

創造的 創薬研究の 橋渡しに向けて



独立行政法人
医薬基盤研究所

独立行政法人
医薬基盤研究所
National Institute of
Biomedical Innovation



は じ め に

21世紀に入り医薬品に係る研究開発は新たな局面を迎え、従来のように巨大製薬企業が自前の研究所に膨大な研究開発費を投入して新薬などを生み出していく自己完結型の開発戦略は限界を迎えてきています。主要な原因の一つとして、大規模な市場が見込まれる疾患を対象として、天然物化学、合成化学、スクリーニングなどの組み合わせにより創薬候補物質を選定していく従来の手法が通用しなくなったことが挙げられます。

このような中で、革新的な医薬品を世に送り出すためには、病気が発症するプロセスや原因を掘り下げる基礎的な段階からの研究の充実が重要になってきました。このため、大学や研究機関などの基礎的な研究を行う機関の役割がクローズアップされるとともに、公的研究機関による基礎研究の成果を医療の現場に役立てるための研究、すなわち「橋渡し研究」(トランスレーショナル・リサーチ)への支援の重要性が増してきています。「橋渡し研究」の実施には、研究者や研究機関は、創薬などを実用化するために必要なプロセス－原薬・製剤開発、非臨床試験、臨床試験(治験)や企業との連携など－に関する知識を習得するとともに、それらのプロセスが日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)のガイドラインを踏まえ我が国の薬事法で規定されていることについても正しく理解をする必要があります。

このパンフレットは、大学や公的研究機関の研究者で医薬品の研究開発に興味がある又は開始したが、製品化(薬事法の承認取得)までの全体像及び各ポイントでの重要な知識にあまり詳しくない、という方に向けて作成されたものです。学術的な関心から行われる基礎段階の研究を対象とするものではないことにご留意下さい。

既に発行されている「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～」を総論として、本パンフレットを各論及びアップデートした資料として活用して頂き、研究成果が一日でも早く臨床の現場に、そして病に苦しむ患者さんに届けられる一助となれば幸いです。

なお、本パンフレットの作成に際し、本研究所の基礎研究推進事業評価委員会、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)薬事戦略相談室などより貴重なご意見を頂きました。改めて御礼申し上げます。また、本パンフレットは、これからも定期的に改訂を行う予定であり、改定の際には、皆様からの御意見も参考に、より一層の充実化を図っていきます。

参照

「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－」

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

平成23年11月

独立行政法人医薬基盤研究所

理事長 山西弘一

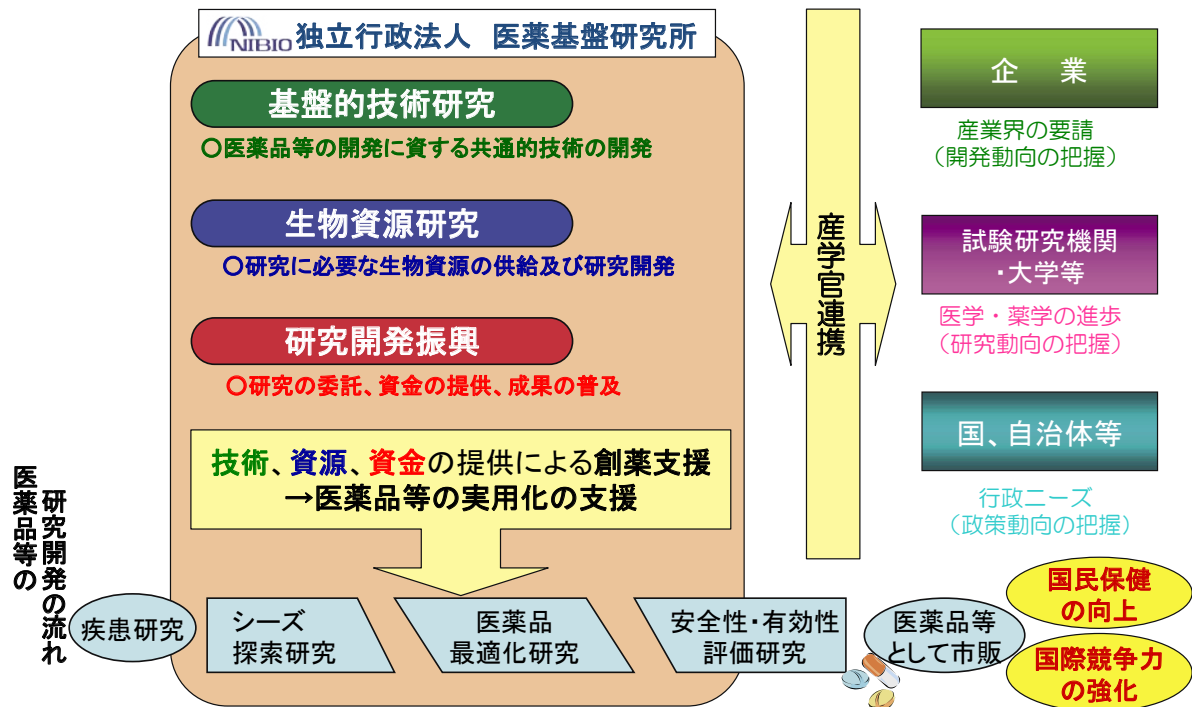
医薬基盤研究所の目的と事業

国民の健康を守り、生活の質を改善していくためには、ゲノム科学、タンパク質科学などの最新の技術成果を活用した、より有効で安全な医薬品・医療機器の開発が欠かせません。また、厳しい国際競争の中で、我が国の医薬品・医療機器産業の国際競争力を強化することも、産業政策上重要な課題となっています。

こうした中で、医薬基盤研究所は、平成17年4月の創設以降、創薬支援に特化した我が国唯一の独立行政法人として以下の三事業を行い、大学などの研究機関や企業における新たな医薬品・医療機器の研究開発を支援しています。

- ① 医薬品等の基盤的技術研究
- ② 生物資源研究
- ③ 医薬品等の研究開発振興

医薬基盤研究所のミッション



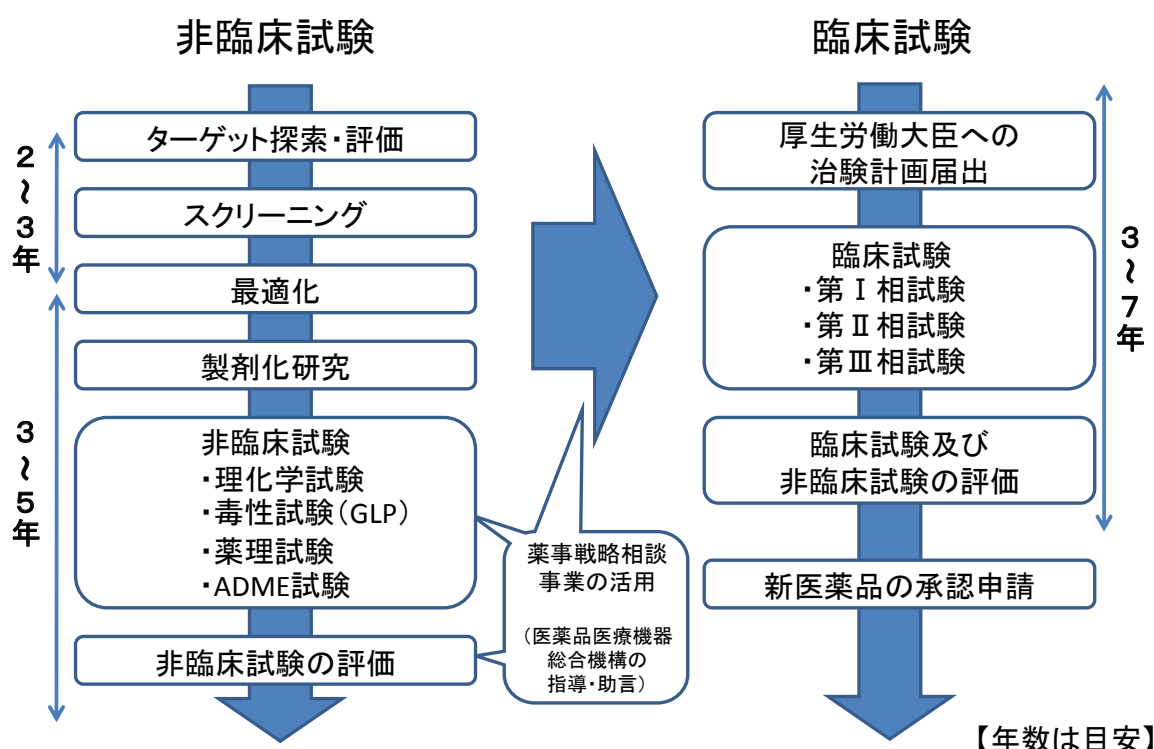
目 次

1. 研究の全体計画	1
2. 創薬標的の同定と妥当性の検証	2
3. 開発候補物質の探索	3
3.1 低分子医薬品の場合	3
3.2 バイオ医薬品の場合	4
4. 開発候補化合物の原薬・製剤開発・非臨床試験における注意点	6
4.1 作用メカニズムの検証	7
4.2 原薬・製剤開発	8
4.3 非臨床試験	8
5. 治験と臨床研究	10
6. 知財関連	14
7. 企業との連携	16
8. 治験に関する助言と相談	17
(参考)	
・参考文献、リンク集、通知集	18
・用語説明	24

① 研究の全体計画

各論に入る前に、医薬品の製品化に向けた道筋の中で、まず、自分の研究が現在どこに位置しているのかを把握することが大切です。今後の研究の進捗の度合いにもよりますが、製品化に向けて、これからどのくらいの年数がかかるかを考えると良いでしょう。

医薬品の承認に向けた研究開発フロー



これら全ての過程を研究者（研究機関）が独力で実施することは実際には非常に困難です。自らの強み・弱み、出来ること・出来ないことを客観的に考え、研究者（研究機関）が自ら研究する範囲をあらかじめ考える必要があります。すなわち、ある部分では研究の委託を行い、ある段階以降では他の研究機関、製薬企業、医療機関などと協力して研究開発を行うなど、全体の構想を事前に策定して研究を進めることが重要です。また、他の研究機関や企業などと共同研究を行う際には、関係する特許の取得の有無、さらには取得した特許権の範囲も重要になってきますのでご留意下さい。

これらを踏まえて、次章以降をお読み下さい。

② 創薬標的の同定と妥当性の検証

基礎研究の成果として創薬標的になる可能性のある分子、物質又は新規情報を発見しました。実用化を目指してまず何を考慮すべきでしょうか。

Point まず、創薬標的の妥当性について検証してください。

- ・当該標的分子の阻害などにより治療に結びつく可能性が期待できますか？
培養細胞などを用いた *in vitro* 試験、及び siRNA やモデル動物（例：遺伝子ノックアウトマウス）を用いた *in vivo* 試験などにより、妥当性を検証できます。
- ・既存の創薬標的と比較し、優位性がありますか？
- ・創薬標的が既知の場合、それを制御する分子、あるいは制御分子の探索法などに新規性がありますか？

創薬に向けた研究開発の戦略上で考えるべきポイント

- その標的を用いてあなたが解決したいことは何か考えましょう。
 - －対象となる疾患は明確にイメージ出来ていますか。
 - －医療の現場にニーズがあることは確かですか。
- その標的は、あなたの目的を達成するのに適切か考えましょう。
 - －対象疾患の患者サンプル又は疾患動物モデルなどの研究から得られた標的ですか。
 - －*in vitro*（培養細胞など）や *in vivo*（モデル動物など）で適切かつ可能な方法（遺伝子のノックアウトや導入、siRNA、抗体など）で標的が妥当であることを確認して下さい。
 - －その標的に関する仮説はありますか。非臨床研究や臨床サンプルの研究などでその仮説をサポートするデータや情報はありますか。
 - －その標的に到達させるための患者への適切な投与方法・経路（経口、静注、皮下、皮内、経皮、経肺など）を考えましょう。
- 最終的にどのような治療薬（低分子化合物、抗体医薬、タンパク質製剤、核酸医薬など）にするか、具体的なイメージやプランを立てましょう。
 - －既存の治療法と比較して、製造に係るコストや有効性・安全性における優位性に留意して下さい。
 - －医薬品候補化合物について、*in vitro* での使用量と、モデル動物やヒトでの使用量には大きな差があります。供給体制について準備する必要があることに留意して下さい。
- 医療上の位置づけ（現在の医療をどのように変えられるか）や必要性について具体的な情報やデータをお持ちですか？
- その標的又は創薬の候補化合物について、特許取得は可能ですか？特許で十分に守られている必要があります。

③ 開発候補物質の探索

創薬標的がある疾患の病態に結びつくことが検証できました。治療薬の開発を目指すステップを考えましょう。

Point まず、創薬標的に作用する開発候補化合物として低分子化合物(3.1 参照)を探索するのか、抗体医薬品、核酸医薬品、タンパク質医薬品やペプチド医薬品といったバイオ医薬品(3.2 参照)を探索するのか決めましょう。

参照

「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて」の14 ページ「V. バイオ医薬品の品質管理、確認申請、安全性」

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

3.1 低分子医薬品の場合

低分子化合物では、通常は以下のステップを通り、まずヒット化合物を探索します。

- ① ヒット化合物^{*1}の探索
- ② リード化合物^{*2}の発見
- ③ リード最適化研究による開発候補化合物の創出 (Lead Optimization)

(※ 用語説明：P.24)

Q ヒット化合物の探索はどうするのでしょうか？

- ❖ ハイスループットスクリーニング (HTS) に適し、しかも創薬標的との相互作用を正しく測定できるスクリーニング系の構築が必要です。
- ❖ ヒット化合物 (または運がよければリード化合物) を得るには、主に以下の3つの方法があります。
 - (1) *in silico* のバーチャルスクリーニングにより化合物を絞り込む
 - (2) 化合物ライブラリーから HTS を利用して探索
 - (3) 天然物から HTS を利用して探索
- ❖ バーチャルスクリーニングの場合や市販の化合物ライブラリーを用いた場合、得られたヒット化合物はほとんどが既知化合物であるため、合成展開により新規物質を探索する必要があります。
- ❖ 化合物ライブラリーの入手先は、例えば理化学研究所、東京大学、市販、企業などが挙げられます。(第三者の化合物ライブラリーを使用する場合、提供機関からの使用許可が得られているか、特に企業ライブラリーの場合、契約に基づいているか、などを考慮する必要があります。)

Q ヒット化合物が複数得られたら、どれがリード化合物となりますか？

- ❖ ヒット化合物が得られても、それがそのまま、リード化合物となるとは限りません。活性の強度だけでなく、作用の選択性、ADME^{*3}、毒性、さらには特許性、構造変換の可能性なども考慮して、性質の良い“drug like”な化合物を選択します。ヒットからリードを目指す研究（Hit-to-lead）が必要な場合もあります。
- ❖ この段階から合成研究者（Medicinal Chemist）の参画が必要です。（※ 用語説明：P.24）

Q リード最適化研究で注意すべき点は何ですか？

- ❖ リード化合物を医薬品とするための改良点を見極め、リード化合物の構造変換とスクリーニングによりリード最適化研究を行い、開発候補品を目指します。
- ❖ リード最適化とは、活性、選択性、安全性、安定性、ADME など全ての性質をバランスよく保持する化合物を見出すことです。活性だけ強くしてもこの段階では単なる「生理活性物質」であって医薬品にはなりません。
- ❖ 活性評価だけでなく、予備的な安全性、ADME なども含めた高次評価に至るスクリーニング系を整備し、それぞれのクライテリアを設定します。またそのような研究チームの編成が必要です。
- ❖ リード化合物の探索及び最適化を行う合成研究者や、コンピュータケミストのチーム参画が重要です。
- ❖ 疾患モデル動物を用いて、有効性の評価を行う際、治験で想定するのと同じ投与経路で評価を行います。効果には用量依存性があることを確認し、最小有効量又は最小有効血中濃度を確かめます。
- ❖ 設定した開発候補品の到達目標は、既存の治療薬、治療法に対して明確な優位性がありますか？最適化が不十分だと、企業との研究協力の段階に到達しない可能性があります。
- ❖ 強力な特許となるように計画的に誘導体合成を行い、速やかに特許出願を行う必要があります。（あまり狭い範囲の特許では、他社に容易に模倣される危険性があります。）

3.2 バイオ医薬品の場合

バイオ医薬品は、生物の生命現象や生命機能を利用して生産する、又は原材料に生物起源のものを使用するという特徴があります。この中には、遺伝子組換え医薬品、細胞・組織加工医薬品や、遺伝子治療用医薬品などが含まれます。具体的には、タンパク質医薬品、ペプチド医薬品、抗体医薬品、核酸医薬品などがあります。なお、ペプチド医薬品、核酸医薬品は、有効成分の構造、製造方法、機能特性などにより、バイオ医薬品に分類されるものと、低分子医薬に分類されるものがありますので、開発にあたっては医薬品医療機器総合機構（PMDA）の薬事戦略相談を利用するなどして規制当局に相談されるのがよいでしょう。

ワクチンもバイオ医薬品に属します。大きく分けて、予防ワクチンと治療用ワクチンが

あります。ワクチンに用いる材料としては、細菌、ウイルス、タンパク質（菌毒素、抗原など）、プラスミド DNA、ペプチドなどが、また生産方法としては、細菌培養、感染動物（発育鶏卵、マウス）、感染培養細胞、微生物（大腸菌、酵母）、昆虫細胞などがあります。このように、ワクチンの種類、材料、製造方法は多岐にわたり、研究開発手法も様々ですので、ワクチンについても PMDA の薬事戦略相談を利用されることをお勧めします。

ここでは、ワクチンを除く一般的なバイオ医薬品について説明します。

Point バイオ医薬品の特徴は、生体内の生理活性物質そのものが医薬品になる場合があることです。例えば、ホルモンやサイトカインなどの生理活性物質、生体内酵素などの補充治療に使用される遺伝子組換え医薬品などがあります。それ以外のバイオ医薬品としては、標的抗原に作用する抗体医薬や、標的核酸の発現を制御する核酸医薬品などがあります。

Q 生理活性タンパク質やペプチドのバイオ医薬品の最適化はどうするのでしょうか？

- ❖ 新たに見出した生理活性タンパク質やペプチドはそれ自体が医薬品候補になることもありますが、さらなる改変・改良が必要な場合があります。ペプチド医薬品は化学合成が可能ですので、最適化にあたっては、高生物活性、高親和性、高特異性、さらには生体内でより安定なものを目指します。
- ❖ タンパク質やペプチドの血中安定性や臓器・組織指向性を高める目的で、アミノ酸置換や糖鎖付加・改変が行われます。また、抗原性の低減や DDS^{*4}の一環で化学修飾（PEG 修飾など）もよくみられます。
- ❖ 生産基材の選択も重要です。タンパク質やペプチドなどのような高分子の場合は、低分子化合物と異なり均一な構造体を得るための技術的なハードルが高く、恒常性のある品質管理が求められます。大腸菌、酵母などの微生物や、動物細胞を用いた培養生産においては、製造コスト、生産性、品質特性などを考慮する必要があります。

（※ 用語説明：P.24）

Q 抗体医薬、核酸医薬などの最適化はどうするのでしょうか？

- ❖ 抗体医薬品の場合、高生物活性、高親和性（結合定数の高いもの）、特異性の高いものを目指します。抗原性の問題からヒト化抗体や完全ヒト抗体が望まれます。一般に抗体医薬品は、投与量が多く、製造コストが高くなる傾向があることから、製品化を見据えてできる限り少量で有効なものを目指す必要があります。
- ❖ 核酸医薬品の場合、化学合成も可能であり、最適化にあたっては高生物活性、高親和性、高特異性さらには生体内でより安定なものを目指します。まず既存薬と比較した核酸医薬品の有効性・安全性などの優位性を示す必要があり、核酸の鎖長が長くなると、品質（純度）の低下や製造コストの上昇といった問題が生じる可能性があります。また、一般に生体内で分解しやすいため、核酸の修飾や DDS を工夫することも必要です。

④ 開発候補化合物の原薬・製剤開発・非臨床試験における注意点

探索研究で、設定目標をクリアした開発候補化合物を得ましたが、その後どのように研究開発を進めていけばよいでしょうか。

Point 探索研究の過程で研究成果の実用化に向けた目標を明確にしておきましょう。

- ・ 研究の成果を実用化するためには、ヒトを対象に有効性・安全性などを確認する試験を実施する必要があります。この試験は「治験」といわれ、薬事法で求められる様々なプロセスを経る必要があります。一方、治験と同様にヒトを対象に試験が行われるものの、主に研究目的で行われる試験があり、これは「臨床研究」と呼ばれます。(第5章参照 P10)。
- ・ 治験と臨床研究のどちらを選ぶかによって、非臨床試験の遵守すべき基準が異なります。治験のための非臨床試験は、薬事法で定められた GLP (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) を遵守して行う必要があります。
- ・ 医薬品の製品化・実用化を目指すならば、初めから薬事法に基づく治験を目指すべきであり、そのためにも薬事法に基づく非臨床試験を行う必要があることに留意して下さい。

Point 治験を目的とした非臨床試験に必要なデータや薬事規制などのポイントは以下のとおりです。

- ・ この段階では治験計画届(治験届)に必要なデータを揃えます。被験薬の大量合成法の検討(前臨床試験では kg オーダーの合成が必要です)、分析法の検討も必要となります。
- ・ これからは「研究」ではなく「開発研究」と捉えるべきで、薬事法や GCP (医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)などに定められた基準に基づく必要十分な試験データを、同時併行で過不足なく揃えることが必要です。そうでないと時間と研究資金と労力が無駄になり、結果として製品化に重大な障害が生じる可能性があります。
- ・ そのため、できるだけ創薬の開発研究の専門家のアドバイスを受けつつ研究を進めることが望まれます。
- ・ 上記を踏まえ治験薬概要書を治験届に添付することになります。治験薬概要書には、化合物(被験薬)の薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝の結果、物理的・化学的性質、製剤学的性質について記載します。治験薬概要書に記載する事項は、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容」(H9.3.13 中薬審第 40 号)に詳しく説明されています。

- ❖ 探索研究の間に、実用化に至る道筋を明確にして計画・準備しておきましょう。
- ❖ 見出した開発候補化合物は、既存治療法や承認されている医薬品に比べて臨床で明確な優位性を示すことが重要で、そのための研究計画を慎重に検討しましょう。
- ❖ 開発研究に時間がかかりすぎると特許の有効期間が短くなり、結果として企業が研究協力するインセンティブや可能性が低下します。

参照

- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（H9.3.27 厚生省令第 28 号、最終改正 H21.3.31 厚生労働省令第 68 号）
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>
- 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容（H9.3.13 中薬審第 40 号）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-8r.pdf>
- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について（H23.10.24 薬食審査発 1024 第 1 号）
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T111026I0030.pdf>
- 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 号）
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke/file/0815005tsuuchi.pdf>
- 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 号）
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke/file/0815001tsuuchi.pdf>
- 薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いの一部改正について（H23.10.31 薬食審査発 1031 第 9 号）
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke/file/1031-9tsuuchi.pdf>
- 医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH E6（R1）ガイドライン）
<http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>
- PMDA の「薬物の治験計画届出制度」
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke.html>

4.1 作用メカニズムの検証（必要に応じて実施）

- ❖ 開発候補化合物を用いて、詳細な薬理作用、作用メカニズムを検討します。作用メカニズムの解析には解剖学、遺伝学、細胞生理学、生化学、分子生物学的解析などの手法が用いられます。
- ❖ 現在、ヒトやマウスをはじめとするほとんどの実験動物のゲノムが解読され、そこに存在するすべての遺伝子を対象とすることが可能になったため、候補化合物が細胞に吸収されてから治療効果を発揮する過程に関係する多数の遺伝子を網羅的に探索し、予測することも行われています。
- ❖ 作用メカニズムを明らかにすることにより、将来、臨床における適正使用に有用な情報が得られ、副作用の予測などが可能になります。

4.2 原薬・製剤開発

Point 原薬・製剤開発で研究者が特に注意すべきポイントは以下のとおりです。

- ・開発候補化合物について、実験室レベルではなく産業化を前提とする工業的製造法の検討を行い、非臨床試験用の原薬を製造します。さらに剤型を決定して製剤化を検討します。治験においては、治験薬 GMP^{*5}に従って製造・管理された原薬・製剤が必要となることに注意が必要です。
- ・次に当初考案した工業的製造法について、反応時間や収率なども鑑みて産業化を見据えた製造方法の最適化を行い、非臨床試験及び治験で用いる原薬及び製剤を製造します。
- ・なお、製造法を変更した場合は、原薬に含まれる不純物プロファイルが変更前と比較して問題がないか確認する必要があります。従って、非臨床試験用の原薬と治験薬は、不純物プロファイルの変化を避けるために合成ルートは同一であることが望ましいと言えます。

参照

「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて」の 8 ページ「III. 製造方法、規格及び試験方法、安定性試験」

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

- ❖ 治験薬 GMP にのっとった原薬製造体制をとる必要があります。
- ❖ 製剤化に向けた対策（水溶性か難溶性か、剤型と投与方法の条件検討など）を考えましょう。
- ❖ 製剤化に詳しい研究グループや企業との共同研究の必要性を考えましょう。

(※ 用語説明：P.24)

参照

- 医薬品 GMP：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（H16.12.24 省令第 179 号）

<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000179.html>

- 治験薬 GMP：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）

<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T090707I0020.pdf>

- ICH ガイドラインの中の品質に関するガイドライン

<http://www.pmda.go.jp/ich/quality.htm>

4.3 非臨床試験

Point 非臨床試験は、薬理試験・薬物動態試験・安全性試験に大別でき、試験結果の資料を治験届や製造販売承認申請時に添付します。

- ・非臨床試験のうち、安全性に関わる試験、即ち、毒性試験と安全性薬理試験を含む非臨床安全性試験は、GLP^{*6}を遵守して実施する必要があります。予備的には non-GLP^{*7}で評価・検討することも可能です。

(※ 用語説明：P.24 と P.25)

- ・薬理試験及び薬物動態試験は、薬事法施行規則第43条「申請資料の信頼性の基準」に適合する必要があります（新医薬品適合性書面調査（品質・非臨床）チェックリスト参照）。学術誌に掲載されることと、薬事法上必要なこれら試験を実施することは別であることに留意して下さい。

❖ GLP を遵守して実施する試験について、有効性・安全性を評価するグループとの共同研究や外部委託などの必要な対応はとれますか？

参照

- 「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一部を改正する省令」（H20.6.13 厚生労働省令第 114 号）
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_2/file/glp114.pdf
- 「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一部を改正する省令の施行について」（H20.6.13 薬食発第 0613007 号、薬食発第 0613009 号）
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_2/file/0613009.pdf
- ICH ガイドラインの中の非臨床に関するガイドライン
<http://www.pmda.go.jp/ich/safety.htm>
- 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について（H22.2.19 薬食審査発 0219 第 4 号）
http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf
- PMDA 薬事戦略相談
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html>

参照

- 「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて」の 11 ページ「IV. 非臨床試験」
<http://www.nibio.go.jp/guide/index.htm>

⑤ 治験と臨床研究

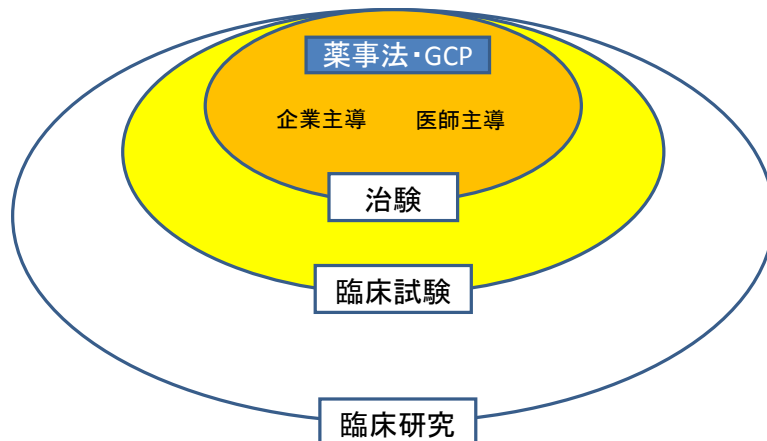
ヒト及びヒト試料を対象にした研究には下の図に示すように三つの概念があります。最も広い概念は「臨床研究」とよばれ、このうちヒトを対象に行われる介入試験は「臨床試験」(*注)とよばれます。この「臨床試験」の中で、医薬品や医療機器の製品化、すなわち製造販売承認を得ることを目的として薬事法に基づいて行われるものは「治験」とよばれ、薬事法で定められた各種ガイドラインなどに基づいて実施された試験成績を厚生労働大臣に提出する必要があります。

本パンフレットでは、製品化を目的として薬事法に基づいて行われる「治験」を重視する観点から、「治験」と「治験」以外の概念に分けて説明をします。そして、以降の記述では「治験」以外の概念を「臨床研究」と呼ぶこととします。

なお、「臨床研究」は、薬事法には基づかないものの、「臨床研究に関する倫理指針」などのガイドラインに基づいて行われるヒトを対象とした研究で、新たな手術手技、検査法、既承認薬などを組み合わせた新しい治療法や予防法の開発などを目指した医学研究を指します。治験に先立って実施される場合もあります。

製品化、実用化には「臨床研究」ではなく、薬事法に基づく「治験」が必須です。「臨床研究」を実施する場合には、そのプロトコルや手法などが、「治験」のデータとして将来活用されるよう見据えて準備することが望ましいと言えます。

治験と臨床研究の概念図



(*注)「臨床試験」には、新薬の開発を目的とする「治験」以外に、新薬の開発を目的としない試験、例えば、患者や健康なヒトを対象として治療を兼ねて行われるもの、薬の効果の追跡調査を行うもの、既存の薬の別の効能を調査・確認するものなどが含まれます。

Point 「治験」には、製造・販売を予定する企業が行う治験のほかに、医師自らが実施する「医師主導治験」があります。「医師主導治験」も、企業の行う「治験」と同様に、前臨床安全性試験はGLP、治験薬製造は治験薬GMP、治験実施はGCP^{*8}を遵守することが必要です。

(※ 用語説明：P.25)

- ・ 開発企業との具体的な協力体制について検討しましょう。
- ・ 患者数が少ない疾患に対する治療薬（オーファン・ドラッグなど）の研究開発については randomized control study が困難なので、治験デザインについて検討する必要があります。
- ・ ヒトに対する薬物のデータを早く得て開発の効率を高めるために早期探索的臨床試験が検討されており、「医薬品の臨床試験及び製造承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（H22.2.19 薬食審査発 0219 第 4 号）によりその指針が示されています。

参照

「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて」の 19 ページ「Ⅵ．臨床試験」

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

参照

- 厚生労働省ホームページ：「治験」ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（H9.3.27 厚生省令第 28 号、最終改正 H21.3.31 厚生労働省令第 68 号）
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>
- 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容（H9.3.13 中薬審第 40 号）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-8r.pdf>
- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について（H23.10.24 薬食審査発 1024 第 1 号）
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T111026I0030.pdf>
- 「治験薬」の製造に関しては、「治験薬 GMP（治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準）」（H20.7.9 薬食発第 0709002 号）
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T090707I0020.pdf>
- ICH ガイドラインの中の臨床に関するガイドライン
<http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>

Point 臨床研究を経て治験を目指す場合の留意点について

- ・「臨床研究」は、薬事法の規制を受けず、得られた結果は医薬品の承認申請用のデータとは認められないため、製品化に必要な承認申請を行うためには治験データを再度取り直す必要が生じてきます。
- ・このような場合、出願している特許の存続期間が短くなり研究協力先の企業のインセンティブが減少することや、他の企業や研究機関に類似の医薬品を先に開発されてしまうなどのリスクが生じてきます。
- ・そのため、製品化を目指すのであれば、企業による「治験」か「医師主導治験」を初めから行うことが望ましいことに留意して下さい。
- ・臨床研究の実用化に向けては、医療行為として「高度医療」に認められる可能性がありますが、実施機関が限られ、そのまま日本の医療機関全体で利用できるものではないことに注意が必要です。
- ・「臨床研究」を実施する際には、「臨床研究に関する倫理指針」や、その他の医学研究に関わる法令・指針を遵守する必要があります。
- ・倫理審査委員会、インフォームド・コンセント、ヒト試料採取・保存などについて、遵守すべき法令や指針を確認しましょう。

参照

- 高度医療評価制度

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>

- 厚生労働省ホームページ：医学研究に関する指針一覧

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

Q 治験や臨床研究を行うための研究費が不足している場合、どうすればよいですか？

- ❖ 企業の研究協力などが得られず、自ら治験を行うことが困難な場合、公的な研究資金を活用して治験や臨床研究を実施する可能性が考えられます。具体的には、厚生労働省、文部科学省や各省庁所管の独立行政法人で実施している各種研究支援事業への公募が挙げられます。年ごとに競争的資金などの公募状況が異なりますので、これらのホームページを随時にチェックすることが重要です（巻末のリンク集 P.22 を参照）。

TGN1412事件

抗体医薬などの先端技術を用いた治療薬は欧米や日本含め世界で承認され、医療の現場で用いられています。このパンフレットをお読みの研究者の皆様の中には、そのような先端技術を用いて治験を行うことを考えている方々もいらっしゃるかと思います。その際、被験者の安全性について、是非とも、ご留意の程お願いいたします。ここでは、過去に抗体医薬を用いた治験で被験者に重篤な副作用が生じた事例をお示します。

英国で2006年に白血病やリウマチなど自己免疫疾患の治療を目的として、抗CD28抗体を用いた第I相の治験（TGN1412）が行われました。この治験薬を投与（静注）された6人の健常な治験者全員に投与直後にサイトカインストームによる全身性の重篤な副作用（多臓器不全など）が発生し、集中治療室での治療が必要になりました。患者はその後全員退院することができましたが、うち1名は壊死により手指の一部を切断することになりました。

英国医薬品庁（MHRA）は報告を受けて直ちに治験の中止の指示を行うとともに、独立した専門家による検証委員会を立ちあげ、治験薬（GMP）や治験実施手順（GCP）などの観点から調査を行い、最終的な調査結果を以下のサイトに掲載（英語）しています。

http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_073165.pdf

ヒトに新薬（候補物質）を投与する際、被験者の安全性の確保について、細心の注意をお願いいたします。

⑥ 知財関連

知財関連では何に注意すればよいでしょうか。

Point 特許出願の際には以下の点について考えておきましょう。

- ・ 特許出願を行うことは、第三者による発明の実施を制限できる権利（排他的独占権＝特許権）を取得する最初の一步に過ぎません。当然ながら特許を出願するだけでは権利は取得できません。
- ・ 特許権は実用化により活用されてはじめて意味のあるものとなります。特許出願は、出願後1年半で原則公開されます。公開されればその技術に対して第三者は権利を取得できませんが、このような防御策であれば特許出願でなくても論文や公開技報による公表で十分に対応できます。逆に、不用意に特許出願することで第三者に公開特許公報を閲覧され、技術を迂回されて実施されることがあるので注意が必要です。
- ・ まず、技術を戦略的に管理するために、① 特許出願を行うべきか、② ノウハウとして秘匿すべきか（この場合、先使用权による通常実施権の確保が必要）、③ すみやかに公開して第三者による権利取得を防ぐか、などについて、データを揃えて所属研究機関の知財部門（例：TLO）などの知財の専門家に相談することが望ましいといえます。
- ・ その上で、特許出願を行うという選択をした場合には、先行技術調査を行いその発明の特許要件 — 特に、新規性（新しいか）、進歩性（容易に思いつかないか） — について検討することが必要です。先行技術調査はその発明の技術分野の専門家である研究者自身でも行うことが必要です。
- ・ 物質特許、用途特許、製法特許、製剤特許などの発明内容を確認し、第三者に容易には真似されないという程度ではなく、第三者にその特許内容を迂回されないように、知財の専門家と協力しながら考え得る限り広く包括的な権利を取得することを見越して実用化を意識した研究を進めることが必要です。
- ・ 特許出願の前に論文や学会で発表すると、その発表は原則公知事実となり、その後の特許出願に対する先行技術となって新規性を喪失します。特許出願前に論文発表してしまった場合でも、新規性喪失の例外規定（平成23年に改正）に基づいて、発表から6カ月以内に必要とされる手続を行えば特許を受けることができる可能性があります。しかし、原則は発表前に出願しておくべきであることに注意して下さい。

参照

- 学校・大学向け支援情報
http://www.jpo.go.jp/index/daigaku_shien.html
- 『研究成果を特許出願するために』について
http://www.jpo.go.jp/cgi/link.cgi?url=/shiryou/s_sonota/pamphlet_re_ap.htm
- 特許戦略ポータルサイト～企業・大学・研究機関の知財戦略策定には必見！～
http://www.jpo.go.jp/cgi/link.cgi?url=/sesaku/tokkyosenryaku_01.htm
- 先使用権制度ガイドライン(事例集)「先使用権制度の円滑な活用に向けて－戦略的なノウハウ管理のために－」について
http://www.jpo.go.jp/cgi/link.cgi?url=/shiryou/s_sonota/senshiyouken.htm
- 発明の新規性喪失の例外規定の適用を受けるための手続について
http://www.jpo.go.jp/cgi/link.cgi?url=/shiryou/kijun/kijun2/hatumei_reigai.htm

Point 特許関連で注意すべき点は以下のとおりです。

- ・ 特許は出願準備中（出願予定日はいつか）、出願中、審査請求中、取得済のどの段階にありますか？また、審査請求後であれば審査状況、その出願が国際出願（PCT 出願）であれば国際段階での特許性の評価についても把握・確認をすることが必要です。
- ・ 自身の研究成果が第三者の特許（出願中、審査中のものを含む）に抵触するおそれがある場合には、その第三者の特許が置かれている状況（出願したばかりか、審査中か、取得済か）について、把握・確認をすることも必要です。なお、第三者の特許の評価に際し、外国（例えば、米国や欧州）で特許権を取得してもその権利は日本には及ばない、すなわち特許権の及ぶ範囲は各国独立であるという点にも留意してください。
- ・ 審査請求期間は特許出願から3年です。この間に真に権利を取得すべきか否かの判断が要求されます。ただし、出願後1年半後に公開特許公報として原則公開されるので、公開されれば第三者は閲覧可能です。不用意に公開すると、第三者による改良発明が出願されたり、第三者に特許内容が迂回されて実施されたりする危険性があります。
- ・ 基本特許の満了時期を考えて開発の時間的猶予はありますか？特許の満了時期については、医薬品の場合、「特許の成立日」、「治験届の提出日」の遅い方から「承認日」までの期間について、5年を限度として、出願により特許権の存続期間の延長登録ができる場合があります。

参照

「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて」の10 ページのコラム「実用化に向けて研究者が知っておくべきこととは？」
<http://www.nibio.go.jp/guide/index.htm>

7 企業との連携

製品化・実用化に向けては、ほとんどのケースで企業との連携が必要です。開発当初より企業が参画していない場合、どの段階から参画を求めるのか長期的な計画・検討が必要です。

- ❖ 途中から企業の参画を求める場合、大学など研究機関の知財部などを通じた連携のための活動（ライセンスアウトを含む）が重要です。
- ❖ 共同研究に際しては、役割分担、知財権の扱い、成果の帰属などについて明確にした上で、契約の締結が求められるので注意が必要です。
- ❖ 複数社と共同研究する場合は、特に権利関係を明確にする必要があります。
- ❖ アカデミアの成果が企業に承継されない主な理由として、次のような理由が考えられますので、十分考慮する必要があります。
 - (1) 研究内容が企業のニーズに合っていない。
 【例】医薬品（候補物質）の製造が高価になりすぎて商業ベースにのせるのが難しい、その企業の得意分野ではない、など
 - (2) 関連特許の確保状況が不十分である。
 【例】市販の化合物ライブラリーからスクリーニングされた医薬品候補化合物をそのまま用いているため物質特許が取れていない、特許を出願しただけで成立（取得）していない、国際出願（PCT 出願）がなされていない、など
 - (3) 研究開発データの信頼性の保証が不十分である。
 【例】有効性・安全性の検証（類薬に対する客観的な優位性の証明）が不十分、臨床研究としてのデータのため薬事法で求めているデータの要件を満たしていない、など

参照

「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて」の13 ページのコラム「産学連携においてトラブルになりやすい点」

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

⑧ 治験に関する助言と相談

- ❖ 国内治験や承認申請に必要な資料などについて、(独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA) において平成 23 年 (2011 年) 7 月から開始された薬事戦略相談事業がありますので、積極的に活用されてはいかがでしょうか。
- ❖ 臨床研究情報センター (TRI) でも、治験、臨床研究の相談を受け付けています。(厚生労働科学研究・医療技術実用化総合事業)

参照

- PMDA薬事戦略相談事業

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html>

- 臨床研究情報センター (TRI)

<http://www.tri-kobe.org/>

参照

「医薬品・バイオ研究の実用化に向けて」の 22 ページ「Ⅷ. その他」

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

< 参考文献 >

- Ashley, J.S. et al. The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines. *The New England Journal of Medicine*, 364 (6) , 535-41 (2011)
- メディシナルケミストリー用語解説 260、日本薬学会編集、じほう (2007)
- 創薬化学、長野哲雄・原博・夏莉英昭編、東京化学同人 (2004)
- NEW 医薬品化学、廣川書店 (2008)
- 医薬品製造販売指針 2010、一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会編、じほう (2010)
- 臨床試験のABC、日本医師会編、日本医師会 (2006)
- 医薬品評価概説－有用な医薬品開発のための－、内山充・豊島聰監修、小野俊介・宇山佳明編、東京化学同人 (2009)
- 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－、医薬基盤研究所 (2009)
<http://www.nibio.go.jp/guide/index.htm>

< リンク集 >

- 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
 - ・ 薬事戦略相談
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/yakujisenryaku.html>
 - ・ 医薬品の相談業務についての対面助言（治験相談・簡易相談）、事前面談等
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/iyakuhintaimen.html>
 - ・ 治験のページ
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren.html>
 - ・ 治験計画届出制度
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke.html>
 - ・ 新医薬品適合性書面調査（品質・非臨床）チェックリスト
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_6/file/02newgcp_hin.pdf
 - ・ ICHガイドライン
全体：http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
 - ➡ 品質に関するガイドライン：<http://www.pmda.go.jp/ich/quality.htm>
 - ➡ 非臨床に関するガイドライン：<http://www.pmda.go.jp/ich/safety.htm>
 - ➡ 臨床に関するガイドライン：<http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>
 - ➡ 上記の複数領域にかかわるガイドライン：<http://www.pmda.go.jp/ich/m4.htm>

○ 臨床研究情報センター（TRI）（<http://www.tri-kobe.org/>）

- ・ 研究相談： <http://www.tri-kobe.org/support/consultation.html>
- ・ 臨床試験・研究の募集： <http://www.tri-kobe.org/support/invitation.html>

○ 厚生労働省

- ・ 医学研究に関する指針一覧

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

- ➡ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ➡ 疫学研究に関する倫理指針
- ➡ 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- ➡ 臨床研究に関する倫理指針
- ➡ 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方
- ➡ ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
- ➡ 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針
- ➡ ヒト受精杯の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針

- ・ 「治験」ホームページ

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>

- ・ 高度医療評価制度

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>

- ・ 臨床評価に関する共通ガイドライン

- ➡ 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について
(H5.12.2 薬新薬第 104 号)

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e7_93_12_2.pdf

- ➡ 「新医薬品の承認に必要な容量－反応関係の検討のための指針」について
(H6.7.25 薬審第 494 号)

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e4_94_7_25.htm

- ➡ 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について (H7.5.24 薬審第 592 号)

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e1_95_5_24.pdf

- ➡ 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて (H8.5.1 薬審第 335 号)

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e3_96_5_1.pdf

- ➡ 臨床試験の一般指針 (H10.4.21 医薬審第 380 号)

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8_98_4_21.pdf

- ➡ 医薬品の臨床薬物動態試験について (H13.6.1 医薬審発第 796 号)

http://www.tri-kobe.org/references/pdf_index/r_20.pdf

- ➡ 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて (H10.8.11 医薬発第 739 号)、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について (H10.8.11 医薬審第 672 号)、及び Q&A (H16.2.25、H18.10.5 事務連絡)
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5_98_8_11.pdf
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5q&a_04_2_25.pdf
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5q&a2_06_10_5.pdf
- ➡ 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施のための実施についてのガイダンス」について (H22.2.19 薬食審査発 0219 第 4 号)
http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf
- ➡ 「臨床試験のための統計的原則」について (H10.11.30 医薬審第 1047 号)
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e9_98_11_30.pdf
- ➡ 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて (H12.12.15 医薬審第 1334 号)
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15.pdf
- ➡ 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について (H13.2.27 医薬審発第 136 号)
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e10_01_2_27.pdf
- ➡ 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 薬食審査発第 0603001 号)
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/080705.pdf>
- ➡ 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について (H21.10.23 薬食審査発 1023 第 1 号)
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e14_09_10_23.pdf
- ・ 薬効群別臨床評価に関するガイドライン
 - ➡ 経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン (S62.4.21 薬審一第 10 号)
 - ➡ 脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン (S62.10.31 薬審一第 22 号)
 - ➡ 抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン (S63.1.5 薬審一第 1 号)
 - ➡ 抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン (S63.3.16 薬審一第 7 号)
 - ➡ 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン (S63.7.18 薬審一第 18 号)
 - ➡ 抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン (S63.10.19 薬審一第 84 号)
 - ➡ 降圧薬の臨床評価に関する原則について (H14.1.28 医薬審発第 0128001 号)
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e12a_02_1_28.pdf
 - ➡ 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 薬食審査発第 1101001 号)
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/171101-b.pdf>
 - ➡ 「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について (H10.8.25 医薬審第 743 号)
<http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/1998/980825/980825.pdf>

- ➡ 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン（H11.4.15 医薬審第 742 号）
- ➡ 抗不整脈薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて（H16.3.25 薬食審査発第 0325035 号）
- ➡ 抗狭心症薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて（H16.5.12 薬食審査発第 0512001 号）
- ➡ 「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（H18.2.17 薬食審査発第 0217001 号）
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/180217-o.pdf>
- ➡ 「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」について（H18.6.28 薬食審査発 0628 第 1 号）
- ➡ 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について（H22.5.27 薬食審査発 0527 第 1 号）
http://www.nibio.go.jp/news/data/100601_2.pdf
- ➡ 「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（H22.5.27 薬食審査発第 0527 第 5 号）
http://www.nibio.go.jp/news/data/100601_1.pdf
- ➡ 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（H22.7.9 薬食審査発 0709 第 1 号）
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T100712I0010.pdf>
- ➡ 「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（H23.9.30 薬食審査発 0930 第 1 号）及び Q&A について（H23.9.30 事務連絡）
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T111004I0040.pdf>
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T111004I0050.pdf>
- ・ その他臨床評価関連ガイドライン
 - ➡ 徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評価に関するガイドライン（S63.3.11 薬審 1 第 5 号）
<http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide/CR-j.pdf>
 - ➡ 悪性腫瘍に対する免疫療法剤の評価法に関する研究（医薬品研究 11（4）、964-968（1980））
 - ➡ 血液製剤特に血漿分画製剤の評価法に関する研究（医薬品研究 15（2）、317-331（1984））
 - ➡ インターフェロン製剤総合的評価に関する研究（医薬品研究 15（6）、1091-1094（1984））
 - ➡ 鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン（医薬品研究 16（3）、544-553（1985））
- 国立医薬品食品衛生研究所
 - ・ 遺伝子治療薬及び細胞治療薬関連ガイドライン一覧
<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/guidline/indexg-j.html>
 - ・ バイオ医薬品に関連するガイドライン・指針等リスト
<http://www.nihs.go.jp/dbcb/guidelines.html>

○ 特許の新規性喪失の例外

- ・ 特許法第 30 条（新規性喪失の例外）の適用について

http://www.jpo.go.jp/torikumi/30jyou/30jyou2/30jyou_list.htm

○ 化合物ライブラリーの入手先の例（参考例として）

- ・ 理化学研究所 天然化合物バンク (<http://npd.riken.jp/npd/>)
- ・ 東京大学 創薬オープンイノベーションセンター (<http://www.ocdd.u-tokyo.ac.jp/>)
- ・ その他市販されている物や、企業で提供されている化合物ライブラリーなどがあります。

○ 公的研究費助成機関（参考例として）

- ・ 厚生労働省：研究事業 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkyuu/jigyoku/index.html>)
- ・ (独) 医薬基盤研究所 (NIBIO) (<http://www.nibio.go.jp/index.html>)
- ・ 文部科学省：研究費、研究開発評価 (http://www.mext.go.jp/a_menu/02_d.htm)
- ・ (独) 科学技術振興機構 (JST) (<http://www.jst.go.jp/>)
- ・ (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) (<http://www.nedo.go.jp/>)

○ その他参考情報

- ・ 米国 NIH による世界の治験情報：ClinicalTrials.gov

<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- ・ TGN1412 事件

http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_073165.pdf

< 通知集 >

GLP 関連

- 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一部を改正する省令
(H20.6.13 厚生労働省令第 114 号)
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_2/file/glp114.pdf
- 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一部を改正する省令の施行について (H20.6.13 薬食発第 0613007 号、薬食発第 0613009 号)
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline/shinrai/shinrai_2/file/0613009.pdf
- 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について (H22.2.19 薬食審査発 0219 第 4 号)
http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf

GMP、治験薬 GMP 関連

- 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
(H16.12.24 厚生労働省令第 179 号)
<http://law.e-gov.go.jp/htldata/H16/H16F19001000179.html>
- 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)
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T090707I0020.pdf>

治験、治験届、GCP 関連

- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
(H9.3.27 厚生省令第 28 号、最終改正 H21.3.31 厚生労働省令第 68 号)
<http://law.e-gov.go.jp/htldata/H09/H09F03601000028.html>
- 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の内容 (H9.3.13 中薬審第 40 号)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-8r.pdf>
- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について (H23.10.24 薬食審査発 1024 第 1 号)
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T111026I0030.pdf>
- 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 号)
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke/file/0815005tsuuchi.pdf>
- 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 号)
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke/file/0815001tsuuchi.pdf>
- 薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いの一部改正について (H23.10.31 薬食審査発 1031 第 9 号)
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/chikenkanren/chikentodoke/file/1031-9tsuuchi.pdf>

< 用語説明 >

※1 ヒット化合物

創薬標的に対する化合物スクリーニングにより、ある設定基準以上の活性を示す（ヒットした）化合物。通常は化合物ライブラリーに対して、ハイスループットスクリーニング（HTS）を行い探索する。基準とする活性は、リード化合物に比べて低く、通常 μM から mM までのことが多い。

※2 リード化合物

創薬標的に対する活性と薬理作用を示す“drug like”な化合物で、さらなる最適化（Lead Optimization）の出発点となりうる化合物。ヒット化合物より活性が高いだけでなく（通常数十 μM 以下）、作用の選択性、ADME、毒性、さらには特許性、構造変換の可能性なども考慮して選択する。

※3 ADME

薬物が生体に投与された後の体内動態、即ち、吸収（Absorption）、分布（Distribution）、代謝（Metabolism）、排泄（Excretion）のこと。

※4 DDS

Drug Delivery System（薬物送達システム）の略。薬物の作用をよりよく発揮させるために、薬物の吸収、放出、分布過程を制御して、必要な量の薬剤を、必要なときに、必要な部位で作用させるための技術の総称。

※5 GMP

- ・ Good Manufacturing Practice の略で、日本語では「製造管理、品質管理等に関する基準」と訳されます。医薬品に関する製造と品質を担保するための基準で、ハード面（製造設備）とソフト面（品質管理・製造管理）について、事業者が遵守しなければならないことを定めています。
- ・ GMPには2種類あり、承認を受けた医薬品に適用される「医薬品GMP」と、治験薬に対して適用される「治験薬GMP」が定められています。治験薬GMPは、治験薬の品質を保証して被験者を保護することを目的とし、小規模ロットの製造に対応しています。なお、承認を受けた医薬品に適用される「医薬品GMP」に関しては、GLPの場合と同様に製造販売業者において、PMDAによるGMP適合性調査を受けなければなりません。

※6 GLP

- ・ Good Laboratory Practice の略で、日本語では「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」。非臨床安全性試験を適切に実施してデータの信頼性を確保するための基準です。

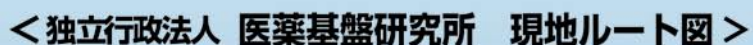
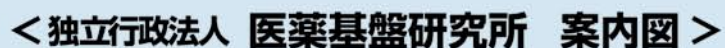
- ・ 日本では医薬品GLP省令と医療機器GLP省令など、米国ではFDA GLP、OECD加盟国ではOECD GLPが、ほぼ同等の内容で定められています。GLP適合試験施設で行われたGLP試験データは、主だった海外の国々の申請データとして使うことができます。
- ・ GLPは、試験施設と機器（試資料保管庫、機器の保守管理など）に関する規定を定めたハード面と、試験（試験計画書、SOP、被験物質の取り扱い、報告と保存など）、職員と組織（運営管理者、試験責任者、信頼性保証部門など）についての規定を定めたソフト面から構成される基準です。
- ・ GLP試験を行う試験機関は、日本ではPMDAが実施するGLP適合性調査を受けて、パスしなければなりません。従って、大学の研究者は、GLP適合試験機関であるCROに依頼するか、共同研究の場合には製薬企業の研究所に頼む必要があります。

※ 7 non-GLP

- ・ GLP試験の目的の1つは、毒性量と無毒性量を求めることです。その際、できれば同じ施設で予めGLP試験の予備試験（non-GLP試験）を行い、用量設定をしたほうが効率的な場合があります。予備試験がないと投与量の設定が不適切なため、無毒性量が取れない、逆に毒性量が決まらないことがありますし、無毒性量を低く見積もるかもしれません。開発候補化合物が複数ある場合、non-GLP試験を適切に実施することで化合物選択の判断材料にできます。なお、GLP試験は、non-GLP試験に比べて費用がかかります。
- ・ non-GLP試験にはGLPが適用されないので、試験計画の変更が容易ですし、その結果を、承認申請などの添付書類として提出する必要はありません。
- ・ 一連のGLP試験を、費用と効率を考えてどう実施するかは経験やノウハウが必要です。開発候補化合物を見出して薬理試験、製造法の見通しを付けた時点で、新設されたPMDAの薬事戦略相談に相談するか、あるいは開発研究の経験者のアドバイスを受けることを勧めます。

※ 8 GCP

- ・ Good Clinical Practice、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」の略で、薬事法に基づく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であり、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において日米EU間で国際的な合意がなされたことを踏まえ、平成9年4月から施行されています。
- ・ その後、平成15年7月から改正GCPが施行され、製薬企業が行う治験に加え、医師・歯科医師又は医療機関による治験（いわゆる「医師主導の治験」）の実施が可能になり、その結果を承認申請のデータとして使用することが出来るようになりました（医療機器は平成17年改正から）。また、治験を目的として、医師・歯科医師が外部に未承認の薬物などの製造委託を行ったり、企業が医師・歯科医師に対し未承認の薬物を提供したりすることが可能になりました。
- ・ 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き継ぐことができるようになりました。



- 【電車】 北大阪急行「千里中央」駅下車
大阪モノレール「彩都西」行き乗車（所要時間 19 分）
終点「彩都西」下車 徒歩 10 分
- 【タクシー】 「千里中央」駅から約 20 分、「北千里」駅から約 15 分
- 【車】 名神高速道路 茨木インターから約 15 分
吹田インターから約 15 分