

(2) 産学連携コーディネーター等の支援者の活動の現状と課題

1. 研究者から寄せられる質問の傾向とその対処方法について

臨床試験のプロセスについての問い合わせが多い。中でもプロトコルの作成方法などの質問が多く寄せられるようである。

しかし、動物実験を終了した段階で、すぐに治験が実施できると認識している研究者も多く、コーディネーターは必要な手続きの概要の説明など一連のプロセスの説明を行うが、前臨床試験の安全性データの必要度合いや認識については、なかなか理解が得られずに苦労している。

- ・ 医薬品の場合は、シーズ開発を進めていく上でのステップがある程度明確であるが、医療機器の場合は、多岐にわたる。研究者自身が研究シーズの有効利用先について相談に来るなど目標設定の仕方や特許性に関しての問い合わせが多く寄せられている。
- ・ 研究価値の権利化については、海外に対する権利化も担保する必要があるために、細かく説明を行い、必要があるならば知財の専門家を紹介するなど支援している。
- ・ 研究者が自分の持っている研究シーズの有効性を主張できるようになると、研究者自身で治験が実施できるという認識でいることも多く、その段階で薬事情報の必要性を強く感じるとみられる。

2. 薬事関係の情報提供の現状

開発に関わる薬事研修を定期的に行っている機関は少ない。

他の大学、支援機関では専門化が常駐していないため、必要に応じて外部から専門家を呼び、臨床試験に入る段階で、プロジェクトに参加する関係者を集めて、勉強会を開くなどで対応している。

- ・ GCPに基づいた臨床試験が実施されなければならないため、医師や看護師に対しての臨床試験研修会を定期的に行っている所は、1機関のみであった。開催当初に比べると、関係者のプロトコルの意義や理解は進んできたものの、個別の相談に応じるような支援機関側のマンパワーの課題もあり、十分に対応できていないと感じている。
- ・ 医学系の大学などには、開発に関わる薬事の専門家がいなかったため、国による援助が望まれていた。
- ・ 化合物を医薬品にする場合などは、可能性のあるシーズに関しては早い段階から製薬企業に任せ方が良かったため、研究者の段階ではADMEくらいまでの初期段階の薬事についての理解があれば良いという考えもある。

3. 知財の指導について

大学として知的財産を収入源としていきたいという考えから、研究者に対する知財の定期的研修会の開催や専門家が積極的に管理している支援機関は多い。

- ・大学の独立行政法人化を期に、知的財産を収入源にしてゆくための知財本部を設置している大学、研究機関は多い。それらの知財本部は、単に権利化を目的とするだけでなく、シーズを社会貢献につなげてゆくためにも重要であるという認識を研究者に持ってもらえるように、広報活動に力を入れている。
- ・しかし、現状としては、知財本部の存在や役割が、人的資源の制約もあり、必ずしも学内の研究者に周知されているわけではない。
- ・研究の計画段階で事前に知財本部に相談があれば、権利化に向けて、研究成果にさらなる付加価値を付けられるようなアドバイスや、学内の研究者同士のマッチングなどが行えるのだが、まだまだ活動が不十分であると課題を挙げている。

4. 提供すべき情報とは

基本として研究者が認識しておくべき情報とは、「開発プロセスの全体像」であった。

- ・ 開発プロセスの全体像は、医薬・医療機器開発に関わる人にとっては基礎的な知識であり、個々の研究者が身に付けておいてほしい情報である。しかしながら、単に文書などでの説明ではなく、わかりやすいイラストや視覚的に見やすい一覧などで説明されているような情報提供を望んでいる。
- ・ 次に承認申請関連のときにどのようなデータが必要であるか、データの示し方や、補完の仕方、ルールについて、研究者は理解しておかなければならないと感じている。それぞれのステップで、薬事法の各項目やガイドラインがどのように関連してくるのが理解できるようなツールがインターネットなどで見ることができれば、非常に役立つという意見もあがっていた。
- ・ 各種規制、指針、ガイドラインについてはどのような目的のために作られているものなのか、また、自分の開発目標に合わせて必要なガイドラインの組み合わせはどのようなものになるか等、コーディネーターがそれらの情報の組み合わせを行っている。

回答		回答数／母数
開発プロセスの全体像		6／7
確認申請、治験届、製造販売申請の手続き		2／7
製造販売後の諸制度		1／7
確認申請関係資料		2／7
治験届関連資料		3／7
承認申請関連資料	品質関係	3／7
	安全性	3／7
	薬理	3／7
	ADME	4／7
	臨床	3／7
保管すべきデータなど		3／7
知財制度		3／7
各種規制、指針、ガイドライン		4／7

(3) 医薬品・医療機器を開発している企業における認識

1. 国内の大学やベンチャー企業は、共同開発・シーズ導入以前の段階で、どのような点に留意し研究活動を行って欲しいか。

知的財産権の確保は、企業が大学等の研究を導入前の研究では重要な位置を占めており、実用化を視野に入れた場合、確実に実施しておくべき事項であるといえる。

また、自己の特許だけでなく、リサーチツールなどが第三者の特許を侵害していないかということも重要な要素であるといえる。

ライフサイエンス研究の成果を実用化に繋げるに当たっては、基礎研究と医薬品開発の違いについて理解した上で、基礎研究段階から承認申請に必要な事項・データを見据えた研究が望まれている。

特に、効果（有効性）以外の必要なデータ（品質、安全性等）を取得しないまま臨床研究の実施に向かう傾向や、データの保管が十分でないケースがあり、留意が必要である。

【主な意見】

○知的財産権の確保関連（新規性）

- ・研究内容の秘密保持（学会・論文での発表タイミング）。
- ・特許（出願人、発明人、明細書の記載）の明確化。
- ・使用する研究ツール等による第三者特許の侵害リスク。

○その他

- ・医療上のニーズ、採算性
- ・複数のプロジェクトを行っている場合の明確な棲み分け。
- ・学術研究としての価値と、製品としての価値が異なることの認識。

○薬事制度・医薬品開発の流れの理解（基礎研究との違いの理解。）

- ・基本的な医薬品開発の知識
- ・実験レベルからGMPに対応した化合物作成やGCPを目指した研究スケジュール。
- ・基礎研究や製剤規格（CMC）の部分の理論構築。
- ・非臨床試験データの質（承認申請を見据えたデータ取得）
- ・データの再現性
- ・データ等の管理（保管）

2. 国内の大学やベンチャー企業との共同開発・シーズ導入において、これまでに問題になった事例

知的財産権や契約に関するトラブルが多い傾向にある。

出口を見据えた研究を行う上では、自らの特許取得に関してだけでなく、第三者の特許侵害の有無についても留意する必要がある。

また、開発面での非臨床試験段階での検討が十分でないことから、臨床段階において問題が生じるケースや再現性に問題のあるケースなどがある。

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もある他、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、対価等に関するトラブルが生じる傾向がある。

【主な意見】

○知的財産権が絡む事例

- ・特許の確保がなされていないかった。
- ・特許による権利確保が国内のみの場合が多い。
- ・先行特許の調査ができていなかった。
- ・実施例等に再現性が無かった。
- ・重要な工程に他社（企業）の特許技術が使用されていた。
- ・学会、論文発表が、知的財産権確保の障害となった。
- ・特許性に問題があっても権利化を要求された。
- ・研究成果への報酬を過大に要求された。
- ・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）が実行されないケース。
- ・得られた成果の発表に関する取扱い。

○医薬品開発上の事例

- ・大量製造での問題が表面化した。
- ・臨床移行前の非臨床、CMCの検討が十分でなく、臨床試験において安全性、有効性上のリスクへの対応が遅れるケースがある。
- ・医薬品開発、特に規制の知識が無い。

○その他

- ・一テーマに関し複数の企業と契約があり、棲み分けが不完全。
- ・同様の研究をしている大学研究者間のトラブルに巻き込まれる。
- ・発明が2～3年後には臨床開発に進むと考えている。
- ・発明が研究開発の中で絶対の位置づけにあるべきものとの思い込み。
- ・交渉において、企業に対して高圧的な態度を取る研究者がいる。

3. 国内の大学等との共同開発・シーズ導入に当たって、どのような点に留意しているか。

各企業とも、これまでに問題となった事例等を踏まえて、知的財産やデータの質等について留意している他、採算性、市場性やスケジュールなど企業の業績に直結する視点からの留意点が強く認められる。

【主な意見】

- ・ 権利、対価についての明確化。
- ・ 知的財産に関して、権利化可能な範囲、権利化の可能性、出願予定。
- ・ 第三者の知財権に抵触する可能性。
- ・ 権利化の障害となる他特許の存在。
- ・ 秘密保持。特に勝手に発表しないように。
- ・ コンプライアンスの問題。
- ・ CMC（GMPに準拠した製品が作れるか）が担保できるか。
- ・ 薬効を動物モデルで示せるか。
- ・ 非臨床試験、臨床試験（臨床研究）データの有無
- ・ 科学的な観点からの新規性
- ・ 目標設定、スケジュール管理。
- ・ 実現性
- ・ 採算性、市場性
- ・ 早期に開発に向かえるもの
- ・ 他の類似技術、シーズに対しての優位性。
- ・ 事業戦略との一致性
- ・ 実際に使用した場合、提供された情報どおり実施できるか。
- ・ 大学、企業の両者にプラスになる共同研究であるか？

4. 最低限知っておくべき情報とは

実用化に向けた研究を行うにあたり、研究者が最低限認識しておくべき情報のうち重要なものとしては、「知的財産制度」「各種の規制」「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。

回答		回答数／母数
開発プロセスの全体像		14／19
確認申請、治験届、製造販売申請の手続き		4／19
治験薬の製造		5／19
確認申請関係資料		3／19
治験届関連資料		4／19
承認申請関連資料	品質、安定性関係	6／19
	安全性	3／19
	薬理、性能	4／19
	ADME	2／19
	臨床	3／19
	保管すべきデータなど	10／19
知財制度		16／19
各種規制、指針、ガイドライン		14／19

(4) 調査結果分析

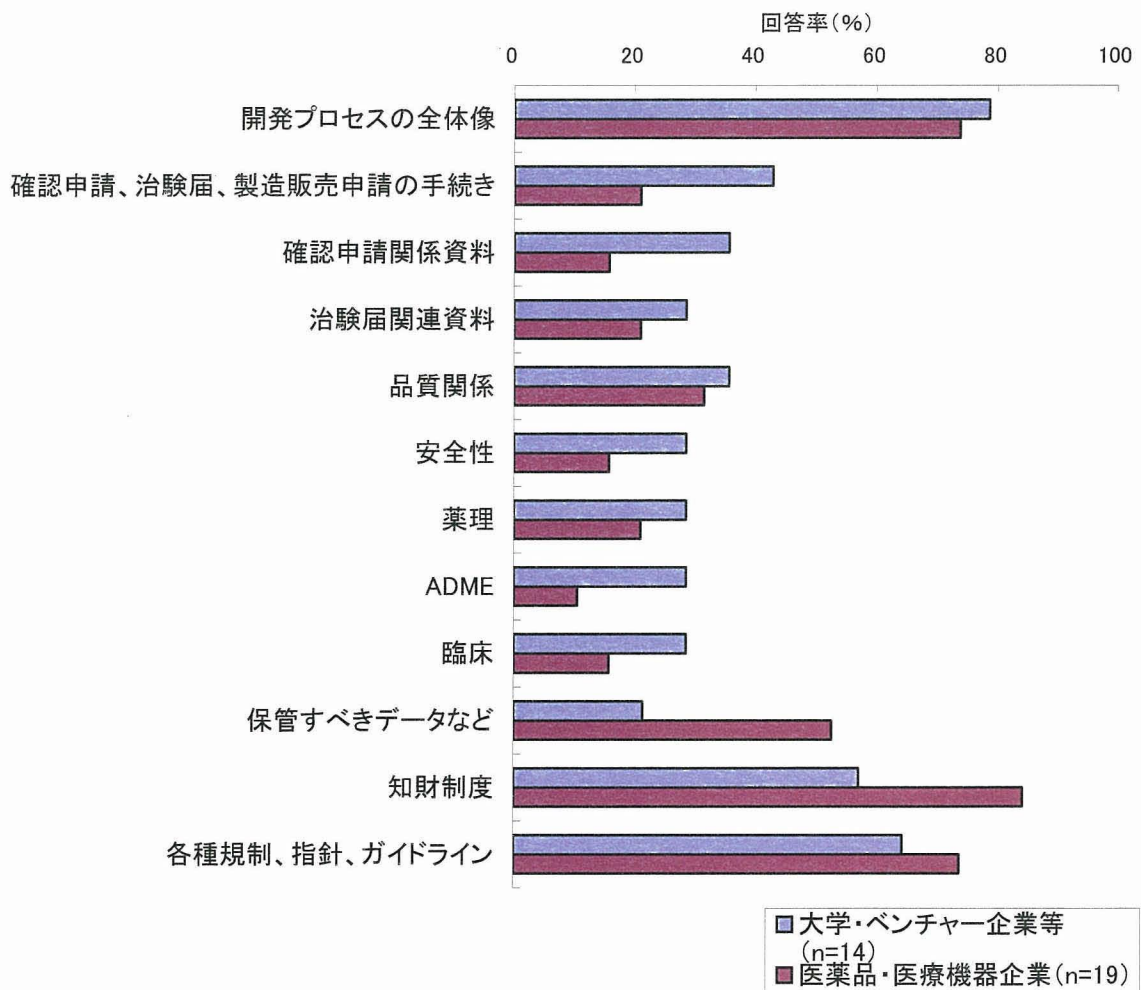
実用化に向けた研究を行うに当たってベンチャー企業や大学の研究者が最低限認識しておいて欲しいと製薬企業が希望する情報の上位を占めた項目は、「知的財産制度」、「各種の規制・ガイドライン」、「医薬品開発プロセスの全体像」、「保管しておくべきデータ等」であることがわかった。

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、製薬企業 vs. 大学・ベンチャー企業等（医薬品等のシーズ開発を行う現場）での

比較を行った場合、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との差がより大きい傾向にあることがわかった。

これらについては承認申請時や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



E. 結論

本研究の調査結果を踏まえると、大学等で医薬品の候補となるものを実用化しようとしている研究者やその支援をしている産学連携コーディネーターの理解を高めるに当たっては、薬事法等に沿った医薬品開発の要点（医薬品・医療機器の開発の申請の流れ、関連規制、知的財産制度等）に関する情報を解説することが重要であることから、大学等の研究現場と企業の双方が必要としている情報を中心にして、医薬品・医療機器開発に対する理解増進に繋げるパンフレットやホームページを作成した。（巻末参照。）

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会・論文発表；特になし

成果はパンフレットや本研究普及専用ホームページ

<http://www.nibio.go.jp/guide/index.htm>
などにより普及に努める。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

参考文献

- ・医薬品製造販売指針 2005、2006(じほう)
- ・逐条解説薬事法《四訂版》(ぎょうせい)
- ・創薬関連注目ベンチャー企業総覧－創薬研究ビジネスの展望－(株シード・プランニング)
- ・医薬品製造販売用語辞典(じほう)
- ・やさしい薬事法(じほう)
- ・よくわかる改正薬事法(薬事日報社)
- ・よくわかる改正薬事法 医療機器編(薬事日報社)
- ・よくわかる 改正薬事法～医薬品販売制度改革編～ (薬事日報社)
- ・薬事ハンドブック 2006(じほう)
- ・GMP/QMS事例集 2006 年版(薬事日報社)
- ・医薬品承認申請ガイドブック 2006(薬事日報社)
- ・臨床試験の ABC(医学書院)
- ・＜医療機器＞薬事規制マニュアル(株情報機構)
- ・製薬企業のコンプライアンス－体制整備・徹底へのヒント－(じほう)
- ・知っておきたい医薬品業界のルール よりよい薬を生み育てる人のために(じほう)
- ・再生医療のためのバイオマテリアル(コロナ社)
- ・再生医療のための細胞生物学 (コロナ社)
- ・再生医療のための分子生物学(コロナ社)
- ・再生医療のための発生生物学 (コロナ社)
- ・再生医療のためのバイオエンジニアリング(コロナ社)
- ・改正 GCP 治験ハンドブック改訂版(薬事日報社)
- ・医療機器 GCP ハンドブック《医療機器 GCP 関係法令通知収録》(薬事日報社)
- ・FDAの事典 第2版(薬事日報社)
- ・新薬臨床評価ガイドライン(薬事日報社)
- ・医薬品業界の特許事情(薬事日報社)
- ・工業所有権法逐条解説((財)発明協会)
- ・月刊薬事 2006 年 7 月臨時増刊号 薬剤師による臨床研究の進め方－日常業務から医療薬学
研究のシーズを育てる(じほう)
- ・月刊薬事 2002 年 3 月臨時増刊号 21 世紀の医療と創薬 これからの医療・薬物療法はどう変
わるか(じほう)
- ・PHARM TECH JAPAN 2006 年臨時増刊号[Vol.22 No.5]リスクベースに基づく国内外の規制
実施動向(じほう)
- ・マイクロドーズ 臨床試験 理論と実践－新たな創薬開発ツールの活用に向けて－(じほう)

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧

タイトル
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～ (普及用パンフレット (別刷参照))

(別刷)

普及用パンフレット

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～

【作成協力】

日本製薬工業協会

(財) ヒューマンサイエンス振興財団

(株) シード・プランニング

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 —

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」研究班

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。

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

I	治験と臨床研究、臨床試験	3
II	新薬の研究開発・承認のプロセス	4
III	規格及び試験方法、治験薬GMP、安定性試験	6
IV	非臨床試験	8
V	バイオ医薬品の品質管理、確認申請、安全性	10
VI	臨床試験	13
VII	医薬品の承認申請に際し添付すべき資料	14
VIII	その他	15
	リンク集	16

●略語

総合機構：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

ICH：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…○○法律△△

厚生労働省令…○○省令△△

厚生労働省告示…○○告△△

通 知…○○薬食発△△(医薬食品局長通知の場合)

…○○薬食審査発△△(医薬食品局長審査管理課長通知の場合)

○○：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。)

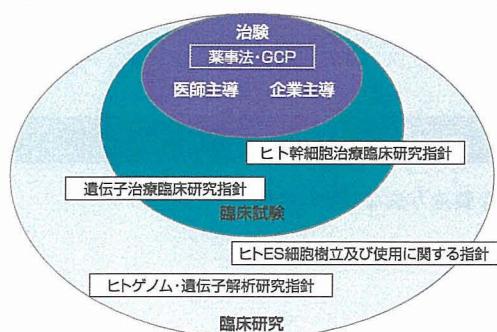
治験と臨床研究、臨床試験

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承認を得る必要があります。承認申請に必要な臨床試験は薬事法上「治験」と定義され、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信頼性基準のもとで収集することが求められています。言い換えれば、治験とは承認申請を目的として実施される臨床試験の一つであり、薬事法の規制を受けることになり、治験を実施する場合遵守しなければならない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。

一方で、平成16年に告示された臨床研究指針は、ヒトを対象とした臨床研究を行うためのガイドライン(指針)です。(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」(H9.3.26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省令と呼ばれ治験が倫理的かつ科学的に実施され、その信頼性を確保する目的で制定され、国際的な整合性に配慮されています。GCP省令は大きく3つの章で構成され、治験を依頼する者が実施すべき「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「治験の実施に関する基準」、治験を依頼する者または治験を自ら(医師主導治験)行う者が実施すべき「治験の準備に関する基準」が定められています。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実施した医療機関における実地調査や生データの信頼性調査などのGCP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。

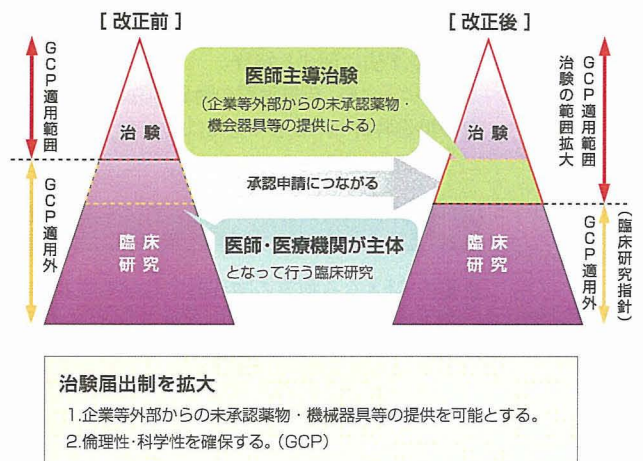


臨床試験：ヒトを対象とした介入試験 臨床研究：ヒトおよびヒト試料を用いた研究

図-1 治験と臨床研究・臨床試験の概略図

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、平成15年の改正薬事法施行で医薬品に、平成17年施行で医療機器に、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)

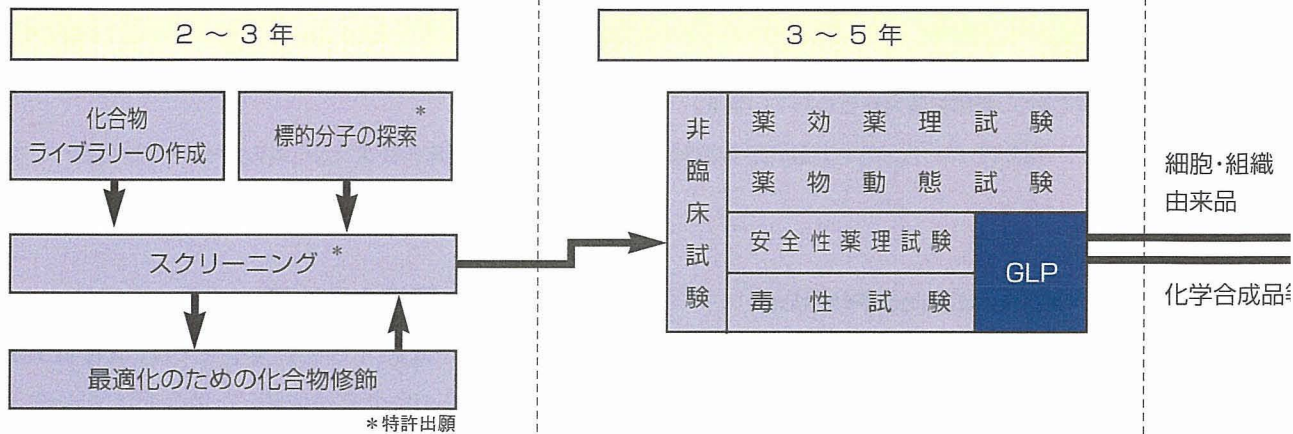


治験届出制を拡大

1. 企業等外部からの未承認薬物・機械器具等の提供を可能とする。
2. 倫理性・科学性を確保する。(GCP)

図-2 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)

II 新薬の研究開発・承認のプロセス



- 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）。

- 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ス、サルで急性、亜急性、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。

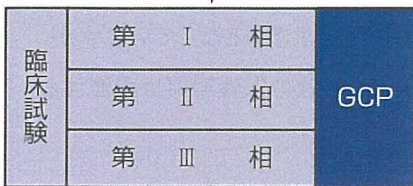
原薬・製剤の規格、試験方法、安定性試験 治験薬 GMP

新薬のモト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



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る。審査をパスしたものは、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。

●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。

承認申請

総合機構(チーム審査+専門委員)



承認

発売

薬価基準申請

薬価基準収載

●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。

本項以降の説明は、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(14頁参照)を厚生労働省に提出することになります。これらの資料については、国際的調和を図る目的で日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)が1990年に組織され、これまでに数多くのガイドラインが示されています。

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。

1. 品質確保のための規格及び試験方法

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に試験方法や分析法に関する記載、並びに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については、ガイドライン「新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568)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。記載項目は、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、標準物質、試薬・試液です。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。純度試験には、有機・無機不純物及び残留溶媒のガイドラインがあります。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. 治験薬 GMP (Good Manufacturing Practice)

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「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準」(H9.3.31薬発480)が定められています。市販後の医薬品に係るGMPに準じた要求項目となっていますが、治験薬の特性を踏まえて、記録の保管期間は承認するまでとされています。

3. 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」(H15.6.3医薬審発0603001)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、原薬のリテスト期間(当該原薬が製剤に使用できる期間で、原薬の安定性試験を考慮して、有効期間の代わりにリテスト期間を設定)、製剤の有効期間および医薬品の貯蔵条件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

苛酷試験

先ず原薬の苛酷試験により、安定性試験のおおよその目安をつかみます。長期保存試験および加速試験での分解生成物の同定や分解経路を判断するのに役立ち、通常1ロットの原薬で加速試験の温度条件より10度高く、適切な湿度で酸化及び光分解による影響を検討します。

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た3ロット以上で実施します。測定項目、分析方法及び判定基準はICHガイドラインQ6A及びQ6Bに、原薬中の分解生成物の規格はQ3Aに記載されています。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または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原薬の試験成績を考慮して計画し、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、ICHガイドラインQ6A及びQ6Bに、製剤中の分解生成物の規格はQ3Bに記載されています。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、その条件はICHガイドライン

Q1Bに定められています。

(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12ヵ月以上の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。

(4) 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。

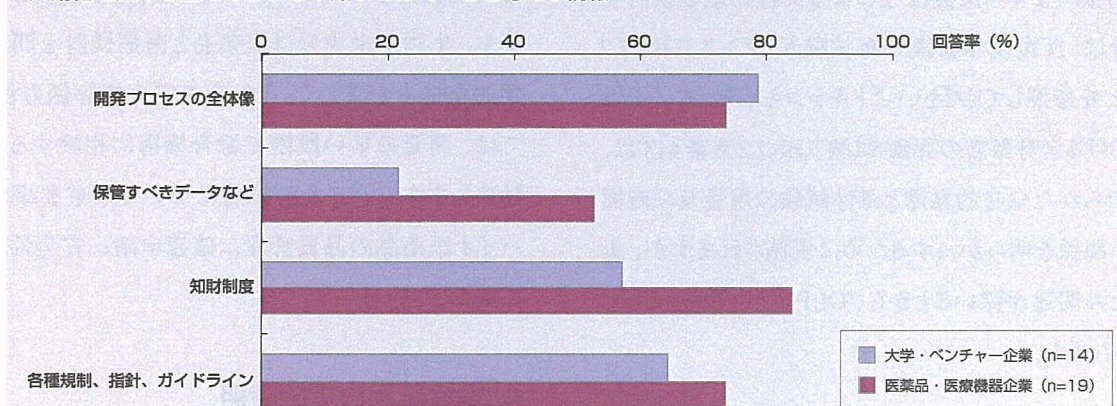
Column

実用化に向けて研究者が知っておくべきことは？

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)