分解生成物の規格はQ3A（R2）で論議されています。保存条件は、一般的な原薬の長期保存試験では温度、湿度を25℃±2℃、60%RH±5%RH又は30℃±2℃、60%RH±5%RHとして12ヵ月（申請時点での最短試験期間）以上、加速試験では温度、湿度を40℃±2℃、75%RH±5%RHとして6ヵ月です。

## (2) 製剤の安定性試験

長期保存試験及び加速試験は、3ロット以上の市販予定製剤と同一処方、同一容器施栓系の包装で行います。測定項目、分析方法及び判定基準は、ガイドラインQ6A及びQ6Bに記載され、製剤中の分解生成物の規格はQ3B（R2）で論議されています。保存条件は、一般的な製剤の長期保存試験では温度、湿度を25℃±2℃、60%RH±5%RH又は30℃±2℃、60%RH±5%RHとして12ヵ月（申請時点での最短試験期間）以上、加速試験では温度、湿度を40℃±2℃、75%RH±

5%RHとして6ヵ月です。また、光安定性試験は必要に応じて製剤の1つ以上のロットについて行います。

## (3) 安定性試験継続中の申請

12ヵ月以上の長期保存試験データがあれば安定性試験の途中でも申請は可能です。この場合、その時点までに得られている安定性試験データに基づいた暫定的な有効期間を設定する必要があります。

## 5. 新添加物を配合する場合の取扱い

既承認医薬品等の添加物としての使用前例がない添加物を配合する場合又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合には、当該添加物の品質、安全性等に関する資料を併せて提出しなければなりません。審査においては、当該添加物の品質及び安全性について確認し、申請製剤の特性も踏まえた上で、その添加物を使用することの可否を判断します。

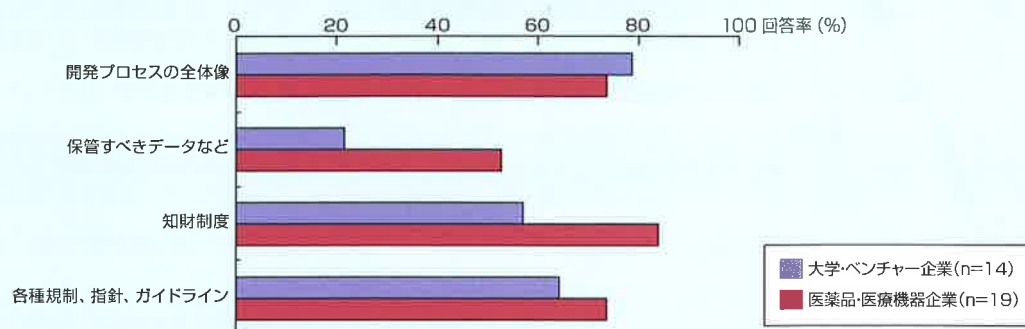
## Column

### 実用化に向けて研究者が知っておくべきこととは？

国内の製薬企業等を対象に実施された調査によると、実用化に向けた研究を行うに当たってベンチャー企業や大学の研究者が最低限認識しておいて欲しいと希望する情報の上位を占めた項目は、「知的財産制度」、「各種の規制・ガイドライン」、「医薬品開発プロセスの全体像」、「保管しておくべきデータ等」であった。この傾向は、大学研究者・産学連携コーディネーター、ベンチャー企業に対して行われた同様の調査においても多くの項目で認められたものの、特に「知的財産制度」と「保管すべきデータ等」に関する情報の重要性については製薬企業側の意識がより高い傾向にある。

「保管すべきデータ等」については承認申請の際に、「知的財産制度」については市場での独占性を確保する際にそれぞれ重要なファクターとなることから、大学等の研究者が実用化を見据えた研究を行う際には日頃から気を配っておくことが重要であるといえる。

実用化を進める上であらかじめ知っておくべきと考える情報



(平成18年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器開発に対する理解増進に関する研究 (主任研究者: 平山佳伸) より)

# IV

## 非臨床試験

医薬品の承認申請に必要な非臨床試験は大きく次の3種類に分類されます。

薬理試験：効力を裏付ける試験（薬効薬理試験）、副次的薬理（一般薬理）・安全性薬理、その他の薬理（薬力学的薬物相互作用）

薬物動態試験：吸収、分布、代謝、排泄

毒性試験：単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性、その他の毒性

### 1. 薬理試験

効力を裏付ける試験（薬効薬理試験）は、申請効能・効果を裏付けるための試験であり、各薬剤によって手法は異なるため、ガイドラインは作成されていません。しかし、既存薬との比較試験データやネガティブな結果が出た試験も提出する必要があります。また、申請の用法や臨床試験と同じ投与経路で実施することや、臨床用量との関係、作用機序の検討なども必要です。

それ以外の薬理試験は、「安全性薬理試験ガイドライン」（H13.6.21医薬審発902）、「一般薬理試験ガイドライン」（H3.1.29薬新薬4）、「薬物相互作用の検討方法について」（H13.6.4医薬審発813）を参照してください。なお、安全性薬理試験のうち生命維持をつかさどる器官系に対する試験は、GLP基準が適用される試験（後述）として取り扱われます。

### 2. 薬物動態試験

薬物動態試験は、被験物質の体内動態（吸収、分布、代謝及び排泄）を明確にするための試験であり、ADMEと略され、標準的なガイドラインとして「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（H10.6.26医薬審496）があります。反復投与による薬物動態を検討すべき場合は「反復投与組織分布試験ガイダンス」（H8.7.2薬審442）を参照してください。「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）試験」（H8.7.2薬審443）は、動物で得られた全身的暴露と毒性試験の用量及び時間経過との関係を明らかにするために実施され、GLP試験（後述）として取り扱われます。

### 3. 毒性試験

新有効成分医薬品の場合、毒性試験は「単回投与毒性試験」、「反復投与毒性試験」、「遺伝毒性」、「生殖発生毒性試験」を実施することが前提で、必要に応じ、「免疫毒性試験」（一般毒性試験などで免疫毒性の兆候があった場合）、「局所刺激試験」、「がん原性試験」（臨床で6ヶ月以上投与される薬剤）や「依存性試験」（向精神薬など）を実施することになります。安全性に関連するガイドラインの多くはICHで合意され、必要に応じて改訂されることがありますので、最新の情報は総合機構のホームページで確認してください。

医療機器の申請では、クラスⅣ（患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの：培養皮膚、再生心臓弁など）に分類されるものは、医薬品と同様に毒性試験が必要とされています。

バイオ医薬品は、ヒトで特異的な薬理作用を期待して開発されることから、動物での試験結果がヒトでの安全性評価に繋がらない可能性があります。このため、「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」（H12.2.22医薬審326）が作成されています。このガイドラインでは組換えタンパク製剤やペプチド、抗体などが適用範囲とされていますが、化学合成品と異なり画一的な安全性評価試験はなじまないことから、動物種の選択や試験デザインなどについてはケースバイケースによる対応が必要とされています。生物由来成分は医薬品と医療機器を問わず、科学的な進歩が著しいことから、安全性評価方法については、開発の早い段階で総合機構に相談することをお勧めします。（バイオ医薬品についての重要事項は「Vバイオ医薬品の品質管理 確認申請 安全性」の項もご覧ください。）

#### 4. 毒性試験の実施時期

薬事法では医薬品の治験を実施する前に、「被験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他治験を依頼（実施）するために必要な試験を終了していただければならない」と規定されています。初めての臨床試験を行う場合に事前に実施しておくべき毒性試験の項目や、その後の個々の臨床試験段階の実施前に必要な非臨床試験の実施時期を定めたガイドラインとして「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」（H10.11.13医薬審1019、H12.12.27医薬審1831）があります。なお、改訂版がICHで合意され、今後通知の発出が予定されています。

#### 5. GLP (Good Laboratory Practice)

承認申請の添付資料として提出された毒性試験等（安全性薬理試験を含む）の結果は、薬事法第14条第3項に基づき信頼性が確保されていなければなりません。このため、薬事法ではGLP基準として「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する

省令」（H9.3.26省令21、H20改正省令114）、「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（H17.3.23省令37、H20改正省令115）が定められ、信頼性保証部門の設置、試験を外部施設に委託する場合の委託者の責務を明確にするとともに、試験施設の構造設備、標準操作手順書の作成、動物の管理、プロトコルや最終報告書の作成などが規定されています。毒性試験等はGLP適合施設へ外部委託するケースが多く、製薬企業などでも自社で実施することは少なくなっていますが、平成20年のGLP改正では1つのGLP試験を複数の施設で実施する状況（複数場所試験）に対応するための改正が行われています（「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」（H20.6.13薬食発0613007）、医療機器についてはH20.6.13薬食発0613010）。

毒性試験を実施した施設については事前にGLP適合性調査が行われ、承認申請時に提出された添付資料の毒性試験の実施施設のGLP適合性を確認することで、提出された資料が審査可能なデータであるか判断されます。





## 産学連携においてトラブルになりやすい点

大学・ベンチャー企業、製薬企業等を対象とした調査では、産学連携を実施するに当たり、次のような場合にトラブルが起こっていることが報告されている。

こういったトラブルは時間・費用の浪費だけでなく、連携における信頼関係にも影響を与えうることから、極力避けられるよう、連携に当たっては入念な準備を心がけるべきであろう。

- 承認を視野に入れた連携の場合、研究段階でのデータ管理をきちんと実施できているかどうかが問題となり、ラボノートの付け方や研究試料の管理システムの整備などに関して、連携企業から指摘を受けて整備しなおす事例が多い。
- 非臨床試験段階での検討が十分でないことから、臨床段階において対応が遅れる場合や再現性に問題のある場合などが多い。
- 知的財産権が絡んでくる際、下記のようなケースで契約上のトラブルになりやすい。
  - ・特許の確保がなされていないとき。
  - ・特許による権利確保が国内のみのとき。
  - ・先行特許の調査ができていないとき。
  - ・重要な工程に他企業の特許技術が使用されているとき。
  - ・学会、論文発表が、知的財産権確保の障害となるとき。
  - ・財務基盤が十分でないことが原因で、ライセンサーとしての義務（特許出願・維持、合意された試験の実施等）が実行されないとき。
- 複数社と共同研究等を実施している場合、成果の帰属や研究の棲み分けについて問題が起こることがある。
- シーズや技術に対する企業側の期待度と、研究者側の期待度にずれが生じることにより、対価に関するトラブルが生じる傾向がある。



# W バイオ医薬品の品質管理、確認申請、安全性

これまでの記載は低分子化合物などの化学合成品に関するものでしたが、ここではバイオ医薬品などを申請する際に考慮すべき事項について説明します。バイオ医薬品の範囲には、組換えDNA技術や細胞培養技術を用いて生産される医薬品の他、先端技術を応用して創製される遺伝子治療用医薬品、細胞・組織加工医薬品及び医療機器（以下、細胞・組織加工医薬品等）、遺伝子組換え動物により生産される医薬品なども含まれます。さらに、最近注目されている抗体医薬、培養皮膚・軟骨など再生医療用の医薬品、医療機器などこの範疇に含めて説明します。また、原材料としてヒトまたは動物由来成分を用いて生産される生物由来製品なども取り上げます。なお、最近注目されている核酸医薬は、有効成分の構造、製造方法、機能特性から見てバイオ医薬品の規制を受けるもの・受けないものがありますので、開発にあたっては早い時期から規制当局と相談をされることをお勧めします。

これらのバイオ医薬品は、生物（微生物、動物細胞、動物個体など）の生命現象や生体機能を利用して生産されることや、原材料に生物起源のものを使用していることを特徴としています。そのため医薬品の製造管理や品質においては、化学合成品とは異なった対応が求められることとなります。以下にバイオ医薬品の製造と品質の面からみた管理方法、審査・承認のための規制、その他の留意事項について説明します。

## 1. バイオ医薬品の製造側面

医薬品を製造するための技術管理の必須要件には「薬局等構造設備規則の一部を改正する省令」（H16.12.24省令180）及び「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」いわゆるGMP省令（H16.12.24省令179）がありますが、バイオ医薬品の場合は、その品質が製造プロセスに依存する部分が多く、品質やプロセスの同等性の確保が求められます。そのため、化学合成品のGMPに付加した内容のGMPが適用されます。国外でも同様にWHO（世界保健機構）の生物製剤のGMPや米国FDA（食品医薬品局）の規定があります（巻末リンク参照）。さらにICHで合意された原薬GMPの中にも、バイオ医薬品に関連した規定が含まれています。バイオ医薬品の製造上の特徴として、(1) セルバンク（細胞基材）システム、(2) 細胞培養プロセスによる目的物質の生産、(3) 培養物からの単離・精製があります。このうちセルバンクは、遺伝子組換え技術で目的物質を生産するための細胞基材であり、実際の製造に使用されるワーキングセルバンクの構築・管理が製造上の重要な項目といえます。これらの製造プロセスはGMPで厳格に管理されることとなります。主な管理項目として、製造方法の変

更管理（スケールアップを含む）、原材料の管理（トレーサビリティを含む）、製品管理（トレーサビリティを含む）、製造管理（微生物、ウイルス管理など）、機器・設備の管理（汚染防止など）、動物の飼育・管理などがあります。

## 2. バイオ医薬品の品質側面

バイオ医薬品の品質を保証するには、製品に関する品質試験を行うだけでは十分でなく、原材料や製造プロセスに起因する影響も考慮しなければなりません。主な項目には次のようなものがあります：1) セルバンクの管理とバンク更新時の同一性の確認、2) 最終製品の試験、規格適合性、3) 製造工程の恒常性の観点からの物理的・化学的性状の一致性、再現性の確認、4) 不純物（目的物質に由来する不純物や、ウイルス・細菌・核酸などの原材料や製造工程に由来する不純物など）の除去とバリデーション。バイオ医薬品の多くは、有効成分が変化しやすいタンパク質であるため、その構造や品質については、物理的・化学的、免疫学的、生物学的方法などを用いて徹底的な解析が求められます。また、有効成分や不純物がヒトに何らかの免疫応答を引き起こす可能性についても留意する必要があります。

ます。さらに、ヒトや動物の細胞を用いて生産される遺伝子組換え医薬品や細胞・組織加工医薬品等においては、特にウイルスなど感染症の発症リスク面からみた安全性の確保が重要です。考慮すべき事項として、原材料からの汚染源、セルバンクの選択、混入ウイルスの有無と混入の可能性のあるウイルスの詳細な情報取得、製造プロセスにおけるウイルス不活性化工程の導入、ウイルスクリアランス試験の実施とバリデーション、最終製品のウイルス評価などがあります。

### 3. バイオ医薬品の規制

規制に関しては、化学合成品に求められる基準を遵守しつつ、バイオ医薬品の製造・品質特性に応じた規制が上乘せされることとなります。以下にバイオ医薬品に対する規制について、種類別に(1) 遺伝子組換え医薬品(単純又は複合タンパク質性医薬品)、(2) 細胞・組織加工医薬品等、及び(3) 遺伝子治療用医薬品に係わる規制、並びに(4) カルタヘナ法に係わる規制、の4つについて解説します。

#### (1) 遺伝子組換え医薬品(単純又は複合タンパク質性医薬品)に係る規制

遺伝子組換え医薬品の製造には、CHO細胞、BHK細胞等に目的の遺伝子配列が導入された細胞基材が用いられています。この細胞基材の作製の際に考慮すべき点(Q5B,Q5D)、原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定の際に考慮すべき点(Q6B)や、安定性試験の際の考え方(Q5C)についてはICHガイドライン(表3)があります。また、製造工程のウイルス安全性評価の考え方も示されています(Q5A)。さらに、遺伝子組換え製造工程を変更する際の同等性/同質性評価についても示されています(Q5E)。

近年、国内外で注目されているバイオ後続品(EUではBiosimilar、米国ではFollow-on biologics)については、承認申請の際の留意点は、表2-1 1)、2)及び4)、販売名については表2-1、3)の通知に記載されています。また、表2-1 2)の通知では明確にされていない点については、表2-1、5)の事務連絡に記載されています。

#### (2) 細胞・組織加工医薬品等に係る規制

再生医療・細胞治療分野の製品は、ヒト又は動物由来の細胞・組織を加工した医薬品、医療機器(以下「細胞・組織加工医薬品等」として、通常の医薬品・医療機器に上乘せの規制がかかっており、治験を開始する前(初回治験届の前)に確認申請を行うこととされています。確認申請制度は、細胞・組織加工医薬品等は新規性が高いため、過去の使用経験・情報の蓄積が少なく、リスクの予測が難しいこと、また、ヒトや動物由来の細胞・組織を用いることから感染性物質混入のリスクが高いこと等の特徴があるため、治験においてヒトに投与される前に品質及び安全性に問題ないことを確認する必要があることから導入されました。確認申請制度及び確認申請の際に提出する資料については表2-2. 1)~3)の通知に記載されています。厚生労働省に確認申請し、総合機構の審査を受け、厚生労働大臣の確認が得られたのちは、通常の医薬品・医療機器と同様に、治験届の提出、治験の実施、製造販売承認申請と進みます。

ヒト又は動物の細胞・組織から構成された製品については、その取扱い及び使用に関する基本的な考え方が表2-2. 4)の別添1に示されており、またヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関しては、自己由来、同種由来製品に対してそれぞれ指針が発出されており(表2-2. 5)及び6)、またこれらの指針に係るQ&Aにおいて、指針の内容がより分かりやすく説明されています(表2-2. 7)及び8)。

また、細胞・組織加工医薬品等は通常の医薬品・医療機器と同様にGMP省令、「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」いわゆるQMS省令(H16.12.17省令169)が適用されますが、ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等に関しては、その特性を踏まえた製造管理及び品質管理の考え方や留意点等が表2-2. 9)にまとめられています。

#### (3) 遺伝子治療用医薬品に係る規制

遺伝子治療用医薬品についても、前述の細胞・組織加工医薬品と同様に、品質及び安全性に関する指針がまとめられており、品質や非臨床の検討を行った上で、厚生労働省に確認申請し、総合機構の審査を受け

表2：参考にするべき通知等

通知等の名称	通知発番
表2-1 バイオ後続品に関する通知	
1) バイオ後続品の承認申請について	H 21.3.4 薬食発 0304004
2) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針	H 21.3.4 薬食審査発 0304007
3) バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて	H 21.3.4 薬食審査発 0304011
4) バイオ後続品の承認申請に際し留意すべき事項について	H 21.3.4 薬食審査発 0304015
5) バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に関する質疑応答集(Q&A)について (平成21年7月21日 厚生労働省医薬食品局審査管理課)	事務連絡
表2-2. 細胞組織利用製品に関する通知等	
1) 細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について	H 11.7.30 医薬発 906
2) 細胞・組織を利用した医薬品等の品質及び安全性の確保に係る手続の変更について	H 19.3.30 薬食発 0330030
3) 「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」の一部改正について	H 21.5.18 医食発 0518002
4) ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について	H 19.3.30 医薬発 1314
5) ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について	H 20.2.8 薬食発 0208003
6) ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について	H 20.9.12 薬食発 0912006
7) ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&Aについて (平成20年3月12日 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室通知)	事務連絡
8) ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針に係るQ&Aについて (平成20年10月3日 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室通知)	事務連絡
9) ヒト(自己)細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について	H 20.3.27 薬食監麻発 0327025
表2-3. 遺伝子治療用医薬品に係る通知等	
1) 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について	H7.11.15 薬発 1062 (一部改正： H14.3.29 医薬発 0329004、 H16.12.28 薬食発 1228004)
2) ICH見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」 (英語版：平成18年10月、日本語版：平成19年4月)	事務連絡
3) ICH見解「腫瘍溶解性ウイルス」(英語版：平成20年11月、日本語版：平成21年1月)	事務連絡
4) ICH見解「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」(英語版：平成21年6月)	事務連絡
表2-4. カルタヘナ法に関する通知等	
1) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律の施行について	H16.2.19 薬食発 0219008
2) 遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について	H16.2.19 薬食発 0219011
3) 遺伝子組換え生物の使用等の規制による生物の多様性確保に関する法律の施行に伴う事務取扱い等について	H16.3.19 薬食審査発 0319001



た後、治験開始前までに厚生労働大臣の確認を受けることが必要とされています(表2-3. 1))。また、ICHにおいてガイドラインではありませんが、最近、3種類の見解(ICH見解)が出されています(表2-3. 2) -4))。

#### (4) カルタヘナ法に関連する規制

遺伝子組換え生物の使用に関わる規制として、カルタヘナ法があります。遺伝子組換え医薬品の製造、輸送、保管などに係る閉鎖系での使用(第二種使用等)と、遺伝子組換え生物そのものを治験に用いたり、遺伝子組換え植物を医薬品製造等の目的で栽培する場合などに係る開放系での使用(第一種使用等)に分類されます。既に当該遺伝子組換え生物について、封じ込め措置や規程等が定められており、それに従う場合を除き、いずれの場合も封じ込め措置や使用の規程等に関して、総合機構と申請資料の整備について相談した後、厚生労働省に申請し、総合機構の審査を経て、製造開始前又は治験開始前までに厚生労働大臣(及び環境大臣(第一種使用等のみ))の確認又は承認を受けることが必要です(表2-4. 1)~3))。

### 4. ICH関連の品質ガイドライン

バイオ医薬品の品質に関しては、多くのものがICHガイドラインとして国内規制に取り込まれています(表3)。

### 5. その他の留意事項

バイオ関連の製品には、その特性に応じた安全対策が講じられますが、ここでは、薬事法上の取り扱い、特に、医薬品と医療機器の区別や、原材料に起因する生物由来製品と特定生物由来製品の考え方について述べます。図3はその概念を図示したものです。

#### (1) 医薬品と医療機器の区別

再生医療分野などでは、製品が医薬品に属するものなのか、医療機器として取り扱われるものなのか判断に迷う場合があります。一般的には、形状に関係なく生化学的機序により作用を示すもの、あるいは何らかの薬理作用により効果を発揮するものは医薬品に分類される可能性が高いと考えられます。一部の細胞治療薬などがその例です。これに対し、特定の形状を有し、物理的機序により作用を示すものや、組織を補填するものなどは医療機器として分類される可能性が高いと考えられます。例としては、培養皮膚や、培養軟骨などが挙げられます。医薬品と医療機器とでは、下記のように臨床試験の実施の基準や製造に関する管理基準(構造設備、製造管理・品質管理基準など)が異なるため、この区別はその後の開発方針に関係しますので、判断を行う厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に、製品の本質や作用機序を明らかにした上で、早期に相談することをお勧めします。

表3 バイオ医薬品のICH品質ガイドライン

トピック	ガイドライン名	国内通知
Q5A	ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について	H12.2.22 医薬審 329
Q5B	組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について	H10.1.6 医薬審 3
Q5C	生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の安定性試験について	H10.1.6 医薬審 6
Q5D	生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析について	H12.7.14 医薬審 873
Q5E	生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/品質性評価について	H17.4.26 薬食審査発 0426001
Q6B	生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の規格及び試験方法の設定について	H13.5.1 医薬審発 571
Q7A	原薬GMPのガイドラインについて	H13.11.2 医薬発 1200

すなわち、臨床試験については、医薬品ではGCP省令に、医療機器では医療機器GCP省令に従うこととなります。製造販売業許可要件としての基本的な構造設備に関しては、いずれも「薬局等構造設備規則の一部を改正する省令」に従うこととなりますが、医薬品、医療機器の承認要件としては、前者がGMP省令に、後者がQMS省令に適合することが要求されます。

## (2) 生物由来製品と特定生物由来製品

バイオ医薬品には、ヒトその他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造されるものが多くあります。このうち、製品による感染症の発生リスクがあるものは、生物由来製品に指定され、さらにその中でも、感染症の発生リスクが理論的にも経験的にも、より高いものは特定生物由来製品に指定されます（薬事法第2条第9項、第10項）。これらの定義や感染リスクに応じた分類、具体的な製品例は「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品、医療機器、医薬部外品及び化粧品の取扱いについて」（H14.7.31 医薬発0731010）及び「生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について」（H15.5.20 医薬発0520001）に示されています。これらの製品では、原料基準の遵守、管理者の設置、記録の保管管理などが求められます。なお、生物由来の原材料を用いても、現在の科学的知見において、感染症のリスクの蓋然性が極めて低いものについては、指定の対象から外されています。

具体的には次のようなものが含まれます。

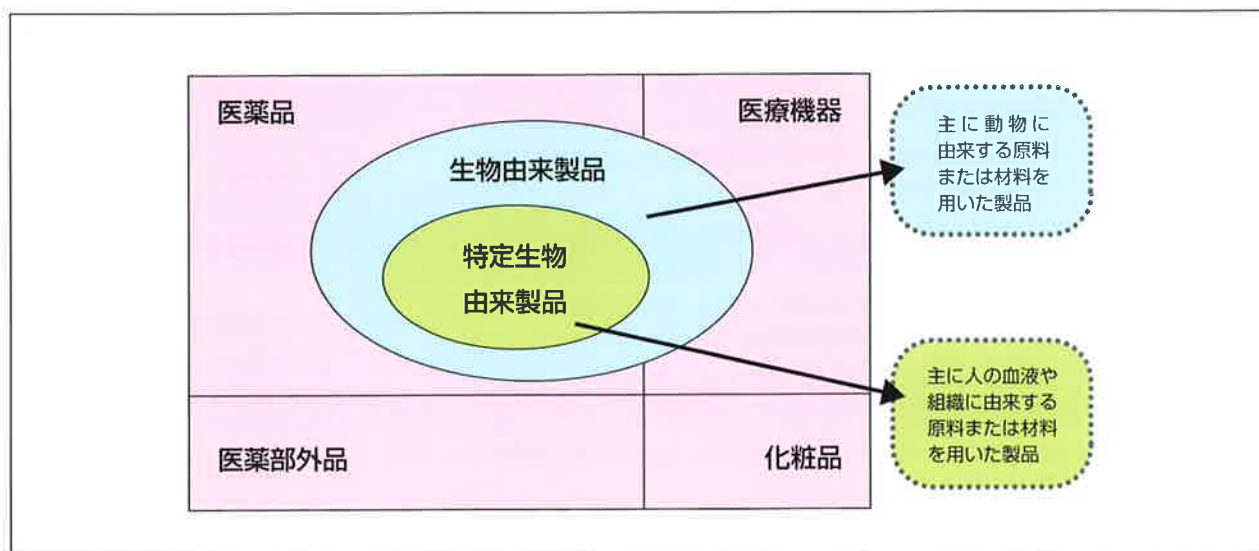
1) 製造工程による管理の内容（強アルカリ、高温等の過酷な処理条件）、又は投与経路（経口・経皮等）からみて、明らかに感染症についてのリスクの蓋然性が低いもの。

2) 病原菌を使用せず、人・動物の血清等を製造工程に使用していないものであり、明らかに感染症についてのリスクの蓋然性が低いもの（大腸菌由来の遺伝子組換え製剤など）。

3) 動物由来感染症の蓋然性の低い動物種を原料としたもの。

生物由来製品や、生物由来の原材料から製造される原料又は材料を製造工程に使用するすべての医薬品、医療機器等については、薬事法第42条の規定に基づき該当する原料又は材料の基準が「生物由来原料基準」として定められています。その中には、輸血用血液製剤総則、血漿分画製剤総則、人細胞組織製品原料基準、人尿由来原料基準、人由来原料基準、反芻動物由来原料基準、動物細胞組織製品原料基準、及び動物由来原料基準があります。

バイオ医薬品の添加剤や、培地等として製造工程によく使用されるウシ由来原料については、国内でのBSE（ウシ海綿状脳症）感染牛の発生や、米国での感染牛の確認のつど、ウシ等の由来原料を使用する医薬品、医療機器等に対する安全対策を強化するための通知が出されています。また、上に述べた反芻動物由来原料基準には、原材料に使用可能な反芻動物の原産国や、使用してはならない使用部位が規定されています。





# 臨床試験

医薬品の承認得るために必要なデータを収集するためにはGCPに則った臨床試験(治験)を実施する必要があります。これ以外にも以下のような規則やガイドラインがあります。

## 1. 治験計画届出制度

治験を実施する前には、治験を依頼しようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、薬事法第80条の2第2項(治験届出)および薬事法第80条の3第1項(総合機構による調査実施)に従い、治験計画届を総合機構に提出しなければなりません。また、国内で初めて治験を行う場合は、治験計画届の提出日から30日間は総合機構が調査を行うため、治験を開始することはできません。なお、「治験計画届」はプロトコルごとに提出し、届出事項に変更が生じた場合は「治験変更届」、治験が終了した場合は「治験終了届」、何らかの理由で中止した場合は「治験中止届」をそれぞれ提出する必要があります。治験届には、プロトコルの他、最新の治験薬概要書(機器の場合、最新の治験機器概要書)、被験者への同意説明文書案なども添付する必要があります。また、「治験のあり方に関する検討会報告書(平成19年9月19日)」を受けて施行規則改正(H20.2.29改正省令25)や治験計画届出の取扱い通知が発出され、届出の一部簡素化などが行われています。治験計画届の書式や必要な資料などは、以下の通知を参照してください。

〔治験〕：「薬事法等の一部を改正する法律の施行について」(H9.3.27薬発421)、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について」(H15.5.15医薬発0515017)、「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(H20.8.15薬食審査発第0815005)

〔医師主導治験〕：「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について」(H15.5.15医薬発0515017)、「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出

等に関する取扱いについて」(H20.8.15薬食審査発第0815001)

〔機械器具等の治験〕：「機械器具等に係る治験の計画等の届出等について」(H19.7.9薬食発0709004)、「機械器具等に係る治験の計画等の届出様式の一部改正について」(H21.4.1薬食発0401012)、「機械器具等に係る治験の計画等の届出の取扱いについての一部改正について」(H21.4.1薬食機発0401001)

## 2. 治験中の副作用報告等制度

治験中に治験の対象とされる薬物又は機械器具等により、副作用や感染症あるいは不具合が起こった場合には、治験依頼者あるいは自ら治験を行う者は、薬事法第80条の2第6項(副作用・感染症報告)および薬事法第80条の4第3項(総合機構に報告)に従い、副作用・感染症報告を総合機構に提出しなければなりません。また、報告のうち、治験薬概要書(又は治験機器概要書)から予測できないものは、報告書の提出とともに各医療機関の長と治験責任医師に直ちに伝達することが求められています。副作用報告は、重篤性(死亡や後遺症など)、予測性(未知か、既知であってもその発生頻度が予測より高いなど)で報告期限や報告の必要性などが異なります。最近の改正(H17.10.25薬食審査発1025017、H20.2.29改正省令25)では、治験薬重篤副作用の定期報告制や既承認薬の治験における海外副作用症例の報告免除などが行われています。治験時の副作用報告については以下の通知を参考にしてください。

〔薬物の治験〕：「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について」(H16.3.30薬食発0330001、一部改正H17.12.15薬食発1215003)、「独立行政法人医薬品医療機器総合機

機設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」(H17.10.25薬食審査発1025005、一部改正H20.10.1薬食審査発1001005)、「薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行等に関する留意事項について」(H20.10.1薬食審査発1001005)、「市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」(H18.3.31薬食審査発0331022・薬食安発0331009、一部改正H20.10.1薬食審査発1001009・薬食安発1001001)、「治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」(H18.4.26薬食審査発0426001)

[機械器具等の治験]:「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する機械器具等に係る治験不具合等報告について」(H19.3.30薬食発0330001)、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する機械器具等に係る治験不具合等報告に関する報告上の留意点等について」(H19.3.30薬食機発0330001)

### 3. マイクロドーズ臨床試験

被験物質のヒトにおける薬物動態に関する情報を医薬品の臨床開発の初期段階に得ることを目的に実施される「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」(H20.6.3 薬食審査発0603001)が作成されています。薬効量の確定、一種類の哺乳類の雌雄を用いる拡張型単回投与毒性試験(予定投与経路で投与し、2週間の観察を行う)、RI使用の場合は被爆量の安全確認の後に、ヒトにおける薬効推定量の1/100未満か100  $\mu\text{g}$ のいずれか少ない用量の被験物質を健康な被験者に投与して、試験をします。

表4 臨床試験の分類

Phase I 試験 (臨床薬理試験)	初めてヒト(通常、健康成人)に投与する試験。少数例の健康人を対象とした初期安全性や忍容性評価、薬物動態(PK)の検討、薬力学(PD)評価などを目的とする試験
Phase II 試験 (探索的試験)	少数例の患者を対象として安全性と薬効を調べるIIa試験と患者数を拡大して用量反応性の検討を目的とするIIb試験
Phase III 試験 (検証的試験)	前相で得られた結果をもとに目標とした効果や安全性を検証するために多施設で行われる試験。多くの場合、二重盲検比較試験で実施。なお、長期投与が予想される薬物では臨床現場に即した状況での安全性や有効性を検討することを目的とした1年間の長期試験も併せて実施

## 4. 医薬品の臨床試験

臨床試験は以下のPhase(相)で分類され、通常、Phase IからPhase II、Phase IIIへと開発は進行します(表4)。医薬品では、臨床評価に関する様々なガイドラインがあり、臨床評価に共通なガイドラインはICHで作成される場合が多いです。「臨床試験の一般指針について」(H10.4.21)や「臨床試験のための統計的原則」(H10.11.30)などは試験計画を策定するにあたり、参考になります。また、薬効群別のガイドラインも作成されており、最近であれば、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(H17.11.1薬食審査発1101001)、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(H18.2.17薬食審査発0217001)、「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(H18.6.28薬食審査発0628001)があります。

## 5. 治験薬の品質保証

医薬品の品質保証で詳述したように、実生産に向けた製品の規格や試験方法の設定によりGMPに適合した治験薬を供給することは治験の実施に重要です。治験薬の品質を保証することで、品質不良の治験薬から被験者を保護することを目的として、治験薬を製造する際に遵守すべきガイドライン「治験薬の製造管理、品質管理に関する基準(治験薬GMP)について」(H20.7.9薬食発第0709002号)が定められています。治験薬の製造管理及び品質管理に求められる要件は、開発の進展に連動すべきものであることから、早期探索的段階を含めて治験の特性を考慮し、治験の各段階に応じた治験薬の品質保証が可能となるように改正されました。

# VII 医薬品の承認申請に際し添付すべき資料

医薬品の製造販売の厚生労働大臣による承認は、薬事法に基づき所要の審査が行われた上で与えられます。承認申請においては、表5に掲げる資料を承認申請書に添付し、その時点の医学薬学等の学問水準に基づき、申請する医薬品の品質、有効性及び安全性の観点から審査が行われることになります。

表5 承認申請書に添付すべき資料

添付資料の内容	
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等 2 製造方法 3 規格及び試験方法
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 2 苛酷試験 3 加速試験
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏づける試験 2 副次的薬理・安全性薬理 3 その他の薬理
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収、2 分布、3 代謝、4 排泄 5 生物学的同等性 6 その他の薬物動態
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性、2 反復投与毒性、 3 遺伝毒性、4 がん原性、5 生殖発生毒性、 6 局所刺激性、7 その他の毒性
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績

(H17.3.31 薬食発 0331015、H17.4.22 事務連絡「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」)

### 1. 対面助言

対面助言は、国内で実施される治験及びその他承認申請に必要な資料等について、総合機構が指導、助言を行うもので、医薬品に関しては、①治験相談、②事前評価相談、③ファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談、医療機器については、治験相談及び簡易相談があります。また、厚生労働大臣が指定した希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療機器及びその他医療上特にその必要性が高いと認められる医薬品に対しては優先対面助言が行われます。このうち、主なものについて表6に示しますが、詳しくは総合機構のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/taimen.html>) を参照してください。さらに、平成21年からは、ベンチャー企業に対して、薬事相談を通じて承認申請業務を支援するベンチャー支援相談が実施されており、ベンチャー企業が萌芽的技術をビジネスにつなげるための相談として利用できるようになりました（「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行うベンチャー支援相談について」（H21.6.1 薬機発0601001））。

### 2. 知的財産について

企業との共同研究においては知的財産は重要事項であり、既に学会発表や論文などで公知になったものは原則として特許が認められません。以下特許を申請するにあたっての要点を説明します。なお、特許につい

ては大学の知財本部などと十分な連携や相談が必要と思われます。

#### (1) 特許要件について

- 新規性を有すること
- 進歩性を有すること
- 産業として利用できること
- 最先の出願であること

などです。したがって、特許出願に当たっては、十分な先行技術の調査が必要であり、また、出願後も定期的な調査が必要です。調査は特許庁ホームページでの検索も可能です。

#### (2) 実験ノートについて

信頼性確保及び発明者の権利の確保といった観点から、アイデアやデータの記録・確認・保管は確実になされなければなりません。記載にあたっては、以下の内容が客観的に確認・立証しうるようなものになっている必要があります。

- アイデアの提案（着想）
- 当該アイデアの目的および効果を実験で証明したこと（実施化）
- 着想から実施に至るまで勤勉に実験し試行錯誤していたこと（勤勉さ）
- 客観性の補強のため記入者および証人（当該研究の発明者以外）の署名、記入年月日



表6 総合機構の行う各種相談

対面助言区分	内容	相談例
1. 手続相談	承認申請のための臨床試験に関する手続き等に関する関連諸法令、通知等に基づき指導及び助言を行う（データ評価は該当せず）。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験を開始するために必要な手続き</li> <li>● 治験計画届に添付が必要な資料の種類</li> </ul>
2. 生物学的同等性試験相談	申請区分の判断や生物学的同等性試験の評価等のようにデータ評価に関する案件の指導及び助言	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 国内製剤と海外製剤の処方が異なる場合の海外データ利用に際しての留意点</li> <li>● 剤型追加に係る医薬品に該当するのか後発医薬品に該当するのか判断</li> <li>● 生物学的同等性試験の評価項目の妥当性</li> <li>● 生物学的同等性試験成績を踏まえ生物学的に同等と判断する妥当性</li> </ul>
3. 安全性相談	薬物動態、薬理、毒性等の非臨床試験に関する事項に特化した初めての相談に対する指導及び助言。品質と安全性に特化した初めての相談も含む。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発がん性を疑わせる動物実験の評価</li> <li>● 新添加物の安全性評価</li> </ul>
4. 品質相談	治験薬の規格・試験方法、安定性等の品質に関する事項に特化した初めての相談に対する指導及び助言。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● バイオテクノロジー応用医薬品の規格・試験方法</li> <li>● コンパラビリティ</li> <li>● 徐放性製剤、キット製剤など特殊製剤の規格・試験方法</li> </ul>
5. 第I相試験開始前相談	初めて薬物を人に適用することの妥当性、第I相試験デザイン等について、それまでに得られている種々の試験情報、海外承認状況、類似薬の情報等に基づいた初めての相談に対する指導及び助言。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験薬を人に適用する前に実施しておくべき非臨床試験の種類・内容</li> <li>● 第I相試験における開始用量及び用量の増加の方法（抗悪性腫瘍剤を含む）</li> <li>● 外国で行われた第I相試験データの利用可能性</li> <li>● インフォームドコンセント用説明文書の妥当性</li> </ul>
6. 前期第II相試験開始前相談	前期第II相試験の実施計画に特化した相談について、第I相試験成績の情報に基づく指導及び助言。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者における薬物動態試験で用いるパラメータ設定の妥当性</li> </ul>
7. 後期第II相試験開始前相談	臨床推奨用量が決定されるまでの段階で、それまでに得られている種々の試験情報、海外承認状況、類似薬の情報等に基づいた初めての相談に対する指導及び助言。（前期第II相試験開始前であっても、後期第II相試験デザインが含まれる場合も本区分となる）	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 第II相試験における治験薬の選択</li> <li>● 患者に対するインフォームドコンセント用説明文書の妥当性</li> </ul>
8. 第II相試験終了後相談	臨床推奨用量の決定後の段階において、それまでに実施された臨床試験結果、類似薬の情報に基づき、第III相試験の試験デザイン等について行う指導及び助言	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 用量反応データの評価、臨床推奨用量の妥当性</li> <li>● 第III相試験における対照薬・エンドポイントの選定、結果の統計処理方法</li> <li>● 比較試験以外に行う必要のある試験</li> <li>● インフォームドコンセント用説明文書の妥当性</li> </ul>
9. 申請前相談	申請資料のまとめ方、資料の十分性等について、それまでの臨床試験結果に基づき行う初めての相談に対する指導及び助言。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 総括報告書、資料概要の作成方法</li> <li>● 承認申請の根拠となりえる臨床試験データが得られているかどうか</li> </ul>
医療機器・体外診断用医薬品治験前相談	医療機器・体外診断用医薬品について、その治験デザインの妥当性、治験の要否等データの評価を伴う案件についての指導及び助言	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験デザインの妥当性</li> <li>● 治験の要否</li> <li>● 非臨床試験の計画</li> <li>● 試験方法の妥当性</li> </ul>

出典：「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要領について」（H21.3.31薬機発第0331004号）



## リンク集

### ●厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp>

【 医学研究に関する指針一覧 】

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

【 厚生労働省法令等データベースシステム 】

<http://www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/html/ourei/contents.html>

※本文中の通知番号の入力により、検索が可能です

### ●独立行政法人医薬品医療機器総合機構 <http://www.pmda.go.jp>

【 ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議) 】

[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)

※各種のガイドラインの閲覧が可能です。

### ●特許庁 <http://www.jpo.go.jp/indexj.htm>

【 特許出願に関する先行技術調査 】

[http://www.jpo.go.jp/cgi/link.cgi?url=/torikumi/chushou/senkou\\_chousa.htm](http://www.jpo.go.jp/cgi/link.cgi?url=/torikumi/chushou/senkou_chousa.htm)

### ●独立行政法人工業所有権情報・研修館 <http://www.inpit.go.jp/index.html>

【 特許電子図書館 】

<http://www.ipdl.inpit.go.jp/homepg.ipdl>

### ●本文中の関連文書へのリンク

【 WHO(世界保健機構)の生物製剤のGMP 】

<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/gmp/en/>

【 米国FDA(食品医薬品局)の規定 】

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>

## 本書に関するホームページ

**<http://www.nibio.go.jp/guide/index.htm>**

(独立行政法人医薬基盤研究所ホームページ内)

ご質問、ご要望は以下のメールアドレスにお知らせ下さい。改訂等を行う際の参考とさせていただきます。

**[guide@nibio.go.jp](mailto:guide@nibio.go.jp)**