

STN1011700 米国での承認申請に対する審査完了通知受領について (Q&A)

Q1-1 :

一つ目は、御社のアメリカでの開発品ですけれども、これまで素直に PDUFA で承認が来たケースが残念ながらも、今回も PDUFA の直前になって GMP の問題が出てきたところで、少し驚いているのですが、これは申請とか薬事に関わる組織の問題とか、当局とのコミュニケーションの問題があるのか。あるいは、単に運が悪かっただけなのか。今後、経験を積んでいくことで、ここはもう少し改善されるのかをお願いします。

A1-1 :

谷内 : まず、谷内から回答させていただきます。ご質問、それからご指摘ありがとうございます。

私ども、当然今回の事態は、ベンダーの状況ということで想定外と、先ほど申し上げた部分がございます。そういう意味だと、ちょっと運が悪かった要素はあるのかなと思います。

一方で、アメリカの体制はしっかりと今強化をしてきておりまして、私どもとしては前進している認識でございますので、しっかりと結果を出していきたいと思っております。

もしよろしければ、ピーターから少し追加でコメントいただければ助かります。

サルスティグ : ご質問ありがとうございました。

まずご理解いただきたいのは、STN1011700 について、申請した臨床試験結果は認められたと認識しています。今回指摘された事項は、GMP 関連で、我々にとっても想定外、そしてコントロールできないところでもあります。

しかし、このことは真剣に捉えておりまして、今、全力で CMO 委託先、そして FDA と緊密に連携をとって、早期に解決を目指しているところです。組織に関しましては、Verkazia がアメリカで承認されたことを見ましても、強化がしっかりとできていると思っています。

今回の問題は、STN1011700 の開発自体、製品自体に問題があったわけではなく、GMP 関連ですので、全力で早期に解決をし、できる限り早い段階で患者さんにお薬を届けるように努めていきたいと思っております。

Q1-2 :

MTP2025 に大きな影響がないと、社長さんがおっしゃったのですけれども、今後の承認時期の遅延とか、見通しが立ったときに、何か数値目標についてもアップデートがされる理解でよろしいでしょうか。

A1-2 :

谷内 : 谷内です。いずれにせよ、承認時期が、先ほど木村からありましたとおり、いくつかの要素がございますので、そちらをまず見極めたいということでございます。その上で、スケジュール等が、承認条件を含めて見えてきましたら、また販売の状況とか、米国事業のもう少し具体的なアップデートとか、そのタイミングでさせていただければと考えております。

Q2-1-1 :

私もこの GMP 上の課題が、どの程度の課題かが外部から見ている、ちょっと見えづらいので、もう少しご説明できる範囲でご説明いただきたいと思います。

この GMP 上の課題は、先ほど課題はほぼ特定できているとのコメントがありましたが、どの程度、解決が難しそうなものなのか。また、どれくらい、時間軸で最低半年くらいかかるのか、それとももっと1年とかかかるのか。現時点で、その辺り、わかる範囲でご説明いただければなと思います。よろしくお願いたします。

A2-1-1 :

木村 : 質問ありがとうございます。木村からご回答させていただきます。

まず、説明させていただきましたように、今回のこの GMP 上の課題は、他社の他製品での GMP 査察でご指摘いただいた課題でございますので、ちょっと具体的な内容につきましては、弊社から詳細の開示は控えさせていただきますと思います。

どれくらいかかるかといったところにつきましても、先ほどサルスティグからもありましたように、委託先 CMO、FDA 当局と協議・連携を進めてまいりまして、なるべく早いタイムラインで進めてまいりたいと思いますが、正直、現時点でどの程度の時間を要するかは、まだ明確にはなっておりません。繰り返しになって恐縮ですが、来年2月の決算説明会のときに、詳細をアップデートさせていただければと存じます。

Q2-1-2 :

わかりました。ちなみに、課題というのは何ですか。時間をかければ解決できそうなものなのか、それとも結構難しい、まあまあ難しそうなものなのかも含めて、今は何も言えないということでしょうか。要は、課題が難しいのであれば、もうこの時点で承認はやっぱ難しいのかなと捉えてしまうのですが、ただ、時間をかければ解決できるものであれば、どこかのタイミングで承認が期待できるのかなと考えられると思うのですが、この辺りいかがでしょうか。

A2-1-2 :

木村 : 木村からご回答させていただきます。

基本的に GMP の課題につきましては、しっかりと FDA から明確に課題が提示されて、それに対して企業あるいは CMO、製造所ですが、是正措置をするといったプロセスがあります。基本的に、GMP 上の課題で解決が非常に困難というところは、程度にもよりますが、基本的には解決できるものと理解しております。以上です。

Q3-1 :

二つあります。一つ目が、先ほど運が悪かったとおっしゃったのですけれど、結論はそれでいいんですけど、もう少ししっかりとした説明をいただきたいと思っています。

製造販売業者として、委託先の品質管理体制をしっかりと、御社としても査察をして、評価をした上で委託するのは、製造販売業者の責任だと思しますので、御社として、そういった体制に問題がなかったのかをお聞かせいただきたいと思っています。

これは具体的な内容は言えないと思しますので、その業者に、あんな業者に頼んでたら、そりゃ問題になっちゃうよって、他の業者の人から言われなようなことなのか。あるいは、その問題となっている事象が、それは Santen さんは見抜けないよねって言えることなのかをお聞かせいただければと思います。

A3-1 :

谷内 : ありがとうございます。まず、谷内から、その後、木村から補足をいただきます。

まず、私どもとしては、当然、外部委託業者のときに、デューデリジェンスであったり、査察とか、そういうことは当然やっております。それから今回は、これは私どもの製品と違う部分での、違う製品

で、来ているところもありますので、ある意味、私たちの製造ラインと違う部分がありますので、正直、そちらの状況であることは、少しご理解いただいた上で、今は精一杯やっている背景をまず、ご理解いただきたいなということでございます。木村から少し詳細をお話しさせていただきます。

木村：木村から補足回答させていただきます。

今、谷内からありましたように、当然、その委託先を選定するためにデューデリジェンス、いろんな観点からしています。特に品質のところ、今ご質問いただいているかと思うのですが、当然、選定前に、弊社 QA、品質保証の専門家が現地を監査させていただいて、チェックしております。

ただ、その監査の対象は、当然弊社が委託する対象内のところで、他社製品を製造しているところに関してまでの監査ができないのが実情でございます。これは、弊社に限ったことではないと思います。

我々自身が実際に評価する以外にも、例えば今回、この委託先はアメリカあるいはグローバルでも、CMO としてはリーディングカンパニーなのですが、そういったアメリカに関して言うと、例えば FDA の inspection history に関して、情報収集は客観的にできまして、我々が選定する過程においては、過去の inspection においても問題はないと判断をして選定しております。

こんな会社を選んで、というお話もご指摘いただきましたけども、先ほど申しましたように、今回の委託先は、CMO としてもリーディングカンパニー、リーディングクラスですので、弊社だけではなくて、多くの製薬メーカーが採用している委託製造会社と理解しております。以上です。

谷内：結果は結果なのですけれども、ちゃんと事前のプロセスについては、弊社としてはしっかりとやっていたと、そこはご理解いただいた上で、我々と違う製造ラインで、さすがにちょっとそこまではというところは、一方であったこともご理解いただいて。ただ、結果は結果なので肅々と受け止めて、先ほどサルスティグからもありましたとおり、そこはしっかりと連携をしてやっていきたいということでございます。

Q3-2：

後もう 1 点だけ、6 ページの二つ目に書いてある、その他いくつかの事項も含めてコミュニケーションが必要ということですけど、その他のいくつかの事項は、クリティカルでないという理解でいいでしょうか。再申請のタイミングは、この製造委託先の問題でほとんど決まる、このその他の事項で、その製造委託先の問題が解消しているのに、その他の問題が解消しなくて遅れることは、ほとんど心配しなくていい話なのでしょうか。

A3-2 :

森島 : 森島から回答を差し上げます。

CRL で指摘された GMP 以外の問題では、まだ最終的にアプローバルまでいっていませんので、例えば、添付文書の内容、患者さんとのコミュニケーション等、細かな詰めは実は残っておりますけれども。最初、私の説明で言いましたように、大きな課題、承認に向けての大きなハードルはないと。これから小さなところを詰めていって、FDA と十分コミュニケーションをして、最終化に至ると認識しております。

Q4-1 :

ありがとうございます。私から 1 点だけ教えていただきたいです。

今回のことを受けて、今後の取り組みにどのような変化があるのかというところを、リスクヘッジとかをどのようにお考えになるかについて教えていただければと思います。例えば、複数の会社に委託するか、もしくは御社の国内の工場で FDA の認証を受けたり、そのようなことはあり得るのかについて教えていただけますでしょうか。

A4-1 :

谷内 : ご質問ありがとうございます。おっしゃるとおりで、されどこういった結果があることは、我々はしっかりとラーニングしておりまして、今後のプロジェクトにつきましては、もちろんベンダーの再精査であったりバックアップを、今も並行してまさに議論しております。

それから、ただいまの滋賀工場と蘇州での設備投資を行っておりますけど、特にアメリカの cGMP 対応、こちらの能力を獲得するのが目的の一つでございます。長期的には、この全体のオペレーション遂行能力は底上げすることを目論んでおります。ちょっとそれまで、こういったことは今回起きましたけれども、長期的にしっかりと取り組んでいくことで、ご理解いただければと思います。

Q5-1-1 :

私も一つだけですが、確認を含めてお聞きしたいのが、この製造委託先については、相手さんの事なので詳細はお話しできないとは理解しておりますけれども、事実関係として、この製造委託先に、FDA か

らワーニングレターのようなものは発せられているのでしょうか。これは事実関係の確認なので、相手先云々のことは抜きにしてお答えいただけると思うのですが、いかがでしょうか。

A5-1-1 :

木村 : 木村からお答えします。

ワーニングレターが出ているかどうかというご質問ですが、それも指摘事項の詳細に関わるところでございます。結局、それがどのクラスに当てはまるか、そういった特定になりますので開示は控えさせていただきますと思います。ご了承願います。

Q5-1-2 :

常識から考えれば出ているということですよ。GMPのノンコンプライアンスですから。その製造ラインか、または工場全部かについてはわかりませんが、という認識でよろしいですか。

A5-1-2 :

木村 : FDAの場合、指摘に対して三つのカテゴリがありまして、指示が、対応が必要ないといったもの、あるいはボランタリーに改善したほうがいいと。あとは、最終的に強制的なところの指摘、これが今、お話があったワーニングレターに相当するものなのですが、そういったところで必ずしもワーニングレターが出ている、出ていないに関して、今の、どのクライテリアにあるのかとか、そういったところはお断念いただければと思います。

Q5-1-3 :

わかりました。いずれにしても、第3クォーターの時点でアップデートいただけるということですが、これも相手さん次第ですね。

A5-1-3 :

谷内 : 谷内から補足させていただきます。ご質問ありがとうございます。

こちらの、他社製品さんの別のラインのお話なので、我々がベラベラしゃべれない背景は、ぜひご理解いただきたいということでございます。一方で、これについて彼らがしっかり取り組んで対応している状況は、我々も彼らから聞いておりますので、その対応の結果、要は別途の、例えば内服薬だとしてい

ただ、そちらで問題があったとかの状況について、今どうなっているのかとかの状況は、当然我々も日々、彼らとコミュニケーションしております。

今、彼らが既に回答して、状況を当局がどう受け止めて、どう反応があったかとかは、また2月までの時点で進捗があれば、2月あるいは、もちろんできればもっと早い時期に、言えるタイミングでまたお話しさせていただきたいということでございます。

その問題そのものについて、我々は第三者なので、詳細をお話しするのはご勘弁いただければと思いますが、いかがでしょうか。

Q5-1-4 :

わかりました。十分わかっています。今回のことも交通事故みたいなことだったということで、ぜひ頑張っていたきたいと思います。

A5-1-4 :

谷内 : ありがとうございます。ご理解いただいてありがとうございます。頑張ります。

以上