

バイオテクノロジー応用医薬品の有害性調査について

1 規制改革ホットラインへの提案

平成 29 年 3 月、内閣府の規制改革ホットラインに対して、提案主体である内外の製薬業界 3 団体から、新規化学物質の有害性調査の具体的な方法等に関する Q & A について（平成 26 年 3 月 17 日付け基安化発 0317 第 1 号）の見直しを提案事項として、新規化学物質の製造又は輸入の届出において、バイオテクノロジー応用医薬品（以下「バイオ医薬品」という。）については、変異原性試験又はがん原性試験に代わり、医薬品審査等における独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の審査報告書等を認めるべき旨の提案があった。

[提案主体]

- ・ 欧州製薬団体連合会技術委員会非臨床部会
- ・ 米国研究製薬工業協会技術委員会薬事部会
- ・ 日本製薬工業協会基礎研究部会

2 提案主体からの意見聴取、制度の枠組み・基本的な考え方の整理

厚生労働省では、平成 29 年 8 月～平成 30 年 1 月の間、6 回にわたり提案主体から意見聴取し、制度の枠組み・基本的な考え方を整理。

(1) 提案主体の意見

ア バイオ医薬品の多くは変異原性試験が不適切

- ・ バイオ医薬品の多くは、生体内にあるタンパク質又はペプチドにより構成される高分子化合物であり、生物の遺伝子に直接作用しないこと。このため、生物の遺伝子に作用して、化学反応を起こしたり、その分子構造の一部を変えたりする性質（変異原性）を調べる変異原性試験は、不適切。

イ 発がん性が明らかであるのに、変異原性試験の実施を求めることは不合理

- ・ バイオ医薬品のうち抗がん剤には、慢性毒性試験の結果、発がん性が明らかであるものがある。発がん性が明らかであるのに、陰性結果がでる変異原性試験の実施を求めることは、不合理。

ウ 変異原性試験又はがん原性試験に代わり、PMDA の審査報告書等を認めるべき

- ・ 医薬品規制調和国際会議（ICH）の ICH S6（R1）ガイドライン（バイオ医薬品の非臨床安全性評価）では、変異原性試験を含む遺伝毒性試験は不要。
- ・ 欧米各国では、医薬品の審査以外に規制はない。労働安全衛生法が求める変異原性試験で、欧米各国における医薬品の審査が中断。

(2) 制度の枠組み

ア 有害性の調査

- ・ 変異原性試験、化学物質のがん原性に関し変異原性試験と同等以上の知見を得ることができる試験又はがん原性試験のうちいずれかの試験を行うこと（労働安全衛生規則第 34 条の 3 第 1 項第 1 号）
- ・ 厚生労働大臣の定める基準（昭和 63 年労働省告示第 77 号）に従って有害性の調査を行うこと（法第 57 条の 4 本文）
 - 変異原性試験による調査基準を規定。
 - 第 1 条第 2 項で、変異原性試験以外の試験による調査の基準については、厚生労働省労働基準局長が定めることを規定。
 - 厚生労働省労働基準局長は、変異原性試験以外の試験による調査の基準として、がん原性試験による調査の基準を定めていること（H9.3.11 基発第 144 号）。

- ⇒① 現行制度では試験及びその調査の基準を定めることが必要であり、提案主体の「PMDAの審査報告書等を認めるべき」との意見（上記（1）ウ）への対応は困難。
- ② バイオ医薬品のうち、生物の遺伝子に直接作用しないもの（変異原性試験では、がん原性の疑いをスクリーニングできないおそれのあるもの）に限定できないか。
- ③ バイオ医薬品について、変異原性試験と同等以上の知見を得ることができると試験及びその調査の基準を定めることが可能か。

（注）第1回WG資料3-1では、この後に対応案等が記載されているが、以下の第2回WG資料2-1と類似の内容のため省略

バイオテクノロジー応用医薬品の有害性調査について

(H30. 2. 21 第 1 回発がん性評価WG 承認)

1 趣旨目的

バイオテクノロジー応用医薬品（以下「バイオ医薬品」という。）の多くは、タンパク質又はペプチドにより構成される高分子化合物であり、生物の遺伝子に直接作用しない可能性が高いことから、生物の遺伝子に作用して、化学反応を起こしたり、その分子構造の一部を変えたりする性質（変異原性）を調べる変異原性試験では、がん原性の疑いをスクリーニングできないおそれがある。

このため、バイオ医薬品のうち一定の要件を満たすものは、変異原性試験以外の試験による調査の基準として、OECD テストガイドラインによる標準的試験法を定める。

2 対応

(1) 骨子

厚生労働大臣の定める基準（昭和 63 年労働省告示第 77 号）第 1 条第 2 項の規定に基づき、厚生労働省労働基準局長通達において、バイオ医薬品のうち一定の要件を満たすものを対象に、変異原性試験以外の試験による調査の基準として、対象となる OECD テストガイドラインによる標準的試験法を定めること。

なお、厚生労働省労働基準局長通達を踏まえて、新規化学物質の有害性調査の具体的な方法等に関する Q & A について（平成 26 年 3 月 17 日付け基安化発 0317 第 1 号）を見直すこと。

(2) 内容

ア 対象となるバイオ医薬品

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条の 2 第 1 項の規定に基づく医薬品審査等において、申請者が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に承認申請したバイオ医薬品のうち、次に掲げる要件を満たすものとする。

① 適用範囲

- ・ サイトカイン、プラスミノゲンアクチベーター、ペプチドホルモン、組換え血漿因子、酵素、受容体又はモノクローナル抗体。

② 分子量

- ・ 数平均分子量は、2,000 以上。

③ 構造

- ・ 構造は、ヒトに本来あるタンパク質又はペプチドのほか、ヒト化抗体又はヒト抗体により構成されるもの。

イ 変異原性試験以外の試験による調査の基準

変異原性試験以外の試験による調査の基準は、平成 9 年 3 月 11 日付け基発第 144 号「がん原性試験による調査の基準について」において定めたがん原性試験による調査の基準によるほか、次に掲げるいずれかの OECD テストガイドラインを調査の基準とすること。

- ① TG408：げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験
- ② TG409：非げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験
- ③ TG452：慢性毒性試験
- ④ TG453：慢性毒性／がん原性併合試験

ウ 学識経験者からの意見聴取等

【資料 2-2 バイオテクノロジー応用医薬品に係る有害性調査結果の判断について(案)】
バイオテクノロジー応用医薬品に係る有害性調査結果の判断について (案)

1 試験結果の評価方法

バイオテクノロジー応用医薬品（以下「バイオ医薬品」という。）に係る有害性調査の評価については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条の 2 第 1 項の規定に基づく医薬品等審査において、申請者が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA:Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）に提出した承認申請添付資料中の OECD テストガイドラインの標準的試験法（※）に基づく試験結果（以下「試験結果」という。）に加えて、申請者が当該資料に基づいて作成したがん原性評価文書（以下「がん原性評価文書」という。）をもって試験結果の評価を行う。

<※：該当する OECD テストガイドライン>

- ① TG408：げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験
- ② TG409：非げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験
- ③ TG452：慢性毒性試験
- ④ TG453：慢性毒性／がん原性併合試験

2 有害性調査結果の判断

バイオ医薬品に係る有害性調査結果の判断については、新規化学物質製造・輸入届（労働安全衛生規則様式第 4 号の 3・第 34 条の 4 関係）において、特性、分子式、構造式及び CAS 等から、対象となるバイオ医薬品であることを確認した上で、試験結果及びがん原性評価文書における次の試験結果から、学識経験者の意見を聴いた上で、有害性調査の結果を判断すること。

- 薬理作用、反復投与毒性試験、代謝プロファイル（実験動物とヒトとの比較）、ホルモンの攪乱作用、免疫抑制、その他の試験結果