

自家製品の品質・安全性に関する薬事戦略相談を受けて

2014年11月5日

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

薬事部薬事課 相羽教代

薬事戦略相談を受けた品目

- **自家培養角膜上皮**

患者自身の輪部組織から採取した細胞をシート状に培養
角膜上皮幹細胞疲弊症の患者に移植し角膜上皮を再建する

事前面談：2011年8月・9月（確認申請から切り替え）

対面助言：2011年12月

- **新型培養表皮**

適応拡大を目的にジェイス®を改良

事前面談：2013年2月・10月

対面助言：2014年3月

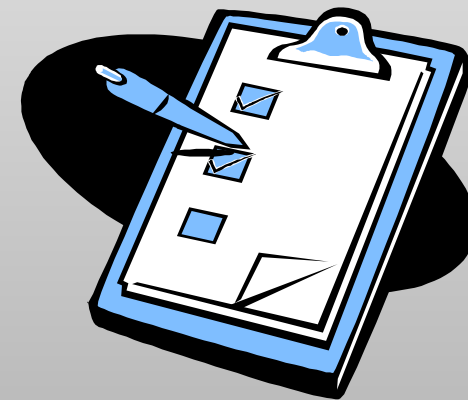
自家培養角膜上皮

- イタリア モデナ大学のGraziella Pellegrini博士とMichele De Luca博士らから技術導入
- 角膜上皮幹細胞疲弊症の患者に移植することで角膜上皮を再建
- 採取した少量の輪部組織から得た細胞を培養、シート化
- 一部原材料の入手が困難になり設計変更を実施、温度応答性培養器材（セルシード社製）を導入
- 薬事戦略相談制度の設立に伴い確認申請から薬事戦略相談へ切り替え
- 品質・安全性相談、治験プロトコール相談を終了、治験届提出



品質・安全性に関する主な相談内容

- 原材料の妥当性
- 製造工程の妥当性
- 品質（出荷規格）の妥当性
- 動物試験の妥当性



動物試験でわかること



動物試験の目的

- 製品の作用機序の確認
- *In vivo*安全性の確認

埋め込み型製品特有の課題

- 移植方法の確立
- 移植手技に関するリスクの洗い出し



動物試験に際して検討したこと

試験方法、試験系（評価方法含む）の妥当性、技術的な限界、ヒトへの外挿性について

1. 動物種を選択は妥当か？
2. 多くの場合、適切な疾患モデル動物がないため人為的に疾患モデル動物を作製する必要がある。技術的に可能か？
3. ヒトでの臨床的評価が動物にも適用できるか？
4. 動物での評価はどこまでヒトに外挿可能か？
5. ヒト細胞用に開発した原材料・製造工程を変更せずに選択した動物種の細胞を培養できるか？

製造工程・品質規格で検討したこと

製造工程・品質規格の設定の妥当性について

1. 原材料の安全性に問題はないか？
2. 製造工程に起因する不純物の除去方法は？
3. 製造工程で細胞に好ましくない変化は起きていないか？
4. 最終製品の品質を担保するために適切な指標は何か？
5. 有効性（期待される性能）が担保できる規格値は？

薬事戦略相談の流れ



それぞれのステップの目的

事前面談

- 相談内容（範囲）や論点の整理
- 資料の確認

複数回実施可能

照会事項

- 実質的な質疑応答

対面助言

- 相談のクロージング
- 公式見解、記録作成

品質・安全性については
複数回実施可能

事前面談

事前面談のポイント

- 相談内容は焦点を絞り、クローズドクエスションにするほど結論が早く明確に出ます。
- 焦点を絞り切れない場合は事前面談で焦点を絞っていくようにします。
- 事前面談の時点で非臨床データ等の相談資料がすべて完成している必要はありませんが、試験実施中であれば速報値、試験を検討されている場合は計画の概要を提出された方が面談がスムーズに進むと思われます。

相談資料をまとめる

- 開発の経緯
- 原材料の情報
- 製造工程の情報
- 品質管理に関する情報
- 品質・安全性を裏づけるデータの概要（非臨床試験、動物を用いた試験、類似品の情報、論文情報を含む）
- その他（必要に応じて）

すべてが揃っている必要はありません。
何が不足しているのか明確にするのも
事前面談のうちです。

照会事項

照会事項への対応～回答書を書く前に～

- 照会事項には、文面では伝わりにくいニュアンスや、あえて文章にしなかった質問が含まれていることがあります。
- 的確な回答書を作成するため、照会事項の意図に理解できなかったところがあれば遠慮なく質問しましょう。

照会事項への対応～回答書を書く際に～

- 必要に応じて、相談者が照会事項をどう解釈したかを書いておく（「ご指摘の〇〇は△△と理解しました」など）ことも相互理解の一助になると考えます。
- 自分が知っていることは相手も理解していると考えがちですが、たいていの場合、相談者の方がより多くの情報を持っています。情報を適切に整理し、審査側が理解しやすい回答書づくりを目指しましょう。

対面助言

機構事前見解

- 機構事前見解は、相談資料と照会事項回答に基づき、相談事項に対する見解を示したものです。
- 機構事前見解に対し意見がある場合は文書で提出します。
- 相談者・機構側の双方合意すれば、事前見解を相談記録として、対面助言を行わずに相談が終了することもあります。

対面助言

- 主な目的は、機構事前見解の内容について、機構側と相談者の双方からの確認と補足説明を受けることです。
- 相談は事前見解の時点で実質終了しているため、対面助言後に機構見解が大幅に変わることはまずありません。
- 原則として相談記録としては残りませんが、時間が許せば、相談事項についてのディスカッションの場として利用することをお勧めします。

まとめ

- 開発中の製品は必ずどこか不確定なところがあります。現状の科学的知見からわかること・わからないこと、できること・できないことを踏まえて**ざっくばらんに相談**することをお勧めします。
- 再生医療等製品は実際にヒトに投与しないと得られない知見がたくさんあります。**治験時のデータも含めて品質・安全性の評価を行うことも想定して相談**されると良いと思います。

薬事戦略相談を受けて

よかったこと

- 照会事項や対面助言（+α）を通して審査側の考え方を知ることができ、開発段階で押えるべきポイントが明確になった。
- どこまで追究する必要があるかの落としどころがわかるようになった。
- タイムクロックが存在するため結論が出るまでの期間が明確になった。

今後期待すること

- Q&Aの作成と定期的な更新を希望します。Q&Aを参考にすることでよりの確な相談が可能になり時間の短縮にもつながります。

ご参考までに

- 井家益和：再生医療製品の開発・製造・品質管理；製品開発のポイントと生産工程標準化, Pharm Tech Japan Vol.30 No.7 (2014) p.85-90
- 井家益和：再生医療製品の開発・製造・品質管理；特性解析と品質評価・安全性評価のポイント, Pharm Tech Japan Vol.30 No.8 (2014) p.51-56
- 井家益和：再生医療製品の開発・製造・品質管理；製造工程・設備管理と品質管理への取り組み, Pharm Tech Japan Vol.30 No.9 (2014) p.83-89
- 井家益和：再生医療製品の開発・製造・品質管理；製品包装形態の在り方と輸送時の温度・品質管理, Pharm Tech Japan Vol.30 No.11 (2014) p.105-110

ご清聴ありがとうございました。