

関西圏国家戦略特区提案項目（第2回）

（平成27年6月5日 内閣府へ提出）

大阪医薬品協会

1. 再生医療等製品の製造所（CPC）でのプロセスシミュレーションテストの見直し

回答有

2. 再生医療等製品の製造設備（CPC）について

（1）避難経路の二方向性（国土交通省）

（2）排煙設備の設置（国土交通省）

（3）排水設備の定期点検（環境省）

（上記については、平成27年9月25日内閣府を通じて、国土交通省及び環境省から回答があり、了承。）

3. 再生医療等製品の投与施設における培養操作、無菌操作の取り扱いについて

4. 毒劇法劇物である有機シアン化合物の有害毒性に応じた合理的な規制

5. 国際共同治験用統一書式の整備

6. PMDA 関西支部での軽微変更届及び治験届（初回計画届を除く）の受付

関西圏国家戦略特区提案 1

大阪医薬品協会

① 提案名

再生医療等製品の製造所（GPC）でのプロセスシミュレーションテストの見直し

② 事業の実施場所

兵庫県神戸市など関西圏国家戦略特区

③ 具体的な事業の実施内容

iPS細胞等の幹細胞を用いた再生医療等製品の研究、開発、製造、販売等

④ ③の事業を実施した場合に想定される経済的社会的効果

プロセスシミュレーションテストの頻度が年1回以下となれば、製造期間が長期に亘る再生医療等製品についても製造計画が柔軟に立てることが可能となる。それにより、同一ロットの製品を安定的に大量製造することが可能となり、患者さんへのタイムリー且つ安定的な製品供給が可能となる。また、大量の製造が可能となれば、製造コストの低下も期待できる。

⑤ 「④」の事業の実施を不可能又は困難とさせている規制等の内容

【現状】

再生医療等製品の製造には無菌操作が必要となり、その工程の適切性を検証する方法としては、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成23年4月20日付厚生労働省監視指導麻薬対策課事務連絡）を参考としたプロセスシミュレーションテストを実施する必要がある。本指針ではプロセスシミュレーションテストの定期的な再評価が要件とされ、その実施頻度は「少なくとも半年毎」となることから、通常、年2回の製造中断期間（2週間～2ヶ月間）が必要となる。

【問題点】

細胞培養により製造される再生医療等製品の場合、1ロットの製造期間は数か月に亘るケースもあるため、年2回の製造中断は、生産数量ならびに生産計画に大きな影響を及ぼし、患者さんへの供給期間が大きく制約を受ける。

⑥ 「⑤」の規制等の根拠法令等

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成23年4月20日付厚生労働省監視指導麻薬対策課事務連絡）

⑦ 「⑤」及び「⑥」の規制・制度改革のために提案する新たな措置の内容

細胞培養により製造される再生医療等製品においては、プロセスシミュレーションテスト再評価に関する頻度要件は、製造期間も考慮したものへの見直しをお願いしたい。

① 提案名

再生医療等製品の製造設備（CPC）について

② 事業の実施場所

兵庫県神戸市など関西圏国家戦略特区

③ 具体的な事業の実施内容

iPS細胞等の幹細胞を用いた再生医療等製品の研究、開発、製造、販売等

④ ③の事業を実施した場合に想定される経済的社会的効果

細胞製造設備（CPC）の構築コスト及び点検コストが削減されるため、最終的には製品費用の低下に繋がる。また、施設内の無菌管理上のリスク低減が図られ、より安全性の高い製品供給が可能となる。

⑤ 「④」の事業の実施を不可能又は困難とさせている規制等の内容

1. 製造設備において、面積が一定以上の製造設備においては避難経路の二方向性が要求される。
2. 製造設備において、面積が一定以上の部屋（区画）には排煙設備の設置が要求される。細胞製造設備（CPC）においては、排煙設備を設置することは無菌管理上無理であることから、部屋の大きさを一定以下に区切るなどの対応が必要となる。
3. 製造設備内の排水設備について、定期点検が要求されているが、細胞製造設備（CPC）においては、無菌管理上の観点から都度、床を剥がしての点検は困難である。

⑥ 「⑤」の規制等の根拠法令等

1. 建築基準法・施行令・121条・1項・6号（ロ）消防法予防条例第57条の2
2. 建築基準法・施行令・126条の2
3. 水質汚濁防止法施行規則第三条

⑦ 「⑤」及び「⑥」の規制・制度改革のために提案する新たな措置の内容

1. 細胞製造設備（CPC）においては、作業の性質上、設備を熟知した人員が作業をするため、避難方向の二方向性を要件より外して頂きたい。
2. 細胞製造設備（CPC）においては、通常、排気装置は設置するため、排煙設備の代替となり得る。排気装置が設置されている場合、排煙設備の設置を要件より外して頂きたい。
3. 細胞製造設備（CPC）においては、漏水センサーの設置を条件に流しの点検を要件より外して頂きたい。

① 提案名

再生医療等製品の投与施設における培養操作、無菌操作の取り扱いについて

② 事業の実施場所

兵庫県神戸市など関西圏国家戦略特区

③ 具体的な事業の実施内容

iPS細胞等の幹細胞を用いた再生医療等製品の研究、開発、製造、販売等

④ ③の事業を実施した場合に想定される経済的社会的効果

開発コストの低減は製品費用の低下に繋がる。また、開発期間の短期化は製品の早期上市に繋がり、医薬治療を通じた早期の社会貢献が可能となる。

⑤ 「④」の事業の実施を不可能又は困難とさせている規制等の内容

【背景】

細胞を用いた再生医療等製品については、製造業者（製薬会社）より出荷された後、投与施設（病院）において細胞培養が必要となるケース（例えば細胞が保存中に受けたダメージを回復するための培養が必要な場合）や、無菌操作が必要となるケース（例えば細胞の洗浄が必要な場合）がある

【発生し得る問題点】

投与施設において実施される操作について、再生医療等製品の製造販売承認申請における認可対象となった場合、投与施設ごとにケースバイケースで申請内容が異なるケースも想定され、開発コストの増大や開発期間の長期化の要因となり得る

⑥ 「⑤」の規制等の根拠法令等

以下の法律について、経済的社会的効果の発揮を目的とし、本提案の通りの運用をご検討頂きたい。

「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」（最終改正：平成二六年一月二七日法律第一二二号）

⑦ 「⑤」及び「⑥」の規制・制度改革のために提案する新たな措置の内容

投与施設において実施される操作について、再生医療等製品の製造販売承認申請における認可対象ではなく、製造業者及び/又は投与施設の責任にて判断、実施可能な事項として頂きたい。

① 提案名

毒劇法劇物である有機シアン化合物の有害毒性に応じた合理的な規制

② 事業の実施場所

全国

③ 具体的な事業の実施内容

有機シアン化合物の産業への有意義な利用

有機シアン化合物には有機合成中間体、高分子原料、色素・染料、液晶、医薬品など幅広い用途がある。除外申請によって170を超える数の有機シアン化合物が毒劇法劇物から除外されているが、他の毒物及び劇物において、このような例はなく特異な状況である。多くの有機シアン化合物が有害性なしと判断され、除外されているにも関わらず、有機シアン化合物全体が劇物として規制されているのは矛盾していると考えられる。

現行の毒物及び劇物取締法に基づく、毒物及び劇物指定令における有機シアン化合物の全体を劇物に指定し、個別に除外する取扱いを、他の有機化合物と同様に、化合物毎に指定する、②毒性が危惧される骨格を有する化合物を指定する、又は③低分子量の有機シアン化合物を指定する等へ変更する。（詳細は⑦参照）。

④ ③の事業を実施した場合に想定される経済的社会的効果

有機シアン化合物の製造、販売、譲渡などの際に、営業者登録申請が不要になる。毒劇法に従った取扱いや保管管理、容器への表示、運搬上の技術基準の遵守など、多くの規制への対応も不要となる。さらに、現状個々の有機シアン化合物を劇物から除外するには、それらの有害性データを取得して当局に提示し、毒劇法第二十三条の二に従って、有害性が劇物に該当しないことが審議された上でなければ認められないが、このデータ取得も不要となる。本規制緩和によって事業者の負担が大きく軽減されるのは間違いない。

国連によるGHS勧告書、或いは日本以外の諸外国の法規制において、毒物及び劇物指定令のような「有機シアン化合物」の定義で有害性の規定を行っていないことから、国際的な調和の観点からも日本の事業者にとっての不利益解消につながるものと考えられる。

⑤ 「④」の事業の実施を不可能又は困難とさせている規制等の内容

1. 毒物及び劇物指定令第二条三十二号に劇物として「有機シアン化合物とその製剤」が指定されている。この有機シアン化合物は定義が不明確である。
2. 実際に劇物としての性質を有しているか否かにかかわらず、単に化学構造上の特性から劇物に分類されている。
3. 劇物の製造、販売、譲渡などを行う場合には、毒物劇物営業者として都道府県等に登録する必要

があるほか、取扱いや貯蔵、流通などにおいても多くの規制がある。

⑥ 「⑤」の規制等の根拠法令等

1. 毒物及び劇物指定令第二条三十二号 有機シアン化合物及びこれを含有する製剤。

⑦ 「⑤」及び「⑥」の規制・制度改革のために提案する新たな措置の内容

案1) 現時点で、「毒物劇物の判定基準」に該当する知見が知られている有機シアン化合物のみ個別に指定する。

案2) シアノヒドリン構造のように、シアン化物イオンが遊離しやすいと考えられる構造の有機シアン化合物についてのみ、「シアノヒドリン化合物」のようなより限定した範囲で化合物を指定する。

案3) 低分子量（125）のカプリロニトリルでさえ劇物から除外されていることから、例えば分子量が100以下、或いは炭素数が5以下の有機シアン化合物を指定対象とする。

① 提案名

国際共同治験用統一書式の整備

② 事業の実施場所

全国

③ 具体的な事業の実施内容

国際共同治験（特に米国、EU地域での承認申請を目指す治験）における書類作成の効率化のために、国際共同治験用の統一書式を整備する

④ ③の事業を実施した場合に想定される経済的社会的効果

治験実施施設、治験審査委員会ならびに治験依頼者における書類作成関連業務の効率化。

統一書式は治験依頼者の業務の効率化による負担軽減を目的に作成された。現在では広く治験実施施設に普及し、施設や治験審査委員会の標準業務手順書にも「統一書式を使用する」との旨が明記されるようになった。しかし、国際共同治験の増加に伴い、言語の違いや書類に要求される情報量の細かな違いから、趣旨が同じ書類を2種類（統一書式と外国における承認申請に耐えうる形式の書式）作成しなければならないケースが発生している。国際共同治験用の統一書式を作成することでこのようなケースを回避することで、国際共同治験における治験関連業務の効率化を図る。なお、統一書式の改訂という形式をとることで、治験実施施設、治験審査委員会および治験依頼者のインフラ整備（標準業務手順書の改訂等）に係る負担を軽減できるものと考えられる。

⑤ 「④」の事業の実施を不可能又は困難とさせている規制等の内容

◆ 各国の規制要件の細かな違い

◆ 統一書式の現状

- ・日本国内の治験かつ日本の規制要件のみに対応した形式である点
- ・多くの治験実施施設や治験審査委員会の標準業務手順書に使用が規定されている点

日本の申請用には統一書式、海外申請用には地域の要求に応じた書式（英語）を各社で準備している状況であるが、上記の問題点から、二重の資料作成が発生しているのが現状である

⑥ 「⑤」の規制等の根拠法令等

◆ 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下J-GCP）

◆ 統一書式

⑦ 「⑤」及び「⑥」の規制・制度改革のために提案する新たな措置の内容

日本、FDA地域そしてEMA地域で趣旨が共通と考えられる書類については、現在日本国内で使用されている統一書式内に「国際共同治験用」を新たに作成する。日英併記の記載に耐えうる形式が望ましい。

- ◆ 履歴書（統一書式1）※英語版の履歴書に該当
- ◆ 分担医師・協力者リスト（統一書式2）※Delegation Log/ Team Listに該当
- ◆ 重篤な有害事象に関する報告書（統一書式12-1）※多くの場合原資料に記録
- ◆ Training Log（該当書式なし）※プロトコール等のトレーニングの記録

① 提案名

PMDA関西支部での軽微変更届及び治験届（初回計画届を除く）の受付

② 事業の実施場所

PMDA関西支部

③ 具体的な事業の実施内容

PMDA関西支部での軽微変更届及び治験届（初回計画届を除く）の受付

薬機法などに基づく各種申請や届出は、PMDA東京本部6階又は郵送での受付を実施している。このうち、申請や届出を行う企業側のニーズと、受付を行うPMDA側の受け入れやすさを考慮し、軽微変更届及び治験届（初回計画届を除く）について、PMDA関西支部において受付を行う。

<参考>

軽微変更届及び治験届の受付は、下記のとおりであり、PMDA関西支部で受付され、電子媒体によりPMDA内システムで共有されるため、PMDA内で紙の書類による情報伝達に多少時間差が生じても大きな支障となることはないと考えられる。

- ①事前（2週間前を目安）：治験計画届（初回計画届を除く）
- ②事前：治験計画変更届（④⑤を除く）
- ③事後（30日以内）：軽微変更届
- ④事後（6ヵ月以内）：治験計画変更届（平成25年5月31日付薬食審査発0531第8号、記1.（6）②ア.に掲げる事項
- ⑤事後（1年以内）：治験計画変更届（平成25年5月31日付薬食審査発0531第8号、記1.（6）②ア. 治験分担医師の氏名の変更並びに追加及び削除のみの変更
- ⑥事後：治験終了届、治験中止届、開発中止届

④ ③の事業を実施した場合に想定される経済的社会的効果

各種申請や届出は、郵送での提出も認められているが、返送（受領印を付いた控えの受領）までに、現状、最短でも数日、最長では1週間程を要している。そのため、軽微変更届を根拠に輸入届や証明書発給申請を行う場合など、また治験計画届を根拠に薬監証明の取得や病院での治験手続きを行う場合などであって、手続きを急ぐ場合、これまでは東京本部まで時間・費用をかけて赴く必要があったが、本事業を実施することで、大阪梅田にあるPMDA関西支部で受付可能となると、関西地域の製薬企業等にとってそのための人手や費用が大幅に軽減可能となり、関西地域の経済活動の強化に貢献する。

⑤ 「④」の事業の実施を不可能又は困難とさせている規制等の内容

「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等業務に係る申請・届出等の受付等業務の取扱いについて」（薬機発第0321025号平成24年3月21日通知）に基づき、東京本部新霞が関ビル6階の審査業務部が受けとされている。

⑥ 「⑤」の規制等の根拠法令等

<軽微変更届>

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施行規則第48条

<治験届>

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施行規則第269条、270号

⑦ 「⑤」及び「⑥」の規制・制度改革のために提案する新たな措置の内容

軽微変更届、治験届（初回計画届を除く）の受け先には、PMDA関西支部を追加する。

⑧ 添付ファイル

有

PMDA関西支部への窓口業務の要望検討について

各種手続きの比較検討

手続き	企業側	PMDA側
軽微変更	軽微変更届書を根拠に輸入届や証明書発給申請を行うために、手続きを急ぐ場合があり、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である。	日付や押印など体裁の確認のみであり、難易度は低い。
承認申請（一変含む）	確実な手続き完了を望む場合に郵送ではなく、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である。	印紙、手数料の額面確認、添付資料の抜けなどの確認が必要であり、難易度は高い。特に新薬はPMDAでも担当が選任されており、専門的な知識が必要。
差換え願	GMP適合性調査を急ぐ場合には、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である（後発医薬品においては、通常、承認申請書差換え後にGMP適合性調査を実施）。	差換え指示との突き合わせ程度の簡単な確認のみであるが、提出資料がケースバイケースであり最終的には審査部門でないとわからないため、難易度は高い。
MF登録申請	MF登録申請中の承認申請を行うために、手続きを急ぐ場合があり、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である。	添付資料がCTD準拠であるので場合によっては大量の紙面が運び込まれるため、難易度は高い。
外国製造業者認定申請	承認申請やMF登録申請と同時期に認定申請を行う場合等、手続きを急ぐ場合があり、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である。	手数料の額面確認、添付資料の抜けなどの確認に専門的な知識が必要であり、やや難易度は高い。
GMP適合性調査申請	手続きを急ぐ場合には、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である。	手数料の額面確認、申請資料の抜けなどの確認のほか、地方庁との住み分けがされているのに加え、申請時提出資料が弾力的に運用されており、判断基準が画一でない。申請先の妥当性や資料構成の適否判断には専門的な知識が必要であり、難易度は高い。
証明書発給申請	手続きを急ぐ場合には、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である。	現在、PMDAの総合受付へ提出するだけであり、手数料等の確認もなく、難易度は低い。
承認整理届	承認書原本の紛失防止のため、持込みを行うことが多いが、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である。	承認書原本の扱いに注意が必要であり、難易度は高い。
輸出届	手続きを急ぐ場合には、PMDA関西支	日付や押印など体裁の確認のみであ

手続き	企業側	PMDA側
	部でも受け付けられれば有用である。	り、難易度は低い。
治験届(計画届、変更届、終了届、中止届、開発中止届)	治験薬通関の薬監証明取得、治験実施予定医療機関への治験届(写)の提出の他、手続きを急ぐ場合があり、PMDA関西支部でも受け付けられれば有用である。	初回計画届については届出後に30日調査が実施されるため、関係部署への伝達に時間差が生じるのは好ましくないが、他の届出に関しては、日付や押印など体裁の確認のみであり、難易度は低い。

考察

上記手続きについては、PMDA関西支部においても受付業務が行われるようになれば、企業におけるPMDA関西支部の活用度が高まると考える。ある程度の頻度もあり、難易度が低いと考えられる手続きは、軽微変更届、治験届(初回計画届を除く)である。

軽微変更届については、変更が生じた30日以内に届け出る(薬機法施行規則)。

治験届の変更届については、原則として事前届出であるが、一部の事項は変更後6ヶ月あるいは1年以内に届け出ることによって差支えないとされている(平成25年5月31日付薬食審査発0531第8号)。

また、治験届のn回計画届も事前届出であるが、「実施医療機関との予定契約締結日の少なくとも2週間程度前を目安として届け出ること。」(同上)として運用されていることから、時間的制約も緩やかであり、PMDA関西支部で受付され、PMDA内での情報伝達に多少時間差が生じても大きな支障となることはないと考えられる。

企業側ニーズとPMDAでの受入れ易さを考慮すると、要望の第一弾は軽微変更届並びに治験届(初回計画届を除く)の受付業務とし、要望の実現にあたって利用状況の調査を行う。

また、軽微変更届や治験届(初回計画届を除く)の受付がPMDA関西支部で可能となった場合、PMDA関西支部に端末を設置し、FD内容についてエラーのチェックがなされ、即時転送されることが望まれるが、当該対応の実施について、システム上の可否を含め、確認する必要がある。