

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：薬効を裏付ける試験（薬効薬理）、副次的薬理（一般薬理）・安全性薬理、その他の薬理（薬力学、薬物相互作用など）
- 薬物動態試験：吸収、分布、代謝、排泄、トキシコキネティクス試験
- 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

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含まれます。

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、安全性薬理試験は毒性試験との関連が深いことから、GLP試験(後述)として取り扱われます。

## 2. 薬物動態試験

薬物動態は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ますが、毒性試験との関連が深いことから、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、「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はICHで合意されている場合が多く、必要に応じて改訂されることがありますので、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)のガイドライン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などケースバイケースの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く、それらの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」の項をご覧ください。)

## 4. 毒性試験の実施時期

薬事法では治験を実施する前に、医薬品では「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なけ



ればならない」と規定されています。初めてヒトで医薬品の臨床試験を行うために事前に実施すべき毒性試験の項目、その他臨床試験のPhaseごと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)があります。

## 5. GLP(Good Laboratory Practice)

薬事法第14条第3項に基づき承認申請の添付資料として提出された毒性試験の結果は、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「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)、「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)が定められ、信頼性保証部門の設置、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規則、標準操作手順書、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。GLP試験はGLP適合性施設へ外部委託する 경우가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。

承認申請において提出された添付資料の毒性試験データは、承認審査にあたり毒性試験を実施した施設のGLP適合性の確認や生データの信頼性調査などのGLP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。

## Column

### 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。



# 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医薬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、細胞治療用医薬品、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、最近注目されています抗体医薬や核酸医薬、培養皮膚、軟骨など再生医療用の医薬品、医療機器などもこの範疇に含めて説明します。核酸医薬は通常化学合成品ですが、その作用機序より、バイオ医薬品と同様の審査を受けることになります。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。

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、化学合成医薬品とは異なった対応が求められることになります。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GMP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、化学合成医薬品のGMPに付加した内容のGMPが適用されます。代表的なものに生物学的製剤GMPがあります。他にも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、遺伝子発現構成体の構築から、マスターセルバンクの構築・管理、さらには実際の製造に使用されるワーキングセルバンクの構築・管理が製造上の最も重要な項目といえます。これらの製造プロセスはGMPで厳格に規定されることになります。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同一性の確認 2)最終製品の試験、規格適合性 3)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、不純物の多くも高分子であることから、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。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培養医薬品においては、ウイルス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、化学合成医薬品に求められる基準を遵守しつつ、バイオ医薬品の製造・品質特性に応じた基準が上乘せされることになります。以下にバイオ医薬品に対する規制について、(1)製造原料の品質に係わる規制 (2)製造法に係わる規制 (3)試験・評価に係わる規制の3つに分けて解説します。

(1) 製造原料の品質に係わる規制



バイオ医薬品の中には、ヒトや動物由来成分を原料にした医薬品があり、血液・組織などに含まれるウイルスやプリオンなどの混入が大きな社会問題を起こしてきました。事件の発生たびに、安全性を確保するための規制が設けられてきており、主なものに、後述する「生物由来原料基準」(H15.5.20 告210)や、「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」(H12.12.26 医薬発1314)があります。

## (2) 製造法に係わる規制

組換えDNA技術を応用した医薬品製造に対しては、1986年に公表された「組換えDNA技術応用医薬品の製造のための指針について」がありましたが、2003年にいわゆるカルタヘナ法-「遺伝子組換え生物等の使用等の規制に関する生物の多様性の確保に関する法律」(H15.6.18 法律97)-の施行により廃止され、新たに法規制されました。承認申請等に関しては、「組換えDNA技術応用医薬品等に係る治験届並びに製造承認及び許可申請等の取扱いについて」(S61.12.11 薬審1-62、一部改正 S62.5.21 薬審1-12)があります。細胞培養技術を応用した医薬品に対しては、「細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について」(S63.6.6 薬審1-10)など、また細胞や組織を利用する医薬品に対しては、「細胞組織医薬品及び細胞組織医療用具に関する取扱いについて」(H13.3.28 医薬発266)、「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する指針」(H12.12.19 中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会資料)などがあります。さらに遺伝子治療関連では、「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)が発出されています。

## (3) 試験・評価に係わる規制

バイオ医薬品の原料や製造に係わる試験法や評価方

法について、いくつかの指針やガイドラインが出されています。品質面については、次項で述べるICH関連の品質ガイドラインとして発出されています。また、非臨床における安全性評価については、IV. 非臨床試験、3. 毒性試験に前述しました。(8頁を参照)

## 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1)

## 5. 確認申請制度

バイオ医薬品の中には、細胞や組織を利用してつくられる細胞治療用医薬品や再生医療用医薬品・医療機器があります。これらは、1) 新規性が高いため使用実績や情報の蓄積が少なく、リスクの予想が難しいこと、2) ヒト、動物由来の細胞・組織を用いることから感染性因子の混入のリスクが高いことなどを理由に、治験でヒトに投与を開始する前に、製品の品質・安全性を確認するため、総合機構に確認申請を行う必要があります。主要な通知として、確認申請で提出すべき資料項目などが示された「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」(H11.7.30 医薬発906)、さらに、確認申請にあたって添付すべき資料内容などが示された「ヒト又は動物由来成分を原料として製造されている医薬品等の品質及び安全性確保について」(3. (1)を参照)があります。確認申請は、治験を開始することの妥当性を評価するものであり、確認が得られたのちは、通常の医薬品・医療機器と同様に、治験届提出、臨床試験の実施、製造販売承認申請と進みます。そして医薬品の場合はGMP適合性調査、医療機器の場合は後述するQMS(Quality Management System)適合性調査を経て、製造販売承認にいたります。

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	H 12.2.22 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	H 10.1.6 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	H 10.1.6 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	H 12.7.14 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	H 17.4.26 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	H 13.5.1 医薬審発 571
Q7A	原薬GMPのガイドラインについて	H 13.11.2 医薬発 1200

表1 バイオ医薬品のICH品質ガイドライン



## 6. 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

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。ただし、判断は審査側が行いますので、製品の本質や作用機序を明らかにした上で、早期に総合機構に相談することが望まれます。その理由は医薬品と医療機器とでは、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）が異なるためです。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」(H16.12.24省令180)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、「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)に、後者が、「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)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、高温等の過激な処理条件)、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) 人獣共通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、該当する原料又は材料の基準が、薬事法第42条の規定に基づき「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。

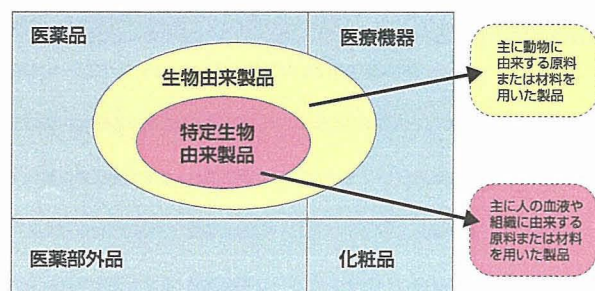


図-3 バイオ製品(医薬品、医療機器を含む)の概念図(厚生労働省のホームページより引用)



## 1. 治験計画届出制度

治験を実施する前には、薬事法第80条の2第2項に従い、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」はプロトコールごとに提出し、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、プロトコールの他、治験薬概要書(機器の場合、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。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。「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)、「自ら実施す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」(H15.6.12医薬審発0612001)

## 2. 医薬品の臨床試験

臨床試験は以下のPhase(相)で分類されています。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ます。臨床評価の共通のガイドラインの主なものとしては、「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)があり、試験計画を策定するにあたり、参考になります。(表2)

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

表2 臨床試験の分類

## 3. 抗悪性腫瘍薬の治験における留意事項

### (1) Phase I について

抗悪性腫瘍薬として開発を行う場合、通常、Phase I は組織診、細胞診により悪性腫瘍であることが確認されているがん患者\*1を対象に実施します。評価項目としては、a)最大耐量(MTD:maximum tolerated dose)あるいは最大許容量(MAD:maximum accepted dose)及び用量制限毒性(DLT:dose-limiting toxicity) b)薬物動態 c)Phase II で推奨される投与量の決定 d)治療効果の観察 e)治療効果を予測するマーカーの探索(分子標的薬等)などがあります。

### (2) Phase III について

従来、抗悪性腫瘍薬の場合、Phase II での腫瘍縮小効果の成績で承認申請が可能でありましたが、平成17年11月に発出された「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)では、罹患率の高い癌腫(非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等)を対象とした抗悪性腫瘍薬では、Phase II 終了時に高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合を除き、延命効果などの明確な臨床的有用性を検証するPhase III の成績を承認申請時に提出することが必要となりました。

## 4. 治験中の副作用報告

治験中に治験薬や治験機器により、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



は自ら治験を行う者は、薬事法第80条の2第6項に従い、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、多施設共同で行われている治験で発生した重大な事象は、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速やか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。医師主導治験を実施する場合の副作用報告は以下の通知を参考にしてください。「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)、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構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」(H16.3.30薬食審査0330011)

\* 1 抗悪性腫瘍薬であっても、非臨床試験の結果、毒性が弱いものについては、がん患者ではなく健康成人を対象とした試験も可能。

## 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る。承認申請においては、表3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る。

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

表3 承認申請書に添付すべき資料

出典：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. 治験相談(対面助言)

治験相談は、国内で実施される治験およ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、新医薬品に関しては、各相を開始する前の開始前相談（第Ⅲ相試験については第Ⅱ相試験終了後相談として行う）、申請前相談、医薬品手続相談、医薬品品質相談、安全性相談などがあります。ここでは、治験を実施する場合に特に重要な第Ⅰ相試験開始前相談、医薬品手続相談、医薬品品質相談について記載します。

なお、医療機器では申請前相談、信頼性基準適合性相談、簡易相談があります。また、治験相談前の事前面談は無料ですが、それ以後の相談は有料となります。(表4)

## 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
- 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

治験相談区分	内容	相談例
第Ⅰ相試験開始前相談	初めて薬物をヒトに適用することの妥当性、第Ⅰ相試験デザイン等の相談を受け、それまでに得られている品質、安全性試験、薬理試験、薬物動態試験、外国におけるヒトに対する使用経験、海外における承認状況、および類似薬の情報に基づき、指導、助言を行うもの	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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相における開始用量、用量増加方法</li> </ul>
医薬品手続相談	承認申請のための臨床試験に関する手続き等について相談を受け、関連諸法令、通知等に基づき、指導、助言を行うもの。データの評価を行うものは該当しない	<ul style="list-style-type: none"> <li>●治験を開始するために必要な手続</li> <li>●治験計画届に添付が必要な資料の種類</li> </ul>
医薬品品質相談	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相談として指導、助言を行うもの	<ul style="list-style-type: none"> <li>●バイオ医薬品の規格・試験方法</li> <li>●徐放製剤、キット製剤等特殊製剤の規格・試験方法</li> </ul>
医療機器・対外診断用医薬品治験・申請前相談	医療機器・対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相談を受け指導及び助言を行うもの	<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>

表4 総合機構の行う各種相談

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について(H16.4.1 薬機発13)等より



## 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.hourei.mhlw.go.jp/hourei/html/hourei/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.ncipi.go.jp/index.html>

- ・特許電子図書館

<http://www.ipdl.ncipi.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)