

## 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試験及びその調査の基準を定めることが可能か。

《下記（3）の基本的な考え方による対応案を検討》

イ 有害性の調査を必要としない場合

- ① 労働者が新規化学物質にさらされるおそれがない旨の労働大臣の確認（法第57条の4第1項第1号）
- ⇒ 製造又はこれを取り扱う作業（非定常作業を含む。）において、労働者が原料又はその中間体を開放することがなく、設備等が十分な気密性を持った密閉式の構造であって、労働者が当該物質にさらされるおそれがない場合は、個別申請が可能であるが、提案への対応とはならないのではないか。
- ② 新規化学物質の有害性がない旨の厚生労働大臣の確認（法第57条の4第1項第2号）
- ・ 申請書に、新規化学物質に関し既に得られている有害性（発がん性）がない旨の知見等を示す書面を添えて、厚生労働大臣に提出（労働安全衛生規則第34条の8）
- ⇒ 発がん性が認められた場合は、有害性の調査（変異原性試験）が必要となることから、提案主体の「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」との意見（上記（1）イ）への対応とはならないのではないか。

（3）基本的な考え方（案）

ア 対象となるバイオ医薬品

（考え方）

- ・ 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に限定。

① 適用範囲

- ・ 適用範囲は限定列挙。
- ・ 増殖因子や、その構造が特定されないものは、対象から除外。

○ 平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号「「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」について」別添の第1部中「1.3適用範囲」の例示参照。

② 分子量

- ・ 高分子化合物に限定。

③ 構造

- ・ ヒトに本来あるタンパク質又はペプチドのほかは、限定的な構成成分に限定。

イ 変異原性試験以外の試験による調査の基準

- ・ 有害性調査の基準は、該当となるOECDテストガイドラインを限定列挙。

○ 国立医薬品食品衛生研究所のOECD毒性試験ガイドライン翻訳版参照。

ウ 学識経験者からの意見聴取等

- ・ 有害性調査結果の判断基準等は、該当となるOECDテストガイドラインに応じて検討。

#### 4 検討要請項目への対応案

##### (1) 対応案の骨子

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) 対応案の内容

###### 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

有害性調査結果の判断基準等は、該当となる OECD テストガイドラインに応じて、NOAEL 及び発現した毒性の程度の基準等を検討。