

国際医療展開セミナー

# WHO の医療機器に関する認証と WHO の途上国向け機器要覧掲載促進セミナー（抜粋）

HIV、マラリア、B型及びC型肝炎、  
ヒトパピローマウイルス及びコレラ対策関連の体外診断医療機器、  
予防接種に関連する医療機器類と冷凍及び  
冷蔵施設、並びに感染症媒介生物制御用製品編

2019年2月13日（水）

## アジアでのマラリア制圧に向けた日本のマラリア診断機器の貢献の機会と その為のエビデンス構築

国立研究開発法人国立国際医療研究センター  
研究所熱帯医学・マラリア研究部 部長

狩野 繁之

## 住友化学のマラリア、ベクターコントロール製品の WHO 推奨から事前認証へ & 国際機関との連携事例紹介と NPO 法人の役割

認定 NPO 法人マラリア・ノーモア・ジャパン 専務理事

水野 達男

## HIV、マラリア、B型及びC型肝炎、ヒトパピローマウイルス及び コレラ対策関連の体外診断医療機器の WHO 事前認証について

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部  
事前認証部 診断評価部門 HIV・マラリア・B型/C型肝炎・  
ヒトパピローマウイルス・コレラ対策関連の体外診断機器課 責任者

イレーナ ブラット

## エボラ出血熱とジカ熱の体外診断医療機器の WHO 事前認証について

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部  
事前認証部 診断評価部門 エボラとジカの緊急時使用評価とリスト化課  
責任者

イレーナ ブラット

## 予防接種関連製品の WHO 事前認証について

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部  
事前認証部 ワクチン評価部門性能・品質・安全性課  
予防接種に関連する機材分野 技術審査官

アイザック ゴビナ

## ベクターコントロール関連製品の WHO 事前認証について

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部  
事前認証部 感染症媒介生物制御製品評価部門 責任者  
代理発表者

マリアン ロー  
イレーナ ブラット



# WHO の医療機器に関する認証と WHO の途上国向け機器要覧掲載促進セミナー\* (抜粋)

- HIV、マラリア、B 型及び C 型肝炎、ヒトパピローマウイルス及びコレラ対策関連の体外診断医療機器、  
予防接種に関連する医療機器類と冷凍及び冷蔵施設、並びに感染症媒介生物制御用製品編 -

## 目次

1. アジアでのマラリア制圧に向けた日本のマラリア診断機器の  
貢献の機会とその為のエビデンス構築 \_\_\_\_\_ 03

国立研究開発法人国立国際医療研究センター

研究所熱帯医学・マラリア研究部 部長

狩野 繁之

- 質疑応答 \_\_\_\_\_ 11

2. 住友化学のマラリア、ベクターコントロール製品の WHO 推奨から事前認証へ &  
国際機関との連携事例紹介と NPO 法人の役割 \_\_\_\_\_ 13

認定 NPO 法人マラリア・ノーモア・ジャパン 専務理事

水野 達男

- 質疑応答 \_\_\_\_\_ 21

3. HIV、マラリア、B 型及び C 型肝炎、ヒトパピローマウイルス及びコレラ対策関連の  
体外診断医療機器の WHO 事前認証について \_\_\_\_\_ 22

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部

事前認証部 診断評価部門 HIV・マラリア・B 型 / C 型肝炎・ヒトパピローマウイルス・

コレラ対策関連の体外診断機器課 責任者

イレーナ プラット

- 質疑応答 \_\_\_\_\_ 33

\*本セミナーは、厚生労働省平成 30 年度「WHO 事前認証取得及び途上国向け WHO 推奨機器要覧掲載推進事業」の一事業として実施しました。

4. エボラ出血熱とジカ熱の体外診断医療機器の WHO 事前認証について ————— 37

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部

事前認証部 診断評価部門

エボラとジカの緊急時使用評価とリスト化課 責任者

イレーナ プラット

質疑応答 ————— 42

5. 予防接種関連製品の WHO 事前認証について ————— 44

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部 事前認証部

ワクチン評価部門性能・品質・安全性課

予防接種に関連する機材分野 技術審査官

アイザック ゴビナ

質疑応答 ————— 50

6. ベクターコントロール関連製品の WHO 事前認証について ————— 51

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部

事前認証部 感染症媒介生物制御製品評価部門 責任者

マリアン ロー

代理発表者 イレーナ プラット

## 1.

## アジアでのマラリア制圧に向けた 日本のマラリア診断機器の 貢献の機会とその為のエビデンス構築

国立研究開発法人国立国際医療研究センター

研究所熱帯医学・マラリア研究部 部長 狩野 繁之

### マラリア制圧に向けた 日本のマラリア診断機器の貢献の機会と そのためのエビデンスの構築

NCGM 150th ANNIVERSARY 国立研究開発法人国立国際医療研究センター  
研究所 熱帯医学・マラリア研究部 部長

狩野 繁之



狩野 NCGM（国立国際医療研究センター）の研究所の狩野と申します。浅枝さん、水野さんと一緒にジュネーブに行って話を聞いてきました。しかし私は、NCGMの研究所で仕事をしているので、事前認証の仕組みを考えながらやっているわけではありません。どのような研究をしたら良いか、どういう物が出来たら良いか、何が必要なのかということを考えながら、企業が考えついたイノベーションをいかにこのフィールドに持っていけるか、そしてそれがいかにマラリアの患者数を減らし、世界を2030年のマラリアフリーに近づけるかという道筋を付けるためにエビデンスを構築する作業だけをしております。すなわち、Proof of conceptの取得をしてしております。そして、そのエビデンスをベースに、いかに対策にインパクトを与えるかの段取りを考えるという仕事であります。

### Spread of cryptic malaria under low endemic settings — Application of Flowcytometry and LAMP to detect those prevalence

Shigeyuki Kano, MD, PhD (Gunma Univ.),

Honorary PhD (honoris causa) in Trop Med (Mahidol Univ.)

Department of Tropical Medicine and Malaria,  
Research Institute, National Center for Global Health and Medicine



cryptic malaria under low endemic settings」についてお話しします。教会の床下をCryptと言いますが、フロアの地下に潜んでいるようなマラリアがあるのではないかと、しかも流行度が下がってきた時に、水面下に原虫を持った人達が実は沢山いるのではないかと最近言われるようになってきました。それを何とかして検出するシステムを作っていきたいということです。

80 countries and territories are registered.  
219 million episodes (90% in s-S Africa, 3% in S-E Asia)  
435,000 death (92.6% in s-S Africa, 4.5% in S-E Asia),  
estimated in 2017



TABLE 6.1.

Estimated malaria cases, 2010–2017 Estimated cases are shown with 95% upper and lower CI. Source: WHO estimates.

	Number of cases (000)							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Lower 95% CI	218 600	210 500	206 700	200 500	199 600	198 700	200 400	202 800
Estimated total	238 900	229 100	226 400	221 000	217 100	214 200	216 600	219 000
Upper 95% CI	285 400	273 200	271 600	266 200	269 300	267 200	269 000	262 000
Estimated P. vivax								
Lower 95% CI	11 440	10 390	9 190	7 040	6 040	5 530	5 960	5 720
Estimated total	16 440	14 940	13 300	10 230	8 720	7 950	8 250	7 510
Upper 95% CI	24 560	23 970	22 050	17 240	12 730	11 410	11 300	9 900

CI: confidence interval; P. vivax: Plasmodium vivax; WHO: World Health Organization.

今、なぜマラリアが重要かという話からさせていただきます。マラリアは未だに80カ国で年間2億1,900万人が罹患し、43万5千人の人が死んでいます。この桁数を覚えておいていただきたいと思います。NCGMの病院で医師を捕まえて「先生、マラリアで年間何人くらいの方が死んでいるか分かりますか」と聞くと、「5、6万人ですかね？」という医師がいました。NCGM国際医療協力局の先生に聞けば大体の方は分かるのですが、この数のオーダーを頭に入れて帰っていただきたいのです。

WHOは2015年から2030年までの15年の間に90%のマラリアの患者数と死亡者数を削減すると言っています。ところが2015年の世界の患者数は、2億1,400万人から2億1,600万人、2億1,900万人と増えているのです。2030年までに90%削減できるのかと、この状況は非常に困難に思われます。

先程の日本語のタイトルと変わって、「Spread of

80 countries and territories are registered.  
**219 million episodes** (90% in s-S Africa, 3% in S-E Asia)  
**435,000 death** (92.6% in s-S Africa, 4.5% in S-E Asia),  
 estimated in 2017



TABLE 6.3.  
 Estimated number of malaria deaths by WHO region, 2010–2017. Source: WHO estimates.

Region	Number of deaths						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
African	555 000	517 000	489 000	457 000	446 000	432 000	413 000
American	480	450	400	400	300	320	460
Eastern Mediterranean	8 070	7 280	7 340	6 750	6 020	6 660	6 300
European	0	0	0	0	0	0	0
South-East Asia	39 800	32 800	28 400	21 800	24 100	25 200	19 700
Western Pacific	3 770	3 340	3 890	4 600	4 420	2 860	3 510
World	607 000	561 000	529 000	500 000	483 000	469 000	431 000
World (children aged under 5 years)	444 600	405 000	371 000	344 000	322 000	302 000	283 000

WHO World Health Organization.

死亡者数に関しても、アフリカの死亡者数は減っているので良いのですが、わが国が位置する西太平洋地域では、2015年に2,860人が亡くなっていたのが、3,510人、3,620人と、亡くなっている患者が年々増えています。こんなことで良いのでしょうか。

ご存知でしょうか。我らが葛西 健氏は、慶應大学を卒業した医師で厚生労働技官でしたが、2月1日から西太平洋地域事務局長に就任されました。彼の前任のシン事務局長は、この死亡者数をは2020年までの3年で50%削減すると言いました。「葛西さん、頑張れ！数、増えているぞ！」とエールを送らねばなりません。

Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS)  
 Institut Pasteur du Laos (IPL)  
 Lao-Japan Joint Parasitology Laboratory

- Reported malaria cases: **9,333** (2017)
- Reported malaria death: **2** (2017)
- Reported outbreaks in south provinces caused by migration of people
- Emergence and spread of **artemisinin resistance**

SATREPS, WHO, JICA, AMED, NCGM

さて、なぜ私達が NCGM でマラリアの研究をするとアドバンテージがあるかというと、この病院に感染症科がありまして、国際感染症センター (DCC) にマラリアの患者さんが国内では比較的多く集まるからです。日本の輸入マラリア患者数は、2017年に61人いました。前の年は50人でした。去年は70人くらいです。その程度の数ですから、日本で臨床研究をするのは非常に難しいのですが、それでも、その人達の血液を使って性能評価試験ができます。さらには、私がラオス国立パスツール研究所の中に5年間、自分のラボを持っていますので、そこに行って仕事をすれば、患者さんが大勢集まります。また、タイ国マヒドン大学と NCGM が MOU (覚書) を結びまして、タイの患者さんの血液を使って性能評価試験もできます。NCGM とマヒドン大学との MOU の下で

仕事をすれば、比較的患者さんをリクルートできます。

ラオスの話を少しさせていただくと、同国はベトナム、カンボジア、タイ、ミャンマー、中国に囲まれた海のない国です。地図の南側のところが赤くなっていますが、ここにまだマラリアの流行があります。しかし、2017年に亡くなる人の数が2人にまでに減ってきてまして、患者数は9,333人になっています。南部の人々が移動して、森林伐採等をする中でマラリアにかかるのも問題です。ここで薬剤耐性マラリアにかかるのも問題です。ここで SATREPS プロジェクトという JICA と AMED の研究プロジェクトを展開しています。

### Challenges to elimination

- Asymptomatic reservoir
- Drug resistance
- Vivax hypnozoites
- Exophilic (outdoor) biting vectors
- Movement and migration
- Logistics in remote areas

さて、世界のマラリアの今のチャレンジとしては、まずは先ほど浅枝さんがご説明した Asymptomatic reservoir (無症候性マラリア) についてです。血中に原虫を持っているけれども病院に来ない、症状が出ない人達が随分多くいます。WHO は放っておけば良いと言っているのですが、放っておいて、それでマラリアが無くなったと言って良いのだろうかというのが今の議論です。また、アルテミシニンという、2015年にノーベル賞をとった薬に対する薬剤耐性マラリアがすでに拡散している問題があります。それから、三日熱マラリアの休眠体が問題で、マラリアがいつになっても退治できない状況があります。朝鮮半島にも毎年、数千人の三日熱マラリア患者が出ています。

さらに、この後お話があるかもしれませんが、蚊の吸血行動が変わってきて、夜間、家の中で刺すだけでなく、夕方、外で刺す蚊も増えています。蚊帳の中で寝ているだけでは対応できない状況です。それどころか、人々が移動することによって、一旦は流行が収まっていたところに、再び原虫が入ってきたりすることもあります。貧しい国々の辺境な地域では、マラリアの対策が上手くいかない中で、こういった事態が重なって対策がさらに上手くいってない例が散見されます。

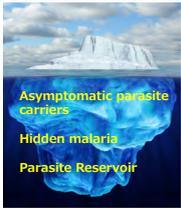
以上のようなチャレンジの中で、無症候性マラリアを何

とかするための診断法の開発を一生懸命やっておりますので、今日はこれについて説明させていただきます。

ラオスの南部に行って、API (Annual parasite incidence)、つまり 1,000 人当たり年間何人の患者が出るかという調査をした時の経験をお話しします。カンボジアの国境に近いところでは、API が 103 という、すなわちおよそ 10% の住民がマラリアにかかる高いの流行度があります。このようなラオスでも比較的流行度の高いところに行って、380 人の健康調査を行いました。家を訪ねて、軒先を借りて「皆、集まってくれ」と言って、症状の無い人に集まってもらいました。だいたい男女同数で、体温も高くないという人達が集まってもらい、血液を採らせてもらいました。そして、RDT という簡易診断法、顕微鏡検査法、PCR 法で、血液をスライド顕微鏡用、RDT 用、PCR 用に分けて 3 つの検査結果を比較してみました。そうすると熱は出ていないのに原虫を持っている人が、顕微鏡検査だと熱帯熱マラリア原虫陽性が 1 人、三日熱マラリア原虫陽性が 2 人いました。RDT を行ったら熱帯熱マラリア陽性が 2 人、三日熱マラリア陽性が 3 人でした。PCR 法では熱帯熱マラリア原虫の DNA 陽性が 5 人、三日熱マラリア原虫の DNA 陽性が 37 人から発見されました。私達が観察する限り、皆が元気にしているので、まさかマラリア原虫を血中に持っているとは分からないわけです。見ても分からないのだけれど、血を採って検査をして見ると、「こんなにあったのか！」と驚いたのです。

### Asymptomatic individuals

- Unlikely to seek treatment
- Missed by passive surveillance
- Infectious to mosquitoes



### SILENT RESERVOIR OF TRANSMISSION

Iwagami M, Keomalaphet S, Khattnavong P, Soundala P, Lorphachan L, Matsumoto-Takahashi E, Strobel M, Reinharz D, Phommansack M, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S. The detection of cryptic *Plasmodium* infection among villagers in Attapeu province, Lao PDR. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Dec 20;11(12):e0006148.

どうやら WHO はマラリア原虫保有者の氷山の一角しか見ずに、この人達を丁寧に治していけばいずれマラリアの流行は無くなると言っています。この人達は、Asymptomatic parasite carriers とか、Hidden malaria とか、Parasite reservoir とか、色々な名前では呼ばれていますが、なかなか治療には来ません。なぜなら症状がないからです。病院で待っていて、患者さんが来たら治療する、診断するという体制では見つかりません。ですから、WHO のデータにも上がってきません。蚊がそういう人

達の血を吸ったら、次の人に移すのかどうか、今、研究で非常に興味のあるところです。どのぐらいの原虫の密度が血中にあれば人に移すのか？この様な低密度流行地に過ごし、私達が「ここにはマラリアはないですね」といって一緒に過ごしていると、ある日熱を出して「あれ？どこから移ったんだろう」と思うようなことが起きるかもしれません。彼ら感染源は、「Silent reservoir of transmission」と英語で言います。「いつの間にか移す人達」です。

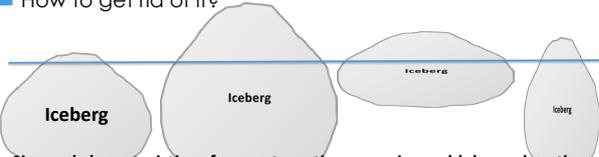
この問題をどうしたら良いのでしょうか。WHO は氷山の水面から上の部分を丁寧に治療していれば、いずれ氷山全体が無くなると言っていますが、でも下が大きいですから、氷山の見えているところを丁寧に無くしても浮いてくる部分が多いから、いつまでたっても患者が出てくるのではないかと思います。その辺りは WHO にいる頭の良い専門家と我々のように現場で研究している人達がディスカッションをしてもなかなか意見が合いません。そうすると、この水面下を把握する為の新しい技術、非常に高感度な診断法が WHO を説得するためにまず必要になります。

今の話論文にしまして、PLoS Neglected Tropical Diseases で発表しました。熱帯学の領域では比較的インパクトがある雑誌です。このような論文を出し、エビデンスが蓄積されていくと、WHO の人達は論文を読んで理解するようになってくると思っています。

### The problem of the asymptomatic reservoir

Courtesy to Aj. Pratap Singhasivanon

- How big is it?
- Does it cause disease?
- Does it contribute to transmission?
- Does it contribute to the resistant parasite pool?
- How to get rid of it?



Size and characteristics of asymptomatic reservoir would depend on the local malaria epidemiology and diagnostic methods.

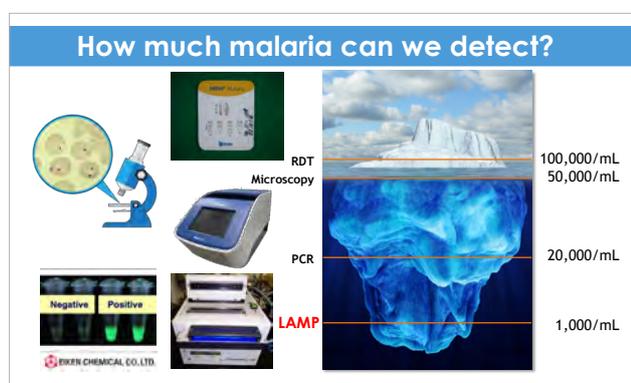
米国 NIH の人達とフランスのパスツール研究所で議論した時、私が立てた仮説に賛同してもらえました。すなわち、「この水面下の人達が、薬剤耐性マラリアの原虫のソースになっているのではないか？むしろこの水面下の人達の方が、より高い割合で薬剤耐性マラリア原虫を持っているのではないか？」という仮説です。この仮説を今後立証しようと考えています。

マラリアは、流行地域に平均的に広がるのではなく、その広がり方は focal とか patchy であるという言い方をします。例えばこの村にはマラリアの流行があるけれど隣

の村には流行がないのはなぜかという、ここに川がないから、蚊がないから、人口密度が低いから、といった様々な環境と蚊と人のファクターが重なり合って流行度が決まります。ですから、非常に狭い地域であってさえも流行度は均一ではありません。

流行地にはマラリアの氷山がいっぱい浮いていて、例えばこの氷山は上が小さくて下が大きい、これは細い、これは大きいとか、色々な氷山が流行地に浮いていると考えていただくとイメージに合うのではないかと最近思っております。

何れにせよ、大きさがどのくらいなのかをまず見ないといけません。「How big is it?」に答えを出さないといけません。なるべく氷山の水面の下の方まで検査できる手法を開発をしないといけません。



その診断技術として、栄研の LAMP 法が、PCR を凌ぐ感度を持つ方法として開発され始めております。それは 1ml に 1000 個の原虫、すなわち寄生赤血球が 1 マイクロ当たり 1 個です。1 マイクロ当たりになると、PCR では 20 個、我々のやっている RDT 法では少し感度が高くて数個から 20 個ぐらいです。それから、顕微鏡だと大体 1 マイクロ当たり 50 個いないと赤血球の中に感染した原虫が見えません。RDT はさらに悪くて、1 マイクロに 100 個ぐらいないと陽性に結果が出ません。顕微鏡技師の能力が高い場合ですし、この辺は上がったたり下がったりの差が出てきます。

こういうわけで、今の WHO とグローバルファンドのマラリア対策では、とにかく診断は顕微鏡か RDT です。これらで診断して陽性と出てきた人達だけを治せば良いのだというやり方です。ラオスの南部のようなところに我々が行くと、住民は全然マラリアは無いと言いますが、LAMP で検査ををやると、上述のように驚くほど陽性の結果が出てきます。今、私たちは WHO に、「このような状況でもマラリア対策が成功したと言うのですか」と問うています。

BACKGROUND

Previous Research CONCLUSION

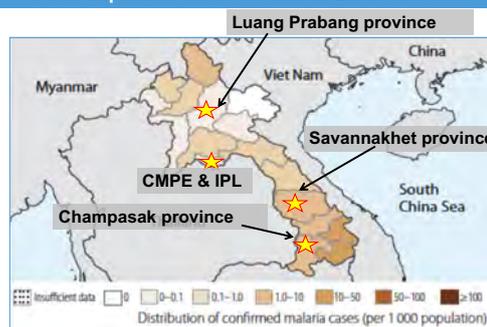
- PURE-LAMP is sensitive on clinical dried blood spots
- Useful for diagnosis of imported malaria
- PURE-LAMP might be a valuable alternative to PCR on the field for detection of submicroscopic infection

Vincent JP, Komaki-Yasuda K, Iwagami M, Kawai S, Kano S. Combination of PURE-DNA extraction and LAMP-DNA amplification methods for accurate malaria diagnosis on dried blood spots. *Malar J.* 2018 Oct 22;17(1):373.

私たちは、この LAMP 法がいかに現場で使えるものであるかという feasibility study を始めました。性能評価試験は、NCGM でも始めております。NCGM に来る輸入マラリアの患者 117 人で、ポジティブの人が 64 人、ネガティブの人が 53 人いて、RT-PCR でやるとどうなったかと比べたら RT-PCR の評価が高いという結果が出ましたので論文にしました。

この論文では、PURE DNA extraction kit というものがあるのですが、DNA extraction を筒に入れてギュッと絞るとスポイトの下から DNA がポトポト落ちてくるという方法を実施しました。そうすると熱帯地で使用勝手が良くなります。この方法は、非常に高感度で、ろ紙血液を使っても出来ます。輸入マラリアの患者の診断には非常に良かったと思います。それから、PCR に代わるようなものとして、フィールドで submicroscopic の感染を検出するのに良いだろうという論文まで作ることが出来ております。こういうことを重ねていって、WHO に訴えていきます。

Field implementation of Malaria LAMP method



今、LAMP のマシーンを、このラオスのサワンナケート、チャンパサク、それから CMPE (Center of Malaria, Parasitology and Entomology) と IPL (Institut Pasteur du Laos) に 2 台、それからルアンパバーン郡に 1 台置いて、現地でいかに使い勝手が良いか見ております。物は良いけれど、そこに置いて使えるかどうか、現地の人達に使えるかどうか、暑い所でも出来るかどうか、ピペツ

トの使い方が出来るかどうかというような現地での適用性も見ております。今年からは更に5台入れて、延べ10台を運用して、来年にかけてフィールド applicability を検討していきたいと考えております。

**OBJECTIVE** **Field Evaluation of PURE-LAMP**

- Study Area: **Haiti**
- Endemic (*P. falciparum*)
- Low transmission
- Elimination targeted (2020)
- Chloroquine (60 years)
- Point-of-care diagnosis: RDT and microscopy



Vincent JP, Komaki-Yasuda K, Existe AV, Bony J, Kano S. No *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter and artemisinin resistance mutations, Haiti. *Emerg Infect Dis.* 2018 Nov; 24(11): 2124-2126.

そして更には、ハイチです。なぜハイチなのかと言いますと、私のところにハイチ人の留学生がいて、この仕事をハイチに持って行ってやりたいと言ったのです。少し治安が悪かったのですが、一緒に行きました。ハイチは100%が熱帯熱マラリアです。ラオスは半分以上が三日熱マラリアで、寄生率が低いと比較的症状が軽いですが、熱帯熱マラリアは寄生率が低くても、日本人の場合などは凄く熱が出てしまいます。しかしハイチの流行地の人達はあまり熱が出ないので、熱帯熱マラリア原虫でも、感染者は Asymptomatic のパラサイトキャリアーになるのではないかと考えました。実際に現地に行って、薬剤耐性のマラリアの流行が無いことは報告したのですが、実際にどのようにエビデンスを作っているのかをお話します。

**METHODOLOGY** **Study Sites**

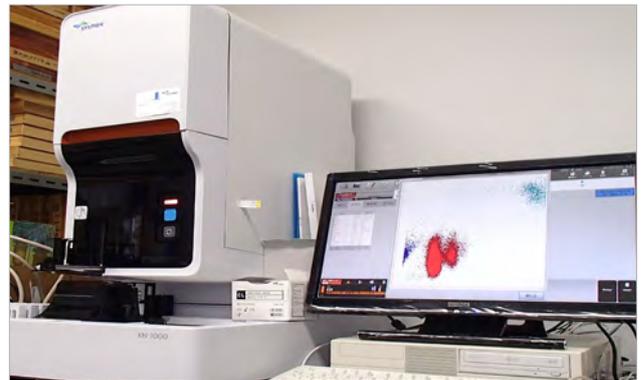
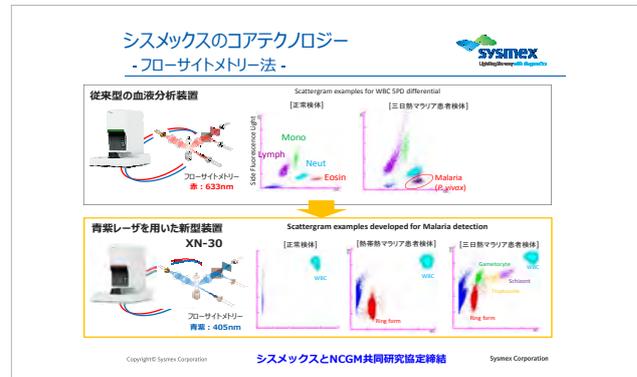



首都のポルトランスの保健省に、この機械を入れました。フィールド調査地域は、ハイチの地図の先端のところですが、ハリケーンや地震の被害がひどく、インフラの弱い所でした。カリブ海だけを見ていると非常に綺麗なところなので、こんなところにマラリアがあるのかと思うのですが、夜になると蚊がブンブン飛んでくるので

す。そういう所で実際に LAMP 法を使ってみようということで、6分のビデオを作りましたので、見ていただけますでしょうか。

——ビデオ上映——

栄研科学株式会社の協力を得て作りました。ハイチでも場所を設定して低密度パラサイト・キャリアーを検出する作業をしております。



そしてもう1つ大事なイノベーションは、フローサイトメトリーを応用したシスメックス株式会社のテクノロジーです。これも私どもの研究室で性能評価試験を終えて、PMDA に申請する直前です。新しい青紫レーザーを使います。これを使いますとマラリア原虫の分布をスキャタグラム上で綺麗に見わけることができます。更に三日熱マラリア原虫でも、色々なステージの原虫がスキャタグラムの中でばらけて見えるというものです。南アでの臨床研究成果が上がってきまして、非常に有能な顕微鏡技師が見た顕微鏡検査技師のカウントと、このXN30の寄生率が相関性数 0.990 で全く同じです。我々が NCGM の研究室でやっても全く同じ寄生率を示します。ここに示す1つ1つの点々が感染赤血球で、左の固まりが赤血球の中に原虫が1個入っているグループ、左の固まりは赤血球に原虫が2個入っているグループです。赤血球10万個に原虫が23個感染している！というように、ズバリ数字が出てくるわけです。この寄生率は、我々が顕微鏡で計算するのと全く同じとっているのです

が、非常に素晴らしいです。更に写真の左の部分に採血管を載せて、青いボタンをポンと押すと、たった1分でこの数字が出てきます。こちらで私がスマアー（薄層塗抹標本）を引いて、メタノールをかけて固定している間に、すでにXN30では結果が出てしまいます。さらには、自動でどんどん検査が出来ますので、大量の検体を検査しなくてはならない場合には大変に有用であることが容易に想像できます。



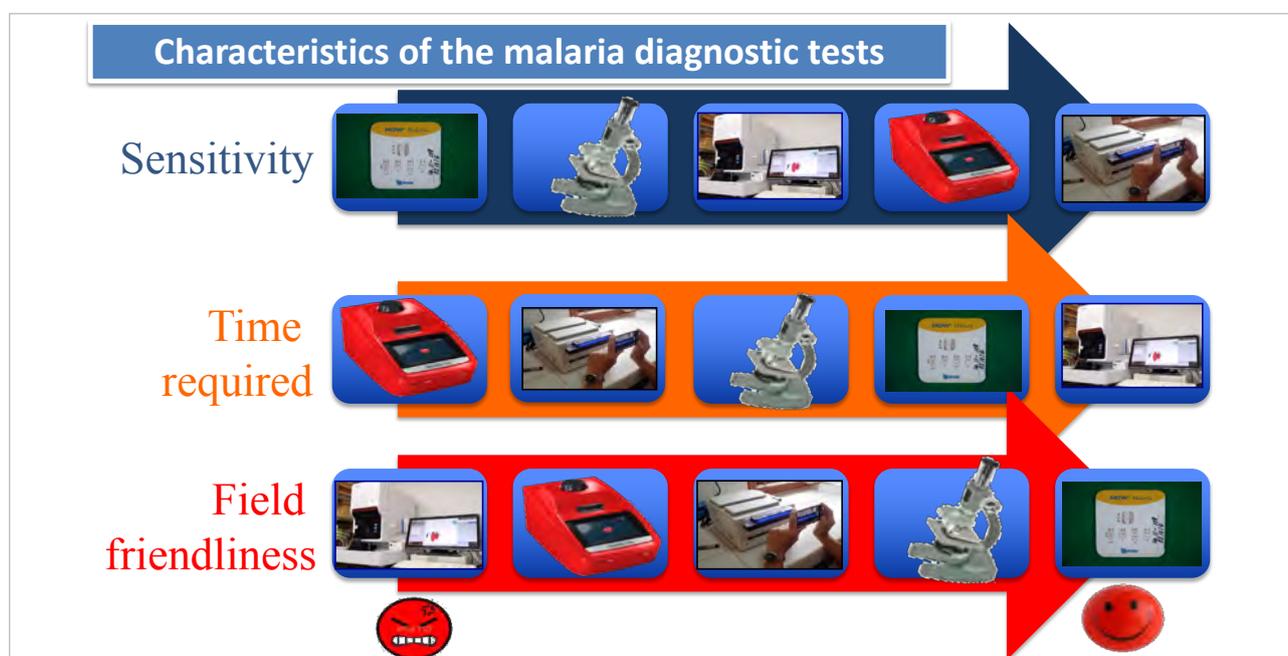

### 各マラリア検査の比較

→ New FCM is capable of **quantitating** infected red blood cells such as malaria **promptly and simply**

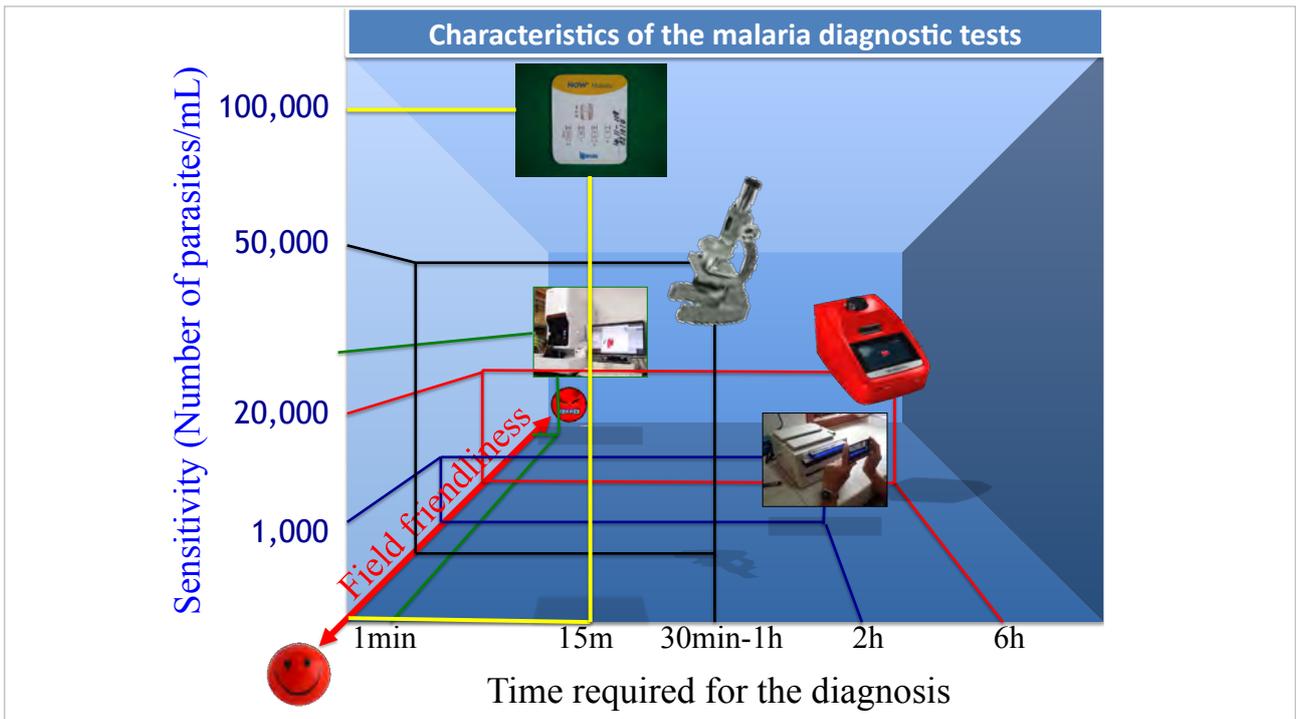
Index	New FCM Method (XN-30)	顕微鏡検査	RDT (Antigen detection method)	PCR 法
Detection sensitivity (the number of plasmodia / $\mu$ L)	20	50	> 100	1
Subject species	All protozoa	All protozoa	Plasmodium falciparum and Pan malaria	All protozoa
Quantitation of species count	Practicable (Infected RBC count / Proportion of Infected RBC)	Practicable (Proportion of infected RBC only)	Not practicable (Qualitative analysis only)	Quantitative PCR is practicable
Turnaround time (TAT)	1 minute	30 - 60 minutes	20 minutes	3 - 6 hours
Required technical skill levels	Low	High	Low	High

Copyright© Sysmex Corporation  
 「マラリアにおける診断と治療の現況」国立感染症研究所感染症情報センター  
 木村幹男 感染症学雑誌 第76 巻 第8 号 p586-587 より改変

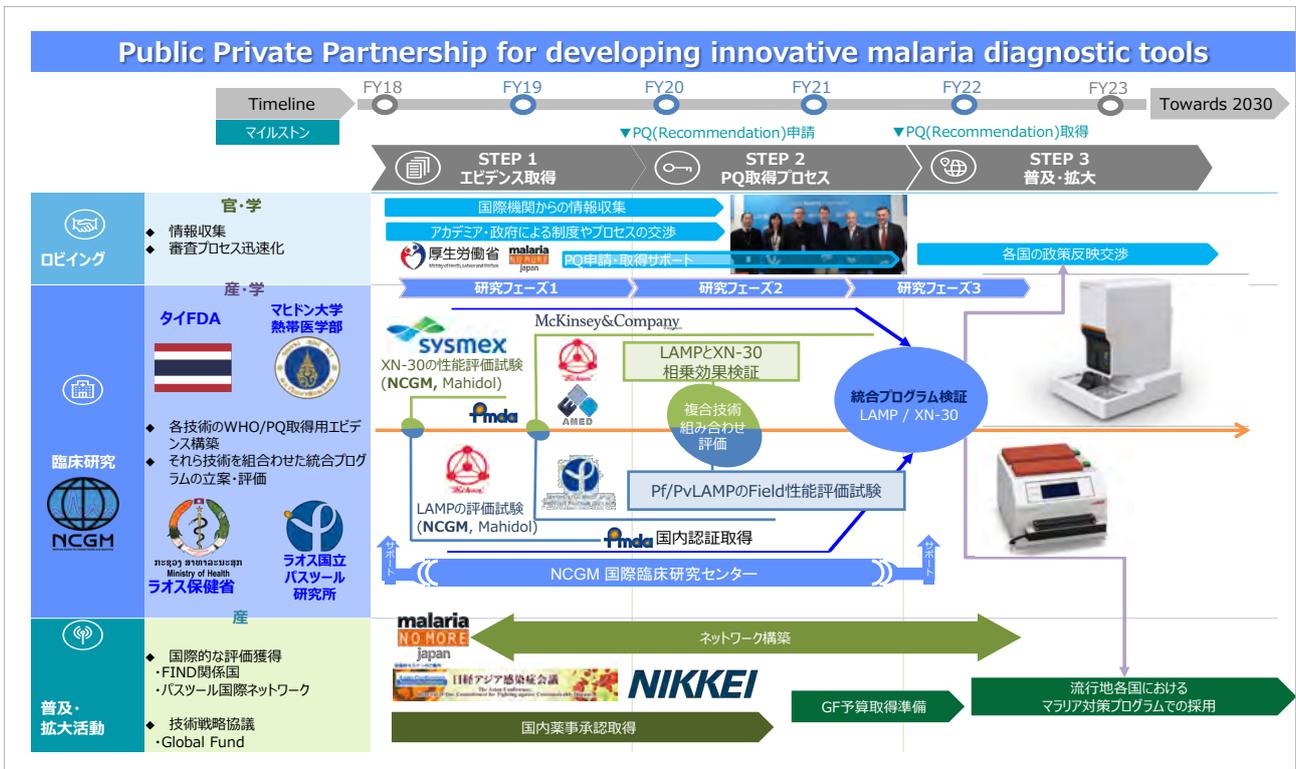
TPP(Target Product Profile) もこのような形で段々と洗練されていくでしょうが、LAMP 法は非常に高感度で、マイクロリットル当たり 1 個、フローサイトメーターは 20 個ぐらい。検査時間はフローサイトメーターは 1 分で出来てしまいますが、LAMP は 2 時間、普通の PCR は 3 ~ 6 時間ぐらい、RDT は 20 分ぐらい、顕微鏡は 1 時間弱です。



現地での適用性を考える上で、感度を診断法で高い順に並べると、LAMP、PCR、フローサイト、顕微鏡、RDT の順になります。必要な検査時間を考えるとスライドの様な順番になって、上述の通りフローサイトメーターが 1 分、PCR は非常に良いけれど 3 時間から 5 時間ぐらいかかります。それから現地の人が使えるかどうか (Field friendliness) という点では、残念ながらフローサイトメーターは現地に置きづらいです。RDT であればどこでも誰でも出来ます。フィールドに持って行った時にどういう風に考えたらいいか、どこで使えるかというのを、今後、考えていこうと思います。



では上記のファクターを3次元で考えてみようと思図を作ってみたのですが、残念ながらさっぱり分からない(笑)というのが現状です。右上奥に近づくともずくて、左下手前に近づくほど良いのですが、それぞれに良いところと悪いところがあるので、今後、改良していかなければならない点が少し分かります。



今後、色々な流れで現地を回って、NCGMとタイのMOUの下、それからラオスのフォールドで栄研のLAMP、シスメックスともやります。栄研はタイでマッキンゼーというCROと一緒に、この機械がどのくらい使いやすいか、人が触ってくれるかということから一生涯運用性の向上を考えています。いずれこれらがWHOに認証されて、そしてグローバルファンドのショッピングリストに掲載されるように頑張ります。

実は私はGlobal Fundのマラリア技術審査委員をやっております。申請書類がきて、自分が読んで、皆に説明し

て、夜に報告書を書いてという1日のサイクルを、グルグル10日間ぐらいホテルに缶詰めで続けます。私もそうですし、Global Fundの戦略・投資・効果局長の國井修先生であっても同じで、出てきた書類を取り替えるわけにはいかない。上がって来た書類に「GeneXpertを買いたいです」と記載されているのを、「LAMPの方がよいのでは?」と書き替えるわけにはいかないのです。即ち、これらの日本のイノベーションが広く世界で使われるようになるには、審査に上がってくる前に何とかしなくてはなりません。WHOの事前認証(PQ)を取るだけではダメです。PQを取った後、現地のカントリーチームや、WHOの職員、当該国の保健省の人達などがグローバルファンドに申請する時に、それらPQや推奨を取った製品をきちんとリスト化して、私達の前に持ってきてくれないと、その診断機器に丸が付けられないのです。是非頑張って、リストに載せて、世界の需要の中で普及出来たら良いと思っております。以上です。

## 質疑応答及びディスカッション

**司会（藤田）** 狩野先生、ありがとうございました。世界のマラリア対策をブレイクスルーになるような研究が今進行中であるという、非常に希望のあるお話でした。

**狩野** そうですね、ブレイクスルーというより、ゲームチェンジャーですね。

**司会** この機会にご質問、コメントがあればよろしくお願いたします。

**質問者 1** ご発表、ありがとうございました。無症候性のマラリアについてお伺いしたいのですが、今後マラリアの症状を発症するものなののでしょうか。先程のハイチの例を見ると、免疫が関係しているような感じも受けているのですが、免疫がある人は発症しないものなのか、それとも今後、病気になるようなものなのか、感染性はどうか、というのを分かる範囲で教えていただければと思います。

**狩野** 実は分からないのです。アジア地域だと三日熱マラリアの抗原性は低いので、比較的長いこと感染されていても体の中は大丈夫で、ずっと仲良くして行って抵抗を作るような免疫学的な状況が作れることは分かっています。アフリカの熱帯熱マラリアだけのグループでもそういうことがあります。アフリカでは5歳未満の子ども達が世界のマラリア死亡者の60%ぐらいいを占めますが、上手に治療されながら、大人になるまでにマラリアにかかれば治療する、治った後またかかれば治療する、ということを繰り返して、何度もかかっている内に免疫力がついていって、高校生ぐらいになってくるとサッカーして遊んでも大丈夫という感じになります。熱帯熱マラリアでさえ、そういう複数回の感染をすると人に免疫力がつくことが分かっているのですが、ではそういう一定のバランスがあった時に、対策が止まったらその人達の体の中の原因はどうかという、これからの挙動が分からないのです。熱帯熱マラリアに関しては、多分原虫が増えてきて、やがて症状を出すようになるのではないかと思います。免疫力がアフリカでついた人も、イギリスに2年留学して帰ってくると、またマラリアに倒れるというようなことがあります。暴露がない状況に置かれると、免疫力が下がって、やがて症状が出てくるのではないかと思います。ただ、マスとして見た時

に、疫学的なインパクト、原虫の集団的挙動がどうかということはまだ分かりません。でも、今のマラリア対策の合言葉は「探して治せ (test and treat)」で、パラサイトキャリアーも感度の高い診断方法で探して、薬を飲ませて治す！という方向です。おそらく、免疫力的なバランスに頼ってただ見ているのではなく、積極的にそういう人達のマラリアも潰していくという方向になるのではないかと思います。

**質問者 2** インドネシアでマラリアのワクチン開発に関わっているのですが、ハイチにも結核で栄研化学のスタディに3カ月行って、非常に懐かしく思いました。実際に僕はインドネシアで活動しているのですが、せっかく良いLAMP法がWHOの認可を取った後に栄研化学が現地で商品が販売できないという問題がありました。自分の知り合いの現地の医師にTB-LAMPを買って、現地に持って行きましたら、これは非常に良いと言われました。狩野先生のマラリアもそうですが、向こうに研究レベルで持っていくのは良いのですが、実際に使いたいと言われた時に販売のネックがあり、それが解決しなくなかなか現地で使えないという現状があるのですが、その点についてはどうでしょうか。

**狩野** 結核に関しては推奨を取って、Point of care testとして使うという形で売り出しているのですが、そこは私よりもよく答えられる人が会場にいますので、ちょっと代わります。

**栄研化学** ご指名いただきましたので、お答え申し上げます。インドネシアにつきましては、申請要件として現地語で全て提出しなければならない書類の量が非常に多いということがありまして、WHOの推奨を取った全ての英語のドキュメントを現地語化して出した上で、審査が開始されるという段取りになりましたために、現在まで最終的な申請、認可が下りないという状況になっております。大変力不足で申し訳ないのですが、やはり現地の要求事項に合わせたプロセスを踏まないことには、診断薬（機器）としての承認が下りないという特性があることをご理解いただければと思います。

なお、現在、あと2~3週間以内には当局からの照会事項に対しての全ての回答が揃いますので、その時点では栄研側での努力は完了できると考えております。後日、

完了しましたらご連絡させていただきます。

**質問者 2** ありがとうございます。2年ぐらい前に代理店と連絡し合ったのですが、それきり全く音沙汰がなかったものですから、この機会にと思ひまして質問させていただきます。ありがとうございました。

**狩野** 栄研化学の LAMP も、タイでの性能評価で取った患者さんのろ紙血を、日本に持って帰って来て我々の研究室で検査をすれば、日本の PMDA が数としてカウントしてくれるということです。今、そのやり方で、タイで患者さんの血液を取って、サンプルを MTA を結んで持ち帰ってきております。

**司会** 他の方はいかがでしょうか。

**質問者 3** 分かりやすいご講演をありがとうございます。無症候性マラリアということで、色々な分析方法が出てきたことはよく分かったのですが、RDT でも最近、高感度のものが出てきていると聞いております。10個から20個ぐらいパーマイクロということだと思いますが、RDT と LAMP 法のように1個を検出できるような超高感度のものは、実際のフィールドでどのような組み合わせで医療に貢献していけるのでしょうか。RDT が10個から20個ということ LAMP よりはかなり悪いのですが、それでも今の RDT よりも良いということで、どんな組み合わせにしてフォールドで使われていくのかについて先生のご意見をお聞きしたいと思います。

**狩野** そうですね、そのところが問題です。タイのフィールドでも栄研とマッキンゼーの方と回って、実際に現場で顕微鏡検査をしているところに LAMP を置いて、そこで使えるのかを見なくてははいけません。暑い環境やホコリのあるところで使えるのか、もう少し大きな病院なら使えるのかなど、実際に置いてみた感じを見ています。また、機械の上の蓋の色が赤くなったのですが、そうするとちょっとフレンドリーな感じですが、それで触りたくなるものになったけれど、まだ少し角が固いので、もう少し丸みを帯びた方が良いのではないかなど、使い勝手を見る必要もあります。さらに、そこに患者さんの陽性率がどれくらいだと何件くらいの検査が入ってくるか、それによってどのぐらいの人をそこにつけたらいいかも検討します。そして、キットも結構高いです。だいたい1キット1,000円ぐらい掛かります。そんなものは開発途上国では使えるわけがありません。たくさん売れ

れば安くなりますが、ファクターが色々ありすぎて、明確な答えが今はないのです。ラオスもこれから10台を置きます。ラオスの場合は、タイよりも更にファシリティーの設備が整っていないところで実際に使えるかどうかをています。本当に使えて、次々と来る患者さんを LAMP のキットで検査して、低寄生率の人達が検出できるのであれば、その事実をもってラオス政府と、地域の WHO のオフィサーに言います。まさに試行錯誤でフィールドの適用性や使い勝手をこれから見ていこうと思っています。「高感度な RDT」に勝つにはどうしたら良いかは、今、ご指摘の通りなのですが、電気の問題もあります。ソーラーパネルを使ってやれば特に電源が来ていない所でも大丈夫だとか、色々なことを CRO と栄研と我々が考えています。それぞれの局面におけるサクセスストーリーを作ってくれと、浅枝さんからも言われましたが、WHO からそう言われています。そういうことを今後やっていきたいと思っています。

**質問者 3** 共存していける可能性もあるということですか。

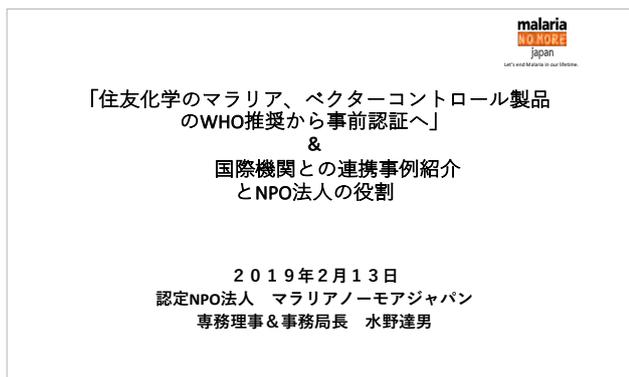
**狩野** はい、そう思います。

**司会** それでは、質疑応答を終了します。ありがとうございました。

# 2. 住友化学のマラリア、ベクターコントロール製品の WHO 推奨から事前認証へ & 国際機関との連携事例紹介と NPO 法人の役割

認定 NPO 法人マラリア・ノーモア・ジャパン

専務理事 水野 達男

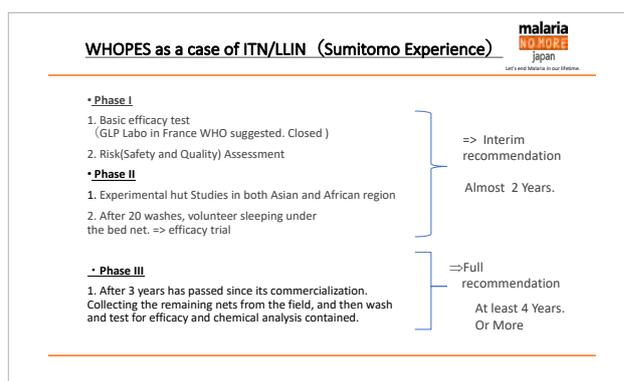


**水野** 私は現在マラリア・ノーモア・ジャパンというNPO法人で専務理事をしております、水野と申します。今日は、厚生労働省からいただきました事前認証への助成でマラリア診断機器の開発についての色々なことを調べていく中で、重要な点をご説明してきましたが、私からはベクターコントロールの世界で色々な経験をしてきていることをお話します。幾つか新しい研究・製品開発の事例もありますので、今後、市場に新製品を持って行く時にどのように国際機関と連携を取っていけば良いかも含めてご説明させていただきます。尚且つ、我々NPO法人がどのような役割を果たしていったら良いか、私の感じるところも含めてお話させていただいております。



スライドは英語で用意させていただきましたが、本日の内容は4つの項目に分けてお話しさせていただきます。ベクターコントロールの領域では、WHOの中にWHOPE(S)

(WHO Pesticide Evaluation Scheme) という、事前認証システムに代わるシステムが既にございました。当時、住友化学に私が在籍していた頃は、WHOPE(S)というフェーズに沿ってWHOから推奨を得て、その推奨に基づいて各国の機関や、グローバルファンド、ユニセフ等の国際機関が調達することになっておりました。その当時と比べて、どのように事前認証が変わったのかという点に少し触れてみたいと思っております。そして、藤田先生からのご質問にもあったように、事前認証の仕組みが変わったことによってどのようなところが変わったのか、また、私自身は診断機器とベクターコントロール製品では、事前認証において、ステージと言いますか、考え方にも違いがあると思っておりますので、その辺りも少し触れてみたいと思っております。今日の午後にWHOのベクターコントロールの方が見えるので、事前認証の詳しいことはそこでご説明いただくとして、最後に私どもNPO法人がチャレンジしていること、NPOがどのような活動をしているのかについてもご紹介させていただきたいと思います。



まずは古い話ですが、2007年から2012年まで住友化学でベクターコントロール事業をやっておりました時には、WHOPE(S)という制度の中でフェーズ1からフェーズ3まで開発試験をやっておりました。ご存知の方が多いと思いますが、マラリアの場合は幾つかのプロダクトタイプがあります。最も効果が上がった方法として、蚊帳が大きく普及したこと、RDTの普及が進んだことがマラリアの数

を下げていますが、ベクターコントロールでは、この蚊帳以外にもう1つ、IRS という屋内残留殺虫剤噴霧という技術があり、この2つが普及することによって蚊に刺される人の数が大きく減ったことがマラリアの減少に繋がっています。この2つの方法についてご説明したいと思います。

まずフェーズ1は、ベーシックな殺虫効果の試験をして、リスクアセスメントをするというもので、これは事前認証でのステップ1に入っています。実際にアジアやアフリカで実験小屋 (Experimental hut) を使って試験をしました。蚊帳の場合は、ボランティアの方に実際に蚊帳の中に入って寝ていただいて、幾つ蚊に刺されるかという試験をしながら評価をしました。これにほぼ2年かかりました。そして、20回、規定の方法で洗濯をし、尚且つその後も殺虫効果があるかどうか、殺虫剤成分が残っているかどうかという化学的分析を行いました。暫定推奨 (Interim recommendations) というシステムがありましたので、その結果を元に、実際に完全に推奨するのではなく、「標準的な試験に受かったものなので、調達に値しますよ」と第一段階で認定されます。その後、実際に市場に出て3年経ったら市場にある蚊帳を集めてきて評価をします。殺虫効果があることと、その中にまだ殺虫成分である有効成分が残っていて、今後も効果が期待できることが評価された段階で、初めて完全な推奨 (Full recommendation) がもらえるというシステムになっておりました。これには、だいたい4年間かかります。従って、完全な推奨を取るまでに合わせて6年くらいかかるというのが、蚊帳に関する評価システムでした。

**WHOPES as a case of IRS (Sumitomo Experience)** 

---

**\*Phase I**

1. Basic Labo Efficacy Studies on several conditions at surface of wall (GLP Labo in France WHO suggested, Closed)
2. Longevity at least 3 months, results by the conditions, etc.
3. Resistance to the current IRS products such as Pyrethroid
4. Risk(Safety and Quality) Assessment

**\*Phase II**

1. Experimental hut Studies in both Asian and African region in field conditions => Rate and Longevity is determined
2. At least 3 months, but, most cases within 6 months

**\*Phase III**

1. In malaria endemic area, the several field tests has been conducted at the selected Rate in Phase II trial
2. Field evaluation within 6 months : Efficacy and Customer acceptance

Recommendation

at least 3 years

Monitoring by WHO

同じように、IRS (Indoor residual sprays) と呼ぶ屋内残留散布という技術があるのですが、これについては時間的に少し短くて済みました。実際にラボ試験、現地試験からリスクアセスメントを含めて3年くらいで終わりました。それぞれ1つずつのフェーズの試験が3~6カ月で終わるからです。フェーズ1では、ラボ試験で殺虫効果。フェーズ2では、現地のフィールド試験でどのくらい

の薬量の商品を使ったら良いか、どのくらい長く効くかを、当時の現地試験ではだいたい6カ月程度行うので短くてできるということです。フェーズ3ではさらにその定められた薬量でさらに広く現地試験を実施。その結果で推奨が取れて販売が可能になるというシステムが、当時あったWHOの評価のスキームでした。

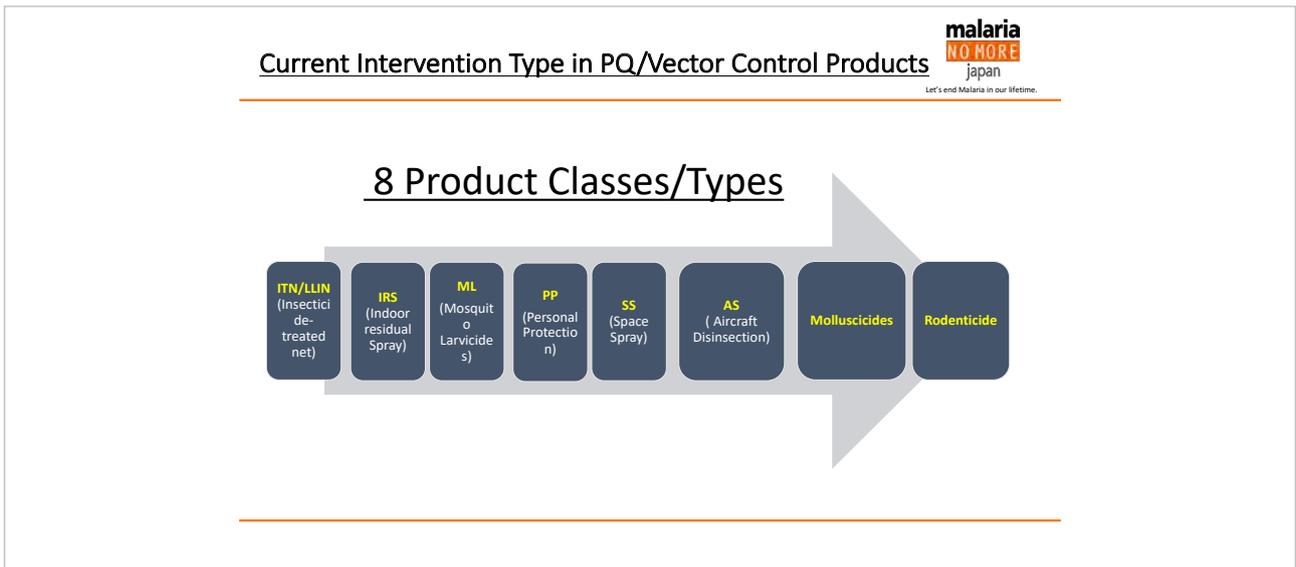
**Conversion Package... within 5years since 2017**  
(Total 71 products have already transferred into PQ system) 

---

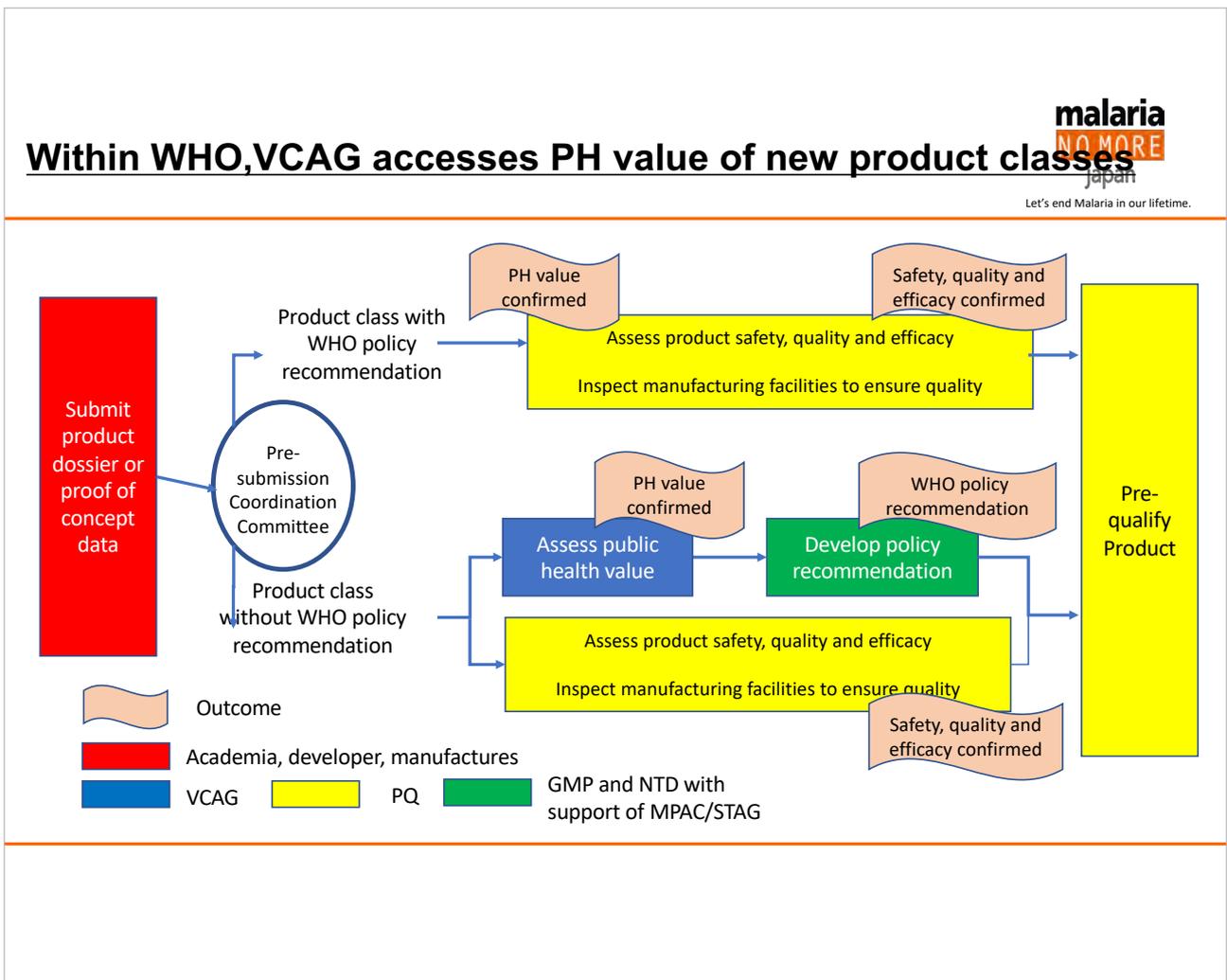
• **Withdrawing/Update the products in the transferring**  
**As an Example of Sumitomo Chemical**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sumithion</li> <li>2. Olyset</li> <li>3. Olyset Plus</li> <li>4. VectoBac G</li> <li>5. VectoBac WP</li> <li>6. VectoBac FG</li> <li>7. SmitLarv G</li> <li>8. SmitLarv MR</li> <li>9. Gokilaht 5EC</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Olyset</li> <li>2. Olyset Plus</li> <li>3. VectoBac G</li> <li>4. VectoBac WG</li> <li>5. VectoBac FG</li> <li>6. SmitLarv G</li> <li>7. SmitLarv MR</li> <li>8. Gokilaht 5EC</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>9. SumiShield WG</li> </ol>
--	---	---

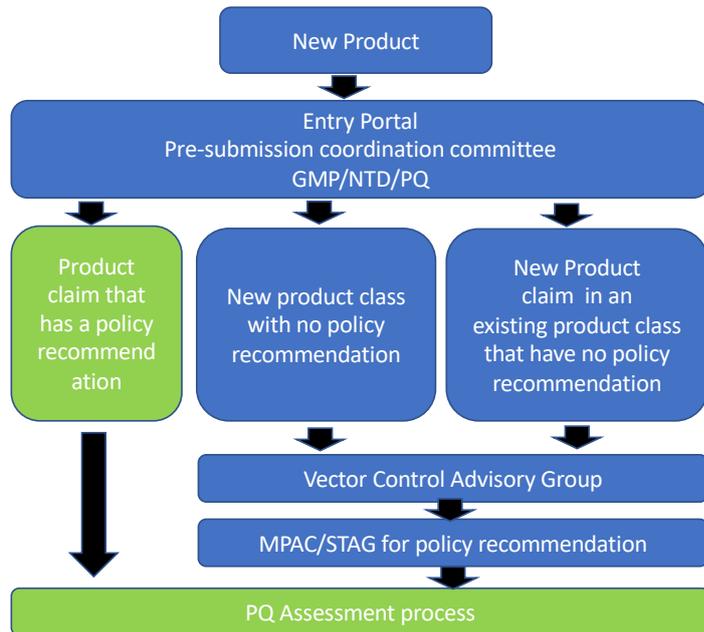
住友化学には、スミチオンを始めとしてオリセットネット (蚊帳) など多くの製品がありました。オリセットプラスというのは、オリセットネットに新しい成分を加えたもので、ピレスロイド抵抗性の蚊にも効く蚊帳です。それから4つの製品は、Larvicides という、ボウフラを防除する殺虫剤です。それ以外に、スペーススプレーという空中に散布する殺虫剤があり、全部で9つ製品ありました。スペーススプレーはマラリアというよりは、デング熱やジカ熱など、日中に飛ぶ蚊を防除するための製品です。これらは WHOPES の段階では認可になっていたわけですが、2017年に WHOPES というシステムから事前認証 (PQ) のシステムに移管することが決まり、「コンバージョンというパッケージを作りなさい」とWHOから指導が発信されました。「それぞれの会社は、2022年までの5年間に、今まで WHOPES に載っていた製品を新しいガイドラインに沿った形でデータを揃えなさい」という新しいルールが出来たわけです。我々が1月に訪問した時に、事前認証の中にベクターコントロール分野で、既に WHOPES で認可されていたものがどのくらい事前認証システムに移管されたのかを確認しました。2017年は WHOPES での製品を事前認証システムに移すことが、事前認証チームの最大の仕事だったということでしたので、「どのくらい移りましたか」と聞きましたら、71品目が既に事前認証の方に移っていました。今は事前認証システムで全てが評価されているということでした。住友化学だけを例に申し上げると、スミチオンという製品は古くから使われている有機リン系の成分で、この領域 (IRS) ではほぼ使われていない成分なので会社として採算性の問題があり、事前認証への移管の機会に撤退しています。新たにスミシールドという新しいタイプの有効成分を入れた製品を事前認証に申請し、実際に認可を得たという経緯があります。



今、事前認証システムには、8つのプロダクトのクラスがあります。Insecticide-treated net は、いわゆる殺虫剤を含んだ蚊帳です。Indoor residual Spray は屋内残留散布、Mosquito Larvicides は ML と呼んでおります。それから、Space Spray があります。それ以外に、Personal Protection ということ、ディートなど、実際に個人が蚊に刺されるのをどう防ぐかというカテゴリがあります。また、Aircraft Disinsection は、今後ドローンを使った散布なども出てくるかもしれませんが、空間の広い面に散布するものです。それ以外に、ネズミの駆除や、なめくじ、住血吸虫などに対応するものも含めて、ベクターコントロールは全部で8つの事前認証のカテゴリが運用されています。



# Summary of the pathway for New Vector Control Products submitted to WHO



- VCAG assess the data provides guidance. Makes recommendations on efficacy & public health application
- STEP 1 : Proof of concept  
STEP 2 : Entomological efficacy  
STEP 3 : Epidemiological efficacy
- WHO, advised by MPAC/STAG, sets policy on public health application & develops operational guidance on development
- WHO policy recommendation is based on **evidence of epidemiological efficacy** that substantiates public health value (proven reduction in human infection &/or disease)
- After **policy recommendation** further assessment within that class or claim will be done by WHO's Prequalification program

では、具体的にどのような形で事前認証が進められていくのかというプロセスを、2枚のチャートを使ってご説明したいと思います。実は、今日の午後からの資料に少しだけ改訂された同一のものがありますので、ここでは簡単にプロセスの全体像と要点だけをご説明していきたいと思っています。

メーカー、アカデミア、デベロッパー、どのような組織でも結構なのですが、その組織が技術・製品に関する proof of concept のデータを出します。マラリアの場合はグローバル・マラリア・プログラム、あるいは NTD の場合であれば、Neglected Tropical Diseases のグループと、事前認証チームが集まって、コーディネーションコミッティにおいて、今までの WHO ポリシーに含まれている製品カテゴリーとして見なして良いのか、あるいは新しいカテゴリーとして見なさなければいけないのかという2つの道に分かれます。既に WHO のポリシー、推奨にも法っているということであれば、公衆衛生での価値がすでに評価されているということですので、事前認証チームが安全性、品質、殺虫効果について評価をします。それから実際に工場を視察して評価をすることによって、最終的に認証が取れて、調達リストの中に載ります。

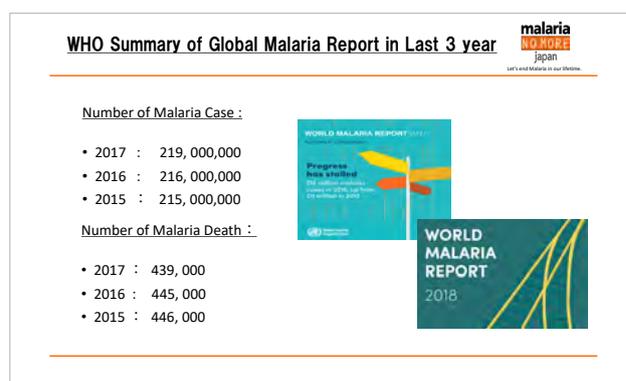
一方で、WHO のポリシー、推奨にない場合は、先程の浅枝さんのご説明にもありましたが、マラリアはグローバル・マラリア・プログラム (GMP) のグループが MPAC (Malaria Policy Advisory Committee) と共にマラリアのポリシー作りが必要になります。MPAC のメンバーや、STAG (Strategy and technology advisory group) 等のサポートを受け、具体的なポリシーが出るまでの間のプロセスを2つ踏まなければなりません。1つは、公衆衛生としての価値が本当にあるかどうかです実はここが一番大きな課題になります。その結果に基づいて WHO としての持続的に公衆衛生上の価値を認めたも技術・製品だけに推奨 (Policy Recommendation) を出すということになります。そして、もう一つのプロセスは、通常の製品の安全性、品質の評価に、製造場の査察を経て認証、List に製品名が載ることになります。これは事前認証チームが担当します。従って、この2つのルートを超えた上で、初めて新しい技術・商品は認可されます。これがベクターコントロールの事前認証の新しいルールです。

では、具体的にどのようなことをしなければならないかですが、新しい技術・商品が申請されると図のように、Entry Portal のところで評価をされた後に、さらに3つのステップを経る必要があります。

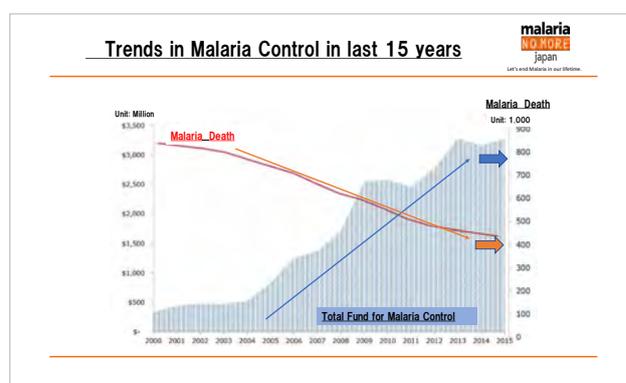
ステップ1としては、Proof of concept を出します。分かりやすく言いますと、殺虫効果試験データに安全性能評価等の基礎データも添えて、こういう技術・製品として使えるのではないかと説明を含めた、1~2ページの申請書

類を出します。委員会では、それを WHO 推奨ポリシーに含まれるものか、そうではないものかに分けます。その中でも、さらに今までにない全く新しい技術・製品と、これまでの製品のフレームだけを少し変えたようなもの、つまり今までの商品と同じ仕様だけれど適用される蚊（虫）や場面が変わった、或いは追加されるいわゆる適用拡大というものに分け、それぞれのルートで評価が進められます。そこではベクターコントロールのアドバイザーグループが評価し、その後、MPAC のポリシーメイキングのステージを経ます。その技術・製品は、最終的に事前認証の段階に入り、品質やリスクアセスメント、製造場の査察などの評価に入ります。これらが、PQ システムの全体像になります。

ステップ2では、殺虫効果に関しては、マラリアであればアフリカ地域で2地域くらい、アジアで1地域くらいのデータを添えたものが評価されると、その段階で幾つかの指示や条件が提出されます。それらの指示や条件をクリアできたら、Step 3に進むことができます。ただし、一番大きな課題は、この Step 3です。殺虫効果だけでなく、媒介する疾患の減少（新技術の導入の真の公衆衛生上の価値）を証明するデータを実際に準備しなければなりません。とても広範囲なところで疫学的な試験をしなければなりません。つまりこれには非常にコストがかかります。住友化学の場合、WHOPEP のプロセスの経験だと、以前は、費用は、全部申請者持ちでした。費用を全部 WHO に渡して、WHO が評価をしてくれる試験地、ラボに完全委託して実施しました。蚊帳の試験では、実際に暫定認証が終わった後に、どこでどれくらいの販売量だったのかの情報をお渡しし、その地域でのサンプリングをはじめとする全ての試験と評価を WHO の指定した機関が行いました。その費用を全てメーカー側が負担しながら行うので、非常に多くのお金を要しました。アカデミアや小さな開発会社がこのことをやろうと思うと大変な負担になります。しかし、今回の事前認証システムになってからは少し緩やかになっております。より多くの国際機関がこれらの疫学的な現地試験の実施の費用を負担する新しいスキームが具体的に実施、或いは実施が検討されています。これが、大枠での事前認証、特にベクターコントロールについての事前認証システムだと理解していただければと思います。



ここでは是非知っておいていただきたいと思うのは、狩野先生もご説明されましたが、ここ3年くらいの間、マラリアにかかる人の数も亡くなる人の数も非常に安定してしまっているということです。



私達がマラリアの課題に本格的に取り組み始めた頃、2000年には、約3億人がマラリアにかかり、約100万人が亡くなると言われていました。その数字が、2017年のWHOの数字では2億2000万人が罹り、43万5千人が亡くなるまでになっています。ただし、ここ3年くらいは安定的（下げ止まり）なのです。

ここまで数字が下がった理由は、先程申し上げた蚊帳やRDT普及のほか、効果的なアルテメシニンのコンビネーション、抗マラリア薬の3点セット、つまり、予防して診断して治療するという3点セットが、かなり安い価格で調達が進むことによって多く普及したことです。そこには、グローバルファンドを始め、USAIDのプレジデンシャル・マラリア・イニシアチブ等も含めて、資金がどんどん供給されていた背景がありました。しかし今ここにきて起きているのは、その資金も安定的（頭打ち）になってきていることです。



特にベクターコントロールの中で技術的に問題になっているのは、ピレスロイドという薬剤が多く使われていることです。蚊帳でも今 WHO の事前認証リストに載っている品物というのは、全部で 17 品目あるのですが、全部ベースになっているのはピレスロイドという 1 種類の殺虫剤です。従って、それに対する抵抗性の問題があります。また、屋内残留散布についても幾つか種類があるのですが、多くのがピレスロイドを含んだものです。つまり 1 つの薬剤に対して蚊が抵抗性を持ち始めているという大きな問題があります。これはアフリカで実際に問題になっているところですが、アジアでも問題になり始めています。

**Challenges for Zero Malaria 2030/2040**

1. Shortage for Malaria Funds : \$6.5 Billion needed  
45% (3Billion Dollars) of Needs and stable
2. Technologies :
  - 1) For Insecticide Resistant Management in both Africa & Asia
    - \* Integrated Vector Management (Rotational use for IRS, New Nets Introduction such as combination product)
    - \* New Active ingredient => Increased R&D investment
  - 2) Innovation, New Tools are required for Asia
    - => New platform, VCAP ( Vector Control for Asia Pacific)

従って、我々が 2030 年にアジアからマラリアを無くそうとか、2040 年までに世界的にマラリアを無くそうという中では、問題が 2 つあります。1 つは、資金。マラリアは排除するために年間 約 65 億ドルの費用が必要であるという大きな目標数字がある中で、昨年までに 1 年間で集められた資金は約 30 億ドルでした。半分くらいしか必要なお金が集まっていません。マラリアにはこれだけ必要、結核にはこれだけ必要、HIV にはこれだけ必要と、沢山の対象疾患にお金が必要なので、全てのものを満足させられないわけですが、我々が求めているような金額には程遠い金額の資金しか集まっていません。なかなか新しく資金が集まる方向性が生み出せていないというのが現状です。

もう 1 つは、テクノロジーの問題です。殺虫剤に対す

る抵抗性がアジアでも起きているし、アフリカでも起きています。ここで進められているのは、統合的な殺虫剤のマネジメントです。「単に蚊帳だけで防除するものではなく、屋内残留散布だけで防除するものでもなく、統合的に様々な方法を使って防除しましょう。薬剤もローテーションして使しましょう」ということが進められています。同時に、ピレスロイドという薬剤が多く使われている背景の中で、新しく作用性を持ったものを開発しなければならないという新しい課題が出ています。これは各会社、例えば BASF、バイエル、あるいはシンジェンタや住友化学など、多くの化学会社が新しい有効成分の開発を進めているのですが、年々その開発にかかるコストが上がっています。我々の時代であれば、30 億から 50 億円でしたが、今は 100 億円を超える金額を出さないと 1 つの薬剤が開発されないという状況になってきているので、ここに新しい R&D コストが非常に多くかかります。

また、今までの蚊帳、あるいは屋内残留散布は、特に屋内でマラリアを媒介する蚊を防除するという方法だったのですが、先程狩野先生からご説明がありましたように、蚊の行動が変わってきていて、屋外で蚊に刺されるということが起きてきております。従って、そういう所でも使えるような新しい技術・製品を開発しなければなりません。新しいツールが必要になってきているという問題があり、それをどうやって開発していくのかが大きな課題になっています。

**New Movements in Vector Control tools for Malaria**

1. **Co-Payment Program for IRS** by "Unitaid" and "IVCC" from 2016, collaboration with PMI (Presidential Malaria Initiative/USAID).
2. **New Net Program** for LLIN by "Unitaid", "IVCC" and "Gates Foundation".
3. New platform for Asia region for Vector Control by "Unitaid" and "APLMA". (VCAP)

**Working with International Organizations as an Example**

そのような明確な課題を解決する為に、WHO だけでな

く、スライドに挙げた UNITAID、APLMA や IVCC などが活動しています。UNITAID はジュネーブにある組織で、特に WHO やグローバルファンドと強い関係を持ちながら、新製品を導入する場合にどう効果的にアクセスするかという課題に取り組んでいます。場合によっては、小さな企業であれば導入時期の投資を一緒にやりながら、スタートアップやスケールアップしていくところも支える組織になっております。APLMA は、Asia pacific leaders malaria alliance で、アジアに特化してマラリアをどうやって減らしていくかという課題に取り組んでいます。シンガポールに本部を持っていて、UNITAID と組んで新しいプログラムを持ち込んでいます。IVCC はイギリスにある、Innovative Vector Control Consortium という組織です。ベクターコントロールに特化して、新しい製品の開発や開発された製品を現場にアクセスする為にいかに国際的な機関が連携・協働して支援ができるか司っています。この辺を少しご紹介しておきたいと思えます。

Co-Payment Program for IRS というのがありますが、これは屋内残留散布に対して UNITAID と IVCC が 2016 年に打ち出したプログラムです。スライドは、その時の WEB サイトに出た記事です。IVCC と UNITAID が一緒になって、新しく出てくるマラリア用の薬剤を少し安く提供しますと書かれています。これは、安く提供するというのではなく、今まで途上国が屋内残留散布用に出したコストに対して、新しい薬剤が出てくるとどうしてもコストが高くなるので、その差を一時的に補填することによって新製品をより使いやすくし、蚊の抵抗性に対する効果を高めようという目的で行っているプログラムです。右の記事は、先程ご紹介しましたスミシールドという住友化学の製品が、ガーナで抵抗性に対する具体的なプログラムを実施しましたというものです。そういうことが、ある意味メーカーの新製品開発のインセンティブなるのです。それからもう一つ、浅枝さんからの説明にもありましたが、New Net Program というのが今年から新しく出ています。単一のピレスロイドだけを含まれていた蚊帳にプラスして、違う有効成分を入れたものが出ています。一例は、BASF が開発しているものでは、Interceptor G2 (generation2) です。他にも昆虫をただ殺すだけでなく、その生育期間において成長をコントロールする薬剤を入れて、ピレスロイドと混合したものを使う例も出てきています。それら新しい薬剤を入れた蚊帳の新規導入のサポートを UNITAID と IVCC が行っています。

私達は 1 月にジュネーブに行った時に新しい事実を確認してきました。ゲイツ財団が Minimum Volume guarantee program というのを定評して、メーカーに対し

てある量の蚊帳を作ってくれるのであれば、向こう何年間、一定のボリューム購入を一定の価格で買う事を保証しますというようなことを、IVCC と UNITAID とゲイツ財団で相談をしながら進めているということでした。これも製造業者に対するインセンティブになります。今回のプログラムから出てきたデータを元に殺虫効果や公衆衛生上の Impact について疫学的な成果を評価するのですが、その評価には IVCC や London school of hygiene and tropical medicine 等が入り、全世界的なネットワークプロジェクトのような形でやっています。

これは先程申し上げた PQ システムのステップ 3 の公衆衛生における価値も明確にしましょうということです。このように複数の国際機関が積極的に新しい技術の・開発・評価やスタートアップに資金的な援助もする協働体制ができつつありますので

新しい製品を世の中に出していくことが可能になってきています。私達も、今後そういうことを促進していきたいと思っております。

もう一つ、アジアに全く新しい VCAP というニュープラットフォームが出来ました。これは APLMA と UNITAID が一緒になって作っているものです。アジア特有のベクターコントロールの問題をどう解決していくのかを伴って考え、実践しようというものです。今年の 4 月 23 ~ 25 日にマリアウィークがアジアで開かれるのですが、そこでも大きく発表されます。新しく開発されて出てきたものをいかに早く市場に持ち込んでいくか、それに対して国際機関がどうサポートしていくかということを議論する機会になります。

#### Our challenges and Roles/activities as a Malaria NGO/NPO in Japan



1. Coordinating between potential Japanese manufactures/tech. and International organizations such as WHO, Unitaid, APLMA and IVCC.
2. Continuous commitment of Government of Japan for Malaria Control. Especially in Asia as well as Africa.
3. Increase awareness of Malaria Issues in Japan  
Global Malaria Case and death : "Child dies in every 2 minutes !"  
" India is # No. 4 in World wide" and "Serious Issues in Resistance for Malaria drugs and Insecticides".

私達マラリア・ノーモア・ジャパンは、今回、厚生労働省のご支援をいただいてこの事業に参画しましたが、主な理由として、我々 NPO はここに挙げましたように、WHO だけでなく、これから UNITAID や APLMA、IVCC といった国際機関、あるいは今大きな力を持ち始めているゲイツ財団とのコーディネーションをしていきたいと思っております。

特に、日本の政府にもマラリアに対するコミットメントを継続して進めていっていただきたいと思っております。今はアジアでも幾つかの国でマラリア対策用の資金が使われていますし、最近では UNITAID への出資も新しく決まったようなので、我々としては非常にありがたいことが日本で行われていると思っております。今後こういうことも続けていかなければいけないと思っております。



Let's end Malaria in our lifetime.

## Malaria No More Japan 関連 WEB サイト紹介

団体 WEB サイト <https://www.malarianomore.jp/>





Zero Malaria 2030 キャンペーン WEB サイト  
<http://zero2030.org/marala/>

2018年1月 メールマガジン配信開始  
「ゼロマラリア2030アップデート」  
(2018年中に9号発行)

2018年2月 ニュースレター配信開始  
「ZERO MALARIA NEWSLETTER」



16



Let's end Malaria in our lifetime.

## ZEROマラリア2030キャンペーン実行委員会

【運営委員長】

- ・ 神余 隆博 (認定NPO法人Malaria No More Japan理事長)

【運営委員】 2018年10月15日現在 (50音順、敬称略)

- ・ 赤名 正臣 (エーザイ株式会社執行役)
- ・ 鶴尾 雅隆 (認定NPO法人日本ファンドレイジング協会代表理事)
- ・ 大河原 昭夫 (公益財団法人 日本国際交流センター理事長 / グローバルファンド日本委員会ディレクター)
- ・ 尾身 茂 (独立行政法人地域医療機能推進機構理事長)
- ・ 北 渕 (長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科長)
- ・ 木村 泰政 (UNICEF 東京事務所 代表)
- ・ 近藤 哲生 (国連開発計画 (UNDP) 駐日代表)
- ・ スリングスピー BT (公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金 CEO兼専務理事)
- ・ 武見 敬三 (参議院議員)
- ・ 一般社団法人SDGs市民社会ネットワーク

【オブザーバー】

- ・ 野田 博之 (内閣官房国際感染症対策調整室新型インフルエンザ等対策室 企画官)

【キャンペーンサポート企業】

- ・ 株式会社電通

ZEROマラリア2030キャンペーン実行委員会事務局  
認定NPO法人Malaria No More Japan内



・ シスメックス株式会社 (\*2017年10月10日キャンペーン主催イベントをご支援いただきました)

17



Let's end Malaria in our lifetime.

## アジアでのマラリア死者数ゼロを目指す ZEROマラリア2030キャンペーン

### 2018年4月25日 世界マラリアデー イベント @上智大学



- ・ 古典や日本史に現れる日本のマラリア (瘧) の歴史 (狩野繁之・NCGM 熱帯医学・マラリア研究部長)
- ・ 第5回ゼロマラリア賞受賞 落語家・桂歌助 (創作落語「蚊相撲」)
- ・ 狂言：大蔵流「蚊相撲」 大蔵基誠 (能楽師狂言方)
- ・ トークセッション 「ゼロマラリア達成のための日本社会の役割」  
スピーカー：  
柏倉美保子 (ゲイツ財団 日本代表)  
近藤哲生 (UNDP駐日代表)  
武井弥生 (上智大学准教授)  
モデレーター：  
石田一郎 (朝日新聞社マーケティング本部長)

5月14日 朝日新聞「未来メディアプロジェクト 2030 SDGsで実える」内に掲載  
「2分間に1人が命を落とす感染症“マラリア”をなくすために——「世界マラリアデー」イベントレポート」

18

## ゼロマラリア賞 第5回 受賞者表彰



桂歌助氏の創作落語「蚊相撲」が受賞  
蚊を笑いに、日本の伝統芸能でマラリアを考える

注：現在2019年 公募中

2018年4月25日の世界マラリアデーを記念して、顕彰事業「ゼロマラリア賞」第5回受賞者を創作落語「蚊相撲」を上演する落語家・桂歌助氏に決定！

狂言の「蚊相撲」および古典落語「蚊いくさ」をベースに創作落語「蚊相撲」を上演、合わせてマラリアについてメッセージを発信する、桂歌丸師匠の愛弟子であり寄席以外でも舞台やテレビで俳優としても活躍する桂歌助氏へ贈られました。

桂歌助氏からは「今後も蚊相撲を広く聞いてもらい、蚊による感染症で苦しむ人をなくしていけたら」というメッセージを寄せられています。

今後も、マラリア排除に資する普及啓発に尽力されることを期待し、世界マラリアデーのイベントで賞状の授与が行われました。



壇上の桂歌助さんへ「マラリアとかけなんど解く？」との問いかけもあり、狂言の上演前の会場を大きく湧かせていただきました。  
(歌助師匠の回答は、「加賀藩中」【蚊が寄生虫】。会場が唖りました！)

**ゼロマラリア賞とは**  
マラリア制圧のために取り組む個人、団体を表彰するもの。具体的な支援事業の実施に留まらず調査研究、情報発信、またマラリアという言葉の認知率向上のためのアイデア作りなどに取り組む個人など、マラリアに関わるあらゆる分野の個人、団体を対象に、2014年に特定非営利活動法人Malaria No More Japanによって設立されました。

19

ここにいらっしゃる多くの方々には、マラリアがどれだけ深刻かをよくご存知だと思っておりますが、一般の方々にはあまり知られていないので、日本語のWEBサイトを紹介します。我々は色々な活動を進めております。是非お声がけいただき、参加いただいて、こういう問題が世の中で起きていることを知っていただくと良いと思っております。我々の事業を説明したパンフレットもございますので、是非見ていただければありがたいと思います。

以上です。ありがとうございました。

## 質疑応答及びディスカッション

**司会（藤田）** ありがとうございます。WHO 認証獲得の非常に貴重なご経験から、ベクターコントロールの領域でもゲームチェンジャーが次々と登場しつつあるというお話だったかと思えます。ご質問、コメントがあれば宜しく願います。

**質問者 1** 貴重なご講演をありがとうございました。実際に残留噴霧の製剤についてなのですが、抵抗性が問題になっているということでした。新しいものに関しては、クロチアニジンを使っている製剤を先程お見せいただきましたが、実際にクロチアニジンが使われているのか、今までのピレスロイド剤が使われているのか、現状はどのような感じでしょうか。

**水野** 私自身が、最近の事情を十分フォローアップしていないので、今日はこの会場にお見えになっている住友化学の方がよりご存知かと思えます。新しいタイプの物を使おうという方向性を、PMI（米国 President's Malaria Initiative）では盛んに進めていると思うのですが、

実際にはピレスロイドが未だに使われているところがまだ多いのではないかと印象を持っていますが、いかがでしょうか。もし差し支えなければ、競合状況はどのようになっているのかもお聞きしたいと思います。

**住友化学** クロチアニジンを販売して間もないので、シェア的にはまだまだです。やはり今まで使っていたカーバメートやピレスロイドが多くを占めています。他社からも同様のものがこれから出てきますので、徐々に増えてくると思います。抵抗性の問題が室内残留散布剤が相当出てきている中で違う薬剤を望まれているので使っていくと思いますが、ただ、その後はローテーションしないと抵抗性が付きますので、今後は変わってくると思います。

**質問者 1** ありがとうございます。

**司会** 他の方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。では、これで午前のセッションを終わりにしたいと思います。水野さん、どうもありがとうございました。

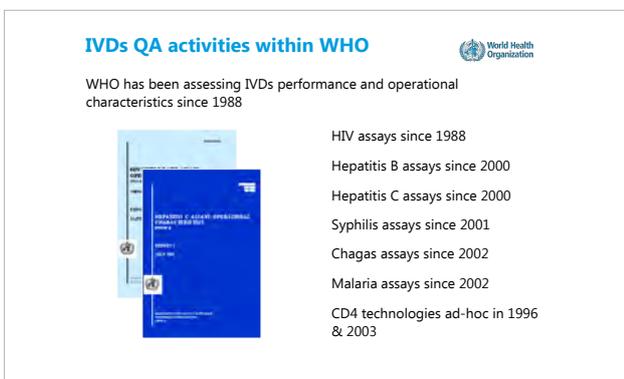
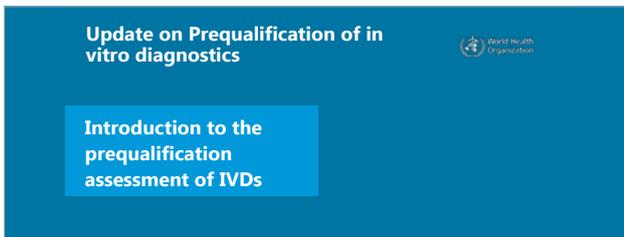
# 3.

## HIV、マラリア、B型及びC型肝炎、 ヒトパピローマウイルス及びコレラ対策関連の 体外診断医療機器のWHO事前認証について

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部  
事前認証部 診断評価部門 HIV・マラリア・B型/C型肝炎、  
ヒトパピローマウイルス・コレラ対策関連の体外診断機器課 責任者 イレーナ プラット



プラット 皆様、こんにちは。今回、皆様と一緒できますことを非常に嬉しく思っております。このイベントのプログラムをサポートすることができ、嬉しく思っております。今日は2つのトピックについてプレゼンさせていただきます。



まずは、IVD（In-Vitro Diagnostics；体外診断用医薬品）に関する事前認証についてお話ししたいと思います。

WHOは、品質保証の活動をIVDの分野で80年代後半から始めております。既に30年ほどこの分野で活発に活

動を行っております。1988年HIVの検査から始めました。ラボベースの評価のスコープとしましては、拡大された他の重要な分野もカバーされるようになりました。B型肝炎、C型肝炎も含まれるようになりました。



しかし、IVDにおけるトレンドは急速に変化してきています。お気付きのように、産業もさらにグローバル化され、生産の外注も行われて、色々な国で生産されるようになっています。そして、新しい規制も出てきています。また、急速に新しい技術や製品が市場に出てきています。品質、安全性、性能に関する期待値も高まっています。これは、患者さんにとって良いニュースです。そして、規制当局の作業量や複雑性も高まっています。新しい技術が市場で使えるようになってきているからです。また、最も重要な点としましては、やりやすい方法や検査によって患者さんの近くで検査が可能になり、それが促進されることです。（地理的・経済的などの理由で）検査を受けることが難しい患者さんや集団にも到達できますし、ラボではない環境でも検査が出来るようになっていきます。そのように、2008年にIVDの事前認証がWHOによって制定されました。

## PQDx: aim, scope and impact



HIV

Malaria

Hepatitis C

Hepatitis B

HPV

G6PD

Cholera

Syphilis\*

The aim of PQDx is to promote and facilitate access to safe, appropriate and affordable IVDs of good quality

Focus is placed on IVDs for priority diseases and their suitability for use in resource-limited settings

スライドの左側でご覧いただけますように、現在のプログラムの範囲がかなり狭いわけです。負担の高い疾患が対象になっています。適格となる事前認証の評価対象となるのは、HIV、マラリア、C型肝炎、B型肝炎、ヒトパピローマウイルス、G6PD、コレラ、そして今年、梅毒のIVDも含まれることとなります。事前認証のプログラムの目的は、安全で適切で手頃な高品質のIVDへのアクセスを促進することです。

## PQDx: aim, scope and impact



The findings of PQDx generate **independent technical information** on safety, quality and performance of IVDs, principally used by other UN agencies, WHO Member States and other interested organizations.

The PQDx status, in conjunction with other procurement criteria, is used by UN agencies, WHO Member States and other interested organizations to guide their procurement of IVDs.

事前認証のプログラムから出てくる所見が、独立した技術情報になっていきます。IVDの品質、安全性、性能に関する情報です。この情報を今度は、国連機関が使うこととなります。それからWHOの加盟国やその他の関心のある関連機関も使うこととなります。事前認証の状況をこういった機関が調達基準と一緒に使っていきます。それによって、調達における製品選択のためのガイダンスとしていきます。

## Prequalification components



PQDx undertakes an assessment of individual IVDs through a standardized procedure aimed at determining if the product meets WHO prequalification requirements.

- PQ reviews aspects of particular relevance for resource-limited settings
- The prequalification assessment process includes three components:

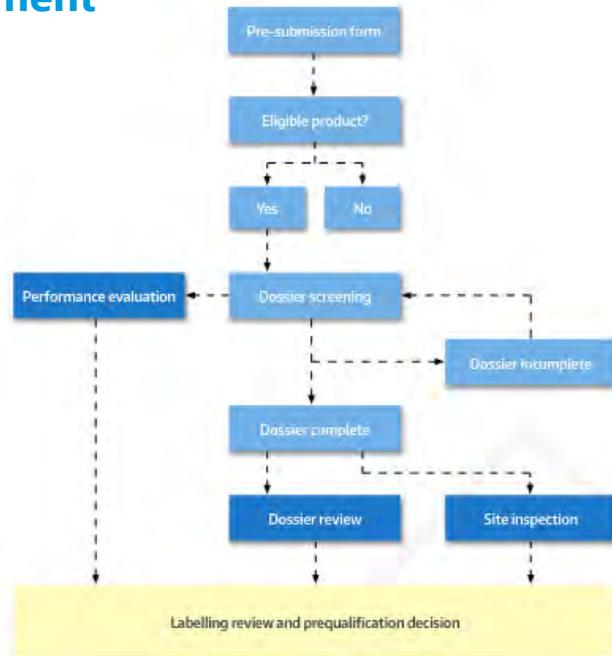
Review of a product dossier

Manufacturing site(s) inspection

Performance evaluation

では、事前認証とはどのようなものなのでしょうか。WHOは、個々のIVDの評価にあたり、標準化された手続き、手順を使って行います。その製品がWHOの一連の事前認証の要件を満たしているかどうかを判断するためのものです。WHOは途上国に特に関連している側面についてレビューします。事前認証の評価には、3つの要素があります。1つは、製品に関するDossiersで、関連文書をレビューします。もう1つは、製造拠点の査察です。3つ目は、独立した性能評価です。

## WHO prequalification: Full assessment



事前認証システムの概要です。細かい部分は省略しますが、幾つかのステップが評価のプロセスの中にあります。まず製品が適格かどうか、現在のスコープに入っているかどうか、事前認証の対象になるかどうかを評価します。そうであれば、Dossiersの提出を求めます。必要な項目が全て揃っているかスクリーニングを行い、揃っていればレビューに進みます。Dossiersのレビューと並行して、製造拠点の査察を行い、性能の評価も行います。最後には、ラベルのレビューも行います。そして事前認証の判断をします。

## Product dossier



## Subset of technical documentation held by manufacturer

- Demonstrates that the IVD conforms to the "Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices"
- Provide information on the QMS (informs inspections team)
- Demonstrate the manufacturer has considered the safety and performance in WHO Members States
- Information to determine regulatory version
- The dossier reflects the status of the IVD at a **particular moment in time**

## Manufacturing site inspection



- Fully implemented quality management system (design & development, manufacturing including quality control, storage, distribution)
- Risk management to meet ISO 14971:2007
- Robustness of the Product
- Products undergoing prequalification have to be in routine manufacturing
- Sufficient capacity to ensure reliable delivery

Dossiers とは、どのようなものでしょうか。メーカーが保有している技術的情報を元に作成する技術的な文書です。Dossiers で提供する情報によって、IVD が医療機器としての安全性、性能の基本原則に適合しているかどうかを示す必要があります。これは上位の原則です。国際医療機器規制当局フォーラムが作っているものです。また、メーカーは、品質管理システム（QMS）に関連する情報も提供することになります。この情報は製造拠点の査察のチームにも伝えます。そして Dossiers で、メーカーは WHO の加盟国で品質、安全性、性能を検証したことを示すことになります。製品を途上国で使う場合のリスクについてもきちんと検証します。製品の堅固さ、安定性などを途上国の環境でも検証して示すことが重要な要素になります。

また、Dossiers で提出される情報は、製品が世界のどこの市場に行くかを定めることになります。つまり、様々な規制当局に対応する形になります。メーカーが製品をアメリカの市場で出したいといった場合には、アメリカの規制版の製品になります。もしメーカーがヨーロッパで製品を出したいのであれば、CE マークの規制対応版になります。製品のバージョンが、グローバル市場に対応したものは事前認証のプログラムになりますが、特別なものになる場合があるので Dossiers をレビューする時にきちんと理解しなければなりません。どの規制用のものを事前認証に提出しようとしているのか、そして Dossiers のデータセットが具体的なグローバル市場の規制に対応しているかを確認することになります。

それから最後に Dossiers は、ある特定の瞬間における IVD の状況を反映しており、引き続き、事前認証の要件を満たすことが必要になります。後ほどまた事前認証後にこういった情報をどのように評価するかで説明したいと思います。

事前認証の評価の2つ目の要素は、製造拠点の査察です。どういう設計になっているかと言いますと、メーカーが完全に品質管理システム（QMS）を実施しているかどうかを確認するものです。医療機器の QMS というのは、標準規格 ISO14971 で規定されています。メーカーの品質管理システムが、設計、開発、品質管理、保管、流通を含めて実行されていなければなりません。品質管理システムに加えて、メーカーはリスクマネジメントも考えなければなりません。そして、ISO14971 の規格を満たしている必要があります。

それからもう1つの要素として、査察で特に注目して見るのは、製品の堅固さ、頑健性です。これはリスクマネジメントとも関連しています。そして、製品が途上国で使われる条件をメーカーが適切な試験によって検証したことを見なければなりません。途上国で使うとどうなるのかを検討している必要があります。どのようにその製品を使うのかを想定します。使う人たちの教育水準が低い場合もありますし、トレーニングを受けているとしても正式な教育を受けていない場合もあります。医療従事者が色々な業務をしている場合もありますし、暑さや埃、乾燥など環境的な課題もあります。医療従事者が色々な業務をしなければならぬ場合には、色々な課題に対応しなければなりません。そういった状況で使われることもあります。これは日本での課題と違うと思いますし、私が住んでいるジュネーブの状況とも違うと思います。メーカーとしては、どういう条件で製品が使われるのかを考えなければなりません。起こりうるエラーについても考えなければなりませんし、リスクマネジメントを考えて、堅固さの試験を行う必要があります。

また、製造拠点の査察をする時に製品がルーチンで製造されている必要があります。実際の製造のプロセスを査察したいわけです。単なる書面だけではなく、実際に製造されている製品を見たいわけです。品質管理によって、どのように管理されているのか、そして最終製品を原材料等とも関連付けたいと思っています。ですので、様々な

品質管理システムの要素を、製造過程でも見ていきます。そして最後に我々にとって重要な点としては、メーカーが十分能力を持っていて、信頼できる製品の提供が出来るということです。これは品質管理システムがカギになります。そして工場を出る製品が全部同じ基準を満たしている必要があります。

**Performance evaluation** 

- Independent **verification** of the performance of IVDs submitted for prequalification assessment.
- Assays are challenged with a focus on their use in resource-limited settings and in the context of WHO guidelines (SRA review has different priorities based on local populations and product use)
- The dataset obtained complements the verification and validation data submitted by the manufacturer in the product dossier and finding in the Site inspection
- Currently takes place in a WHO Collaborating Centre (CC) and/or a site otherwise designated by WHO
- Does not replace V&V data in a product dossier

3番目の要素は、性能評価です。この評価は独立したもので、検証試験を行います。実際に資源の限られた途上国において使われることに注目して、Assayを行っていきます。WHOのガイドラインに照らし合わせて見ていきます。得られたデータというのは、メーカーから提出された検証データを補うものとなるわけです。ですから、Dossiersの中の検証データを置き換えるものではありません。現在は、WHOのコラボレーションセンター、あるいはWHOが指定したラボでこのような評価を行っています。

**Prequalification: decision** 

**Final prequalification outcome depends on:**

- Results of dossier assessment and acceptance of action plan
- Results of inspection(s) and acceptance of action plan
- Meeting the acceptance criteria for the laboratory evaluation

WHO PQDx Public Report is posted on WHO website and product is added to the list of WHO prequalified products  
Product is then eligible for WHO and UN procurement

そして事前認証の決定を行うわけですが、その元となるのはDossiersの評価、製造拠点の査察結果、それからラボでの評価です。この各々に合格した場合に、やっと事前認証が行われることになります。そして、パブリックレポートというものをWHOが作ります。これは評価結果のまとめです。その評価のまとめは、WHOのWEBサイトで一般に公開されます。そして事前認証がされると、WHOとその他の国連機関の調達資格を得たことになります。

**Update on Prequalification of in vitro diagnostics** 

**Maintenance of the PQ status**

**Maintenance of PQ status** 

**Change reporting**



- Guidance available what changes must be reported, what does not need to be reported
- Changes are assessed, may trigger a special inspection
- Not all changes will be charged an assessment fee

お話ししましたように、メーカーが提出するDossiersは特定の時点での情報を反映することになります。けれども、その製品がリストに掲載されている間には変更が生じる場合があります。メーカーとしてもフィールドでの経過を積んでいくことになります。事前認証の状態を維持していくことが重要になります。

メーカーには幾つかの義務があります。最初の義務としては、特定のタイプの変更が行われたら報告をすることです。どのようなものが必要かに関しては、ガイドランスがあります。変更の通知には、何が必要であるか書かれておまして、どのようなタイプの変更を報告するのか、報告が不要なものはどういふものかも記載されています。変更の通知についても記載されています。また、変更のタイプによりましては、特別な査察が行われる場合もあります。メーカーは変更が受け入れられたかどうか、通知を受けることになります。

**Maintenance of PQ Status** 

**Annual reporting**



- Sales data
- Number of complaints
- Number of field safety corrective actions

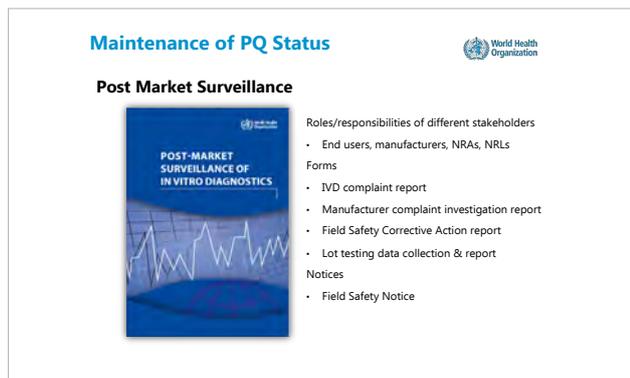
↓

- Assists with re-inspection scheduling

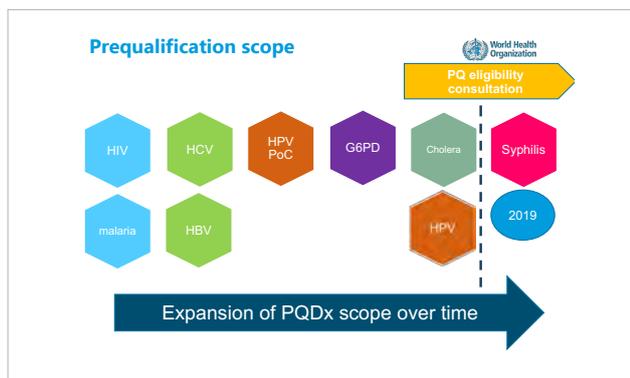
また、事前認証の継続のためのメンテナンスの一環として、アニュアルレポートの提出がメーカーに求められます。アニュアルレポートは、売上データ、過去1年間のク

レーム数、それから現場で取られた安全対策の数などをまとめたものです。

これらを用いて、WHOは査察のスケジュールを設定します。例えば売上が大きく増えた場合、製造のスケールアップが行われたということになりますと、査察が早く行われることもあります。スケールアップすると、品質管理システムにも変化があるかもしれないからです。

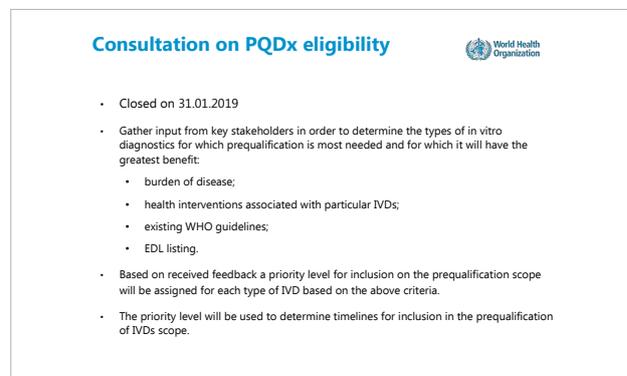


もう1つの義務は、特定の市販後調査のデータを発信することです。そのためのガイダンスもあります。スライドの冊子には、関連するステークホルダーの責任や記載すべき内容などが書かれています。そして市販後調査のデータを提出する必要があると書かれています。



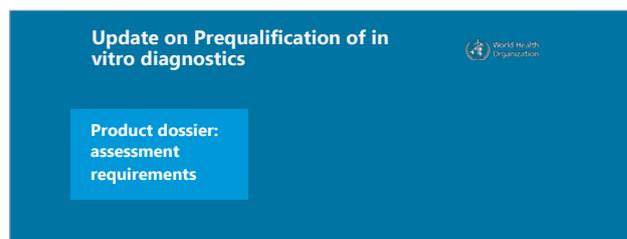
事前認証システムは、非常に狭い範囲できっちり決まっているとお話ししました。この事前認証の適格性の範囲として、どのように変わってきたかを示すのが、この図です。2008年は事前認証を始めた年なのですが、製品は調達の需要が一番大きいものから始めました。それがHIVとマラリアのIVDです。そして2年後に付け加えたのが、

HCVとHBVのIVDです。その後、ヒトパピローマウイルス、Point of care technologyも付け加え、さらにG6PDも増えました。これは、抗マラリア治療のような新しい物質に関連しているものです。コレラとHPVもラボベースの技術です。この後に付け加える予定があるものは梅毒です。



幾つかのステークホルダーから他の製品もこのカテゴリーに入れて欲しいという要求もありました。それで意見募集を始めました。ステークホルダーに対して、どのようなエリアの作業が必要かを聞き、事前認証でカバーするエリアとしてどのようなものが求められるかを聞きました。ちょうど意見募集が1月31日に終了しました。そして今、受けた情報の評価を行っている段階です。そして事前認証に加える新しいエリアを決定していくこととなります。特定の疾患の負担や、IVDと関係している介入措置、例えばワクチンなどを、既存のWHOのガイドラインや、必須検査診断リスト、EDLのリスティングなどに基づいて検討を行います。そして、今年、おそらく第二四半期くらいにどのようなエリアで、新しいIVDが事前認証に入るといふ発表が行われると思っております。

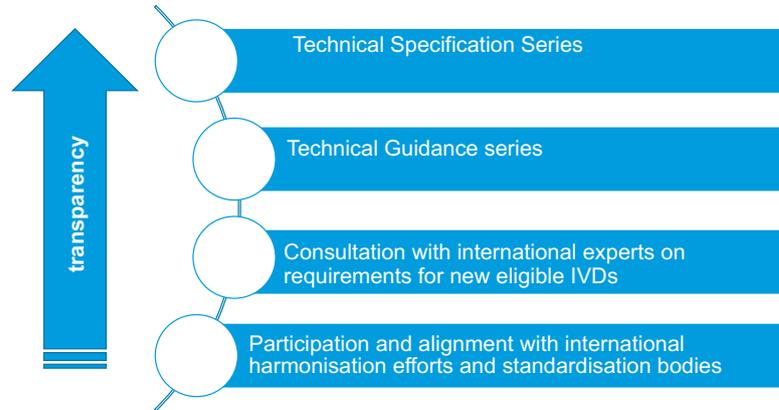
アメリカのメーカーにとっては、このスコープ範囲がどのように変わっていくか理解することが重要なので、今後3～5年間で新しいプライオリティを提示しようと考えています。事前認証に興味を持っているメーカーに関しては、提示されたものを見ることによって、今後どのようなものがスコープの範囲に入ってくるかがご理解いただけると思います。



## Increasing transparency for applicants and increasing likelihood for success



HOW: publication of WHO requirements, revision of WHO documents and alignment with other organizations.



特に Dossiers に関連して申し上げますと、我々もかなりの労力をかけて申請者にとっての透明性を高めようとしています。また、事前認証における成功率を高めようとしています。そのために我々の方で幾つかの文書の策定を始めています。それによってメーカーを助けようとしています。1つ目が技術仕様の書類です。2つ目が技術的ガイダンスの書類です。2つとも国際的な専門家とのコンサルテーションによって作られていきます。今後も国際的な協調をベースに検討していきます。

## Dossier assessment: 2018 – 2019



PQ continuing to review and improve processes based on experience and feedback

- **Continued publication of Technical Specifications outlining the performance study criteria for eligible IVDs:**
  - Transition to TSS requirements as part of dossier assessment and prequalification follow up
- **Implementation of IMDRF “Table of Contents format:**
  - Dossiers
  - Dossier reports
  - Technical specifications and Guidance documents

Dossiers の評価については、引き続きプロセスをレビューして改善し、効率化を進めようとしています。そして我々の申請者が提供してきた経験やフィードバックをベースに行っています。ですので、引き続き我々は技術仕様書を公表しています。また、現在取り組んでいる新しいプロジェクトですが、ご存知の方もいるかと思いますが国際医療機器規制当局フォーラム (IMDRF) の Table of Contents のフォーマットというものがあります。Dossiers の構造になっています。WHO も徐々にこのフォーマットに Dossiers の構造をシフトしていこうと思っています。今、Dossiers を作る際のインストラクションを準備しています。Dossiers のレポートも構成を変えようとしています。また、我々の技術仕様書についても、この Table of Contents の構成にしようとしています。メーカーとして Dossiers を幾つかの管轄区で申請する場合には、Table of Contents によって、1つの Dossiers の構成にすることが出来ます。情報を並べ替える必要がありません。地域が変わっても並べ替える必要がなくなるということで、メーカーにとっても重要です。

## Update on Prequalification of in vitro diagnostics



Technical guidance, technical specifications and sample dossiers

### Technical specification series (TSS) - published -



[http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/guidance/technical\\_specification\\_series/en/](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/guidance/technical_specification_series/en/)

- TSS 1: **HIV** RDT for professional and/or self-testing
- TSS 2: IVDs to identify **G6PD** activity
- TSS 3: **Malaria** RDT
- TSS 4: IVD used for the detection of high-risk **HPV** types in cervical cancer screening
- TSS 5: RDT used for surveillance and detection of an outbreak of **Cholera**

技術仕様書 (TSS) シリーズについてです。今まで公表したものです。先程申し上げたように、これらの文章はWHOの期待をメーカーにきちんと理解してもらい、促進するためのものです。技術仕様書としては、HIVのRDT(迅速診断テスト)があります。自己検査の部分も含まれています。それからG6PDのIVD、マラリアのRDT、HPVのAssay、コレラのAssayもあります。

### Technical specification series (TSS) - in development -



- TSS 6: **Syphilis** RDT (Consultancy meeting 2018 Q3, publication in Q4 2018)
- TSS 7: **HCV** RDTs (Consultancy meeting 2018 Q4, public consultation in Q1 2019)
- TSS 9: **HCV** Enzyme Immunoassays (Consultancy meeting 2018 Q4, public consultation in Q1 2019)
- TSS 8: **HIV** Enzyme Immunoassays
- TSS 10: NAT to detect **HCV** (quantitative)
- TSS 11: NAT to detect **HIV-1** (quantitative)
- TSS 12: NAT to detect **HIV-1 & HIV-2** (qualitative)

それから梅毒があります。こちらは2018年第4四半期に公表されたばかりです。現在、意見募集が行われているのは2つあります。1つがHCV、胃の迅速診断テストです。もう1つがHCV EIAです。また、HIVへのEIA、TSSにも取り組んでいます。それから分子的な技術も今年の後半に出てきます。こういった情報を申請者が活用してDossiersを提出してもらうことが出来ます。Dossiersの中に入っている情報が、我々の期待を満たすものであるようにしていくわけです。

### Enforcement of new TSS documents



- Date of effect: 3 months after publication.
- Prequalified IVD products: 3 years to ensure compliance (after notification).
- New submissions (> 3 months after TSS publication date): assessed against new requirements.
- New submissions (< 3 months after publication date): assessed against 'old' requirements and if successful have 3 years to ensure compliance with new TSS requirements.

この技術仕様書がどのように使われているかと言いますと、公表されると3カ月以内に発行します。それから公表される前にすでに事前認証を受けている製品については、メーカーは3年後までに準拠することになります。他の国際標準が変わった時と一緒にです。

### Technical guidance series (TGS)



#### Final

- TGS 1 **Standards** applicable to the WHO prequalification of IVD.
- TGS 2: Establishing **stability** of an IVD for WHO prequalification (TGS2 Annex: component stability).
- TGS 3: Principles of **performance studies** of an IVD for WHO prequalification.
- TGS 4: Guidance on test method **validation** for an IVD.
- TGS 5: Designing **instructions for use** for IVD.
- TGS 6: **Panels** for QA and QC of IVD.
- TGS 7: **Risk management** for manufacturers of IVD.

#### In development

- TGS 8: Use of **biological reference materials** in the development of IVDs.
- TGS 9: **Precision and robustness**.
- TGS 10: **Accessories**.

それからもう1つの種類のガイダンスの書類があります。技術ガイダンスも申請者のために作っています。テクニカル・ガイダンス・シリーズというものです。これらは仕様書ほど具体的なものではありませんが、メーカーに期待するアプローチが書かれています。データを作り出し、WHOに提出する際の参考になります。最初の書類について申し上げると、テクニカル・ガイダンスの1番は、我々が認識している全てのメーカーが使える規格標準のリストになっています。事前認証の要件への適合性を示すためのものです。ISOの規格標準、ヨーロッパの規格、CSI、GHTF、IMDRF、その他の規制当局のドキュメントがあります。非常に長いリストで、メーカーがきちんと理解できるようになっています。どれを使って適合性を示すかが分かるようになっています。他のガイダンスの書類もあります。安定性に関するもの、性能試験に関するもの、検査法の妥当性確認、仕様説明書、品質保証、品質管理のパネル、リスク管理等もあります。また、3つのガイダンス書類を現在、作成中です。1つが生物学的標準材料の仕様に関するもの、もう1つが精度、頑健性に関するもの、3つ目が付属品に関するものです。

### Sample Product Dossiers

- Fictitious IVDs:
  - CD4 IVD.
  - Qualitative NAT for the detection of HIV1 & HIV2 RNA.
  - Quantitative NAT for the detection/measurement of HIV1 RNA.
  - IVD intended for HIV self-testing (under review).
- Provides examples of:
  - formatting and reporting details required.
  - how to complete an "Essential Principles" checklist.
  - risk assessment.



それから最後の種類の文書としまして、申請を助けるためのものですが、Dossiersのサンプルです。4つ公表しています。1つがCD4のIVDです。もう1つが定性的なNAT（拡散増幅検査）、もう1つが定量的なNAT（拡散増幅検査）、4つ目がHIVの自己検査のためのIVDです。これらは架空のDossiersになります。メーカーが内容をそのままコピーするのではなく、どのようなものになるのか、どれくらい細かい情報を期待されているのかが分かるような例となっています。そして、WHOに受け入れ可能なアプローチが分かるようになっていきます。

### Update on Prequalification of in vitro diagnostics

Alternative performance evaluation pathway



### Alternative mechanism for WHO PQ performance evaluation

Manufacturers free to choose one of two performance evaluations pathways:

- Option 1: The performance evaluation scheduled and coordinated by WHO
- Option 2: Performance evaluation commissioned and paid for by the manufacturer
- Both options require use of a WHO evaluation protocol



それからもう1つの側面として今日お話ししたいのが、代替的な性能評価の経路です。メーカーは、事前認証に申請する場合には、2つの性能評価の経路から1つを選ぶことができます。3つの評価の活動があります。Dossiersのレビュー、製造拠点の査察、それから性能評価です。性能評価に関しては、オプション1としてWHOがコーディネーションする評価、あるいはオプション2ということで代替的なメカニズムになりますがメーカーが自分達で評価をコーディネーションすることも出来ます。どちらのオプ

ションでも同じWHOの評価プロトコールが使われます。

### Key requirements for Option 2

- Manufacturers may contact a WHO Evaluating Laboratory to commission an evaluation **for the purpose of WHO Prequalification**, however the following key conditions must be fulfilled:

Conditions
Manufacturer must apply for WHO Prequalification assessment prior to beginning of the evaluation
Laboratory must be audited and listed by WHO at the time of the evaluation
Laboratory AND manufacturer must inform WHO of the upcoming evaluation
All evaluations carried out following WHO protocol
Evaluation must be conducted independently of the manufacturer
Use of WHO report templates
Report submitted to WHO directly by the laboratory to ensure independence

もしメーカーがオプション2を選ぶ場合には、幾つかの条件があります。まず、メーカーはWHOの事前認証に関して、評価の前に申し込みをする必要があります。それを行うラボは、WHOが監査し、リストに入る必要があります。そしてラボとメーカーは、このような評価を始めることをWHOに通知する必要があります。WHOのプロトコールによって評価が行われ、メーカーとは独立して評価が行われる必要があります。つまり、メーカーが実際にデータの解析に関与してはいけないということです。そしてWHOの報告のテンプレートを使って、直接WHOに報告書が送られます。

### Implementation

- Assessment process started in September 2016:
  - 17 laboratories submitted expressions of interest.
  - 15 laboratories audited.
  - 11 laboratories successful and listed.
- Location of listed labs:
  - Australia, Belgium, Kenya, India, Nigeria, South Africa (2), Tanzania, United Kingdom (2), USA.
- 4 laboratories will be re-audited in Q1 2019.
- The call for expression of interest is still open.
- Evaluations using option 2: HCV RDT: 1 (Completed) and 4 molecular technologies (3 HIV, 1 HCV) ongoing in three laboratories, 1 HBsAg being scheduled.

オプション2はかなり新しいものです。どれくらい使われているかと言いますと、このラボの評価プロセスに関しては、関心表明が既に17のラボであり、その内15は監査をして、11のラボが合格してリストに入っています。2016年9月以来の結果です。2019年の第一四半期に再度の監査が行われる予定もありますし、関心表明もまだ受け付けています。いつでも関心表明をすることができます。実際に評価オプション2を使った評価も進んできていて、今後もこれが多く使われるようになると思います。

### Resources optimization: full Vs abridged assessment



**Intention:** It is a harmonization initiative which:

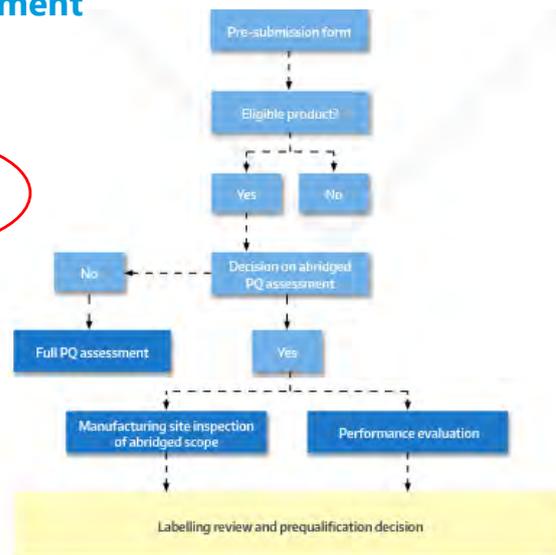
- Leverages existing evidence of prior regulatory review (i.e. stringent pre-market reviews).
- Avoids duplication of efforts already undertaken by RAs who conduct a stringent assessment of the **same** IVD.
- (Recognition limited to stringent assessments from USA, Australia, Canada, EU and Japan).
- WHO PQ compares existing evidence and country requirements with WHO PQ requirements.
- WHO PQ makes an independent decision based on this evidence.

それから、このようなフルの事前認証に加えて簡易版の評価があります。フルの場合は Dossiers が必要になりますが、簡易版の場合では必要ではありません。簡易評価は、以前に当局が審査をしたエビデンスに基づいて行うことになります。これは重複を避けるためです。WHO が審査を認める国としましては、アメリカ、オーストラリア、カナダ、EU、日本です。これらの国の当局の評価は認めるということです。WHO の事前認証の要件と各国の要件を比較することになります。5つの管轄区の要件と比較するということです。

### WHO prequalification: abridged assessment



No dossier



このスライドは簡易評価のフローです。ここには Dossiers の提出は入っていません。メーカーに対する製造拠点の査察はあります。品質管理システム (QMS) の一部は見られます。そして性能評価が行われます。査察と性能評価に基づいて事前認証の決定が行われるということです。

### Abridged assessment review



- Current procedure in place since 2014:
- Need to reflect changes to regulations;
  - Introduction of MDSAP;
  - New jurisdictions participating to IMDRF.

- Revision planned on 2019:
- Will include a consultation with stakeholders.

簡易評価ですが、現在の状況になったのが 2014 年です。もう 5 年目に入っています。また、国によっては変更があったことも分かっています。それから、Single Audit Program が導入されています。そして国際的な協調に対して、新しい国や地域が加入予定です。簡易評価の方法に関しては 2019 年に変更を行うことが考えられます。新しい手順は、2020 年の末までには始めることになるでしょう。

### Update on Prequalification of in vitro diagnostics



#### Prequalification financing model

### PQDx financing model



- PQ fees structure changed in 2016 for medicines and vaccines
- For IVDs: consultation of proposed model, closed on 30 April
- Model went live on 1 August 2018
- What has changed:
- the type of assessment: whether a full or abridged assessment of a new application, or assessment of changes;
  - an annual maintenance fee.

New application full assessment	New application abridged assessment	Annual fee	Change assessment fee
5,000 + 12,000	8,000	4,000	3,000

このような事前認証には当然料金もかかってきます。WHO は医薬品・ワクチンに関しましては、料金体系を 2016 年に変更しております。IVD に関しては、意見募集後に昨年変更しております。昨年の 8 月 1 日に新しいモデルが確立しました。幾つか変更点があります。2018 年以前との違いなのですが、評価のタイプによって料金が異なります。まず、フルであるのか、簡易版であるのかで異なります。それに加えて年間料金がかかります。つまり、フルの評価を行われているか、簡易評価であるかによりますが、フルの評価を受けている場合には、まず 5,000 ドルが Dossiers の提出時にかかります。その Dossiers が

良いもので、評価段階まで進めると、さらに 12,000 ドルがかかります。簡易評価の場合は、WHO としても作業が少ないこととなりますので、1 度だけ 8,000 ドルという料金があります。それから年間料金がかかります。これはリスト化された各製品に関して、事前認証の製品リストに載せ続けるために、年間 4,000 ドルが必要となります。そして、変更があった時の評価の料金ということで 3,000 ドルがかかります。WHO に対して変更の通知を行った時に 3,000 ドルかかるということです。

### Update on Prequalification of in vitro diagnostics



#### International harmonization and convergence

#### International harmonization and convergence



##### IMDRF - related convergence

- EPs: new version published 31.10.2018; to be reflected in PQ documents
- ToC and dossier restructuring:
  - Shift to ToC structure planned in 2019
  - Transition period
  - Assessment report restructuring
- GRRP:
  - Labelling
  - new reliance mechanisms
- MDSAP

##### AHWP

- Labelling
- Changes

そして最後に国際的な協調に関してですが、WHO も幾つかのイニシアチブをとっております。まず、IMDRF があります。国際医療機器規制当局フォーラムですが、こちらでは基本原則の文書の改訂にも関与しています。それから Table of contents です。ラベルや、ガイダンスの改訂にも関与しております。新しく進行しているものでは、信頼性のメカニズムがあります。これは Medical Device Single Audit Program と同様のものになります。Dossiers とも類似したものということで重要なものになります。査察の要件のところも国際的に合意された原則に基づきます。また、Asian Harmonization Working Party (AHWP) とも協力しています。ここには特定のワーキンググループとして IVD に関係するものがあります。ワーキンググループは、ラベリングの書類、変更ガイダンスの書類に取り組んでいます。これらも申請者にとって非常に重要なものとなると思います。

色々な面をお話ししましたが、お役に立ちましたでしょうか。ご質問がありましたらお受けしたいと思います。ありがとうございました。

## 質疑応答及びディスカッション

**司会（橋本）** イレーナ先生、ありがとうございました。それでは会場から何かご質問があればいただきたいと思えます。

**質問者 1** 分かりやすいプレゼンテーションをありがとうございました。非常にシンプルな質問です。我々はさらに重要な部分を知りたいと思っています。サテライト組織は日本にあるのでしょうか。もっと細かい具体的な説明をもらえるところはありますか。日本になれば、どこにアプローチしたら宜しいでしょうか。

**プラット** ご質問ありがとうございます。事前認証のチームはジュネーブの WHO 本部にいます。私の連絡先も詳細をお伝えします。電話会議を設定することも出来ますし、実際にいらっしゃることがあれば、ミーティングも出来ます。企業の方とも常にミーティングをしています。実際に会ってミーティングも出来ますし、電話会議も出来ますし、その他大きなイベントで会うことも出来ます。コミュニケーションに対してオープンですので、是非私のところにも来て下さい。フォローアップのディスカッションをしたいということであれば、私の連絡先には是非ご連絡下さい。

**質問者 2** 質問ですが、もし会社、あるいは病院から提出をした場合、ISO や AHWP と併せて色々な文章を提出した場合、WHO の事前認証にいく可能性はありますか。

**プラット** ありがとうございます。ISO13485 へのコンプライアンスがまず前提条件となっています。事前認証のためのメリットとなると思います。製造施設への期待があるからです。そして ISO13485 に適合されていることが期待されているからです。それから、もう 1 つ進めて、MDSAP (Medical Device Single Audit Program) なのですが、メーカーがその認定を受けると色々な国の当局に有効です。例えば、日本でしたら MDSAP の認定証を受けた場合や、ISO13485 に適合しているという認定を受けた場合、この報告は日本当局だけでなく、アメリカ、カナダ、ブラジル、その加盟国全体で有効となります。私達の所でも MDSAP のプログラムを見て、もし MDSAP の監査レポートで合格となっている場合には、WHO の査察は受けない可能性は高いと思います。「特定の文書を提出して下さい」とお願いするかもしれませんが、原

則としてはそれだけです。つまり、各々のエージェンシーが何度も監査に来るといふ重複を避けるためです。ですから Fast track とも言えるようなものだと思います。査察は、MDSAP の監査レポートがあると Fast track であるような状況です。

**質問者 3** 非常に包括的なプレゼンをありがとうございました。PQDx の目的は、安全で適切で手頃な IVD へのアクセスを推進するということでしたが、WHO には何か基準はあるのでしょうか。IVD が手頃かどうかについて基準や域値があるのでしょうか。

**プラット** ご質問ありがとうございます。答えは NO です。我々はこの申請の一環として価格に関する製品の情報も求めます。これは参考にするだけです。我々の方では、域値は設定しておりません。しかし、メーカーが HIV の迅速検査で 1 つ当たり 20 ドルというコストを設定すると言えば、本気ですか、HIV RDT の平均的な単価についてご存じですか、と問われることとなります。価格は性能評価報告書の一部にもなります。市場自身が受け入れ可能な価格を規定します。

**質問者 4** レギュラトリーステータスに関して、FDA のバージョンなど、もう少し説明していただけませんか。

**プラット** ご質問ありがとうございます。どういう意味かと理解していただくのは非常に重要だと思います。色々なバージョンがあります。どこで販売したいかによって色々あります。例えばアメリカですと、ハイリスクですと市販される前の承認がアメリカで必要となります。それからアメリカマーケット用のラベルも必要です。これも製品の一部となるわけです。例えば EU マーケットへ輸出したい場合は CE マークが必要になります。メーカーは CE マークを載せないといけないわけです。それからメーカーはその規制要件に適合する必要があるということです。ハイリスクの製品でしたらヨーロッパではロットリリースの手順も踏まないといけないわけです。私達が評価するのは、グローバルマーケットを対象としたものです。メーカーによっては、CE マークのバージョンをグローバルマーケットに送ろうとしていますけれども、マーケティングの判断だと思います。時には、CE マー

クは Notified Body に支払いをするというような特定の手順を踏まないといけないわけです。ロットリリーステストもあります。ですから時にはメーカーとして、グローバルマーケットでは CE マークを取り除いて、グローバルマーケットのバージョンを持つと考える場合もあります。途上国バージョンということ。メーカーが事前認証の申請をする時には、我々は「どのようなバージョンがありますか」と聞きます。例えば CE マークバージョンがあった場合に、アメリカのバージョンがあるか、あるいはグローバルバージョンもあるのかと聞きます。レギュラトリーバージョンとしては、3つは全く違うものとなります。グローバルマーケットの場合は、ロットリリースに関しては少し寛容であるということです。

メーカーが申請する時に既存のバージョンと、事前認証に申請するのはどれであるかをしっかりと指定する必要があります。例えば CE マークのバージョンを申請する時には、HIV の検査ではグローバルマーケットバージョンは不要です。CE マークバージョンが欲しいということでしたら、それで簡易評価になります。既存のエビデンスに基づくわけです。つまりヨーロッパの規制の適合性に基づいて評価するというわけです。けれども、違うレギュラトリーバージョンになりますと、その時には何が違うのかを理解する必要があります。単にロットリリースが上乘せされるだけなのか、事前認証が違うのか、メーカーの製造施設が違うのか、そのような違いを知る必要があります。用途に関しても違うかもしれません。米国市場向けには HIV-1 用の製品だけを販売し、グローバル向けには、HIV-1 と HIV-2 用の製品を販売するという例がありました。また、米国市場向けには米国の工場が、他の市場向けには別の場所に工場があるということもありました。

それから、品質管理 (QC) の手順が違う場合もあります。メーカーが特定の規格、例えばアメリカ用やヨーロッパ用のものに比べてグローバルマーケットだともっと少ないということになります。このような違いは別に問題ありません。それに従って評価することは出来ますが、それがどこのものかを知っている必要があるということです、どんなバージョンを事前認証に申請するのか、どんな欠点があるのか、何が違うのかなどを知る必要があるということです。これでお答えになりましたでしょうか。比較表が欲しいということでしょうか。比較表は事前提出の段階にあります。最初の手順として、メーカーが事前提出フォームというものを使います。これは製品に関する基本情報、製造に関する基本情報が入っています。Annex が付いていて、これにどのレギュラトリーバージョンかを指定します。Annex には幾つのレギュラ

トリーバージョンがあるのか、それからどういう違いがあるのかを記載します。私達が、それが明確かどうかを確認し、製品に簡易評価が出来るかどうかを判断します。最悪の場合、2つのものが余りにも違うということになりますと、フルの評価が必要になることがあります。これを理解することが重要です。また、Dossiers で提出された情報も、評価をしているレギュラトリーバージョンと関連しているものである必要があります。

**質問者 5** 先程の説明で IMDRF の話がありましたが、Dossiers のフォーマットの新しいものというのはどういうようになってくるのでしょうか。また、新しいフォーマットに適合しなければならないのはいつからでしょうか。

**プラット** 今までのところ、事前認証では古い構成ストラクチャーを使っています。グローバルハーモナイゼーションタスクフォース (GHTF) が作った、STED と呼ばれるものです。私が覚えている限りでは、2012 年から運用していたと思います。新しい Table of contents の方が STED の構成と比べて、もう少し細かい内訳があります。それ以外は革命的なものではありません。一定のセクションが別の場所になっていますが、同じようなロジックに従っています。現在、作業をしまして、おそらく第一四半期末までに出来るのではないかと思います。新しい構成は Table of contents を反映したものです。移行期間を考えたいと思っています。メーカーが古い構成に従いたいのか、それとも直ぐに Table of contents の構成に移行したいのか、決められるようにしたいと思っています。多くの国や地域で、申請するメーカーは Table of contents に早くシフトしたいのではないかと思います。そして、現行の構成を使っているところもあります。ですので、少しリソースも必要になります。新しい構成が使えるようになるための準備が必要です。移行期間としては、1 年くらいになると思います。その間にメーカーは時間をかけて調整することが可能です。複数の国や地域で申請する場合には、Table of contents の構成を使いたいところが多いのではないかと思います。

**質問者 6** 2つ質問があります。まず、製造拠点の査察についてですが、通常はどのくらいの数をリクエストされているのでしょうか。そしてコストに関しては私達がラボでの検証に関して支払いをしないといけないと思うのですが、幾らぐらいかかるのか、平均的な金額を教えてください。

**プラット** ご質問ありがとうございます。料金について

のスライドがあったと思います。もしフルの評価をした場合、Dossiersの検証があり、性能評価があった場合、17,000ドルが全体の金額になります。これには色々な活動が入っています。ですから、これに上乗せして製造拠点の査察の料金が発生するわけではありません。簡易評価の場合は8,000ドルとなります。特に製造拠点の査察のための上乗せ料金はありません。コストは認証の経路によって違ってきますが、これはメーカーがもっとスケジュールのフレキシビリティが欲しいと言っていたからです。準備が出来ている場合でも待たないといけないという問題があったからです。スケジューリングのフレキシビリティを提供するために経路による違いを作ったわけですが、この場合、評価の費用がかかります。だいたい4,000ドルです。一番高かったのが、24,000ドルです。これは分子的な技術のものでした。

それから、MDSAPでなければ査察を行います。前回の査察の3～5年後に行います。3～5年のサイクルで再査察するということになります。これは品質管理システムの成熟性や不適合がどれくらい見つかったかにもよります。また、PMSのデータ、トレンド、苦情などの報告を考慮します。通常ですとメーカーに関しては最初の査察の3～5年後に次の査察を行います。

**質問者7** プレゼンありがとうございました。製造拠点の査察に関してですが、私の会社は幾つか工場を持っています。日本の工場で機器を作っています。試薬はローカルのシンガポール、中国等にある工場で作っています。製造拠点の査察をする際、幾つの工場が対象になりますか。全部の工場が対象になりますか。

**ブラット** 一般的な場合は、本社に全て求めている情報がある場合には、他の製造拠点には行きません。例えば本社が機器を作り、他のところが試薬を作っているといった場合、1箇所の査察で主要部分をカバー出来るのであれば、そこだけが対象になります。それでも情報が足りない場合は、もしかすると文書提出を求めることがあります。机上のレビューになるかもしれませんが、レベルによって、別の拠点に行くこともあります。2箇所を越えることは普通ありません。

**質問者8** 製品を他の会社から買って使っているようなOEM等の場合には、その工場にも行く必要があるのでしょうか。

**ブラット** 重要な点だと思います。OEM製品は事前認

証を受け付けておりません。これは「リブランディング(Re-branding)」と呼んでいるものです。純粋なリブランディングの場合には、唯一のシナリオとして我々が製品を受け入れるのは、オリジナル製品のメーカーが提出しても良いといった場合です。元々のOEMの会社以外に5社くらい申請が来るということにならないようにしています。通常は、オリジナルのメーカーが申請します。オリジナルのメーカーが合意して「自分は申請しないで、他社にその役割を与える」ということであれば良いので、オリジナルのメーカーからの正式な同意が必要となります。

査察は、リブランディング製品の事前認証を受け付けない理由でもありますが、極めて難しいからです。ミッシュンインポッシブルです。複雑になってしまいますので、オリジナルのメーカーは他社にこの悪循環に入って欲しくないと考えているわけです。

**質問者9** PMSについて知りたいのですが、標準的な評価の後、PMSに関して何か情報があれば教えていただけますでしょうか。それからその計画に関して教えていただけますでしょうか。

**ブラット** PMSに関しては、ガイダンスを作成しております。これはグループとして、私どもとは違うセクタービジネスのグループが作ったものです。市販後調査のガイダンスの書類に、色々なステークホルダーがどういう責任を持っているかが書いてあります。エンドユーザー、メーカー、それから国ごとの規格、それからNational reference laboratoryの責任範囲を書いています。色々なフォームとしましては、苦情のフォーム、メーカーの苦情の調査報告、安全性の報告書、ロットテストのものなどが含まれています。メーカーにとってこれらのガイダンスは重要です。どういうイベントを通知しないといけないかが記載されているからです。360度を網羅したガイダンスとなっています。例えばエンドユーザー、あるいはラボで異常が起きた時にどうしたら良いのか、どういう質問があるのか、答えるべきかなどを記載しています。実際に市販後調査を始めようとしているところにも役立つようになっていきます。今までの経験では、通知がどんどん増えています。メーカーはガイダンスを理解し、どのような義務があるのか知りたいからです。それから他のステークホルダーで、特に大量に調達しているようなところは、PMSのシグナルや評価に関して知りたいと思っています。製品に問題がなくても市場の反応がどんどん知られるようになってきています

し、途上国でも関心を持っているところが増えています。ですから、このような現場からのシグナルに注目しています。

**質問者 10** IVD の事前認証の対象疾患としては、将来的には非感染症、糖尿病、認知症なども含まれてくるのでしょうか。確率はどうでしょうか。

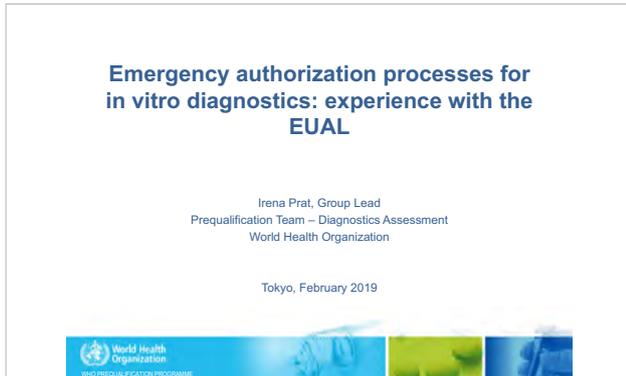
**ブラット** 先程言いましたように、意見募集をステークホルダーに実施したばかりです。特定の分野に関心があるかどうかを聞きました。何らかの理由で非感染症は出てきませんでした。なぜかは私にもはっきり分からないのですが、出るかと思っていたのですが出ませんでした。次に何が起きるのかと言いますと、3月半ばに SAGE (WHO の諮問機関) の IVD に関するミーティングがあります。そのオープンフォーラムでプレゼンをします。そしてコンサルテーションの結果について、プレゼンをします。基本的には、どの作業分野が示唆されたのか、どうやってデータを評価するのか、どういう分野を近い将来に我々が検討していくのかを、SAGE から推奨することになります。そして WHO がどんな分野に取り組んでいくかを決めていきます。我々の意図としては、このようなコンサルテーションを数年に 1 回は行って、定期的に将来的なプライオリティを決めたいと思っています。そしてステークホルダーに対して、メーカーも含めて透明性を確保していきたいと思っています。

**司会** それではこれで終了いたします。

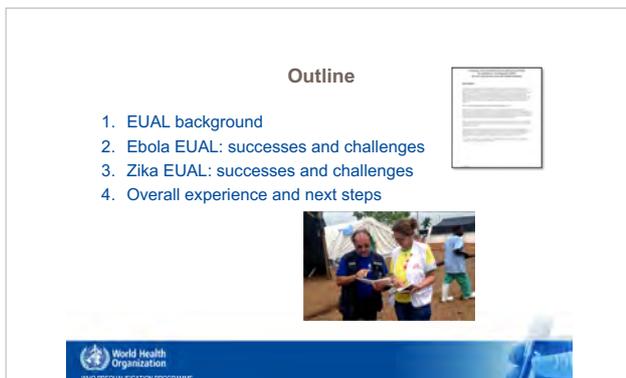
## 4.

エボラ出血熱とジカ熱の  
体外診断医療機器の WHO 事前認証について

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・  
その他の健康技術の規制本部事前認証部 診断評価部門  
エボラとジカの緊急時使用評価とリスト化課 責任者 イレーナ プラット



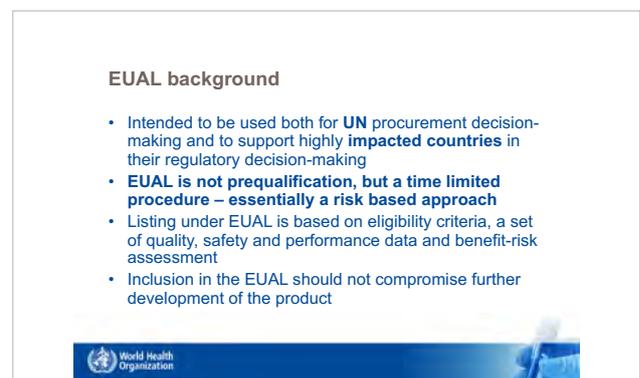
プラット それでは2つ目のトピックになりますが、皆様に情報をご提供したいと思えます。IVD (In-Vitro Diagnostics; 体外診断用医薬品) の緊急的な承認プロセスについて、WHO の紹介を、特に評価モデルについてご紹介したいと思います。



内容ですが、緊急利用評価 (EUAL) の背景や、どんなことで成功したのか、課題は何だったのかを、エボラ出血熱とジカ熱に関してご説明します。そして全体的な経験と今後のステップについてお話しします。

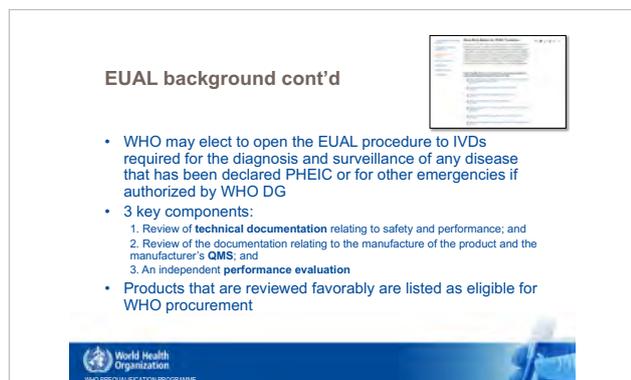


まず、EUAL とは何かということですが、これは既に IVD (In-Vitro Diagnostics; 体外診断用医薬品)、ワクチンに使われておりまして、公衆衛生上の緊急事態が国際的に懸念される時 (Public Health Emergency of International Concern: PHEIC) に使われております。2014 年のエボラ出血熱のアウトブレイクの時に設定されました。その時初めて WHO がこの製品の評価、すなわちエボラのアウトブレイクで必要だった製品の評価を行ったわけです。その設定のメカニズムですが、基本的にリスクベース・アプローチを取っておりまして、必要とされる IVD の認証を公衆衛生上の緊急事態において加速化できるようにしました。ですので、特別なプロセスであるということです。関連の国連調達機関、WHO 加盟国の国内規制当局に対して、IVD の品質、安全性、性能に関してのガイダンスを提供するための特別なプロセスでした。

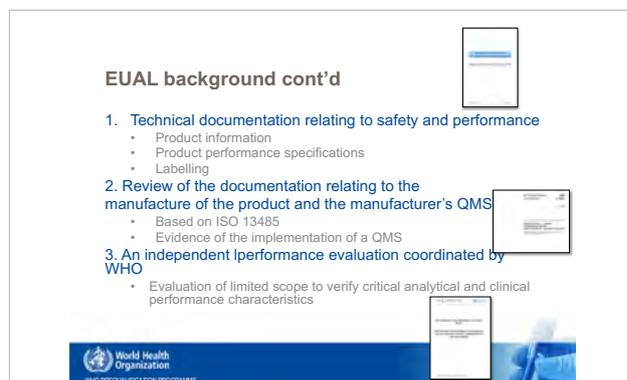


この EUAL の収載は、国連の調達上の意思決定にも使

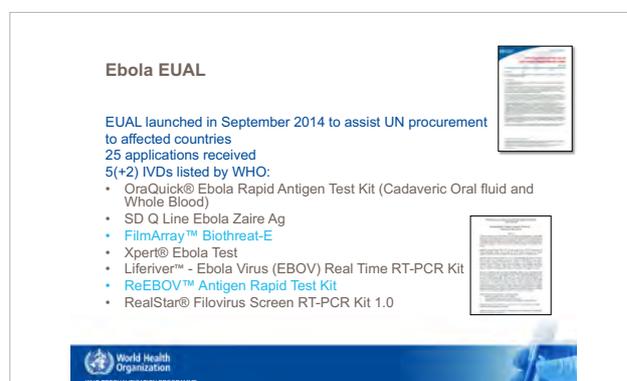
われます。また、被害の大きい国の規制上の意思決定にも支援を提供するという事です。EUAL というのは事前認証システムではありません。時限付きの手続きになります。基本的にはリスクベース・アプローチを取っています。また、EUAL のメカニズムにリストされるということは、基本的には適格性基準に基づいて行うということで、品質、安全性、パフォーマンスデータ、リスクベネフィットなどの評価に基づいたものになります。また重要なのは、EUAL は将来の製品の開発に障害を与えてはいけないということです。従ってメーカーが製品を EUAL で申請をする時には、メーカーは開発を継続し、検証も継続していただけることを期待するものであります。



EUAL はどのような仕組みになっているのでしょうか。WHO は IVD に対する緊急の評価の手順、手続きを開始することが出来ます。国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態を WHO の事務局長が宣言した疾患であれば、サーベイランスに必要な IVD に対する認証のプロセスを減らすことが出来ます。ここでは3つ重要な要素があります。1つが安全性、性能に関する技術文書のレビューです。これは事前認証の Dossiers (提出書類) と似ています。2つ目の評価の要素としましては、製品の製造に関する文書のレビューと、メーカーの品質管理システム(QMS)のレビューです。これは製造拠点の査察に似ています。しかしここでは、実地の査察はなく、机上でのレビューとしての書類審査になります。それから独立した性能評価です。有効的なレビューが出された製品は、WHO の調達に適格ということでリストに掲載されます。

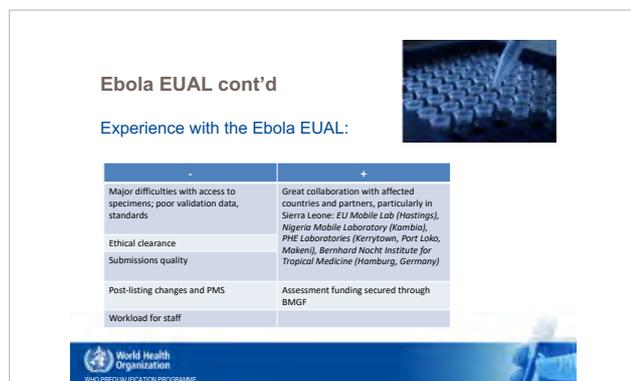


次に、3つの評価の要素を見ていきます。最初が技術的な文書です。これは、製品の安全性、性能を反映するデータを含む必要があります。製品情報、製品の性能仕様、それから各ラベルの情報が必要です。2つ目の要素は、製品の製造に関連する文書のレビュー、品質管理システム(QMS)のレビューです。事前認証の時と同様です。EUAL での要件としては、ISO13485 がベースになっています。それから書面のレビューで、効率的な QMS の実行のエビデンスを見ます。3つ目の要素としましては、独立した性能評価です。WHO がコーディネートします。これは限られたスコープを評価するもので、重要な分析、臨床的な性能の特徴について検証するものです。



では、エボラのアウトブレイクの時、何が起きたのでしょうか。先程申しましたように、最初の EUAL が始まったのは、エボラのアウトブレイクの時で、2014年の9月でした。影響を受けた国々への国連の調達を支援するためのものでした。エボラ出血熱が発生した国では、状態の悪い人達がいるのに製品がない、あるいは製品の性能が分からないという状況でした。その製品が十分な安全性、性能を持っているかについて、このメカニズムを実行することにしました。25の申請がありました。それらを受け付けて、内7つを WHO がリストに掲載しました。これらの製品は、もうリストには載っていません。もう中止になっております。現在は、この製品に少しアップデートが行われています。それ以外は、最初は1年と

いう予定でしたが、公衆衛生上の緊急事態が終わってもニーズがありました。サーベイランスとモニタリングの必要性があり、そして継続してアウトブレイクがコンゴで起きていますので、WHO としてはこの製品を全て適格ということで調達できるようにしています。



**Ebola EUAL cont'd**

Experience with the Ebola EUAL:

-	+
Major difficulties with access to specimens; poor validation data, standards	Great collaboration with affected countries and partners, particularly in Sierra Leone: EU Mobile Lab (Hastings), Nigeria Mobile Laboratory (Kombio), PHE Laboratories (Kenyatta, Port Loko, Makeni), Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (Hamburg, Germany)
Ethical clearance	
Submissions quality	
Post-listing changes and PMS	Assessment funding secured through BMGF
Workload for staff	

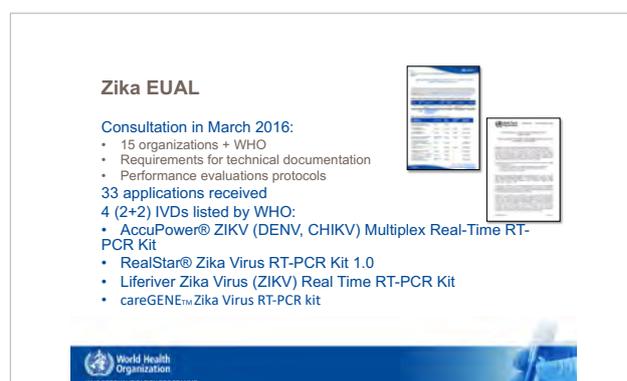
我々の体験を見ますとご想像いただけると思いますが、新しい設定をすると、もちろん課題があります。大きな課題ですが、我々にとっても、メーカーにとっても難しいのは、検体へのアクセスです。それから検体を調達するのが非常に難しいです。検体がなければ検証も非常に難しいということになります。業界にとっても同様になります。ですので、検証 (Validation、Verification) のデータが非常に限定的で、また、標準品がないということは、メーカーが開発の中で使えるものがないということになりますので、製造上、開発上の問題があるということになります。

また、倫理的なクリアランスも課題でした。アウトブレイクが起きている国の倫理的なクリアランス、承認を経た上で、メーカーがその検体を利用することが出来るわけです。また、このメーカーの Dossiers のクオリティも悪かったです。新しい状況であり、緊急事態ですので、非常に早くやらないといけない中で、データも非常に少なかったのが、大変チャレンジングな状況でした。

それから収載後の変更 (PMS) ですが、これに関しても我々は緊急な必要性の上での調達、提供ということになりました。製品自体が開発中であつたり、変更が常に加わっていたりしたので、2014 年においてはガイダンスに関しても常に変えながら出していました。文書提出についても同様です。

また、非常に少人数のグループでやっていました。緊急事態に対応する専門のチームではありませんでした。しかし、同時に非常に素晴らしい協力を得ることが出来ました。影響を受けた国からの協力もありましたし、パートナーからの協力、例えば影響を受けた国でシエラレオネからの協力も非常に良かったということでした。こちら

では Assay の評価も行うことが出来ましたし、そのおかげで非常に限定的なデータしかなかったにも関わらず、メーカーに対して上手く乗り切れたということがありました。また、分析、解析の試験なども、Bernhard Nocht Institute というドイツの研究所のおかげで進めることが出来ました。ビル&メリンダゲイツ財団の方からもこの緊急事態に対して、評価のための支援を得ることが出来ました。



**Zika EUAL**

Consultation in March 2016:

- 15 organizations + WHO
- Requirements for technical documentation
- Performance evaluations protocols

33 applications received

4 (2+2) IVDs listed by WHO:

- AccuPower® ZIKV (DENV, CHIKV) Multiplex Real-Time RT-PCR Kit
- RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit 1.0
- Liferiver Zika Virus (ZIKV) Real Time RT-PCR Kit
- careGENE™ Zika Virus RT-PCR kit

それから今度はジカ熱の時の EUAL ですが、2016 年に同じメカニズムを発行し、ジカ熱のアウトブレイクの中で対応することになりました。今回は体験がありましたので、少し違いました。エボラ熱の時は本当に初めてでしたので、手続き、手順もなかったですし、我々の仕事の仕方も確立していない状況でしたが、2016 年 3 月に我々はコンサルテーションを行いました。そして 15 の組織がコンサルテーションということで WHO と話し合いをしました。この話し合いの中で要件の設定することが出来ました。技術文章の要件設定、それから性能評価のプロトコールも設定することが出来ました。アウトブレイクの早期の段階で、我々は要件設定することができ、その要件を申請者に対して伝えることが出来ました。より明確でしたし、我々の期待値もより理解していただけたと思います。ジカ熱のアウトブレイクの時は 33 の申請が受理されまして、その内 4 つが収載に至りました。収載されたものの内 2 つがアウトブレイク中に、残りの 2 つが終息して直ぐに収載されました。スライドにある 4 製品になります。まだ、今も適格性は保たれております。ジカ熱の EUAL の中で、まだ有効ということです。RT-PCR の製品もこの中に入っています。

**Zika EUAL cont'd**

Experience with the Zika EUAL:

-	+
Major difficulties with access to specimens; poor validation data, standards	Established process for requirements setting
Lack of support for EUAL performance evaluations; promised work not delivered	Support to requirements setting process
Submissions' quality	IP in French Guyana
Post-listing changes and PMS	International cooperation on dossier assessments
Workload for staff and funding	
Ethical clearance challenges	



ジカ熱での経験ですが、エボラの時と似ているところと異なるところがあります。例えば検体へのアクセスです。これが非常に複雑でした。やはりエボラと比べてもより理解することが大変でしたし、メーカーの方も検体を手に入れることが非常に難しかったため、検証データもあまり良くありませんでした。それから業界に対しての標準品も良くありませんでした。

我々も一緒に苦労したのですが、例えば性能評価に関してはサポートも難しかったということです。このメカニズムの中で、やると約束していながら出来なかったことが幾つかありました。実際に遅れが出たこともありましたが、エボラ出血熱のアウトブレイクと似たような状況で、メーカーからの提出文書のクオリティが相対的に低かったこともありました。また、倫理的な面でのクリアランスも問題を生じさせるような要素でした。

しかし、良いニュースもありました。ジカ熱のアウトブレイクにおいては、要件設定のプロセスが既にあっただので、アウトブレイクが出てから早い段階でコンサルテーションすることが出来ました。上手く整理をしながら要件設定をすることが出来たということです。更に要件設定のプロセスへの支持も非常に手厚いものでした。メインの規制当局なども非常に助けて下さいました。また、また我々とパートナーシップのパスツール研究所、フランス領ギアナの研究所からも良い支援を得ることが出来ましたし、データも得ることが出来ました。そのデータがキーになって収載に至ったものも幾つかあります。

それから、Dossiers（提出書類）の文章の評価についての国際協力がありました。エボラの時と比較して、特にFDA等の協力がありましたし、また、お互いの協力体制ということで、特に同じ製品をUFDAとWHO、EUなどに申請されていたことによってDossiersの評価が上手くいったということがありました。

**Overall EUAL experience: lessons learnt**

The main challenge under the existing EUAL mechanism is the access to specimens; very limited V&V studies

- Standard / benchmark
- Biobanking
- Access to panels and laboratories
- Support to R&D
- Roles and responsibilities

Listing validity  
Responsiveness  
Sustainability



全体的な経験を通して学んだ教訓は、メインの課題が検体へのアクセスであることでした。検証試験もかなり限られていました。また、業界としても標準のベンチマークが無いということで苦しみました。色々議論もありました。バイオバンキングについてもジカ熱のアウトブレイクの後、話が出ました。そして全体的にはもっと良いバイオバンキングが必要であり、それによって検体を業界がアクセスし、開発をしたり検証したり出来るようにする必要がありますということで合意が出来ました。パネルやラボトリーへのアクセスも懸念がありました。

また、ジカ熱のアウトブレイクの方がエボラ出血熱のアウトブレイクよりも大きかったと思います。それから研究開発のサポートもきちんとしていませんでした。パートナー組織としても、より良い組織化、より良い連携が必要とされました。そして役割、責任、様々な組織の分担もクリアではなく、それによって緊張が高まることもありました。最終的には解決されましたが、そういった問題は誰の得にもなりませんでした。

他の課題としては、リスト掲載の妥当性です。EUALのリスト掲載は1年の予定でした。元々の考えでは、その後メーカーは事前認証の申請をするという予想でした。それによって長期のリスト掲載が出来るつもりでした。しかしそうはなりませんでした。このリスト掲載の妥当性、有効性については、今、見直しています。手続きの見直しということで、後でお話したいと思います。それから一定のパートナー機関や組織で対応に苦戦したところもありました。

全体的にはメカニズムの持続可能性ということでスタッフを確保し、資金活動についてWHOで今も検討を続けております。

### Where do we need to do more work?

- Safety monitoring**
  - Roles and responsibilities
  - What information needs to be collected and who needs to do it
  - Post listing change management and surveillance
- Communication and coordination**
  - Across partners
- Challenges and lessons learnt**
  - Poor understanding of EUAL process
  - Lack of data, difficulties with access to specimens and standards especially for IVDS
  - WHO resources (staffing)



では、どこでもっと作業が必要なのかという、幾つかの分野があります。安全性のモニタリング、役割、責任分担を定義づける必要があります。そして製品のモニタリングで、特定のリスクプロファイルのモニタリングも必要になります。フィールドで使われているものをモニタリングしなければなりません。どういう情報を収集すべきなのか、誰がやる必要があるのかを明確にする必要があります。リスト掲載後の変更管理におけるサーベイランスも必要です。通常はメーカーが開発作業を続けるので、EUAL のリスト掲載後に彼らに変更を導入した場合、クオリティマネジメントシステムの一環としてサーベイランスしていかなければなりません。

コミュニケーションとコーディネーションもパートナー間で必要になります。何度か言いましたが、色々難しい問題もありました。この教訓を学んで改善できればと思っています。

また、EUAL のプロセスの理解が十分ではありませんでした。メーカーもそうでしたが、それが普通のことです。全く新しいことだったからです。また他の機関もそうでした。

データの欠如や、スタンダードが無い検体へのアクセスの問題もありました。特に IVD についてです。WHO のサポートを求めて、検体へのアクセスを改善したいということでした。WHO のスタッフ配置も含めたリソースも我々にとって限定的な問題となっていました。

### EUAL revision

- Based on the experience with Ebola and Zika the EUAL procedure will be revised
- All product streams will be captured in one document, with product-specific annexes
- The emergency preparedness phase will be strengthened; a rolling submission will be established along with a pre-emergency phase
- WHO will be supported by committees which will support the decision-making
- The consultation closed, documents will be finalized in the coming months



経験をベースに、エボラ、ジカ熱のアウトブレイクの時に色々な教訓を学びましたので、我々としては EUAL

を見直そうと考えております。手続きは現在、改定中です。現在、IVD やワクチンがありますが、新しく改定した手続きでは、1つの書類で全ての製品の認証経路を把握したいと思っています。製品毎のアネックスを作りたいと思っています。より良いアプローチを作って様々な製品の認証経路で使えるようにしたいと思っています。

今後、EUAL の改定で何が出てくるのかと言いますと、緊急事態の準備対応段階を強化したいと思っています。ローリング・サブミッションということで、緊急事態が発生する前に段階的な申請を確立したいと考えております。WHO は病原体のリストを作っています。将来的に公衆衛生上の緊急事態を引き起こす可能性があるものですので、WHO はメーカーに早くから協力していきたいと思っています。公衆衛生上の緊急事態が起きるのを待つのではなく、メーカーには段階的な申請をベースに WHO に来てもらって、情報を共有してもらいます。WHO もその情報を見て、情報が出来たら見せてもらうということで、段階的な申請を確立したいと思っています。

今後のステップとして、準備対応を良くしたいというのがあります。公衆衛生上の緊急事態を待つのではなく、そこから作業をするということだけでなく、やっていきたいと思っています。また、WHO は意思決定の中で、委員会、コミッティがサポートしていきます。パブリックコンサルテーションが新しい EUAL の手続きについてもありません。コンサルテーションは最近終了となっております。そして、改定した EUAL の手続きを今後、数カ月で最終化したいと思っています。

### Where to find information



- Contact us by email**
  - [diagnostics@who.int](mailto:diagnostics@who.int)
  - Sign up for our mailing list**
  - By emailing [diagnostics@who.int](mailto:diagnostics@who.int)
- Check our website**  
[http://www.who.int/diagnostics\\_lab\\_oratory/evaluations/en/](http://www.who.int/diagnostics_lab_oratory/evaluations/en/)



では質問があればお受けしたいと思います。ありがとうございました。

**司会 (橋本)** ありがとうございます。EUALについて、今後のフェーズということで、ご質問があれば是非お願いします。

**質問者 1** プレゼンテーションをありがとうございました。エボラのケースにとっても関心があります。事前認証システムで既にファイナルになったものは何でしょうか。EUALというのは、オンセットフェーズから変わっていくような感じがするのですが、この最初のフェーズと最後のフェーズではどう変わるのでしょうか。

**プラット** ご質問ありがとうございます。申しましたように、新しいEUALのパブリックコンサルテーションは終わりました、コメントも受け付けました。おそらく今年度のQ2以内に新しいEUALが発行されると思います。あとは、新しいEUALをお伝えして、業界の方とオープンに対応していきます。そして新しい手順が使えるようになりましたら、私どもはオープンに、どんなディスカッションでも業界の皆さんとしていきたいと思っています。書類提出も前とかなり変わったところもありますので、お話ししたいと思います。

それからIVDの方ですが、性能評価は止めました。性能評価は、ジカ熱とエボラ熱の場合は設定しまして、それによりデータセットを得ようとしたわけですが、技術的な書類では非常に限定的なものしか得られなかったということでした。私どもは本当に苦労しました。そういう状態の中で評価をしていくことが非常に難しかったわけです。ネットワークも事前認証のプログラムの中で上手くいってなかったということもありました。メーカーのパートナーも検証に対して開発サポート等をしてくださったわけですが、改定されることになります。評価については、技術的な書類のレビューは残します。また、品質管理のレビューも残りますけれども、性能評価のところはなくなる予定です。

**質問者 2** 私の質問は、プレゼンの内容とは関係ないのですが、プレゼンの内容からWHOの事前認証チームの作業が分かりました。ロジとしてはチームに何人いらっしゃるのでしょうか。2つ目の質問は、Dossiersの申請、提出からリスト掲載までどのくらいかかるのでしょうか。

**プラット** 我々のグループには、7人のテクニカルスタッ

フがいます。以上です。でも外部に専門家がいますので、Dossiersの評価を助けてくれています。また、QMSのエキスパートもいます。製造拠点の査察の手助けをしてくれています。ラボのネットワークもありますので、性能評価を助けてもらっています。また、我々が事務局になって、活動のアウトソーシングをしています。WHOの事務局は常にメーカーとコミュニケーションを取っています。

2つ目の質問のタイムラインですが、ターゲットとするタイムラインは決まっています。これは、評価がフルなのか簡易なのかによって変わってきます。メーカーが性能評価のコーディネーションを大々的にやるのか、それともWHOが評価のコーディネーションをするのかによって、4つの異なるシナリオがあります。フル評価の場合は、WHOが評価の取りまとめをする場合で350日を目指しています。フル評価でメーカーが評価をする場合、ターゲットのタイムラインは270日です。全部これはカレンダーベースになります。簡易評価の場合、そしてWHOが評価を行う場合、ターゲットタイムラインは180日です。簡易評価でメーカーが評価を対応する場合のターゲットタイムラインは100日です。ですので、種類によって変わってきます。全体的なタイムラインとしては、メーカーが全ての情報を提出して照会事項について回答したり、製造拠点の査察を行ったりする状況によります。これはWHOのタイムラインになります。

**質問者 3** 良いプレゼンテーションをありがとうございました。私は国際協力の仕事をしておりまして、実際に6年間、PMDAのメディカルデバイス医療機器のレビューをしておりまして、質問があります。安全性というのは評価項目ではなく、ただリスク関係の情報であるということでした。PMDAとしましては、情報を収集するに当たり、まず効果的な安全性の評価を対象にしています。WHOの場合、IVDも多く対象にしていると思います。私の印象ですが、WHOはデータ収集にとっても適した組織だと思っております。IMDRF(International Medical Device Regulators Forum: 国際医療機器規制当局フォーラム)の会議にも皆さんお出でになっていると思いますが、IMDRFの中ではしっかりと登録していくことを考えるわけです。WHOも良い形での登録をするということであればデータがあると思いますので、例えばそれをメーカー等と共有する予定はありますか。データ収集、もしくはデータの共有はないのでしょうか。

**プラット** お聞きになりたいのは PMS データですか。もしくは事前認証システムの中で収集するリスク評価のデータのことでしょうか。

**質問者 3** どちらかと言うと前者かと思います。例えば市販後のサーベイランスでデータが得られると思いますが、WHO がそれを得て、安全性の評価をするということなのでしょうか。

**プラット** PMS は WHO のまた別の部門がやっております。事前認証と安全性のエビデンスのグループではないのです。データベースの通知は受け付けております。おそらく PMDA の方ではあると思いますが、WHO のデータセットはもっと小さいのです。IVD を見ても、もっとデータの的なもので、もし話があるということであれば、同僚をご紹介したいと思います。どんなものがあるのかということも、彼らから聞いていただけると思います。

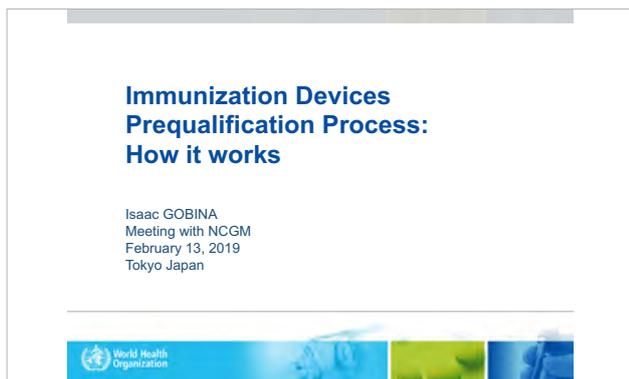
**質問者 3** PMDA は医療デバイス、IVD の信頼性を重視しているわけですが、それプラス、私達はどうやってデータの共有をするのかということも考慮しています。ですので、何か参考になることがあればということで、お伺いしました。

**司会** では、この辺でイレーナさんのセッションを終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

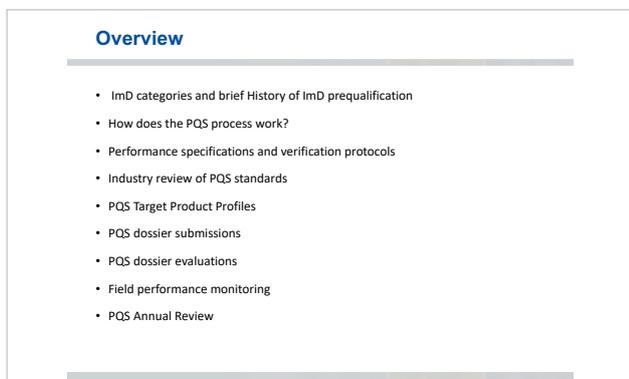
# 5.

## 予防接種関連製品の WHO 事前認証について

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部  
事前認証部 ワクチン評価部門性能・品質・安全性課  
予防接種に関連する機材分野 技術審査官 **アイザック ゴビナ**



**ゴビナ** 皆様、こんにちは。私からは予防接種関連製品の事前認証についてお話ししたいと思います。  
非常に多岐にわたる製品が含まれております。



残念ながら（現在投射されている）スライドが最新版ではないようですが、今日お話しする内容はまず過去の状況がどうだったか、経緯をお話ししたいと思います。それからプロセス、性能、仕様についてお話しします。予防接種関連製品につきましては他の仕様がありますので、それもお話しします。また、どのようにして業界からのサポートを得ているか、企画に対してのレビュー、TPP（Target Product Profile）、将来的に望ましい製品仕様についてお話しします。それから Dossiers（書類）の提出について、どのようなプロセスとタイムラインがあるのかをお話しします。その後、市販後のフィールド・パフォーマンス・モニタリングについてお話しします。そ

してアニュアル・レビューについてお話しします。これは他のものとそれほど違わないと思います。



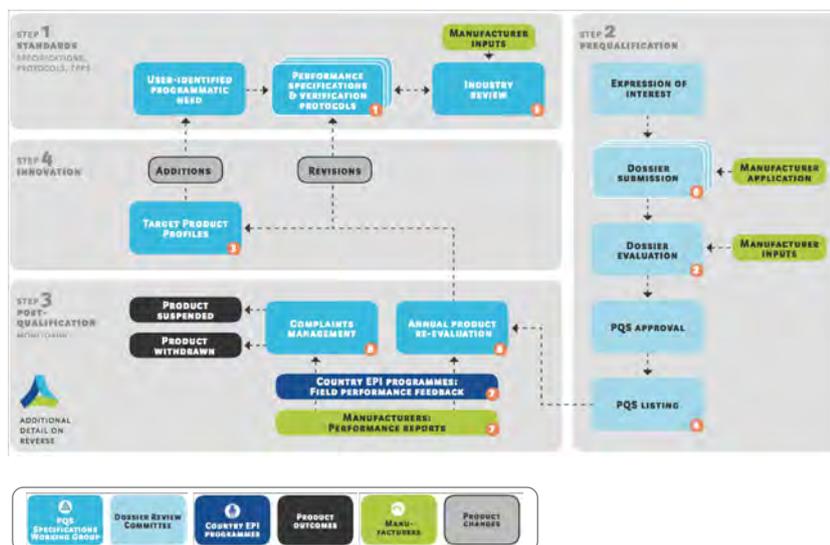
まず、カテゴリーがいくつかあります。E001は、冷蔵庫、冷凍室です。色々な製品の中にあります。それから保存用のデバイス、輸送用のデバイスです。保存用としてはコールドルームが入っています。それから冷蔵庫、冷凍庫があります。輸送用のものとしては、コールドボックス、ワクチンキャリアがあります。1対1でのディスカッションがある時には、もう少し詳細をお話ししたいと思います。それからワクチン投与のシリンジです。これは、ISO7883などの規格があります。それからセーフティ・ボックスがあります。カテゴリー E006は、温度モニタリング装置があります。ワクチンは輸送の時とそれ以外の時に温度のモニタリングが必要になります。ですから、それらを予防接種関連機器として事前認証を行っています。原始的なもの、あるいは科学的なものがあります。コールドチェーンの機器に関しての性能もモニタリングします。

## History of ImD

- PIS last hard copy revision: 2000
- PIS web format in transition period
- PQS concept in 2005
- Prequalification started in 2007
- E008; E013; E006; E001
- 2008: E004; E005; E010
- 2010: E003
- First PQS web based publication: 2010

PIS (Product Information Sheet) は、ユニセフの供給部門 (Supply Division) の協力で作り上げました。これが 2000 年です。その後、このプロセスが段々と進化してきました。以前はカタログ冊子だったのですが、今はウェブ上で発行しています。色々な機器の調達に使えるものでした。それがウェブベースになりました。PIS は、2005 年にウェブ発行に進化して、さらに詳細なプロセスとなりました。新しいコンセプトでは、パフォーマンス・スタンダードを策定しました。そのスタンダードと比較して評価するためのプロトコルも作っています。2007 年に事前認証システムが始まっています。これも予防接種関連製品、冷蔵庫、温度モニタリング機器です。E008、E013、E006、E001 です。それから 2008 年にはさらに範囲が広がり、保冷库、ワクチン輸送機器が入っています。2010 年には、冷蔵庫なども入ってきました。

## How does the PQS process work?



製品の性能・品質・安全性プロセス (PQS) の仕組みですが、基本的には 4 つのステップがあります。予防接種関連デバイスの事前認証では、まずスペック策定があります。事前認証は、スペックに対して承認を受けることになります。WHO 内部で行っていきます。すなわち、様々な国のフィードバックを受けて、何が必要なのを見て、決めていきます。例えば EPI プログラムが WHO 本部にありますので、そこを介してフィードバックを受けます。

EPI(Expanded Program on Immunization)の方々に、例えばそれぞれの国がどんなプログラムを運用しているのか、課題や問題は何か、どんなデバイスに問題があるかなどをフィードバックしていただけます。そしてその情報を元に、現状のスペックの修正を行ったり、正しいスペックを策定したりしていきます。新しい課題が出てくれば、新しい設備、機器が必要になるでしょう。この中で、ドラフトとしてスタンダードがしっかりできていれば、コンサルテーションを業界に対して行っていきます。例えば新しいタイプの冷蔵庫の場合、このドラフトをメーカーと共有します。データベース等も共有します。そしてそのメーカーからフィードバックを得て製造をする場合は、その製品に関しての専門性があるだろうということでインプット（提案）を受けるといったやり取りがあります。業界からも新しいインプットも得ることがあります。グローバルなエキスパートのグループがありますので、その人達とこのスペックの策定をしていきます。

それから2つ目のステップは、事前認証になります。先程のイレナ氏の話とほとんど変わりません。「関心があることを表明します」と書いてありますが、これはメーカーから発するものですので、「関心があります」と、メールや電話等で届けていただくことになります。

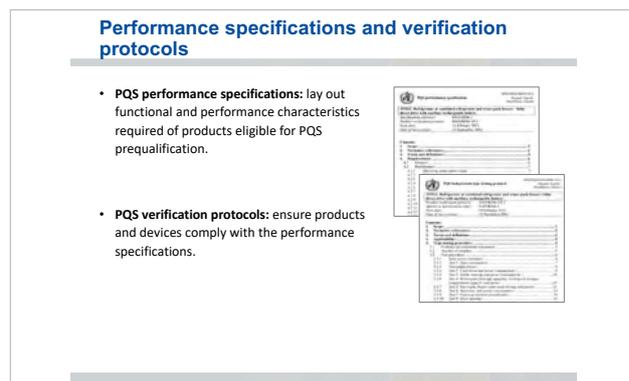
全体として対象デバイスになっているのか、このプログラムの対象になっているのかを判断して、次に移っていきます。そして評価をし、WHOのPQS事務局と共に評価をしていくということになります。Dossiersは毎月審査をするのですが、いつ提出するのかによって、同じ月に審査されることがあったり、翌月に回されることがあったりします。だいたい提出後1カ月くらいでDossiersのレビューが行われます。プロセスによりますが、Dossiersが承認される、もしくはさらに照会事項やレビュープロセスの中から質問が上がってきます。

ステップ3については、市販後のモニタリングでいきますと、一番弱いリンクかと思えます。事前認証の製品のモニターと考えると多少弱いのですが、現状はアドホックプロセスという形で、市販後のモニターを行っています。ポータルウェブサイトがあり、そこを通じて実際に国の方からデバイスの苦情を訴えることができます。ただ、体系的なプロセスはまだありません。この辺りは、将来整備をしていきたいと考えています。

それからIVD（In-Vitro Diagnostics；体外診断用医薬品）と同じように年次でレビューを行うシステムもあります。事前認証を受けている製品は、年次レビューがあるということです。特に大きな変更がないこと、製品に対してもメーカーそのものにも変更がないことを確認し

ていきます。それから登録に使われていたISO認証がまだあるかどうかを確認していきます。現状、市販後のモニタリングにおいてクレームを受けた場合は、問題の重要度に応じて、認証の一時停止やその他の措置を講ずる事があり得ます。

ステップ4ですが、TPP(Target Product Profile)と呼んでいますが、ステップ1のスタンダード設定プロセスと似たものになります。ターゲット製品のプロファイルで、これは例えばある製品が将来どのように展開していくのかを考えた上で作っていきます。例えば様々な国のニーズは何か、技術の発展度合、ユーザーからのフィードバックも鑑みて作っていきます。どのような改善が必要なのかも考えていきます。それを元にTPP(Target Product Profile)を作りまして、メーカーに伝えていきます。事前に十分時間をおいて、事前に伝えていくことになります。ですので、生産面でも十分準備が出来るようにしていくということです。4つ目のステップは、最初のスタンダード設定と非常に緊密にリンクしています。



The slide is titled "Performance specifications and verification protocols". It contains two bullet points: "PQS performance specifications: lay out functional and performance characteristics required of products eligible for PQS prequalification." and "PQS verification protocols: ensure products and devices comply with the performance specifications." To the right of the text are two overlapping document images, one of which is a PQS prequalification form.

パフォーマンスのスペックは、機能、性能、特性を決めるものでして、PQSの事前認証に的確かどうかを見ていくものです。予防接種関連システムにおいても同様です。この部分は我々の仕事だったのですが、ウェブサイトの中では、まだPQSという言葉になっております。それからそれぞれに対象となるプロトコルがあります。これは認定ラボが、認証された製品がスペックを満たしているかどうかを見る時に使います。スペックの確認と、性能の検証プロトコルは同時に回っていくことになります。

### Industry review of PQS standards

- “Industry consultation” takes place systematically in the revision of existing PQS standards or development of new ones.



- Relevant manufacturers are consulted for inputs and feedback before PQS standards are finalized and published.
- Several rounds of consultations may be required to achieve alignment in the case of substantial revisions to standards, or when new standards are being developed.

業界レビューについてです。100 近くの製品仕様があるわけですが、カテゴリーによってはサブカテゴリーがあります。例えば冷蔵庫であれば、太陽電池を使ったソーラーフリッジなど、様々な冷蔵庫があり、それぞれに少しずつ異なったスペックがあるという状態です。

コンサルテーションの中で業界のレビューを受けることとなりますが、新しいスタンダードが出来たり、訂正や改定が行われたりする時に、プロセスの中でメーカーからのフィードバックも受けていきます。

例えばフィードバックの中で矛盾がある時は、メーカーから主張していただいて、どうやってスタンダードを策定し、修正していくのかを言っていただきます。これもメールで行いますが、最近はこのプロセスをよりアクティブなプロセスにしていこうと考えております。例えば、私達はテレカンファレンスを開始致しました。そうすれば、メーカーが製品について根拠をしっかりと説明することができます。例えばスペックについての提案内容を読むことも出来ます。背景情報が無いと、なぜメーカーがそういった変更をしたいのかが分からないということがあります。ですので、今はよりアクティブなプロセスになってきています。それが現状の業界とのコンサルテーションです。

それから、幾つかのコンサルテーションのやり取りを皆さんされていると思いますが、提案に齟齬が生じるということもあると思います。あるメーカーがこういったところを変えたい、また他のメーカーが別の形で変更したいという形で矛盾が生じることもあります。電話会議を行いますと、私達もより迅速に結論、もしくは意思決定に至ることが出来ます。

### PQS Target Product Profiles

- A “target product profile” (TPP) is a strategic document that lists the principal desired features of a product category for future PQS prequalification.



- TPPs are intended to guide developers and manufacturers, as well as provide advance warning on upcoming specification changes.
- TPPs are mostly informed by field-performance feedback, and in addition input from manufacturers and accredited laboratories.

もう一度 TPP(Target Product Profile) についてお話ししますが、これは特定の製品に関しての望ましい特徴をリストしたものになります。そして、5 年後や 10 年後に欲しいというような特徴をリストにするので、5 年経つと変わっていくかもしれません。可能性としてこんな風になるのではないかと予測するものですので、100% こうなるというものではありません。どんな風になりたいかという望みを書いたということです。そして、メーカーに対して事前に警告することにもなります。今後このように変わっていくと知らせることになります。メーカーが既に製造している製品があって、少しスペックを変えると、もしかすると大きな影響があるかもしれません。ですから、メーカーに対してもしっかりと事前にどんな風に、いつ、どんな変更が起きるかを教えて差し上げたいと考えます。

### PQS dossier submissions

- The dossier submission process is straightforward when the dossier is complete and all documents related to the product are in order (required and accompanying).



- When a field evaluation is required for prequalification, the manufacturer must submit a field evaluation application form and evaluation protocol to the PQS Secretariat for approval before a field evaluation can take place.

最初の方に申し上げましたが、Dossiers の提出プロセスは、単純で分かりやすいものです。全てのスペック、プロトコル等は、ウェブサイトにも入っています。また、認定ラボのリストも載っています。製品テストの為に、そのようなラボを使うことが出来るわけです。また、事前認証に関して何らかのガイダンスが必要でしたら、いつでも電話会議が出来ます。既に 100 以上のスペックがウェブサイトにあります。それを利用して事前認証を行うことが出来るわけですが、フィールド審査の申請書というのがありまして、いつ必要かは言えないのですが、

フィールド審査が必要になる場合があります。製品に今までにやってきたものと大きく違うような技術的な進歩がある場合、フィールド審査が行われます。仮定ですが、核原子力冷蔵庫というようなものができて、ワクチンを冷蔵するためのもので、パフォーマンスが良いという場合、プログラムに関してのインパクトという点では全く経験がないわけですから、フィールド審査が必要かもしれません。6～12カ月の評価になります。主に途上国など、おそらくそういう製品が使われる国で行うことになりますが、製品だけでなく、ユーザー側からのフィードバックも欲しいと思っています。使ってどうだったか、そして何か不便な点がなかったかというフィードバックです。

### PQS dossier evaluations

- Product dossiers are currently submitted via email but we aim to have an online submission/tracking portal by 2020. 
- Only complete and correct product dossiers are reviewed. 
- Complete product dossiers are evaluated on a monthly basis. 
- Dossier reviews are carried out by a team of independent evaluators. 

これも変更したページなのですが、現在 Dossiers はメールで提出します。ウェブサイトを見ますと、プロセスの情報があってメールアドレスも記載されています。通常は私宛なのですが、一般的なメールアドレスもあり、それを使うことも出来ます。オンライン提出を 2019 年までにと書いてありますが、これは遅れておまして、来年までにと記載しております。レビューするのは完全な Dossiers のみです。私のチームは 2 人しかいないのですが、そこで 350 の製品を管理しています。非常に大変です。ただ、外部の専門家として評価をお願いしている大きなチームがいます。評価とスペック策定の両方に、そのような専門家の力を借りています。最初に申し上げましたが、申請をすると 1 カ月以内にレビューが行われます。通常は月の最初の火曜までに申請をすると月の最後の火曜までにレビューされるということです。ですから、その後になりますと、次の月のレビューに移ることになります。

### Field performance evaluation

- **Stakeholder feedback is crucial for performance monitoring and continuous quality assurance of prequalified products.**
- **User feedback supplies valuable information on equipment performance under field conditions.**



フィールドでの評価ですが、新しい技術である場合はフィールドでの性能評価がこの事前認証の前に行われます。新しい技術なのでプログラムが間に合っていないという時に、フィールド評価は事前認証の前になります。

その次は PMS (Post-marketing surveillance : 製品販売後調査) で、実際にフィールドでデバイスがどう性能発揮していくかを見ていきます。それから PQS (Performance quality and safety) ですが、製品の設計やデザインを指定するのではなく、性能を指定します。それからデザインフローを見ていきます。特に事前認証のプロセスの中で、それを見て判断します。そしてフィールドに出た後は、ユーザー側から問題を提出する可能性があります。

### PQS Annual Review

- Once prequalified, a product must be re-evaluated annually to ensure that it continues to be fit-for-purpose.
- Re-evaluation also verifies that manufacturers have maintained their legal status in their countries, and that licenses and certificates are up-to-date.
- The annual re-evaluation exercise takes place on an agreed date each year. All products on the PQS database are assessed, irrespective of the original acceptance date.



年次審査ですが、これも PQS のプログラムの中で行います。事前認証をする製品は、どういう段階でもレビューをする必要があるということで、まず様式に書いていただきます。書式があります。そして、12 カ月以内にあった苦情を全て書き出します。有償です。カテゴリーもありまして、個別セッションでさらに詳しくお話しすることが出来ます。ただ、IVD (In-Vitro Diagnostics ; 体外診断用医薬品) ほど高くありません。料金は相対的に高くはありません。

#### Up coming changes to the Prequalification process

- Online registration and submission system for initial applications, variations and annual reviews
- All communications about a specific product will be carried out online through the online management system and no more through emails
- Going live Q1 2020

#### ImD 2019 – 2023 Strategy

**GOALS for 2019 - 2023**

1. Streamline the prequalification process
2. Increase stakeholder engagement in standard-setting
3. Guarantee consistent post-market monitoring
4. Increase laboratory testing capacity
5. Strengthen Quality Management Systems (QMS)

**RE sourcing RESILIENCE OF THE IMMUNIZATION SUPPLY CHAIN**

**2019-2023 STRATEGY FOR THE WHO'S PREQUALIFICATION OF VACCINATION SERVICES**



February 2019

将来について幾つかお話しします。できれば来年までにオンライン提出のシステムを整備したいと思っています。オンラインポータルということで、申請をしていただけたらよいと思います。それによって改善されますし、申請した製品のステータスをオンラインで確認することも出来ます。現状は、例えばメーカーが申請をすると、私のスパムフォルダに入ってしまうと見ないこともあります。そうすると後で電話が掛かってくる場合があります。その時にスパムフォルダで見つけて、電話をすることになります。ですので、今は受理の仕方が非常に不便です。メールで受けるのは非常に不便ですので、このオンライン提出のシステムができれば改善されると思っています。

以上です。ありがとうございました。

**司会（藤田）** 何かご質問ありますでしょうか。

**質問者 1** 簡単な質問です。今日の話の中に製品価格に関しては何も含まれていないと思うのですが、WHOの認証において、各製品の価格については一切問題ないという理解で宜しいでしょうか。

**ゴビナ** ご質問ありがとうございます。他の事前認証プログラムと同じように、価格は検討していませんが、手頃な値段であることは大事です。手頃という定義は難しいと思いますが、低中所得国にとっての手頃な価格ということです。評価のところでは、価格を評価するわけではありません。

**質問者 2** 例えば私の会社があるとして、とても素晴らしいが温度記録装置があったとします。医療機器とは

見なされていないが機能としてはOKだということで、それを事前認証に申請したいとします。要は医療機器と認識されていないものが、事前認証に収載されるのでしょうか。その可能性はあるのでしょうか。

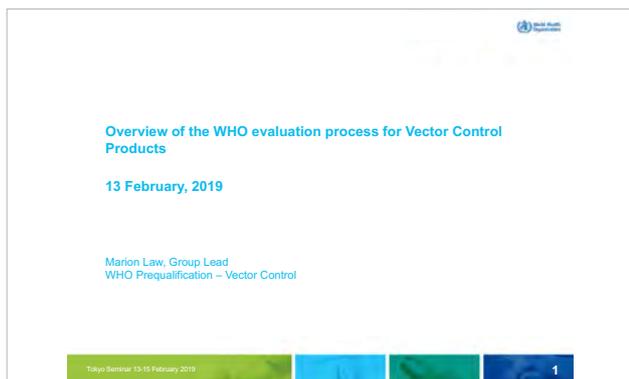
**ゴビナ** 今日はリストがないのですが、カテゴリーが色々あります。E008がメディカルデバイスで、いわゆるインジェクションデバイスです。ISO9001が必要になるわけですが、温度記録装置というのは、メディカルデバイスでなくても良いということです。そういうカテゴリーには入らないということです。このリスト中でメディカルデバイスはE008だけです。

**司会** アイザック先生、ありがとうございました。

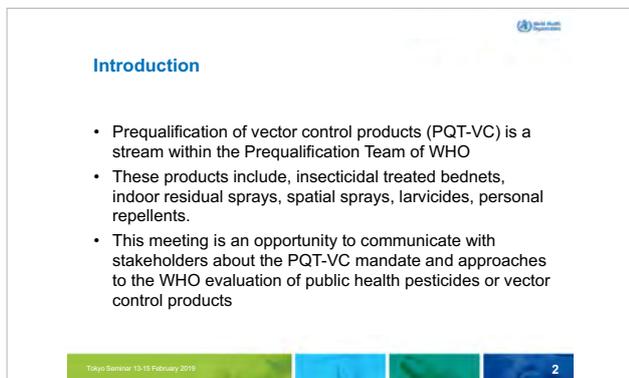
## 6.

ベクターコントロール関連製品の  
WHO 事前認証について

WHO 必須医薬品・健康製品局医薬品・その他の健康技術の規制本部  
事前認証部 感染症媒介生物制御製品評価部門 責任者 **マリアン ロー**  
代理発表者 **イレーナ プラット**



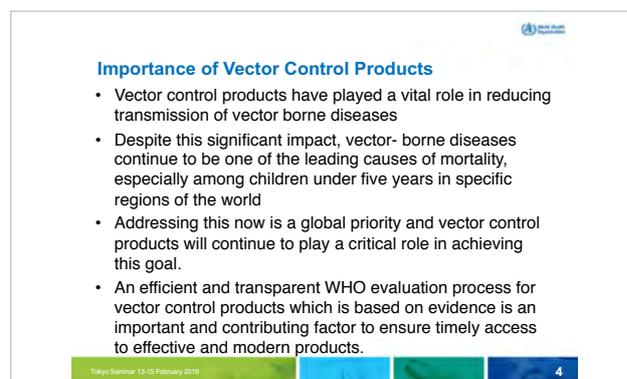
**プラット** こんにちは。先ほどお話がありましたように本日はマリアン・ローが来ることができませんでした。プレゼンができませんので、私はベクターコントロール製品の専門家ではないのですが、全力を尽くしたいと思います。



ベクターコントロール製品の事前認証というのは、WHOの事前認証チームの中の1つの業務です。ベクターコントロール製品としては様々な製品が含まれています。殺虫剤処理の蚊帳、室内用の残効性のスプレー、幼虫駆除剤、虫除けケア用品などです。



このミーティングは皆様とコミュニケーションをとる機会だと思っております。ベクターコントロール製品の事前認証プログラムは、我々の業務です。WHOの公衆衛生上のベクターコントロール製品の評価へのアプローチを紹介したいと思います。プレゼンの中で、ベクターコントロール製品の重要性について説明します。そして新しいアプローチについて説明します。事前認証チームの使命、業務、規制上の枠組み、ステークホルダーやパートナーとの継続的な連携、WHOのベクターコントロール製品の評価、今までの進捗、事前認証された製品、優先課題、それから将来的な機会についてお話ししたいと思います。



まず、ベクターコントロール製品の重要性についてですが、これらの製品はベクター媒介性の疾患への伝播を減らす中で重要な役割を担ってきました。しかしながら、

このような重要なインパクトがあるにも関わらず、ベクター媒介性の疾患は引き続き世界における死亡の主要原因の1つになっています。特に、世界の特定地域の5歳未満の子どもの死亡の主要原因の1つになっています。このギャップに対応することは、グローバルな優先課題です。ベクターコントロール製品は、目標達成を目指す中で引き続き重要な役割を担い続けることとなります。ベクターコントロール製品に対する効率的で、透明性のあるWHOの評価プロセスは、エビデンスがベースになっています。効果的で近代的な製品へのタイムリーなアクセスを確保する上で重要な要素でもあります。

**Implementing the new approach and establishing the team**

- PQT-VC fully operational from June 2018.
- Harmonize approaches to product evaluation throughout WHO
- Encourage evolution of the WHO regulatory function to incorporate best regulatory practices based on experience in regulation of pesticides and medical products
- Provide clear, transparent, and consistent evaluation of VCPs
- Conduct QA activities to benefit procurers and ensure quality products to end users
- Maintain the validity of prequalification decisions throughout the product's life cycle – review changes and incorporate post market surveillance feedback.

Tokyo Seminar 13-15 February 2019 5

ベクターコントロール製品の新しい事前認証へのアプローチは、2018年6月から運用しています。WHOは、WHO全体での製品評価のアプローチをハーモナイズ(調和)しようとしています。ベクターコントロール製品もハーモナイズしたアプローチが取れるようにしています。また、WHOの規制機能の進化を進めて、殺虫剤や医療品、そして世界中での規制における経験をベースに、規制上のベストプラクティスを取り込みたいと思っています。ベクターコントロール製品について、明確で透明性があり、一貫性のある評価をしていきたいと思っています。そして我々は品質保証の活動を行っており、それによって調達者にベネフィットを与え、質の高い製品をエンドユーザーに提供したいと思っています。製品のライフサイクルを通して、事前認証決定の妥当性を維持したいと思っています。市販後の調査のフィードバックについても取り込み、変更についてもレビューしていきます。

**PQT-VC Team**

- **PQT-Vector Control**
  - Group Lead
  - 2 Case Managers
  - Product Chemist
  - Entomologist
  - Inspector
  - Administrative Support
- **Assessors Group**
  - Experts in the areas of chemistry and manufacturing, toxicology, entomology and material science.

Tokyo Seminar 13-15 February 2019 6

ベクターコントロール製品の事前認証チームには、グループリーダーがいます。これがマリアン・ローです。そして2人のケースマネージャーが彼女をサポートしています。それから、1人のプロダクト・ケミスト(製品の化学者)、昆虫学者、インスペクター(検査官)がいます。それから事務のサポートをする人がいます。また、このグループは、化学、製造、中毒学、昆虫学、材料化学の分野の専門家がサポートしています。

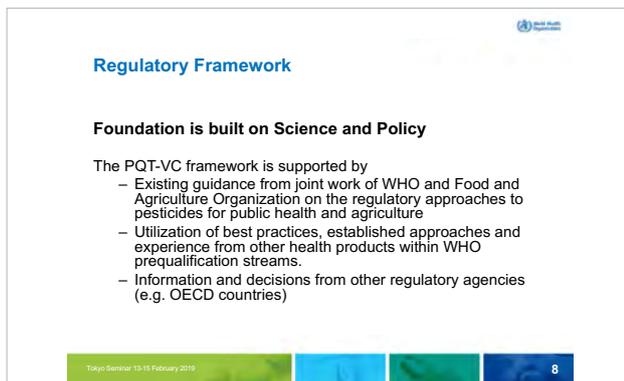
**Mandate**

Increase access to safe, high quality, efficacious vector control products (VCPs)

- Prequalify VCPs that are safe, effective and manufactured to a high-quality, and publish a list of these prequalified products
- Ensure prequalification validity of products throughout their life-cycle
- Contribute to building assessment capacity of member states (NRAs)
  - Training of assessors from Member States through the actual WHO assessments
  - Harmonizing quality and regulatory systems
  - Supporting collaborative registrations

Tokyo Seminar 13-15 February 2019 7

このチームの使命は、安全で質が高く、有効なベクターコントロール製品に対するアクセスを増やすことです。そのために、私達はベクターコントロール製品が安全で有効で、高い品質の基準に従って製造されたことを事前認証するのです。そして、事前認証された製品をリストにして発行します。もう1つは、事前認証の有効性を担保することです。それは製品のライフサイクル全体を通して担保するという事です。それからもう1つは、各加盟国の評価能力を築くための貢献をすることです。そのために各加盟国の評価者がトレーニングに参加します。実際にWHOの評価に参加して学んでいきます。WHOとしては、品質と適正なシステムをハーモナイズします。また、協働的な登録をサポートします。



**Regulatory Framework**

**Foundation is built on Science and Policy**

The PQT-VC framework is supported by

- Existing guidance from joint work of WHO and Food and Agriculture Organization on the regulatory approaches to pesticides for public health and agriculture
- Utilization of best practices, established approaches and experience from other health products within WHO prequalification streams.
- Information and decisions from other regulatory agencies (e.g. OECD countries)

Tokyo Seminar 13-15 February 2019

次に、ベクターコントロール製品に関する規制のフレームワークを見ていきます。この基礎となるのが科学と政策です。このフレームワークをサポートするのは、WHO、FAO（Food and Agriculture Organization）のジョイントワークである既存のガイダンスです。そしてベストプラクティスを使っていきます。ベストプラクティスというのは、WHOの事前認証の流れにおける他の製品に対する経験に基づいています。また、他の規制当局の決定と情報提供に基づいて行っていきます。



**Regulatory Framework**

Regulatory framework includes:

- Clear policy and guidance
- Robust pre-market evaluation procedures
- Appropriate inspection and quality assurance approach
- Active and relevant post market activities

Tokyo Seminar 13-15 February 2019

規制のフレームワークですが、明確なポリシーとガイダンスを含みます。査察と品質保証へのアプローチ、そして市販後の活動です。これらにおいてこの製品のライフサイクル全体に関して、即ち市販前と市販後の両方に関して、質の有効性を担保していきます。



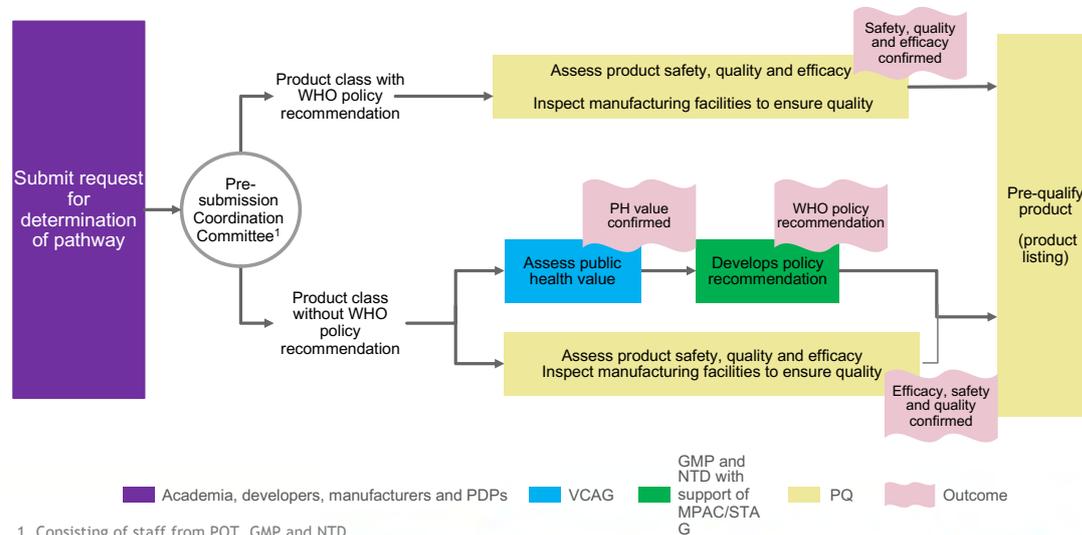
**Collaboration with stakeholders**

- Member States
- National Regulatory Authorities
- Country and Regional GMP
- WHO Partners
- Donors
- Research organizations and testing facilities
- Manufacturers
- Procurers

Tokyo Seminar 13-15 February 2019

ステークホルダーとの協働に関しては、色々な各加盟国とのコラボレーションがあります。各国の規制当局、国、地域のGMP（Good Manufacturing Practice：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）、WHOのパートナー、ドナー、研究機関、検査施設、メーカー、調達者がいます。

## WHO evaluation pathway for vector control products



Tokyo Seminar 13-15 February 2019

11

こちらは WHO の評価経路のスナップショットです。ベクターコントロール製品に関しては、まずリクエストの提出からこのプロセスが始まります。評価経路の決定のリクエストです。その後にプレサブミッション・コーディネーション・コミッティがあります。これにはアカデミア、開発者、メーカーが入っています。このコミッティが製品クラスを分けて WHO のポリシー推奨があるかどうかを判断します。WHO のポリシー推奨がある場合がスライドの上の方の経路です。2 番目のシナリオは、このようなポリシー推奨がない製品クラスです。製品評価プロセスが少し違っていて、既に WHO のポリシー推奨がその製品クラスにある場合は、WHO が評価するのは安全性、品質、有効性です。また、製造施設の査察も行います。特に品質面に注目した査察になります。安全性、品質、有効性が確認できると事前認証を受けたベクターコントロール製品ということになります。ところが製品クラスとして、まだ推奨がない場合は経路が少し長くなります。まず、公衆衛生への価値を評価する必要があります。まずポリシー推奨を行い、そして並行して安全性、品質、有効性を評価し、それから製造施設の査察が行われます。ポリシー推奨がある場合、また、安全性、品質、有効性が確認できた場合には、WHO の事前認証を受けたということになります。

役割分担ですが、色々な組織のものが記載されています。公衆衛生への価値の評価は VCAG (Vector Control Advisory Group) の責任範囲となっています。ポリシー推奨を策定するところは、グローバル・マラリア・プログラムや NTD グループです。そして安全性、品質、有効性の評価は事前認証チームの責任範囲となります。

### The role of VCAG

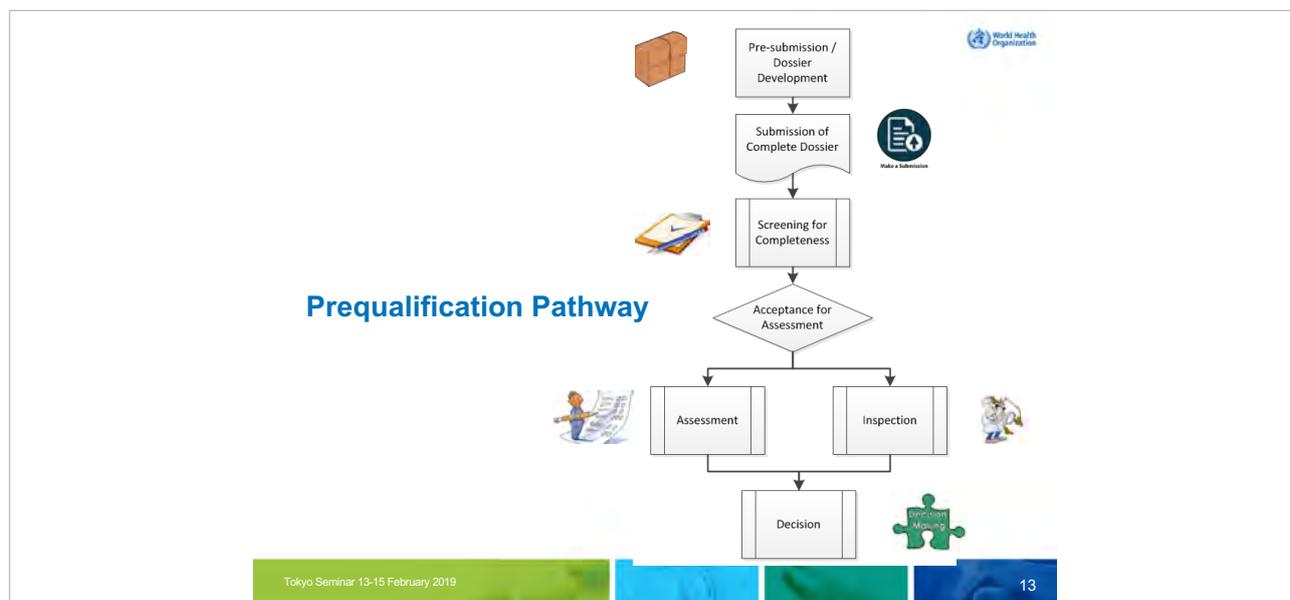
- VCAG is an **advisory body to WHO** on new tools, technologies and approaches for the control of vectors of malaria and other vector-borne diseases.
- To assist WHO in developing policy recommendations on new tools, VCAG **assesses the public health value** of new interventions and provides **guidance on developing the evidence base** required to inform such assessments by the group.
- Public health value is defined as: **proven protective efficacy to reduce or prevent infection and/or disease in humans.**
- **Cross-departmental collaboration** of the WHO Global Malaria Programme (GMP), the Department of Control of Neglected Tropical Diseases (NTD), and the WHO Prequalification Team (PQT) for vector control products.

Tokyo Seminar 13-15 February 2019

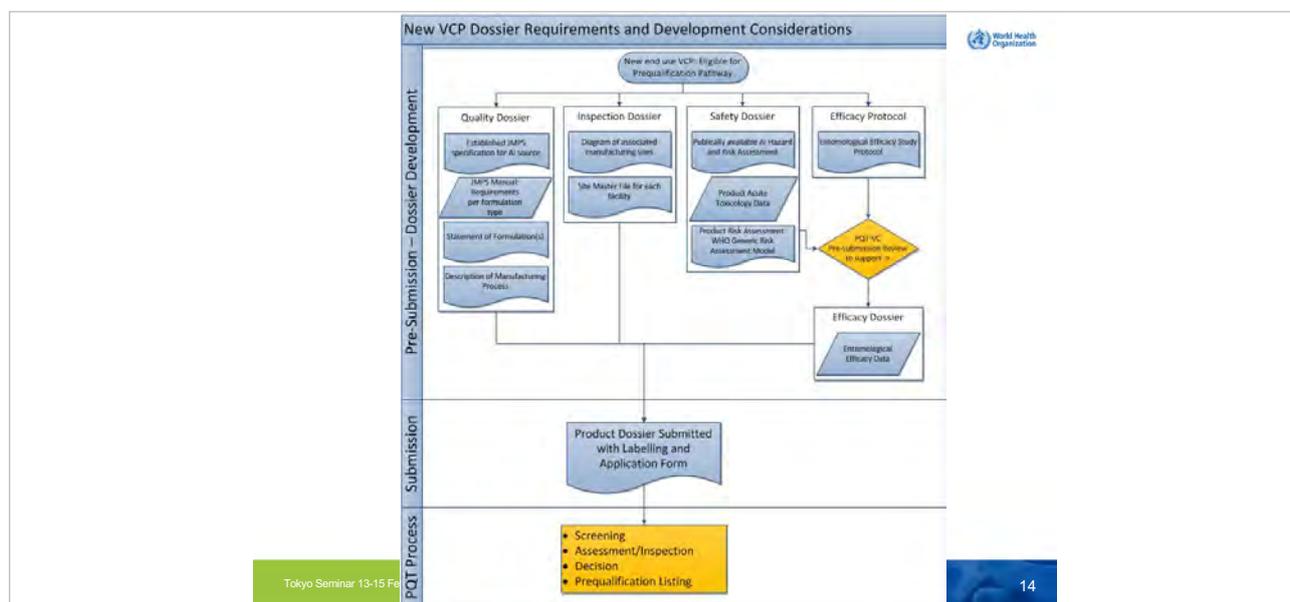
12

それでは VCAG の役割はどのようなものかと言いますと、これは WHO に対するアドバイザー・ボディになっています。検討するのは新しいツール、技術、ツール、そしてアプローチです。マラリアのベクター、あるいは他のベクター媒介疾患のコントロールのためです。そのために VCAG は、新しいインターベンションのための公衆衛生への価値を評価し、エビデンスベースを作成するためのガイダンスを提供します。この公衆衛生への価値というのは、保護効果が証明されているものと評価され

ます。つまり、この疾患の感染を減らす、あるいは予防するということです。そして部門横断的に、WHO の GMP (Global Malaria Programme : グローバル・マラリア・プログラム) や NTD (Department of Control of Neglected Tropical Diseases)、PQT (Prequalification Team : 事前認証チーム) の間の協力が行われます。



こちらは事前認証の経路になります。これは本日 IVD (In-Vitro Diagnostics ; 体外診断用医薬品) についてご説明したプロセスに非常に似ています。プロセスはまず、プリサブミッションフォームの作成からスタートします。その後で Dossiers (書類) を作成します。そして提出された Dossiers が全部揃っているか、完全かどうかスクリーニングされます。提出された Dossiers が完全に揃っているということであれば、評価のために受理されます。そして評価や査察の段取りが進められて、決定されます。ですので、Dossiers の評価、製造拠点の査察の評価のどちらも意思決定の元になります。



こちらは新しいベクターコントロール製品の Dossiers 要件と開発での検討項目になります。細かいお話はしませんが、いくつか異なったフェーズがありまして、提出前のフェーズ、提出のフェーズ、そして事前認証のプロセスがあります。提出前は、メーカーでは品質部分の支援を準備します。それから安全性、有効性のプロトコルを用意していきます。それらすべてが準備できているということであれば、メーカーはその Dossiers を提出します。ラベリングと申請フォームを書いて、それらも提出します。そして評価フェーズに入ります。その後、スクリーニングがあり、Dossiers の評価と査察があり、意思決定が行われます。それによって「良い」ということになれば、事前認証は終了となります。

**Dossier Format – The Module Approach**

- Module 1: Administrative information and labelling
- Module 2: Discipline summaries
- Module 3: Quality dossier
- Module 4: Safety dossier
- Module 5: Efficacy dossier
- Module 6: Inspection dossier

Dossiers はこのようなフォーマットになっています。モジュール的なアプローチをとっておりまして、6つのモジュールをメーカーが揃えて提出することになっています。モジュール1は事務的な情報とラベル、モジュール2はその分野のサマリー、モジュール3は品質に関するDossiers、モジュール4は安全性に関するDossiers、モジュール5は有効性のDossiers、モジュール6は製造拠点の査察のDossiersです。

**Module 3: Quality dossier**

- Compilation of supporting information:
  - Physical/Chemical Data
  - Declaration of Product Formulation
  - Description of Manufacturing Process
  - Declaration of Manufacturing Sites
  - Confidential Appendices

モジュール3の品質に関するDossiersについては、メーカーはサポート情報として、物理化学データを用意しなければなりません。また、その製品の製剤の申告、製造工程の説明、製造拠点の申告、その他のコンフィデンシャルな資料も付けます。

**Module 4: Safety dossier**

- Compilation of supporting information:
  - Acute toxicology (6-pack)
    - Acute Inhalation
    - Acute Oral
    - Acute Dermal
    - Primary Eye Irritation
    - Primary Skin Irritation
    - Dermal Sensitization
  - Product Risk Assessment (Occupational and Residential Exposure)
  - AI Specific Hazard Assessment (or summary of publicly available information)

モジュール4の安全性のDossiersでは、メーカーは次のような情報を用意します。1つは急性毒性ですが、急

性吸入、急性経口投与、急性皮膚、一次的な眼の刺激性、一次的な皮膚の刺激性、皮膚感作です。さらに、リスクアセスメントに関しては、作業所と住民に対する曝露について書きます。その上でDossiersの評価をし、検証していきます。また、一般公開の情報も含めて特定のハザードアセスメントの情報を提供します。

**Module 5: Efficacy dossier**

- Compilation of supporting information:
  - Lab studies
  - Field studies

モジュール5の有効性のDossiersでは、ラボ試験と実地試験のどちらの情報も必要になります。

**Module 6: Inspection dossier**

- Compilation of supporting information:
  - Site Master File(s)

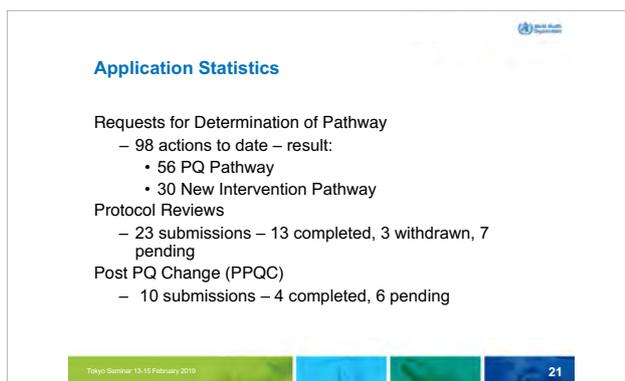
そして最後にモジュール6の製造拠点の査察のDossiersでは、サイトマスターファイルが必要になります。これをもちまして製造拠点の査察を設定していきます。

**Accomplishments**

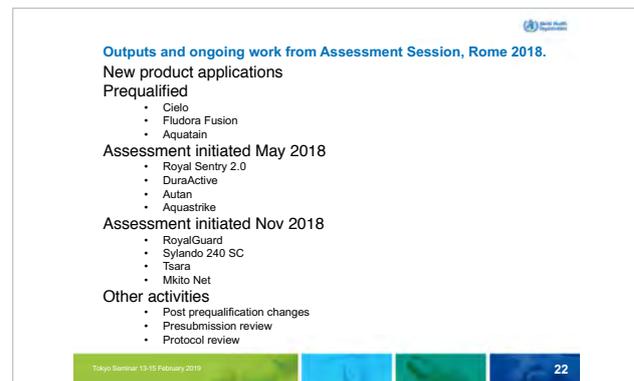
- Established Single Point of Entry to WHO: PQT-VC
- WHO vector control evaluation process established
  - New intervention pathway
  - Prequalification pathway
- Website developed and information posted, eg., guidance, process, meetings
- Data requirements determined and dossier format developed
- Roles and responsibilities established with WHO partners
- 4 products prequalified (+4 pending)
- 71 products with WHOPEP recommendation eligible for conversion to PQ.
- Co-secretariat of Joint Meeting on Pesticide Specifications (JMPS), 9 evaluations completed, 2019 workplan initiated.
- 3 Assessors Group meetings completed to date.
- Label Improvement Plan initiated.
- Complaint process developed and initiated
- Re-evaluation initiative pending.

今までにどのようなことを達成してきたかという実績ですが、以前のベクターコントロール製品の評価方法から移行して、WHOへの申請の単一の入り口を確立しま

した。これが事前認証のチームです。ベクターコントロール製品の WHO の評価プロセスが確立されました。この中には新しい介入の経路や事前認証の経路があります。また、ウェブサイトも作りました。申請者が閲覧できる情報も公開しています。ガイダンスやプロセスの情報、様々なミーティング日程の情報などが載っています。データの要件も決定し、Dossiers のフォーマットも作成しました。WHO のパートナーと、役割と責任について確立し、合意しました。今までに 4 つの製品が事前認証となっています。そして 4 つがペンディングになっています。71 の製品が WHOPE の推奨を持っています。これは事前認証に変換することが可能である、適格な対象製品です。殺虫剤の使用に関するジョイントミーティングの共同事務局で 9 つの評価を終えて、2019 年のワークプランが開始されています。今までに評価者グループのミーティングが 3 回行われました。ラベルの改善計画も開始されています。また、苦情のプロセスについても策定して開始されています。再評価のイニシアチブはペンディングになっています。色々とこの分野では作業を行っています。



簡単に申請に関するデータ統計を見ていきたいと思えます。経路の決定のリクエストは、今までに 98 件ありました。そのうち 56 件は事前認証の経路となりました。30 件は新しい介入の経路となりました。プロトコールのレビューは、23 件の申請が受付され、13 件が完了しています。3 件は撤回され、7 件がペンディングとなっています。事前認証後のベクターコントロール製品の変更は、10 件の申請がありました。そのうち 4 件は申請者が無事に完了しています。6 件はペンディングとなっています。



昨年ローマで行われたアセスメント・セッションからのアウトプットと継続中の作業としましては、WHO に来る新しい製品の申請があります。事前認証されたものもあります。また、2018 年 5 月に 4 つの製品について評価が開始されました。別の 4 製品については、2018 年 11 月に評価が開始されています。他にも継続中の活動があります。事前認証後の変更のレビュー、それから申請前のプロトコールのレビューがあります。



今年の優先課題としましては、もちろん事前認証の申請の評価や、JMPS (Joint FAO/ WHO Meeting on Pesticide Specifications : FAO/WHO 合同農薬規格専門家会合) と CIPAC (Collaborative International Pesticides Analytical Council : 国際共同農薬分析協議会) の手順と仕様の設定などがあります。市販後の活動としては、ラベルの改善計画、苦情のプロセス、製品のレビューがあります。



## Opportunities

- Understand the impact of vector born-diseases.
- Advocacy in Asian countries
- Support for capacity building in countries
- Encourage innovation in the vector control area.

Tokyo Seminar 13-15 February 2019

24

将来的な機会としましては、ベクター媒介性の疾患の影響を理解すること、アジア諸国におけるアドボカシー、啓発をしていくこと、様々な WHO 加盟国におけるキャパシティ・ビルディングをサポートしていくこと、そしてベクターコントロールの分野でのイノベーションを推進していくということです。



## Opportunity

Build a system, ie., WHO Vector Control evaluation process, that is robust and ensures access to safe, effective and high quality products throughout their life-cycle and at the same time flexible enough to encourage new product development, incorporate new science and meet diverse geographic and population needs.

Tokyo Seminar 13-15 February 2019

25

もう1つの機会としては、システムの構築です。WHOのベクターコントロールの評価プロセスについて、堅固なものにして、安全で効果的で高品質な製品にライフサイクル全体でアクセスできるようにします。また同時に十分柔軟性があるって、新しい製品開発を奨励し、新しいサイエンスを取り込み、多様な地理的なニーズや人口集団のニーズに合うものになりたいと思っています。ご清聴ありがとうございました。



# Appendix 1

## Guiding Principles

### Engagement with colleagues, partners, all stakeholders

- Practice openness and transparency
- Collaborate, engage and listen through proactive/constructive 2-way communication
- Demonstrate integrity (judgement/confidentiality/tact/consistency)
- Be respectful and demonstrate respect

### Process and Decision Making

- Action oriented, i.e., value-added processes which focus on end user access to products
- Evidence-based
- Adhere to established roles and responsibilities
- Transparent
- Timely
- Well documented policies and decisions
- Continuous evaluation and process improvement

### Broader Impact

- Embrace innovation and creativity
- Apply a global perspective to meet varying geographic and disease needs
- Monitor and evaluate current approaches to meet changing global needs, i.e., remain relevant

Tokyo Seminar 13-15 February 2019



国際医療展開セミナー

**WHO の医療機器に関する認証と  
WHO の途上国向け機器要覧掲載促進セミナー（抜粋）**

-HIV、マラリア、B 型及び C 型肝炎、ヒトパピローマウイルス及びコレラ対策関連の体外診断医療機器、  
予防接種に関連する医療機器類と冷凍及び冷蔵施設、並びに感染症媒介生物制御用製品編 -

---

2019 年 3 月発行

国立国際医療研究センター  
国際医療協力局

東京都新宿区戸山 1-21-1

<http://kyokuhp.ncgm.go.jp/>

[tenkaiadvice@it.ncgm.go.jp](mailto:tenkaiadvice@it.ncgm.go.jp)





National Center for Global Health and Medicine  
Bureau of International Health Cooperation  
国立国際医療研究センター 国際医療協力局  
<http://kyokuhp.ncgm.go.jp/>



9784909675590