

国際医療展開セミナー

薬とワクチンのWHO 事前認証

— 低中所得国での医療製品展開の課題とコツを含めて —

2020年2月12日(水)～13日(木)

WHO 事前認証プログラムの概要

WHO ワクチン事前認証部門 チームリーダー カルメン・ロドリゲス

WHO 共同登録手続き

WHO 医薬品品質評価者 アントニー・フェイク
WHO ワクチン評価部門 カルメン・ロドリゲス

診断機器関連企業の低中所得国市場における成功要因

ハルテレス・アソシエーツ 創設者/パートナー ミッキー・ユーディー

日本企業によるWHO 事前認証をめぐる経験と今後の課題

イーザイ株式会社 飛弾 隆之
武田薬品工業株式会社 杉山 洋介
特定非営利活動法人 DNDi Japan 工月 達郎

医薬品最終製品 (FPP) の事前認証

WHO 事前認証部門 医薬品評価チーム ウンディフラウ・ウォルク

医薬品原薬 (API) の事前認証

WHO 事前認証チーム アントニー・フェイク

生物学的同等性とバイオウエーバー要件、共通事項

WHO ワクチン事前認証チーム ジャン・ウェリンク

事前認証プロセス: 質評価

WHO ワクチン質評価部門 評価担当者 アラン・フォコニエ

事前認証: ワクチンのプログラムへの適合性

WHO ワクチン評価部門 グループリーダー カルメン・ロドリゲス

臨床

WHO ワクチン評価部門 オリビエ・ラピュジャード

検査

WHO ワクチン評価部門 アラン・フォコニエ

査察

WHO ワクチン評価部門 アラン・フォコニエ

WHO 事前認証取得後の取組み

WHO ワクチン事前認証部門 グループリーダー カルメン・ロドリゲス

WHO パンデミック・インフルエンザ事前準備 (PIP)

WHO ワクチン評価部門 サシャ・コンティッチ

パンデミックワクチンのアクセスへ向けたWHO の取組み

WHO ワクチン評価部門 グループリーダー カルメン・ロドリゲス

低中所得国における診断機器の開発・展開に関するワークショップ

ハルテレス・アソシエーツ 創設者/パートナー ミッキー・ユーディー

薬とワクチンの WHO 事前認証

— 低中所得国での医療製品展開の課題とコツを含めて —

目次

1. WHO 事前認証プログラムの概要	05
Introduction to Prequalification Programme	
WHO ワクチン事前認証部門 チームリーダー	カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ
2. WHO 共同登録手続き	10
The Collaborative Registration Procedures	
WHO 医薬品品質評価者	アントニー・フェイク Antony FAKE
WHO ワクチン評価部門	カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ
1. 2. 質疑応答&ディスカッション	17
3. 診断機器関連企業の低中所得国市場における成功要因	18
Critical Success Factors for Diagnostics Companies Competing in Low and Middle-Income Markets	
ハルテレス・アソシエーツ 創設者/パートナー	ミッキー・ユーディー Mickey URDEA
3. 質疑応答&ディスカッション	35
4. 日本企業による WHO 事前認証をめぐる経験と今後の課題	37
4-1. エーザイ株式会社	エーザイ株式会社 飛弾 隆之 37
4-2. 武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社 杉山 洋介 44
4-3. 特定非営利活動法人 DNDi Japan	特定非営利活動法人 DNDi Japan 工月 達郎 53
4-1. 4-2. 4-3. 質疑応答&ディスカッション	58
5. 医薬品最終製品 (FPP) の事前認証	60
Prequalification of Finished Pharmaceutical Products (FPPs)	
WHO 事前認証部門 医薬品評価チーム	ウンディフラウ・ウォルク Wondyfraw WORKU
6. 医薬品原薬 (API) の事前認証	72
Prequalification of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)	
WHO 事前認証チーム	アントニー・フェイク Antony FAKE
7. 生物学的同等性とバイオウェーバー要件、共通事項	82
Bioequivalence and Biowaiver Assessment within the PQ	
WHO ワクチン事前認証チーム	ジャン・ウェリンク Jan WELINK
5. 6. 7. 質疑応答&ディスカッション	92
8. 事前認証プロセス：質評価	96
The PQ process: Quality Assessment	
WHO ワクチン質評価部門 評価担当者	アラン・フォコニエ Alain FAUCONNIER

9.	事前認証：ワクチンのプログラムへの適合性	_____	106
	Programmatic Suitability of Vaccine Candidates for WHO Prequalification (PSPQ)		
	WHO ワクチン評価部門 グループリーダー	カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ	
8. 9.	質疑応答&ディスカッション		110
10.	臨床	_____	114
	Clinical Data Dossier Requirements		
	WHO ワクチン評価部門	オリビエ・ラピュジャード Olivier LAPUJADE	
10.	質疑応答&ディスカッション		122
11.	検査	_____	125
	Testing		
	WHO ワクチン評価部門	アラン・フォコニエ Alain FAUCONNIER	
11.	質疑応答&ディスカッション		132
12.	査察	_____	133
	Inspection		
	WHO ワクチン評価部門	アラン・フォコニエ Alain FAUCONNIER	
13.	WHO 事前認証取得後の取組み	_____	141
	WHO PQT Procedure		
	WHO ワクチン事前認証部門 グループリーダー	カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ	
12. 13.	質疑応答&ディスカッション		147
14.	WHO パンデミック・インフルエンザ事前準備 (PIP)	_____	148
	Overview of the Pandemic Influenza Preparedness (PIP) Framework		
	WHO ワクチン評価部門	サシャ・コンティッチ Sasha KONTIC	
14.	質疑応答&ディスカッション		156
15.	パンデミックワクチンのアクセスへ向けた WHO の取組み	_____	159
	WHO Activities to Facilitate Access of Pandemic Vaccines		
	WHO ワクチン評価部門 グループリーダー	カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ	
15.	質疑応答&ディスカッション		165
16.	低中所得国における診断機器の開発・展開に関するワークショップ	_____	166
	Workshop on Development and Promoting of Diagnostics Devices in Low and Middle-Income Countries		
	ハルテレス・アソシエーツ 創設者/パートナー	ミッキー・ユーディー Mickey URDEA	

開会の挨拶

国立国際医療研究センター（NCGM）

国際医療協力局長 梅田 珠実

おはようございます。本日は、国際医療展開セミナー「薬とワクチンの WHO の事前認証～低中所得国での医療製品展開の課題とコツを含めて～」にこれほど沢山の皆さんがお集まりくださりまして、誠にありがとうございます。

この国際医療展開セミナーは、NCGM が企業と連携をする機会を増やすために 2014 年から始まり、今回で第 11 回目となります。昨年度より、厚生労働省の 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環として、本セミナーを開催しております。これまで、結核、HIV、マラリア、B 型肝炎及び C 型肝炎、HPV、コレラ、エボラ出血熱、ジカ熱などに関する体外診断機器、関連医療機器、医療製品等の WHO の事前認証・推奨についてのセミナーを実施してまいりました。

今回は、「薬とワクチンの WHO 事前認証～低中所得国での医療製品展開の課題とコツを含めて～」というタイトルで開催することになりました。PMDA の林憲一理事から、このあとご挨拶を頂戴することになっておりますし、WHO から 7 人もの事前認証の専門家にご登壇いただくほか、医療製品の低中所得国市場展開の専門家、豊富なご経験をお持ちの日本企業、NGO の方々からもお話

を伺うことになっております。この場をお借りしまして、ご協力くださった皆様に感謝申し上げます。

そして、海外からお越しの講師の方々をご紹介させていただきたいと思っております。お名前を呼ばせていただきます。WHO でワクチンの事前認証を担当されている、ドクターのカルメン・アメリカ・ロドリゲス・ヘルナンデス さんです。ドクターのアラン・ジョルジュ・エル・フォコニエさんです。オリビエ・クリスチャン・ラピュジャードさんです。サシャ・コンティッチさんです。同じく WHO で医薬品を担当されている、ウンディフラウ・ゼレキ・ウォルクさんです。ドクターのアントニー・フェイクさんです。ドクターのジャン・ウェリンクさんです。そしてアメリカのハルテレス・アソシエーツ社からドクターのミッキー・ユーディーさんです。遠路遥々お越しくださいまして、どうもありがとうございます。

本日は、81 組織から 142 名の方々、企業の皆様、省庁、大学、NGO、メディアの皆様にもご参加いただいております。このセミナーを通じて、WHO 本部、日本企業の皆様とともに活発な意見交換と情報交換がなされることを期待しております。どうぞよろしく願いいたします。

開会の挨拶

医薬品医療機器総合機構（PMDA）

理事 林 憲一

皆様おはようございます。PMDA 理事及び PMDA アジア医薬品・医療機器トレーニングセンター長を務めております、林と申します。本日は国際医療展開セミナーにお招きいただき、誠にありがとうございます。このような素晴らしいセミナーを開催されますことについて、まずお祝いを申し上げたいと思います。

本日は、WHO の事前認証プログラムをテーマに、医療ニーズがあるにもかかわらず、供給が十分でない国々に対し、質の高い日本の医療製品をどう展開していけばよいかといったことが議論されると聞いております。プログラムでは、WHO のこの領域の担当職員をはじめ、専門家の方々の講演が予定されており、この分野に造詣の深い、国立国際医療研究センター（NCGM）ならではの会合であると感じております。本セミナーは、今回で 11 回目ということですが、このようなセミナーを継続して開催することは、決して容易ではなく、NCGM の皆様のご尽力は大変なものと推察いたします。

NCGM と PMDA は、2016 年度に包括的連携協定を締結し、これまで人材交流や国際事業での連携を深めてまいりました。例えば PMDA は、2016 年 4 月にアジアを中心とした規制レベル向上のため、PMDA アジア医薬品・医療機器トレーニングセンターを設立して、日本国内だけでなく、アジア諸国にも赴いて、規制当局向けの研修を提供しています。一方、NCGM でも長年にわたる国際

医療協力活動に加え、アジア地域の連携による医薬品開発を目指して、国際共同治験のパートナー国育成等のプロジェクトを進めておられると聞いております。

このプロジェクトと PMDA のトレーニングセンターは、日本、アジア、さらには世界の患者に革新的な医療製品を効率的に届けることを目的に、その達成に向けて相互に講師を派遣するなどの協力をしてきております。また昨年、PMDA アジアトレーニングセンターでは、WHO と共催でトレーニングセミナーを開催したほか、WHO 西太平洋地域事務局（WPRO）による薬事規制当局連携会合及びワークショップの東京開催に協力するなど、WHO とも様々な案件で連携しております。

低中所得の国々は、未だ医療機関のインフラ整備や規制のレベルなどの課題が山積した状態であり、その解決には多角的な対応が求められます。低中所得の国々の規制や治験環境が整うことは、これらの国々に裨益するばかりでなく、パートナーとして共に医療製品を開発する日本の患者さんへの貢献にも繋がると確信しております。

本日は WHO の事前認証について、WHO のみならず、業界からのお話もでございます。このような貴重な機会をご準備いただきました NCGM に感謝申し上げますと共に、本セミナーがご参加の皆様にとって実り多き会となりますよう祈念いたしまして、私のご挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございます。

1.

WHO 事前認証プログラムの概要

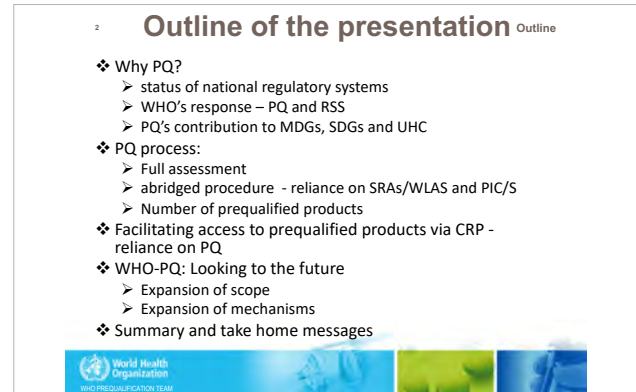
Introduction to Prequalification Programme

WHO ワクチン事前認証部門 チームリーダー
カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ

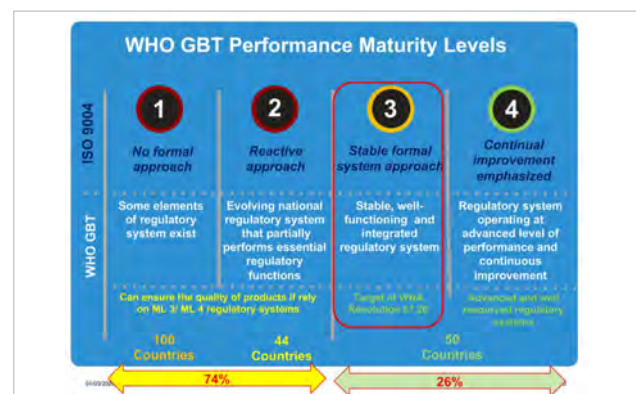


ロドリゲス 事前認証に関する全体会合のトップバッターを務めることを嬉しく思っております。今日 WHO から来ているメンバーは、事前認証のプロセスが確実にスムーズに進むように努力をしております。最終的なゴールは、製品が複数の国で使えるようになることですので、とても大事な手順になります。事前認証チームのトップであるムバンギジの代わりに私がプレゼンをさせていただきます。

私どもは来日することができ、本当に嬉しく思っております。私は日本に来たのは今回が初めてなのですが、医薬製品チェックリストに製品を載せて行きたいと思っていた国である日本に来ることができて感激しております。日本の方々から親切にいただき、嬉しく思っております。そして、私たちが人々の命を救うためのプログラムについて、このようにきちんと皆さんにご説明する機会を頂戴したことを嬉しく思っております。事前認証のプロセスを開始してかなり経っておりますが、どのようにしたら加盟国と協力して、このプログラムをより促進していくことができるのかという意見交換ができることを嬉しく思っております。



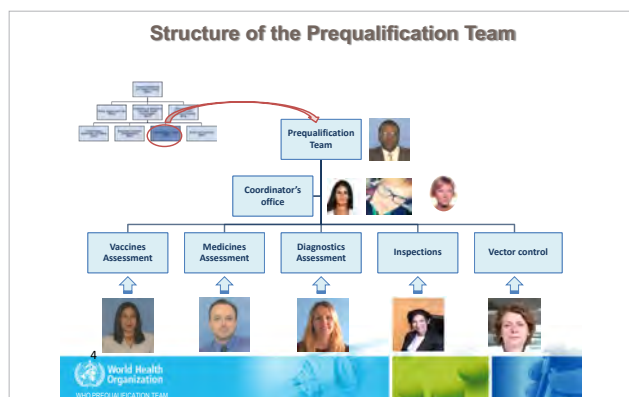
こちらは、事前認証のプロセスの概略です。事前認証が何か、また、MDGs (Millennium Development Goals: ミレニアム開発目標) や SDGs (Sustainable Development Goals: 持続可能な開発目標)、UHC (Universal Health Coverage) に貢献していることが書いてあります。プロセスについては、特に詳しくお話しする予定です。プロセスに特化したセッションもあると伺っております。また、事前認証のプロセスの範囲を、これからどんどん広げていきたいと考えております。



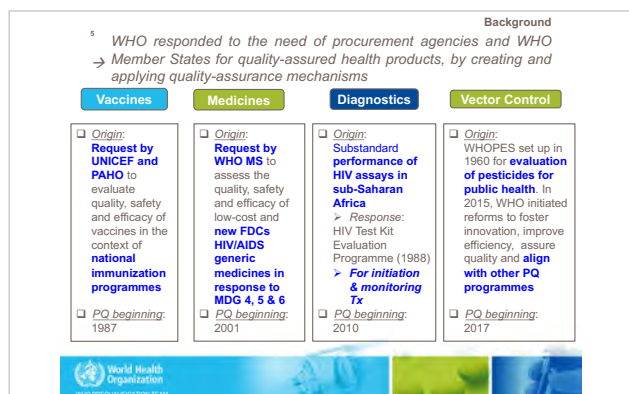
ワクチンに関する事前認証では、グローバルなベンチマーキングを使って、各国当局のパフォーマンスと成熟レベルを測っています。そして、アプローチを4つのレベルに分けています。「レベル3」に特に注意してお話ししたいと思います。「レベル3」は、各国の規制当局が安定し、系統的なアプローチを取っています。そして、

最小限必要な規制を持っています。事前認証の要件を満たすメーカーがこのアプローチでは重要な役割を果たします。

また、「レベル4」も継続的な改善が重要視されているレベルとして注目しています。



事前認証チームのメンバー構成です。トップがいて、その下に製品カテゴリー別のチームが複数あります。薬品評価チームや、診断薬チームがあります。診断薬チームは、2018年から設置され、その年に日本で会議があったと聞いています。また、査察チームもあります。ベクターコントロールチームは、最近、事前認証チームに仲間入りしました。



WHOは、調達を担当する組織や、加盟国のニーズをまず満たす必要があります。事前認証は、製品に対するWHOの推奨と理解することもできます。

最初に、リクエストがUNICEFとPAHO（Pan American Health Organization）から寄せられました。ワクチンの品質安全性や、有効性に関する事前認証が求められました。それが1987年です。それ以降は、医薬品が2001年、診断薬が2010年、直近ではベクターコントロールが2017年に、事前認証が開始したという流れになっております。

This slide features a list of WHO's contributions to the Millennium Development Goals (MDGs) on the left and a grid of images representing the eight goals on the right. The grid has a blue background with white text and small photos. Goals 4, 5, and 6 are circled in red. The WHO logo and 'WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME' are at the bottom.

- WHO-PQ contributed to the Millennium Development Goals (MDGs):
- Eight international development goals that 192 United Nations member states and at least 23 international organizations have agreed to achieve by the year 2015
- 4. Reduce child mortality
- 5. Improve maternal Health
- 6. Combat HIV/AIDS, Malaria and other diseases

こちらのスライドでは、ワクチンと医薬品について焦点を当てています。WHO事前認証は、MDGsに貢献しています。特に、目標の4、5、6を重要視しています。これらの目標はそれぞれ、子どもの死亡率を低減すること、妊産婦の健康を改善すること、HIVエイズ・マラリア・その他の疾患を対策することを目指しています。

This slide provides background information on how WHO-PQ contributes to achieving Sustainable Development Goals (SDGs) and Universal Health Coverage (UHC). It lists several key goals and the WHO's role in supporting them. The WHO logo and 'WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME' are at the bottom.

- WHO-PQ by making safe quality priority health products available through efficient and scientifically solid assessment contributes to achieving SDGs and UHC. SDG 3 targets by 2030 include:
- reduce the global maternal mortality
- end preventable deaths of newborns and children under 5 years of age.
- end the epidemics of AIDS, tuberculosis, malaria and neglected tropical diseases and combat hepatitis, water-borne diseases and other communicable diseases
- ensure universal access to sexual and reproductive health-care services, including for family planning
- Achieve universal health coverage, including access to quality essential health-care services and access to safe, effective, quality and affordable essential medicines and vaccines for all
- Support the research and development of vaccines and medicines for the communicable and noncommunicable diseases that primarily affect developing countries and provide access to medicines for all

WHO事前認証は、安全で質が高く、優先度の高い医薬品を入手可能にし、SDGsとユニバーサル・ヘルス・カバレッジの達成に貢献しています。SDGsの目標3を2030年までに実現することに貢献しています。死亡率の低減や、予防可能な疾患の減少、生殖に関するヘルスケアもサポートしていますし、必須医薬品やワクチンに関して、安全で有効かつ品質の良いものを、手頃な価格で提供することにも注力しています。私たちは製品を提供するために、事前認証をやっております。また、製品の開発も後押ししています。特に必要としている人々に届くように、事前認証というプログラムが作られており、事前認証を支えるさまざまなプロセスが用意されています。

現在、新型コロナウイルスによる感染症が発生しています。私たちも将来使うことになる製品に対する評価や、開発を後押しする活動を、すでに始めております。品質が保証されたジェネリック医薬品を入手可能なものにするために、継続的なサポートを行っているのです。また、グローバルに連携して、各国が調達する時にWHOの事前認証のプログラム経由で行えるようにして

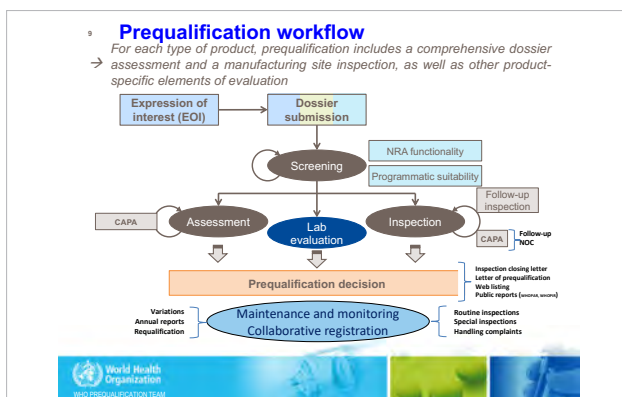
います。常に変化しつつある医療上のニーズに対応することを目的としています。特に、緊急事態に見舞われている人々に確実に必要な医薬品が届くように、事前認証のプロセスを行っています。新規のポリオワクチンなど、疾患を予防するワクチンへのアクセスは、途上国において課題になっています。

8 PQ will contribute to the **13th General Programme of Work**
→ **(GPW 2019-2023)**

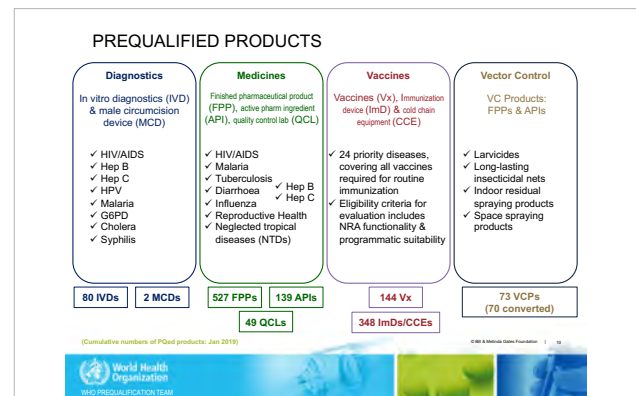
- "The Organization will **continue to support** the availability of quality-assured generic products for procurement by global agencies and countries through the **WHO prequalification Programme**, which will evolve to meet the changing health needs of countries."
- PQ through the **EUL** will contribute to:
 - ensure that populations affected by **emergencies** have rapid access to essential life-saving health services."
 - Ensure that populations affected by health emergencies have access to essential life-saving health services and public health interventions."
- PQ will contribute to the **Health priorities**:
 - **Women, children and adolescent health**
 - Reduce maternal deaths (maternal mortality ratio) by 50% (RH)
 - Reduce the rate of under-five child deaths by 30% (D, Vx, Dx)
 - Increase degree to which contraceptive demand is satisfied through modern methods by 10% (RH)
 - Increase coverage of cervical cancer vaccine by 40 percentage points (SBP)

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM

先日からジュネーブで始まっている会議がありますが、新型コロナウイルスによって引き起こされた危機に対応する目的で開かれています。情報を収集し、評価し、さらに活動につなげるといことです。もちろん、これは事前認証の評価とは別のものですが、似たような方法で医薬品の使用許可を出しています。また、妊産婦死亡を低減すること、5歳未満児の死亡を低減すること、子宮頸がんのワクチンを接種すること、避妊薬の需要を満たすことなども、プログラムに含めています。



事前認証のワークフローです。はじめに、EOI(Expression of Interest) でワークフローが開始され、申請書類 (Dossier) が提出されます。スクリーニングが行われ、申請書類の評価も行われます。そして、ワクチンの場合には、特にこの査察を行います。そして、申請書類の評価と、製造工程の査察を実施し、意思決定を行います。事前認証で認証するという決断をした後も、継続的にモニタリングを行います。ワクチンの場合、モニタリング等を行い、きちんと記載された内容で製造されていることを確認します。



事前認証で認められた品目をまとめて表示しています。ウェブサイトを見ていただくと、直近の情報が載っております。

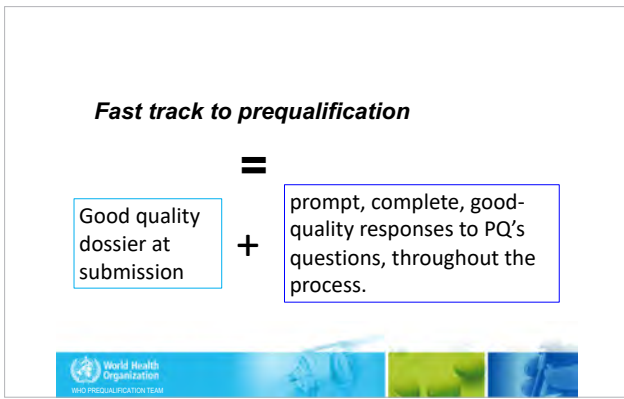
PQ measures to reduce manufacturer time, and total time to prequalification

- PQ provides **advice** at any stage before, or after submission (F2F-meetings, TC, e-mails, specific pre-submission meetings) – **PQ is accessible**.
 - **Pre-submission meetings** now mandatory for all new applicants since late 2017
 - **Strict response timelines** for manufacturers introduced – 30, 60 or 90 days depending on the deficiencies – since late 2017
 - **Common Deficiencies** in FPP Dossiers – additional guidance to manufacturers – Feb 2018
 - **Annual Quality workshop for manufacturers**: 1st in July 2018 and 2nd in July 2019.
- PQ develops/updates **product-specific guidance**, on an ongoing basis, e.g. BE study design, Q&As (ZnSO₄, MgSO₄, RH products, HVAC, TSS, TGS,...).
- PQ **reviews final draft BE study protocols**, before study start.
- PQ does an **in-depth screening of dossiers**, to ensure that dossiers are complete before start of full assessment. This feedback is provided to the applicant. The screening checklist is on the PQ website.
- **Model dossier** in CTD format to guide applicants (2016) and for IVDs
- **Alternative lab performance evaluation** for PQ of IVDs
- **Expansion of the expert pool** – annual clearance

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM

さまざまな対応を取ることによって、短期間で製造し、事前認証の完了までの期間を短縮することを目指しています。事前認証の要求事項を満たすような申請書類を提出することが大事です。本日は、日本の当局の方もお見えだと伺っております。メーカーは、事前認証の要求事項を確実に満たさなければいけません。そして、きちんと申請書類を満たすと、もちろん日本のメーカーに対しても道が開かれており、日本のメーカーの製品が、私たちのウェブサイトに載ることになります。

また、ワクチンだけでなく、医薬品に関しても、事前認証は対応しております。ガイドブックも作っています。また、生物学的同等性のプロトコールも作っております。メーカーにアドバイスの提供も行っております。私たちは、すべてのデータを精査したあとに、最終的な推奨を出します。そして、また、代替ラボのパフォーマンス評価も行います。こういった事前認証のプロセスは、このような流れで進んでいきます。



質の高い申請書類は、より早い事前認証のプロセスにつながります。質の高さに加えて、迅速で完全な、メーカーからの事前認証の質問に対する質の良い回答が入手されることで、事前認証が可能になります。

13 Benefits for stakeholders

→ WHO prequalification serves as a guarantee of good quality for health products, is a reference in terms of internal technical expertise and has the power to convene external expertise

- Patients**
 - ✓ Access to quality-assured products, adapted to their specific needs
 - ✓ Accurate prevention, diagnosis, and treatment
- WHO Member States & NRAs**
 - ✓ Reduced burden for regulatory approval
 - ✓ Increased regulatory capacity & harmonization of regulatory practices in WHO MS
 - ✓ Implementation of specifically developed and road-tested international guidelines
 - ✓ Access to quality-assured products
- Donors, procurers and UN agencies**
 - ✓ List of prequalified products
 - ✓ Increased availability of quality-assured products
 - ✓ Monitoring quality of prequalified products
 - ✓ Healthy market: diversity and affordability of products

事前認証によって、患者さんのレベルから考えれば、質の高い保証された製品が手に届くということです。ニーズに見合ったものが提供されるということです。各国の当局から見れば、事前認証済みのリストがあることによって、迅速に審査プロセスを進めることができます。各調達に関わる組織から見れば、質の高い薬剤が入手可能になるということです。市場から見ると、調達のプロセスが透明化するということです。

14 Benefits for stakeholders

→ WHO prequalification serves as a guarantee of good quality for health products, is a reference in terms of internal technical expertise and has the power to convene external expertise

- Manufacturers**
 - ✓ Access to donor-sponsored tenders
 - ✓ Faster regulatory approval
 - ✓ Timely assessment of variations and changes
 - ✓ International quality-assured product status (improved image)
 - ✓ Recognition of GMP status, beyond prequalified products
 - ✓ Increased capacity in quality management systems
 - ✓ Target Product Profiles
 - ✓ Harmonization of regulatory practices within WHO Member States
 - ✓ Reduced operating and manufacturing costs
- QC labs**
 - ✓ International recognition of prequalified QCLs
 - ✓ Technical assistance and scientific advice

メーカーから見れば、より早いアクセスと、いくつかの国々で早く承認が得られるということになります。事

前認証によって、変更点にも迅速に評価が受けられ、質の高い製品の国際的な信用が得られるということです。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）」の状況がさらに進むということです。また、品質管理のラボにおいてもメリットがあります。手続きについては後ほどお話しします。

15 Collaborative procedure

→ The collaborative procedure enables NRAs to accelerate the registration of prequalified products so that they can enter local markets more quickly

Process

- WHO PQ shares the reports that served as the basis for the prequalification decision, so that NRAs do not conduct assessment and inspections
- National registration based on PQT evaluation

Principles of CRP

- Voluntary for both applicant and NRA
- Product and registration dossier in countries are 'the same' as prequalified by WHO.
- Shared confidential information to support NRA decision making in exchange for accelerated registration process
- 'Harmonized product status' is monitored and maintained

90 Days Target

WHO-PQT: Looking to the future

- Gradually expand scope of PQ to cover more products on the EML through:
 - prioritisation and gradual scope expansion
 - NCDs (Cancer/SBP pilot, Diabetes/Insulin, Hypertension, Antibiotics to combat AMR, etc.)
 - Public consultation on expansion of PQ of IVDs – approved by SAGE IVD:

1. Leishmaniasis	24	6. Cryptococcal meningitis	14
2. Tuberculosis	22	7. Gonorrhoea	14
3. Zika virus disease	21	8. Chlamydia	14
4. Dengue fever	18	9. Schistosomiasis	13
5. Measles	16	10. African trypanosomiasis	13
- Gradually expand the mechanisms for PQ through:
 - Expand the abridged assessment of products approved by WHO Listed Authorities assessed using the GBT + evaluation of performance.
 - Reliance on quality assured regional-network-joint-assessments.
- Expand mechanisms to evaluate new products developed with special focus on LMICs and emergencies (PQT, EU Art.58, Swiss MAPGHP)
- Expand risk based approaches like ERP, ERPD and other mechanisms - Snake anti-venoms and other products on the EML.

すべての事前認証の範囲を広げていきたいと考えています。スライドにリストされているのは、これから拡大の対象になる疾患です。このリストは、これからも拡大していきます。各国当局の評価に合わせて、事前認証を受けたものについては、迅速な審査を行うようにしていきます。それから、リスクベースのアプローチについて先ほどお話ししましたが、サハラ以南アフリカにおいても、医薬品リストを拡大していきます。

17 Why expand the scope of Prequalification?

- The regulatory systems of 75% of the member states are below maturity level 3 – unable to assure their population of quality assured medical products
- THEREFORE:
 - GPW13 (2019-2023) recognizes the role of PQ in contributing to access to quality assured health products.
 - "The Organization will continue to support the availability of quality-assured generic products for procurement by global agencies and countries through the WHO prequalification Programme, which will evolve to meet the changing health needs of countries."
 - The WHO's five-year plan 'Delivering Quality-assured Medical Products for All 2019–2023':
 - Strengthen and expand WHO prequalification (https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_ActionPlanWeb.pdf?ua=1)

なぜこれを拡大していくかというと、健全な市場を作

るため、そして公衆衛生に寄与していくためです。そして共通項として、事前認証は規格の標準として確立されています。調達の当局についてもそうです。

Take home messages

- ✓ PQ responded to needs of members states and contributed to objectives and targets of MDGs and SDGs
- ✓ The WHO 13th GPW (2019 – 2013) recognises continued need for PQ which will evolve
- ✓ PQ has been recognized as a stamp of quality and a point of reference for QA for UN, International, regional and national procurement
- ✓ PQ has been instrumental in building national capacity for the manufacture, regulation and monitoring of medicines – promoting harmonization and convergence
- ✓ PQ has put in place measures to improve sustainability and transparency
- ✓ PQ is evolving and adapting to the needs of the time and future



事前認証は、各国でのキャパシティを拡大していきます。製造、薬剤の規制と監視、それらの調和と収集・統合を進めていきます。また、あらゆる手段で持続可能性を改善していきます。透明性も上げていきます。事前認証は、そうした理由からこれからも範囲を拡大していきます。

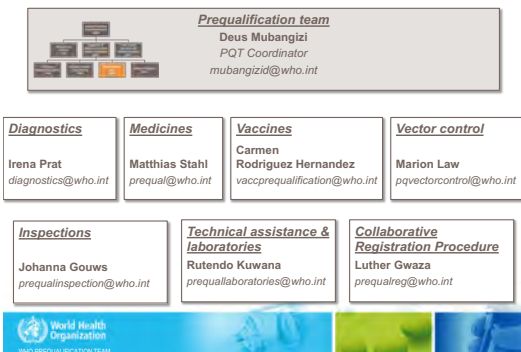
PQT: Procedures and websites (2/2)

- **PQ Vector control products:**
 - Procedure: https://www.who.int/pq-vector-control/resources/470712avc_001_procedure1.pdf?ua=1
 - Website: <https://www.who.int/pq-vector-control/en/>
 - PQ list: <https://www.who.int/pq-vector-control/prequalifed-lists/en/>
- **PQ Immunization devices:**
 - Procedure: http://apps.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pqs_catalogue/index.aspx
 - Website: http://apps.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pqs_catalogue/index.aspx
 - PQ list: http://apps.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pqs_catalogue/PdfCatalogue.aspx?cat_type=device
- **PQ Quality Control Laboratories**
 - Procedure: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/trs11003_annex3.pdf
 - Website: <https://extranet.who.int/prequal/content/medicines-quality-control-laboratories-prequalification-procedures>
 - PQ list: <https://extranet.who.int/prequal/content/medicines-quality-control-laboratories-list>
- **PQ Inspections:**
 - Procedures and website (Mx): <https://extranet.who.int/prequal/content/inspections-0>
 - Procedure (DX): https://extranet.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQDiSsitection/en/
- **PQ Human Insulin Pilot**
 - Procedure:
 - Website: https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/pq_human_insulin/en/
 - PQ list:



ご質問があれば、こういったところにコンタクトを取ってください。また、必要な情報はこのリストにすべて載っておりますので、ご参照ください。ありがとうございました。

19 Contacts



PQT: Procedures and websites (1/2)

- **PQ medicines:**
 - Procedure: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS961_Annex10.pdf
 - Website: <https://extranet.who.int/prequal/content/what-we-do>
 - PQ list FPP: <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>
 - PQ list API: <https://extranet.who.int/prequal/content/active-pharmaceutical-ingredients-0>
- **PQ BTPs/SBPs Pilot:**
 - Procedure: https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/01_Pilot_Prequalification_BTPs_June2018.pdf?ua=1
 - Website: <https://www.who.int/medicines/regulation/biotechno-products/en/>
 - PQ list: https://www.who.int/medicines/regulation/BTP_PQ-List_V2_18Dec-2018.pdf?ua=1
- **PQ Vaccines:**
 - Procedure: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/TRS_978_61st_Report_Annex_6_PQ_vaccine_procedure.pdf?ua=1
 - Website: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/vq_index/en/
 - PQ list: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/
- **PQ Diagnostics:**
 - Procedure: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254803/WHO-EMP-RH-FPD-2017.02-en.pdf;jsessionid=38724F3385C4A48E430A88F518808F3?sequence=1>
 - Website: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/
 - PQ list: https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQ_list/en/



2.

WHO 共同登録手続き The Collaborative Registration Procedures

WHO 医薬品品質評価者
アントニー・フェイク Antony FAKE
WHO ワクチン評価部門
カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ



■ 医薬品

フェイク アントニー・フェイクと申します。医薬品の事前認証での評価を担当しています。私からは、手短ですが、概略についてお話ししようと思います。Collaborative Registration Procedure (CRP) にフォーカスを当て、2つのパートに分けてお話しします。私は医薬品の評価をしておりますので医薬品の CRP についてお話しし、その後、ワクチンの CRP についてお話しします。皆さんもご存じのように、医薬品とワクチンは、市場としての動きが違いますので、それぞれの専門領域でのお話をさせていただきます。

さて、こちらの写真は何か、皆さん、分かりますか。昨年、ラグビーワールドカップが日本で開催されましたね。見に行きましたか。テレビで見ましたか。私はニュージーランドの人間ですので、ジュネーブ勤務ではありますが、妻と一緒にソファに座ってテレビに向かって試合を観ながら絶叫しました。日本は、アイルランドに歴史的な勝利を収めました。素晴らしかったです。なぜこの話をしているかというと、これはまさに成功のイメージだからです。成功の話をする時に、考えなくてはいけないのは、誰にとっての成功かということです。例えば、この写真の福岡選手にとっての成功と、アイルランドの選手にとっての成功は違うわけです。日本人選手にとっては良い時間だったが、アイルランド人選手にとってはそうではなかったということです。ですので、成功には、いろいろな考え方が絡んでいるということをお話しします。

What is Success?



Prequalification:

To prequalify quality products as quickly as possible.

Manufacturer:

Registering the PQ'd product as quickly as possible in as many countries as possible

事前認証 (PQ) においても、メーカーと私たち WHO 側の成功のイメージは違うかもしれません。例えば、特に医薬品に関しての事前認証では、私たちが成功と言うのは、できるだけ速やかに多くのものの事前認証をすることです。それが私たちの尺度で、最善を尽くしてやっています。一方、メーカーにとっての成功はどういうもののでしょうか。事前認証の部分だけでは終わりません。それ以降に、市場に製品を出すことが含まれているわけです。ほとんどの場合、メーカーが事前認証を取り、販売できるようになるには、販売する国の当局に承認されていなければいけません。ですので、私たちのところでのプロセスが早く終わると良いということではありませんが、メーカーにとっては、それ以降にその国で受け入れられて市場に出すところまで見ていかなければいけないわけです。患者さんが使用できるのか、メーカーとしてどれだけコストを抑えられるかなど、いろいろなことを考えなければいけません。

Questions



1. What is the highest number of country submissions you have made for a specific product?
2. What is the shortest registration time you have encountered?

Our solution: Collaborative Registration Procedures

メーカーにとって考えなければいけないこととして、2つのことがあります。まず、1つの製品で、最大で何カ国に申請書を提出することができたかです。皆さんの会社の製品ではいかがでしょうか。20カ国、30カ国、あるいは1カ国だけですか。2つ目は、その国の承認を取れるまで、最短でどのぐらいの期間だったかです。私たちのところで事前認証をできるだけスピーディーにやったとしても、実際に使われる国での登録までの時間が何年もかかってしまうこともあります。これは問題です。その国での承認が下りない限り、製品は患者さんの手に渡らないということですし、メーカーの待ち時間がとても長いということを意味します。そこで、私たちとして考えているのは、CRPでの事前認証、プラス市場で販売するまでの時間です。



Facilitated pathways to "transfer" regulatory information & knowledge



PRINCIPLES

- **Sharing information** (assessment, inspection and testing results) that serve as basis for national decisions – avoiding duplication.
- **Voluntary participation** – reference authorities, participating authorities and manufacturers/sponsors



WHO collaborative procedure
Vaccines: 2004
Diagnostics: Started in 2012
Vector control: Pilot 2020

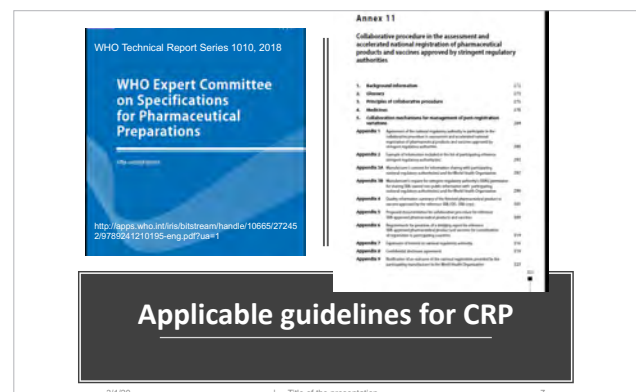
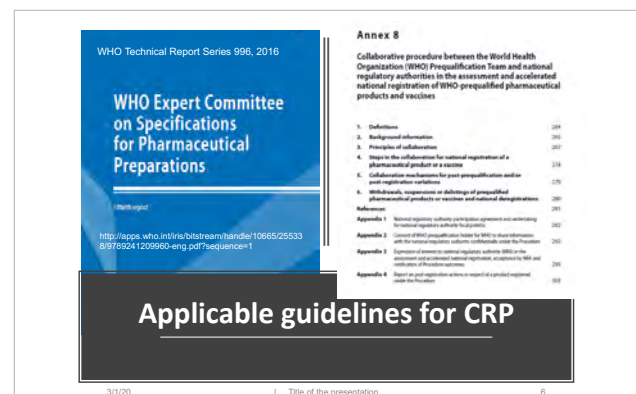


"SRA" collaborative procedure
Initiated in 2015
European Medicines Agency (EMA)
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)
20 African NRAs



Regional networks
African Medicines Regulatory Harmonization Project (AMRH)
ASEAN SIAHR Project
CARPHA

た時、3つのことが挙げられます。1つは、WHO 共同手続き (Collaborative Procedure) と言われているものです。本日、解説させていただきます。2つ目は、Stringent Regulatory Authority (SRA) の共同手続きです。SRAは、医薬品に最も当てはまる概念で、どちらかと言えば、ワクチンよりも医薬品向けということをお忘れなくいただきたいと思います。重要な点です。3つ目は、地域での評価です。これは本日の話では対象外になりますが、地域での評価に関しては、WHOはグループ評価を行っています。複数の国に対して一度に評価する、合同評価ということですが。



まず、1つ目のWHO共同手続きに関してですが、ガイドラインがウェブサイトで公開されています。それから、テクニカル・レポートというものもあります。


CRPでの事前認証と市場で販売するまでの時間を考え

Facilitated pathways to "transfer" regulatory information & knowledge


World Health Organization

PRINCIPLES


- **Sharing information** (assessment, inspection and testing results) that serve as basis for national decisions – avoiding duplication.
- **Voluntary participation** – reference authorities, participating authorities and manufacturers/sponsors



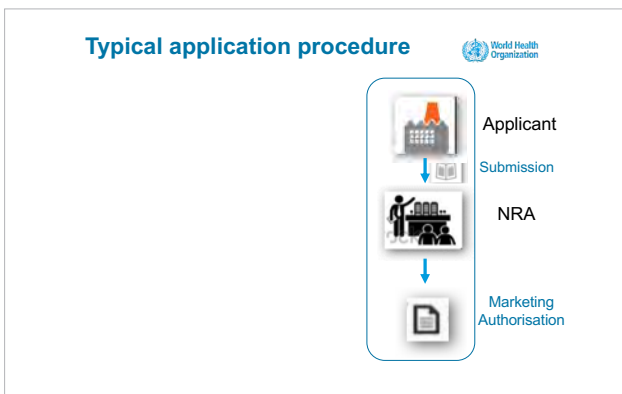
WHO collaborative procedure
Vaccines: 2004
Medicines: Started in 2012
Diagnostics: Pilot 2019
Vector control: Pilot 2020



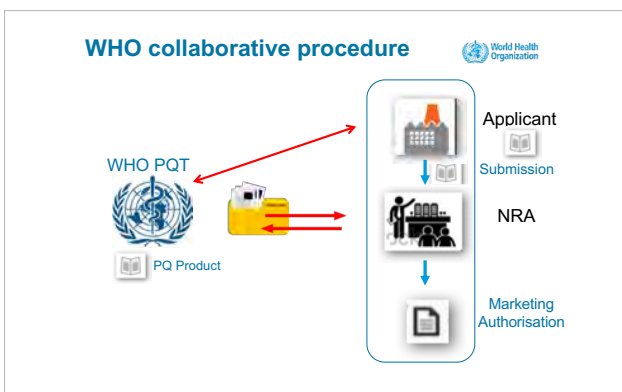
"SRA" collaborative procedure
Initiated in 2015
European Medicines Agency (EMA)
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)
20 African NRAs



Regional networks
African Medicines Regulatory Harmonization Project (AMRH)
ASEAN SIAHR Project
CARMA



仕組みについてお話しします。一般的な手続きでは、申請者のメーカーが国の当局に承認申請を行います。日本の場合は、当局は医薬品医療機器総合機構（PMDA）です。申請されると、当局がGMP査察をし、評価をし、審査をして、市場販売の認可を出します。



これがWHO共同手続きになると、当事者は同じですが、

加えて事前認証チーム（Prequalification Team：PQT）が存在します。申請者が承認申請をし、登録したい製品が事前認証を受けます。これが非常に重要です。申請者は、事前承認において、私たちの評価報告書や査察報告書を各国当局とシェアすることになります。



KEY Principles of Facilitated Pathways

- Voluntary
- Product and registration dossier in countries are 'the same' as prequalified by WHO".
- Shared confidential information to support NRA decision making in exchange for accelerated registration process
- 'Harmonized product status' is monitored and maintained

1. Title of the presentation 3/2/20 11

各国当局は、この手続きにおいて迅速審査をすることを約束しなければなりません。審査期間は90日間が目標です。非常に早いです。そして全当事者が合意できれば、申請者がWHOに承認申請をして、私たちが各国当局と書類を共有します。そして、書類に関して、各国当局からのどのような問い合わせにもWHOはお答えします。査察内容にもお答えします。そのやり取りによって、各国当局が90日以内で結果を決定するというものです。承認、承認拒否のいずれにしても、結果は90日です。ここで成功すれば、市場販売の認可がもらえることになります。これは自発的な任意の制度ですから、強制ではありません。各国当局にも強制はしていません。承認申請をある国で目指すのであれば、事前認証された製品と同一品でなければいけないというのが原則です。尚且つ、機密情報も各国当局とシェアすることになります。その代わりに、各国当局から迅速審査が受けられるようになります。当事者にとってWin-winの解決策だと思います。

Win-win outcomes for all stakeholders

World Health Organization

Manufacturers

- Harmonized data for PQ and national registration
- Facilitated interaction with NRAs in assessment, inspections
- Accelerated and more predictable registration
- Easier post-registration maintenance


Procurers

- Time, assurance, availability

12

メーカーにとって重要な点は、同じ申請書類（Dossier）

を、複数の国で使えるということです。申請書類のモジュール3、4、5は、同じものを使います。登録までの期間がより短期間で済みます。また、購買調達をする側、例えばワクチンに関しては UNICEF などの独立した購買当局においても、市場販売までの期間が短いという利点があります。

 World Health Organization

Win-win outcomes for all stakeholders

NRAs

- Having data well organized in line with PQ requirements
- Availability of unredacted WHO assessment and inspection outcomes to support national decisions and save internal capacities
- Having assurance about registration of 'the same' product as is prequalified


WHO

- Prequalified products are more quickly available to patients
- Feed-back on WHO prequalification outcomes

14


各国の規制当局に関しては、きちんと整備された申請書類を受け取ることができます。あまり経験がない当局でも、完全な評価報告書を見ることができますので、学習曲線に乗ることができます。

それからもうひとつ重要なのは、早く患者さんに届けられるということです。事前認証だけ取ってもその製品が市場に出なければ、誰の命も助けることはできないので、全体の流れの時間が非常に重要です。

 World Health Organization

WHO collaborative procedure for Medicines

Progress so far...

 World Health Organization

42 NRAs and one REC

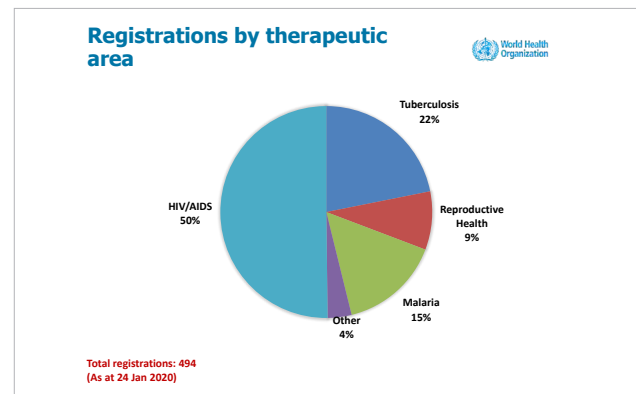
<ul style="list-style-type: none"> Armenia Azerbaijan Belarus Botswana Burkina Faso Bhutan Burundi Cameroon *Caribbean Community (CARICOM) Comoros Cote d'Ivoire Dem. Rep. Congo Eritrea 	<ul style="list-style-type: none"> Ethiopia Georgia Ghana Kazakhstan Kenya Kyrgyzstan Lao PDR Madagascar Malaysia Mali Mozambique Namibia Nigeria 	<ul style="list-style-type: none"> Pakistan Philippines Rwanda Senegal Sierra Leone South Africa Sri Lanka Sudan Tanzania Thailand Uganda Ukraine Uzbekistan Zambia Zanzibar Zimbabwe
--	---	--

* CARICOM Member States: Antigua and Barbuda, Bahamas, Belize, Dominica, Grenada, Haiti, Jamaica, Montserrat, Saint Lucia, St. Kitts and Nevis, St. Vincent and the Grenadines, Suriname and Trinidad and Tobago
Associate Member States: Anguilla, Bermuda, British Virgin Islands, Cayman Islands and Turks and Caicos Islands

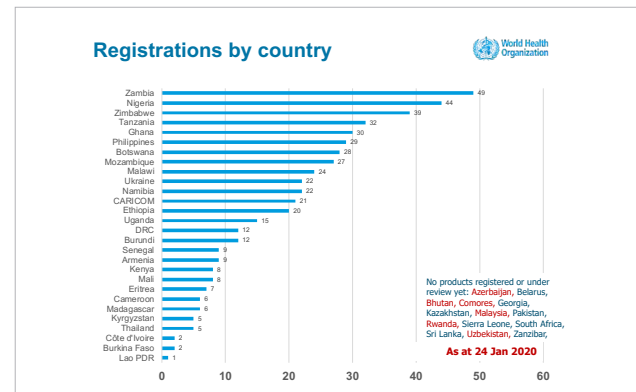
As at 24 Jan 2020

現在までの進捗についてお話しします。42カ国の当局が共同手続きに参加しております。アフリカを中心に始まりましたので、アフリカ諸国が多いですが、アジアに

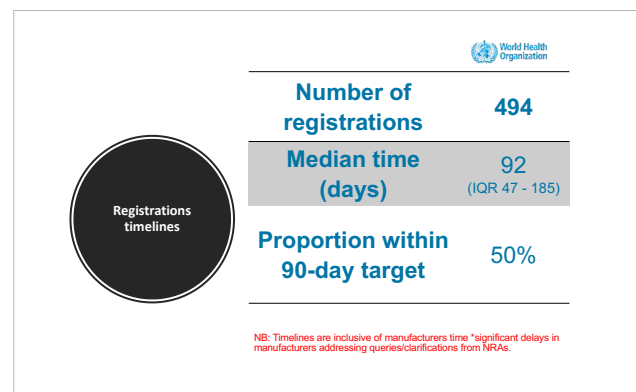
も広がっております。アジア、東ヨーロッパ、旧ソ連邦諸国も入ってきております。



登録された製品の内訳を治療分野で見ますと、HIV/エイズが半分くらいです。WHOの関心領域ということで、このような治療分野の割合があります。



国ごとの登録をご覧くださいますと、アフリカ諸国だけではなく、最近は東南アジア諸国で行われています。ウクライナもあります。このように共同手続きは、全世界で使われるようになってきます。少なくとも医薬品では非常に成功しています。



こちらはとても重要なスライドです。申請から最終決定までの期間の中央値は、90日程度となっています。私たちのターゲットがほぼ達成しつつあるということになり

ます。メーカーの方はご存じだと思いますが、92日ということは、一部の国においては通常の審査期間に比べて10倍も早くなっているということです。つまり期間を10分の1に短縮できることとなります。メーカーにとって非常に魅力のあるプログラムだと思います。これがWHO共同手続きです。



Agency：欧州医薬品庁）などが該当します。

World Health Organization

Scope of products for SRA collaborative procedure

- Innovative and generic medicines
- Products approved by special routes e.g., US FDA tentative approval, EU Article 58, Swiss Marketing Application for Global Health Products, etc.
- General principles of operation similar to CRP
- Decision to apply the process for specific medicines resides with respective NRAs

WHO共同手続きと同じプロセスが発生しますが、SRAですでに承認されている品目を適格性のある他の国に対して申請をする場合に、SRA共同手続きを使うことができます。SRAと申請者の間で情報を共有する契約が結ばれます。

Facilitated pathways to “transfer” regulatory information & knowledge

PRINCIPLES

- **Sharing information** (assessment, inspection and testing results) that serve as basis for national decisions – avoiding duplication.
- **Voluntary participation** – reference authorities, participating authorities and manufacturers/sponsors

Regional networks

- African Medicines Regulatory Harmonization Project (AMRH)
- ASEAN SIAHR Project
- CSAHR

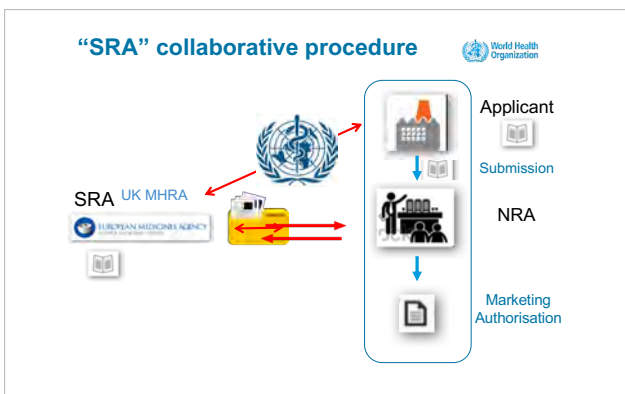
2つ目の手続きは、SRA共同手続き（Stringent Regulatory Authority Collaborative Procedure）と呼ばれているものです。SRAは、医薬品に一番適した手続きです。

World Health Organization

Role of WHO

- Facilitator role:
 - WHO may actively facilitate information exchange among involved reference SRAs and participating NRAs for medicines considered highly therapeutically relevant for WHO-supported treatment programs.
 - Collects information about the performance of the Procedure.
 - Posts lists of participating NRAs and reference SRAs (including reference SRA conditions with information sharing) on its website
 - Posts list of products approved through this route
 - General principles and tools can also be used by NRAs without active involvement of WHO: model for reliance

重要なポイントとして、WHOはファシリテーターとなります。つまり、情報をWHOで留めておくことはしません。手続きにおいて私たちの助けが必要な時にサポートします。各国の当局には、先進国の当局もあれば、まだ歴史の浅い当局もあります。例えば、評価報告書を先進国の当局が作ったとします。私たちがサポートして、プロセスがスムーズに流れるようにします。各国当局で何か疑問があった場合には、私たちが解決に向けてサポートします。その結果、登録手続きが加速されます。私たちは製品を市場に出すまでを迅速にすることが目標です。これがSRA共同手続きです。



申請者、各国当局、そしてサードパーティーの厳格な規制当局（SRA）がいるのが、SRA共同手続きになります。SRAとしては、例えばイギリスのMHRA（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency：医薬品・医療製品規制庁）、あるいはEMA（European Medicines

医薬品の事前認証に関しては、ジェネリック医薬品に的を絞っています。しかしながら、革新的な新薬に関しても使うことができる手続きとなっています。そういった意味で、会社によっては視点が変わることもあるでしょう。こちらも自発的なものであり、拘束力はありません。いわゆる参照機関としてSRAを各国当局が見てくるところが、先ほどのWHO共同手続きのプログラムとは違うところです。

20 Participating NRAs in the pilot SRA procedure



Botswana	Ghana	Senegal
Burkina Faso	Kenya	Sierra Leone
Burundi	Malawi	Tanzania
Cameroon	Mali	Uganda
Cote d'Ivoire	Mozambique	Zambia
Dem. Rep. Congo	Namibia	Zimbabwe
Ethiopia	Nigeria	

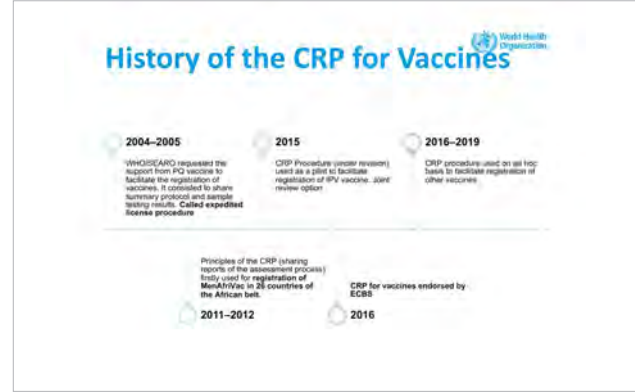
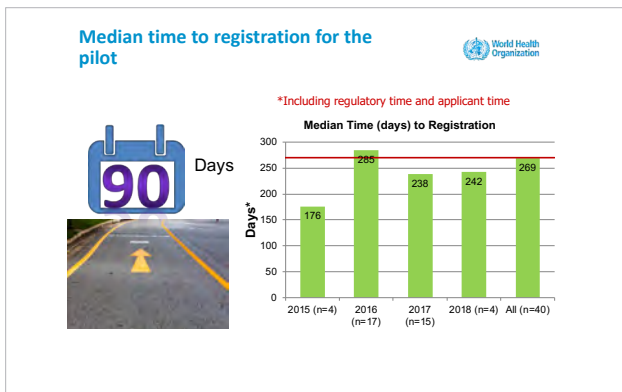
Participating SRAs:

1. European Medicines Agency (EMA)
2. UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

**Rwanda & Madagascar participated in one of the meetings/procedures (as an observer)



CRP for prequalified vaccines




現在、20 カ国が SRA 共同手続きに参加しています。申請から最終決定までの期間は、目標は WHO 共同手続きと同じ 90 日ですが、まだ現在進行中ということで、中央値は WHO 共同手続きより長いです。しかし、始まったばかりということを見ると妥当だと思います。

医薬品に関して、何かご質問がありましたら、ぜひ投げかけてください。私のプレゼンはこれで終わります。続いて、ワクチンの登録についてお話をいたしたいと思います。

For further questions please do not hesitate to contact:

Dr Luther Gwaza

gwazal@who.int



■ ワクチン

ロドリゲス ワクチンの事前認証における CRP についてお話しします。はじめに歴史からお話ししたいと思います。どのようにワクチンの評価のファシリテーションを行ってきたかが、このスライドに書いてあります。

まず、2004 年からワクチンの CRP は始まっています。2004 ~ 2005 年に WHO の東南アジアオフィスから、事前認証済みのワクチンの使用を促進するようにとリクエストがありました。そして、事前認証に基づくライセンスが始まりました。医薬品の CRP が始まる以前の 2011 ~ 2012 年から始まっています。私たちは原則に基づいて製品の審査を促進しました。緊急事態があったため、それに対応するという必要品目を優先しました。当時は髄膜炎が流行したので、カスタマーメイドのワクチンということで、アフリカの流行地域の集団に合ったワクチンを開発し、それを使えるようにするためのプロセスを短期間で完了しました。2012 年に CRP の手続き自体が公に対して公表され、使えるようになりました。2011 年に報告書が出ています。

このようなファシリテーションの後、現在も政治的にこういったことをやりたいという強い要望があることが分かっています。緊急事態が起き、ある国々が、ある医薬品やワクチン等を必要としている場合には、CRP を使います。この手順が医薬品にも有用であることが分かりましたので、拡大することになりました。もちろん医薬品とワクチンは同じではありませんが、例えば、物理化学的

な方法論を活用するなど、コントロールの仕方が同じようなものもあります。

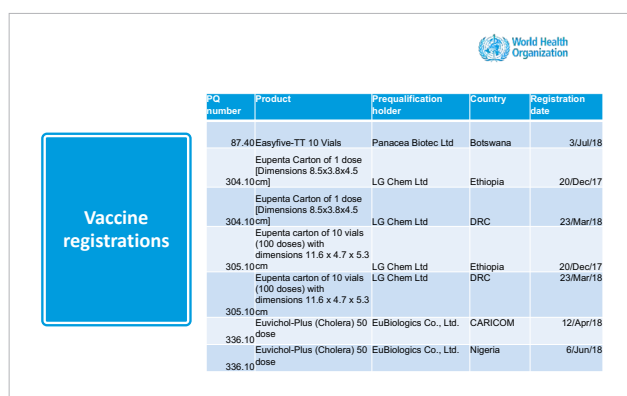
最終的には患者さんに使うということになります。例えば、ハンセン病の患者さんには、その患者さんを治療するための治療薬が必要ということになります。それが薬です。しかしながら、ワクチンは健康な赤ちゃんに対して使います。その両親に使うという場合もあります。ですので、私たちはワクチンなどの品目と医薬品は、大きく違うと考えています。つまり、医薬品は疾患のある患者さんを治療する一方、ワクチンは健康な赤ちゃんたちに接種するところが違うのです。それで、ある場合にはこういうアプローチを使う、別の場合にはこういうアプローチを使うというように、個別に対応することになっています。

2015年に我々はCRPを使い、2016年に承認されました。専門家委員会でワクチンの承認が決まりました。そして、実際に使えるようになりました。

パンデミックワクチンなど、90日では長すぎる場合があります。アクセスに関するファシリテーションを行うため、別の仕組みを用意しています。

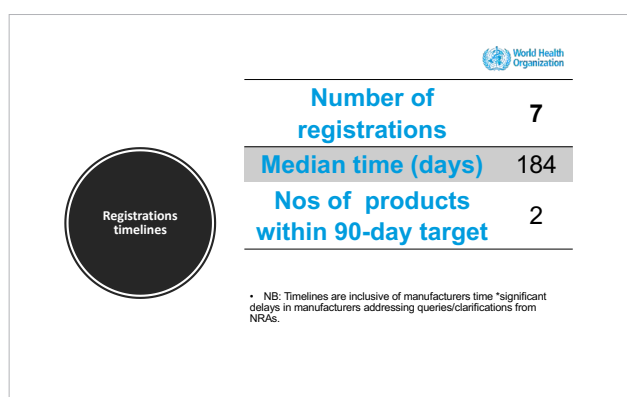
私たちも共同作業に重きを置いており、特に事前認証におけるSRAやその他の当局との共同作業を重要視しています。エボラ出血熱のワクチンを例に挙げますが、ワクチンのライセンスが行われた後、私たちがファシリテーションを行いました。エボラワクチンを登録し、各国で使えるようにするために、私たちがファシリテーションの役割を果たしました。また、EMAが主要な役割を果たし、EMA、WHO、アフリカの各国当局が協力しました。そして地域ネットワークが、製品の評価に協力しました。

ここで私のプレゼンを終わりにします。製品の評価を確実に行うということです。必要な情報はウェブサイト等に記載しております。より迅速に製品が使えるようになるように、私たちは努力しています。ご質問がありましたら後ほどお受けしたいと思います。



PQ number	Product	Prequalification holder	Country	Registration date
87.40	Easyfive-TT 10 Vials	Panacea Biotech Ltd	Botswana	3/Jul/18
304.10	Eupenta Carton of 1 dose (Dimensions 8.5x3.8x4.5 cm)	LG Chem Ltd	Ethiopia	20/Dec/17
304.10	Eupenta Carton of 1 dose (Dimensions 8.5x3.8x4.5 cm)	LG Chem Ltd	DRC	23/Mar/18
305.10	Eupenta carton of 10 vials (100 doses) with dimensions 11.6 x 4.7 x 5.3 cm	LG Chem Ltd	Ethiopia	20/Dec/17
305.10	Eupenta carton of 10 vials (100 doses) with dimensions 11.6 x 4.7 x 5.3 cm	LG Chem Ltd	DRC	23/Mar/18
336.10	Euwichol-Plus (Cholera) 50 dose	EuBiologics Co., Ltd.	CARICOM	12/Apr/18
336.10	Euwichol-Plus (Cholera) 50 dose	EuBiologics Co., Ltd.	Nigeria	6/Jun/18

これまでに登録した品目です。



登録のタイムラインです。強調したいポイントですが、私たちとしては、手順をつくり、事前認証済みのワクチンのためのパイロット導入も行っています。つまり、事前認証済みのワクチンのメーカーにとっては、とても重要な意味を持つと思います。

例えば、パンデミックインフルエンザ、あるいはプレ

1. | 2. | 質疑応答及びディスカッション

司会（藤田） それでは、今、ご発表いただきました2つのプレゼンテーションにつきまして、ご質問をお受けしたいと思います。ご質問のある方は挙手をお願いいたします。

質問者1 フェイク先生がWHO共同手続き(Collaborative Procedure)、それからSRAの共同手続きがありました。それぞれはどのように良いのでしょうか。フェーズ2のプログラムにおいては、どちらが良いのでしょうか。例えば、アフリカではいかがでしょうか。それぞれの手続きが、どういうメリットがあって、どのように優れているか、教えていただけますでしょうか。

フェイク 今のご質問は、Collaborative Registration Procedure (CRP) 以上のものがありますね。臨床データがなければ、事前認証はできません。ベネフィット評価がありますが、CRPは原則的には当てはまりません。事前認証に関しては、先ほど申し上げた緊急事態の時のリストを使います。ポリオのワクチンもそうです。そうすると、ワクチンの臨床開発が必要ですので、各国でそれを実施していただくこととなります。ライセンスにおいて事前認証が使えない国ではできない場合があります。開発中の製品を登録しようという場合は、医薬品はSRAの共同手続きになりますので、WHOの技術部門にお話しいただけますでしょうか。

Article58という手続きがヨーロッパにはあります。特に、サハラ以南のアフリカ諸国においてフェーズ3に入るのであれば、WHOの臨床部門に対して、どのような臨床ニーズがあるのか、どういう期待度かを分かっておくのは良いと思います。そして、その薬剤が臨床的にどういった役割があるのかを理解していただいて、SRA共同手続きを行います。共通の要件が何かを理解するという手順になります。

質問者2 WHOの事前認証では、ISOをはじめ、色々な国際規格に従うことになっていますが、何か優先されるリストのようなものはあるのでしょうか。試験施設について、より自信を持って質の高い信頼性のあるデータが出てくることが確認できるような試験施設のリストはあるのでしょうか。

フェイク 最適なリストのようなものはありません。先

ほどカルメン（ロドリゲス）が説明しましたが、ワクチンに関しては、事前認証の製品はNRAで査察が行えれば良いわけです。査察をして、適切に開発されたことが確認できれば良いわけです。おっしゃったような施設のリストはありません。WHOは信頼できる場所を選びます。もちろん開発したい製品にもよります。どういった組織が仕事をしているのかにもよります。

薬剤に関して言いますと、ほとんどジェネリックばかりをやっております。臨床的には、生物学的同等性の試験をやっています。臨床のCRO（Contract Research Organization：受託研究機関）はどこが良いかというような推奨はしません。しかし、ある試験をして合格だったというような査察レポートはウェブサイト上で公開します。試験ごとに査察をしますので、それがお墨付きのCROだとは思わないでください。

例えば生物学的同等性の試験を行うために、合格した施設があれば参照にできますが、推奨施設というわけではありません。CROというのは、生物学的同等性の試験を専門にやっているところという意味で言っています。日本の製品をASEAN諸国に売りたいという場合、地域の協力ネットワークですので、1カ国で承認をされれば、その他の9カ国でも恐らく承認されると考えられます。

ある施設がある国にあって、規格を満たせば、つまり国際的な認証が得られたということであれば、優先順位はありません。例えばタイとラオスを比べたらどうかということにはならないですね。そこのところが大事です。質問は薬品についてですか。

質問者2 薬品、ワクチン、医療機器、どれについてもです。

フェイク では、薬剤について申し上げますが、試験が正しく行われ、成功したということであれば、私たちにとっては十分なのです。リストなどはありません。

司会 他にいかがでしょうか。よろしいでしょうか。それでは発表者のお2人、ありがとうございました。

3.

診断機器関連企業の低中所得国市場における成功要因

Critical Success Factors for Diagnostics Companies Competing in Low and Middle-Income Markets

ハルテレス・アソシエーツ 創設者 / パートナー
ミッキー・ユーディー Mickey URDEA



**CRITICAL SUCCESS FACTORS FOR
DIAGNOSTICS COMPANIES
COMPETING IN LOW- AND MIDDLE-
INCOME MARKETS**

National Center for Global Health and
Medicine, Japan Seminar, Tokyo, Japan


February 12, 2020

Mickey Urdea, Founder and Partner
Halteres Associates

© 2018 Halteres Associates LLC

Outline


- Background on Halteres
- Why do diagnostics companies fail?
- Insights from business modeling

 © 2018 Halteres Associates LLC

ユーディー 本日は3つのこととお話ししたいと思います。1つ目に、ハルテレス社がどういう会社なのかをご紹介します。2つ目に、なぜ診断機器の会社が失敗してしまうのか、どうしたら成功できるのかをお話しします。そして3つ目に、ビジネスモデルについてお話ししたいと思います。

Halteres Associates

- Founded 2002
- 4 employees and over 150 associates (independent consultants)
- In last 4 yrs, conducted 102 projects with 37 different consultants
- Mostly diagnostics, some devices and therapeutics
- Client types:
 - Start-ups, over 175 to date
 - Multi-national companies
 - Not-for-profit Global Health
- We do whatever they need
 - Research, product development, manufacturing, regulatory, reimbursement, marketing, business and impact modeling, raise capital
- We are 'Connectors' and 'Mavens'
 - Based on Malcolm Gladwell's 'Tipping Point'

 © 2018 Halteres Associates LLC Page 3

ハルテレス社は、2002年に設立されました。当初は従業員が4名しかいませんでしたが、現在は150名以上のアソシエーツがおります。コンサルタントとして活動したり、ほかの会社で仕事をしていたりしています。この4年間は、37名のコンサルタントとともに色々なプロジェクトを手掛けてきました。グローバルヘルスに関することも行ってきました。クライアント企業のほとんどは、診断機器、あるいは診断薬の分野のスタートアップ企業です。今は200社ぐらいのクライアントが世界中にいます。GEやインテルなどの多国籍企業をはじめ、診断機器の企業、ビル&メリンダ・ゲイツ財団などのNPOなどと仕事をしています。そして、企業が必要とするあらゆることにサービスを提供しています。さまざまな事業、業態が対象です。マルコム・グラッドウェルの著書にあるように、私たちは「コネクター」であり、「専門家」なのです。

Diagnostic Company Capability Assessment: BMGF Project

- We evaluated 28 diagnostic companies (and others not shown)
- Companies were assessed/scored by how well each did or are doing
- The results were organized by phase of product development (growth phases) in accordance with the definitions created with the BMGF Dx team (2014)
- We defined three types of companies:
 - **Successes** based upon reaching and maintaining sustainability at least 3 years
 - **Zombies** were identified based on their continued struggle to become sustainable; in our collective opinion they were likely to ultimately fail
 - **Failures** that are out of business or sold off for little
- For Failures and Zombies we identified specific events that we believe triggered the eventual or probable failures
- We reviewed and modified our assessments with input from the industry expert interviews to ensure objectivity, some of whom had direct inside knowledge
- We are not at liberty to show the companies by name



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 4

2014年に開始をした「診断機器会社の能力評価：BMGFプロジェクト」というものがあります。ビル＆メリンダ・ゲイツ財団をはじめ、複数のところからも資金をいただきました。診断機器会社の中に、うまくいかない会社がたくさんありました。なぜうまくいかないのかわかりませんでした。絶対に成功すると思っていたのに、突然潰れてしまい、なぜなのかわからないということでした。そこで、研究をすることになりました。28企業を対象に、どれくらいうまくビジネスができたのかを調べました。

調査の結果に基づいて、製品開発のプロセスから成功に至るまでを分析しました。3つのグループに分けました。1つ目は、「成功企業」です。最低3年間、持続可能性を達成し、維持できる会社です。3年以上続いている会社もあります。2つ目は、「ゾンビ企業」です。屍が歩いている状態、すなわちまだ潰れてはいないけれども大変な状態にある会社です。3つ目は、「失敗企業」です。もう事業をやっていない会社です。

私たちは、特にゾンビ企業、失敗企業について問題点を特定し、どうすれば成功するのかを明らかにしていきました。そして、たくさんの人たちに協力していただきました。投資家、従業員、取締役メンバーなど、知識を持つ人たちに、いろいろと協力していただきました。研究に関して、会社名は申し上げます。

Growth Phases 0 and 1

- *Phase 0: Design or Concept Phase.*
 - In the planning phase, no actual research or development activity is taking place, and generally no funds are being raised.
 - The intended use of the technology is defined here (use cases; voice of customer).
 - The market size, the competitive and intellectual property landscape and a price that warrants further investment.
 - A **target product profile** (TPP) is developed at this time (i.e., market requirements; technology agnostic).
 - The design or concept phase usually begins before a company is formally established or personnel are hired.
- *Phase 1: Feasibility and Planning.*
 - In this phase product requirements that satisfy the unmet need are developed (technology specific).
 - The process of finding and building the team is implemented.
 - Much effort is dedicated to creating or tuning the technology, reagents and/or software to meet target requirements.
 - At the end of the phase, a **prototype product** is available.
 - Ideally, there is a backup plan in place



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 5

それでは、設計段階についてお話しします。今日の午後はワークショップも行います。これは中小企業に適した内容だと思いますが、大企業にも当てはまることです。

第1段階は、「フェーズ0」です。フェーズ0は、実際の活動は多くなく、開発もしていない、計画段階です。非常

に真剣に取り組む必要があり、成功するかどうかはここにかかっています。実際のラボでの活動が始まる前段階ですが、この段階でユースケース (Use cases) を定義します。使用意図、検査内容などを詳細に見ていきます。この時点で市場の大きさ、競合他社、何を実現しようとしているのか、IP (知的財産) のポートフォリオなどを決めます。目標とする製品のプロファイル(TPP)が開発されます。どの市場のどの分野に向けた性能要件かが特定されるのがこの段階です。

「フェーズ 1」は、実現可能性と計画の段階です。実際にラボで開発を始めます。この段階のエントリーポイントは、完成品のプロトタイプです。実際の製品のようなものではなく、正式な開発に持ち込む前のひな形的なもので、これならうまくいくだろうというものです。多くの企業は、ご想像の通り、ここで失敗します。

Growth Phases 2-4

- **Phase 2: Design and Development.**
 - Formal product development is conducted under design control
 - **Manufacturability** is developed during this phase
 - The major risks of product design have been addressed and minimized
 - At the end of this phase, the product is ready for commercial manufacture.
- **Phase 3: Validation and Launch Readiness.**
 - The manufacturing process is finalized
 - **Clinical studies** are started to support regulatory, payment/reimbursement and medical community acceptance
 - The marketing strategy and detailing of the customer targets are determined.
- **Phase 4: Commercialization.**
 - Operations are stabilized
 - **Plans for payment/reimbursement and commercial positioning** are completed
 - Key partners are identified.
 - Firms must ensure they have a plan for sufficient capital to support operations as they move to sustain or sell their business.



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 6

「フェーズ 2」は、設計と開発です。正式な開発のプロセスと設計をしていきます。ここでプロトタイプが機能し、それ以上の開発は必要ないと判断する段階です。そして文書化していきます。大切なのは、最終的に製造可能であるということです。

「フェーズ 3」は、バリデーションとマーケティング準備の段階です。ここでかなり幅広く臨床研究が行われます。薬事のキーとなるオピニオン・リーダーと仕事をします。保険や償還に関して準備をしますが、多くの企業がここで失敗します。

「フェーズ 4」は、商品化です。マーケティングにより、完全に市場で展開するための計画が実行されます。償還なども含まれます。重要な段階です。

Diagnostics Company Growth Phases.

Phase 0	Design Phase — Concept	Clearly defined intended use for actionable intervention decision and has market size large enough to support investment.	Performance (Sens /Spec/ Repra) specifications fill an unmet need.	Customer needs are understood (Voice of the Customer)
Phase 1	Feasibility and Planning	Experienced leadership/employees team capable of addressing business/tech challenges	All inventions have been completed to achieve final product/scale/COGs targets	Menu strength (one product vs. multiple). Company has back up plan in event of failure.
Phase 2	Design and Development	Disciplined development processes (Design Control, Quality System)	Supply chain process, COGs targets, capital needs. Product designed for manufacturability.	Robust IP, freedom to operate
Phase 3	Validation and Launch Readiness	Established manufacturing and design control processes	Clinical studies supporting regulatory approval AND commercial/ reimbursement strategy	Market entry strategy in place, specific initial customers identified.
Phase 4	Commercialization	Concrete plans for commercial positioning and targeted launch.	Reimbursement and/or payment strategy with clear objectives, budget and timelines. Partners identified.	Operations robust and stable enough to transfer to sustaining operations. Have sufficient cash planed to profitability or liquidation.

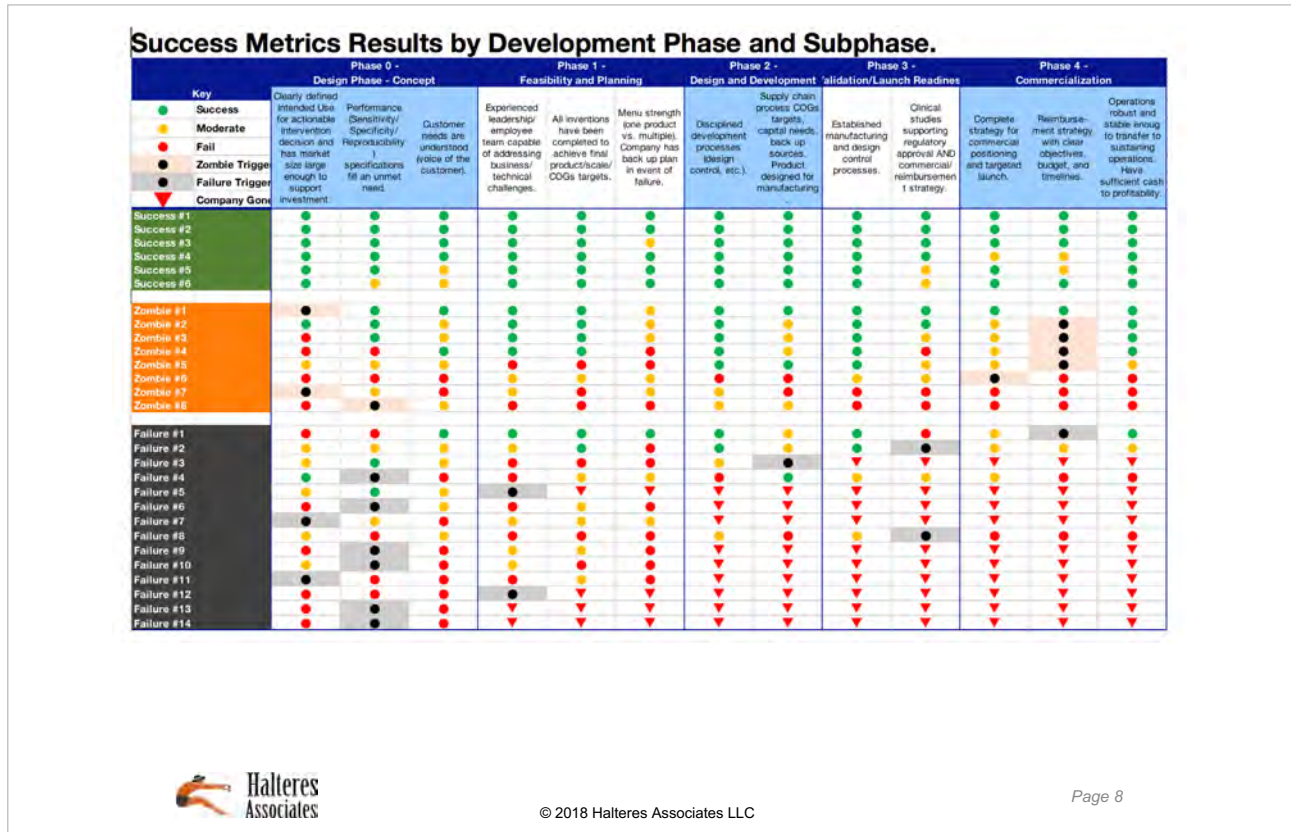


© 2018 Halteres Associates LLC

Page 7

より単純化した準備内容です。企業がどれくらいうまくできるかが問題です。5つのフェーズがあるとお話ししました。

フェーズ1で、市場への明確な意図、性能のスペック、顧客ニーズの理解などが必要になります。フェーズ2では、これ以上製品の案出しが必要ないという段階で、プロトタイプが完成します。製品コンセプトや、サプライチェーンのことも決めます。頑健性のあるIP（知的財産）についてもこの段階です。フェーズ3で、製造、設計のプロセス、臨床試験、そしてマーケティング戦略を準備します。フェーズ4は、完全な商品化のためのポジショニングの検討、償還の計画などを行います。そして、成功するという流れになります。



こちらのスライドは少し複雑で、説明に時間がかかると思いますが、非常に役立ちます。上から見ていきますと、先ほどの5つのフェーズのスライドと同じことが書いてあります。

3つのカテゴリーに分けています。「成功企業」、「ゾンビ企業」、「失敗企業」の例です。マークは、緑がその項目が成功したということを示しています。黄色は、その項目がベストではないけれどオッケーであることを示しています。そして赤は、その項目が失敗したことを示しています。この他に、黒の「ゾンビ・トリガー」というマークがあります。この項目が失敗したら会社が潰れるようなトリガーとなることを示しています。また、逆三角形のマークは、すべてのビジネスがなくなってしまったことを示しています。ここまでいくと、失敗するという事です。この段階でこの項目に関して何もやらなかったということです。空欄だと思ってください。

まず、失敗例の状況から見ていきます。失敗のきっかけは、かなり早期に起こります。ほとんどは、フェーズ2まで進んでいません。たくさんの逆三角形がありますね。さらに進んでいった事例もありますが、そういったところは、例えば支払いで行き詰まったりしています。後で臨床試験が要件を満たさなかった、性能が満たせなかったという場合もあります。

それからサプライチェーンに関しても、製造が難しい形に設計してしまい、最初からやり直そうとしたら、投資家ももういらないと手を引いて、ビジネスが潰れてしまったという例がありました。

その一方で、成功例を見ますと、ほとんどが緑です。いくつか黄色がありますが、オッケーということです。そして最後まで進めることができ、その過程に穴はなかったということです。

ゾンビの例は、たくさんの赤が見られます。黒もかなり早い段階で出てきていますし、これらの企業は、ほとんど無理だったということです。これらの企業は、2014年にビジネスを開始しようとしたのですが、最終的に8社のうち7社がなくなっていました。この一覧は、どこがダメかを正確に言い当てていると思います。

Useful Scoring of the Companies Studied: Most Zombies Have Passed On

Comparison of segment success by company type.

Company Type	Mean	S.D.	Range	p-value
Failure	4.5	4.9	[0-16]	<0.001
Zombie	12.3	7.1	[3-23]	
Success	24.5	1.3	[23-26]	

- A majority of failures occurred in Phase 0-1
- Successes and Failures were retrospectively determined
- Zombies were prospectively rated
- Between 12/2015 and 7/2019 6 of the 8 Zombies are no longer in the Dx business
- 4 of the 6 shuttered their doors

Phase 0-1 Growth Score and Outcome Likelihood.

Phase 0-1 Score	P(Failure)	P(Zombie)	P(Success)
0	94.5%	5.2%	0.3%
1	90.4%	9.1%	0.5%
2	83.8%	15.3%	0.9%
3	73.8%	24.6%	1.6%
4	60.6%	36.5%	3.0%
5	45.6%	49.1%	5.3%
6	31.4%	59.3%	9.3%
7	20.0%	64.2%	15.8%
8	12.0%	62.4%	25.6%
9	6.9%	54.4%	38.7%
10	3.9%	42.5%	53.6%
11	2.2%	29.9%	67.9%
12	1.2%	19.3%	79.5%

Study conducted with John Peabody, MD PhD, Trevor Burgon, PhD, David Paculdo, MPH, Othman Ouenes, Eric de Belen, MD of Qure, SF, CA
© 2018 Halteres Associates LLC

Page 9

スコアで示した情報です。色を使わず、スコアの1、2、3をそれぞれ赤、黄、緑に当てはめています。その意味合いをスライドに書いています。特に興味深いのが、ほとんどが0や1の段階でもう失敗しているということです。スコアの低い会社は、ほとんど成功の見込みがないということです。スコア12というのは非常に良いです。12も取れば、本当にかんりの高い確率で成功できるということです。非常に有用な情報だと思います。

Questions To Address When Evaluating Companies: General

- Does the team have a thorough understanding of the customer(s), stakeholders and the unmet need the product/technology will satisfy?
 - If so, how do they know someone will buy it and at what price? What alternatives exist?
- In a start-up there is no time to teach anybody a new job. Does the team have successful diagnostic company experience? (not tools, not pharma, not biotech)
 - If not, what is the plan to develop a team with the requisite skills in key roles of responsibility
- Does the team have plans to implement design control and do they have direct experience in developing products under this system?
 - If not, do they plan to bring in this expertise or partner with others who are expert?
- Does the team have experience and intentions to partner with others for skills or competencies that are needed for success?
- Does the product development plan include processes to design for manufacturing?
- Does the team have realistic and detailed assessment of the timeline to feasibility, product development, manufacturing and commercial launch?
- Does the company understand the full ecosystem into which they will introduce the product and all the pain points for the users that must be overcome?
- What is the projected return on investment for each type of investor? Is this sufficient to attract the required investment to commercialize the product?
 - If not, what provisions need to be made to ensure all stakeholders have attractive returns to offset the development/commercialization risks?



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 10

実際に企業にどうだったかを質問しました。お客様やステークホルダーの満たされていないニーズがちゃんと理解されていたかと質問すると、できていると思っていたが、実はできていなかったという回答がとても多かったです。スタートアップ企業では、新しい仕事を勉強する暇がないので、競合があったかどうか、ちゃんと経験のあるチームがあったかどうか問題になります。特に診断薬や診断機器の会社の場合は、間違えます。他のことをやって、それはうまくいったけれども、この業界では駄目だったということです。特に営業の人です。私自身も2回その失敗をしています。製薬企業にいた人を雇って、診断薬や医療機器の事業をやろうとしたら、全然違ってました。

それからチームは、設計管理を行ったか、このシステムにおいて直接、製品の開発をしたことがあるか。よくこも失敗します。特に、外部の人たちをパートナーとするのか、あるいは専門技術を自分たちで持っていたかという点です。そして、製造能力があっても、例えばお金がなくてフルタイムで人を雇えなかったとか、少なくともよく理解して製造可能かどうかを判断できるという人がいなかったということもあります。また、製品開発チームが、製造可能なかたちで設計できるのかどうかも大事です。それからタイムラインに関して、現実的で詳細な評価ができていたかどうか。もっ

と早くできると思っていたということがよくあるのです。だからお金もなくなり、投資をした人はがっかりということが起きたわけです。

それから、エコシステム全体を理解していたか。医療分野において出てくる新しい製品を取り巻く環境です。例えば、新製品を中低所得国に出そうとしているとして、ラボの人たちは、例えば、顕微鏡の使い方が分からないということがあつたりします。彼らを雇い、再教育をしなければなりません。これは大きなハードルです。ですから、実際に何を克服しなければならないかということの理解が必要なのです。投資家に対しては、予測されるROIはどれくらいなのかが理解されなければなりません。それもまた、ビジネスモデルのところで説明したいと思います。そして、ほかにもいろいろな具体的な質問が書いてあります。

Questions To Address When Evaluating Companies: Phases

- Phase 0 – Concept
 - Is the intended use statement clear?
 - Is there a clear intervention action informed by the use of the test?
 - Has the voice of the customer been incorporated as part of the initial feasibility assessment?
 - Is there a clear unmet need that could be addressed by the invention?
- Phase 1 – Feasibility and Planning
 - Will all inventions required to initiate product development under design control be finalized at the end of this stage?
 - Does the company have back up plans in the event of failure with this product design?
 - Does the initial feasibility data continue to support the intended use in a demonstrable way?
- Phase 2 – Design and Development
 - Does the company have a robust development and quality plan in place?
 - Is the product designed for manufacturing at the scale required in the business plan?
 - Are cost of good targets likely to be met?
 - Have all elements of the supply chain been identified, and are plans in place to secure all critical rare reagents and other key materials?
 - Has all intellectual property (IP) been filed?
 - Is there freedom to operate?



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 11

Questions To Address When Evaluating Companies

- Phase 3 – Validation and Launch Readiness
 - Have all manufacturing and design control processes been finalized?
 - Has manufacturing at scale been achieved?
 - Is the company using the final manufactured product in its clinical validation studies (NOT PROTOTYPES)?
 - Is an actionable clinical study plan in place that addresses regulatory and reimbursement requirements?
 - Have marketing/pre-clinical studies been developed with involvement of representative intended users?
- Phase 4 – Commercialization
 - Is the commercial launch plan complete and achievable?
 - Is the reimbursement plan complete and achievable?
 - Are the company operations robust and reliable?
 - Can the market bear the initial COGS while the company increases manufacturing volumes and market shares or do sufficient market interventions exist to off-set any gaps?
 - Does the company have sufficient cash or plans to acquire it to fund ongoing operations until self-sustainability (or a liquidation event) is achieved?



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 12

各フェーズでいろいろなことがあります。全部は解説しませんが、参考資料として見てください。フェーズ0、フェーズ1に関して、特定の疑問、特に診断薬会社に対する投資家について考えてみたいと思います。

Expert Interview Findings: What Are The Keys To Success?

- Most important success factor is an experienced leadership team
 - Have they done it before?
 - Have they done it in diagnostics, not tools, not pharma, not biotech?
- Quality systems must be in place early
 - Don't take shortcuts, it will ultimately cost you time and may cost you the business
- Companies must have the ability and desire to partner with others with requisite expertise
- There must be realistic projection for time to market following feasibility
 - 5-7 years for successful new biomarkers or new platforms
 - 3-5 years for successful test menu additions to existing platforms
- Companies must have a very deep understanding of the customer
 - Who will use it
 - How will they use it
 - What alternatives exist
 - What does the entire ecosystem look like
 - What are the pain points that must be dealt with in addition to introducing the new product
- Products must be designed for manufacturing (scale, COGS, quality)
- There must be attractive ROIs for all parties



私たちの調査研究の対象にしました。何に関心があるかという、リーダーシップです。事業の内容を理解しているかを気にしています。初めて事業を行う人よりも経験者の方が、信頼があります。それから、品質管理システムです。省略してはいけないところです。これは投資家が興味を持って見ているところでもあります。ですので、現実的に考えますと、新しいバイオマーカー、新しい技術、新しいプラットフォームで、今までやったことがない分野で、5年でできれば相当良いと思います。ただ、既存のプラットフォーム技術があっても、3年や5年はかかると思います。たまたま台があれば1年でできるという人がいるのですが、そうはいきません。相当似たようなものがあれば、もう少し短くなるかもしれません。それから、顧客のことを非常に深く理解していることが必要です。どのような選択肢があるのか、エコシステム全体はどうなっているのか、課題を理解しているのか、ラボの技術や、ラボの人たちは大丈夫か、製造の実現可能性、それからROIなども見ます。投資家はROIを非常に気にします。

Ebola Test Use Case 1 of 10 for Grand Challenges Canada

Use Case	Description	Other Possible Technologies Required	Samples	Comments
1: Field Case Detection in a Current Epidemic Settings (community/village settings; no lab)	<ul style="list-style-type: none"> • Intended for use in remote community or village settings for patients with symptoms consistent with Ebola and with their close associates • Could be used for cadaver testing in epidemic sites • Used safely and easily by a properly trained Community Health Worker (CHW) to diagnose and refer a patient to quarantined care • CHW will use extreme caution preferably in epidemic Personal Protective Equipment (PPE) • Positive results will trigger a planned response 	<ul style="list-style-type: none"> • Improved safety of finger prick blood collection is required (unless previously infected individuals are available for service; comment not repeated in additional Use Cases) • Safe blood collection and, if necessary, transportation is needed • Information and Communication Technology (ICT) solution to link data with remote referral site and other stakeholders is needed (e.g. healthcare workers, aid organizations, Ministries of Health (MOH), WHO) 	<ul style="list-style-type: none"> • Finger prick and saliva are the likely practical samples (possibly urine) • Cadaver testing could require a different sample collections method and poses a greater potential exposure • Samples must be safely collected (consider workers in PPE) and available for immediate testing (no storage of samples) or: • Samples might be packed for safe shipment, for instance, blood collected on swabs placed in three layers of bags sprayed with bleach. 	<ul style="list-style-type: none"> • Probably will need to perform one assay per patient at a time in this setting • The timing of the appearance of a positive result after infection will be critical; if a biomarker is detectable only a few days after the onset of symptoms, a negative test may require additional testing on additional days • Non-NAT tests, e.g., antigen or antibody tests, likely to be confirmed by a Nucleic Acid Test (NAT) remotely after referral • Many additional tests likely to be available/performed at referral site (e.g. general chemistry and hematology panels) • ICT to link results with stakeholders and to document patient location are issues that must be addressed, could be associated with a simple dedicated reader, cell phone reader or simply be a manual input to a cell phone from a CHW • Further, ICT will enable better understanding of epidemiology and outbreak tracking for improved allocation of resources • Analytical and clinical sensitivity must be very good; there should be few false negatives • Clinical specificity is not a major issue since in an epidemic a substantial number of those tested are likely to be positive; however, the test must be analytically specific for Ebola hemorrhagic fever and not cross react with other endemic sources of fever e.g. malaria, yellow fever, dengue, and other VHF agents (e.g. Marburg, Lassa, JEV), etc. (See Use Case 8 for Differential Diagnosis) • The infectious agent cross reactivity issue also is critical for Use Cases 2-5 and 7. • Appropriate specificity will help to prevent further exposure of non-Ebola patients to Ebola • Also, all Ebola tests in all Use Cases will need to react broadly with known variants • Clinical sensitivity is important so that very few cases are missed • Adequate analytical sensitivity will be essential to detect early



Ebola Test Use Case 4 of 10 for Grand Challenges Canada

Use Case	Description	Other Possible Technologies Required	Samples	Comments
4. Ebola Screening in Sites of 1-2 Previous Outbreaks or Other At-Risk Settings (e.g. Triage and Treatment Centers, Hospitals, Specialized Clinics with coordination of Health Care Providers.)	<ul style="list-style-type: none"> For testing of non-symptomatic and symptomatic healthcare workers working in sites of previous outbreaks or returning from current epidemic settings For testing of non-healthcare professionals returning from epidemic settings within the last 21 days (Note that the appropriate time is still under discussion and could be extended; comment not added to additional Use Cases below). A positive test would trigger a response effort for the individual and trigger contacting recent associates 	<ul style="list-style-type: none"> Need improved safety of finger prick or venipuncture blood collection Need safe blood collection and possibly sample shipment (see Use Case 1) A confirmatory test using different targets is needed Possibly need new biomarkers or improved LOD for existing markers at detectable levels before symptoms are required ICT for stakeholders is needed (e.g. healthcare workers, local governments, MOH, Public Health, CDC, WHO) 	Finger prick blood and/or saliva are the probable samples, but venipuncture blood and urine are likely to be acceptable alternatives	<ul style="list-style-type: none"> It may not be possible to detect non-symptomatic infections with the current state of the art for biomarkers (see Use Case 10) A test for screening in a population at medium likelihood of infection poses a substantial performance hurdle The test would require the highest sensitivity and specificity of the first 4 Use Cases Turn Around Time (TAT) is an issue, but not critical It is probable that a confirmatory test will be necessary, although an initial response (e.g. quarantine, further blood chemistry testing) is unlikely to await the results of confirmation ICT solutions to help monitor potentially infected persons during the incubation period and ICT solution and algorithms to automatically collect and combine clinical and diagnostic data obtained during the patient encounter and aid in interpretation are needed. ICT will also communicate test and treatment data to stakeholders as needed and aid in appropriate resource allocations.

© 2018 Halteres Associates LLC

こちらは事例です。課題を回避するために製品設計など、いろいろなところから見ていきましょう。私たちがカナダで行った数年前の検討事項です。エボラ出血熱の薬をつくるというものです。今、新型コロナウイルスが大流行していて、皆さんが大変なことになっていますが、当時のエボラに関しては、検査をしても検査結果をどうしたら良いかわからないという状況にありました。そこで、私たちは研究しました。

エボラの診断試験は10種類あります。そのうちの3つを検討してみたいと思います。赤い線の囲みを見ていただきますと、フィールドケース、つまりエボラの流行時の使用実績があったということです。その状況で使うとしたら、まず、防護服を着た状態で使えるものでなくてははいけません。例えば、検体の採り方や、正常な状態を保つためのさまざまな工夫が必要です。臨床的な特異性に関しては、その時は一番の問題ではなかったわけです。そこそこの検査であれば良いということだったわけです。ただし、この環境でできる検査でなければいけなかったということです。PPE 防護服を着ていますので、普通の臨床の検査ではないのです。また、エボラに使えるものではなければいけないということです。性能特性を考えています。これが非常に重要です。例えば、疑陽性が出たら大変なことになります。一番反応としては困るのです。2014年はこれを考えていなかったの、実は使えないというものがありました。しかし、ほかの使用実績が出たので、使えるようになったものもあります。そうすると、実際に使用実績が何例くらいあれば、いわゆるきちんとテストができて使えることになったと言えるのでしょうか。

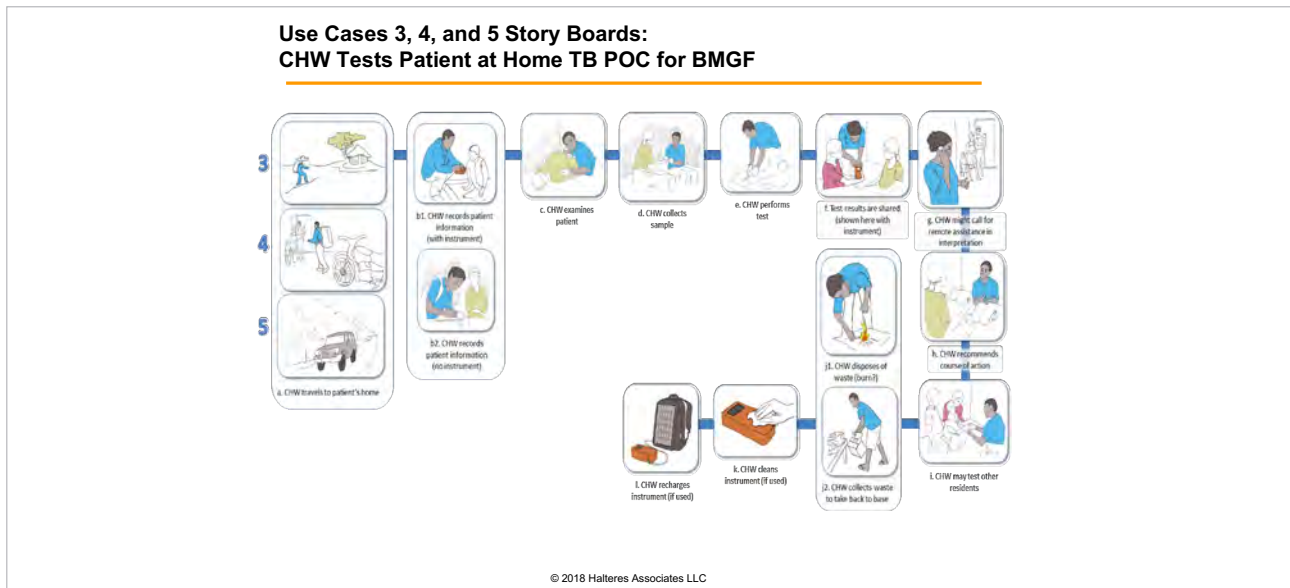
Ebola Test Use Case 8 of 10 for Grand Challenges Canada

Use Case	Description	Other Possible Technologies Required	Samples	Comments
8. Differential Diagnosis of Ebola versus other Infectious Agents (level 1-4)	<ul style="list-style-type: none"> Differential diagnosis could be applied in Use Cases 1,2,3 and 7 Intended for use at the first healthcare site a patient or their contacts would enter to receive treatment; for febrile disease etiology determination and diagnosis Also through sample or patient referrals the test could be employed at higher level infrastructure facilities to diagnose cases not possible to detect with technologies available at lower level centers An Ebola or other VHF agents positive test would trigger extra precautions, probable quarantine, confirmatory testing and contact follow up including healthcare staff 	<ul style="list-style-type: none"> Improved safety of finger prick or venipuncture blood collection is required Safe blood collection is needed Possibly a confirmatory test using different targets is needed ICT to capture and report data from remote referral sites for inclusion with differential diagnosis test data and for reporting to other stakeholders is needed (e.g. healthcare workers, MOH, Public Health, CDC, WHO) 	<ul style="list-style-type: none"> Finger prick blood and saliva are practical in this setting, but could provide insufficient material if other tests are also to be performed (venipuncture blood) Probably requires a confirmatory test would be performed on or off site If testing is off site, stabilization and deactivation of samples prior to safe shipment will be critical Samples would be handled much more carefully than usual once a case is suspected. 	<ul style="list-style-type: none"> Most of the febrile individuals presenting to healthcare facilities are unlikely to have contracted Ebola, even in epidemic settings Simultaneous detection of other potential causative agents could provide healthcare workers with an immediate opportunity to treat as opposed to further work up later and postponed treatment Also, other forms of viral hemorrhagic fever could be detected that could warrant quarantine and/or special handling of patients There could be additional clinical benefits to knowing that Ebola is a co-infection with other febrile disease causing agents or from testing for other potential co-infections, e.g., TB or HIV. Offering a test that is meant for febrile diseases in general as opposed to Ebola alone could increase the willingness of patients to accept testing. There is a substantial challenge to developers to create multiplexed or multi-parallel tests with the necessary and sufficient performance for each target It is possible that in some situations it would be more useful to test for more common febrile disease causes first, and then follow up with a differential diagnostic for VHF when another cause was not found A confirmatory test for all targets is not practical or necessary (except perhaps for the Bio-Threat targets or other severe disease states with major population health implications) Typically, instituting panel tests is cost prohibitive, although reports of inexpensive alternatives have appeared Coupling differential diagnosis to non-specific screening tests could make the approach economically acceptable (see Uses Case 10)

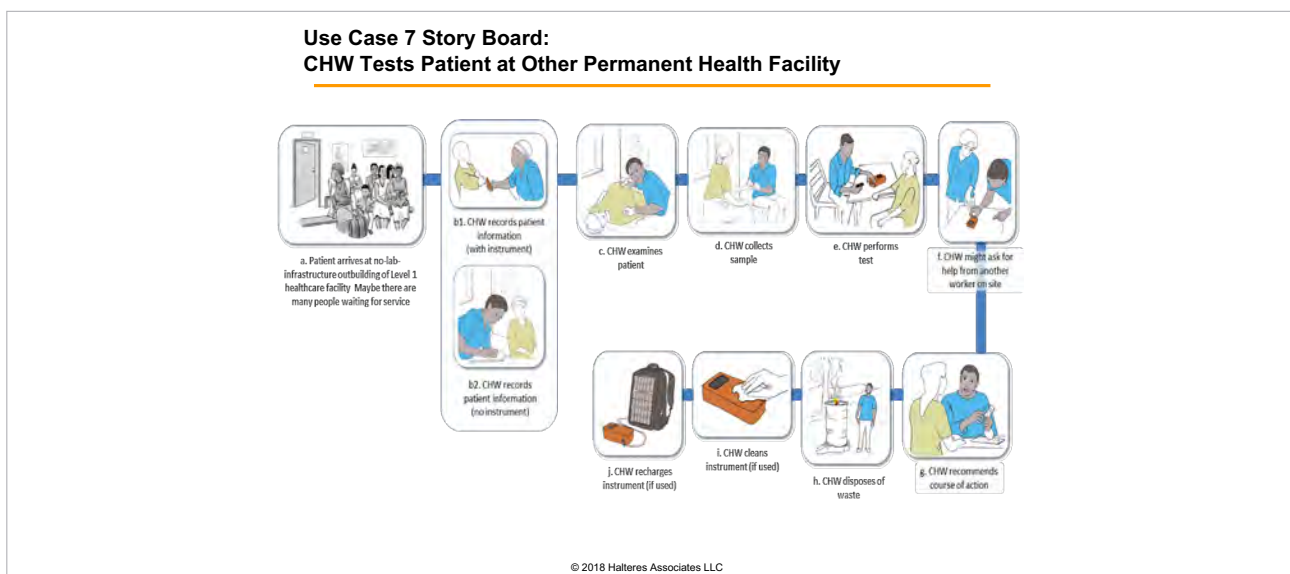
© 2018 Halteres Associates LLC

3つ目に関しては、今、複数の人が研究していますけれども、10分の8ということです。いろいろなウェブでも掲載

されていますので、読んでいただきたいと思います。鑑別診断は、ラッサ熱なのか、マールブルクウイルスなのか、エボラなのかを診断しましたが、それほど問題はありませんでした。しかし、それぞれの検査で、良好な結果がでなければいけません。エボラに対する感度と特異性がきちんと出なければいけないという点は、非常に難しかったところです。



そして、ストーリーボードを作りました。漫画のように絵で示すということです。これによって、使用の際に、現場でどう見えなければいけないかが分かります。テレビで迅速検査機器（POCT：Point of Care Test）についてやっています。この検査キットを家に帰って行うには、3つやり方がありますよと伝えています。まず、バックパックに入れて、歩いて帰る、あるいは車で帰る、あるいはバイクで帰るということです。デザインの問題があるかもしれません。例えば、バックパックで持って帰るようなものであるということは、それほど大きいものではないということです。ですから、現場のどういう場面で、どういう風に使うのが非常に重要だったということです。次に、検査をしなければいけない人にアプローチをして、検査をします。そのあとどうするのかは、その辺に捨てて良いものなのか、持って帰らなければいけないのか、焼くのかなどを示しています。そういったことをきちんと考えて検査キットを開発しなければいけません。



別のシナリオです。同じ検査なのですが、患者さんがクリニックに行くという想定です。待合室で多くの人が待っています。ここで検査をします。ここでは、施設で検査キットを焼却処分することができます。製品を開発する人は、このことも考えなければなりません。

Target Product Profile

- Target product profile (TPP): description of key product attributes, such as assay performance requirements, required for a Use Case or set of Use Cases
 - Usually given as
 - Minimal
 - Optimal
 - **Minimal** means that if all the minimum criteria are met, the product will be acceptable for the application
 - **Optimal** means that if any of the criteria are met, the product would be more better in some way (e.g., lower cost, better performance)
 - When is it time to begin product development versus waiting for an unmet specification to be met?
 - Additional target, species ID, quantification
- The TPP is **technology independent**
 - It describes what the product needs to do
 - It does not describe what the technology is to do it
 - It can be used to compare and contrast existing technologies and products
 - It is used to determine the product specifications for specific technologies



© 2018 Halteres Associates LLC

Target Product Profile (TPP：目標製品プロファイル) の話をします。市場では何が必要なのかということですが、2つのカテゴリーがあります。最低条件か、それとも最適な要件かです。最低条件は、「最低限これを満たしていれば、製品としては機能する」ということです。最低限これを満たさなければいけないということ。最適な要件は、「最適なものとしてはこれであり、これも満たすべきである」ということです。最低条件にプラス1つの最適な要件が満たせれば、製品として使えるでしょう。業界の経験を考えてみると、皆さんもそうだと思いますが、やはりお金と時間の節約になるから、最低条件だけで作ってしまえば良いだろうという考えがあると思います。最大限までは当然行かないわけです。

それから、TPPは技術的に独立していなければいけないということなのです。ですので、その技術で何ができるかを見なければいけません。製品のスペックというわけではないのです。技術統計的なものだからです。

TPP for Cryptosporidium POC Diagnostic Test (4 of 4)

Cryptosporidium Diagnostics Technology Landscape Review

Target Product Profile (TPP):

Cryptosporidium POC DX Test

Characteristic	Halteres Recommendation	
	Minimal Requirement	Optimal Requirement
Performance and Functionality		
Test Operation	≤ 5 operator steps (e.g., simple sample dilution)	≤ 3 operator steps
Nature of the Result (Qual/Quant)	Qualitative	Semi-quantitative
Reference Method(s)	Cryptosporidium gold standard TBD	Same
Analytical Sensitivity	If only treating clinical diarrhea, then 10 ⁴ Cryptosporidium oocytes/gram; if also treating subclinical, sensitivity would need to be higher (more studies required to determine level)	Same; sensitivities for other pathogens TBD
Analytical Specificity	No cross-reactivity with other gut pathogens, gut commensals or non-targeted Cryptosporidium species	No cross-reactivity among other gut pathogens, gut commensals or non-targeted Cryptosporidium species
Clinical Sensitivity	≥ 80% for Cryptosporidium (vs. IFA)	≥ 95% for Cryptosporidium (vs. IFA); sensitivities for other pathogens TBD
Clinical Specificity	≥ 90% for Cryptosporidium (vs. IFA)	≥ 98% for Cryptosporidium (vs. IFA); specificities for other pathogens TBD
Precision	≥ 90% correct call on replicate samples in the 10 ⁴ - 10 ⁷ Cryptosporidium oocytes/gram range	≥ 95% correct call on replicate samples in the 10 ⁴ - 10 ⁷ Cryptosporidium oocytes/gram range; precision of other pathogens TBD
Accuracy	≥ 90% (vs. gold standard) for Cryptosporidium	≥ 95% (vs. gold standard) for Cryptosporidium; accuracy for other pathogens TBD
Reportable Range	Limit of detection (LOD) = 10 ³ oocytes/gram for Cryptosporidium	Same; LOD for other pathogens TBD; (Note: Minimum and Optimal requirements will probably differ for Level 0 tests)
Linearity	N/A	N/A
Interfering Substances	No affect by treatments expected to be used in the target countries for other conditions of the gut.	Same
Robustness	TBD	TBD
Time to result	1 hour	15 minutes
Quality Control	Internal run controls	Same
Cost considerations		
Target Cost Per Result	\$1.50 per test for Cryptosporidium only (may be difficult for nucleic acid test)	\$1.00 per test for Cryptosporidium only (may be difficult for nucleic acid test); higher target cost for pathogen panel
Target Instrument System Cost	TBD	TBD
Regulatory considerations		
Product Registration Path	CE Mark	WHO PQ; FDA clearance; CE Mark

© 2018 Halteres Associates LLC


スライドは、クリプトスポリジウムの診断テストのTPPです。最低限要求と最適要求が書かれています。結果の性質について、それぞれ、定性、半定量的とあります。感度も違います。80%対95%になっています。TPPをつくる上で重要なのは、特異性と感度の設定の仕方です。デルファイ法、つまり複数の専門家を集めて判断を仰ぐわけです。

80%なのか、85%なのかを、合意の下に行います。

それから今日のワークショップでお話ししようと思っている、健康経済モデルを使う方法です。これによって、定量的に特異性をどうするかを決めることができます。非常に興味深いやり方です。ワークショップにご参加でない方は、ウェブサイトにも情報がありますので、ご覧になってみてください。これによって最低限対最大限、例えば1時間なのか、15分なのかなどが分かります。

Risk and Mitigation Plan: Examples


Risk	Mitigation	Level
Management team has sufficient Dx experience	Ensure CEO, VP R&D and head of commercial have 5+ years of successful product development experience in related diagnostics field. Replace members who don't.	High
Essential quality systems are in place or properly planned for	Ensure experienced product development head has expertise in design control	Low
The team has experience to know when to partner/how to partner with experts (development/regulatory/manufacturing, etc) to introduce appropriate products to market.	Put in place a plan to bring in appropriate advisors well in advance of needing their help (e.g., OEM, clinical trial design, regulatory affairs). Assure that the company does not hire too many expensive people that are only needed part time at the current stage.	Medium
Development and regulatory timelines realistic	Require detailed development, clinical and commercial plans well in advance of funding each stage; check with experts	High
Detailed analysis of customer and key stakeholder needs in place and a full understanding of what they will buy and who will pay	Require thorough market research that provides factual input as to who the customer is and what they will buy. Ensure clear path to reimbursement (e.g., tech assessment, coding) or other forms of payment (e.g., self pay) is understood.	Medium
The product has been designed for quality and scalable manufacturing.	Prepare detailed plans to get to prototype, first products, and scale including investments, skills needed and timing	Low
There is a return on investment for each stakeholder sufficient to justify the risk	Develop agreements to ensure each party will be able to access funding, achieve ongoing operations scale, partnerships, cash flow and sustainability	High


© 2018 Halteres Associates LLC
Page 21


リスク評価です。2枚スライドがあります。最初のスライドはこちらですが、例えば、典型的なやり方ですが、リスクで経営陣を評価します。品質管理、規制のタイムラインも評価します。リスク対リスク低減策ということですが。これは随時評価するべきことです。ですが、1回評価したら忘れることが多いようですが、状況変化に応じて評価をしなければいけません。

Risk and Mitigation Plan: Examples

Risk	1Q18	2Q18	3Q18	4Q18	1Q19
Management team has sufficient Dx experience	High	High	High	High	High
Essential quality systems are in place or properly planned for	Low	Low	Low	Low	Low
The team has experience to know when to partner/how to partner with experts (development/regulatory/manufacturing, etc) to introduce appropriate products to market.	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium
Development and regulatory timelines realistic	High	High	High	High	High
Detailed analysis of customer and key stakeholder needs in place and a full understanding of what they will buy and who will pay	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium
The product has been designed for quality and scalable manufacturing.	Low	Low	Low	Low	Low
There is a return on investment for each stakeholder sufficient to justify the risk	High	High	High	High	High


© 2018 Halteres Associates LLC
Page 22

元の表はこちらのスライドです。それぞれの項目ですが、例えば、2018年第一四半期(1Q)で、「低(Low)」が続いていますが、時間が経つと状況が変わります。より良くなれば良いのですが、そうではない場合もあります。下から2番目の項目は、悪くなったということです。リソースを変えるなど、対策を講じないといけないということです。今まで問題視されていなかったものが問題化してきたわけですから、人の再配分をして対応するなど、何かしなければいけません。成功した会社、グループというのは、これを適宜やってきたということになります。




INSIGHTS FROM BUSINESS MODELING OF DX PRODUCTS: HIV SELF TESTING

Rich Thayer – Managing Partner
Mickey Urdea – Founder and Partner
Halteres Associates, Emeryville, CA

© 2018 Halteres Associates LLC

Acknowledgements

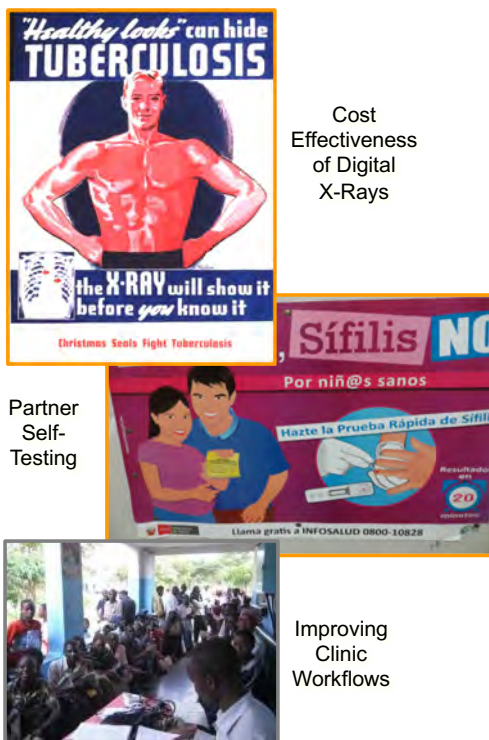
- Halteres would like to acknowledge the support of FIND, UNITAID, CIFF and BMGF for low to middle income (LMIC) market research and modeling work
- Thanks to CHAI for critical review of market modeling inputs, results and implications
- HIV VL, EID and self-testing data in this presentation is used with the permission from UNITAID and CIFF
- Several HIV-ST and other diagnostic companies provided confidential input of many of the values ranges used by Halteres
- However, none of the data presented represents any specific company; it's fictitious

 © 2018 Halteres Associates LLC Page 24

話題を変えて、診断薬のビジネスモデルについてお話ししたいと思います。FIND（Foundation for Innovative New Diagnostics）、ビル＆メリンダ・ゲイツ財団（BMGF：Bill & Melinda Gates Foundation）、UNITAID、CIFF（The Children's Investment Fund Foundation）などが開発した低中所得国向けのビジネスモデルです。中小企業ではこのようなことはできません。大企業は、非常に高所得国向けのプログラムが多くなっているため、低中所得国向けが欠落します。そこでこのようなビジネスモデルをやっています。

CHAI（Clinton Health Access Initiative）も非常に有用でした。私たちと同じようなものをしていて、HIVのウイルス量や、早期乳児診断プログラムなどで、自己検査のデータを入れています。HIVの自己検査キットも出てきています。1つの企業のものを出しているのではなく、想定してビジネスモデルをつくり、適用しています。

Halteres Has Applied its Business Modeling Approach to Many Programs




"Healthy looks" can hide TUBERCULOSIS
the X-RAY will show it before you know it
Christmas Seals Fight Tuberculosis

Cost Effectiveness of Digital X-Rays

Sífilis NO
Por niños sanos
Hazte la Prueba Rápida de Sífilis
Resultados en 20 minutos
Llama gratis a INFOSALUD 0800-10828

Partner Self-Testing

Improving Clinic Workflows

 Halteres Associates

Partial list of examples:

- BMGF Point of Care Initiative
- UNITAID HIV Viral Load and Early Infant Diagnostics
- HIV Self Testing
- HIV Professional Testing
- Malaria testing
- TB ID and DST
- Digital chest x-rays
- Therapeutic cell processing and bioprocessing
- Oncology Dx Products
- Cardiac Testing
- Internal market and financial modeling for several diagnostic companies
- Other diagnostic platforms (NAT, IA, clinical chemistry, flow cytometry), applications and settings in LMIC and HIC regions

© 2018 Halteres Associates LLC

Page 25

BMGFのPOCT、UNITAIDのHIV自己検査キットや、マラリア・結核などの専門診断、予防的なものなど、さまざまなタイプのテクノロジーの製品があることが分かっていただけだと思います。

Leveraging Business Models for Stakeholder Engagement

Business Modeling Applications

- Create a common “language” to
 - Quantify assumptions – cornerstone for alignment
 - Engage diverse stakeholders
 - Clarify and quantify stakeholder roles and responsibilities
 - Establish benchmarks for performance and impact
 - Understand development and commercialization options, implications and potential need for market interventions
 - Support test volume estimates with realistic market scenarios
 - Establish sustainability requirements
 - Quantify realistic opportunities for multiple competing companies in the same market
- Remember, no matter how much global good companies may want to do, they must satisfy their investors
- Great companies make money to achieve their objectives



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 26

ビジネスモデルを作ることは、共通言語を作ることを目的としています。つまり、マネジメントやチームが話をする時の共通言語です。例えば、仮説を立て、それが経時的にどう変わってくるのか、また、ベンチマーキングによってパフォーマンスやインパクトを見ることもできるようになっています。どれだけグローバルに優良企業であったとしても、投資家を満足させることが必要になります。さまざまな投資家がさまざまな要求事項を持っています。それに対応するのがこのモデルです。そして、素晴らしい企業は、きちんと利益を出し、目的を達成しています。必ずしも目的イコール利益ではありません。

Halteres Modeling Approach: Common Critical Outputs

- **Total Addressable Market (TAM)**
 - TAM represents the total addressable demand that could occur without constraints or competitive factors
 - Based on demographics and epidemiology
 - Helpful for comparing opportunities by rough orders of magnitude but otherwise not very useful
- **Served Available Market (SAM)**
 - The % of TAM that can be served over time based on the competitive offerings, geographical reach and competencies of companies
 - At one end of the spectrum, can be applied to an entire market involving all companies or, on the other end, to an individual company
 - This is the most difficult component of modeling; critical for scenario analysis
- **Scenario Analyses**
 - Critical for go-to-market planning and resource planning
 - Of high interest to companies and funding organizations



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 27

ビジネスモデルのアプローチですが、まず Total Addressable Market (TAM) と呼んでいるコンセプトがあります。一般的なコンセプトです。人口統計、そして疫学的なデータに基づくもので、競争や障壁などによって妨げられる機会のない全数を見るものです。

それに対して、Serviceable Available Market (SAM) というコンセプトがあります。プレーヤーの合計の数字、あるいは個別の企業ベースで、TAM の割合を見るというものです。経時的にそれがどのように変化していくのかを見ます。TAM は、いわゆるトップダウンの数字で、一番幅広い集団から始めます。逆に SAM は、ボトムアップの数字で、個々の国を見て、その国のハードル、薬事プロセス、導入するためのハードル、競争の状況、つまり市場の取り込みを実現するために難しいと思われる要素から始めていきます。

また、シナリオ分析もとても重要です。あとで事例を挙げてお話しします。

Getting Started: Overview of Modeling Factors to Consider

- Understanding the interrelationship of model inputs is critical when preparing high value, actionable outputs. Example factors include:

Model Input Examples

- Key Assumptions
- Pop Demographics
- Disease Epidemiology
- Target Use Settings
- Use Cases
- Critical TPP Rqmts.
- Developer Costs

Model Output Examples

- TAM/SAM Comparisons
- Competitive Forces
- Critical Path to Market
- Developer Financials
- Funding Needs
- Need for Mkt. Incentives
- Recommendations



© 2018 Halteres Associates LLC

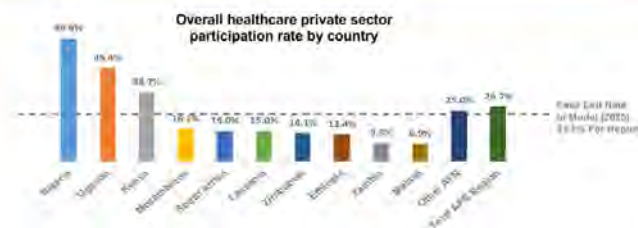
Page 28

スライドの左側にインプットで使うモデルが書いてあります。例えば人口動態、疫学、使用実績、ストーリーボード、重要な TPP の要求事項、コスト、所要時間などがインプットとして書いてあります。また、開発者のコストについては、製造ラインのコストなどがここに入ります。

スライドの右側には、アウトプットのモデルが書いてあります。TAM と SAM、自社以外に参画している競合、市場参入へのクリティカルパス、ハードル、市場参入のタイミングの妥当性、財務状況、資金調達のタイミングや規模を含めたニーズなどがあります。早い段階から検討し、確実に現実的な見積もりをすることが大事です。市場のインセンティブについては、あとでお話しします。そして推奨というアウトプットがあります。

低中所得国における機会を見逃してしまうことがよくあります。特に結核の診断では、25 年くらい前にセファイド社の GeneXpert システムが参入し、民間の市場も非常に成長しています。いわゆる公的な市場よりも民間の市場の方が収益をもたらすようになったということです。つまり、民間市場の方が、平均価格が高くなるという事象が発生しています。大体 2 倍から 3 倍ぐらいの開きがあります。10 倍くらい違うところもあります。

HIV-ST Market Projections: Relative Contributions of the Private Sector



- Since HIV-ST is a nascent market, our peak long-term private sector share estimates are based on proxies in more mature indications
- Country estimates are based on current estimates of care-seeking patterns (for pregnancy, febrile children, etc.) from DHS/UNITAID/WHO/Halteres surveys
- Local health infrastructure, adoption rates and policies for HIV-ST relative to existing testing venues will impact these assumptions
- Halteres model forecasts this individually by country together with private and public launch years and ramp-up rates



© 2018 Halteres Associates LLC

このスライドは、数年前に私たちが行った研究です。これは、代理検査キットを使いました。妊娠検査で使っています。そして、プライベートとパブリックなマーケットの比較をしています。ナイジェリア、ウガンダ、ケニアで、このような大きな違いが出ています。ベースは収益の金額です。数量ではありません。価格の違いはあるのですが、数量ではないということを強調しておきたいと思います。

The Market From the Perspective of the Needs of the Manufacturer: Gross Margins* (GM) Acceptable to Investors

- The best in class diagnostics companies achieve gross margins of 60-75% or greater with mature products; this keeps them alive
 - The gross margin range can be ~10% to greater than ~90%; high margin products are mostly sold in high income regions
 - It is not uncommon for companies to accept 40% or less "blended gross margins"; however, based upon history and Halteres' business modeling experience with several companies, the long term viability of these companies is suspect
- Cepheid accepted a low gross margin for its TB test in South Africa, but benefitted greatly from the reduced COGS across all of its products since they use the same cartridge and instrumentation
 - Cepheid reported a 49% GM overall in its last SEC filings prior to merging with Danaher (9 mos ending Sep 2016)
 - In the merger filing projections, the company expected to increase GMs to 55% by 2017 and later to 60% based on new higher margin product releases in developed markets (oncology, HAI and other indications)
- Some HIV-ST companies have additional products on the market or in development using largely the same product components, but the potential blended gross margin impact is not yet known; none of their products at this time are near the volumes projected for HIV-ST products
 - This could be a significant problem for many companies

*GM = (Rev.-COGS)/Rev, expressed as %
 Rev = \$1.1; COGS = \$1; GM = 10%
 Rev = \$2.0; COGS = \$1; GM = 50%
 Rev = \$10; COGS = \$1; GM = 90%



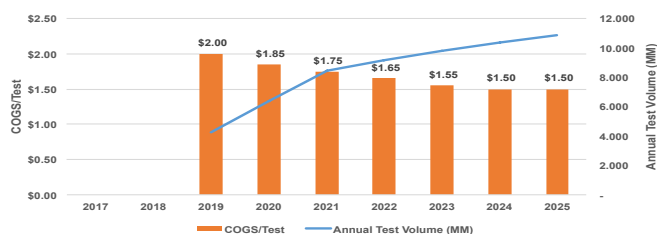
© 2018 Halteres Associates LLC

Page 30

こちらのスライドは、背景を理解する上で重要です。売上総利益が主要な牽引力となります。あまり皆さん方は考えられないかもしれませんが。収益から原価（COGS：cost of goods sold）を引いています。そして、収益における原価率を示しています。診断薬のCOGSが1ドルの場合に、1ドル10セントで売ると10%の売上総利益を得ることができます。COGSが1ドルで、10ドルで販売した場合には、売上総利益は90%になります。何が重要かというと、個々の会社にとってさまざまなタイプの投資家とのディスカッションが発生します。いわゆる最高水準の診断薬メーカーは、60%から75%の売上総利益を得ます。マーケティングを行うことも、新製品をつくることも、通常はこのレベルであれば可能です。一部の小さな企業は、売上総利益は、いわゆる複数の対象国を合わせた混合粗利益を考えます。プライベートとパブリックのマーケットを混合した売上総利益が40%でオクケーというところもあります。しかしながら、長期にわたって事業を維持することは簡単ではありません。このレベルでは、マーケティングに投資することもできないからです。また、新製品開発ができません。これは大きな問題です。

先ほど申し上げたセファイド社は、たくさんの組織からサポートをもらって結核の診断薬を製造販売した会社ですが、売上総利益が10%と非常に低かったです。しかし、さまざまな品目で共通のカートリッジや器具を使用して原価を低減しました。しかしながら、長期的には企業として良い業績を収めることができませんでした。2016年時点で、売上総利益は49%でした。なんとかほかの場所での販売や、価格帯の高い製品の展開、あるいはプライベートマーケットへの進出を行いました。最初の売上総利益はかなり低く、ほかの企業に比べてサービス料も高いということで、セファイド社はあまり評判が良くありませんでした。その結果、新しいことができないということで、最終的には買収されました。

HIV-ST Cost of Goods Projections: The Importance of Volume



- In this example, COGS decrease with volume and reach a plateau at about 10MM units
- In this model there is unlikely to be another significant decrease until >50MM are sold, which is larger than the total estimated market size (HIV-ST only)
- Additional decreases in COGS could be recognized by product redesign
 - E.g., packaging and labeling redesign

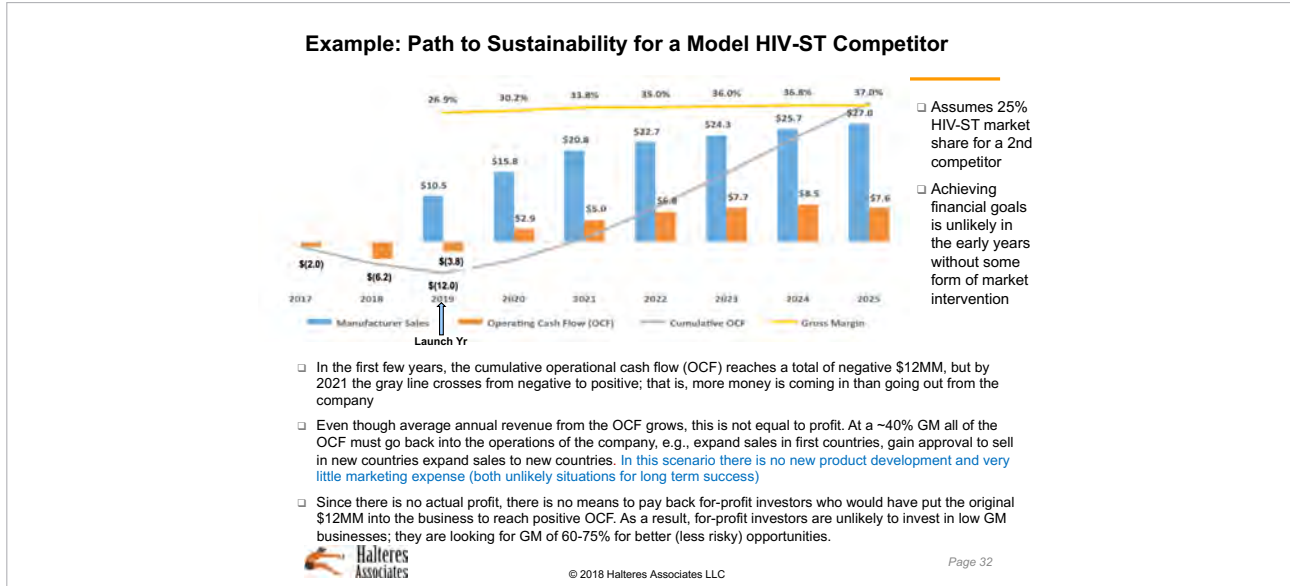


© 2018 Halteres Associates LLC

Page 31

こちらのスライドは、ボリュームの重要性を強調しています。特にCOGSを下げるうえで重要です。経験則として、

たくさんの企業や、たくさんの品目を見てきましたが、COGSを下げる。これは経時的に下がっています。もちろんボリュームは経時的にあがっていきます。そして100万、そしておよそ500万、そして1,000万、そしてそれを越えますと、どんどんこのように高くなっていきます。そして1,000万ドルというのが1つの指標となっています。そしてHIVの事例がここに書いてあります。複雑なスライドです。有用な情報がたくさん読み取ることができます。どのようにこのビジネスモデルを使うかということに関してです。



こちらの企業は、HIVの自己検査キットを開発・導入しようとしている企業です。こちらは、仮定の情報になります。ナイcomed社を指しているわけではありません。オペレーティングキャッシュフローを示しています。最初はマイナスでした。そして、トータルでは1,200万ドルがキャッシュフローをプラスにするために必要でした。最終的にはプラスになったのですが、40%未満の売上総利益でした。良好な状態ではなかったため、投資家はということかと疑問を呈しました。入ってきたキャッシュを、原価をカバーすることに使ったりして、とにかく事業を続けるという状況がありました。そういう意味で、健全な状態にはありませんでした。そして、年間1,000万ユニットを販売し、売上総利益を改善することが必要になりました。

Examples of Scenario Comparisons with Sensitivity Analyses

- Detailed descriptions of individual SAM applications are necessary to complete sensitivity analyses (HIV VL and EID POC assay examples)
- Instructive for informing highest potential returns from market dev. efforts

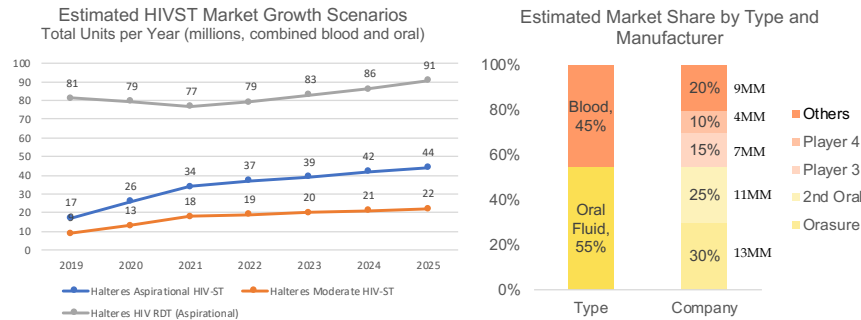
HIV POC Application Area	Impact on 5-Year Total HIV VL POC Tests Across All 10 Selected Countries Based on Sensitivity Analyses	Rank Order of Impact on 5-Year Total POC Test Vol
1. Improve Access	• Every 5% increase in the size of the target POC population = 2.75MM additional POC	#1
2. HIV+ Pregnant Women	• Basing this number on the country-specific percentages of women with EID coverage rather than on the % who are enrolled in PMTCT programs would result in a decrease of 2.1MM HIV EID tests	#2
3. Confirmatory Tests	• Every 5% change increases or decreases the number of potential POC tests by 275,000 tests.	#4
4. LTFU Reinstated	• Every 5% net change in the LTFU % modeled = approximately 19,000 POC tests; not a large POC volume driver	#6
5. Pediatrics <15 on ART	• Two variables could be changed. 1. Every 5% decrease in the # of Adolescents <15 on ART tested with POC = 242,000 tests (assuming the 10% growth rate is retained). 2. Reducing the 10% annual growth rate to 5% would result in a decrease = 500,000 tests.	#3
6. Observed ART Failures	• Every 5% increase in the total percentage of Observed ART Failures who could use an HIV VL POC = 103,000 tests.	#5

© 2018 Halteres Associates LLC Page 33

これをどのように改善したら良いのか考えてみます。感度分析というものを行いました。つまり、ほかの選択肢を見て、いかに利益を上げるかを考えたわけです。例えば、HIVウイルス量、そしてEID (Egg Infectious Dose:卵感染料) など、

6つの選択肢を考えました。魅力があるものもありました。例えば、アクセスの改善です。例えば対象人口のカバーを5%大きくします。また、HIV陽性の妊婦に対して行います。そして、15歳以下への接種の承認を行うという選択肢もあります。しかし、それほど魅力度は高くありませんでした。こういったことが選択肢として考えられるということです。

Impact of Increasing Number of Competitors in HIV-ST



- ❑ If procurers want to maintain competition between blood-based and oral-fluid-based tests it would be possible to maintain about 4 total companies with ~10MM units sold each
- ❑ However, typically in most markets, without some form of control, at maturity only 1-2 players would command the majority of the market
- ❑ If the market at maturity is more like the lower total sales estimate (~20MM units), it is likely that the maximum number of players would not exceed 2 without continuous subsidization
- ❑ Note that the HIV RDT manufacturers maintain a sig unit volume advantage across all years



最後のスライドです。ビジネスモデルを別の時期まで引き延ばして考えています。製造決定者の疑問を解決するものです。多くの企業は、HIVの自己検査キットを開発しています。事前承認を得た製品もあります。つまり、どれだけの企業がその市場で耐えることができるのかを知りたいのです。例えば、1,000万ユニットを製造販売すると、持続可能性という観点から十分な売上総利益が得られるのはどれくらいなのかなどです。また、自己検査キットには、血液ベースのものと体液ベースのもの2つがありましたが、顧客はどちらを志向するのかということです。おそらく50対50になるのではないのかと言われましたが、オレシユア社が製造販売を開始して、体液ベースが最初に使われることになりました。

一部の企業は1,000万ユニットに到達できないのではということで、私たちは4社が生き残るのではと考えました。そして衝撃的なことに、多くの企業が長期間ビジネスを続けるのが簡単ではないという状況になりました。特にNPOを推して、非常に低い価格設定を要求します。一部の企業はそれを受け入れることがあると思いますが、それでは事業として持続しません。企業の中には、私たちにこうした研究をしてほしいと依頼してきた企業もありました。マーケットを維持しつつ、ビジネスを持続可能なカタチでしていきたいと言っていました。ですので、交渉する必要があります。投資家と企業の双方がハッピーになれるように交渉しなければいけません。少なくとも事業を継続するだけの価格設定にしなければいけません。同時に、患者さんの命を救わなければならないという矛盾に対応しないといけないからです。ありがとうございました。質問を受けたいと思います。

3. | 質疑応答及びディスカッション

司会（藤田） それでは、ご質問をお受けしたいと思えます。ご質問がある方は挙手をお願いいたします。

質問者 1 クリプトスポリジウム症の TPP (Target Product Profile: 目標製品プロファイル) が出たと思えますが、ほかの疾患でもあるのでしょうか。ほかにも疾患ごとに参照情報を作ったものがあるのでしょうか。WHO は薬剤ごとに TPP があると思えますが、どのように TPP の参照情報を参考にすると良いのでしょうか。参照情報を当たってみて勉強するのも手だと思えますが、そういった下調べをする上で、どれが優れているか教えていただけますでしょうか。

ユーディー それは何をを使うかによると思えます。WHO も優れたものをいくつか出していますし、当社（ハルテレス社）も出しています。企業の方は、公表されたものを見て、最低限の性能要件など、自社で作直すようです。それから市場でのセグメントに合わせて、競合他社の状況なども踏まえて、調べるようです。TPP を直接使っている会社もあると思えますが、状況によりけりだと思えます。例えば当社は、医薬品業界と組んで研究をしたことがありますので、製品のスペックから直接作ることもできると思えます。何かご関心の領域があるのでしょうか。

質問者 1 私たちは投資会社ですので、いろいろな TPP があると思えますし、それらを参考にしているのですが、いろいろな機関や組織から TPP が出されているので、検証されているものがあるのかに関心があります。私たちとしては、WHO のものを大いに参考にしていますが、ベストアンサーとして推奨されているのであれば、知りたいと思えました。

ユーディー やはりそれは何をしたいかによりけりだと思えます。

司会 はい、次の方どうぞ。

質問者 2 ビル＆メリンダ・ゲイツ財団に関してですが、営利団体とも協働していらっしゃるのでしょうか。

ユーディー NPO と一緒にやっていると、ROI (Return

On Investment : 投資利益率) に強い関心を持たれると思えます。目標価格に対する最小の開発コスト、市町村に届けるための供給価格、ビジネスモデルなど、さまざまな状況によって考えられると思えます。目標価格を満たすことが無理な場合もあると思えます。

まず、ビル＆メリンダ・ゲイツ財団が、診断機器に関して、企業に継続投資をする相談があります。求めるスペックを決めて、企業に投資するということです。クリプトスポリジウム症の TPP は、私たちがビル＆メリンダ・ゲイツ財団に出し、メーカーにこれを当てはめて作ってもらうことを提言したのです。製品価格の目標は、平均売価と生産量で計算します。今日は詳細にお伝えしませんでした。市場インセンティブの仕組みがあります。

HIV の診断機器は、市場参入後、数年間あり、移転価格は 2 ドルでした。ただ、ビル＆メリンダ・ゲイツ財団などが、その差分を払っていました。生産量が少なければ、ある時点で増量するまで差分を負担するという形です。それから移行期間を設けて、この手頃な価格、すなわち許容価格でいつまで供給するのかを見ていきます。十分な量が売れて、生産量が増えて来ないと、ビジネスとしてはうまくいかないということになります。ゲイツ財団、UNICEF などの購買組織や調達者が導入時の投資、もしくは資金供与をするということです。その時に TPP もやっておくと、参考になるということです。これでお答えになっていますでしょうか。

質問者 2 非営利の投資家、あるいはドナーが、とにかく救える人数を増やすために、一番安く開発をして欲しいというのが希望なのですが、その点はいかがでしょう。

ユーディー 確かにそういう話は出てくるわけですが、参考までに申し上げますと、会社側で価格を下げる工夫ができると思えます。例えば製造工程を想定して、相当早い段階から製造設備に投資しておくなど、価格低減の実現にはいろいろな策があると思えます。NGO から会社に対するプレッシャーが相当ありますが、これ以上は下がないという価格はあるわけですが、折り合わないなら助成金などで充当するしかないと思えます。そういう状況もあり得ると思えます。

質問者 3 「失敗企業」についてですが、一旦失敗すると、一般的にはその事業には戻って来ないのでしょうか。そ

れとも教訓を得て存続するのでしょうか。

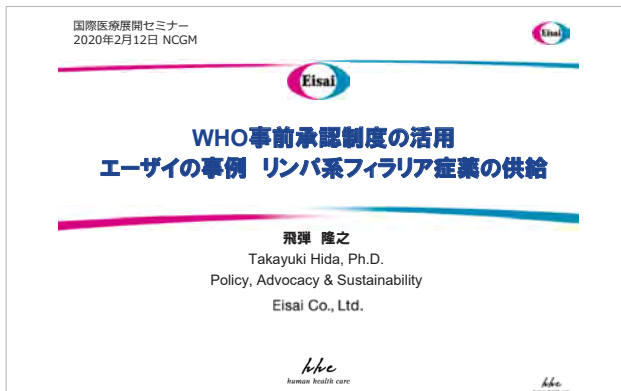
ユーザー 良い質問ですね。「ゾンビ企業」は、大体消えるとお話しました。7社のうち5社は廃業するのですが、業種転換する企業が2社います。他の事業、あるいは研究開発や、委託研究の方向に行ったという会社もあります。まれに新事業を見つける会社もあります。資金面ではなく、事業から撤退しかないということが多いと思います。多くは撤退しています。技術の売却もあると思います。それで得た収入で他の事業をすることはありますが、多くの場合は、事業から撤退します。

司会 それでは、質疑応答を終わります。ありがとうございました。

4-1.

日本企業による WHO 事前認証をめぐる
経験と今後の課題：
エーザイ株式会社

エーザイ株式会社 飛弾 隆之



飛弾 皆さん、こんにちは。エーザイ株式会社の飛弾と申します。よろしくお願いたします。今日はこのような機会をいただきましてありがとうございます。今日、ご説明することは、先ほどもカルメン・アメリ

アさんからSDGsの話がありましたが、製薬企業としてこれから私たちがやらなくてはならないことに対して1つの道を示しているものだと思っております。SDGsで2030年までに達成しなければならないゴールの中に、私たちにとってメインの「目標3：すべての人に健康と福祉を」があります。エイズ、結核、マラリア、その他の感染症の蔓延を2030年までに食い止めるということです。私たちとしてはさらに重い課題をもらっていると思うのですが、「すべての人が安全で効果的な医薬品とワクチンを利用可能にする。特に手頃な価格での医薬品の提供がSDGsの達成には不可欠」と謳われていますので、どうやってこれに応えていくか、世界中の誰も置き去りにしないということをどうやってめざすのかが、私たちに問われていると思います。

WHO PQ list

FPP (finished pharmaceutical products) for NTDs

WHO Reference Number	International nonproprietary name (INN)	Therapeutic Area	Applicant	Dosage form & strength	Date of prequalification
EMA Art 58 H-W-002320	Fexinidazole	Neglected Tropical Diseases (NTD)	Sanofi-aventis groupe, 54 rue de la Boétie, Paris, 75008, France	Tablet 600mg	
NT001 (a)	Diethylcarbamazine (citrate)	Neglected Tropical Diseases (NTD)	Sanofi, 82, avenue Raspail, 94250 - Gentilly, France	Tablet 100mg	06 Sep 2016
NT002	Diethylcarbamazine (citrate)	Neglected Tropical Diseases (NTD)	Eisai Co Ltd, 4-6-10 Koishikawa, Bunkyo-Ku, Tokyo, 112-8088, Japan	Tablet 100mg	20 Aug 2013
NT003	Praziquantel	Neglected Tropical Diseases (NTD)	Cipla Ltd, Cipla House, Peninsula Business Park, Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel, Mumbai, Maharashtra, 400 013, India	Tablet 600mg	16 Dec 2015
NT004	Praziquantel	Neglected Tropical Diseases (NTD)	Macleods Pharmaceuticals Ltd, 304 Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (East), Mumbai, 400 059, India	Tablet, Film-coated 600mg	05 Sep 2017
NT006	Mebendazole	Neglected Tropical Diseases (NTD)	Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, 2340, Belgium	Tablets, Chewable 500mg	05 Apr 2019

Reference: WHO Essential Medicines and Health Products: Prequalification of medicines as of Feb.8th, 2020

https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines?label=&field_medicine_applicant=&field_medicine_fpp_site_value=&search_api_aggregation_1=&field_medicine_pq_date%5Bdate%5D=&field_medicine_pq_date_1%5Bdate%5D=&field_therapeutic_area=22&field_medicine_status=&field_basis_of_listing=All

このセッションは、私が所属する日本製薬工業協会のグローバルヘルス部会、NTD グループで話をいたしました。今日の3人のプレゼンターを考えさせていただきました。まず私から日本の企業としてPQをとった経験について話をさせていただきます。次に武田薬品工業の杉山さんに、サブサハラアフリカにどうやって医薬品を届けるかということに携わられていますので、PQや薬事承認関連のことをお話させていただきます。最後に、NPOで研究開発に携わられているDNDiの工月さんから、サノフィ社と開発したアフリカ睡眠病の薬であるフェキシニダゾールの承認についてお話をさせていただきます。

本日の話題

- 医薬品アクセス
- 顧みられない熱帯病
- リンパ系フィラリア症制圧プログラム
- DEC錠の無償提供にあたってのPQ制度活用
- エーザイVizag工場でのPQ Inspection

医薬品アクセス (ATM: Access To Medicines)

「医薬品アクセスとは、必要な医薬品や医療サービスを必要としている人々に届けること」



私は、医薬品アクセスという話と、顧みられない熱帯病 (NTD)、リンパ系フィラリア症制圧プログラム、そしてエーザイがWHOに無償提供しているDEC錠を実際に提供するにあたってどのようにPQを使ったかと、インドの工場でどのような査察が行われていたかについて、ご紹介したいと思います。

最初にエーザイの説明をさせていただきます。弊社は1941年に設立しまして、日本の製薬企業としては若い方だと思います。広告などでご存知だと思いますが「ヒューマン・ヘルスケア (hhc)」という理念を大切にしております。患者様を第一に、ベネフィット向上を考えましょうということで、年に1%のビジネス時間を患者様やご家族と過ごすことを大切にしております。売り上げとしては昨年度6500億円弱です。大きな製薬会社の10分の

1の規模ですが、医薬品アクセスをどうやって実現していくかを日々考えております。

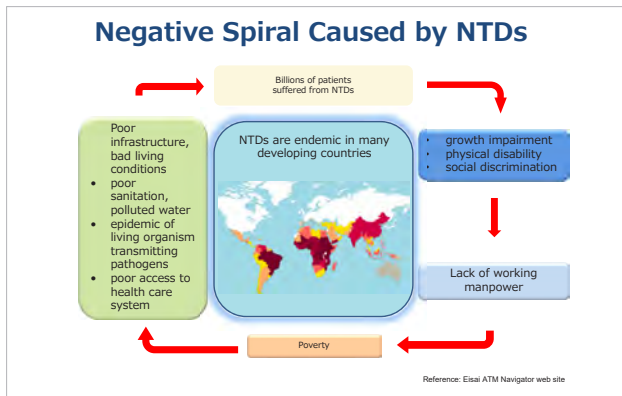
エーザイのホームページに「エーザイ ATM ナビゲーター」というページを作ったのですが、ここで医薬品アクセスを定義しています。「必要な医薬品やサービスを必要としている方に届ける」ために私たちは3つの戦略を使って薬を届けようとしています。1つは、これからお話しするリンパ系フィラリア症の制圧活動に貢献することです。2つ目は、顧みられない熱帯病や、結核・マラリア等の研究開発を進めていくことです。それから3つ目として、Access to Marketと言っていますが、すでに発売している製品をその国の事情や、患者様の収入に応じて、価格をフレキシブルに扱っていくことで医薬品アクセスを改善しようと考えています。

NTDs proliferate in areas where large numbers of people do not have access to adequate health care, clean water, sanitation, housing, education and information.



Source: Why neglected tropical diseases matter in reducing poverty, Working Paper 03, Uniting to Combat NTDs
http://unitingtocombatntds.org/sites/default/files/resource_file/Why%20neglected%20tropical%20diseases%20matter%20in%20reducing%20poverty.pdf

ここからはNTD (Neglected Tropical Diseases: 顧みられない熱帯病) の話をします。NTDという言葉が少しずつ広まっていますが、実際のイメージを持っていただきたいと思います。医療サービスにアクセスできない、お医者さんも病院も近くにないという状況はよく分かると思うのですが、それだけではなく、綺麗な水が手に入らない、衛生状態が良くない、家が簡素で、教育も受けられない、疾患に関する情報も全くない、そのようなところで蔓延している病気をどうやって克服していくかが、今問われている課題です。



不衛生な状況で疾患がどんどん蔓延していきます。そうすると患者さんは運動機能が低下する疾患だと労働ができません。そうして貧困状態が続くという負のスパイラルとなります。それに対して、医薬品で疾患をコントロールすることで、少なくとも次世代に病気を持ち越さないことになり、生産力が向上して、貧困から少しずつ脱却し、正のスパイラルに変えていくことができます。それが医薬品の役割だと考えております。

WHOが定めた2020年までに制圧すべき10の顧みられない熱帯病 (NTDs) の世界患者数

病名	世界の患者数	リスクのある人数
失明に至るトラコーマ	8千4百万人	約6億人
ハンセン病	40万人	—
アフリカ睡眠病	30万人	6千万人
ギニア虫感染症	1万人	—
リンパ系フィラリア症	1億2千万人	約13億人
シャーガス病	8-9百万人	2千5百万人
リーシュマニア症	1千2百万人	3億5千万人
河川盲目症	3千7百万人	9千万人
住血吸虫症	2億7百万人	約8億人
土壌伝播寄生虫症 (蛔虫症、鞭虫症、鉤虫症の総称)	約8億人 (蛔虫症として)	約42億人 (蛔虫症として)

出典: Hotezら. NEJM 357: 1010-1027, 2007.

WHOが定める他10のNTDs

ブルースリ潰瘍
デング熱
恙虫症
狂犬病
包虫症
食物媒介吸虫類感染症
風土性トレポネマ症
菌腫
疥癬
毒蛇咬傷
三大感染症
病名
HIV/AIDS
マラリア
結核

なぜ今まで「顧みられない」と呼ばれていたかという、新薬を開発できるのは限られた先進国ですが、それらの国にはこの病気がなかったり、製薬企業にインセンティブがなかったりしたことが原因だと考えられます。少し古いデータですが、1975年から2004年までに1600弱の新薬が出てきたのですが、NTD、マラリア、結核に対するものは1%に過ぎず、ずっと無視されてきた状態です。NTDという言葉は2005年にWHOで定義されました。本日、この場にいらっしやっている一盛先生（現長崎大学特任教授）がWHOの専門官として働かれていた時に取り上げました。そして2007年時点で17個のNTDが定義されました。このうち治療薬や治療法があるのは10個ですが、それらは2020年までに制圧しようと進められてきました。

Free Drug Donation Programs for NTDs by Pharmaceutical Companies

Company	Drug	Disease	First donation
Bayer	Suramin	HAT	2002
	Nifurtimox	HAT	2009
Eisai	Diethylcarbamazine	Chagas	2004
		LF	2013
Gilead	Amphotericin B	Leishmaniasis	2012
GlaxoSmithKline	Albendazole	LF	1999
		STH	2011
Johnson & Johnson	Mebendazole	STH	2007
		LF	1987
Merck & Co., Inc.	Ivermectin	Onchocerciasis	1987
	Nobivac Rabies	Rabies	2006
Merck KGaA	Praziquantel	SCH	2008
		FBT	2006
Novartis	Multidrug	Leprosy	2000
		Tracoma	1998
Pfizer	Azithromycin	Tracoma	1998
		HAT	2001
Sanofi	Eflornithine, Pentamidine, Melarsoprol	HAT	2001

Disease, FBT, Foodborne trematodiasis, HAT, Human African Trypanosomiasis, LF, Lymphatic Filariasis, SCH, Schistosomiasis, STH, Soil-transmitted helminthiasis.

Source: ATM Index 2016 report

リンパ系フィラリア症、シャーガス病、リーシュマニア症など、今も研究開発をしているものですが、少なくとも2020年までにelimination（制圧）しようと決められたのは10個のNTDです。エーザイを含む10社が無償で薬の提供をしています。皆さんご存知の通り、大村先生が見つめられたイベルメクチンを現MSDが1987年にDonation Programを始められたのがきっかけになっています。

顧みられない熱帯病制圧のための連携

2012年1月30日 顧みられない熱帯病 (NTDs) 制圧のための国際的な官民パートナーシップを構築 (ロンドン宣言)

▶ 参画団体:
ビル・メリンダ・ゲイツ財団、世界保健機関 (WHO)、世界銀行、米国および英国政府、疾患蔓延国政府、慈善団体、製薬13社、診断薬1社



「ロンドン宣言」発表の様子
(左端: WHO事務局長マーガレット・チャン氏、中央: ビル・メリンダ・ゲイツ財団ビル・ゲイツ氏、右端: エーザイCEO内藤博夫)

▶ 進捗状況:
・2012年~2019年、約120億人分の治療薬を無償提供 (Uniting to Combat NTDs HP)
・2017年ギネス世界記録に認定
・2017, 169, 292 錠 (10社合計)
・24時間以内に医薬品を寄付した最多数
「顧みられない熱帯病」の撲滅を目指して*
*ギネス世界記録ウェブページ (日本語版) 2017年5月1日



2012年1月30日には、ロンドン宣言が出ました。ビル・ゲイツさんが呼びかけて、WHO事務局長マーガレット・チャンさんを含め、世界の製薬企業、米国や英国の政府、蔓延国の政府と一緒に、2020年までに制圧を達成させようとパートナーシップを締結しました。そこから8年経ちますが、2018年末までに120億人分の治療薬が無償で提供されているという実績を持ち、私たちの精神を称えてくれてギネスの世界記録にも認定されています。

リンパ系フィラリア症



＜ミクロフィラリアの顕微鏡写真＞ CDC



＜腫脹を訴える、水腫の病者＞ CDC

- 蚊が媒介して、寄生虫(ミクロフィラリア)を感染した人から他人へ感染を広げる病
- リンパ系機能障害、四肢(リンパ浮腫)や男性性器の肥大(陰嚢水腫)を発症、別名象皮症
- 東南アジア・アフリカ中心に熱帯・亜熱帯の73カ国で1億2千万人が感染(2007年)
- 衛生状態の悪い貧困地域に多く、貧困から抜けられない悪循環の原因ともなっている。

※参考情報: Eisai ATM Navigator <http://atm.eisai.co.jp/index.html>

リンパ系フィラリア症は、血中のミクロフィラリアが体内のリンパ節やリンパ管などのリンパ系で大きくなって、四肢の腫れ、男性器の肥大などを発症します。このミクロフィラリアが蚊を媒介してヒトからヒトに感染し、リンパ系フィラリア症が蔓延している村では病気の蔓延が続くという状況です。2007年時点で、73カ国で1億2000万人が感染し、また、リスクがある人はその10倍以上と言われていて、早急な対策が望まれていました。先ほども言いましたように、貧困から抜けられず、このような足の状態で働けず、外に出ると差別を受ける対象になるなど、社会的にも重い病気だと考えられます。実はこの病気は日本にもありました。平安時代から記録があり、西郷隆盛さんもこの病気にかかっていた、陰嚢水腫という男性器の肥大により馬に乗れなかったという記録があります。日本政府の取り組みによって1970年代にリンパ系フィラリア症を制圧したという実績があります。

世界保健機関(WHO)のリンパ系フィラリア症制圧活動に対して治療薬を無償提供

- エーザイは、2010年11月18日、世界保健機関(以下、「WHO」と)リンパ系フィラリア症治療薬DEC錠(ジエチルカルバマジン)錠2億錠の無償提供に関する共同声明文に調印
- 日本の製薬企業として初の途上国における「顧みられない熱帯病」制圧に向けたWHOとの産官パートナーシップを確立
- きっかけは、WHOからエーザイへの直接の提供打診、製薬会社がWHOへ寄贈する医薬品をゼロから開発する初めての事例
- WHO-PQを2013年8月20日に取得




マーガレット・チャンWHO事務局長(左)とエーザイの内藤社長(右)の共同声明文への調印式 November 18, 2010


Eisai-produced DEC tablet and bottle

なぜ私たちがリンパ系フィラリア症の治療薬を無償で提供するようになったかを紹介させてください。弊社CEOの内藤が、世界の製薬業界団体IFPMAのトップだったことがあります。2009年から2010年です。その時に彼がジュネーブによく出張していて、マーガレット・チャンさんなどWHOの幹部と会っていました。普段は製薬団体に対しての意見が多かったそうですが、一度、NTD

の制圧活動を開始するにあたり薬が供給できていない薬があり供給して欲しいという話がありました。それがリンパ系フィラリア症に対するDEC錠でした。内藤が会社に持ち帰り、どうしようかと話し合いました。その結果「Donationのために世界中から薬を買うよりは、自分たちで高品質な薬を作って世界に供給しよう。それが製薬企業としてやるべきことなのではないか」と決めまして、2010年11月にWHOのマーガレット・チャンさんと、2020年の制圧期限までに22億錠を無償で提供するという共同声明に調印しました。

リンパ系フィラリア症(LF)治療薬DEC錠の蔓延国への供給

DEC供給実績: 28カ国へ19.4億錠 2020年1月現在
 ロンドン宣言以降16カ国でLF制圧を達成(カンボジア、クック諸島、マーシャル諸島、ニウエ、トンガ、バヌアツ、パラオ、パトナム、ウォリス・フツナ、キリバス、モリタピア、スリランカ、タイ、トーゴ、エリトリア、イエメン)

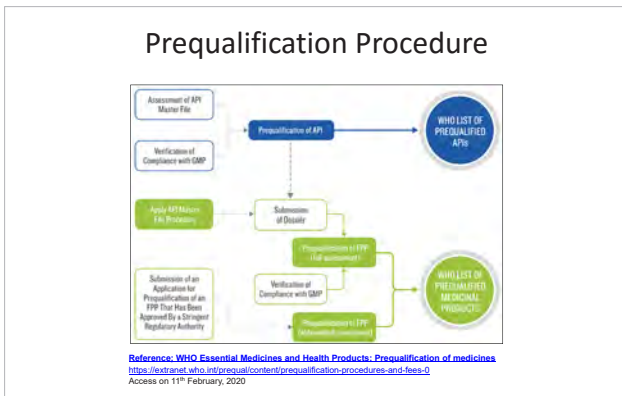


2020年までのDEC錠供給予定国MAP

- WHO 東地中海地域: ①アフガニスタン ②アルジェリア ③アンゴラ ④ボツワナ ⑤ブルキナファソ ⑥ブルンジ ⑦カンボジア ⑧中央アフリカ共和国 ⑨コンゴ民主共和国 ⑩コンゴ共和国 ⑪コートジボワール ⑫エジプト ⑬エルサルバドル ⑭赤道ギニア ⑮赤道ギニアビサウ ⑯ガブーン ⑰ガナ ⑱ギニア ⑲ギニアビサウ ⑳シエラレオネ ㉑ソマリア ㉒スーダン ㉓タンザニア ㉔トーゴ ㉕ウガンダ ㉖イエメン ㉗ザンビア ㉘ジンバブエ ㉙カメルーン ㉚カボベルデ ㉛ケニア ㉜ラオス ㉝レソト ㉞リビア ㉟ルワンダ ㊱モリタピア ㊲モザンビーク ㊳ナイジェリア ㊴パナマ ㊵パプアニューギニア ㊶ペルー ㊷フィリピン ㊸スリランカ ㊹タイ ㊺タンザニア ㊻ウガンダ ㊼ザンビア ㊽ジンバブエ
- WHO アフリカ地域: ①ボツワナ ②ブルキナファソ ③ブルンジ ④カンボジア ⑤中央アフリカ共和国 ⑥コンゴ民主共和国 ⑦コンゴ共和国 ⑧コートジボワール ⑨赤道ギニア ⑩赤道ギニアビサウ ⑪ガブーン ⑫ガナ ⑬ギニア ⑭ギニアビサウ ⑮シエラレオネ ⑯ソマリア ⑰スーダン ⑱タンザニア ⑲トーゴ ⑳ウガンダ ㉑イエメン ㉒ザンビア ㉓ジンバブエ ㉔カメルーン ㉕カボベルデ ㉖ケニア ㉗ラオス ㉘レソト ㉙リビア ㉚ルワンダ ㉛モリタピア ㉜モザンビーク ㉝ナイジェリア ㉞パナマ ㉟パプアニューギニア ㊱ペルー ㊲フィリピン ㊳スリランカ ㊴タイ ㊵タンザニア ㊶ウガンダ ㊷ザンビア ㊸ジンバブエ
- WHO 東南アジア地域: ①アフガニスタン ②アルジェリア ③アンゴラ ④ボツワナ ⑤ブルキナファソ ⑥ブルンジ ⑦カンボジア ⑧中央アフリカ共和国 ⑨コンゴ民主共和国 ⑩コンゴ共和国 ⑪コートジボワール ⑫エジプト ⑬エルサルバドル ⑭赤道ギニア ⑮赤道ギニアビサウ ⑯ガブーン ⑰ガナ ⑱ギニア ⑲ギニアビサウ ⑳シエラレオネ ㉑ソマリア ㉒スーダン ㉓タンザニア ㉔トーゴ ㉕ウガンダ ㉖イエメン ㉗ザンビア ㉘ジンバブエ ㉙カメルーン ㉚カボベルデ ㉛ケニア ㉜ラオス ㉝レソト ㉞リビア ㉟ルワンダ ㊱モリタピア ㊲モザンビーク ㊳ナイジェリア ㊴パナマ ㊵パプアニューギニア ㊶ペルー ㊷フィリピン ㊸スリランカ ㊹タイ ㊺タンザニア ㊻ウガンダ ㊼ザンビア ㊽ジンバブエ
- WHO アメリカ地域: ㉑ソマリア ㉒スーダン ㉓タンザニア ㉔トーゴ ㉕ウガンダ ㉖イエメン ㉗ザンビア ㉘ジンバブエ ㉙カメルーン ㉚カボベルデ ㉛ケニア ㉜ラオス ㉝レソト ㉞リビア ㉟ルワンダ ㊱モリタピア ㊲モザンビーク ㊳ナイジェリア ㊴パナマ ㊵パプアニューギニア ㊶ペルー ㊷フィリピン ㊸スリランカ ㊹タイ ㊺タンザニア ㊻ウガンダ ㊼ザンビア ㊽ジンバブエ

➢ WHOが主導する Global Programme to Eliminate LF で行われるLF蔓延地域での集団投薬のためのアルベンダゾール(GSK)、イベルメクチン(MSD)、DEC錠(エーザイ)が無償提供されている

日本としてNTDに参加するのは初めてのことでした。また、先ほどの10社のうち9社の製品はすでにマーケットに出ていましたので、ゼロから開発する薬としても初めてでした。2010年11月から開発を始めて、WHOのPQ制度を使って2013年8月に承認を取得したという経験があります。それから6年半経ち、28カ国に19.4億錠が届いています。リンパ系フィラリア症というのは、大村先生が見つけたMSDのイベルメクチン、GSKのアルベンダゾール、エーザイのDEC錠の3つのうち、2つ以上を使って制圧することが決まっております、73の対象国のうち28カ国にDEC錠を供給しております。これだけの国に一気に薬を届けるのは非常に大変なのですが、PQ制度を使えば各国に受け入れていただける、そういう制度でもあります。



こちらのスライドは、Prequalification Procedure について WHO の PQ のウェブサイトに乗っているものです。大きくいうと、上の EPI という原薬の話と、下の最終製品 (Finished pharmaceutical products、FPP) に対する登録という2つのトラックを示しています。FPP については、Stringent regulatory authority (SRA) を持っているプロダクトに関しては簡略評価で登録されるという道と、フルアセスメントを受けてリストに載るという2つの道があって、エーザイの場合はフルアセスメント評価の経験をしました。



詳しくは、2017年5月に行われた首相官邸主導の第4回の官民連携会議で、プロジェクトを率いていた水野が話しています。ウェブに資料が載っていますので、必要であれば参照していただければと思います。

WHO PQ認証の概要
2017年5月11日 第4回 開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議 エーザイ 水野 薫

- 2001年から開始されたWHOの医薬品事前認定プログラム (PQP: Prequalification Programme)
- PQ認証済の医薬品: Prequalified Medicinal Products
- 企業・国際調達機関の供給する医薬品が品質、安全性、有効性の許容基準を満たすものであることを確認する支援プログラムとして実施。
- WHOのPQ本部:デンマークのコペンハーゲン
- UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: 国連合同エイズ計画), UNICEF, UNFPA (United Nations Population Fund: 国際連合人口基金)、世界銀行などが資金サポート、ミッションは good quality medicine for everyone
- PQ認証の対象は、医薬品・ワクチン(FPP)だけでなく、原薬(API, 医薬品有効成分)や分析機関も含まれる。

FPP: Finished Pharmaceutical Product API: Active Pharmaceutical Ingredient

WHO PQ認証取得の過程
FPP(Finished Pharmaceutical Product)
2017年5月11日 第4回 開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議 エーザイ 水野 薫

- 申請プロセス: まず企業 (団体) からExpression of Interest (EOI)を提出。WHOはPQ認証の申請許可を意味するInvitationを発行する (スクリーニング)。その後、製薬企業がCTD(Common Technical Document)レベルを満たすFPPの申請書類(Dossier)をPQ部に提出して、審査、承認事項を満たせばPQ認証される。併せてAPIの審査要件、GMP要件を満たす必要がある。

対象医薬品がICH4国(インド)で薬事承認申請中の場合
EOI → API PQ/ API Master File → Verification of Compliance with GMP → Prequalification of FPP (Full Assessment) → WHO List of Prequalified Medical Products

対象医薬品がICH4国(インド)で薬事承認済みの場合
EOI → Submission of an Application for PQ of an FPP approved by a SRA → Prequalification of FPP (Abbreviated Assessment) → WHO List of Prequalified Medical Products

SRA: Stringent Regulatory Authority
WHO SRA guideline/Technical Report Series, No. 206, 2014, Annex 5) で規定された2017年5月11日現在、インド、タイ、ベトナム、フィリピン、ブルンジ

WHO PQ認証取得の過程 (続き)
2017年5月11日 第4回 開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議 エーザイ 水野 薫

- 基本は、WHOのH PのPQ情報・TRS(Technical Report Series)などのガイドラインに則ること。
- Dossier: ICH M4基準に準拠し、モジュール1-5をそろえて提出。
Module 1. Administrative and prescribing information... Labeling, PIL
Module 2. Overview and summary of modules 3 to 5
Module 3. Quality (pharmaceutical documentation)... CMC, stability study
Module 4. Safety (toxicology studies)
Module 5. Efficacy (clinical studies)... BE(Bioequivalence) study
- PQ申請時、WHOによる工場への査察がある。FDA、EMAから派遣される査察官が来て、それらの規制当局と同じGMPレベルのWHO GMPを満たしているかの査察。(エーザイのインド バイザグ工場のように既にFDAの査察を受けていても、WHO査察は別途、実施される。)
- 審査期間は平均で18ヶ月であるが、エーザイは10ヶ月という短期間で取得。一方、Dossierを提出して30ヶ月かかる事例もある。審査状況がPQ HPで閲覧可能。

PIL: Patient Information Leaflet CMC: Chemistry, Manufacturing and Control GMP: Good Manufacturing practice

PQ 認証取得の過程です。PQの本部はジュネーブではなく、デンマークのコペンハーゲンにあります。コペンハーゲンとジュネーブで協力しながら働いています。10年くらい前の話を元にしてしますので、PQ 制度は今の状況と少し違うところがあるかも知れませんが、大きなところは変わっていないと信じています。

エーザイにおけるDECプロジェクトの進捗事例
2017年5月11日 第4回 開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議 エーザイ 水野 薫

- 2010年11月: インド バイザグにおいて開発開始
- 2011年 3月: 社内プロジェクトチームの発足
- 2012年 4月: イギリスにおいて生物学的同等性試験の実施
- 2012年 9月: インドにおいてプロセス/リデーションの実施
- 2012年10月: WHOへPQ認証審査のための申請書提出
- 2013年 1月: WHOによるバイザグ工場のGMP査察
- 2013年 8月: PQ認証を取得
- 2013年10月: 錠剤出荷を開始

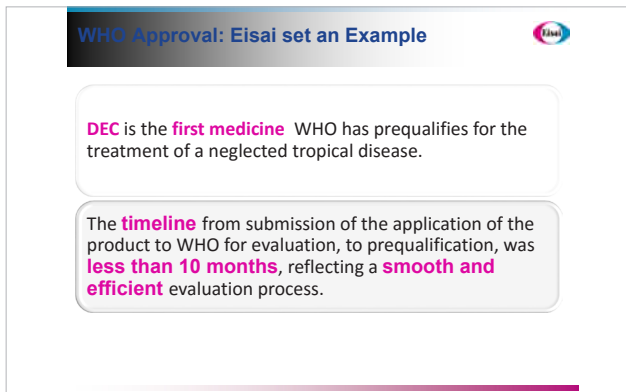
✓ NTD治療薬として、PQ認証を取得した世界初の事例
✓ 完成度の高いDossier作成、スムーズで効率的な申請プロセス対応、高いGMPレベルにより、申請から10ヶ月という短期間でPQ認証を取得 (平均は18ヶ月)

こちらがエーザイのプロジェクトの進捗状況です。2010年11月にプロジェクトが発足しまして、インドのバイザグ工場で作ることを決め、プロトタイプが開発が始まりました。正式には2011年3月に社内プロジェクトが発足しました。東京とヨーロッパのregulatory チームとインドの工場との共同プロジェクトチームができて、開発を進めました。WHOからは生物学的同等性試験を求められました。この試験が必要

かどうかの議論はあったのですが、DEC錠は古い薬なので最終的には必要という合意をし、急ぎよ試験を行いました。2012年9月にプロセスバリデーションを実施し、WHOへ承認審査の申請書を10月に提出しました。2013年1月にバイザッグ工場ではGMPの査察がありまして、8月にPQ認証を取得し、10月に出荷を開始したというスピード感です。PQの中にNTDというカテゴリーは存在していなかったのですが、一盛先生の助けもあってカテゴリーができて、そこに最初に私たちが申請をしてPQの評価を受けたという経緯があります。



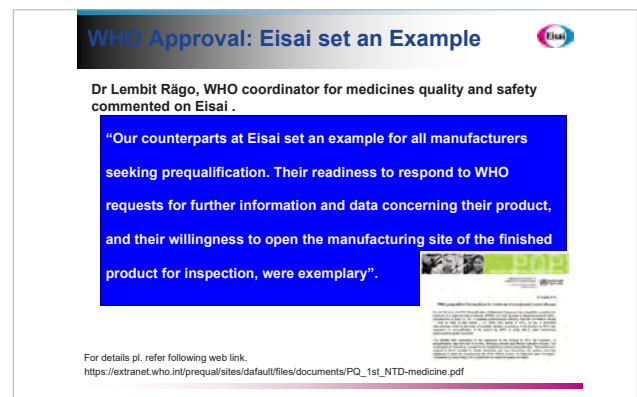
次に査察を受けたバイザッグ工場からの資料を基に振り返ります。先ほどから出ていますように、まず会社としてこの薬をPQに登録したいという興味を、EOI (Expression of Interest) という書類を提出して示し、その審査が終わったところで「次に進んでください」という案内 (Invitation) をもらいました。それから実際のプロセスが始まりました。私たちは dossier (書類) をWHOに提出し、その評価を受けるとともに査察を受けて、必要事項に回答し、その評価もいただいたところで最終的な登録となります。必要に応じて薬のサンプルを提供することもあります。



インドのビジャカパトナムという私たちの工場の拠点があります。中東部の港町でそれほど大きな街ではありません。そこにエーザイの中でも新しい工場があります。

近代的で最新技術が使われています。

私たちのDEC錠はWHOのPQとしてはNTDの最初の薬ですが、申請してから10カ月以内にPQ承認をいただきました。とてもスムーズで効果的に進んだと思います。査察は、2013年1月21日から始まり、10日後にレポートを頂戴しました。エーザイからも回答を翌週に提出し、その翌週にWHOから査察部分に対する承認をいただきました。4週間くらいでGMP承認がいただけたということです。何を査察されたかということ、大きくは Manufacturing Systems、Quality Systems & Compliance、Utility Systems、Ware Housing Systems などで、特に品質管理やSOPが整っているかというところをしっかりと見られたと聞いております。



最終的に2013年8月に、PQ承認のプレスリリースがWHOから出されました。その中で、エーザイのクオリティが高く、通常は18カ月くらいかかるところを10カ月ほどで承認プロセスが終わったということで、他の企業も参考にしてくださいというコメントをいただいております。このことをインド工場の同僚も非常に誇りに思っています。

その後も細かい変更はその都度行っております。実際には大きな申請をするわけではなく、1年に1度レポートのようなものを出してアップデートしています。1回に作るバッチサイズを100万錠から200万錠にする、ボトルのラベルを変える、最初2年間で登録した有効期限をその後1年ごとに出てくる安定性データに応じて5年間にまで延長するなどしています。年1度のレポートは、基本的に指摘がなければ承認されたということで変更しています。

最後にこの薬がどのように使われているかをお話しします。この薬は、病気になっている人だけに飲んでいただくのではなく、蔓延地域の全員からマイクロフィリアをなくすというコンセプトで薬を投与します。予防的な投与を住民全員が受けるため、1年に1回、5年にわたって飲んでいただかなくてはなりません。私たちが薬を製

造しているインドにおいては、2004年にどの地域で蔓延しているかをインド政府は同定していましたが、14年経っても、「100カ所ではクリアしたが、残り150カ所ではまだ続いている」というレポートが出されています。それぐらい大変なプログラムです。薬を届けるためには、先進国では出荷すれば終わりなのですが、先ほど見ていただいたNTDが蔓延している地域には、卸も病院もないので、WHOがグローバルにリードをして、各国政府が現地のNGOと協力して薬を現地まで運んだり、現地のヘルスワーカーのトレーニングをしたりして、薬を飲んでもらえるようにするというハードルがあります。一盛先生もWHOの専門官として現地に飛んで、実際に飲み方を教えることから始めなくてはなりません。子供たちにも飲んでもらいます。

インドネシアでは、初めてこの病気の全国的な制圧活動を始める時に、保健大臣がリンパ系フィラリア症制圧の開始宣言をしたベルカガというイベントで、保健省の職員が手の洗い方や習慣を変えましょうと教えたり、舌を出してもらって薬を飲んだという確認をしたりしました。ミャンマーでは、お医者さんと看護師さんが1軒ずつ家を回って、疾患の説明をし、薬を飲んだかどうか確認します。このような地道なことが必要で、2020年になってもまだ終わっていません。16カ国では制圧が終わり、7カ国では様子を見ています。しかし、まだ50カ国ほどでは、MDA（集団投薬）を続けなくてはいけないので、私たちがこれからもこの仕事を続けます。

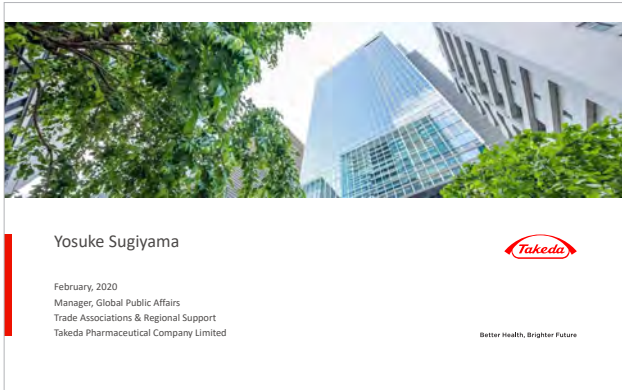
最後になりますが、WHOの審査官がバイザッグ工場に来た時に記念植樹をしました。その後、順調に育っています。制圧活動は2020年に終わるはずでしたが終わっていません。この樹がそれほど大きくならないうちに実りある結果が出てくることを祈っております。私たちのインドの工場の社員は、近くのヤラダ村というところでリンパ系フィラリア症の制圧活動をやっておりまして、村民に受け入れられている様子です。私が訪問した時も歓迎されました。薬を届けるだけでなく、現場でどれだけ薬を服用していただけるか、その必要性を感じただけのかが大切ですので、製薬企業だけでは制圧活動ができないということを学んでおります。

ご清聴ありがとうございました。

4-2.

日本企業による WHO 事前認証をめぐる 経験と今後の課題： 武田薬品工業株式会社

武田薬品工業株式会社 杉山 洋介

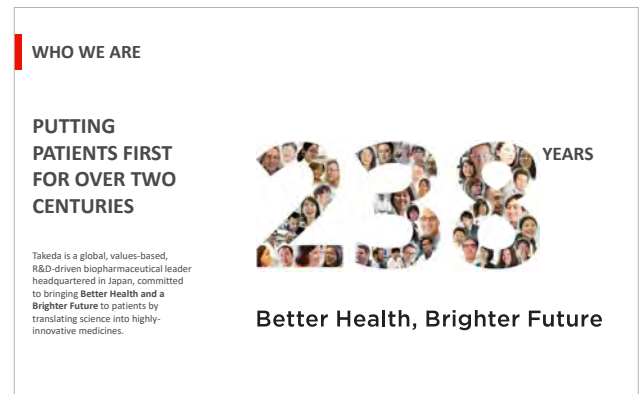
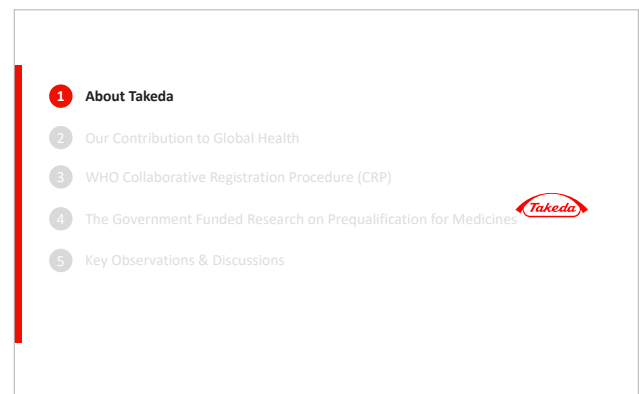


杉山 武田薬品でグローバルヘルス関連の Public Affairs を担当しております、杉山と申します。今日は貴重なチャンスをお預かりして誠にありがとうございます。まずは NCGM のスタッフの先生方にこの場をお借りして、改めてお礼を申し上げます。



こちらが本日お話をさせていただく議題でございます。まず、弊社の事業概要、続いてグローバルヘルス関連の活動についてご紹介差し上げたく存じます。その上で、新薬をいち早く低中所得国の患者様にお届けするために WHO の事前認証制度、並びに Collaborative Registration Procedure (CRP) を今後どのように活用できるか、弊社の検討状況を僭越ではございますが何点か問題提起をさせていただきたく存じます。その上で4点目のアジェンダは、今年度弊社が厚生労働省から補助金をいただいて進めております事前認証制度、並びに CRP

の活用の効果に関する経過を情報共有のために皆様にご紹介させていただきます。最後に、5点目として、これら4つのお話を踏まえ、現段階の調査経過に基づき、何点か会場の皆様に問題提起をさせていただきたいと考えております。



弊社についてご紹介いたします。武田薬品は 238 年前に設立されました。アメリカ合衆国とほぼ同い年とご紹介させていただいております。日本発の研究開発型製薬企業として、“Better Health, Brighter Future” をタグラインに、革新的な新薬を世界中の皆様にお届けすることをミッションとして取り組んでおります。

VALUES

TAKEDA-ISM

TAKEDA-ISM & OUR PRIORITIES

Established by our founding spirit and integral to every part of our business, Takeda-ism and our priorities guide us in our efforts to achieve our Vision.

[LEARN MORE ABOUT OUR CORPORATE PHILOSOPHY ON TAKEDA.COM](#)

TAKEDA-ISM

誠実 (Integrity) 公正 (Fairness) 正直 (Honesty) 不屈 (Perseverance)

OUR PRIORITIES

We make decisions and take actions by focusing on the following priorities in this order:

- Putting the patient at the center
- Building trust with society
- Reinforcing our reputation
- Developing the business

弊社が掲げておりますバリューです。武田イズムとして、「誠実・公正・正直・不屈」の4つの柱があります。また、スライド下段に記載の通り、「患者様」「信頼」「レピュテーション」「ビジネス」という4つの順位に基づいて取り組んでおります。

FOUNDATION 1781
Chobei Takeda sets up his business in Osaka

PRODUCTION 1895
Pharmaceutical manufacturing begins in Takeda's factory

TAKEDA GARDEN 1933
For Medicinal Plant Conservation opens

1871 INTERNATIONAL TRADE
Takeda pioneers in the importation of western medicines

1914 PROPRIETARY RESEARCH
activities begin

1940 "NORI" PRINCIPLES
which underpin Takeda-ism, are established

PANVITAN* 1950
Japan's first multivitamin product is launched

SHOSHISHA FOUNDATION 1960
is established to support talented students who will contribute to society

TAKEDA SCIENCE FOUNDATION 1963
is established to encourage promising research and science technology

1954 ALINAMIN*
a Vitamin B₆ derivative, is launched

1962
Takeda enters markets **OUTSIDE JAPAN**

1980s-1990s
EXPANSION OF INTERNATIONAL BUSINESS accelerates with the launch of leuprorelin, lansoprazole, candesartan, pioglitazone

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS 2008
is acquired by Takeda, enhancing innovation in oncology

TAKEDA INITIATIVE 2010
is formed to support the development of healthcare professionals in Africa

TAKEDA AND CIRA 2015
unite in T-CIRA to advance the future of regenerative medicine

2009
Takeda joins the **UNITED NATIONS GLOBAL COMPACT** and in 2011 its LEAD program

2011 NYCOMED ACQUISITION
expands Takeda's global footprint into more than 70 countries worldwide

2016 VISION 2025
is rolled out

ARIAD PHARMACEUTICALS 2017
is acquired by Takeda to further strengthen its global oncology portfolio and pipeline by expanding into solid tumors

TAKEDA GLOBAL HEADQUARTERS OPENS 2018
providing an environment that supports diverse workstyles and promotes creativity in work

SHIRE ACQUISITION 2019
Takeda becomes a global biopharmaceutical leader with a presence in 80 countries and regions

2018 SHONAN HEALTH INNOVATION PARK (SHONAN PARK) OPENS
Japan's first open innovation ecosystem for the development of cutting-edge healthcare solutions

2018 NEW YORK STOCK EXCHANGE LISTING
Takeda becomes the only pharmaceutical company listed on both the TSE and the NYSE

2019 TAKEDA LIFE THEATER
opens on the first floor of Takeda Global Headquarters, Tokyo, as a facility to help build strong ties with the local community

創業は1781年に遡ります。大阪・道修町の薬問屋を起源としております。創世記には、西洋の医薬品の輸入を生業としておりました。20世紀初頭の1914年には研究所を構え、自社製品の研究開発に着手しました。1962年に初の海外子会社を創設しまして、20世紀後半には国際展開を強化し、北米、欧州、アジアの患者様に主に生活習慣病の治療薬などをお届けしてまいりました。

2008年には抗癌剤の研究開発に本格的に乗り出すために、米国ボストン発のミレニアム社を買収しました。また、下段の真ん中に記載しておりますが、2011年には新興国の事業基盤を強化することを狙いとしまして、スイスのナイコメッド社を買収し、約70カ国で自社販売網を確立しました。

2019年には、バイオ医薬品に強みを持つシャイヤー社を買収し、さらなるグローバル化に取り組むとともに、革新的な医薬品を持続可能な枠組みで世界の皆様にお届けするというミッションに取り組んでおります。

R&D

Takeda has a unique highly focused R&D engine

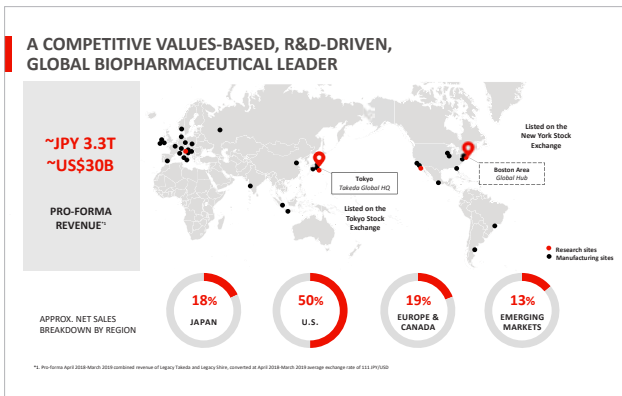
OUR COMMITMENT TO DELIVER INNOVATION

ONCOLOGY GASTRO-ENTEROLOGY RARE DISEASES NEUROSCIENCE

PLASMA-DERIVED THERAPIES VACCINES

SEE OUR COMPLETE PIPELINE ON TAKEDA.COM

研究開発では、アンメットニーズの高い疾患において、イノベーションの創出に焦点を絞り、癌、消化器系疾患、希少疾患、神経系疾患の4つの分野に集中的に取り組んでおります。また、血漿分画製剤やワクチンに対しても、ターゲットを絞った研究開発投資を行っております。データサイエンスやゲノム研究の専門知識を積極的に取り入れることで革新的な医薬品を創出すべく、取り組んでおります。



旧シャイアー社との統合後の連結売上高は3兆円を超え、日本発の製薬企業として初めてグローバルのトップ10に加わることができました。マザー・カンパニーである日本に加え、売り上げの半分を占める米国市場において、リーディングカンパニーの一角としての責任を全うさせていただくことはもちろんでございますが、現在、80を超える国と地域で事業を運営しておりますので、今後も世界中の患者様に革新的な医薬品を持続可能な枠組みでお届けできるように取り組んでまいります。

- About Takeda
- Our Contribution to Global Health**
- WHO Collaborative Registration Procedure (CRP)
- The Government Funded Research on Prequalification for Medicines
- Key Observations & Discussions

Through partnerships, Takeda has been contributing to policy shaping and establishment of Public-Private Partnership in the arena of global health

International Organizations	National Governments	Industry Associations	Public-Private-Partnerships
World Health Organization, TIME TO DELIVER	外務省, JICA, 厚生労働省, NCGM	IFPMA, JPMA	ACCESS ACCELERATED, JEIRO
WHO	Delegation to Annual Assembly, Executive Board		
WB	Dispatched a secondee, collaboration in Access Accelerated		
UN	Delegation to General Assembly, HLM on NCD etc.		
MOFA	Ad-hoc consultation/discussion e.g. Defeat-NCD		
JICA	BOP program, dialogue with senior management		
MHLW	Ad-hoc consultation/discussion; e.g. WHO PQ for NCD medicines		
NCGM	JPMA Access Program (Capacity building of clinical pharmacists in Vietnam)		
IFPMA	Council meeting, Global Health Committee, Value and Access Committee, EML TF, UHC TF, etc.		
JPMA	Global Health Committee, G20 TF		
GHIT	Annual council, BRC/BOD reporting, etc.		
AA	Steering Committee, BRC/BOD reporting, etc.		

*1: Japan International Corporation Agency
*2: National Center for Global Health and Medicine
*3: Access Accelerated

続きまして、弊社のグローバルヘルス関連の領域の活動をご紹介します。活動の柱となるのが、本日もお越しになられている、さまざまなセクターの皆様、専門家の皆様とのパートナーシップです。WHOやその他の国連機関、開発金融機関などの国際機関、日本政府をはじめとした政府系機関の皆様との意見交換の機

会をいただくと共に、業界団体を通じた国際会議などのプラットフォームにおいて政策提言も行っております。

また、顧みられない熱帯病や、低所得国で新たな課題となっている非感染性疾患対策などの垂直的な課題に対しては、GHIT Fund、Access Acceleratedなどの官民連携の枠組みを通して資金面、技術面でのインプットをさせていただき、持続可能なエコシステムが構築されるよう、微力ながら取り組んでおります。

TAKEDA GLOBAL CSR PROGRAM

¥4.5 BILLION FOR 5 PROGRAMS IN 2019

WITH A FOCUS ON DISEASE PREVENTION

Programs are selected by employee votes each year

Year	Programs	Focus
2019	5 programs	Global
2018	3 programs	Global
2017	3 programs	Global
2016	3 programs	Global

LEARN MORE ON TAKEDA.COM

近年では、国際機関や国際NGOが低所得国等で実施されている母子保健、医療人材育成などの活動に対する寄付も実施しております。2019年には5つの団体に対して、合計45億円の寄付をコミットさせていただきました。こうした寄付を通じた課題解決にも引き続き取り組んでまいります。製薬企業としての本分は、やはり革新的な新薬をアンメットニーズの高い領域で創出し、持続可能な枠組みで世界の患者様にお届けすることだと受け止めております。そのため、自社の医薬品を持続可能な枠組みで低所得国の患者様にお届けすることを目的とした医薬品アクセスプロジェクトにも積極的に取り組んでおります。

ACCESS TO MEDICINES

TAKEDA'S ACCESS TO MEDICINES (ATM) STRATEGY
BUILDS ON OUR LONG HISTORY OF ENHANCING GLOBAL HEALTH.

Improving access to care and treatment for patients in parts of the world with the highest unmet medical needs

Serving the needs of patients, wherever they are: Takeda actively participates in global health partnerships

AFFORDABILITY-BASED PATIENT ASSISTANCE PROGRAMS (PAPs)

GOING BEYOND MEDICINES TO ADDRESS ACCESS BARRIERS

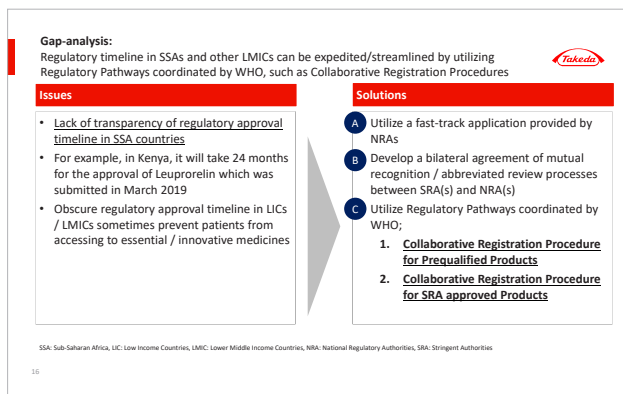
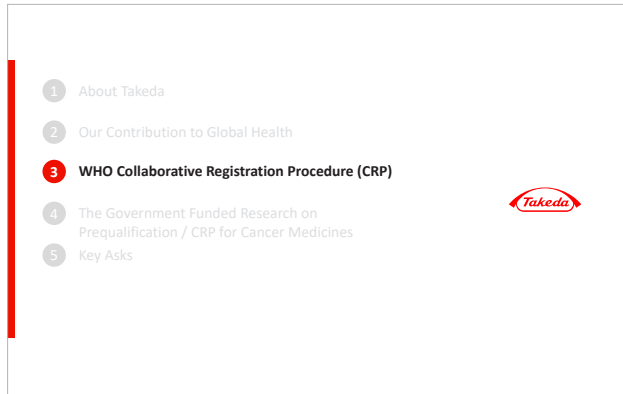
PARTNERING TO CHANGE LIVES

ACCESS ACCELERATED **CEPI** **GHIT Fund**

LEARN MORE

一例として、抗癌剤等の高額医薬品を費用負担できない患者様に対しては、患者様の費用負担能力に合わせて一部の製品を無償で提供させていただき患者支援プログラムを実施しております。最終的には公的医療保険、民

間医療保険等を通じて、各国の被保険者の間で適切な形でリスクがシェアされ、製品価値に基づく償還価格のもとで製品をお届けすることが最も持続可能な枠組みだと考えております。しかしながら、現時点ではそうした保健財政の枠組みが整っていない国や地域の患者様に対しても、可能な限り弊社の製品を使用していただけるよう、患者支援プログラムを展開させていただいております。



ここからは本日の本題であります、WHOの事前認証制度、特に弊社がケニアなどのサブサハラ諸国で活用を検討しているWHOのCollaborative Registration Procedure (CRP)について言及させていただきます。

先ほどご紹介しました医薬品アクセス戦略を推進する際に直面した課題の1つが、サブサハラ諸国における薬事審査の審査期間が一般的に先進国のSRAに比べて長く、また、予見可能性が必ずしも高くないという点でございます。その課題を解消する1つの選択肢としまして、WHOのCRPの活用を検討しております。スライドの左側のボックスに課題を3点挙げております。1点目が、薬事審査期間の予見性の低さです。一例として、当初、迅速審査で、半年程度で審査を実施いただけるという通知を頂戴した案件におきまして、安全性、有効性の懸念点やデータの不備などが無いにも関わらず、数カ月をわたってご回答を頂戴できないような状況がございました。

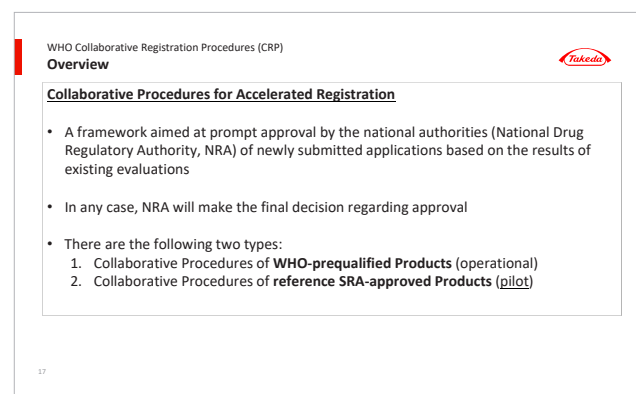
2点目として、審査期間そのものの長さがあります。一例として、ケニアでは迅速検査の対象外の品目に対し

ては、24カ月程度の審査期間を要すると言われております。こうした課題が3点目に記載した、革新的な医薬品や必須医薬品へのアクセスの1つの障壁になっていると考えております。

これらの課題に対する一般的な解決方法としまして、右側のボックスにA、B、Cの3点を記載しました。まずAですが、各国の規制当局が設けている迅速審査の枠組みにアプライさせていただくことでございます。

続いてBですが、二国間の協定に基づき、すでにSRA、すなわち先進国の規制当局から承認を頂戴した品目について審査報告書を当局間で共有していただくなどの方法で低中所得国のNRAに簡略審査をお願いする枠組みでございます。アジアにおきましては、厚生労働省及びPMDAのリーダーシップとご支援により、簡略審査の枠組みが徐々に根付いてきております。その結果、日本の製薬企業の国際貢献を後押ししていただいております。その点につきましては、この場をお借りして改めてお礼を申し上げます。

一方で、アジア以外の地域、例えばアフリカにおいては、地理的にも文化的にも日本と距離があることに加え、国の数も50カ国以上と多いことから、国際機関であるWHOのリライアンスの枠組みを活用させていただくことが、審査機関の透明性の向上に直結するのではないかと考えております。そのため、製薬企業が今後、革新的な製品を生み出し、低中所得国、特にアフリカの患者様に迅速にお届けするためには、CにあるWHOのCRPの活用が新たな選択肢になると考えております。



ここからのスライド数枚は、WHOのCRPのウェブサイトからお借りした記載内容ですので、前半のプレゼンテーションですでに言及していただいている点は割愛して進めてまいりたいと思います。

概要としては、CRPは1つ目のパラグラフの通り、WHOのファシリテーションに基づき、主に低中所得国の規制当局が新薬の有効性、安全性を評価する際に既存の審査データに基づき簡略審査を実施していただく枠組

みの総称であると理解しております。従って、2点目に示しました通り、最終的な薬事承認の判断を実施されるのは各国の NRA です。

3つ目のパラグラフに示しました通り、CRP において各国の規制当局が参照する既存のデータには、WHO の事前認証に係るデータと先進国の SRA が実施した審査に係るデータの2通りがあります。前者、すなわち PQ のデータに基づく CRP は、すでに実績も 400 件を超えておりますが、後者の SRA の報告書などを参照にするアプローチについては、活用事例はまだそれほど多くないことが WHO のホームページでも紹介されています。

WHO Collaborative Registration Procedures (CRP)
Win-win outcomes for all stakeholders

Manufacturers

- Harmonized data for PQ and national registration
- Facilitated interaction with NRAs in assessment, inspections
- Accelerated and more predictable registration**
- Easier post-registration maintenance in NRA(s)

Procurers

- Time, assurance, availability

NRA

- Having data well organized in line with PQ requirements;
- Availability of unredacted WHO assessment and inspection outcomes to support national decisions and save internal capacities;
- Having assurance about registration of 'the same' product as is prequalified

WHO

- Prequalified products are faster available to patients;
- Feed-back on WHO prequalification outcome

Win-winの枠組みのポイントです。特に製薬企業にとっては、審査期間のタイムラインの透明性が高まることが期待できます。また、審査期間を適切な範囲で短縮していただくことによって、必要な医薬品を患者様により早くお届けできる可能性が高まり、患者様にとって最も大きな便益をお渡しすることができると考えております。

WHO Collaborative Registration Procedures (CRP)
Two types of Collaborative Registration Procedures

- Collaborative Procedures of WHO-prequalified Products (operational)**
 - About WHO-prequalified products evaluated based on international standards,
 - NRA uses the evaluation and inspection results,
 - Aiming for rapid approval by NRA

Start access to WHO Assessment → 90 days → NRA Makes Decision → 30 days → NRA communicates decision to WHO/Applicant
- Collaborative Procedures of reference SRA-approved Products (pilot)**
 - For products already approved by the Stringent Regulatory Authority (SRA) such as PMDA,
 - Under the agreement of the SRA, the applicant provides NRA with the full assessment and inspection reports,
 - Aiming for rapid approval by NRA

Start access to SRA Assessment → 90 days → NRA Makes Decision → 90 days → NRA communicates decision to WHO/Applicant

こちらのスライドも WHO のホームページからお借りしてきたものですので、ポイントだけ言及させていただきます。上段が事前認証の審査データに基づく CRP、下段が SRA の審査データに基づく CRP で、それぞれの手順の概要を示したものです。上段の WHO 認証に基づく CRP の場合、WHO が審査データを NRA に提供した後、90 日以内に NRA が終え、さらにその後 30 日以内に申請

者に対して結果を通知することが周知されています。

下段の SRA の審査データに基づく CRP に関しても、SRA が審査データを NRA に提供した後、90 日以内に審査を NRA が終了し、さらにその後 90 日以内に結果を申請者に通知することが求められています。SRA の審査データに基づく手順について、次のスライドで詳細を少しご説明させていただきます。

WHO Collaborative Registration Procedures (CRP)
CRP of Reference SRA-approved Products (1/2)

- Applicants provide the SRA's decision-making document (full assessment & inspection report) that has approved the application item directly to NRA after obtaining the agreement of the SRA
- SRA can provide additional explanations on decision-making if NRA is requested and SRA agrees
- SRA role is data authentication only
- The role of WHO is coordination between applicant, NRA and SRA
- Applicants must present to NRA evidence that the product they are applying for is the same as a product already approved by SRA (or a document that clearly shows the differences if different).
- NRA should make an "accelerated" decision within 90 days of receiving the application based on information submitted by SRA and the applicant, and communicate the result to WHO and the applicant within 90 days

Reference: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/785_1010-2018_Annex11.pdf

こちら WHO のウェブサイトからお借りしてきた内容で恐縮ですが、スライド左側のボックスをご覧ください。1点目として、申請企業は、すでに薬事承認を取得している SRA に対して、審査報告書と査察報告書の内容を NRA に提供することについて了承を得ます。2点目として、SRA には NRA からの要請に基づき追加説明を適宜実施することが可能です。3点目として、SRA の役割は、提出されたデータが正しいことを確認することに限定されます。4点目として、WHO は申請企業、NRA、SRA の間の連携を橋渡しします。5点目として、申請企業は、SRA から承認を取得した製品と、NRA に申請する製品の同等性を示す必要があります。最後に、6点目として、こうした手順と役割に基づき、90 日以内に審査を実施いただき、さらに 90 日以内に申請企業と WHO に NRA から結果を通知いただくこととなります。

WHO Collaborative Registration Procedures (CRP)
CRP of Reference SRA-approved Products (2/2)

- Case study: Focusing on global health products such as tuberculosis and antiretroviral agents
- However, WHO / RSS personnel are encouraged to use this system for non-communicable diseases (e.g. cancer drugs) if they meet the needs of low- and middle-income countries

Reference SRA	Products	Applicants
EMA	INTELENCE (etravirine 25mg Dispersible Tablets)	Janssen Cilag International
EMA	PREZISTA (darunavir 400mg tablets)	Janssen Cilag International
MHRA	SIRTURO (bedaquiline 100mg tablets)	Janssen Cilag International
EMA (EU Article 58)	SAVANA PRESS (medroxyprogesterone acetate (MPA) 104mg/0.65 mL suspension for injection)	Pfizer Ltd
EMA (EU Article 58)	PYRAMAX (pyronaridine / artesunate 60 mg/20 mg Granules for Oral Suspension (Granules))	Shin Poong Pharmaceutical Co., Ltd
EMA	Eurartesim (piperaquine tetraphosphate (as tetrahydrate)/ Artesimolol (dihydroartemisinin)160mg-20mg)	Alfasigma S.p.A, Italy

Reference: <https://extranet.who.int/prequal/key-resources/documents/products-registered-through-pilot-crp-collaborative-registration-procedure>

こうした SRA のデータに基づく簡略審査の枠組みですが、先ほど申し上げました通り、実例がまだ多くないの

が現状でございます。従来は抗レトロウイルス剤などの感染症領域の新薬に関して欧米企業を中心に活用されてきました。しかしながら、枠組みとしては非感染性疾患、例えば抗癌剤などに対しても活用可能です。そのため、今後、日本企業をはじめとした製薬企業が、疾患領域を問わずに革新的な医薬品を低所得国の患者様にお届けするための最初の関門である、迅速な薬事承認の取得を後押しいただくための選択肢の1つになるのではないかと考えています。

1 About Takeda

2 Our Contribution to Global Health

3 WHO Collaborative Registration Procedure (CRP)

4 The Government Funded Research on Prequalification for Medicines

5 Key Observations & Discussions

Takeda is conducting a “door-opening” research project to achieve more and faster access to cancer drugs worldwide, powered by MHLW’s grant

• Approach:

1. Consultation with WHO and Subject Matter Experts (SMEs)
2. Impact Assessment from public health and economic perspectives

• Timeline: October 2019 – March 2020

• Collaboration with Mitsubishi UFJ Research & Consulting (MURC): quantitative analysis

Takeda Pharmaceutical Company Limited

MURC and Academia

Collaboration

Consultation

WHO Regulatory Systems Strengthening Team And other SMEs

次に、弊社が現在、厚生労働省から補助金をいただいて進めている調査の内容を、この場をお借りして共有させていただきたく存じます。

今回の調査では、CRP を活用することで期待される便益を医薬品アクセスの改善や疾病負荷の軽減といった公衆衛生上の観点と、申請に係る工数削減の観点のそれぞれの面で定量的に調査することを目的にしています。調査の実施にあたりましては、三菱 UFJ リサーチ & コンサルティング株式会社のグローバルヘルス部門の担当の皆様にご協力いただいております。また、疾病負荷の軽減に関してはアカデミアの先生方をお願いして調査をさせていただく予定です。最終的な調査結果は、WHO の担当部局の皆様にご報告をいただけましたら、3 月末までにご報告したいと考えております。

MURC supports evidence building based on quantitative analysis of regulatory information in developing countries

Objectives

- Build evidence to
 - 1) promote expansion of PQ program for cancer medicines and
 - 2) more frequent utilization of SRA CRP for cancer medicines

Outputs

- Public health perspective - **Acceleration of regulatory timeline, # of patients to gain faster access**
- Economic perspective - **Savings for manufacturers**¹⁾
- Deliverables: Summary report, Detail analysis report of each country (ppt, pdf)

Analysis

- Compare “As is” and “To be” flow of review process at regulatory agencies of the target countries
 - “As is” flow: specific process for cancer medicines
 - “To be” flow: refer from current process of PQ CRP and SRA CRP
- Analyze the gap of timeline and cost based on **BPR (Business Process Re-engineering) approach**
- Target countries²⁾: **Kenya, Nigeria, South Africa, Philippines, Thailand, Ukraine**

Inputs

- Data provided by Clarivate Analytics (Database: Cortellis Regulatory Intelligence)
- Interview to Takeda to investigate cost data at manufacturer’s side
- Publicly available data (WHO, NRAs, GDB database, etc.)
- Existing assessment of PQ by WHO/BMGF

本日は主に三菱 UFJ リサーチ & コンサルティング社に進めていただいている調査の途中経過をご紹介させていただきます。こちらが調査の概要ですが、WHO 事前認証や SRA の審査データに基づき、抗癌剤等が簡略審査を受けることで、これらの医薬品の早期アクセスが実現することを定量的に示したいと考えております。実際の調査の進め方を次のスライドでご説明いたします。

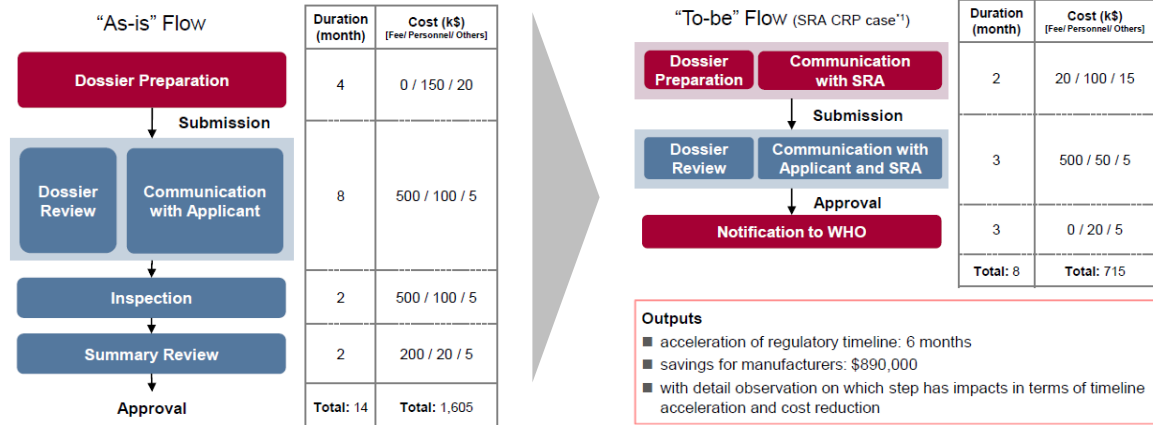
Analysis #1

Compare "As is" and "To be" flow of review process and analyze the gap



- Break down the process of regulatory review and investigate duration and cost for each step
- Compare "As is" and "To be" flow to calculate how much the timeline would be shortened and the cost would be reduced

<< Example (Illustrative) >>



25

2つの調査方法のうち、1つ目は、新薬を NRA に個別に申請した場合と、CRP を活用した場合のプロセスと費用を比較し、所用期間と申請企業の負担費用を比較したいと考えております。“As-Is” のフローの分析にあたっては、本来であれば各国の規制当局や現地の製薬企業から直接インタビューや質問票の送付などで情報収集を行うことが望ましいのですが、今回は調査期間が数カ月間と限られていることもあり、クラリベート・アナリティクス社が保有しているデータベースを参考にさせていただき、分析を進めております。

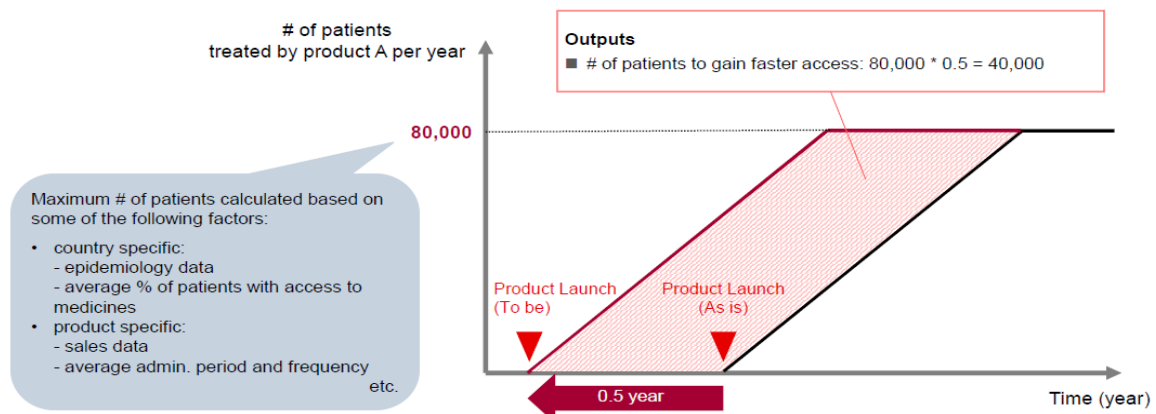
Analysis #2

Estimate # patients gain faster access to innovative cancer products by CRP



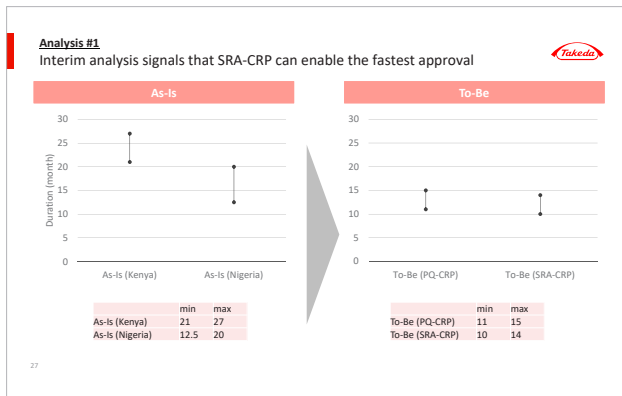
- Break down the process of regulatory review and investigate duration and cost for each step
- Compare "As is" and "To be" flow to calculate how much the timeline would be shortened and the cost would be reduced

<< Example (Illustrative) >>

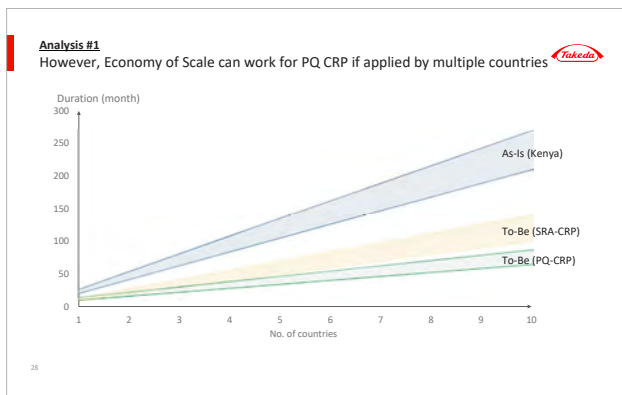


26

これらの数値はあくまでもサンプルですので、その点をご承知おきください。2つ目の分析の切り口が審査期間の短縮によって何人の患者様が実際に早期に対象の医薬品にアクセスできるかという視点です。こちらについては Analysis#1 の結果以外にも対象国、対象疾患、罹患率、対象の医薬品、薬物治療の対象となる患者様の割合など、一定の前提を置いて分析を行う予定です。

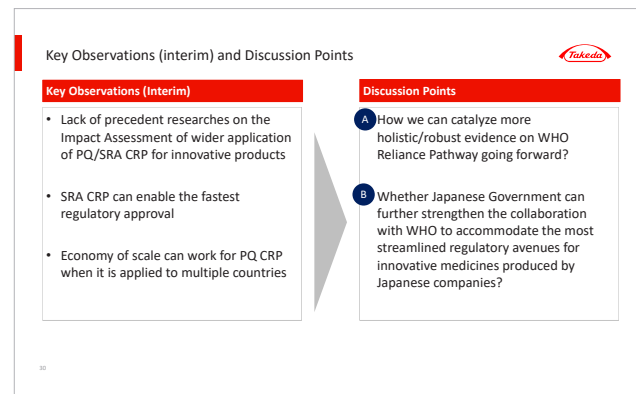


本日は Analysis#1 の途中経過、速報値を共有させていただきます。まず審査期間ですが、ケニア、ナイジェリアの2カ国を例にとって個別に審査を行った場合、クラリベート・アナリティクス社のデータによりますと、ケニアでは21カ月から27カ月間、ナイジェリアでは12.5カ月から20カ月間かかることが想定されます。一方でスライドの右側は、一定の前提のもとに、WHOのPQに基づくCRPと、SRAの審査データに基づくCRPを活用した場合ですが、それぞれ11カ月から15カ月、10カ月から14カ月となります。SRAの審査データを活用したCRPを用いた場合、最大で17カ月間の審査期間の短縮が期待できます。



こちらのスライドに示しました通り、仮にケニアと同等の審査期間を要する国においてCRPを活用した場合、当然ですが活用する国の数が増えれば、その分だけ全体として期待される審査期間の短縮効果も高まります。なお、事前認証に基づくCRPに関しては、最初のステップとしてSRAで承認済みの製品であっても、WHOの審査を受ける必要があります。一方で、SRAのデータに基づくCRPの場合は、WHOによる追加の審査はありません。そのため、対象国を1カ国のみとした場合には、WHOの追加審査を必要とする、事前認証に基づくCRPに比べて、追加審査が不要となるSRAのデータに基づくCRPの方が審査期間は短くなる可能性があります。しかしながら、PQのデータに基づくCRPについては、一旦WHO

の審査を終えれば、2カ国目以降の審査はSRAのデータに基づくCRPよりもスムーズに進む可能性があると考えられますので、複数国を対象とする場合などには、PQのデータを用いたCRPが最も効果的な手順ではないかと考えております。



最後に、ここまでの調査で確認できた点と、会場の皆様と意見交換をさせていただきたいポイントを挙げさせていただきます。

まずスライド左側のボックスに示した Key Observations、気づきですが、3点挙げさせていただきました。1点目は、今回の調査の実施にあたり、本来は先行研究の文献調査を最初のステップとして考えておりましたが、そもそもWHOのPQやCRPの活用に関する Prospective な先行研究が非常に限られている点が確認されました。2点目と3点目につきましては、先ほどのスライドで述べさせていただいた点ですので、ここでは割愛させていただきます。

こうした気づきに基づいて、論点を2点挙げさせていただきます。まず、先行研究が不足している中、PQやCRPの活用に関する定量的な調査を今後実施していくためには、どのようなアプローチが考えられるかという点です。今回、厚生労働省から頂戴した補助金とは別に何らかの財源とリソースを確保して、さらに有意義な調査の実施に結びつけることができないか、皆様からのご助言を賜ればと考えております。また、2点目と

して、今後、弊社をはじめとした日本の製薬企業が、革新的な新薬を持続可能な枠組みで世界の患者様にお届けするために、事前認証制度や CRP をより積極的に活用するためには、これまでと同様、日本政府、並びに関係機関の先生方には技術的なご支援を賜ればと考えておりますが、企業の立場としてどのような支援をご相談差し上げるべきなのか、同じような課題に取り組んでおられる企業の皆様と、ぜひこの機会に意見交換をさせていただければと考えております。

私からの発表は以上です。長時間にわたり、ありがとうございました。



16 Cancer drugs and on-patented hepatitis C drugs included in 2015

16 cancer drugs – applications were made by UICC (Union for International Cancer Control)	Imatinib, Trastuzumab, Rituximab, Bendamustine, Capecitabine, Cisplatin, Oxaliplatin, Bicalutamide, All-trans retinoic acid (ATRA), Fludarabine, Anastrozole, Filgrastim, Gemcitabine, Vinorelbine, Irinotecan, Leuporelin
New hepatitis C medicines – Direct-Acting Antiviral Agents (DAA)	sofosbuvir Ledipasvir + sofosbuvir Simeprevir Daclatasvir ombitasvir+ paritaprevir+ ritonavir ± dasabuvir

WHO Technical Report Series(994) http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/289763/9789241209846_eng.pdf?sequence=1

33

Pilot PQ program for biotherapeutic product for cancer kicked off in 2017

- Following the expansion of the EML, WHO started to discuss inclusion of patented medicines for cancer and other NCDs into the PQPm
- Recently kicked-off the pilot program of the PQPm for biotherapeutic products (BTP) for cancer treatment, trastuzumab and rituximab, intending to ensure quality and access to BTP in resource-limited countries

News
WHO kick-starts pilot prequalification of biotherapeutics for cancer treatment in July 2017
 WHO today launches a pilot project for prequalifying biotherapeutic medicines, a step towards making some of the most expensive treatments for cancer more widely available in low- and middle-income countries.
 To that end, WHO is inviting manufacturers to submit applications for prequalification of two biotherapeutic products in the WHO Essential Medicines List: rituximab (used primarily to treat non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia), and trastuzumab (used to treat breast cancer) and their corresponding similar biotherapeutic products.
 "Biosimilars represent effective cancer treatment options at a more affordable price," says Margareta Simons, WHO Assistant Director General, Access to Medicines, Vaccines, Pharmaceuticals. "But we need to make sure that they are of good quality and safe, which is why prequalification will be a key step to expanding access to these medicines."
 • Pilot Procedure for Prequalification of Biotherapeutic Products and Similar Biotherapeutic Products

Marks et al., 2017; McCarthy et al., 2017; Kishore et al., 2018; WHO, 2018; WHO, 2018g

34

21st EML added cancer medicines, suggesting that more price competition can be made by pooled procurement where various treatment options are available

Executive Summary: The Selection and Use of Essential Medicines 2019
 Report of the 22nd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines

More recently, the square box has been selectively applied to some drugs, including specific, acceptable alternative options such as for morphine and oxycodone. A square box was applied to three generic oral regimens for hepatitis C, to indicate similar clinical performance across the combination regimens.

When there are multiple options within the same pharmacological class or in the same therapeutic class there can be substantial market competition that can allow for price reductions. Large price reductions can be the result of tendering processes at country or local level. Applying the square box concept can improve outcomes in pooled procurement activities at national or sub-national levels, and has the advantage of improving transparent procurement.

The Expert Committee recommended a comprehensive review of medicines listed with a square box on the EML (to be undertaken for consideration at its next meeting). The review will provide greater clarity for countries regarding application of the square box concept for national essential medicines list selection and procurement.

Metastatic colorectal cancer: capecitabine, irinotecan, oxaliplatin, and fluorouracil are the currently equivalent alternatives for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. These medicines demonstrated relevant survival benefits (similar to that of capecitabine, fluorouracil) and offer better toxicity profiles and improved quality of life compared to chemotherapy.

Epidermal cancer: Aflibercept for the treatment of patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Aflibercept demonstrated relevant survival benefits for patients and an acceptable safety profile. It is associated with potential advantages in terms of emerging drug strategies, lower pill burden and availability of generics which could be associated with cost savings compared to similarly effective ranibizumab. Enoximab was not recommended for listing on the EML.

Leishmaniasis (CL, DL, and DLCL): nifedipine (oral and/or formulations) for use in the treatment of patients with acute promastigote leishmaniasis. Nifedipine-containing regimens were associated with low toxicity, high response rates and greater survival benefits compared to standard regimens. Pargapolone was recommended for treatment of patients with acute leishmaniasis, leishmaniasis in its associated with less immunogenicity and safety development compared to meglumine.

35

4-3.

日本企業による WHO 事前認証をめぐる
経験と今後の課題：
特定非営利活動法人 DNDi Japan

特定非営利活動法人 DNDi Japan 工月 達郎



工月 皆さん、こんにちは。DNDi 日本事務所の工月達郎と申します。本日はこのような席で当団体の経験を皆様と共有する機会をいただき、大変光栄に存じます。講演を始める前に、1つお断りさせていただきます。本団体の承認プロセスに日本事務所は関わりがありませんでした。そのため、今回は私たちの本部がありますジュネーブのDNDiから入手した本スライドをそのままご提示させていただきます。違う会議で出したものですので、発表者も違いますし、今回の会議の名前も記載されていませんが、中身を変えることが許されませんでしたので、そのままご提示させていただきますこととお許しください。

発表の前に少しお時間をいただきまして、私たちの活動についてご紹介させていただきます。DNDiが薬剤開発に取り組んでいる感染症が発生している国では、今回ご紹介するアフリカ睡眠病、Sleeping sicknessをはじめ、リーシュマニア症、シャーガス病、マイセトーマなど、有効な薬がなく、苦しんでいる患者さんがたくさんいらっしゃいます。団体名のDNDiとは、Drugs for Neglected Diseases initiative、顧みられない病気の新薬開発イニシアティブと申しまして、先ほどご紹介したような顧みられない病気に対する薬剤を公的あるいは民間からの資金支援で開発しております。先ほどもゲイツ財団やGHITの紹介がありましたが、こういう団体からの資金支援で開発しております。

私ども団体のオリジンとしては、国境なき医師団が設

立団体の母体の1つとなっております。本部はスイスのジュネーブにありまして、ケニア、コンゴ民主共和国、南アフリカ、インド、ブラジル、マレーシア、アメリカおよび日本に事務所があります。私たちの目的は、顧みられない感染症に対する治療薬を開発することと、その治療薬を必要な患者に届けるアクセスを確保することです。また、2016年にはWHOと共同でGARDP (Global Antibiotic Research and Development Partnership: グローバル抗菌薬研究開発パートナーシップ) というものを立ち上げまして、近年開発が滞っているAMR、薬剤耐性菌に対する薬剤の開発とアクセスの確保についての活動も始めております。

HAT strategy

Fexinidazole – a breakthrough stage-independent oral treatment

- Oral treatment for all stages, adults and children
- Once daily administration with food for 10 days under supervision of trained healthcare professional
- If CSF-WBC ≥ 100 can be treated with fexinidazole if no adequate treatment is available

Acoziborole – the tool for sustained elimination

- Oral treatment for all stages, adults and children
- Single dose treatment – no compliance issue
- Could be given as village-based treatment coupled with RDT
- Could be used in sentinel sites and unstable political regions

Sleeping sickness、アフリカ睡眠病、または Human African Trypanosomiasis (HAT) ですが、トリパノゾーマという寄生虫がツェツェバエという吸血性のベクターを介して伝播するアフリカ特有の人畜共通感染症です。コンゴ民主共和国や中央アフリカ共和国など、サハラ以南の地域での流行が確認されております。この感染症の病態は、感染が始まって、血液中に寄生虫が存在する第1期と、中枢神経に寄生虫が侵入して興奮や傾眠などの神経症状を起こす第2期に分けられ、治療しなければ最終的には死に至る病です。これまでの治療法では、第1期、第2期の両方に1剤で有効な治療薬はなく、また、そのほとんどが注射や点滴を必要としたため、長期間の入院が必要でした。そこで第1期、第2期の両方を治療

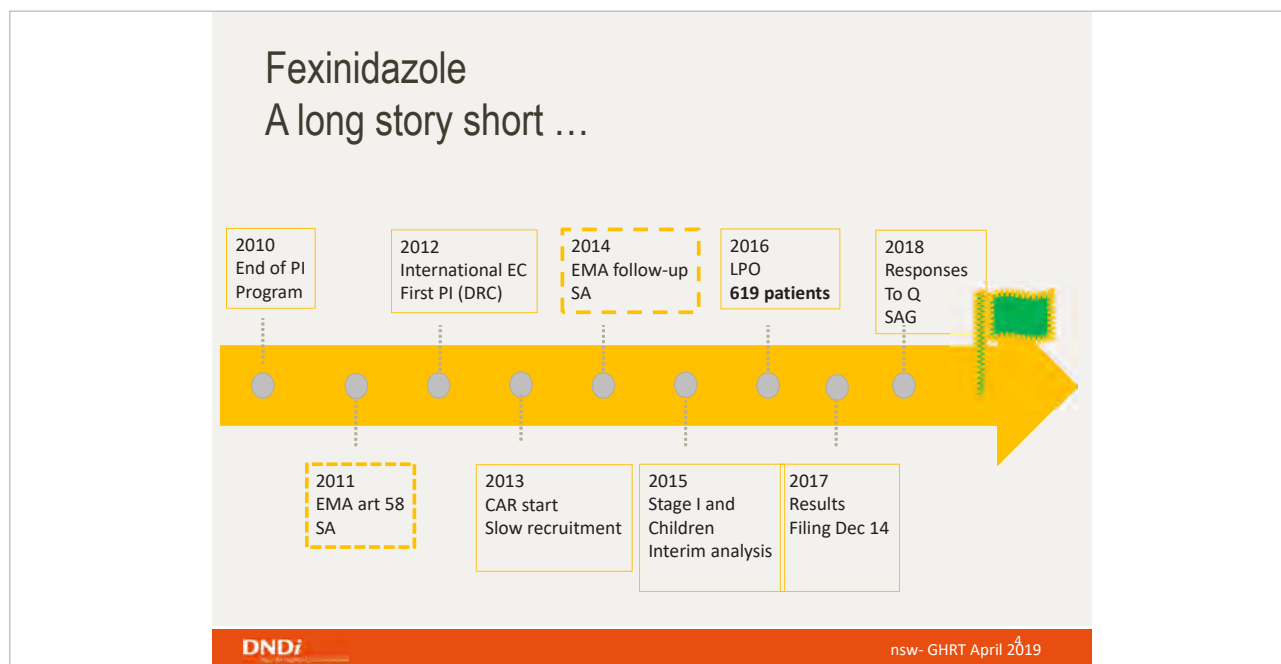
できる経口薬の開発が長らく望まれていました。DNDiは、経口のみでHATの両期の病態に効く薬を目指して、化合物スクリーニングを開始し、フランスの製薬会社サノフィ社と共同で15年をかけてフェキシニダゾールを開発しました。フェキシニダゾールは、1日1回、10日間の経口投与で、第1期、第2期のHATのほとんどの患者、約90%を超える患者に有効性が認められています。この薬剤の開発はある程度画期的だと言えるのですが、DNDiは1錠を飲むだけで治療できるアコジボロールという後継薬剤を、現在、開発しております。



こちらのスライドは、私たちが承認に利用しましたEMAのArticle58についてまとめたものです。EMAのArticle58は、EU域外での使用が想定されている薬剤お

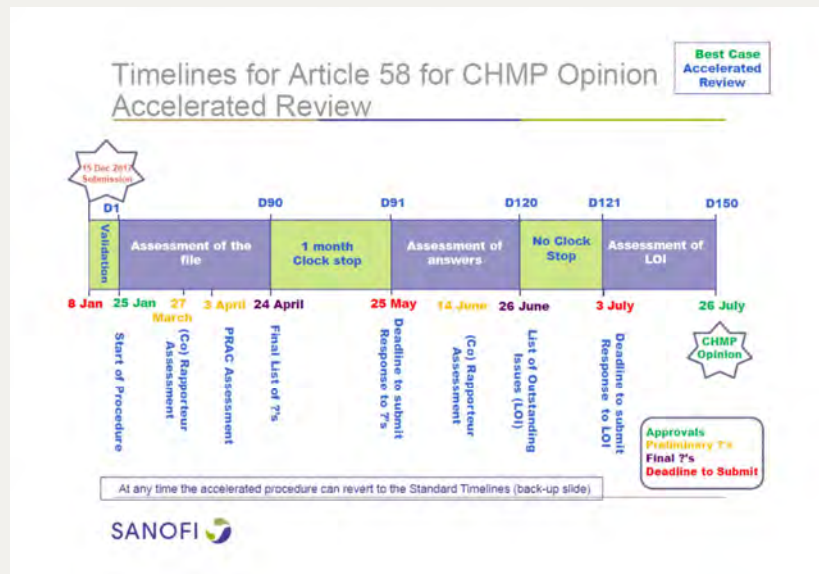
よびワクチンに対し、EUで承認されるものと同等の科学的評価を実施するとともに、販売を予定している国および地域の関係当局やWHOが評価に参加することにより、専門性が高く、地域の特性に合わせた評価が可能となっています。このルートで評価される際には通常の審査と同様に、EMAからの科学的アドバイスや加速審査なども利用可能となっています。

時間が残りましたら後のスライドで補足させていただきますが、Article58の手順を簡単にご説明します。まず、スポンサーとなる企業、アカデミア、あるいはNGOが、EMAと事前に相談し、アドバイスを受けます。次の段階でArticle58への適格性を確認するために、科学的な評価を受けるための申請書をスポンサーが提出します。評価はEMAのCHMPにおいてWHO、専門家、地域の当局が参加して行います。EMAは科学的な意見を集約し、ウェブ上で公開します。意見が出た後でスポンサーは、EU域内で販売される際と同様にリスクマネジメントプランを実行することが求められます。また、EMAは最新のデータが得られた時点で、リスクベネフィットレビューを行うことができます。これまでに10の科学的意見に基づいて、全世界で105件の承認が得られています。これは72の非EU地域に上っています。NGOやパブリック・プライベート・パートナーシップといった組織が製薬会社とともにこのプロセスに深く関わっています。



フェキシニダゾールの開発について時系列でお話します。サノフィ社は、フェーズ1が終了した2010年に続き、2011年にArticle58に関してEMAにScientific adviceを受けています。それからフェーズ2が始まった後も2014年にフォローアップのアドバイスを受けています。その後でArticle58を適用した加速審査の申請が2017年12月に行われ、最終的には2017年12月14日にオピニオンが出されました。

Initial plan with accelerated review

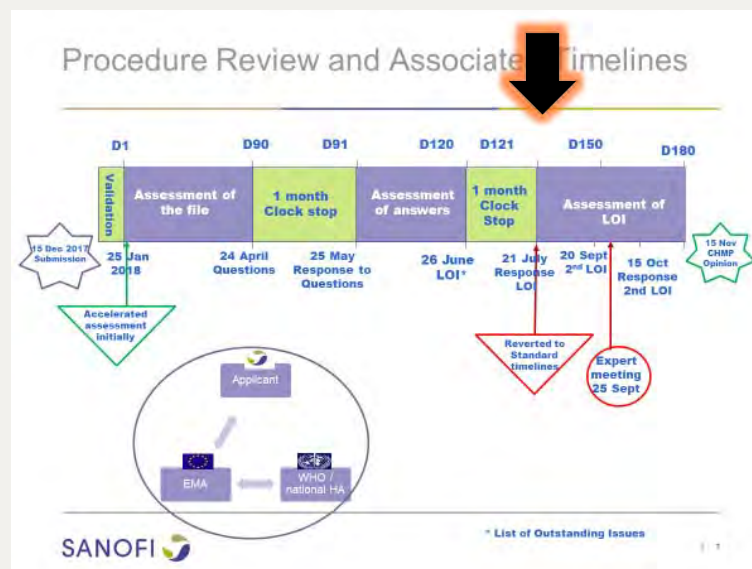


DNDi

nsw- GHRT April 2019

こちらのスライドは、EMA の加速審査が順調に進んだ場合のスケジュールです。最初のバリデーション期間を除くと、実質の審査期間は約 150 日であり、その中に 1 カ月の Clock stop があるため、トータルの期間は、理論上は約半年間、180 日で CHMP からの意見が得られる予定となっています。

Final timelines – reversed to standard



DNDi

nsw- GHRT April 2019

フェキシニダゾールの実際のスケジュールです。はっきりした理由は分かっていないのですが、2019年6月時点で本来ならば発生しない2回目の Clock stop が1カ月間発生しまして、その後7月に加速審査から通常審査に切り替わったという経緯があります。結果として、CHMP のオピニオンは11月15日になりました。バリデーション後の実質の期間は9カ月後となりました。

Detailed timelines

EU Article 58 Procedure

EMA positive scientific opinion

- Dossier submitted to EMA on 14th of December 2017
 - 1st List of Questions 24 April 2018 (D90): 121 questions (1 MO) answered on 24 May 2018 + Q on ASMF (1MO)
 - 2nd List of Outstanding issues 26 June 2018 (D120): 27 questions (still 1 MO) answered on 19 July 2018 + Q on ASMF (still 1MO)
 - → revert to standard procedure timelines
 - 3rd List of Outstanding issues (D180): 20 September 2018: 9 questions answered on 15 October 2018 + Q on ASMF (still 1 MO)
 - Clinical Experts meeting on 25 September 2018 to solve clinical efficacy questions in severe stage 2 patients

EMA scientific opinion granted on 15 November 2018

- EPAR published 22 January 2019
 - Indication: Fexinidazole Winthrop is indicated for the treatment of both first-stage (haemolymphatic) and second-stage (meningo-encephalitic) of human African trypanosomiasis (HAT) due to *Trypanosoma brucei gambiense* in adults and children ≥ 6 years old and weighing ≥ 20 kg. Fexinidazole should be used in line with official recommendations (see section 4.4).
- 4.4. Selection of patients for treatment with fexinidazole: Lower efficacy of fexinidazole as compared to nifurtimox-eflornithine combination therapy (NECT) has been seen in a subgroup of patients (see section 5.1). Patients with cerebrospinal fluid white blood cells count (CSF-WBC) $\geq 100/\mu\text{L}$ should only be treated with fexinidazole if no other adequate treatment (e.g. NECT) is available or tolerated.

SANOFI  MO: Vague objection ASMF: Active Substances Master File

24 Jan 2019 | 1

DNDi

nsw- GHRT April 2019

こちらのスライドでは、当局とのやり取りが少し細かく示されています。まず、Day90に当たる2018年4月24日に提出された質問に、1カ月後の5月24日に回答しています。2回目は、Day120にあたる6月26日に提出された懸案事項に対し、回答を約1カ月後の7月19日に提出しています。そこで加速審査から通常審査から revert されています。その後、Day180にあたる9月20日に提出された懸案事項に対し、10月15日に回答を提出しています。それに加えて、9月25日に臨床専門家会議が開催され、重症の2症例に関する有効性の問題が協議されました。最終的なEMAのScientific opinionは、2018年11月15日に得られまして、翌年1月22日に審査報告書が公表されました。

スライドには、フェキシニダゾール・ウインスロップと書いてありますが、今はサノフィ社が権利を持っているのですが、その前の開発した会社の名前がここに残っております。審査報告書によりますと、フェキシニダゾール・ウインスロップの適用は、成人と6歳以上かつ体重20kg以上の小児におけるトリパノゾーマ、ブルセイ、ガンビエンゼによる第1ステージ、第2ステージのアフリカ睡眠病となっております。ただし、4.4と記載しているところですが、注釈がついております。フェキシニダゾールの治療における患者の選定について、特定の患者サブグループにおいて、ニフルチモックス・エフロルニチン合剤（NECT:フェキシニダゾールが出る前の基準薬）に対してある特定サブグループで低い有効率がみられることから、脊髄液中の白血球数が $1 \mu\text{l}$ あたり100個以上の症例については、NECTなどの適切な薬剤が選択できない場合に限ってフェキシニダゾールで治療するという内容の注釈です。

WHO theoretical timelines & reality check

Regulatory Step	Requirements prior to submission	Order	Who is responsible for requesting?	Time required for completion
EOI	CHMP Opinion	1	WHO NTD	7 days
PQ listing	- EMA listing (EPAR publication) - EOI	2	Sanofi	14 days
Inclusion in EML	-	1 (parallel)	Sanofi or DNDi	6-7 months, within fix biennial cycle dates (Nov to Apr)
Collaborative procedure of SRA approved medicines ^a	CHMP Opinion	1 (parallel)	Sanofi	90 calendar days ^b of regulatory time (NRAs)

^a SRA includes EMA Art 58 procedure; ^b Counting from the receipt of the assessment and inspection reports and receipt of validated submission

✓
2 months
✓
39 days (parallel)
✓

DNDi

nsw- GHRT April 2019

WHOに対する色々な薬事的な項目とタイムラインをまとめた図です。最終的には確認できなかったのですが、EOIというのはExpansion of Indication、すなわち適用拡大のことと思います。この薬剤は原虫に有効だということで、ア

フリカ睡眠病の原因となっているもう1つのトリパノゾーマの亜種で、ローデシエンセに対する適用の拡大や、同様の原虫によるシャーガス病やリーシュマニア症などの他の病気にも有効性がある可能性がある疾患への適用拡大も要請しています。

あとは、EML(Essential Medicine List) にリスティングされて審査報告書にも載りましたので、PQ のリスティングがなされました。また、WHO の Essential Medicine List にも載せたいということで、今、準備をしています。それから、先ほどの Collaborative Procedure がありまして、SRA(Stringent Regulatory Authority) の中には EMA の Article58 も含まれていますので、それに基づいて National Regulatory Authority で審査を行います。

Regulatory countries

- Rapporteur: INFARMED (Portugal)
- Co-Rapporteur: MHRA (UK)
- Participants from endemic countries: DRC and Uganda
- WHO: NTD

DNDi | nsw- GHRT April 2019

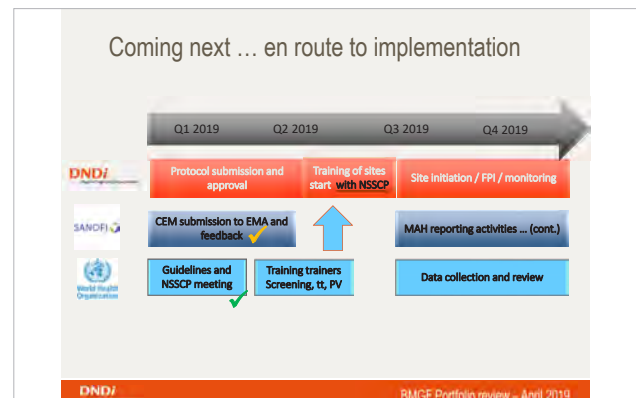
EMA の中では Rapporteur、Co-Rapporteur がありまして、審査の中にはコンゴ民主共和国（DRC）とウガンダ、WHO の NTD チームも参加しております。

Some conclusions ...

- ✓ EMA art 58 procedure was selected based on its expected benefit as combining a «stringent» scientific evaluation (by CHMP) combined with and «context-awareness» (from WHO and endemic countries' regulators) for the best B/R regulatory assessment
- ✓ Accelerated review was possible
- ✓ Expected timelines from art58 to DRC registration were of 39 days after parallel submission – participation of DRC to the process facilitated review
- ✓ PQ listing occurred as planned.

DNDi | nsw- GHRT April 2019

今回の Article58 の利用は、CHMP による厳正な審査に、現地の病気や実情をよく知っている WHO や当事者国を含めることがリスクベネフィットに最も優れた評価を導くという考え方に基づいて選択されました。加速審査が使って、Positive opinion が出た 39 日後には、すでにコンゴ民主共和国における承認が得られたという実績もあり、また、PQ リスティングも予定通り行われました。



現在の状況ですが、現地では承認後のアクセスに向けた治療の実装が実施されております。DNDi 側ではプロトコルの作成、スタッフのトレーニングに続いて、患者の登録が始まります。一方でサノフィ社は有害事象の報告など、承認保持者の業務を遂行しています、また、WHO は新しい治療法の登場により、現在のアフリカ睡眠病の治療ガイドラインの変更に向けたデータ収集を実施しています。

以上が Article58 を活用したフェキシニダゾールの承認に関するご説明でした。本件に関するお問い合わせ、NTD や AMR に関する薬剤の開発、アクセスにご興味がおありの方がいらっしゃいましたらいつでもご連絡ください。ご清聴ありがとうございました。

司会（橋本） それでは、エーザイの飛弾様、武田薬品工業の杉山様、DNDiの工月様の3題について、ご質問をお受けしたいと思います。ご質問のある方は挙手をお願いいたします。

質問者 1 エーザイの飛弾様に伺います。実際に国内に普及させていくにあたって、現地のNGOの方に協力を仰いだり、ファイナンス面でドナーのサポートがあったりと仰っていましたが、モノとしては良くても現地の方にどう使っていただくかというところの苦労話について、もう少し詳しく教えていただけますでしょうか。

飛弾 ご質問ありがとうございます。これはWHOにすでにガイドラインがあって、WHOが各国にそれに基づいてプログラムを作りなさいと言っているというベースがあります。それに対して国がどれくらい優先順位をつけるかにかかっています。先ほどインドの例を示しましたが、インドは昔からリンパ系フィラリア症対策の重要性を分かっているのですが、リソースが出ないとか、ヘルスワーカーがいない、トレーニングもちゃんとできないと言っています。最近よく分かってきたことなのですが、薬を運んでも飲んでくれないという事実がデータとして出てきましたので、今、もう一度プログラムを確認しているところです。国によって活動しているNGOも違います。例えば日本では、JICAが太平洋の国々をカバーしています。そのように各国の事情によって少しずつプログラムが違うのですが、基本的にはWHOがガイドラインを作っていて、どういう風にやってくれという基準があります。リンパ系フィラリア症はそれでもまだ良い方です。ただ、薬のロジスティクスやトレーニングなど、私たちが入っていけるところとできないところがありますから、国際会議でできるだけ連携できるようにしています。PQを取ったからといって各国が単に受け入れてくれるというものではないです。製薬企業としては、問題をWHOにも投げかけています。例えば税金をかけようとしたり、薬を輸入薬ということで国内の製薬企業を守るためにルールを改定したりするのです。そのあたりをWHOと連携しながら無償で薬を受け取ってもらえるよう交渉しています。そういったことが苦労話として挙げられることです。

質問者 1 現地の理解という意味では、現地の方の疾患

そのものの理解のための啓蒙活動も必要と思いますが、会社としてではなく、政府の方とタッグを組みながらやるのが大事なのでしょうか。

飛弾 会社としてできることは限られています。先ほど申し上げた通り、10億人に薬を飲んでももらわないといけなくて、アジアだけでなくアフリカにまで、どのように貢献できるかという、まずはきちんと高品質な薬を正確なタイミングで送ることを守らないといけなくて考えています。また、インドをはじめアジアの国には弊社の子会社があるので、その国の社員が政府と話をしながら何をサポートできるのかを考えています。インドの場合は、工場の技術者が疾患啓発だけでなく、原因となる蚊がいる水溜りをきれいにすることもしています。でもそれは私たちができることをやっているというだけで、基本的には各国の政府がどれだけ自分事として動いてもらえるかが重要で、そのモチベーションを上げていくところに加わるのがメインになると思っています。

質問者 1 分かりました。ありがとうございます。

司会 他の方はいかがでしょうか。

質問者 2 飛弾様に確認したいのですが、ゼロから開発を始めたとのことでしたが、開発もお金がかかると思いますが、その資金も無償ということでしょうか。

飛弾 私たちはこの世界に入るまでグローバルヘルスにどうやって貢献すれば良いかをほとんど知りませんでしたので、普通に自社のプロジェクトとして開発しました。すべて持ち出しでございます。株主や投資家に理解を頂くために、先ほど申し上げました通り、貧困の負のスパイラルに対して私たちの薬による疾患制圧活動が成功した暁には、生活水準が上がって、私たちの製品を買ってもらうことができるという長期的な投資として説明しております。これからどれくらいのインパクトがあったかをきちんと説明していかなければならないと思っています。

質問者 2 どうもありがとうございます。

司会 他にいかがでしょうか。

質問者 3 おそらく飛弾様への質問になると思います。

事前認証プログラムにおいて WHO が取り持って各国とやり取りして、すでに1品目が動いているということですが、例えばスケールを変える必要が出てきたり、効能追加をしたりなど、承認後に変更が発生した時にも同じように各国の承認を得ていけないといけないと思うのですが、その際にも WHO のプログラムを利用して同じように承認を得ていく用意があるのでしょうか。

飛弾 このプログラムのためだけに開発いたしました。他の適応症を増やす話は今のところございません。私たちとしてはリンパ系フィラリア症の制圧完了まで粛々と進めます。別の使い方という意味では、先ほど2剤でやるとお話ししましたが、実は3剤の方がもっと効くというデータが出てきて、その時にはイベルメクチン、アルベンダゾール、DEC錠と一緒に供給することになりました。適応症を増やすわけではないのですが、使い方の変更はこのプログラムの中でガイドラインの追加として決定されました。

質問者3 ありがとうございます。

発言者A 少し補足させていただいてもよろしいでしょうか。まず、薬の開発は病気のためですが、WHO が関わっている病気には、すでに病気の対策プログラムがあります。WHO には PQ 部、NTD 部、マラリア部などの部がありますので、部をまたがって考えていかなければなりません。病気の対策のポリシーを作るのは WHO の責任です。薬を開発するのは製薬企業の責任です。そこに PQ 部が関わります。最終的に実施するのはその国の責任です。ただ、国に力がないので、WHO をはじめ、いろいろなところが助けます。先ほどの質問で「薬を飲まない」という問題が出ましたが、これは国の責任です。それに対して WHO やいろいろなところがサポートしています。これが責任のあり方です。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

飛弾 ありがとうございます。

発言者B 杉山さんに、一緒にやっていきたいと思いますというコメントなのですが、私どもも厚生労働省の支援を得て、WHO の PQ に関わる事業をしております。単年度事業なので継続して事業ができないという危機感がございます。厚生労働省に、ベーシックな活動は特異な活動として捉えていただいて、尚且つ専任担当部門を設けていただきたいと要望を出させていただいております。具

体的な課題も話をさせていただきました。PQ というのはすでにある製品に対する承認なので、日本が得意とするところとして画期的な新薬や検査をいかに国々に供給していくかという責任を考えた時には、新たな承認申請づくりの枠組み、具体的には「推奨」などが必要だと考えますが、いくつかの部門の連携があつて、なかなか決めるルートが不透明となっております。ますます国から支援をいただいて、製薬もワクチンも一体となつてやっていきたいと考えておりますので、今後とも連携させていただければと思います。よろしく申し上げます。

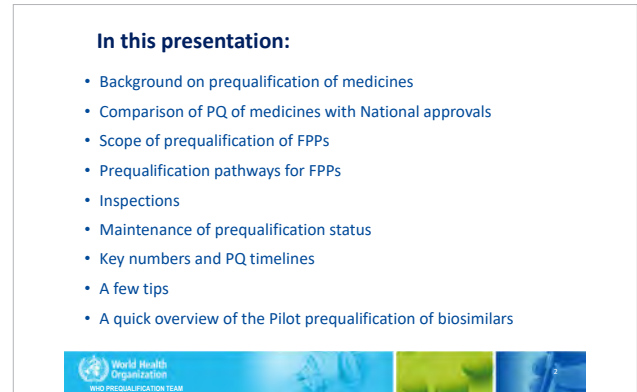
杉山 ありがとうございます。1点だけご返答させていただきます。先ほど事例でご紹介させていただきました、アジアでは、二国間の規制当局の対話の枠組みが既に根付いており、先日もインドの規制当局のソマニ長官が厚労省・PMDA とのシンポジウムのために来日され、医機連の皆さまや製薬協のアジア部会のメンバーも参加させていただいたと伺っております。そういったこれまで積み重ねてきた協業の枠組みもあると認識しておりますので、アジア以外の途上国、新興国に対しての薬事規制の枠組みにも、共通の課題で取り組ませていただければというところは、ぜひ今後とも相談の機会をいただければと思っております。

司会 他にありますか。よろしいでしょうか。それではこれで終わります。ありがとうございました。

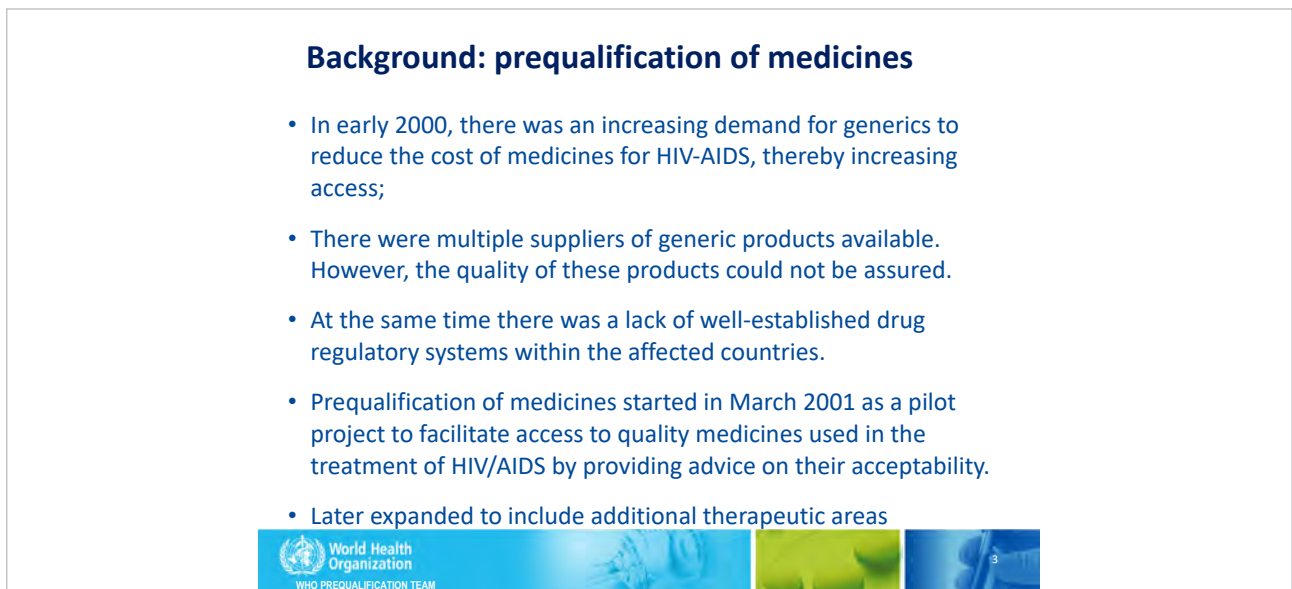
5.

医薬品最終製品（FPP）の事前認証 Prequalification of Finished Pharmaceutical Products (FPPs)

WHO 事前認証部門 医薬品評価チーム
ウンディフラウ・ウォルク Wondiyfraw WORKU



ウォルク 皆さん、こんにちは。私からは、医薬品最終製品（FPP）の事前認証についてお話しします。まず、医薬品の事前認証が WHO で始まった背景についてお話しします。それから、各国当局の考え方の違い、医薬品の範囲、医薬品最終製品の 方法論、事前認証の手続きについてお話しします。また、いくつかの数字的な情報についてお話しし、また、コツについても触れたいと思います。



なぜ WHO が事前認証を始めたのか疑問に思っている方もいらっしゃるかもしれません。基本的には規制当局の仕事ではないかと思われると思います。始まりは、2000 年初めです。いろいろな国際機関から動きが起きました。HIV の医薬品へのアクセスを高めようという動きです。この製品に対する需要が急速に増加したのです。その当時、先発医薬品しか存在していなかったわけですが、特に低中所得国での需要が増えたため、ジェネリック製品に対する需要が高まりました。多くの製品をジェネリックとして作っていたところがありましたが、国際機関としてはこのようなジェネリック製品の進出はどうなのだろうかと疑問を持っていました。さらに、低中所得国の当局がしっかりしていないという問

題もありました。そこで WHO が一歩入って、調達しようとしている国際機関にアドバイスをすることが必要になりました。そして、2001 年にこのような医薬品の事前認証が WHO によって開始されました。それから数年経って、プログラムが拡大され、結核やマラリアの製品にも範囲が広がりました。

PQm vs national approval procedures

- Only certain therapeutic areas are invited for prequalification (PQ)
- PQ assessments and inspections done by multinational teams
- PQ is not a national marketing authorisation (but some countries may use it for this purpose)
- Technical assistance and regulatory support possible
- PQ includes a separate procedure for prequalification of APIs



Prequalification of medicines - activities

- The WHO Prequalification Team – Medicines (PQm) undertakes two activities:
 - **Prequalification of Finished Pharmaceutical Products (FPPs) (since 2001)**
 - Prequalification of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) (since 2010)



各国の規制当局との考え方の違いについて考えなくてはなりません。私たちは多国籍の国際機関ですが、規制当局ではありません。規制当局は国に属するものであり、私たちはすべての治療領域に関わっているわけではなく、あくまでも一定の選択された疾患領域、特に公衆衛生において重要と考えられるものに限定した形で認証を行っています。

規制当局とのもう1つの違いは、私たちが行う評価、審査、査察は、多国籍チームとしてメンバーが世界各国から集まってきて実施しているという点です。事前認証は、各国での製造販売に対する規制ではないのですが、だからといって販売するための許可を取らなくても良いということではありません。技術的なサポートも行いません。

それから、API（医薬品原薬）の事前認証については、医薬品最終製品の事前認証とは異なる手順があることを認識していただきたいと思います。

Scope of Medicines Prequalification

- The scope of PQm is limited to certain therapeutics areas.
 - HIV/AIDS;
 - Hepatitis B and C;
 - Malaria;
 - Tuberculosis;
 - Reproductive Health;
 - Influenza;
 - Zinc for diarrhoeal disease;
 - Neglected Tropical Diseases
 - Biosimilars: rituximab and trastuzumab (pilot)
 - Human insulin (pilot)



本日、私からは医薬品最終製品についてお話しします。先ほど申し上げましたが、事前認証というのは治療領域が限定されています。今は8つほどありまして、その事前認証を行っています。さらにパイロットプログラムとして、いくつかの生物製剤に関しても行っています。癌やインスリンの製品などです。

Invitations for expression of interest (EOIs)

- Lists of priority medicines (and APIs) invited for prequalification
 - One EOI (invitation) per therapeutic area
- Medicines eligible for prequalification are determined by WHO disease-oriented programmes (based on “perceived medical need”)
 - Usually based on inclusion in WHO treatment guidelines and/or WHO model list of essential medicines
- EOIs published on PQm website and updated from time to time or based on a need

<https://extranet.who.int/prequal/content/products-eligible-prequalification>



それぞれの疾患領域において、すべての医薬品に事前認証の申請許可（インビテーション）が出ているわけではありません。各疾患領域で選択された医薬品に対して出ています。そのようなインビテーションのリストがあります。このリストは、事前認証チームではなく、WHOにある他の疾患ベースのプログラムを行う部門が作ったものです。それぞれのニーズやインパクトの程度に応じて、リストを作っています。WHOの治療ガイドラインに入っているものもあります。例えば、HIV/エイズなど、WHOの必須医薬品のリストに入っているものをベースにして考えられています。疾患領域ごとにリストがあり、ウェブサイトに乗っています。リストは、必要に応じて更新されます。固定的でいつも同じというわけではありません。

Example: Eol for FPPs for HIV/AIDS

2. Antiretrovirals as single-ingredient formulations for use in children:

2.1. Solid oral dosage formulations of:


- Abacavir, tablet 60 mg scored and dispersible
- Dolutegravir, tablet 5 mg dispersible or tablet 10 mg scored and dispersible
- Ritonavir, tablet or pellets (heat-stable) 25 mg

2.2. Oral liquid or powder for oral liquid:

- Lamivudine, 50mg/5ml
- Nevirapine, 50mg/5ml
- Zidovudine, 50mg/5ml

3.1. Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors:

- Lamivudine/Abacavir, tablet (preferably scored) 300mg/600mg



こちらは Eol (Expression of Interest) がどのようなものかを示しています。医薬品、剤型ごとになります。分化線が入っているべきか、小児用に分散錠であるかなど、それぞれの具体的な医薬品にインビテーションがあり、このリストに入っている製品の申請を受け付けるということになります。リストは固定されているわけではなく、いつでも改訂され、更新されていきます。どのように Eol をやっているかという仕組みをご理解いただければと思います。

Paths for inclusion of products in the list of prequalified FPPs

- **Prequalification of generic products (full assessment pathway)**
 - Full review/assessment of dossier and inspection of sites by WHO PQT
 - Such products are eligible for CRP once prequalified
- **Prequalification of SRA*-approved generics and innovator products – a recognition procedure (abridged pathway)**
 - Approval based on marketing authorization issued by Stringent Regulatory authority (SRA) – for example, PMDA, Japan
- **Alternative listing**
 - USFDA PEPFAR or EMA Art 58 approval/tentative approval

*Term to be changed to WLA (WHO Listed Authority)



WHO の製品のリストにおいて、事前認証に向けた 3 つのプロセスがあります。1 つ目は、ジェネリック医薬品の事前認証へのプロセスです。これが私たちの仕事の大部分を占めます。完全な評価を行います。申請書類を審査し、製造拠点を査察し、CRO (Contract Research Organization : 開発業務受託機関) に対しても査察を行います。私たちは全面的に申請プロセスと審査に関わって責任を持っています。

2 つ目のプロセスは、すでに各国の SRA (Stringent Regulatory Authorities : 厳格な規制当局) で承認を得ている製品の事前認証に向けたものです。これは、短縮化されたプロセスになります。各国の SRA がすでに審査をしていますので、簡略化された経路になるのです。

3 つ目は、代替リスト (Alternative listing) というプロセスです。SRA で認可されている製品が、その国以外の市場に対しても認可されます。Article 58 で承認さ

れている地域で EMA (European Medicines Agency : 欧州医薬品庁) が認めているもの、あるいは USFDA (Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局) が PEPFER (President's Emergency Plan for AIDS relief) で認めているものになります。SRA の国で市販されてはいないので、メーカーからの申請ではありません。これは、WHO のリストに入っているでも事前認証を受けているとは限りませんので、WHO の参照番号においても違う扱いになります。こういう製品が SRA によって認可されているということで、WHO の事前認証と同等であると認めていることを示すものです。

Definition of SRA* for purposes of prequalification of medicines

A regulatory authority that is:

- a member of ICH prior to 23 October 2015, namely: the US Food and Drug Administration, the European Commission and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan also represented by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; or
- an ICH observer prior to 23 October 2015, namely: the European Free Trade Association, as represented by Swissmedic and Health Canada; or
- a regulatory authority associated with an ICH member through a legally-binding, mutual recognition agreement prior to 23 October 2015, namely: Australia, Iceland, Liechtenstein and Norway.

*Term to be changed to WLA (WHO Listed Authority)



WHO の事前認証における SRA の定義です。基本的には、2015 年 10 月以前に参加している ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : 医薬品規制調和国際会議) のメンバー、あるいはオブザーバーである当局が SRA とされます。追加の当局も含まれます。法的に拘束力のある相互認証について、SRA メンバーとして 2015 年 10 月以前に協定を締結しています。この中には、FDA、EMA、PMDA、ヘルスカナダ、オーストラリア、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーなどが入っています。相互の同意によるものです。ICH に 2015 年以降に参加したところは SRA とは考えられていません。

CRP-lite and other facilitated full assessment pathways for SRA approved products

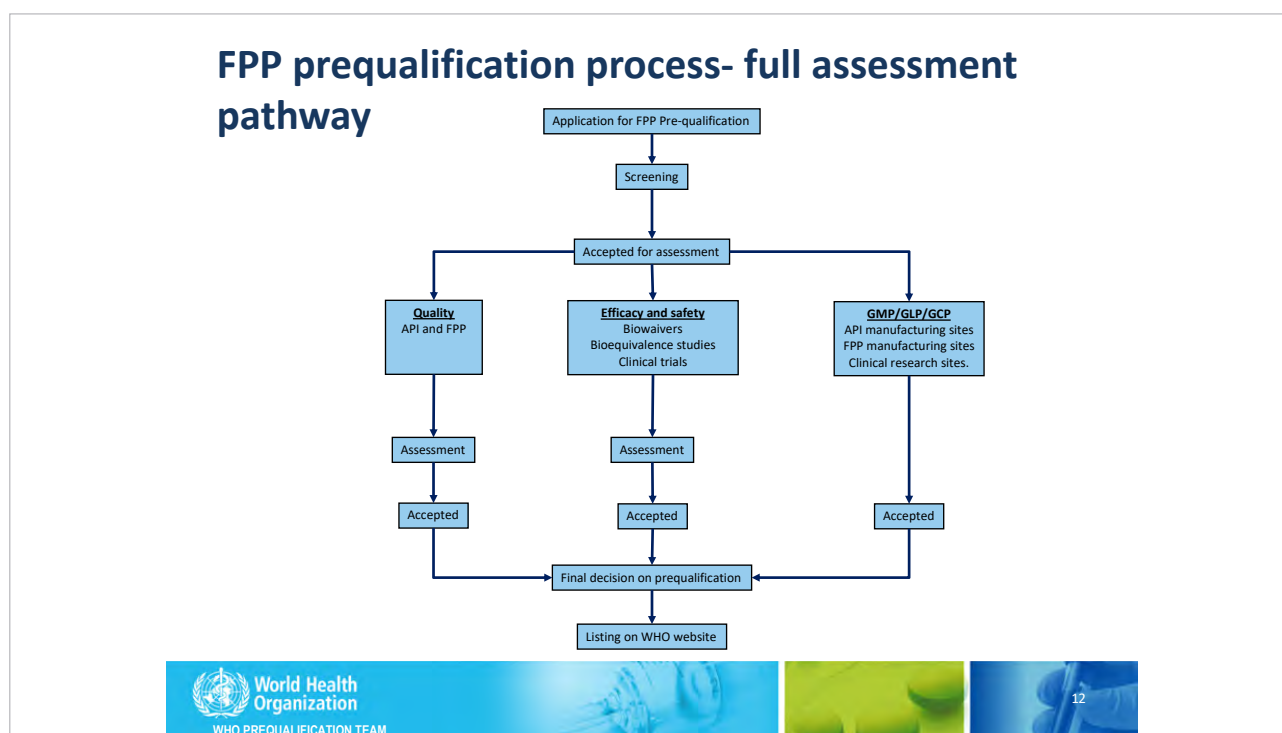
- **CRP-lite:** Pilot procedure to facilitate prequalification of USFDA approved ARVs and further enable national registration via the WHO Collaborative Registration Procedure (CRP)
- USFDA to share unredacted assessment reports to WHO to facilitate PQTm's review
- PQTm's assessment reports are then shared to countries for national registration
- Being piloted on two products
- Similar arrangements with other SRAs possible.



少し話を戻します。事前認証向けの製品に対する完全

な審査を行う CRP (Collaborative Registration Procedure: 共同手続き) について先のプレゼンで話がありました。一方で、代替リストは CRP の前提にはなりません。なぜかという、評価レポートを国と共有できないからです。しかし、一部のメーカーが完全な手順を使いたいという時に、SRA の承認があれば、CRP でも事前認証を受けた製品として認証を得ることができます。SRA の審査に基づいて WHO がレポートを作り、各国と共有できるからです。ですので、手続きにおいて SRA の評価レポートを使って、完全な審査を効率的に行うということです。例えば FDA からの評価レポートと、メーカーからの完全な申請書類を受け取り、私たちが評価をしています。SRA のレポートがベースとなる評価です。このような形で私たち自体が評価を行い、事前認証を出すことができます。そして、事前認証を受けた製品として認可を受けることになります。

最近、FDA との合意で作った手順があります。CRP ライト (CRP-lite) と呼んでいます。基本的には CRP ですが、FDA の評価レポートにアクセスできることによって、さらに効率化されるということです。PMDA をはじめ、他の SRA でも、メーカーの関心があれば、私たちは相談にのります。試行版として、別の製品でも EMA と行っています。



事前認証の完全な審査の手順 (Full assessment pathway) を示したものです。申請者が申請書類 (Dossier) を出して申請するところから始まります。申請されると、審査をする前に受け入れ可能かどうかのスクリーニングです。それが終わると、品質の有効性と安全性を並行して見ていきます。同時に、査察が必要なところには査察を行い、GMP (医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準) への適合性を確認します。必要であれば製造拠点の査察を行います。申請を受けてから 6 カ月以内です。このプロセスを経て、すべての申請書類に問題がなく、CRP や製造拠点の査察でも問題がないとなれば、事前認証の可否が決定されます。

Dossier assessment – full assessment pathway

- Quality and Efficacy/Safety parts of the dossier assessed in parallel
 - Assessment process may involve several rounds of communication with applicants – as long as the applicant continues to respond to questions
 - Quality assurance step at the end of the assessment process
- Primarily WHO guidance documents and standards are applied
 - Also ICH guidelines
 - Recognized Pharmacopoeias: PhInt, USP, BP, Ph.Eur., JP



もう少し審査手順についてご説明します。申請書類では、品質・CMC (Chemistry, Manufacturing and Control : 化学、製造及び品質管理) と有効性・安全性を評価します。大体は、ジェネリック製品なので、生物学的同等性の評価です。そして、審査に関してメーカーに必要な質問に答えてもらい、何度かやり取りをして続きます。私たちが必要とするすべての回答が得られるまで質問を続けます。例えば、不備通知 (deficiency letter) が出されると、申請者は一定期間に回答する必要があります。最大 3 カ


月で回答を示すことが必要になります。

私たちの審査は、基本的に WHO のガイダンスを使っています。その中で、クロスレファランスとして、ICH のガイドラインにも参照があります。薬局方では、国際的な薬局方として PhInt、USP、BP、Ph.Eur.、JP の 5 つを認めています。

Quality/CMC requirements – full assessment pathway

- **The Quality/CMC requirements:** are mostly in line with ICH and other SRA quality guidelines. A couple of specificities are:
 - > Stability data on minimum of 2 pilot batches is required for submission. In some cases, the second batch for solid products can be as few as 25,000 units.
 - > Required storage conditions for stability studies are 40°C/75%RH for accelerated study and 30°C/75% RH for long term study; 6 months accelerated and 6 months long-term stability data required at the time of submission.

Guideline: TRS 970, Annex 4: Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product for the WHO Prequalification of Medicines Programme: quality part
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex4TRS-970.pdf?ua=1




CMC・品質については、基本的には ICH と非常によく似ています。Q1、Q2、Q3、Q6、Q8、Q9 が、私たちのところで実証しています。申請書類がさまざまなガイドラインを順守しているということであれば、私たちの期待にも合うということになります。要件が非常によく似ているのですが、それ以外にも特異的な場合があります。一番重要なのは、安定性のデータです。事前認証では、最低 2 つのパイロット・バッチが必要としています。場合によっては、3 つ必要ということもあります。しかし、基本的には 2 つのバッチを見て欲しいと言っています。第 2 バッチは、例えば 25000 ユニット程度でも固形物であれば構わないという規定があります。

安定性の条件は、加速試験 40°C /75%RH と言っています。長期的な試験であれば、30°C /75% と言っています。事前認証を受けている製品は、高温の地域に持っていくことが考えられますので、このような条件下での試験を行うことを求めています。製品に安定性があるかどうかをここで試さなくてはならないのです。品質に関するガイドラインは、ウェブサイトへのリンクがありますので、見ていただければと思います。

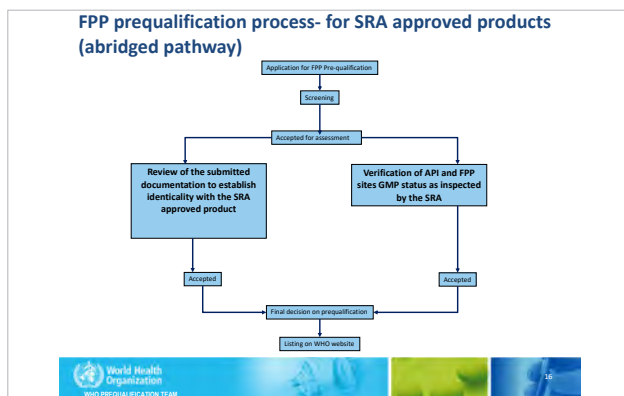
Dossier Format – full assessment pathway

- **Dossier format:** follows the modular format of the ICH Common technical document (CTD) M4, with certain PQ specific requirements:
 - > QOS -PD (quality overall summary): - QOS template as modified for purposes of prequalification
 - > Quality information summary (QIS) – an additional PQ specific template - to provide a condensed summary of the key quality information

Guideline: TRS 961, Annex 15: Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished product. General format: preparation of product dossiers in common technical document format
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesSubmissionDocumentation/MultisourceGenericGeneralFormatTRS961Annex15.pdf



申請書類のフォーマットですが、CTD (Common technical document) のみを受け取っています。現在のところ、STD 以外のものを使っています。書面文書は受け付けていませんので、基本的に電子文書である必要があります。品質については、全体サマリーがあります。モジュール 2 からできていて、私たちの目的に合わせて修正しています。それから、追加サマリーがあります。私たちに情報として必要であると考えられるものです。追加的にデータを作りたいということではなく、情報を欲しい時にお願いするものです。ガイドラインを示してありますので、どのように申請書類を作成するか、ウェブサイトを見ていただければと思います。



それでは、事前認証のもう 1 つの手順についてご説明します。すでに SRA で承認を受けている製品を外国の市場に適用したいという場合の簡略化した審査手順 (Abridged pathway) です。非常にシンプルです。まず、申請が出て、スクリーニングを行います。スクリーニング後、私たちがレビューと呼んでいるステップがあります。事前認証に申請された製品が、SRA で認証を受けたものと同じかどうかを検証するというものです。

GMP に関しては、私たちは製造拠点の査察を行いません。査察レポートも見ません。拠点が SRA に認定されているかどうかを確認します。今申し上げた 2 つのことが確認できれば、事前認証を決定するということになります。

'Dossier' assessment – abridged pathway

- WHO recognises the scientific evaluations by SRAs
- Only certain information is required and reviewed to verify the sameness of the product offered for prequalification with the SRA approved product
- WHO may request additional data relating to use of the product in countries relevant to the prequalified product, e.g. stability data at 30°C/75%RH or a commitment to start the study
- Variations are to be handled by the reference SRA. WHO should be notified of approved variations that may concern information submitted to WHO.



申請書類の評価については、SRA がすでに行った仕事を私たちが繰り返すようなことはしません。私たちとしては、CTD 全体ではなく、SRA が認証したものと同一製品かどうかを確認するためだけに必要な情報を求めます。場合によっては、安定性のデータ、すなわち 30°C /75% で作られているかについては、長期での安定性データが必要になるので提供してもらいます。そのデータがなければ、その条件下で試験をすぐに始めることを決めていただきます。

また、申請書類の履歴がよく分からない場合、CTD もなく、評価レポートもない場合、変更があった時にうまく対応できないことがあります。したがって、まずは SRA が変更を承認する必要があります。その上で、情報提供をしていただきます。そして、私たちが、条件が変わらないかどうかを確認します。

'Dossier' requirements – abridged pathway

- **No CTD dossier required:** only certain information (mostly administrative) is required:
 - A copy of the marketing authorization (MA) and Certificate of Pharmaceutical Product (CPP) issued by the SRA;
 - If available, public assessment report (e.g. PMDA public assessment reports)
 - Latest SRA approved product information (SmPC, PIL or labelling or equivalent)
 - A list of FPP and API manufacturing sites for the product, as approved by the SRA
 - A list of recently manufactured and released batches for the SRA market
 - A copy of the current FPP specification approved by the SRA, along with a sample of the product
 - Filled in quality information summary template (QIS - SRA)

TRS 986 Annex 5: Guidelines on submission of documentation for prequalification of finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex5.pdf?ua=1



申請書類の要件ですが、スライドに簡略化した手順での要件が書いてあります。非常にシンプルです。基本的には、私たちはマーケティング認可 (MA : marketing authorization) のコピーをいただきます。それから、SRA が出している公的な評価報告書を出していただきます。製品情報、医薬品最終製品についての情報、API の製造拠点のリスト、最新出荷バッチのリストを提出していただきます。SRA の国の市場で実際に販売されていることを確認することです。そのほかにも 2 つありますが、事務的な書類であって、技術的な審査を行う目的のものではありません。

Inspection of manufacturing sites and CROs

- PQT inspection team conducts risk based inspections of
 - API manufacturing sites
 - FPP manufacturing sites
 - Contract Research Organizations (usually for BE studies)
- PQT inspection team also performs desk review of available inspection reports issued by SRAs
 - May be used to waive onsite inspection depending on the scope of the inspection and how recent the inspection was
- **For the abridged pathway**, the current GMP status of the API and FPP sites (as inspected by the SRA) is verified



査察についてです。完全な評価をするための査察部門があります。その部門が医薬品最終製品と API の製造拠点の査察を行います。CRO の査察も行います。そこで生物学的同等性試験が行われている場合などです。査察スケジュールを立てる前に、利用可能な査察レポートがあるかどうかを確認します。すでに SRA が査察を行ったかもしれないので、その報告書があるかどうかを確認します。最近になって査察が行われていて、事前認証に必要な部分がカバーされているのであれば、WHO が実地の査察を行わない場合もあります。

事前認証を簡略化した手順で進めた場合は、査察の計画も審査も必要ありません。単純にその拠点が SRA の査察によって GMP の適合性があるかどうかを確認するだけです。

Prequalification / listing

- A product is listed in the list of WHO prequalified products (prequalified by WHO PQTm) once all requirements are met. A letter of prequalification is also issued to the applicant.
- The published list of prequalified medicines (FPPs) is used by the UN agencies and other agencies/organizations involved in bulk purchasing of medicines such as the Global Fund to guide their procurement decisions
- WHO Member States also use the list for their national medicines procurement



申請書類の審査が、完全な審査手順、簡略化した手順のいずれかの手続きで完了し、すべての拠点到問題ないということになれば、事前認証の可否を決定します。その製品を事前認証リストに加えることになります。事前認証を受けた製品になったということです。この事前認証取得済み製品のリストは、主に国際機関などが、入札、調達条件に応じて使います。各国の調達機関が使うことも多いです。

WHOPAR and WHOPIR

- Following prequalification of a product, WHO publishes its public assessment report (**WHOPAR**)
 - Provides summary of the assessment of the product data and accepted product information (excluding confidential/ proprietary information).
- Following completion of API/FPP manufacturing sites or CRO inspections, WHO publishes its public inspection report (**WHOPIR**)
 - Provides summary of the inspected site, scope of inspection, findings and conclusions (excluding confidential/ proprietary information).



事前認証を取得した後は、公的の評価報告書で、品質、有効性・安全性についての報告を出します。加えて、査察を行った拠点とCROについて、査察レポートも出していきます。公開情報となり、機密情報は含みません。メーカーが機密情報と考えたものは公表しません。

Maintenance of prequalification status of products

- **Variations**
 - Changes to prequalified products should be reported to WHO
 - Changes to products prequalified via the abridged pathway should first be reviewed and accepted by the SRA and later notified to WHO (only certain changes to be reported to WHO)
- **Requalification**
 - Requalification of products every 5 years based on selected documentation
 - To verify the continued compliance of the product to WHO requirements
- Risk based **periodic inspection** of API and FPP manufacturing sites
- Product **quality surveys**



製品のライフサイクル・マネジメントにおいて、いろいろな製品の変更の管理が必要です。事前認証が完全な審査手順で行われた場合は、詳細なガイドラインがあります。変更については、そのガイドラインにしたがって申請してください。簡略化した審査手順の場合は、私たちはその変更のレビューは行いません。SRAがその変更をレビューすることになります。

また、更新ですが、再認証(Requalification)と呼び、5年ごとに行います。これにより、製品がまだ私たちの基準に準じていることを確認します。変更に関するステップになります。CTDの提出は要求しません。一部の書類だけを求めます。それによって製品が合意済みのスペックに合っているかを確認します。医薬品最終製品とAPIの製造拠点の定期的な査察を行います。リスクベースで行います。通常2年ごとですが、もっと頻繁の場合も、そうでない場合もあります。リスクのレベルで異なります。また、製品の品質調査も行います。サンプリングをいろいろな市場から取り寄せて行います。申請からメンテナンスの手順、また、製品のライフサイクル・マネジ

メントの対応に至るまで、必要な品質評価を担保し、製品を出す国に示すことができます。

Prequalification fees

- PQ has been 100% donor funded activity. There is a need to recover some of the costs

	Assessment fee		Annual Fee per product		Variations	
	Full	Abridged	Full	Abridged	Major	Minor
FPP	\$25,000	\$6,000	\$20,000	\$5,000	\$3,000	-
API	\$20,000	-	\$8,000	-	\$3,000	-

- List of products that are deemed to have potentially low profit margins is published on PQM website. Reduction of the annual fee, based on justification, can be requested.



事前認証の取得は、メーカーに対して、かつては無料でした。しかし、最近では手数料を取るようになっています。医薬品最終製品とAPIについての料金をスライドに記載しています。完全な審査手順か、簡略化した審査手順かによって料金が異なります。また、製品ごとに年間手数料がかかります。評価のための料金は、申請書類を受理した時点で支払われます。年間の手数料は毎年支払います。ただし、市場で大きな需要がなくてもリストに載せたいという場合もありますので、この費用を減額、または無料にすることもあります。

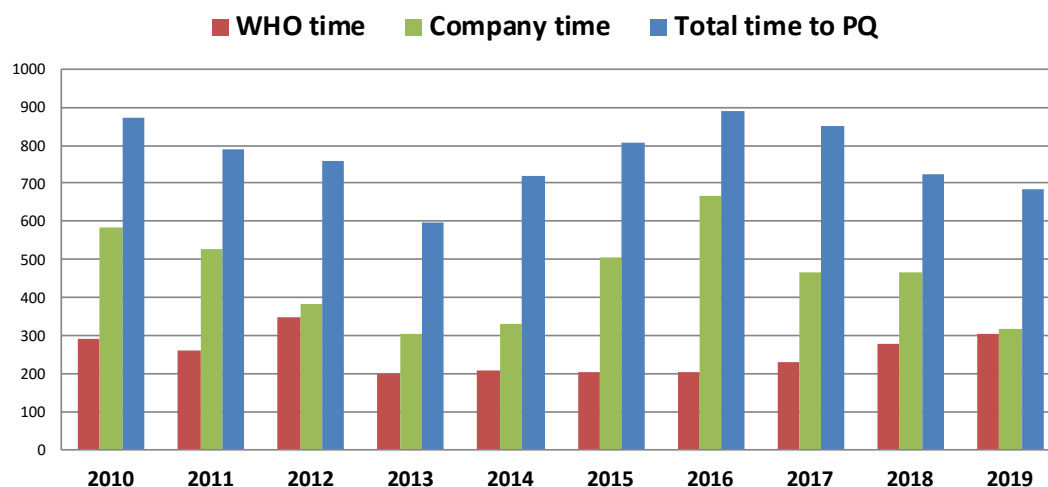
Key numbers as of 31 December 2019

- **452:** Total number of products prequalified by WHO (abridged and full assessment route)
- **106:** Number of products included in the PQ list based on PEPFAR/ EMA Art 58 approvals (alternative listing)
- **558:** Total no. products included in the PQ list
- **107:** FPPs under assessment (pipeline)
- **147:** Prequalified APIs



数値的な情報です。去年の12月31日時点で、452製品が事前認証を受けています。完全な審査手順と簡略化された審査手順での製品を合わせた数字です。100ほどの追加製品が、代替リストに載っています。全体では550以上の製品があります。現在、107の医薬品最終製品が、事前認証のプロセスに入っています。

Time to prequalification of FPPs: full assessment route (median times)



WHO median time: less than 270 days



WHO PREQUALIFICATION TEAM

25

期間についてご説明します。評価にどのくらいの時間が必要かということです。オレンジがWHOの時間、緑が企業の時間、青がWHOと企業の時間を合算した全体の時間です。見ていただくと分かるように、時間は、この数年間で短くなってきており、非常に良いことだと思っています。完全な審査手順の場合は、WHOの中央値は270日未満でした。中央値で10カ月ほどということです。企業のおかげでもあります。協力関係があって回答をすぐに得られると、私たちとしてもすぐに認証が出せる体制に入れるということです。

Time to prequalification of FPPs – abridged route

- **WHO time:** target, less than 100 days in 80% of cases (actual: less than 60 days in 80% of cases)
- **Total time to prequalification:** less than 100 days in 80% of cases



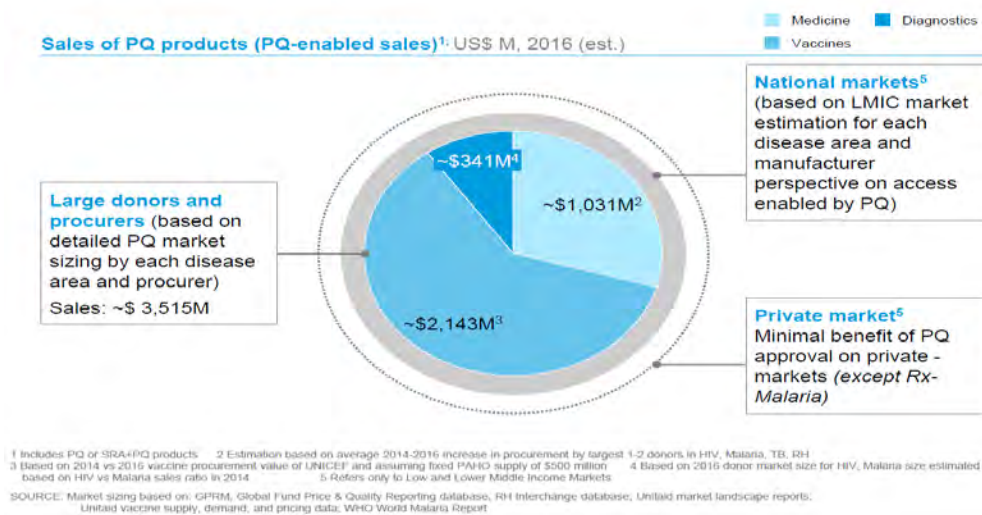
WHO PREQUALIFICATION TEAM

26

簡略化された審査手順の場合は、WHOのターゲットは80%のケースで100日未満としています。簡単な手順からです。2019年は、全体の80%で60日未満でした。したがって、事前認証に実際に必要な時間は、80%のケースで100日未満だったということです。シンプルなプロセスだということが分かります。

Prequalification enabled market

PQ enables a core market of approximately \$ 1 billion for medicines



WHO PREQUALIFICATION TEAM

27

このスライドの図で、市場規模を示しています。最近 WHO が調査した結果ですが、推定で医薬品最終製品と API を合わせて 10 億ドル相当だろうと考えています。

Major international procurers/funding agencies for prequalified FPPs



WHO PREQUALIFICATION TEAM

28

製品を購入している主要な国際機関です。このようなところから注文が入ってきます。グローバルファンドが最大規模です。USAID、ユニセフなど、大手の調達機関があります。

Support to applicants

- Detailed guidelines and model CTD dossier
- Additional product or therapeutic area specific guidance documents
- BE design advice for most of the invited medicines and review of study protocols
- Prompt response to questions or request for clarifications
- Face to face or virtual meetings when requested at any stage
- Pre-submission meetings - required by PQTm for all new applicants submitting via the full assessment route - to help the applicant resolve critical issues before submission
- Technical assistance - administered by a separate unit within WHO
- Certain market related information on our website



申請者に対しての支援があるかとよく聞かれますが、いろいろなサポートを提供しています。まず、申請のためのガイドラインがあります。申請に必要なもの、事前認証に必要なものが詳細に記載されています。見本となるCTDがあります。事前認証を受けた製品に基づいて例示していますので、こちらを見ていただくと分かりやすいと思います。そのほかに、追加製品や治療領域に関するガイダンスがあります。生物学的同等性に関する審査も行いますので、事前にアドバイスすることができます。私たちは質問に対する説明が求められた時に、かなり短時間で出すようにしています。また、Eメール、対面での会議、電話会議なども行っています。事前面談の制度もあります。基本的には完全な審査プロセスを受けたい人を対象にしていますが、初めて事前認証を受けたい人は、この面談は義務となっています。どのような品質が求められるかを示し、申請書類が十分かどうかをお話しすることができるからです。実際に申請する時に、事前に必要なものが揃っていることが確認できている状態にすることができます。

For consideration:

- You may contact the major international medicine procurers or funding agencies to identify products that may be of interest to the procurers (among those invited for submission to PQTm)
 - ✓ For example, there may be supply gaps where Japanese technology and manufacturing capability may help address
- You may also explore opportunities, for example, contract manufacturing arrangements with other manufacturers elsewhere (if manufacturing/development cost in Japan is considered a factor)
- Feel free to contact us for any questions you may have or clarifications you may require. If we can not address it, we could provide the appropriate contacts



ウェブサイトには市場関連の情報も出ています。どのような製品が必要とされているか、どのような購入者がいるのか、市場についての情報などを示しています。市場規模や、この先数年間の予測についても関心があると思いますが、調達機関に直接連絡することもできます。

データもありますし、将来予測値も出しています。情報共有をしてもらえらと思います。製品によって足りない部分がある場合に、皆さんの技術がそのギャップを埋める可能性がありますから、調達機関と直接話していただくと良いと思います。価格やコストが問題であれば、第三者、例えば国外のCROとの製造契約の可能性もあります。そのような可能性を探っていただきたいと思います。また、調達機関に関して私たちに問い合わせいただければ、お答えすることもできると思います。

How to start engagement with PQTm?

- Consult the various invitation for expressions on the PQTm website to find products of interest to you
<https://extranet.who.int/prequal/content/products-eligible-prequalification>
- Study our guidelines and procedures on our website:
 - ✓ Quality and bioequivalence guidelines for submission via the full assessment pathway OR
 - ✓ The guideline for submission via the SRA/abridged path:
<https://extranet.who.int/prequal/content/WHOguidance-documents>
- If you wish to submit via the **full assessment pathway**, you will also need to consult the clarification regarding pre-submission meetings:
<https://extranet.who.int/prequal/content/pre-submission-meetings>
- If you intend to submit via the **abridged pathway**, you could submit your application without a need for a pre-submission meeting.

Contact us early on for any questions you may have (by e-mail)



どのようにして事前認証のプログラムを着手するかと言いますと、まずメーカーに推奨するのは、ウェブサイトのリストを検討していただくことです。すでにインビテーションが出ている品目が並んでいます。その中に入れたい製品のリストを検討します。そして、ガイドラインをよく見てくださいますとお伝えしています。これに基づいて、申請書類を作成することになります。

完全な審査手順においては、申請前に相談を求めることとなります。一方、簡略化された審査手順においては、事前相談は必要ありません。それでも事前相談をしたいということであれば、もちろん喜んでお受けします。なるべく早めに連絡してください。そして申請前、あるいは申請後でも結構ですので、いつでもご連絡ください。関心がある方がいましたら、私たちは積極的に関与していきたいと思っています。

Biotherapeutic products (BTPs) and similar biotherapeutic products (SBPs)



WHO Pilot Procedure for Prequalification of Similar Biotherapeutic Products for rituximab and trastuzumab

Two pathways

1. **Full assessment pathway** of SBPs for rituximab or trastuzumab
 - for products developed based on comparability against a reference biotherapeutic product (RBP) **approved by a SRA**.
2. **Abridged assessment pathway** of rituximab or trastuzumab BTPs, or their corresponding SBPs
 - For products that have been **approved by stringent regulatory authorities (SRAs) and marketed** in the country of registration



お話を終える前に、2つのパイロット・プロジェクトについてお話しします。最近始まったものです。バイオ医薬品 (BTP) と類似バイオ医薬品 (SBP) についてです。このパイロットを1年半前にスタートしました。バイオシミラー製品の癌治療薬です。パイロット・プロジェクトは2つの品目だけを対象にしています。リツキシマブとトラスツズマブです。

事前認証のプロセスには2つの経路があります。1つ目の完全な審査手順の方は、バイオシミラーを参照バイオ医薬品 (RBP) と比較するものです。もう1つの簡略化された審査手順は、SRA ですでに認証された製品の場合のものです。

Pilot-specific WHO procedural, and administrative guidelines

https://www.who.int/medicines/regulation/biotherapeutic_products/en/

1. WHO Pilot **Procedure for Prequalification** of BTPs: rituximab and trastuzumab
2. WHO Guidelines on submission of documentation for the pilot procedure for prequalification of similar biotherapeutic products for rituximab and trastuzumab. **Preparation of product dossiers** in common technical document format
3. WHO Guidelines on submission of documentation for the pilot procedure for prequalification of rituximab or trastuzumab **approved by stringent regulatory authorities**.



すべてのガイドラインと手順については、ウェブサイトに掲載しておりますのでご参照ください。

Progress of the pilot procedure for Prequalification of Similar Biotherapeutic Products for rituximab and trastuzumab

- **Abridged assessment pathway**
 - 14 applications from 7 applicants received
 - Rituximab 6, trastuzumab 8
 - **First product prequalified on 18 December 2019**
 - Good progress for the rest of the dossiers
- **Full assessment pathway**
 - 11 submissions,
 - 2 are currently under screening
 - The rest did not pass screening



パイロットの進捗状況です。1年半経っています。簡略化された審査手順では、14件の申請を7つの申請者から受け取っています。最初の製品は、去年12月に事前認証を受けました。私たちにとってもパイロット・プロジェクトは重要なマイルストーンです。残りは、事前認証の取得に向けて進んでいます。

完全な審査手順については、11件の申請がありました。残念ながら、そのうち9はスクリーニングで「不合格」になっています。例えば、比較可能性、参照についてうまくデータが示されていない、臨床試験が足りないということがありました。他の2つは現在スクリーニング中です。

Pilot Procedure for Prequalification of Human Insulin – launched in December 2019

- **Invited products:**
 - ✓ **Human insulin injection** (soluble) 40 IU/ mL in 10-mL vial; 100 IU/ mL in 10-mL vial.
 - ✓ **Human intermediate-acting insulin** 40 IU/ mL in 10-mL vial; 100 IU/ mL in 10-mL vial (as compound insulin zinc suspension or isophane insulin).
- This invitation is limited to:
 - ✓ **Insulin BTPs, that have been approved by a stringent regulatory authority (SRA) and marketed in the country of registration; and which will be assessed via an abridged assessment pathway**
 - ✓ **Insulin BTPs, that have not been registered by SRAs and which will be assessed via a Full Assessment pathway:**
 - Human insulin «stand-alone» product. Not claimed to be SBPs.
 - Human insulin SBPs. Claimed to be SBPs to an SRA approved RBP.



去年12月に別のパイロットを始めています。インスリンの製品です。いろいろな国際機関、WHO加盟国からの要請があり、WHOはこれに対応しています。パイロットは、今のところヒトインスリン製剤で、ヒトのバイアル製品だけです。

インビテーションには、2つの経路があります。1つは、SRA承認済みの場合と、もう1つはSRA未承認の場合です。SRA未承認の場合は、完全な審査手順になります。完全な審査手順は、ヒトインスリン単独の製品で、必ずしも参照バイオ医薬品と比較がないものになります。臨床的な有効性・安全性によって検証されます。それから、ヒトインスリン製品でバイオシミラーとの比較データがあるものになります。

**Further information regarding medicine
prequalification**


The PQ website is a good source of information.

<https://extranet.who.int/prequal>

Contact person:

Medicines assessment: Dr. Matthias Stahl (stahlm@who.int)

Thank you



こちらで発表はすべて終わります。ありがとうございました。

6.

医薬品原薬（API）の事前認証

Prequalification of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)

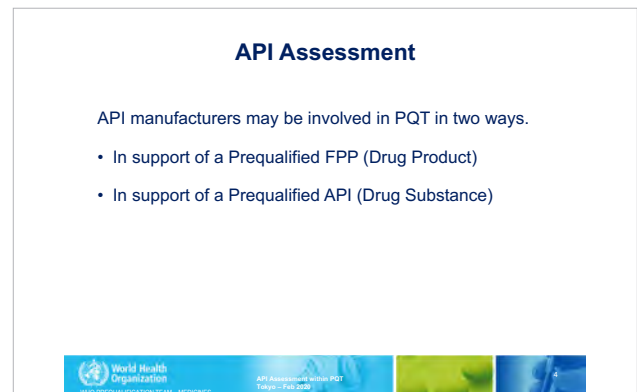
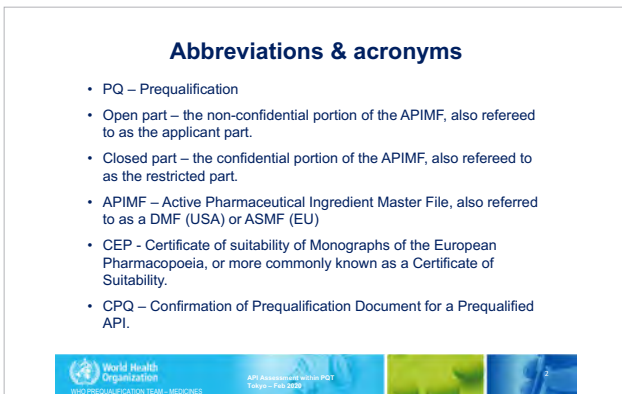
WHO 事前認証チーム

アントニー・フェイク Antony Fake



フェイク 皆さん、こんにちは。医薬品の事前認証を担当しています。このスライドは、ジュネーブにある本部ですが、桜の木があります。この桜は日本政府から寄贈されたものです。春には花が咲き、素晴らしい季節になります。

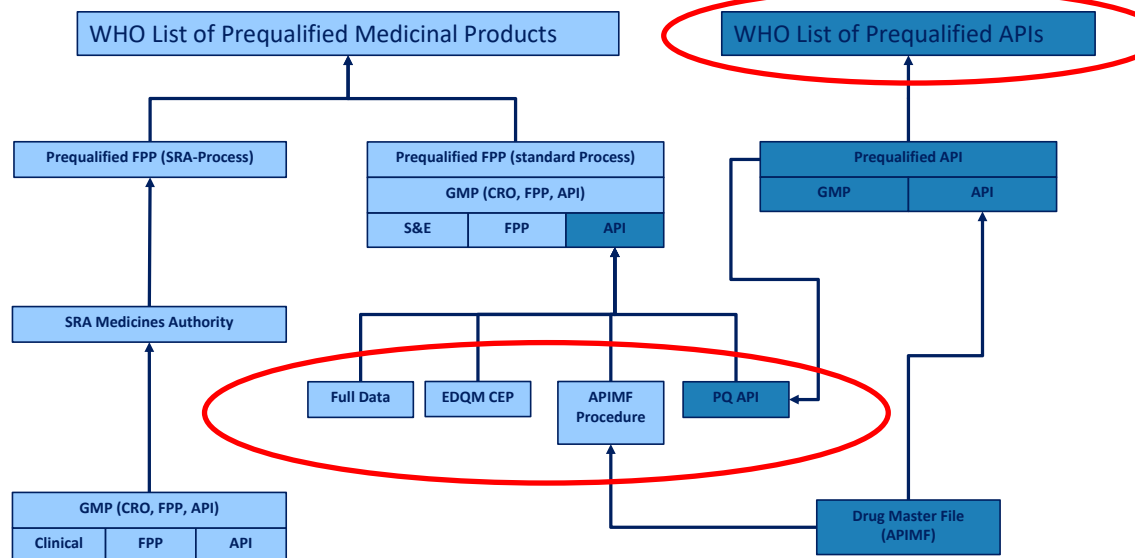
ウェブサイトを見ていただくと、左側に API 関連のページのメニューがあります。ぜひ見ていただきたいと思います。



私からは、API（Active Pharmaceutical Ingredients：医薬品原薬）がどのように事前認証のプロセスに関わるかをお話します。唯一、申し上げておきたい略語は、APIMF（Active Pharmaceutical Ingredient Master File）です。ドラッグ・マスターファイルと同じ意味です。言いにくいのですが、この略語を使っています。

APIの評価ですが、メーカーは2つの方法で関わることができます。1つは、製剤製品の事前認証を取る方法です。もう1つは、API そのものの事前認証を取る方法です。私がお話したいのは、後者です。

Prequalification of APIs and FPPs



World Health Organization

WHO PREQUALIFICATION TEAM – MEDICINES

API Assessment within PQT
Tokyo – Feb 2020

5

2つ手順があります。左側にあるのが、医薬品の事前認証の手順です。それとは別に、右側にAPIのための手順があります。ただ、APIの事前認証は、基本的には医薬品をサポートするために使われるものです。その方がより望ましい選択肢であると私たちは考えています。

API assessment group

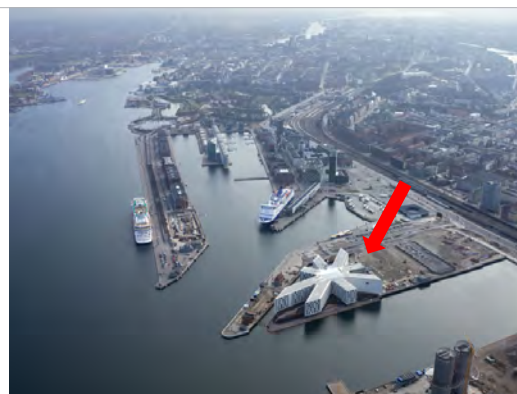
- Within PQT-Medicines, the assessment of APIs is undertaken by a sub-team of assessors specialising in API assessment.
- This sub-team looks after the API assessment including APIMFs and API PQ procedures.
- Assessments occur every two months in Copenhagen, and between sessions. API assessors from a variety of authorities participate.
- In addition, a small number of assessors based in Geneva oversee correspondence and communication with manufacturers and maintain the APIMF/API PQ procedures.



World Health Organization

API Assessment within PQT
Tokyo – Feb 2020

WHO PREQUALIFICATION TEAM – MEDICINES



簡単にAPIの評価と事前認証についてご説明します。私たちの組織にはAPI専門の評価チームがあります。APIの専門家がいて、医薬品の評価、生物学的同等性、薬物動態、患者の情報などを検討します。多くの規制当局においては、APIと製剤を分けないところが多いですが、私たちは分けています。APIの評価チームがマスターファイルを見て、事前認証の手順ののっとなって評価を行います。仕事はコペンハーゲンで行っています。2カ月ごとに1週間ほど時間をかけて仕事をします。わずか3名の評価者がジュネーブで仕事をしています。

こちらの写真ですが、コペンハーゲンにいらしたところのある方はお分かりになると思いますが、素敵な街です。矢印が示す建物は、デンマークの政府が建設したUN Cityというところ。海に張り出しています。私たちは、2カ月ごとにここで仕事をしています。

Communication

- APIMF related issues (both open and closed) are sent to, and answered by, the API manufacturer directly.
- Only questions are sent to API manufacturers not the report.
- Only API issues specifically relevant to the FPP are sent to the FPP applicant.
- All API post-approval changes made by the API manufacturer are communicated directly to PQT by the API manufacturer.
- Submissions and responses should be made on CD/DVD to Geneva, or via a secure link to an online document repositories.

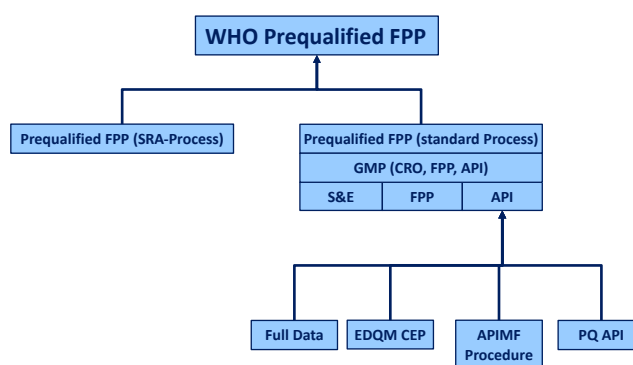


私たちのコミュニケーションのとり方ですが、事前認証に向けて API のメーカーとやり取りをします。審査に関してオープンとクローズの質問が API メーカーに直接出されます。質問はあくまでもメーカーと情報を共有するためです。品質に関わる場合です。コミュニケーションは、一元化した方が良いと考えています。

メーカーから API の承認後に変更の希望があれば、私たちに連絡してもらうことになります。そして、変更について申請することを API メーカーに求めています。

書面での申請書類は扱っていません。申請書類は、DVD や CD に保存してジュネーブの本部に提出いただきます。最近増えているのは、ファイル送信のリンクを通じて情報を提供するというやり方です。現在プロジェクトとして進行中ですが、eCTD（電子申請書類）が来年初めには導入できるのではないかと考えています。スケジュールが変わる可能性もあります。

API procedures to support FPP PQ



There are four ways in which API information can be submitted in support of an FPP seeking Prequalification



API メーカーには、情報提供に関して 4 つの方法があることを見ていただきたいと思います。製剤の完全なデータを提出することもできますし、ヨーロッパの CEP（Certificate of Suitability:適合性証明）を使うこともできます。または、APIMF を使うこともできます。事前認証済み API として行うこともできます。

Option 4: Full dossier

Advantages

- Few

Disadvantages:

- Only possible if the API manufacturer and FPP manufacturer agree to share confidential information.
- Typically only applies to companies making both the API and FPP.
- A reassessment of the API section (3.2.S) is undertaken with every application.

WHO PQT actively encourages applicants to use the APIMF procedure rather than submitting via the Full dossier route



完全な申請書類は、私たちにとっては稀です。主にジェネリック製品を扱っているからです。ジェネリック製品のメーカーから完全な API 情報へのアクセスがあるわけではありません。ですので、この方法はあまり推奨しません。毎回 API についての評価を個別に行うこととなりますので、同じ API のソースに対して 2 つの評価が繰り返し行われることとなりますので、メーカーにはこれをできるだけ避けることを推奨しています。

Option 3: APIMF Procedure

Advantages:

- The APIMF may have already been accepted by PQT for another medicines and need not be reassessed.
- It is a very common process world-wide.
- The majority of API issues are dealt with directly with the API manufacturer.

Disadvantages:

- Does not guarantee the GMP status and will need to be assessed.
- Assessment of the APIMF will only occur once the FPP has been passed screening. This can lead to rejection of the application if the FPP application is not submitted in a timely manner.



おそらくより人気があるのは APIMF を使うという方法です。いろいろな利点があります。API メーカーが機密情報を保持することができます。事前認証を行う上で、製剤のメーカーに開示する必要はありません。世界的によく行われている方法です。私たちがドラッグ・マスターファイルの評価したら、それを繰り返す必要はありません。新しい製剤がそのマスターファイルを参照しているということであれば、API についてそのままの形で参照してもらいます。

大きなデメリットの 1 つは、ドラッグ・マスターファイルの審査では、GMP の査察が入っていないことです。書類上は素晴らしく見えても、現実の製造現場ではそうではないかもしれないと考えられることがデメリットです。

API メーカーから見ると、私たちがドラッグ・マスターファイルだけを評価するのは、最終製品のスクリーニングが始まってからということになります。ですから、そ

ちらの申請が終わらないと、APIMF の評価は始まらないこととなります。

Option 2: Use of an EDQM CEP

Advantages:

- The majority of API information has already been accepted by EDQM and is not re-assessed by WHO.

Disadvantages:

- Some aspects of the API assessment may be required, i.e. stability.
- Does not guarantee the GMP status and this will need to be assessed.



2 番目に良いのは、EDQM (The European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare) CEP を使う方法です。ほとんどの仕事をやってもらってあるわけなので、この方法は良いと思います。私たちがやらなければならないことが限定的になります。多くの場合は、EDQM は安定性のデータの評価はしていません。そこは私たちが行う必要があります。それ以外は、すでに EDQM が行った作業を活用します。規制当局としては、同じことを繰り返さずに済むことは大きなことです。

ただ、CEP の問題の 1 つとして、GMP の適合性の保証がないことが挙げられます。ヨーロッパでは査察をしているのかもしれませんが、そこは私たち独自に決定する必要があります。

Option 1: Use of a prequalified API

Advantages:

- Both the APIMF and GMP have already been assessed and found to be acceptable.
- There is little chance the use of this API source will not be accepted.
- There will be no delay to the FPP assessment due to API issues.
- Assessment of the API can commence without the need for an associated FPP.

Disadvantages:

- There is a fee for the API manufacturer (\$10K or \$20K)




最後は、私たちが好む選択肢です。これは事前認証済みの API を使った方法です。これがなぜ良いのかを説明します。APIMF についても、GMP についても私たちが決定しているということです。製剤メーカーが事前認証済み API を使うのであれば、受け入れられない理由はありません。医薬品最終製品の評価もしているし、GMP の認定も分かっているので、評価には時間がかからないだろうし、問題があるという想定がないわけです。

もう一つの利点は、API の評価が最終製品の申請の前にスタートできることです。多くのメーカーが行うようになってきています。製剤の開発メーカーが、まだ申請できるかどうか分からない時に、API メーカーに先に事前認証の申請を行ってもらいます。そうすると、製剤の申請ができるようになった時に、API の評価がもう終わっていることとなります。心配事が1つ減るわけです。唯一のマイナス面は、費用がかかることです。API の事前認証に1～2万ドルかかります。完全な審査手順が簡略化された審査手順かによって申請費用は変わります。

Comparable standards

Regardless of the route of submission, the intent is to apply equivalent assessment standards to the assessment of API information.




重要なコメントをスライドに示しています。どのような形で申請を行うにしても、比較可能な基準が必要です。例えば CEP の場合、EDQM が安定性評価を行っていないければ、私たちが行います。そのギャップを私たちが埋めます。ドラッグ・マスターファイルを使う方法で申請する場合は、完全な評価を行います。GMP の査察を評価の一環として行います。簡単な選択肢というのはありません。最終製品に使われるものは、すべて同じ基準を通す必要があります。

Facilitated assessments

PQT is happy to make use of external assessment reports in the review of APIMFs.

The APIMF and API Prequalification application forms include a section to highlight if the APIMF has been previously submitted and accepted elsewhere.


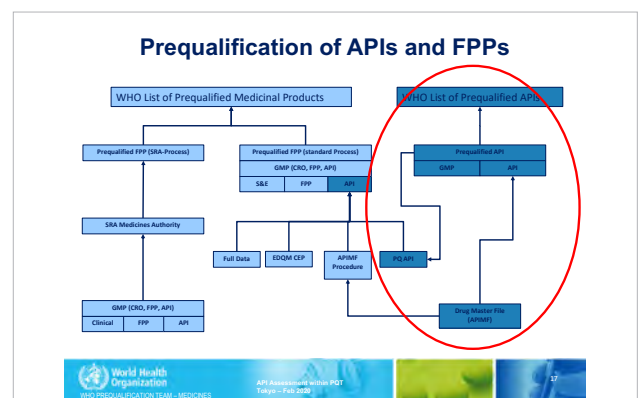
What can be done to encourage manufacturers to make greater use of submissions previously made in other jurisdictions?



評価をなるべく迅速化したいと考えています。私たちは EDQM の基準でのやり方は多くの経験があります。うまくいくことも知っています。API メーカーで、すでに CEP を取得しているのであれば、私たちが許可を得て、

EDQM から評価に関するアクセスをもらい、その情報に基づいて審査を行うことができます。それによって事前認証のプロセスを迅速化することができます。

WHO: API Prequalification





API の事前認証がどういうものかをご説明します。最終製品は独立したプロセスとなります。よくある誤解なのですが、必ずしも事前認証済みの API を最終製品に使う必要はありません。もちろんそれができれば良いし、利点もあります。しかし、事前認証済みの API を使わなければいけないということではありません。

What is API Prequalification?

It commenced as a pilot project in October 2010 because it was difficult for FPP manufacturers to locate suitable sources of APIs that were of good quality.

It seeks to verify, and then publicly identify, APIs that are of **good quality** and manufactured in **compliance with GMP**.



API の事前認証は、2010 年 10 月に始まりました。製剤の最終製品のメーカーが適切な API で品質がきちんと担保されたものを見つけることが難しいという背景がありました。製剤メーカーが開発中、あるいは申請中に、

API メーカーからマスターファイルがないと言われたり、GMP のエビデンスがないと言われたりすると、最終製品のメーカーにとっては大きな問題となります。API が基準を順守していることを確認するか、別の API メーカーを探す必要が出てきます。それによって最終製品の申請が非常に遅れることが考えられます。どのように検証し、公に認められた、高品質で基準を遵守している API を見つけられるか、私たちが行うのはそれだけです。いろいろと複雑なところはありますが、ゴールはそれだけです。

Benefits to API manufacturers

- API's can be prequalified independent of an FPP application.
- Public recognition as a source of quality API, manufactured in compliance with GMP.
- Serves as a point of difference between good quality and poor quality APIs.
- Opportunities to verify compliance with GMP.
- Opportunities to compile, revise and refine their regulatory documentation, leading to quicker acceptance by other national regulatory agencies.
- API PQ is increasingly recognised by National authorities.



API メーカーにとってのメリットですが、何よりも単独に進められる方法であることです。API メーカーであればこのプロセスをいつでも始めることができます。公的に品質の高い API であることを謳うことができます。非常に良い API を提供していると謳うことができるので、広告にもなります。その他の API メーカーとの接点にもなります。あまり質が高くないメーカーとも関係性を作ることができる可能性があります。

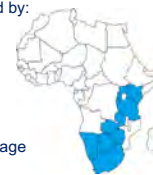
国際的な市場に初めて出ていくメーカーにとっては、GMP が SRA に準拠するレベルであることを示さなければなりません。API を活用してもらうことができます。一旦、事前認証を得ることができれば、米国、ヨーロッパ、日本などの市場に参入できる可能性があります。適切な水準に到達していることを証明することができます。また、同じようなやり方で、非常に良い API の質の高いマスターファイルを作ることができます。

Making greater use of API Prequalification

Recognition of prequalified APIs is also spreading to an increasing number of countries.

The submission of a Confirmation of Prequalification Document (CPQ) in lieu of an APIMF has been accepted by:

- South Africa
- The East African Community
- Zimbabwe, Zambia, Botswana, Namibia
- Malaysia



This represents a significant business advantage for manufacturers exporting to Africa.



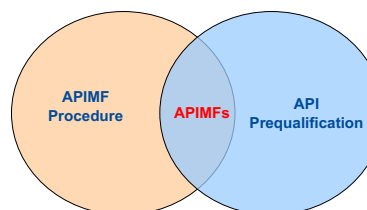
南アフリカを含めて、APIの事前認証確認書(Confirmation of Prequalification Document)を提出して、承認されることもあります。これは一部のメーカーにとっては、非常に大きなメリットがあります。ドラッグ・マスターファイルそのものを当局に出したくない場合があるからです。各国当局にとっても、必ずしもドラッグ・マスターファイルの評価をしなくて良くなり、事前認証済みのAPIを使うことによって、時間の節約も図れます。

API Prequalification

What is the difference between a prequalified API and an APIMF procedure?



Two uses of APIMFs in PQTm



This creates some confusion



事前認証済みのAPIと、APIMFの手順の違いについてお話ししたいと思います。しばしばこれが混乱を招いています。混乱の理由としては、両方の手順でドラッグ・マスターファイルを使っているという共通点があるからです。しかし、違いがあります。

What are the differences?

	APIMF Procedure	API Prequalification
File numbers	APIMFXXX	WHOAPI-XXX & APIMFXXX
Use in FPP PQ applications	Yes	Yes
Evaluation commences	Only once an associated FPP has been accepted for assessment	Independent of any FPP application. Standalone procedure.
Quality evaluation	Follows ICH and PQT guidance	Follows ICH and PQT guidance
GMP evaluation	No	Yes
Fee	No (part of the FPP PQ fee)	Yes
Public listing	No	Yes
API Post-approval changes	APIMF amendments FPP variations	APIMF amendments FPP variations (limited)

World Health Organization
 WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES

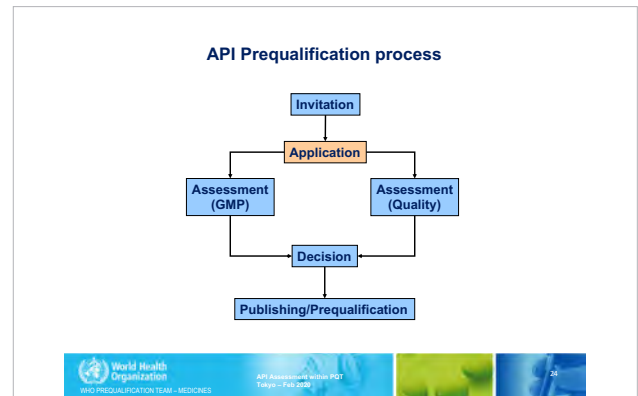
両方の手順において、ドラッグ・マスターファイルが主要な書類ですが、それ以外の違いが存在しています。こちらの表に違いを提示しています。

まず、ファイルナンバーを見ますと、APIMFの場合は、「APIMFXXX」と、XXXのところに数字が並びます。事前認証済みAPIの場合は、「WHOAPI-XXX」と、WHOが頭に付きます。ですから、見た瞬間に、単なるドラッグ・マスターファイルなのか、事前認証を受けているものかが、すぐにわかります。両方とも事前認証に向けた機器に使うことができます。

ドラッグ・マスターファイルの手順というのは、一旦薬剤が受け入れられてから使うこととなりますが、APIの場合はどのタイミングでも始めることができる独立した手順です。私たちは、ドラッグ・マスターファイルを両方の状況において評価していますので、基準としては、ICHのガイダンスと差がありません。

GMPの評価については、非常に重要な違いがあります。APIの場合はGMPを盛り込む必要がないのですが、GMPに近い側面はあり、非常に重要な意味を持っています。また、料金も違います。APIMFにはユーザー料金というものはありません。しかし、事前認証済みAPIには費用が発生します。

もう1つ重要なこととして、APIMFは内部のものであって公開しませんが、事前認証済みAPIの場合は一般に公開しています。それが重要な点です。それから、実際に承認後に変更したい場合は、両方とも私たちに修正を申請する必要があります。このような形で、事前認証済みAPIとAPIMFには手順の違いがあります。



こちらの違いを図解しています。インビテーションのある機器は、2つの評価に分かれます。GMPの評価と品質の評価です。両方ともうまく行けば、事前認証が受けられることになります。

Assessment – GMP

There are two ways to demonstrate GMP compliance at the API manufacturing facility.

- **By providing evidence of current compliance:**
Manufacturer's license and GMP certificates, inspection reports from WHO recognised Regulatory Authorities, copy of the inspection report, CAPAs, close out communication on the inspection (if available) report.
- or
- **By inspection by the WHO.**

World Health Organization
 WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES

GMPの順守を示すには、まずメーカーがすでに持っているエビデンスが何かを問うことであって、査察をするということではありません。査察においては、初めて規制当局同士の協働の体制ができてきたと思います。従って、私たち査察チームが通常はメーカーの方に、例えばメーカーのライセンスとGMPの評価資料、CAPAに関連した評価といったものを求めることになります。しかし十分な自信を持って見るができなければ、査察を行います。エビデンスが十分ではない、確認が得られない場合のみ査察を行うのです。当然、適切なGMPのエビデンスがないかもしれません。PIC/Sのメンバーではなく、こういったGMPの査察を受けたことがないということであれば、実際に私たちが現場調査を行うこともあります。

Assessment – GMP

The assessment of GMP compliance at the site of API manufacture takes into account:

- Inspections performed previously by the WHO, a member of PIC/S, or a WHO recognized Regulatory Authority (SRA).
- Inspections must have occurred within 3 years of application.
- Inspections must be API specific.

The WHO will perform an inspection if, after assessment and requests for information, GMP compliance can not be established.



どのような情報が重要かですが、WHO が適切に PIC/S または WHO が認識している規制当局が実際に実施したという情報が必要です。そして 3 年以内に行われたものでなければなりません。また API に関連したものでなくてはなりません。最新の関連情報が必要であるということです。

What APIs are invited?

The APIs invited to apply for API Prequalification reflect those APIs used in the drug products invited for prequalification.

e.g. HIV/AIDs, TB, Malaria, Reproductive health, Zinc, Neglected tropical diseases, Hepatitis B & C and influenza.


The complete list of invited APIs can be found at this address:

<https://extranet.who.int/prequal/key-resources/documents/15th-invitation-manufacturers-active-pharmaceutical-ingredients-apis-submit>




API の事前認証を申請する場合、インビテーションが出ます。その中には、製剤に対するインビテーションということになりますので、製剤の方から直接取っていき、API がどういったものかということ进行を明らかにしていきます。例えば、HIV/ エイズ、結核、マラリアほか、こちらに書かれているようなものがあります。

Publishing




List of PQ APIs
Website (Public)


+



WHOPIRs
Website (Public)



Confirmation Document (Private)





このプロセスでは 3 つの文書が入手可能になるはずす。まずは事前認証の API のリストです。これはウェブ

サイトに載っています。医薬品のレビュー、そして確認書は、調達機関の方にもあります。

API PQ - Pipeline

- It is important to know what competition there is.
- To understand the numbers of Prequalified APIs, but also the number of applications in progress you can find this information at the following link.
http://apps.who.int/prequal/info_applicants/eoi/FPPs_APIs_invited.xlsx

中に入っている情報は、保管温度、製造施設など、API 関連の情報です。それと時には、WHO の公的査察レポート（Public Inspection Reports : WHOPIRs）を出します。これは、自分達で査察を行った場合のみです。その拠点のアウトカムが合格の場合のみです。API は承認し、他の人達が査察をした場合には出しません。私たちによる査察ではないからです。拠点を査察し、結果が不合格だった場合、報告は出しません。なぜなら、メーカーがそのような査察を受ける時にとっても心配されるので、そういう状況にしたくないのです。隠して欲しくないからです。また、メーカーが、最初の査察でうまくいかなかったからといって、それを隠したり、不快に思ったりして欲しくないからです。GMP を維持するのは、大きなコミットメントを必要とします。私たちは、このスタンダードを上げていきたい、そして GMP をパスして欲しいということです。もちろん、査察がうまくいかなかったら事前認証を得ることはできません。しかし、それを罰として扱いたくはないということです。

最後の文書は、事前認証の確認書です。これは CEP と似たようなものです。API のメーカーに送ります。メーカーはそれを、最終製品を作る取引先に出すことができます。そして、製剤メーカーは、この文書を提出することができます。API が事前認証を受けているというエビデンスとなります。ウェブサイトのリンクはこちらです。API メーカーは関心があるかもしれません。パイプラインのリストです。

事前認証されている、あるいは事前認証中の数が示されています。あなたが API メーカーであった場合、申請をする価値があるかどうかを考える際に、このリストが参考になるでしょう。12 社が既にこの API を作っているということであれば、皆さんの会社はそこはやめることが考えられますし、まだ製造されていないようであれば、製造することが大きな価値になるかもしれません。

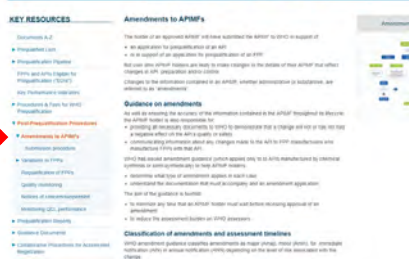
APIMF - Lifecycle

- API assessment does not finish when the APIMF is accepted.
- APIMFs used to support an FPP or used to support a PQ'd API must be maintained by the APIMF holder.
- Routine GMP inspections are also carried out to ensure the API Prequalification status remains valid.
- The APIMF holder files changes directly to WHO via the APIMF Amendment procedure.



APIMF は、非常に流動的なものです。継続的に他の製剤メーカーも参照します。API メーカーは、継続的にプロセスを改善し、効率化し、生産性を上げようとします。ですので、承認後の変更プロセスもかなり行います。これを、改訂手続き (Amendment procedure) と呼んでいます。これは API メーカーが直接私たちとの間で行うものです。

APIMF - Lifecycle



改訂手続きの情報は、こちらのウェブサイトにあります。左側の矢印のところです。

Bi-yearly Updates

- To ensure PQT holds a compile version of the APIMF, a bimonthly update is requested.
- This is handled as amendment #1.
- An update should be filed with 24 months of the last updated APIMF.
- This will not be necessary when eCTD is introduced.



変更の申請をする場合、どのような変更かによりますが、API のメーカーは、APIMF を使って更新したマスターファイルを 2 年毎に提出する必要があります。こちらは行政事務的なプロセスとなります。2 年毎にドラッグ・マスターファイルのすべての関連する部分のアップデート

を確認したいということです。eCTD が導入された場合、これをする必要はありません。eCTD の文書で、いつでも最新のものを参照できるからです。

Timelines and Deadlines

- Deadlines for manufacturer responses are 6 months for the first round of questions, and up to 3 months for subsequent rounds.
- Internally, we also aim to review new APIMFs and their responses within 90 days.
- Changes to the details of the APIMF mid-assessment is no longer permitted.




これは、審査期間と締切期限を示しております。ドラッグ・マスターファイルを提出した APIMF の手続き、あるいは API 事前認証のプロセスで、私たちから照会事項を随時送ります。1 回目の質問に対する回答は、6 カ月以内に回答することになっています。かなり余裕を持たせています。再審査の時には十分な時間が必要だと考えます。2 回目以降の質問に対しては、3 カ月の回答期間となります。私たちのゴールは、最初のマスターファイルにおいて 90 日以内でレビューを終らせ、その後の回答を 90 日以内に確認することです。嬉しいことに、それを上手く守っています。メーカーもその期限を守っています。

評価プロセスを効率的にするためのルール変更を行いました。APIMF で評価している間、メーカーは変更申請を行うことはできません。変更して欲しいというリクエストがあれば、もちろん変更できますが、メーカーからこのような重要な変更を行うことは許可されません。まずは、評価をし、審査が終わってからの変更申請ということになります。

これで私の話は終わりですが、ご理解いただけたでしょうか。まずは、2 つの方法で事前認証プロセスに API メーカーが直接関わることができます。API の事前認証の申請、あるいは製剤の事前認証で申請に関わることができます。もちろん両方でも大丈夫です。いろいろな形で製剤をサポートできるということです。4 つの方法があります。CEP、事前認証済み API、ドラッグ・マスターファイル、あるいは全情報を文書として提供できます。

What are the differences?

	APIMF Procedure	API Prequalification
File numbers	APIMFXXX	WHOAPI-XXX & APIMFXXX
Use in FPP PQ applications	Yes	Yes
Evaluation commences	Only once an associated FPP has been accepted for assessment	Independent of any FPP application. Standalone procedure.
Quality evaluation	Follows ICH and PQT guidance	Follows ICH and PQT guidance
GMP evaluation	No	Yes
Fee	No (part of the FPP PQ fee)	Yes
Public listing	No	Yes
API Post-approval changes	APIMF amendments FPP variations	APIMF amendments FPP variations (limited)




こちらのスライドは、事前認証と APIMF の手続きでの違いを示したものです。

Always happy to help

For API related questions please do not hesitate to contact me

Fakea@who.int



組織として、事前認証に関わるものとして、メーカーからいつでも話を聞きたいと思っています。私たち自身にとってもメーカーが上手くいくことが大事です。このような製品がマーケットに必要であり、これらは命を助ける薬となります。ライフスタイルの違いによる生活習慣病ではなく、重要な薬です。ですので、質問があれば、躊躇なく私たちに聞いてください。多くの時間を節約することができますし、私達も時間の節約になります。質問があれば、こちらのメールアドレスをお願いします。

7.

生物学的同等性とバイオウェーバー要件、共通事項

Bioequivalence and Biowaiver Assessment within the PQt

WHO 事前認証チーム

ジャン・ウェリンク Jan WELINK



ウェリンク 私は、生物学的同等性（Bioequivalence：BE）とバイオウェーバーについてお話しします。詳細ではなく、あくまでも問題点を指摘し、その他の生物学的同等性の考え方との比較をするという内容に留めたいと思います。

こちらのスライドは、このようなウェブサイトがありますというご紹介です。

Abbreviations

- API: Active Pharmaceutical Ingredient
- AUC: Area Under the Concentration-time curve
- BCS: Biopharmaceutics Classification System
- BE: Bioequivalence
- BTIF: Bioequivalence Trial Information Form
- CI: Confidence Interval
- Cmax: maximal concentration
- CoA: Certificate of Analysis
- FDC: Fixed Dose Combination
- FPP: Finished Pharmaceutical Product
- PK: Pharmacokinetics
- PQt – Prequalification team

こちらのスライドに略語を示しています。私は、通常、プレゼンの時にこれを提示するのですが、今ここでの説明は控えることにします。

Bioequivalence assessment group

- Within PQt-Medicines, the assessment of BE and Biowaivers is undertaken by a sub-team of experienced BE assessors.
- Additional, less experienced assessors join the team to learn assessments, improve their knowledge in the BE field and to transfer their gained knowledge within their agency.
- BE assessors from a variety of authorities participate.
- Assessments occur every two months in Copenhagen.

生物学的同等性の評価は、コペンハーゲンで行っています。評価の担当者がいます。生物学的同等性に関して経験を持っている専門家が5～6名います。2カ月に1回、コペンハーゲンに集まり、メイングループには3名の非常に経験豊富な評価者がいます。そのグループに加えて、2～3名の、それほど経験のない評価者がいます。考え方として、チームとしての学習の機会という目的もあります。評価について学ぶ機会、他の評価者の評価の仕方を学ぶ機会でもあるということです。実際の現場でOJTという形で理解してもらうということと、それぞれの機関に戻った時に、その知識移転をしてもらうことも目的としています。

生物学的同等性の評価者は、さまざまな地域から集まってきます。ヨーロッパ、北米、南米、アフリカから

の参加者がいます。アジア地域からも参加がありますが、残念ながら、日本の評価者の方には参加していただいたことはありません。

先ほど申し上げましたが、このような評価に関して、2カ月に1回、会議が行われています。その期間中は、評価はしませんが、アドバイスは提供しています。ジュネーブの本部に、この2カ月間に問題点や質問が出てきますので、そのメールを受け取ると、さまざまな点について私たちから回答を出しています。

What is BE in relation to Prequalification?

- PQT's vision is simple: good **quality** medicines for everyone.
- To make **quality priority medicines** available for those who urgently need them.
- Applying up to date standards and guidance.
- BE assessment is a part of the tools to improve and to obtain **good quality medicines**.

World Health Organization
BE and Bioequivalence Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2018

生物学的同等性と事前認証にどのような関係性があるかをご説明します。事前認証チーム（PQT）は、非常にシンプルな視点を持っています。すべての人に高品質の医薬品を届けることを考えています。品質の高い医薬品かを担保しなくてはなりませんし、医薬品を必要とする人、各国当局の国の人々がすべて同じ品質の医薬品を得なければならないと考えています。それほど質の良くない製品を事前認証するわけにはいかないわけです。私たちが使っている基準は最新の基準であり、また、最新のガイダンスを使います。後で、どのようなガイダンスを私たちが使っているかをお示ししたいと思います。生物学的同等性というのは、ツールとして使うべきものです。質の高い医薬品を作り、改善をする際に、生物学的同等性を証明することによって、事前認証を受けた製品が非常に高い品質であることを担保します。

Guidance

"Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability". In: *Forty-ninth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 992, 2015, Annex 7

World Health Organization
BE and Bioequivalence Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2018

先ほど申し上げましたけれども、私たちは最新のガイ

ダンスを使って評価をしています。基本的なガイダンスは、テクニカルレポートという形で出ていますので、これを参照していただければと思います。レポートシリーズが色々ありますので、適切なバージョンであるかをご確認のうえ、参照していただきたいと思います。

Guidance

EMA
Guidance for Industry
Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products—General Considerations

ICH M13

World Health Organization
BE and Bioequivalence Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2018

他の機関から出ているガイダンスも使っています。事前認証チームでは、生物学的同等性に関しては、ヨーロッパやFDAからの基準を使う場合もあります。皆さんも聞いたことがあるかもしれませんが、ICH（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議）が、生物学的同等性を規制調和のトピックとしてカバーしつつあります。時間はかかると思いますが、その文書が最終化したら、私たちは評価に使います。事前認証部門でも使っていきます。生体分析についてもそうです。生物学的同等性の評価のために、医薬品をプラズマ、あるいは血液で検査をするのですが、測定メニューには検証された方法が必要です。最新のガイダンスに従う形が必要です。EMA（European Medicines Agency：欧州医薬品庁）、FDA（Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁）のガイダンスもあります。

Guidance

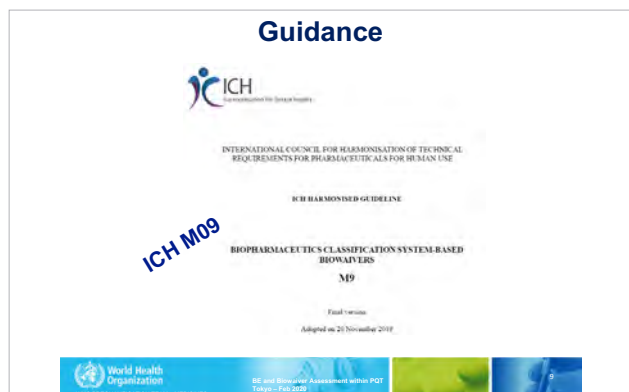
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
Guidance for Industry
Bioanalytical Method Validation

ICH M10

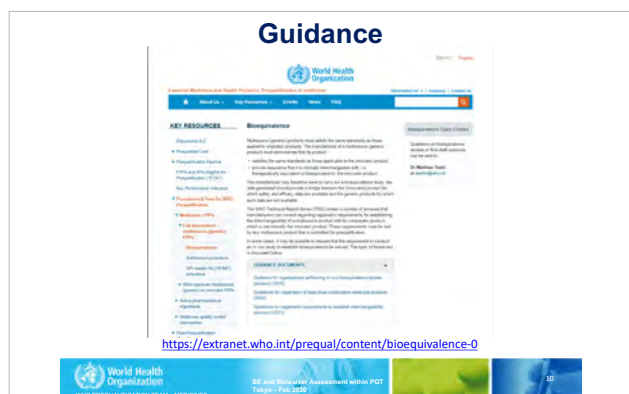
World Health Organization
BE and Bioequivalence Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2018

スライドに示しているのは、ICHのガイダンス、M10です。これはまだ進行中ですが、ドラフトのガイダンス

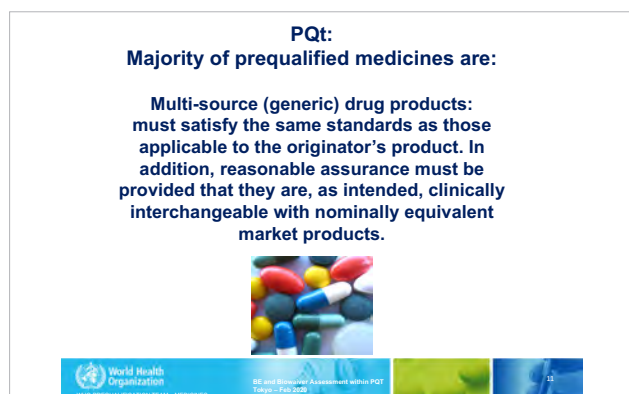
も公表されています。コンサルテーションは終わって
ますので、最終化されつつあります。1年後くらいにでき
れば良いと期待しております。



生物学的同等性だけでなく、BCS (Biopharmaceutics
Classification System) バイオウエバーについても、ガイ
ダンスを使っています。ICH がガイダンスを最終化しま
した。私たちが評価の際に使っています。事前認証チ
ームでは、特異的なガイダンス、その他のガイダンスも使
っています。それはまた後で話をします。

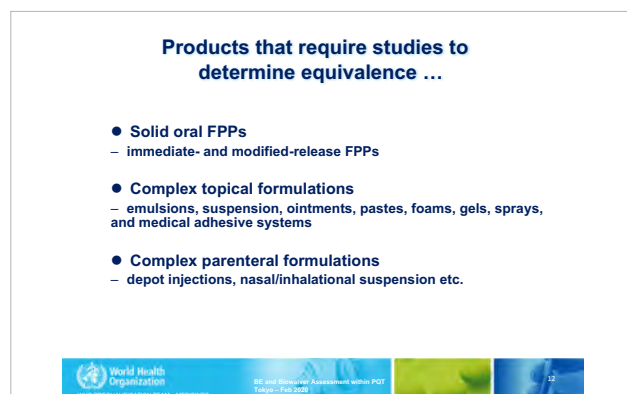


WHO のウェブサイトのキー・リソースから、手続
き、医薬品 / FPP、完全評価というメニューの下に、生物
学的同等性というメニューがあります。このサイトに行
きますと、生物学的同等性とバイオウエバーに関する
すべての情報が載っています。



まずは、生物学的同等性の評価についてです。事前認
証の製品の多くはジェネリック医薬品です。ジェネリッ
ク医薬品も、高品質であり、新薬、先発品と同じレベル
の製品であり、交換可能であることを示さなければいけ
ません。しかし、それ自体がゴールではありません。処
方できるかどうかに関わってきます。国の規制に基づい
て処方可能かどうか、患者さんに処方してうまくいくか
どうか観点になります。

既に申請書類 (Dossier) については話がありました。
完全な書類が揃っていて、生物学的同等性に関する情報
も入っている可能性があります。あるいは、医薬品の申
請書類は SRA (Stringent Regulatory Authority) を通すも
のがあります。他の国の SRA がその製品を承認した場合
に、その評価を事前認証に使うこともあります。先発品
について申請がある場合もあります。100 パーセント SRA
ルートを通してです。通常、新薬は、既に登録され、承
認されているということです。これまでの申請書類の中
の品質データに基づいているもの、事前認証のデータに
基づいているもの、臨床データに基づいているものなど
があります。それは数が少なく、例外的だと言えます。



生物学的同等性試験が必要になるかという、ほとん
どの場合というのが答えになります。後発医薬品の最終
製品や、速放性製剤、保湿調節製剤の最終製品の場合です。
また、複雑な局所製剤、複雑な注射剤の場合です。事前
認証、製品の切り替えについては、速放性の後継剤の場
合がほとんどです。一部の製品は、生物学的同等性試験
が不要なものもあります。経口剤で、特に重要な賦形剤
が入っていないものです。

Pharmaceutical Equivalents

Pharmaceutically equivalent FPPs may differ



Differences in formulation:
excipients, drug particle size,
mechanism of release



Differences in manufacture:
equipment, process, site

➡ May result in differences in e.g., disintegration and dissolution, and impact product performance



World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES

EE and Biologics Assessment WHO POT
Tokyo - Feb 2020






13

生物学的同等性とは、基本的に製剤が薬学的に同等かどうかを見ていくものです。ジェネリックと後発品が異なっている場合があります。剤形、粒径、製造工程などが違っていることがあります。製造に使われた装置に差異がある、製造の状況が違っている可能性もあります。こうした違いが製品の品質にも影響が及ぶことが考えられます。そういった違いがないことを証明していかなければなりません。そのために、生物学的同等性試験のデータを提出していただく必要があります。

Principles of establishing Equivalence



- Comparative pharmacokinetic studies
 - *In vivo* comparative bioavailability studies
 - Comparison of performance of FPPs based rate and extent of absorption of API from each formulation
 - Area under the concentration-time curve (AUC)
 - Maximal concentration (C_{max})
 - Time to maximal concentration (t_{max})
- Comparative pharmacodynamic studies
- Comparative clinical trials
- Comparative *in vitro* methods
 - Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based bioequivalence
 - Additional strengths bioequivalence





World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES

EE and Biologics Assessment WHO POT
Tokyo - Feb 2020

14

生物学的同等性を確立するための原則とは何でしょうか。いくつかの方法がありますが、1つは、薬物動態学的な比較試験を行うことです。実際に生体内でのバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）の試験により、ジェネリック製品と比較薬との反応を見ていく方法です。重要な薬物動態学的な因子として、AUC（血中濃度×時間曲線下面積）を見ていきます。そしてC_{max}（薬物投与後に得られる最高血中濃度）を見ます。次にT_{max}（薬物を投与してから最高血中濃度に達するまでの時間）を見ますが、2次的なものでメインではありません。

2つ目の方法としては、薬物力学試験があります。しかしながら、2つの製剤の違いをはっきり示す上で感受性が高くないので、やはり比較薬物動態試験が重要になります。そのため、この方法はほとんど使われていません。比較薬物力学試験もあり得ます。生物製剤では、血


液凝固を直接解析することができ、薬物が血中にどのくらいあるかを関数として得ることができます。しかし、非常に稀な例です。

3つ目の方法は、比較臨床試験です。生物学的同等性試験の目的は、ジェネリック製品と比較薬との違いが、基準として20%未満の差であることを示すことです。臨床試験でそれを示すことになると、非常に良い評価項目を持って行ったとしてもどれほど症例数が必要になるか、想像していただけないと思います。ですから、生物学的同等性のための臨床試験は選択肢ではないことが分かります。

4つ目の方法は、インビトロ試験です。これは実際に使われています。特にBCSに基づくバイオウエーバーの方法があります。生体内での生物学的同等性試験は必要なく、インビトロ（培養器内）で行うということです。追加用量にはバイオウエーバーが有効です。



Principles of establishing Equivalence

- ★ pharmaceutical equivalence (quality perspective)
- ★ method: in principle comparative pharmacokinetics (AUC, C_{max})
- ★ acceptance criteria: comparative rate and extent of absorption (90 % confidence interval 80 – 125%)



World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES

EE and Biologics Assessment WHO POT
Tokyo - Feb 2020



15

生物学的同等性の確立は、製剤特性が、品質という観点から同等であることを示すことです。臨床的な観点ではありません。比較薬との差が20%未満であることをAUCとC_{max}で示されていることです。これは品質に関して、すべての申請に適用される基準です。臨床的な観点を入れ込もうとすると、全ての製剤に何が臨床的な違いであるかをはっきりさせないといけなくなります。50%くらいの差がある製剤があるかもしれないし、場合によっては10%の差がある製剤もあるかもしれません。評価者にとっては前もって基準が分かっていたら、非常に助かるわけです。

生物学的同等性試験では、比較薬物動態試験において、AUCとC_{max}を用いること、その判定基準は20%未満の差であることを申し上げました。そして、物理的な90%の信頼区間は、80～125%の間に入れば良いということになっています。100%から考えると125%は25%の違いがあると思うかもしれませんが、そうではありません。統計学的なログを見て、その結果として80～125%という値が出ています。



International Comparison


Country/Region	AUC 90% CI Criteria	Cmax 90% CI Criteria
Canada (most drugs)	80 – 125%	none (point estimate only)
Europe & USA	80 – 125%	80 – 125%
South Africa (most drugs)	80 – 125%	75 – 133% (or broader if justified)
Japan (some drugs)	80 – 125%	Some drugs wider than 80 – 125%
Worldwide	80 – 125%	Generally 80 – 125%

国際的な基準で考えても、事前認証が他の地域と違うかという、そうではありません。実際にこの基準を、各国、各地域で設定されている基準とあわせて見てみると、Cmax に関しては多少の差があります。カナダは少し違います。90%の基準はなく、比率と比較薬との点推定のみで、80～120%ということになっています。しかし、それ以外については、国際的に非常によく似ています。事前認証チームもほぼ同じような立場を取っているということです。

Special attention establishing Equivalence

- ★ In case of an application with more than 1 strength: selection of the most sensitive strength in the BE study
- ★ Highly variable drugs (scaling) 
- ★ Narrow therapeutic index drugs (tightening 90% CI) 
- ★ Drugs with a long elimination half-life (truncation AUC)



通常のジェネリック医薬品に適用される基準として80～125%というのは、特に複雑なものではありません。ただ、いくつか注意しなければいけない例外もあります。

1つ目は、用量が一つ以上あるため、生物学的同等性において最も感受性が高いと考えられる用量を使う必要があることです。つまり、比較薬とジェネリックとの間での差を捉える上で、最も感受性が高いと考えられる用量を使うべきということです。


2つ目は、薬物によってはばらつきが非常に大きいものもあります。統計でばらつきが大きいと、2つの製剤が同じものであることを証明するのがより難しくなります。その場合は、90%信頼性を見てスケーリングを行います。ガイダンスを見ていただきますと、説明が書いてあります。

3つ目として、治療ケースが非常に狭いという場合


があります。ごく小さな差が、より多くのAE (Adverse Event:有害事象) を起こす可能性があります。あるいは、有効性が減るようなことが考えられます。20%の差が、非常に大きな違いを生むことがあり、その場合は90%信頼性をもう少し狭めることもできます。しかし、現在までのところ事前認証チームで実施したことはありません。

4つ目ですが、排出半減期が長い医薬品は、私たちは他のガイダンスからヒントを得て、AUCを途中で切り捨てます。例えば、医薬品の効果が40時間の場合に、推定値として吸収を見たいということであれば、少なくとも排出半減期を5倍見なければならないので、200時間ということになります。しかし、これは必要ないと示されています。72時間で良いということになっています。申請者は、72時間以内に採血を行えば良いことになり、その分コスト削減にもなります。採血が少ないので、ボランティア治験者に長く入院してもらう必要もありません。血液分析にかかるコストも少なくなります。ジェネリック医薬品にとっては、コストを反映して値段が高くなりすぎずに済むので良いことです。

Product specific Guidance



<https://extranet.who.int/prequal/content/bioequivalence-0>



申請者に対するガイドとして、エリアごとに分けたガイダンスがウェブサイト公開されています。基本的な試験の要件、生物学的同等性試験で必要になるものが示されています。治療領域ごとにCRO (Contract Research Organization: 医薬品開発業務受託機関) などが、どのような試験を受ければ良いか、試験の設計をどうすれば良いかを、ここで知ることができます。

PQT: selection of the Reference (comparator) product

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES
BE and Biosimilar Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2020

Selection of a comparator for a single national market:

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES
BE and Biosimilar Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2020

PQT: selection of the Reference (comparator) product

Selection of a comparator

Comparator should be selected from a certain national market (either the jurisdiction of a national regulatory authority (NRA) or the regulatory authority of a country) already participating in the International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). The selected ICH countries are Canada, the European Union, Japan, Switzerland and the USA. Other countries represented at ICH through legally established regulatory agreements (Australia, Mexico, South Korea) cannot be identified. If this information is not available, the sponsor should provide information on a national regulatory authority (NRA) of a country participating in the ICH. The sponsor should provide information on a national regulatory authority (NRA) of a country participating in the ICH. The sponsor should provide information on a national regulatory authority (NRA) of a country participating in the ICH. The sponsor should provide information on a national regulatory authority (NRA) of a country participating in the ICH.

Demonstrating bioequivalence of fixed-dose combination products

The bioequivalence of fixed-dose combination (FDC) should be established following the same general principles as those described above. The selected FDC product should be compared with the reference product (RP) product. The selected FDC product should be available on the market, without any significant changes in the formulation or in the manufacturing process since the last time it was marketed.

<https://extranet.who.int/prequal/content/bioequivalence-0>

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES
BE and Biosimilar Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2020

対照薬の選択についての事前認証チームの見解を示しています。単一の市場の場合は、比較的簡単です。規制当局から先発薬として承認されているものを対照薬にします。日本の場合、日本の生物学的同等性試験で承認されている先発薬を使えば、私たちはそれを対照薬として受け入れるということです。

事前認証チームがレファランス製品をどのように選ぶかは重要な問題です。これについて、数枚のスライドを使ってご説明します。

まず、この情報をどこで見つけることができるかですが、ウェブサイトの「対照薬の選択」のページに掲載されています。レファランス製品が示されています。

対照薬は、厳格な規制当局（SRA）の国から入手することと記載があります。SRAについても書いてあります。ただ、例外があります。事前認証の疾患領域で、疾患によっては、特定の市場でその医薬品が承認されていないということがあります。例えば欧米でその医薬品が承認されていないということがあります。あるいは、入手可能なのはアフリカ諸国だけということもあります。アフリカ諸国は、SRAの範囲に入りません。

しかし、申請者が対照薬をSRAのない国から選ぶことができる場合もあります。対照薬をSRAの国以外から使う場合には、申請者は事前承認チームのアドバイスを求めることになっています。完全な生物学的同等性試験を行った際に、別の対照薬だったということでは困ります。それでは事前認証を受けることはできません。

Differentiate between use for single market or many countries!

EMA:

FDA: Reference listed drug; see Orange Book
(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>)

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES
BE and Biosimilar Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2020

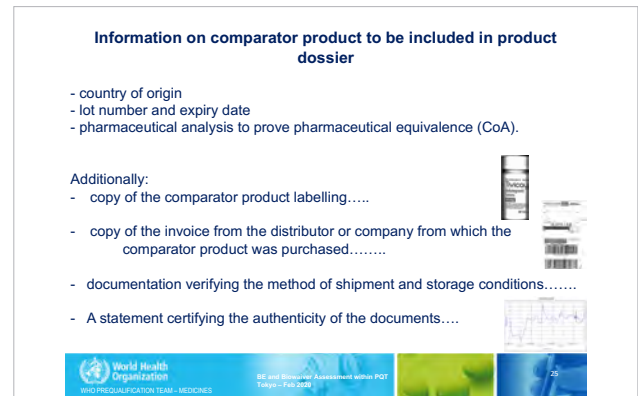
他の状況を考えてみます。ヨーロッパの場合は、28カ国の加盟国があります。まだイギリスが入っています。この28加盟国において、対照薬を1つ選びます。そうすれば28カ国を代表する対照薬として考えることができます。

FDAの場合は、52の州があります。FDAは、参照薬リストを使います。「オレンジブック」の中に入っています。申請者が生物学的同等性試験をアメリカで提出する場合は、「オレンジブック」のリストの中から対照薬を選ぶ必要があります。

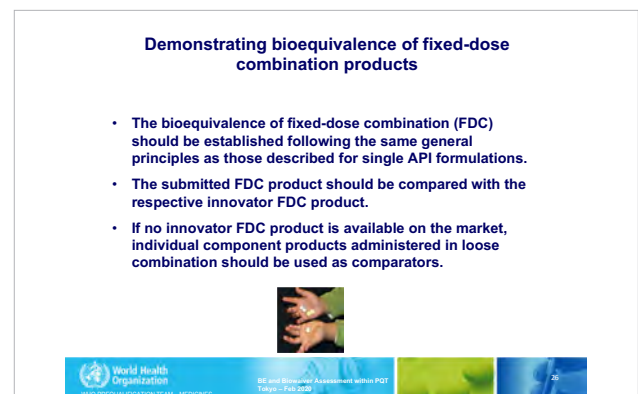


事前認証チームについて考えてみましょう。事前認証チームは、単一市場のためだけにあるものではありません。世界中に対してサービス提供を行いますので、それぞれで異なる状況となります。

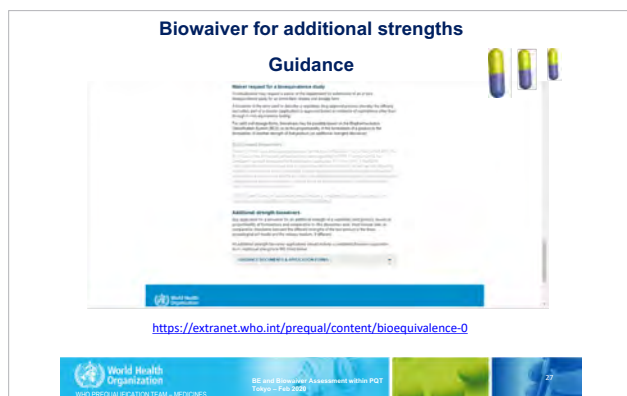
対照薬は、先発品で品質の良いもの、且つ、SRA が評価したものの中から選ぶ必要があります。対照薬が妥当なものであり、品質が良いものであることを担保する必要があります。SRA の国から選ぶのは、製品を市場に出して薬局で患者の手に渡るまでが、きちんと規制されていることが担保されているからです。SRA 以外では、それが担保されているかどうか確信がありません。申請者のために、事前認証チームが受け入れ可能な対照薬のリストを提供しています。ウェブサイトに載っています。各疾患領域において、対照薬のリストがあります。申請者が、その対照薬を得ることが難しいという場合には、試験を開始する前に事前認証チームにアドバイスを求めてください。



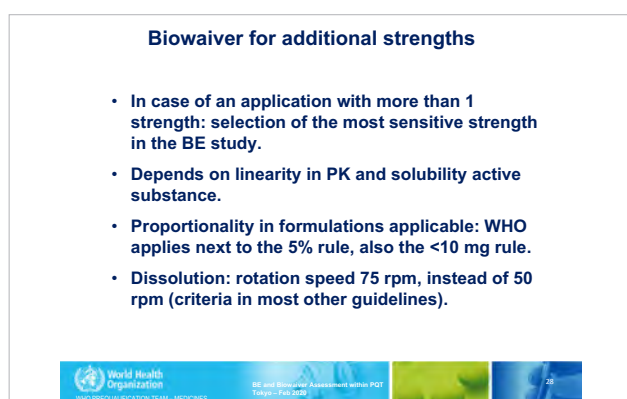
事前認証チームが、対照薬に関して追加的な情報を求めることがあります。原産国、ロットナンバー、有効期限、医薬品分析結果を提出しなければなりません。それ以外にも、対照薬のラベルのコピー、対照薬を入手したことを証明する書類のコピー、出荷方法を証明する書類、それらの書類の真正性を証明する声明文が必要です。かなり広範囲な書類が対照薬には必要であるということです。自国で入手したものでも、事前認証チームは、適切な対照薬を入手したかどうかを確認する必要があります。そのためにこれだけの書類を出していただくことになります。



配合剤もかなりあります。患者さんにとって1剤で済む薬です。この基準は、API (Active Pharmaceutical Ingredient : 医薬品原薬) の単一の場合と同じ原則が使われています。ですから、対照薬は同じようにいろいろな配合剤を使うことが必要です。そのような製品が存在していないのであれば、それぞれの薬剤を同じ組み合わせで投与した場合のデータを使います。例えば、FDC (fixed-dose combination : 固定用量の組み合わせ) で2つの活性成分があった時に、この2つの成分が入った先発薬と一緒に投与した場合のデータを対照薬として使うことが可能です。



追加の含量のバイオウェーバーについてです。一つに限定されないことが多いので、すべての含量について生物学的同等性のデータを提出する必要はありません。



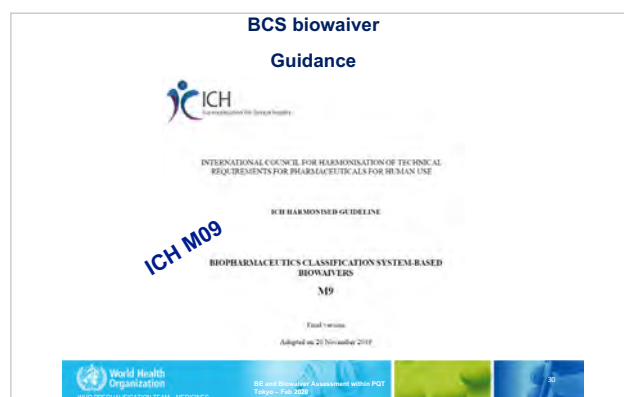
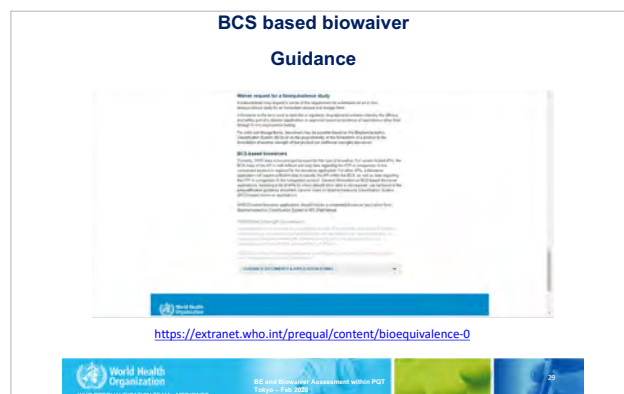
ウェブサイトにガイダンスがあります。バイオウェーバーが必要であれば、先ほど申し上げましたが、生物学的同等性試験において、最も感受性が高いと考えられた用量を選ぶ必要があります。比較薬学動態試験における直線性や、有効成分の溶解性によって変わってきます。ガイダンスに細かく書いてありますので、そちらをご確認ください。

また、追加含量については、生物学的同等性試験で使われた含量に対して比例性を持っていないわけじゃない。例えば、2倍の有効成分であれば、賦形剤についてもそれを2倍することが必要です。5%ルールを適用することもできます。製品において有効成分が5%未満であれば、その製品についてもやはり5%未満でなければいけません。含量に対する比例性が、他の賦形剤についても担保されなければいけないということです。

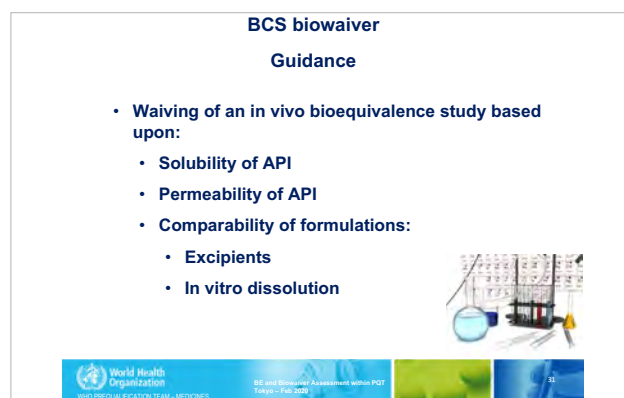
WHOは、それに加えて、もう1つルールがあります。有効成分が10ミリグラム未満であるという、重量で見ることです。その場合には、他の用量も10ミリグラム未満であることが必要です。賦形剤も同じように用量を比例性にする必要があります。

さらに、溶解性データについても提出する必要があります。

ます。用量間において同じものであることを示す必要があります。生物学的同等性試験において、使われたものと同じような形で示す必要があります。WHOの場合には、75rpmという回転速度を求めています。他の当局の場合には、基本的には50rpmというところが多いと思います。



BCSをベースとしたバイオウェーバーがあります。これは、生物学的同等性試験をまったく実施しないという場合です。ガイダンスがウェブサイトに載っています。新しいガイダンスということで、WHOでも適用されることになっています。



BCSバイオウェーバーは、生体内の生物学的同等性試験は行わなくて良いということです。インビトロ法（培養器内）のデータに基づくということで、免除になります。APIの溶解性の高さ、膜透過性の高さを、分類に基づいて

区分し、バイオウェーバーの対象となります。

また、配合の比較可能性、賦形剤、インビトロ法での溶解性試験の結果も提出されます。参照薬とテスト製剤、ジェネリックと対照薬が同等比較可能レベルであるということです。WHOには、生物学的同等性試験にバイオウェーバーという道があるということです。日本の状況については理解しています。今の段階では、日本ではジェネリック医薬品に関してバイオウェーバーを受け入れていないと理解しています。

BCS biowaiver Guidance

Other API's acceptable if justified by applicant

https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20General_March2019.pdf

WHOのウェブサイトにあるガイダンスに、バイオウェーバーの受け入れが可能なAPIのリストが載っています。申請者は、他のAPIについても何らかの根拠を示してバイオウェーバーの受け入れを求めることができます。何らかの根拠とは、溶解性が非常に高いことや、その他の基準を満たしていると示すことです。それによってバイオウェーバーが受け入れられる可能性があります。APIの分類がすでにあり、製剤の溶解性や膜透過性の高さ証明をしなくても、データを満たしていれば同等と見なします。他の場合は、申請者は溶解性が高いかどうかを示す必要があります。そこがバイオウェーバーとの違いです。

Overall: International Comparison

	EMA	FDA	WHO	PQP
BE AUC 90% CI	80 – 125%	80 – 125%	80 – 125%	80 – 125%
BE Cmax 90% CI	80 – 125%	80 – 125%	80 – 125%	80 – 125%
Narrow therapeutic drugs	90 – 111%	90 – 111%	(75 – 133%)	no issue (yet)
Highly variable drugs	scaling	scaling	different options mentioned	scaling accepted
Biowaivers	BCS Class I and III	BCS Class I and III	BCS Class I, II and III	BCS Class I and III

国際的な比較の概要です。事前認証は、一番右側です。大体、他の当局と類似しています。WHOの比較もここに載せています。濃い文字にしなかったのは、ここでは

WHOのガイダンスがそれほど厳格なものではないからです。バイオウェーバーは、I、II、IIIの分類が書かれていますが、今はIとIIIだけになっています。

Overall

- In principle bioequivalence should be proven by a BE-study!
- Biowaivers are applicable under certain conditions.
- Analytical methods should be validated (not addressed, but EMA and FDA guidance apply; future ICH M10).
- GCP and GLP conditions should be applied!!

全般的なまとめです。原則として、生物学的同等性は、試験をして証明することが必要です。ただし、一定の条件が満たされた場合は、バイオウェーバーが申請可能です。基準に関する説明が長くなりますので、分析方法は詳しく説明しませんでした。しかし、分析方法もきちんと検証されている必要があります。GCP (Good Clinical Practice: 臨床試験基準)、GLP (Good Laboratory Practice: 非臨床試験基準)の条件もきちんと適用されます。事前認証の場合も例外ではありません。

Re-qualification:

- after 5 years, dossiers will be re-evaluated
- evaluation of the assessment
- no check whether it is acceptable according to current scientific standards
- check whether acceptance of the dossier is valid i.e. check for issues which may trigger a concern regarding bioequivalence/bio-inequivalence
- Examples:
 - insufficient dissolution data to support the additional strength biowaiver
 - biowaiver criteria not met (i.e. solution with mannitol)
 - bioequivalence criteria not met
 - comparator product

以前のプレゼンで、事前認証の再認証についてお話ししました。申請書類の再審です。5年後に申請書類を再度レビューします。評価レポートのみです。もう1度評価レポートを見て、当時の判断が正しいかどうかを再確認します。5年前の評価が、現在の科学的な標準に準じて受け入れ可能かどうかを見るものではありません。その当時の基準が適切に適用されたかどうかを見ます。


例えば、受け入れることができなかった問題として、溶解性の不十分なデータを受け入れたケースがあります。Ph1.24、Ph3～、Ph6～など、3つのPhの溶解性データが必要だったが、何らかの理由でPh4.5、Ph6.8だけを評価し、3つではなかったとします。その場合、申請者に対

して追加の溶解性データを提出するよう求めます。それによって申請書類が完全に揃います。



また、バイオウエーバーは受け入れたけれど、適切な賦形剤ではないことが当時の評価では気づけなかったという場合もあります。申請者は、生物学的同等性試験の結果を出して、5年経って再審をし、申請者がその試験結果を出さなくてはいけなかったわけです。生物学的同等性を証明するためにバイオウエーバーが適切に適用されなかった、あるいはデータの受け取りが不十分だったという場合もありました。生物学的同等性の基準を満たしていなかったということです。

事前認証のプログラムがスタートしたのは2001年です。最初の頃は、評価者も明確に理解していないところがありました。どのように評価するのか、どういう基準を適用するのかなど、よく分からないところがありました。また、対照薬が間違っていたこともありました。何らかの理由で評価が5年前には受け入れられていたが、適切な対照薬ではなかったということがありました。そのようないくつかの事例があります。それによって、再認証の際は、質問を出して、追加的な生物学的同等性試験を求めることがあります。

Dossier submission PQT






- For BE studies, a bioequivalence trial information form (BTIF) should be completed and submitted.
<https://extranet.who.int/prequal/key-resources/documents/application-form-presentation-bioequivalence-trial-information>
- For additional strength(s) a bio waiver application form for additional strength(s) should be completed and submitted.
<https://extranet.who.int/prequal/key-resources/documents/application-bio waiveradditional-strength-22-november-2018>
- For a bio waiver, a bio waiver application form should be completed and submitted.
<https://extranet.who.int/prequal/key-resources/documents/application-form-application-bio waiver-biopharmaceutics-classification>


World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES
BE and Bioequivalence Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2018


申請者が使う申請書類のフォームがあります。生物学的同等性試験については、申請者はBTIF（Bioequivalence Trial Information Form）を使う必要があります。BTIFのショートバージョンを使って、生物学的同等性試験のデータを記入します。これによって評価の効率化につながります。評価者はすべてのことをレポートに書く必要がありません。申請者の方ですでに記入してもらっていることになるからです。事前認証の評価者は、結論だけを情報に照らし合わせて載せれば良いので、時間を短縮できます。追加の含量があった場合のバイオウエーバーのフォームでも同様です。ウェブサイトに様式があります。バイオウエーバーについても別様式として載っています。以上です。ありがとうございました。

Thank you for your attention




World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION TEAM - MEDICINES
BE and Bioequivalence Assessment within PQT
Tokyo - Feb 2018


司会 それでは質疑応答をインタラクティブな形で行いたいと思います。ご質問、コメントのある方、挙手をお願いします。

質問者 1 FPP (Finished Pharmaceutical Products : 医薬品最終製品) のテンションについて質問です。現在、私の理解しているところでは、主な狙いとしては、FPPの事前認証は感染症であって、ゆっくりと範囲を広げていると思います。バイオシミラーで、インシュリンなども対象とし始めています。オンコロジーの薬剤についてはいかがでしょうか。これについての薬物にも範囲を広げるといような話はあるのでしょうか。ディスカッションが始まっているなど、何か動きがありますでしょうか。

WHO ご質問ありがとうございます。私たちは、この先5年の戦略計画を策定しているのですが、1つの目標として治療領域を広げることになっています。がん、オンコロジーが、その拡大の主要なターゲットとなっています。間もなく国際的な調達機関と協議を始めることになっています。具体的な形でオンコロジー、または他の治療領域においても、加盟国、または調達機関にとって重要なものを特定しようとしています。

質問者 1 ありがとうございます。それでは、2つ目の質問ですがよろしいでしょうか。スライド2ページで、申請者が国際的な調達機関に直接連絡することが可能だと書いてありますが、これは日本の会社にとっては非常に難しいことです。これまで事前認証の申請を試みたことがない人にとっては非常に難しいのですが、円滑にコミュニケーションを開始するためにアドバイスをいただけますか。

WHO 先ほど申し上げましたが、私たちは常にメーカーと話をしていきたいと思っています。あくまでも規制側ということで、市場の情報、あるいは調達の情報についてお話ししたいと考えています。必ずしもすべてをお話しすることはできませんが、常に調達機関とは緊密な連絡を取っていますので、事前認証に関心を持っているのであれば、例えば、HIV/エイズの分野のどの機関が調達をしているかが分かります。誰とコンタクトを取れば良いかをお伝えすることができますので、私たちに連絡し

ていただければと思います。

質問者 1 コメントを付け加えさせていただきます。日本企業が初めて事前認証の申請や、国連調達の市場に入っていくのは非常に難しいと思っています。弊社は、そういった日本企業向けの支援のサービスがあります。具体的には、こういった国連調達を得意とする欧米、もしくはアジアの商社とパートナーを組み、日本企業の製品のニーズがあるかどうか、グローバルなコミュニケーションの支援もさせていただいています。もしご興味ございましたらお知らせください。営業みたいになってしまいましたすみません。

司会 コメント、ご質問をどうもありがとうございました。他にご発言ある方はいらっしゃいますか。日本語でも結構です。

WHO 私からも追加でコメントします。今の方法も1つの方法としてあると思います。あとは、いろいろなメーカーや組織が出席する会議もあります。調達機関が参加している会議もあります。メーカーが市場ボリュームなどを情報提供して、何にニーズがあるのかを見ることができます。毎年メーカー向けのミーティングを事前認証チームで開催していますので、調達機関やステークホルダーが参加できる良い機会かと思います。次のスケジュールは決まっていないのですが、私たちのウェブサイト情報をフォローいただければ分かります。

司会 奥の方、よろしくをお願いします。

質問者 2 こういった事前認証の話はWHOから初めてお聞きすることができ、感謝申し上げます。3つほどご質問させてください。1つ目ですが、日本企業に期待する領域は何でしょうか。例えば、非感染症疾患なのか、感染症なのかなど、欧米で日本企業が進出する時にどの領域にアドバンテージがあるのかを教えてください。

2つ目の質問ですが、大体年間でのどのくらいの製造キャパシティがあれば、採択の可能性あるでしょうか。

3つ目は、工場に投資する時に、ビジネス要件が必要になりますが、一回採択された後はどのくらい継続するものなのでしょうか。よろしくをお願いします。

ウェリンク まず、疾患領域、あるいは疾病の領域として、日本のメーカーの参加が期待できることは、私のプレゼンでもお話ししました。事前認証は、今は一定の疾患領域となっており、公衆衛生の HIV、マラリア、結核などです。そして、予防、衛生、性と生殖に関する分野です。今後は、追加的な疾患領域を、がんも含めて検討しています。こういう分野の製品は、需要が国際市場、グローバルにあると見られています。しかし、国によっては別の製品に関心があるかもしれません。WHO や国連機関ではなく、それぞれの国のプライベートマーケットもあると思います。ですので、皆さんには、今ある仕組み、例えば CRP、あるいは SRA の製品などを活用することを推奨しています。

工場のキャパシティに関しては、私は情報提供ができません。私たちがフォーカスするのは、実際のマーケット情報というよりは薬事的なところ。具体的な連絡先を調達機関から紹介して、どのくらいのボリュームが必要なのかという情報を提供できるかもしれません。

いろいろな調達機関がそれぞれ仕組みを持っています。一部は入札ベースです。毎年入札をする、あるいは2年に1回入札をして案内するところがあります。通常は長期的な契約を結びます。事前認証が得られた高品質の製品は、比較的、長期契約を結ぶところがあります。あるいは、即時に入札を案内するかもしれません。一部の領域で不足しているものがあつたり、緊急事態だったりする場合もあるでしょう。ですので、国際的な調達機関と連絡を取り合い続けることをお勧めします。

司会 先生方、何か追加はありますか。会場の皆さま、引き続きご質問、コメントがある方はいらっしゃいますでしょうか。

WHO 再認証についてお話を聞いたのは初めてだという方はどのくらいいらっしゃいますでしょうか。ありがとうございます。一部の方は、既に再認証についてご存知かもしれませんが、私たちのメッセージは伝わったかと思っています。新しいプロセスを理解するのは常に難しいことだと思いますし、また、初めて事前認証をやってみて、何のことか分かったということもあるかもしれません。初めて行って、やっと理解できるかもしれません。私たちとしては、少なくとも他国でこういった手順があることが知られていると分かり、良かったと思います。

司会 難易度の高い分野だと思いますが、今回のセミナーは、後ほど冊子という形で報告書を作成しますので、

そちらもご参考にしていただければと思います。せっかく3名の先生がいらっしゃるのでもしここで聞きたいことがあれば、ご質問をお願いしたいと思います。

質問者 3 事前認証の後、例えば、日本であれば、5年ごとに 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) の査察がすべての製造業者に対して行われ、すべての工場が GMP を順守していることが確認されるわけですが、製品についてはどのように行っているのでしょうか。多くの国で販売され、さまざまな当局が関わっているのでも、何らかの方法があるのでしょうか。例えば、WHO やその他の団体で GMP の順守を検討したり、その他の当局とも共有したりするような仕組みがあるのでしょうか。

WHO はい。私たちにも同じような手続きがあります。それぞれ定期的な査察を行っています。査察はデータベースになっていますので、最初は、私たちの得た情報を用いて、ハイリスク、ローリスク、ミディウムに分類します。そういったデータベースがあり、そのデータに基づいてフォローアップの査察が必要かどうかを検討し、計画を立てます。通常の場合、2年に1回ですが、リスクのレベルによってもっと頻回に行く、あるいはもっと期間をおくということがあります。そして、査察の結果については、WHO のパブリック・インスペクション・レポートで発表しています。フォローアップの査察と、定期的な査察の両方をアップしています。すべて私たち自身が実施しているわけではありません。私たちはまず、エビデンスとしてどういうものがあるかを見ます。報告書や、他の SRA が発表しているものなども見て、審査し、そして、査察者が実際に現場の調査が必要であると考えた時に、出向くことになります。そうでなければ、あくまでも机上での審査になります。

質問者 4 SRA の共同手続きについて質問があります。プレゼンで EMA (European Medicines Agency: 欧州医薬品庁)、MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: 英国医薬品・医療製品規制庁) も参加していることが理解できました。正式な形でその候補指定の SRA をウェブサイトで発表していますか。公に明示しているのでしょうか。

WHO はい。SRA、共同手続き、CRP、事前認証について、基本的には医薬品に関するものは公表しています。プレゼンでも言いましたように、SRA のリストがあります。

PMDA も SRA の 1 つです。そして、情報はすべて公表されています。メーカー、各国の当局に対して発表しているものです。メーカー次第です。メーカーが PMDA の承認を使って、CRP (Collaborative Registration Procedure : 共同登録手続き) を行うのであれば、もちろん歓迎です。PMDA は、評価の情報を各国間で共有する必要があります。

質問者 3 理解しています。現在の SRA は、共同手続きがあるということですが、EMA や MHRA についても経験がありますか。ウェブサイトで具体的な情報を見ることができますか。

WHO SRA の共同手続きについては、EMA、MHRA の経験があります。他にあるかどうかは分かりません。スイスメディカルについても情報があります。手順や、NRA (各国規制当局) と SRA が共同で評価をしている情報もあります。スイスメディカル、EMA と行った経験があります。TJ もあります。その詳細の情報がウェブサイトにあるかどうかは分かりませんが、SRA、CRP 共にパイロットですので、メーカーや当局にそれを使ってほしいと考えています。ここにいるのもそのミッションの一環です。

質問者 3 アップデートの情報を得る一番良い方法として、どうすれば良いのでしょうか。

WHO 連絡先として、ルタールとアントニオ・エフェックが、アドレスを出していますので、Eメールで連絡すれば大丈夫です。

質問者 3 分かりました。ありがとうございます。

司会 まだ少々お時間がありますので、最後に、講師の方にコメントいただきたいと思います。その前に、本日で発表いただいた飛弾さん、杉山さんは、コメントなどございますか。

飛弾 ありがとうございます。私たちのところは、実際に 2 年に 1 度、実地での査察があります。最近、機械が増えているのですが、査察をする会社で優先順位をつけているということはありますか。

WHO はい。査察局の人たちを知っていますが、彼らは毎月電話会議を開いて、他の当局と話をしています。毎月、当局が電話会議を行って、どのような査察を実施す

るかを検討するための概要を説明します。例えば、他の当局がこちらの拠点には興味があるという時に、1 つの当局が査察を実施して、他の当局は実施を避けることができます。その拠点が常に査察が行われるということにならないようにしていると思います。リソースが限られていますので、こういったことをやっていると思います。その場合、日本、あるいはアメリカなど他の当局に、私たちの代わりに査察を実施していただいているというような捉え方をしている時があります。

飛弾 お話を聞いて良かったのですが、実際には 2 年に 1 回、査察を受けているのですが、突然キャンセルになることもありまして、優先順位を付けているのかどうか、質問をさせていただきました。今日は本当にありがとうございます。WHO の方と、このように対話できる機会は今までなかったので、私たちにとってとても良い経験をさせていただいております。感謝いたします。

杉山 今、飛弾さんがご質問をされている間にいろいろと考えてみたのですが、なかなか適切な質問が思い浮かばなくて申し訳ありませんが、生物学的同等性試験ついて質問があります。エーザイの DC 錠も生物学的同等性試験をリクエストされました。基本的に生物学的同等性試験は必要なのでしょうか。

WHO FTC でしょうか。はい、一般論としては、生物学的同等性試験は必要です。しかし、例外があります。基準に従えばということになります。例えば、経口の溶剤であれば、生物学的同等性試験は必要ありません。そして、重要な添加剤がないのであれば、対照薬と比べることができます。BCS ベースの時もそうです。そういった例の場合には、生物学的同等性試験は必要ないことになっています。

杉山 SRA の製品を申請する時は、SRA で認められた生物学的同等性試験の結果でよろしいでしょうか。

ウェリンク はい、そうです。私たちは、SRA の基準で、その段階で適用されているものをフォローしています。そして、それを使うことになります。

司会 どうもありがとうございました。それでは、会場から、その他のご質問はございますか。それでは、最後に先生方から会場の皆さまに一言ずついただければと思います。

WHO 私としても素晴らしい機会でした。情報共有ができました。事前認証チームの意見をシェアすることができました。また、ウェブサイトに基づかありますので、ぜひフォローしてください。確信が持てない時は、私たちにぜひ問い合わせてください。生物学的同等性試験を行う前に、そのプロトコルを提出することができます。事前認証チームにそれを出して、アドバイスをプロトコルに反映することができます。試験の設計、対照薬が適切かどうかをアドバイスできますので、皆様も効率化できますし、CROが行う時にも、時間と費用の節約になります。ジェネリック医薬品がより手頃な価格になると信じております。

WHO 私も同じように素晴らしい機会でした。ここで説明をすることができて光栄であり、喜びです。日本のメーカーの方に説明することができました。大きなポテンシャルが、日本のメーカーにはあると思います。私たちの地域、医薬品の世界で、皆様が貢献できることは非常に多くあると思います。単に医薬品だけではなく、多くのメーカーが、既にきちんとPMDAが認証した薬を持っていらっしゃる。そういう医薬品がより多くの人に届くことを期待しています。PMDAの承認がベースになりますが、SRAのパスウェイ、あるいは、簡略パスウェイにも期待しています。エーザイ社とも、これまで非常に良い経験をしています。私たちの成功の1つです。日本のメーカーが今後さらに事前認証システムに参加してほしいと考えております。

WHO 私からも同様です。私たち、事前認証のチームとしても、日本はICH（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議）の常任理事であり、非常に開発された大規模な製薬市場があります。しかし、私たちから見ると比較的静かでした。日本の市場、あるいはPMDAとは、それほど活発なやり取りがなかったのが残念だと思っています。日本の市場は、非常に品質の良い製品ありますので、それを提供できる機会かと思っています。私たちはさらに関係を深めていきたいと思っています。加えて、この事前認証システムは、毎年、トレーニング・ワークショップを行っています。メーカー向けのものもあります。日本のメーカーの皆様がもっと学びたいと考えていましたら、ウェブサイトに案内が載ると思いますので、良い機会になると思います。私たちの評価の質、あるいは生物学的同等性について知りたい方は、ぜひご参加ください。コペンハーゲンで開催します。ま

だPMDAの同僚の皆様をはじめ、日本からコペンハーゲンのトレーニングに参加して下さった方はいないのですが、次回はもしかすると、と期待しております。

司会 ありがとうございます。それではこれで質疑応答を終わります。

8.

事前認証プロセス：質評価 The PQ process: Quality Assessment


WHO ワクチン質評価部門 評価担当者
アラン・フォコニエ Alain FAUCONNIER


**BRIEFING WORKSHOP FOR JAPANESE
MANUFACTURERS ON WHO PREQUALIFICATION
FOR MEDICINES AND VACCINES**
12 & 13 February 2020 – Tokyo, Japan

The PQ process: Quality Assessment
Alan Fauconnier (presenter)
Carmen Rodriguez
Olivier Lapujade

Vaccines & Immunization Devices Assessment Team
Prequalification Unit
Regulation and Prequalification Department
Access to Medicines and Health Products Division
World Health Organization
Geneva, Switzerland
E-mail: vaccprequalification@who.int





Outline

- Pharmaceuticals versus vaccines
- Vaccine prequalification – aspects considered
- Quality/CMC review
- Vaccine composition & presentation
- Production
- Control
- Stability
- Common deficiencies – review Quality
- Take home message

01/02/2020 PQF Vaccines - Quality Assessment

フォコニエ 皆さん、こんにちは。本日は、質評価について CMC (Chemistry, Manufacturing and Control : 化学、製造及び品質管理) の観点でお話をしていきたいと思ます。CMC は、FDA (U.S. Food and Drug Administration : アメリカ食品医薬品局) の言い方ですが、今日はすべて質の評価のお話になります。最後に本日持ち帰っていただきたいメッセージをお話しします。


Pharmaceuticals vs Vaccines


Product profile

Pharmaceuticals	Vaccines
Administered to patients	Administered to healthy subjects
All class of age	Pediatric use (infants)
Oral plus various routes of administration	Usually parenteral, occasionally oral
Varied impact on public health	Major effect on morbidity/mortality reduction
	Impact at community level
	indirect vaccination
	herd immunity
	altruistic/cocoon vaccination
	introduction of a routine childhood vaccination
	might drive up the age at which those who are non-immune get the illness (e.g. chickenpox)

まずお話ししたいのは、医薬品はワクチンとは違うということです。皆さん、よくご存じだと思いますが、いろいろな違いが出てくるわけです。ここにまとめてみました。

医薬品は、主に患者さんを対象としています。しかしながらワクチンは健常人を対象とするわけです。また、医薬品はすべての年齢層を対象にします。ワクチンは、主に乳幼児、小児対象となります。

医薬品においては、さまざまな投与経路がありますが、経口剤で提供できるものが主になります。ワクチンの場合には、非経口剤がほとんどで、若干、経口剤もあります。また、公衆衛生に対するインパクトは、医薬品の場合にはさまざまにありますが、ワクチンの場合にはコミュニティレベルでさまざまな違いがあります。例えば間接的な予防接種です。経口のポリオワクチンの接種では、ウイルスを広げることにより、直接的に予防接種をしていない人に対するの予防ができます。また、集団免疫や、コクーン戦略（妊婦さんにワクチンを接種して、移行抗体で赤ちゃんを守る戦略）があります。再ワクチン接種を成人に対して行うことによって、新生児など、例えば百日咳などの予防接種を受けていない子どもたちを守ることができます。そして、定期予防接種を小児に行っていくことにより、疾患の発症年齢を上げていくことができます。有害事象に関しても同じです。例えば水痘などがそうですが、予防接種の年齢によってウイルスの蔓延に大きく影響を与えることができます。


Pharmaceuticals vs Vaccines

Amongst health products, vaccines form a class separate from pharmaceuticals.

このように医療製品の中でワクチンは、医薬品とは全

く異なるクラスだと言えます。そういったことから WHO における薬事のプロセスもワクチンと医薬品の間では異なる形になっています。

Pharmaceuticals vs Vaccines	
From a quality perspective	
Pharmaceuticals	Vaccines/Biotherapeutics
<ul style="list-style-type: none"> Comprehensive characterization Molecular homogeneity quantitative particulars expressed by mass unit (or by volume unit) More stable Less prone to microbial contamination Terminal sterilization (e.g. by autoclaving) 	<ul style="list-style-type: none"> High molecular weight active substance(s) with high structural complexity ⇒ inability to fully characterize High degree of (inherent) structural heterogeneity. Potency relies on bio-assays Lability: sensitive to heat, cold, oxidation, light,... Higher risk of microbial contamination (by cellular organisms, viruses, non conventional infectious agents) Aseptic process

品質の観点からはどうでしょうか。医薬品とワクチンの間でどういった違いがあるのでしょうか。いくつか違いはあると思います。医薬品は、一般的に低分子なので包括的に特性評価をすることができます。しかし、ワクチンのような生物学的製剤は、一般的にすべて高分子量のものなので、それが活性成分として使われていて構造的に複雑性が高いため、特性評価が完全に行えない難しさがあります。この点が両者において違うところです。

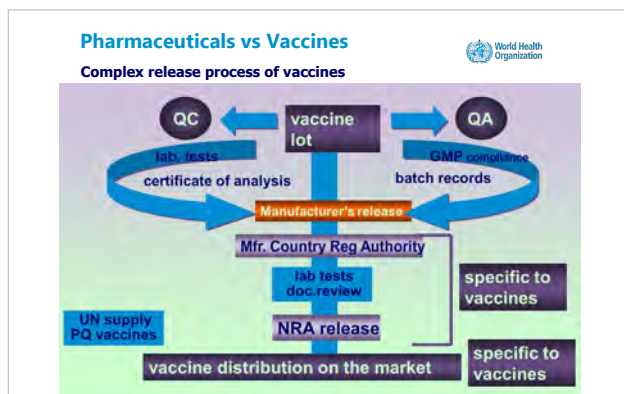
また、医薬品においては、分子的な均質性があります。低分子の場合はそうなのです。一方で、ワクチンのような生物学的製剤は、構造的に不均質です。ある資料を読んだことがあるのですが、モノクロナール抗体のことなのでワクチンではありませんが、一つの例としてお話しします。モノクロナール抗体の場合は、異なる物質があり、例えばメチル化されているものや、酸化されているものがありますので、それぞれのものにおいて均質性が非常に低いのです。

また、化学物質は質量単位や容積単位で定量化できます。これが医薬品です。しかし、ワクチンの場合は、バイオアッセイに依存します。特に力価になりますので、評価が非常に難しくなってきます。それから医薬品は、化学物質なので安定性が高いのですが、ワクチンは熱や気温の低下、酸化、光の影響によってかなり影響を受ける不安定さがあります。

細菌汚染のリスクについても医薬品の場合は低くなります。すべての原材料を無菌化してあります。ワクチンの場合は、生物学的な環境になるので、外来性の汚染物質がリスクになります。すなわち細菌汚染になるということです。医薬品は最終滅菌をすることができます。オートクレーブ滅菌処理がそうです。しかし、ワクチンにはできません。製造工程で無菌プロセスを確実に実行していかなければならないのですが、無菌プロセスを完全に正しく行っていくことが非常に難しいのです。


Pharmaceuticals vs Vaccines	
Quality considerations	
<ul style="list-style-type: none"> Pharmaceuticals <ul style="list-style-type: none"> Robust manufacturing processes Tightly controlled using physicochemical methodologies 	
<ul style="list-style-type: none"> Vaccines <ul style="list-style-type: none"> Criticality of raw/starting materials (e.g. risk of viral contamination) Manufacturing process less stable Quality control methodologies 	

品質に関して考慮すべき点です。医薬品においては頑健性のある製造工程でちゃんとコントロールされています。物理的・化学的方法を使ってコントロールされています。しかし、ワクチンにおいては、原材料や出発原料が非常に重要になります。例えばウイルスの汚染というリスクもあります。ウシ由来の物質には放射線を照射することによって無害化することなどもしていかなければいけません。製造工程そのものの安全性が低いので、品質管理の方法が難しくなります。そのようなことからワクチンの場合は、すべてのプロセスが非常に複雑になってきます。



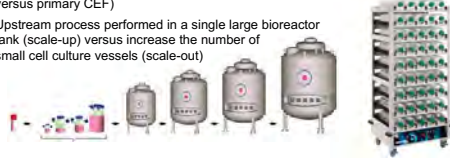
特に出荷のプロセスも複雑です。医薬品の場合は、品質管理がラボで行われ、分析証明書が出せるわけです。QA (Quality and Assurance : 品質保証) の方法が取られていて、GMP (Good Manufacturing Practice : 製造管理・品質管理基準) に準拠していることが担保されます。メーカーは、それに基づいて製造し、出荷していくわけです。ワクチンにおいてもこの部分は共通ですが、追加でバッチリリースが求められ、当局の認可が必要になってきます。当局は、ワクチンのロットごとに出荷を認可していきます。この中には検査も入っているのですが、後ほどお話しします。そして、受け入れ完了であれば、出荷できることとなります。ほとんどの国で同じようなプロセスを取っています。すべてとは言いませんが、ほとんどの

国で必要なプロセスです。ワクチンは最終的に市場で使われるわけですが、例えば国連提供の事前承認ワクチンでは、追加的に当局による出荷の認可が必要になります。

Each vaccine is an unique product 

Quality considerations

- Different strains of bacteria or viruses can be used by different manufacturers for vaccines indicated against a same infection (eg measles vaccine: virus strain Schwartz versus Edmonston-Zagreb)
- The same virus may be grown in one type of cell by company A and in a different cell substrate by Company B. (eg rabies virus grown on Vero cell line versus primary CEF)
- Upstream process performed in a single large bioreactor tank (scale-up) versus increase the number of small cell culture vessels (scale-out)
- Same antigen but different final product formulation (stabilizer, preservative...)



01032020 | PQI Vaccines - Quality Assessment 8

各ワクチンはそれぞれ独自の製品です。例えばロタウイルスのワクチンでは、ロタウイルスの異なる株をそれぞれのワクチンで使っています。スライドはその例です。

例えば、ヒトウイルスのロタウイルス株を使う場合もあれば、ほかの株を使っている場合もあります。ウシ由来のものもあります。そこで違いが出てくるわけです。また、はしかの場合には異なる株を使います。ワクチンによって変わってきます。仮に同じ菌株を使っても、製造工程が変わります。例えばある細胞系を使っているところもあれば、違うものを使っているところもあります。ベロ細胞系を使っているところもあれば、CEF (Chick Embryo Fibroblast：ニワトリ胎児細胞) で初代培養をしているところもあります。ウイルスの株が違うのです。狂犬病などもそうですが、使われている株が違うことがあるのです。

もう1つ申し上げておきたいのは、製造工程の違いです。スケールアップをすることがあると思います。これは可能です。発酵のバイオリアクターを使ってスケールアップをしていきます。中にはスケールアウトをすることもあります。少量にして分離培養を複数持つという製造方法を取るところもあります。また、同じ抗原を使っても異なる剤形になる場合があります。安定剤や防腐剤などの使用の仕方が違うからです。ですから、申し上げたいのは、各ワクチンがそれぞれ異なる独自の製品であるということです。

Vaccine prequalification process 


- Scientific review of quality dossier
- Scientific review of clinical data
- Testing of samples
- Consultation with responsible NRA
- Inspection to manufacturing facilities





01032020 | PQI Vaccines - Quality Assessment 9

ワクチンの事前承認はどういったプロセスになるでしょうか。異なる点を評価していきます。例えば品質の申請書類に関して科学的な審査をします。臨床データの科学的な審査もありますが、これは後ほどまたお話しします。サンプル形態の検査についても後ほど詳細をお話しします。WHO では各国当局の責任者に対する相談、製造施設の査察も行っています。

Specific aspects considered during PQ review 

- General understanding of production process and quality control methods **Quality**
- Production consistency at commercial scale (assessed by testing of samples of final product) **Quality**
- Compliance with GMP **Quality**
- Compliance with WHO recommendations and UN tender specifications including labels and inserts **Quality**
- Programmatically suitable presentation **Quality**
- Clinical data relevant for the target population in the recommended schedules

01032020 | PQI Vaccines - Quality Assessment 10

具体的にお話しします。こちらのスライドに、PQ (事前認証) のレビューで何が具体的に検討されるのかを示しました。私たちが考えなくてはいけないのは、まず製造工程と品質管理法に関して全般的に理解されているかどうかです。これは品質管理に関係します。また、商業スケールでの製造の一貫性も評価します。これは最終製品のサンプルの試験によって評価を行います。GMP の適合性を必要とします。

また、ラベルや添付文書について WHO 推奨と国連の入札仕様書の順守も求めています。また、プログラムにおける適合性があるワクチンを求めています。これは後でカルメンからお話しします。非常に具体的な PQ (事前承認) が WHO から求められているのです。また、推奨スケジュールでの対象集団に関連のある臨床データも求めています。

ワクチンの評価は、当局によって出されたものと、さまざまな国の法規制に適合しているものがありますが、WHO から別の要件を出す場合があります。WHO がどの

ような別の要件を出すかについてはオリビエが後ほどお話しします。事前認証では、規制面、臨床面から他とは異なる要件が必要になるのです。多く検討される部分として、主に品質があります。

Quality

- GMP
- Quality Assurance system

addressed during inspection to manufacturing facilities

different from

- Scientific review of quality dossier (also referred to as CMC review)

01032020 | PQ1 Vaccines - Quality Assessment 11

もう少し具体的にお話をしましょう。最初の点についてです。2つ重要な面があります。1つはGMP関連です。もう1つは品質保証制度に関する事で、製造施設の査察の際に確認されます。品質に関する申請書類（Dossier）の科学的レビューが、WHOのオフィスで行われます。つまり会社に行って、申請書類の評価を見る必要はありません。申請書類のレビューはWHOのオフィスで行っています。

Quality/CMC

Quality dossier

Currently, two formats are accepted for vaccine PQ applications

- Product Summary File (PSF) format from WHO
- Common Technical Document (CTD) format from ICH
- Ongoing transitional period
- From January 2022 onward, only CTD will be accepted

01032020 | PQ1 Vaccines - Quality Assessment 12

品質評価、CMCのレビューでは、何をみていくのでしょうか。品質評価の申請書類はWHOに提出しますが、2つの書式を使うことができます。1つは、PSF（Product Summary File）という形式です。この書式はWHOが出しています。もう1つは、新しい書式で、ICH（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議）が出しているフォーマットでCTD（Common Technical Document）という形式があります。日本がICHの発足にも関わっていますので、CTDも日本で使われていると思います。

現在、私たちは移行期間にあり、2022年1月以降は

CTDの書式のみを受け付けることになります。皆さんが将来のために申請書類を作っていましたら、CTDを使ってください。日本では既にCTDを使っていますから問題ではないと思います。ほかの国では、これが問題になる場合もあります。英語への翻訳が必要な場合もあります。2年後にはCTDのみを申請で受け付けるということ覚えておいてください。PSFは今も使うことができますので、PSFについてお話をしましょう。

Vaccine composition & presentation

PSF

Chapter 4: Vaccine composition, presentations and schedules

- 4.1 State the composition of the product (including diluents).
- 4.2 Describe the presentations ..., including diluents (if applicable), combination products, forms, dose sizes, type of containers, VVM type used, and descriptions of application devices (e.g. autodisable syringes) to be delivered with the vaccine, if applicable

01032020 | PQ1 Vaccines - Quality Assessment 13

PSFのChapter 4には、ワクチンの組成、処方、スケジュールが入っています。この中には「製品の組成を述べよ」という部分や、「希釈液についても述べよ」という部分があります。また、「ワクチンの剤形を説明しなさい」という部分では、希釈液が何なのか、用量、剤形、用量サイズ、VVM（Vaccine Vial Monitor）を示すことが求められます。VVMについては後で例を示します。また、PQのプログラムへの適格性の説明の際にもVVMについてお話しします。

また、デバイスも非常に重要です。シリンジで自動無効化機能がないものはリスクがあるから使うことはできません。こういったさまざまな側面が、PSFの中で検討され、レビューされます。

Vaccine composition & presentation

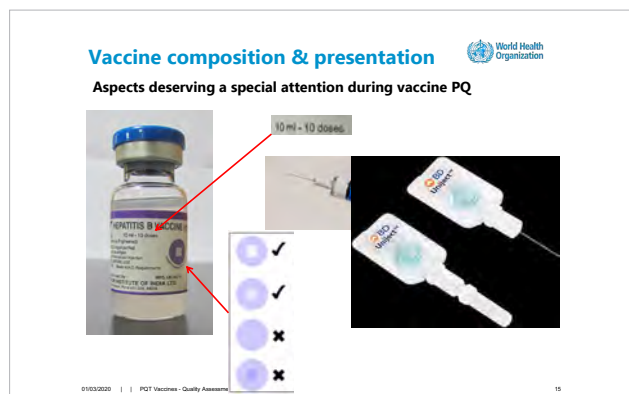
CTD

- 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (DP)
- 3.2.P.2 Pharmaceutical Development
 - 3.2.P.2.4 Container Closure System (suitability)
- 3.2.P.7 Container Closure System (description)
- 3.2.R Medical Device (EU only)

01032020 | PQ1 Vaccines - Quality Assessment 14

同じようなことをCTDにも書くことになります。CTDはご存じですね。例えば3.2.P.1に「製剤の性状と組成を示しなさい」という部分があります。P.2は、医薬品の開

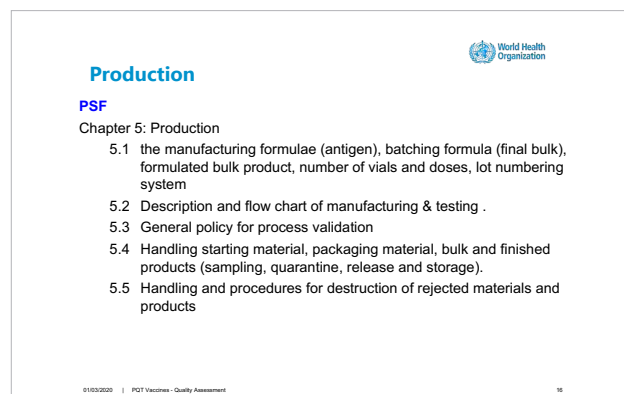
発に関する情報です。これは非常に重要な情報で、例えば容器施栓系の適合性について述べる欄があります。容器施栓系については、P.7で説明することになっています。ヨーロッパでは、さらに医療機器に関する特定のChapterがあります。ヨーロッパのみですから、日本については分かりません。3.2.Rも医療機器のみのものですが、日本でさらに説明が必要とされるかどうかは分かりません。



私たちが特に注目している点についてお話しします。例えばプレフィルドシリンジはPQでは受け入れられません。自動無効化機能がついていなくては駄目なのです。普通のプレフィルドシリンジは受け付けていません。PQのワクチンとしては駄目です。通常、私たちはバイアルを使っています。ほとんどのバイアルに複数の投与分が入っています。私は以前、国の当局で働いていたのですが、その時は、ほとんどのワクチンは単回投与のものでした。PQのワクチンでは、複数回の接種分が入っている製品を使っています。

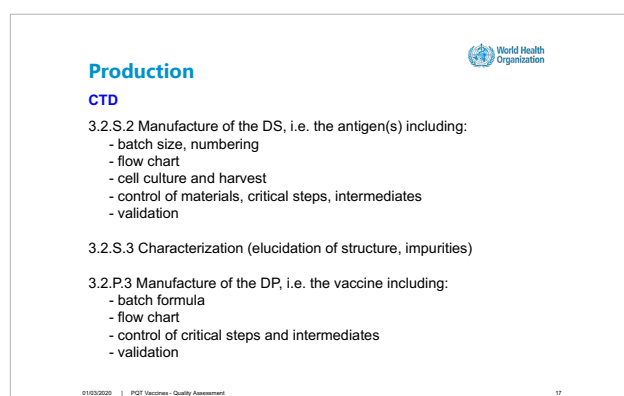
例えば、スライドの左のワクチンは液体のものです。液体の場合は、防腐剤が処方の中に含まれていなくてはいけません。容量が記載されています。先ほどお話ししたVVMは、ワクチンのバイアルモニターの色がどう変化しているかを示しています。温度や時間を示し、温度が高い、また時間が長く経っていると色が変わってきます。もしワクチンがこの時点でここまで色が変わったら廃棄しなくてはいけないということです。四角が明確に見えていれば使うことができます。四角が見えなくなったらもう使えませんので廃棄しなくてはいけません。

スライドの右のデバイスは使っても構いません。単回使用のものです。シリンジは再利用できませんから、シリンジのない注射システムです。ただ、これについては追加の制約があります。ワクチンは、ほとんどがバイアルで出ています。

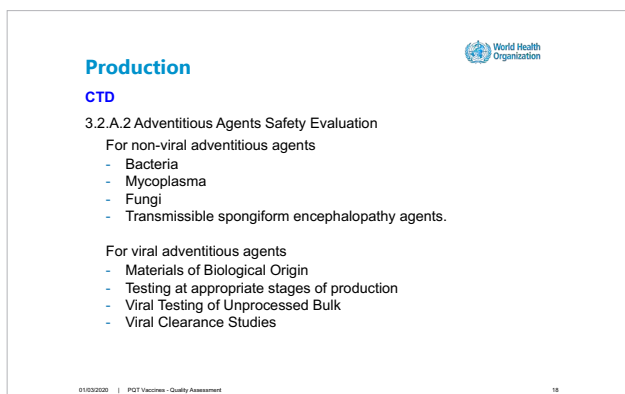


製造についてですが、PSFではChapter5に入っています。製造方法を示さなくてはなりません。バッチ方法についても示す必要があります。また、製造組成のバルク製品、バイアルの数、ロットの付番制度も入れます。会社によって違いますので、ロットの付番制度がどうなっているのかを確認することが重要です。

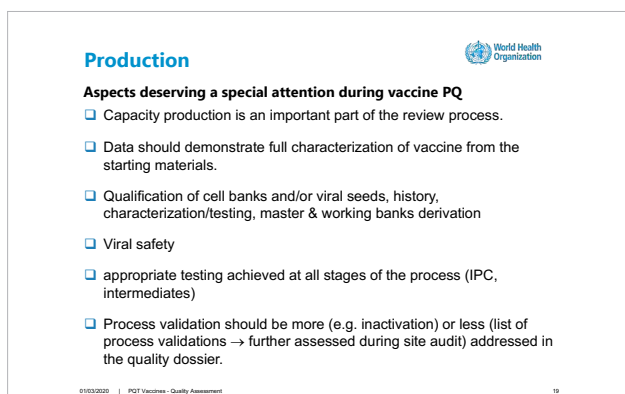
また、製造と試験の説明と流れ図が必要です。プロセスバリデーションの全般的方針、出発原料、包装資材、バルク製品、最終製品の扱いについても示します。不合格品の材料、製品の廃棄に関する取り扱いと手順もここに示します。



CTDでは、S.2が製造に関するものです。原薬の製造のところに入っています。原薬の特性決定についてはS.3に入れて、P.3で製剤の製造について入れます。この中には、バッチ生産方法、流れ図、重要工程、バリデーションなどについて述べることになっています。



現在 CTD の中に入っている点ですが、PSF には厳しくは入っていません。CTD 特有の部分があります。外因性物質の安全性評価です。PSF では入っていないのではなく、CTD は特に外因性物質の安全性評価のための欄が入っています。いくつかに分かれていて、例えば、非ウイルス性外因性物質の欄では、細菌、マイコプラズマ、真菌、TSE、プリオンなどが入っています。また、次の欄では、ウイルス性の外因性物質の欄があり、生物由来物質の評価が必要とされています。先ほどウシ血清の話をしました。ウシ血清はここで評価します。必要な場合は試験をします。未加工のバルクのウイルスクリアランス試験についてもここに入ります。ウイルスクリアランス試験は、ワクチンでは求められず、生物製剤で求められているものです。



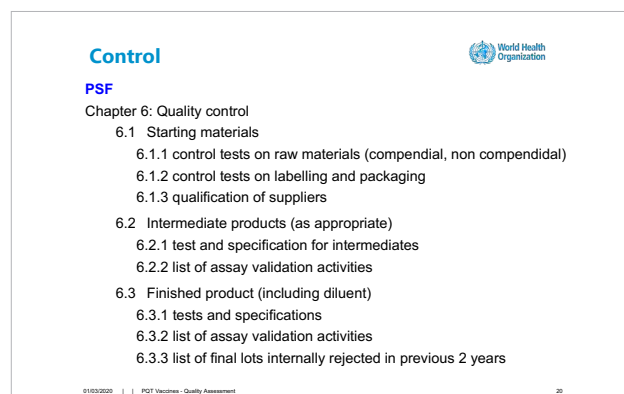
製造面に関して、ワクチンの PQ において考慮すべき点です。まず、生産能力が審査のプロセスの中でとても重要になります。ほとんどのワクチンは、国連のユニセフの調達部門などが途上国に対する調達を行っています。そこで重要なのは、ワクチンのメーカーの生産能力が十分か、つまりコミットできるかということです。例えば、年間 20 万ドーズを確保できるかという時に、1 万マイナスになってしまうのであれば、十分ではないわけです。会社として実際の生産能力を担保しておくことが必要です。

それから、ワクチンの完全な特性を実証するため、出発原料からのデータが必要です。セルバンク、ウイルスシード、ヒストリー、特性評価、検査、マスターバンク、ワーキングバンクの派生、それらすべてが認証されなければいけません。マスターバンク、ワーキングバンクは明確に定義し、特性評価をされなければいけないわけです。ここはとても重要です。

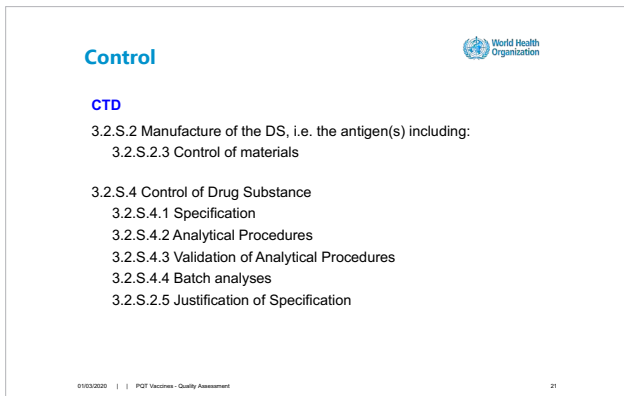
ウイルスワクチンを製造するにあたっては、安全性が重要です。製造工程のすべてにおいて適切なテストが行われる必要があります。抗体の管理、中間物質などすべてに適切な検査が行われなければいけないということです。

最後に重要なのは、プロセスバリデーションです。品質について CMC のレビューでは、不活化のバリデーションにはかなり注目します。例えば、百日咳のワクチン場合はバクテリア、あるいはインフルエンザのワクチン場合はウイルスなど、こういった生物的な有機体は、間違いなく不活化されていなければいけません。そうでなければ投与できませんので、不活化のバリデーションにはかなり注目しています。

そのほかのバリデーションは、メディアフィル（培地充填）があります。特に査察システムにおいて重要です。不活化に関することほどは注目していませんが、WHO の査察官が査察に入った時に、メディアフィルについて確認をすることになります。



品質管理に関しては、PSF では Chapter 6 になりますが、出発原料の質の管理をします。原材料に関してもそうです。薬局方を使いますが、薬局方のモノグラフがない場合でも管理します。ラベル、包装、サプライヤーの認証も必要です。中間製品もきちんと品質管理を行うことが重要です。最終製品はもちろんですが、中間製品も、希釈剤に関してもきちんと品質管理をしなければなりません。検査、仕様、アッセイバリデーションのリストも必要です。内部で過去 2 年間に不合格になった最終バッチのリストも必要になります。

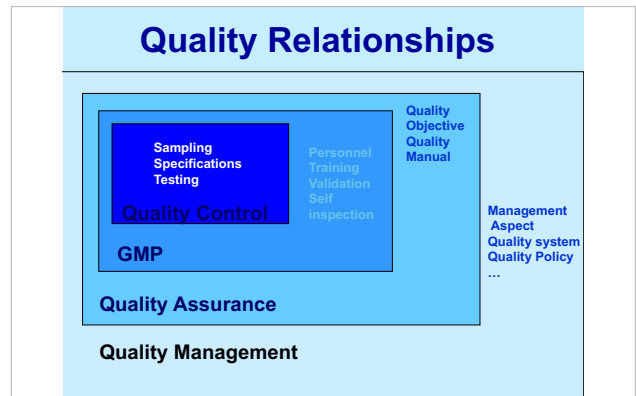


CTDのフォーマットでも、同じような情報の審査が行われます。S.2のところに製造に関して書かれています。原薬に関してはS.4に書いてあります。分析の工程についても書いてあります。仕様書に基づいた分析の工程や方法のバリデーション、バッチ分析、仕様の正当化などです。

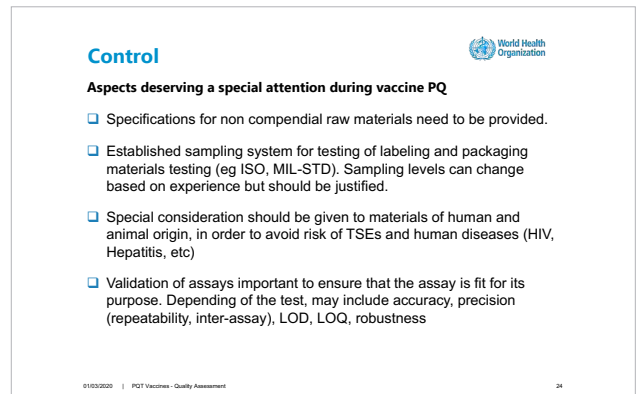
ワクチンにおける仕様の正当化は、注目すべき点です。というのは、医薬品と違ってワクチンの場合、標準以下の材料が使われていても目に見えないということがあります。つまり直ちにその違いを見極めることができません。実際に原材料が標準を満たしていないとなると、それに気付くのに時間がかかります。医薬品の場合にはそのような違いがあると、効果の問題が出てきて直ちに検出できますが、ワクチンの場合には、製造のプロセスの一貫性だけでなく、臨床的に検証されていることが重要になります。抗原は適切な用量で患者を保護する効果がある範囲でなければいけないわけです。



希釈液においても、いま申しあげました製品管理が必要です。医薬品、ワクチン、最終製品の仕様についての担保も含まれています。



医薬品の品質の管理における関係性を示した図です。以前は、品質は、QC (Quality Control) に依存していました。そしてGMPという考え方が導入されてきました。GMPの導入後、今度は品質保証 (Quality Assurance) というシステムが導入されました。現在は、品質管理 (Quality Management) に依存しています。品質管理は、やっていかなければいけないという要件となっています。ワクチンにおいてもこれは同じです。




品質の管理において考慮すべき点です。薬局方のモノグラフに準じれば、メーカーにおいても、審査官においても物事はやりやすくなります。しかし、実は薬局方のモノグラフがないので、公定文書非収載の原材料の仕様を提供しなければいけないわけです。内部の仕様書などがその一部になります。公定文書がないからです。

それから、サンプリングシステムは、ラベルや包装材料においても、そのほかにおいても確立されなければいけません。ISOの標準をここで使うことができます。サンプリングレベルは、経験によって変わるかもしれませんが、その場合は正当な理由が必要です。例えば、製造工程が終わっても、会社としてあまり経験がなければ、コントロールをもっときつくる必要性が出てきます。会社として経験を積んできたのであれば、コントロールの頻度を減らしたり、下げたりすることも可能になります。

さらに重要な点は、ヒトあるいは動物由来の原材料の

品質管理についてです。TSE（伝達性海綿状脳症）などの疾患のリスクがありますし、細菌汚染などの問題もあるからです。アッセイバリデーションは、アッセイが目的に合っていないければなりません。検査に応じて、正確性、精度、再現性、検出限界、定量下限質の関係性を見ることが出来ます。



Control

Potency - definition & concept


- WHO: The quantitative measure of the specific ability or capacity of the product to achieve a defined biological effect.

WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines
WHO Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines

- Potency tests measure biological activity of a vaccine but do not necessarily reflect the mechanism of protection in humans
- A test for assessing vaccine efficacy measured as an immunological surrogate end-point based on immunological response is not a potency test.
- Whereas the clinical end-point is aimed at addressing efficacy, potency is, among others, used to verify the consistency of the manufacturing process.

01/03/2020 | POT Vaccines - Quality Assessment 25

効果についてですが、ワクチンのような生物製剤は力価を基準にします。医薬品とは異なります。WHOは、「力価は製品が定義された生物学的効果を達成するための特定の能力、またはキャパシティの定量的尺度」と言っています。非臨床、臨床の評価に関して、ワクチンにおいてはWHOのガイドラインがあります。力価の試験を行い、ワクチンの生物学的な活性を測定しますが、これはヒトを保護するためのメカニズムを必ずしも反映しているものではありません。ワクチンの効果を検査する場合には、免疫的代理エンドポイントを免疫学的応答に基づいて見ていくことがあります。これは力価の検査ではありません。ヒトを使ったコントロールを見ていくわけではないということです。臨床的なエンドポイントは、有効性を目的としますが、製造のプロセスの一貫性を検証するという意味もあります。



Control


Potency - the ideal potency test: regulatory expectations

- Should allow a quantification of the biological activity
- Should be analytically validated
- Limits/acceptance criteria should be based on clinical experience and not (solely) on process performance. Cross reference should be made toward submitted clinical data
- Should be stability indicating.

01/03/2020 | POT Vaccines - Quality Assessment 26

最適な力価の検査ですが、まず生物活性の定量化が可能になるものでなければいけないと思います。分析的な検証、バリデーションが済んでいる必要があります。そ

れから原価基準は、臨床的な経験をもとにすることです。プロセスのパフォーマンスではなく、あるいはそれだけに依存せず、申請データに関して相互参照があるべきであるということです。安定性が必要です。安定性の評価の中でも使われていくので重要になります。



Control


Potency - Quantification of biological activity

- Determination of viable particles in live vaccines: CFU, PFU, CCID₅₀...
- Immunochemical determination of Ag content (ELISA, SRD...)
- Elicitation of an immune response/protection in animal model followed by
 - determination of Ab titre (ELISA / seroneutralisation / haemagglutination...)
 - or challenge
- Others ?

01/03/2020 | Title of the ppt POT Vaccines - Quality Assessment 27

ワクチンで使える力価試験のタイプです。例えば、生ワクチン中の生物粒子を測定して、CFU、PFU、CCID50で見ます。これは力価の試験として、生ワクチンの場合には良いと思います。非生ワクチンの場合には、ほかの方法を使う必要があります。例えば抗原含量を見ていくELISAやSRD法や、一元放射免疫拡散法などがよく使われています。免疫化学的な測定として、ワクチンの力価の測定によく使われています。

また、動物モデルで免疫保護を引き起こして測定を行います。例えば、動物の血清中の抗体量を測定したり、チャレンジ試験をしたりします。ただ、動物モデルはあまり使われなくなっています。3R（リサイクル、リデュース、リユース）の懸念がありますし、ばらつきが大きく、定量的な評価が難しい面があるからです。メーカーは、動物モデルのものはあまり使われなくなっています。将来的にはほかの方法も使われるようになるかもしれません。想像ですが、一つの生成した抗原の場合はHPLC（液クロ）を使えるかもしれません。



Stability

PSF

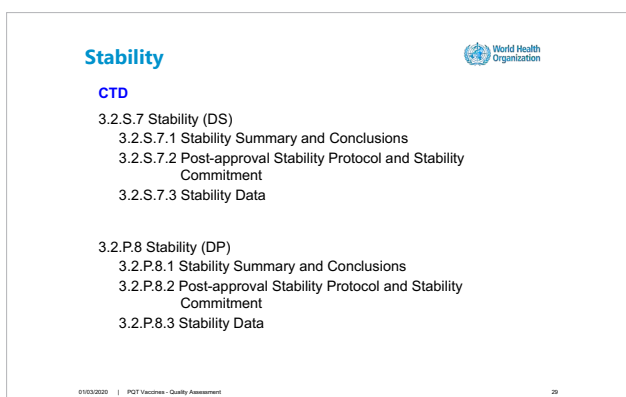
Chapter 7: Stability

- 7.1 Provide information on stability tests on intermediates
- 7.2 Provide information on stability tests on intermediates
- 7.3 Provide information on stability testing of diluents and reconstituted vaccine in the case of lyophilized vaccines
- 7.4 Describe the policy for assigning the date of manufacture of each component, as well as the final product (e.g. combination vaccine) and diluents, as appropriate

01/03/2020 | POT Vaccines - Quality Assessment 28

安定性についてです。安定性は重要で、PSFでもCTD

にも入っています。PSFの安定性はChapter7にあります。中間製品の安定性試験に関する情報を提供します。また、7.2は「最終製品の安定性に関する情報の提供」です。スライドの表記が間違っています。凍結乾燥ワクチンでは、希釈液と再溶解ワクチンの安定試験に関する情報を入れます。そして、各成分の製造日の決定に関する方針を説明しなくてはなりません。最終製品と希釈液についても説明しなくてはなりません。メーカーによって、安定性について使用期間の最初の時点と考えるかもしれませんし、充填の初日をそれと考えるかもしれませんし、また他の日付を考えるかもしれないからです。



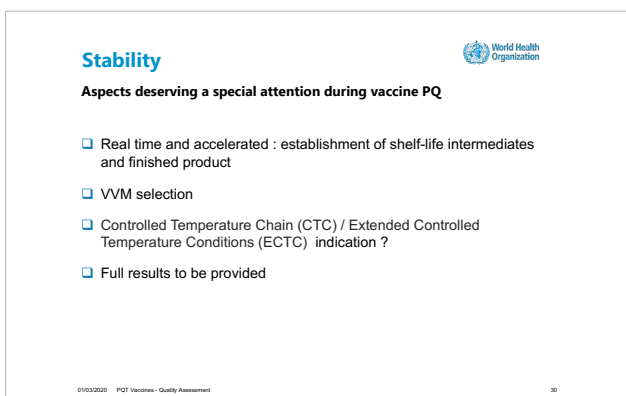
Stability

CTD

- 3.2.S.7 Stability (DS)
 - 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions
 - 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
 - 3.2.S.7.3 Stability Data
- 3.2.P.8 Stability (DP)
 - 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions
 - 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
 - 3.2.P.8.3 Stability Data

01032020 | PQ1 Vaccines - Quality Assessment 29

CTDについては3.2.S.7に原薬についての安定性が入っています。P.8には、製剤についての安定性が入っています。ここでもやはり安定性のデータについて説明をし、安定性のサマリーと結論を入れてもらうことになっています。これは原薬、製剤ともに求められています。承認後、安定性のプロトコルと安定性に関するコミットメントも述べることになっています。つまり安定性の評価では、最低限のデータを評価しますが、さらに安定性試験が続けて行われていく場合には、メーカーにこれから出てくる安定性試験の結果についても出してくださいと求めているわけです。



Stability

Aspects deserving a special attention during vaccine PQ

- Real time and accelerated : establishment of shelf-life intermediates and finished product
- VVM selection
- Controlled Temperature Chain (CTC) / Extended Controlled Temperature Conditions (ECTC) indication ?
- Full results to be provided

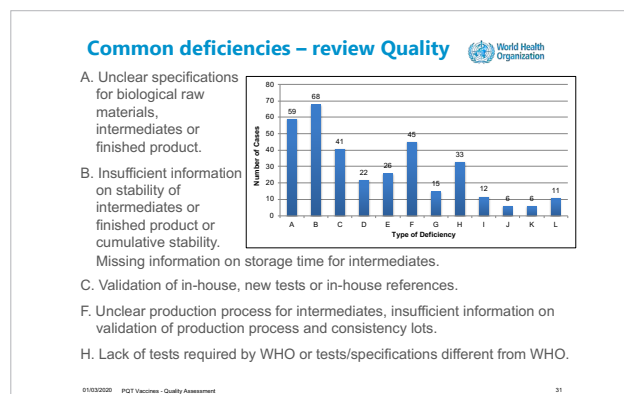
01032020 | PQ1 Vaccines - Quality Assessment 30

安定性について注目している点です。リアルタイムの安定性を見えています。加速試験の安定性も必要です。求

めているのは、すべての中間体と最終製品の使用期間をどのように決めているかであり、そのためのリアルタイムと加速試験の安定性です。

また、VVM (Vaccine Vial Monitor) について、先ほど四角と三角の色が変わるものを説明しましたが、いろいろなタイプのものでありますので、どのVVMを使うのかを示す必要があります。通常の安定性の試験に追加して、VVMの選択についても品質の申請書類 (dossier) で説明し、評価を行ったものを入れなくてはなりません。

一部のワクチンでは、例えば40℃未満など、温度の逸脱範囲があまりないものもありますが、WHOでガイドラインを出しています。CTC (Controlled Temperature Chain : 管理された温度網)、またECTC (Extended Controlled Temperature Condition : 拡張され管理された温度条件) についての範囲を示しています。例えば3日間、40℃以下で保管をするなど、ワクチンによって温度の管理が違います。経口のコレラワクチンの場合では、非常に極端な状況で使われます。国によってはコールドチェーンなどがない場合や、災害の状況で使われている場合もあります。そういった場合は、より高い温度でも長く保存ができるようなものでなくてはなりません。通常はCTC(温度管理網)ですが、一部のものではECTC(延長温度管理網)の結果が求められるようになっています。また、すべてのデータをメーカーから出すことが期待されています。



Common deficiencies - review Quality

A. Unclear specifications for biological raw materials, intermediates or finished product.

B. Insufficient information on stability of intermediates or finished product or cumulative stability.

C. Missing information on storage time for intermediates.

C. Validation of in-house, new tests or in-house references.

F. Unclear production process for intermediates, insufficient information on validation of production process and consistency lots.

H. Lack of tests required by WHO or tests/specifications different from WHO.

Type of Deficiency	Number of Cases
A	59
B	68
C	41
D	22
E	26
F	40
G	19
H	33
I	12
J	6
K	6
L	11

01032020 | PQ1 Vaccines - Quality Assessment 31

最後に数枚のスライドを使って、よくある指摘事項についてお話ししましょう。品質レビューの時にどういった不備指摘事項が出てくるかの例をお話しします。

まず、Aは、「生物学的、原材料、中間体、最終製品の規格が不明確である」というものです。規格の根拠に関係し、ワクチンでは重要な点です。抗原の最低量は何か、保護免疫を引き起こせるような最低の抗原量は何かということ。この点の正当化と関係してきます。


Bは、「中間体と最終製品の安定性情報が不十分である」というものです。累積安定性情報が不十分であることや、中間体の保管時間の情報が抜けていることもよくありま

す。ここでレビューの時に質問が出てきます。

Cは、「社内での新しい試験、社内参考品のバリデーションがない」というものです。これについてもよく注目しています。参考品については、特に試験のプロセスが重要です。参考品には直に注目していますので、注意して扱ってください。

Fは、「中間体の製造工程が不明確である」というものです。製造工程とロットの一貫性のバリデーションに関する情報が不十分であるという指摘です。

Hは、「WHOが求めている試験が行われていない、または試験や規格がWHOとは異なっている」というものです。これも問題となります。試験や規格についての要求事項がありますので、もしメーカーが違ったものを使うのであれば、受け入れられるかもしれませんが、いろいろ条件がつくと思われれます。もし条件が満たされなければ、照会事項がレビューのときに出てくるでしょう。


Common deficiencies – review Quality 

- D. Insufficient information on trend analysis, rejected batches, retest policy and out of specification policy.
- E. Incomplete information for Master and/or Working Cell Bank, Master and/or Working Seed, seed lot system; primary cultures.
- G. Insufficient information on diluents, buffer, non-biological reagents and non-active ingredients.
- I. Unclear composition of finished product, formulation of the finished product or presentation.
- J. Lack of comparability data for new production method or new production facility.
- K. Lack of data to prove efficiency of proposed preservative or proposed concentration.
- L. No information or unclear information on lot numbering system or setting date of manufacture.

01632020 PQ21 Vaccines - Quality Assessment 32

これは情報のために出しています。Eは、「マスターセルバンク、ワーキングセルバンク、マスターシード、ワーキングシード、1次培養に関する情報が不完全である」というものです。これもよく情報が不十分であるので、情報をリクエストします。

Gは、「希釈液、緩衝液、非生物学的試薬、不活化成分について情報が不足している」というものです。これも重要です。CMCの評価の時によく指摘される点です。

Take home message 

- Quality should not be compromised
- Scientific guidance is widely available (WHO TRS, ICH guidelines, NRA guidelines, compendial documents...)
- Questions may be addressed to your NRA...
- ... as well as to WHO

最後のスライドです。覚えておいていただきたい点で

す。まず、品質で妥協してはいけません。私たちは、品質では妥協は全くしません。ワクチンでは医薬品よりも高い品質が求められます。国内用でも、輸出用でも、すべてのワクチンは高い品質が求められます。

2つ目ですが、広く利用可能な科学的指針があります。WHOがTRS (Technical Report Series) を出しています。またICHのガイドラインもあります。各国当局の指針もあるでしょう。公定書や薬局方もあります。つまり、たくさんの指針があるわけです。ただ、完全に新しいワクチンを作るのであれば、その新製品にぴったり合うガイドラインはないかもしれません。すべてがあるわけではないのです。

質問がありましたら、各国の当局に質問をすると思います。もちろんWHOに質問をしても構いません。WHOのPQのチームにぜひ質問してください。私たちは通常、会議を行い、質問への対応をしています。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

Thank for your attention



WHO
20, Avenue Appia
1211 Geneva
Switzerland

PQ21 Vaccines - Quality Assessment

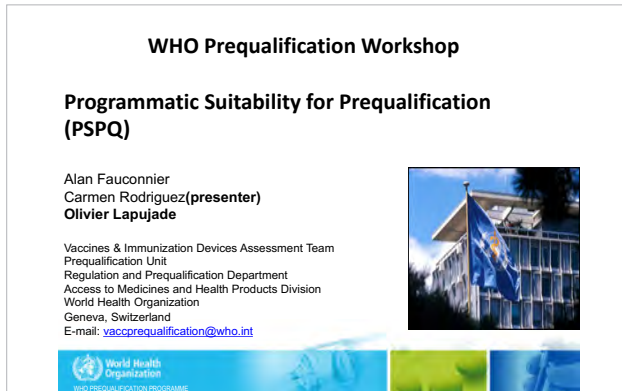
9.

事前認証：ワクチンのプログラムへの適合性

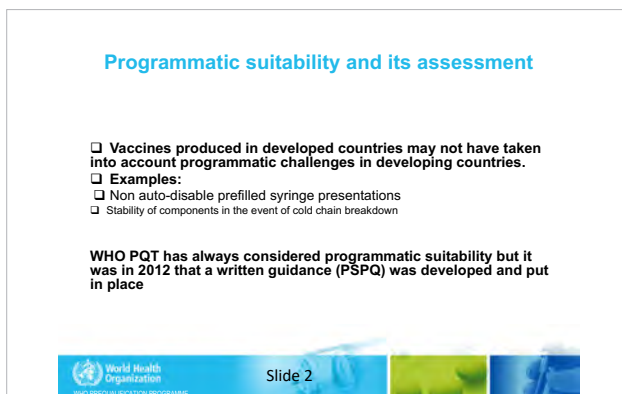
Programmatic Suitability of Vaccine Candidates for WHO Prequalification (PSPQ)

WHO ワクチン評価部門 グループリーダー

カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ



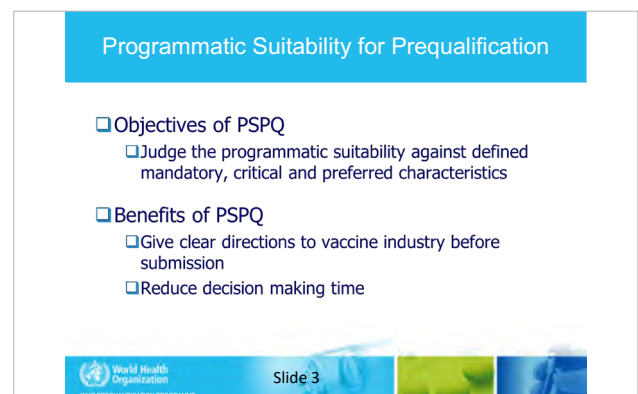
ロドリゲス 皆さん、こんにちは。私からは、PQにおけるプログラムへの適合性 (Programmatic Suitability) について話をしていきたいと思えます。先ほどの Alain さんのプレゼンテーションの中で全体的な説明がありましたが、私はもう少し詳細に踏み込んで話をしていきたいと思えます。



ワクチンが先進国で製造された場合には、プログラム上の課題が特に考慮されていません。途上国におけるプログラム上、つまり実際に使用する上での課題があまり考えられていないというわけです。例えば、単回使用でないプレフィルドシリンジを使うことです。ワクチンがコンプライアンスにない時に、ユニセフなどにワクチンの安全性を担保していかなければいけないということです。プレフィルドシリンジで、単回使用でないものもあります。先進国の場合には単回使用が担保されているわ

けですが、途上国においてはそうではありません。ですから、単回使用といっても複数回使われることもあるため、安全性の問題が出てきます。使用済みのプレフィルドシリンジであっても、きちっと廃棄されるようにしていかなければいけないのです。

また、安定性の問題があります。日本、あるいは先進国の場合には、非常に素晴らしいコールドチェーン (低温物流網) があると思えます。しかし、途上国では一般的とは言えませんので、コールドチェーンの重要性が言われています。温度をコントロールしておくことも CTC には書かれています。そういった記載が非常に増えており、もっとスペースを割いていくことになります。それから、複数回使える剤形にして、コールドチェーンが必要ない形にすることによって、現実的に使われるようになります。途上国において必要とされる対応です。私たちは長期にわたり、問題を検討してきました。安定性もその1つです。最近ガイドランスなども策定されてきました。これが PSPQ (Programmatic Suitability for Prequalification : 事前認証におけるプログラムへの適合性) です。



PSPQ の目的ですが、プログラムへの適合性において定義された義務、重要性、好ましい特性などを判定していくことです。例えば、プレフィルドシリンジが出てきた時に、事前認証がされないという状況があります。つまり必要条件を満たさなければ、認証されないという手順が決められてくるわけです。こういった場合には、そ

の地域での必要条件を満たすようなワクチンを製造していくために、PSPQのガイダンスが必要です。

それからPSPQの利点として、意思決定の時間の短縮があります。ワクチンが不適合のものである時に、委員会で対処策を考えます。そのための委員会も設立されています。

Submission Screening and Standing Committee Assessment

- Upon receipt, dossiers are screened for completeness and compliance with the required format and contents by the PQ secretariat
- Dossiers are also screened for compliance with programmatic suitability criteria
 - If mandatory characteristics are not met, the dossier is rejected
 - If there is a deviation from a "critical" criterion or if a unique characteristic is identified, the vaccine will be referred to the PSPQ standing committee for independent review.

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME
Slide 4

委員会の詳細です。常任委員会で申請書類をまず受け取るわけですが、その中で臨床的な観点から、先ほどAlainさんが言っていました、剤形として使えるかどうかを評価していきます。ワクチンそのものが、現実的な仕様として適しているかどうかを判断します。申請書類を受け取ると、そういった評価を常任委員会ではしていきます。スクリーニングの中で必須要件が満たされていない場合には、当然、それは不合格になります。例えば重要な基準から逸脱している、あるいは特徴的な特性が出ているといった場合に、ワクチンが現実的に使用可能かどうかを常任委員会で諮り、個別審査を行うことになります。

Can a review by the standing committee happen before submission?

- Yes
- Vaccine development an extended process
- Manufacturers can discuss with PQ Secretariat pre-submission
- A briefing package can be prepared with company input for the SC to consider.
- Committee provide recommendation to PQ secretariat

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME

実際に申請前に常任委員会に審査をしてもらえるのですが、それは可能です。問題がないかどうかを事前に確認します。申請後に重要な特性が満たされていないことが分かると、それに対応するのに時間がかかってしまいます。ですから、事前に1対1でこういったところにギャップがあるかお話しすることができます。委

員会に対してアドバイスを求めることも可能です。そして、その後で正式な申請をすることも可能です。

今申し上げた通り、必須条件は満たさなければいけないわけです。そうでなければ事前認証されないことになります。必須の特性が何であるかですが、まず、複数回使用ができることです。これは原理原則として求められています。これが達成できていれば、事前認証の要件を満たしていることになりますが、ポリシーに準拠していることも重要です。

Mandatory characteristics

- Antimicrobial preservative is required in ready to use injectable vaccines containing more than two-doses.
- Thermostability: The vaccine or any component presented for prequalification should not require storage at less than -20°C.
- Dose volume for injectable vaccines for children 5 years and under should be not more than 1 ml
- vaccine presented for prequalification should not require an intravenous route of administration

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME
Slide 6

必須要件の1つ目として、複数回使用が可能であることがあります。複数回使用の可能なバイアルは、ずいぶん前から研究調査も行われてきました。複数回使用のワクチンは28日間保存ができるものですが、1回使って捨ててしまうことになると、残りは無駄になってしまいます。WHOとしてそれは認められないというわけです。ワクチンが使用可能になっても捨ててしまつては無駄ですから、全員に対して使えるようにしていきたいのです。例えば、新規のワクチンは、ご存じのように非常に高いです。破傷風などVPDではそれほど高価ではないですが、新しいHPVの薬剤は非常に高価です。1回だけ使って廃棄をすると、残りが無駄になります。複数回使用のものが保存して使われるものになっていなければ、廃棄しなければいけなくなり、全員にワクチンが行き届かないことになります。私たちは抗菌性保存剤の使用についても検討し、2回用量以上の注射剤を使う場合、液剤であつたら抗菌性の保存剤を使うことができますので、これを必要としています。これにより複数回使用ということが出来ます。これがバイアルのポリシーです。バイアルを2回使い、9回分が残っているということであれば、28日間、冷蔵庫で保存しておくことができます。これがWHOの定めたバイアルのポリシーです。それを満たさないと承認されないというわけです。そうでなければ問題になってしまうからです。それでこのような規定がされています。

2つ目は、温度の問題です。例えば-80℃という温度

ですが、予防接種においては-80℃あるいはそれより低い温度のフリーザーを必ずしも準備できないということで、このような規定になりました。

3つ目は、ワクチン注射剤の用量ですが、5歳未満の場合には1mlを超えるものであってはいけないということです。これも満たさなければいけない要件となっています。

Unique or innovative characteristic

- No guidance documents developed
- Examples: Nano-patches, nasal aerosols, micro-needle application
- Based on programme knowledge SC will judge the suitability of such vaccines for the developing market

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME
Slide 7

満たさなければいけない義務要件は、まだ文書としてガイダンスがつくられているものではありません。ナノパッチやネーザル、エアゾール、マイクロニードル機器も一例としてあります。プログラムの知識に基づいて、皮下注射が使えるかどうかを判断することになります。

私たちが受け入れるために重要な特性についてお話ししました。もし、特性に合っていなかったら委員会に見ていただきます。委員会で評価をして、受け入れられるかどうかを見ていきます。そして事前認証が行われるのであれば、それぞれプログラム上の課題にどのようにして合わせていくかを見ていきます。

Critical characteristics (1)

- The vaccine should fit into currently commonly used schedules of vaccination visits.
- Oral vaccines should be ready to use
- Thermostability: If the vaccine requires storage below +2°C during its shelf-life period, it should be stable at +2°C and +8°C for a minimum of 6 months
- Vaccine Vial Monitor (VVM): Proof of feasibility and intent to apply appropriate VVM if a tender requirement

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME
Slide 8

こちらは重要な特性の例を示しています。順守してはいけない特性です。まず、ワクチンは現在、一般に使われている予防接種のスケジュールに合うものでないといけないということがあります。また、経口ワクチンは、すぐに使えるものでないといけないということもあります。2つのワクチンの混合は非常に複雑なので、

問題が出る可能性があるからです。それから、熱安定性も重要です。ワクチンの使用期間中の保管温度が2℃以下であれば、2℃から8℃で6カ月間以上、安定していなくてはいけません。ワクチンで-20℃で保管するようなものもありますが、それでも2~8℃で少なくとも6カ月間は安定しているというデータを出さなくてはなりません。ポリオではそうです。

VVM (Vaccine Vial Monitor) については、入札の要件であれば、実行可能性の証明と、適切なVVMに適応する意図があるという証明を出さなくてははいけません。

Critical characteristics (2)

- Antimicrobial preservative is required in ready to use injectable vaccines containing two-doses or in vaccines requiring reconstitution that are not live-attenuated
- Dose volume of injectable vaccines can be delivered using available PQed auto-disable syringes
- Vaccines in pre-filled injection devices should have an auto-disable feature
- Packaging material can be disposed of appropriately in the field using standard procedures

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME
Slide 9

抗菌防腐剤もワクチンの中に入れてはいけません。複数以上の接種分が入っている場合は、抗菌防腐剤を入れることが義務となっています。また、注射ワクチンの投与量については、事前認証の済んだ自動無効化機能のついた注射器で投与しなくてははいけません。プレフィルドの注射器のワクチンには、自動無効化機能がついてないといけないです。昔は、メーカーでこれを満たしていなかったものがあります。B型肝炎のワクチンで、適用要件を満たすものをつくるのができませんでした。それから、包装材料は、現場での標準的な手続きで適切に廃棄できるものにします。

Preferred characteristics

- A vaccine not complying to preferred characteristics are not reviewed by PSPQ SC before evaluation for pre-qualification
- They indicate what WHO and national immunization programmes would want in a best case scenario
- They provide a guide vaccine manufacturers during the development of the new vaccine formulations
- In time, a preferred characteristic may be reclassified as critical

World Health Organization
WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME
Slide 10

Preferred characteristics (1)

- Antigenic stability following reconstitution
- Small packed volume
- Small, standardised dose volumes for oral vaccines
- Minimize number of doses that cannot be reused in subsequent sessions once the container is open
- ≤10 doses per vial in routine setting; ≥ 10 doses per vial in campaign setting



Slide 11

Preferred characteristics (2)

- Doses per secondary container reflect logistical needs
- Small, standardised dose volumes for oral vaccines
- Ready to use vaccines
- Multicomponent vaccine formats reduce potential for error
 - If components are packed in separate secondary containers, they should contain the same number of doses



Slide 12

スライドに望ましい特性を示しました。コールドチェーンに関したのものもあります。バイアルについては、バイアルのサイズに関するものもあります。メーカーには、あまりスペースを取らないものが必要だとしています。どのようなワクチンを購入するかは、オークションを行います。例えばコールドチェーンの機材のスペースなども考えながら購入を進めていきます。非常に重要で望ましい特性が、すべて文書に入っています。ぜひ読んでいただきたいと思います。質問がありましたら、私たちに連絡してください。

Preferred characteristics (3)

- Increased thermostability
- No freeze sensitivity
- Packing designed to minimize environmental impact
- Novel delivery devices that reduce risk of contamination
- Compact prefilled auto-disable injection systems
- Barcoding



Slide 13

http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pspq2_v140512.pdf



Slide 14

強調したいのは、温度の安定性、凍らせても品質が変わらないこと、環境への影響を最小限にしたパッケージにすること、そしてプレフィルドシリンジには自動無効化がしていること、バーコードをつけること、環境汚染のリスクを低減する機械を使うこと、こういったことが特に重要な特性として考えられているということです。

WHO の文書の中では、今は望ましい特性となっておりますが、将来的にはプログラムへの適合性 (Programmatic Suitability) の中で重要かつ必須の特性と考えられるようになるかもしれません。例えば、ユニセフの入札プロセスでは、バーコードを含めることが求められています。2次包装の箱にバーコードをつけることが、2021年から要求されることになっています。メーカーがユニセフに出している場合は、バーコードの使用を順守する必要があります。日本では既にバーコードを使っているのでは問題ないでしょう。

こちらにPQの事前認証のワクチンのメーカーがおりますが、ユニセフがメーカーにこのような特性について順守を求めていると申し上げておきましょう。望ましい特性とされていることが将来的に重要な特性として要求されるようになることが考えられます。2021年には、メーカーはバーコードをつけたものを供給する必要が出てきます。皆さん、すでに対応しているかもしれませんし、していない方もいるかもしれません。バーコードについて多くの国でどのように使っていくか、トレーニングが必要などところもあります。また、バーコードをどのように読んでいくかといった構造についても検討が必要な場合もあります。

再び強調しますが、バーコードは、今は望ましい特性とされていますが、将来は重要な特性となっていきます。ワクチンに関して、重要かつ必須の特性になるということは、満たしていなければ事前認証を得ることができません。PSPQのプロセスの中で、昔はプログラムへの適合性に対応していないワクチンもありましたが、そのワクチンに代わるもの出れば適合しないワクチンは徐々に廃止されてきました。

以上で発表を終わります。

司会（橋本） カルメン（ロドリゲス）先生、ありがとうございました。ご質問のある方は、挙手をお願いします。後から思いついた時にご質問いただいても結構です。

質問者 1 WHO のワクチンの PQ に関してですが、品質だけでなく、生産量も重要なカギになってくるようです。例えば、日本の A という会社が高品質の有効性の高い製品を作り、品質は問題ないが、十分な容量を生産できない、大量には生産できないという場合には、WHO はどうするのでしょうか。この場合には認証されないのでしょうか。

ロドリゲス 生産量が少ない場合はすべて問題です。なぜそういう状況になっているかによっても変わってくると思います。多くのメーカーは、PQ のアッセイを考慮するわけですね。当局からも意見を聞いて、評価されて、承認されます。でも、プログラムへの適合性 (Programmatic Suitability) としては満たしていないこともあるかもしれません。一般的に、ワクチンのアッセイは少量を求めます。当局が、より多く生産してほしいとなった場合に、メーカーは新しい施設を建設して需要を満たさなければいけません。おそらくそういうことになるだろうと思います。ただ、例えば日本のメーカーが、日本政府が必要だと思っている容量以上を生産できない場合には、日本だけの対応ということになるでしょう。ワクチンが世界全体に提供されるべきものであるとなった場合には、当然、より多くの生産が必要になります。しかし、メーカーの意思に最終的には依存することになります。製造拠点を新たに建設して、生産量を増やすかどうかということは、メーカーの意思決定にもよるわけです。ですから、国際的な供給の場合には、その辺は考えなければいけない状況となります。

例えば日本で作り、日本で使うために認証されるという場合は、日本には経験済みのメーカーが多いと思います。すでにユニセフなどに提供している経験もあると思います。それであれば、そういったワクチンはずいぶん前に認証されていることになると思います。

おっしゃる通り、一般的にメーカーは少量から生産を始めて、後の段階で需要が高まり、生産量を増やすことがあると思います。そのために新たな施設を建設することもあると思います。どのくらいの需要があるか、メーカーがそれにどう対応したいかにもよると思います。例

えば、将来的に見込みのあるワクチンであれば、メーカーは生産を増やしていくと思います。単抗原のワクチンの場合にはそれで良いわけですが、複数の疾患に対するものであれば、使用は広がっていくわけです。ですから、こういった需要があるかによっても考え方は変わってくると思います。

例えば希少疾患で、ワクチン接種をすることにそれほど量が必要でなければ、限られた関心のあるメーカーが生産に投資することはあると思います。それ自体に大変大きなインパクトがあると思います。そして長期的にインパクトを及ぼしていくのであれば、より多くの容量が必要になってきます。それらをすべて含めて考えることが必要だと思います。

質問者 2 メーカーの義務はどうでしょうか。事前認証の後には、メーカーにはどういった義務があるのですか。例えば、あるメーカーで WHO やユニセフに最低限の量を供給している場合、事前認証の後、メーカーがどれだけ供給できるかが課題になります。今年は供給できても、来年はキャパシティの問題で供給できないことにもなってくると思います。

ロドリゲス エージェンシーの義務について聞いていらっしゃるのでしょうか。

質問者 2 事前認証を得た後、メーカーが事前認証を得たワクチンを製造することになった場合は、どういった義務が発生するのでしょうか。メーカーへの義務についてです。メーカーは最小限の数量を製造すればいいのですか。PQ を維持するために、毎年、最低限の数量を供給すれば良いのでしょうか。それとも、ある入札に出た年はこれだけ、来年はまた違った数量ということでしょうか。つまり事前認証を得た後、メーカーの資格はどうなるのでしょうか。

ロドリゲス PQ を得た後、すなわち Post PQ の話ですね。詳しくは明日のプレゼンでお話することになっていきます。事前認証において、メーカーはいくつかの PQ 後のコミットメントをしなくてははいけません。例えば、アニュアルレポートを私たちに送さなくてははいけません。アニュアルレポートの中にはメーカーの具体的な製造能力を入れなくてははいけません。供給するために、ある一定

の数量を維持して、一定期間、製造をしなくてはなりません。そうすると、製造能力へのインパクトが出てきます。Post PQ では、メーカーは毎年次ベースでアプローチを発表しなくてはなりません。例えば、各国当局も非常に重要な役割を果たしていますが、PQ を得た場合には、事前認証のステータスを維持するために、コミットメントを維持していかなくてはなりません。国連に供給していく時の実行可能性についての評価が関係します。

質問者 2 質問は、ワクチンメーカーとして、日本のメーカーのほとんどは義務を負うのでしょうか。つまり、日本の市場に対して最初は義務を負うと思いますが、日本の市場の後、輸出ということになるのでしょうか。

ロドリゲス 今年は日本の市場のキャパシティが 100 万のみだったとします。メーカーには 100 万残ったとします。来年、例えば市場が変わり、日本の市場で 200 万必要となり、輸入分がなくなったということになったら、それは皆さんのコミットメントと関係してきます。エージェンシーとのコミットメントと関係してきます。入札にかけます。そこで法的な義務を負うことになります。ある一定の供給量を維持するという法的な義務が発生します。

エージェンシーとのコミットメントですが、法的な合意をする、つまり契約を結ぶので、それぞれの当局と話をしなければいけません。私たちとしては購入時に、ワクチンのメーカーが一貫したやり方で出してくれることを望んでいます。メーカーの通常の一貫した正常なアプローチを使っていたいただきたいと思っています。

質問者 3 入札でなく PQ だけの場合は、メーカーがある一定の量を製造すると、PQ を得た後、この量の一部は日本の市場で、そのほかは世界市場で使います。次の年にすべてを日本市場向けにしてしまった場合は、PQ のステータスに影響するのでしょうか。

ロドリゲス 私たちが PQ で評価をする時は、Post PQ モニタリング活動によって評価しています。アニュアルレポートを見えています。例えば、日本向けだけの計画をしていることになっているのでしたら構いません。しかし、製造できない場合は、PQ のステータスに影響が出てきます。供給については、購入するエージェンシーや当局と話し合う必要があります。入札の中で、どのようなことで合意したか、契約を結んだのかに基づいて、それぞれの機関と話をしなければいけません。

司会 まだ時間がありますが、他にいかがでしょうか。

質問者 4 自動無効化機能のついた注射器に関して質問です。プレフィルドシリンジが単回使用でない可能性があるため、望ましくないことは理解しました。針の場合はどうでしょうか。針の場合、自動安全装置がついていることを意味するのでしょうか。

ロドリゲス そうですね。使えないようになるメカニズムは、確かにシリンジに関してのものです。ワクチンの事前認証をする場合、ワクチン接種の医療機器、デバイスに関しても事前認証の対象になります。認証されたシリンジを使っていただくことになります。ですから、ユニセフで単回使用のみのシリンジを使うようにするわけです。針に関しても、シリンジについてくるので、そのシリンジが自動無効化の機能がついていると、もう使えなくなります。

質問者 4 シリンジは理解しましたが、針はどうですか。

ロドリゲス 自動無効化ですよね。すべてのシリンジは針とともに使うわけですから、別々には考えません。そのシリンジを使うということは、自動無効化がついています。

質問者 4 質問を繰り返させていただきます。ワクチン接種のデバイスがあり、政府がその責任を担っているわけです。制度として再利用が針に関してもできないようになっているということでしょうか。

ロドリゲス 今のところ、シリンジでのシステムですので、針そのものを対象にしていません。事前認証に関してはそのようになっていますが、近い将来、針に関してもそういった提起がされるようになります。

質問者 4 単回使用であればいいという理解でよろしいでしょうか。

ロドリゲス 単回使用ではなく、プレフィルドは駄目ということです。日本においては、すべてプレフィルドだと思いますが、プレフィルドで単回使用のものであっても、自動無効化がなければ、PQ では受け入れ可能ではありません。そのシリンジを 1 回使ったら 2 度と使えないという仕組みになっていない場合に、事前認証をしないということです。現在は、単回使用のもの、つまり単

回容量の注射で自動無効化の機能があるものだけが対象になります。ですから、自動無効化の機能があること、1回使えば2度と使えないものが対象になるわけです。標準的なプレフィルドシリンジは、事前認証が受けられないことになります。重要な特性に準拠しないという扱いです。そういった形になっていないワクチンが必要だということがあった場合には、どうするかを常任委員会でも検討します。事前認証において、ある期間だけの臨時ということで改定してもらうことも検討します。

質問者4 シリンジはすごく理解しました。針は、2度と使えないものが望ましいのだと思いますが、ヒトに注射するためには必ず針が必要ですが、針にはどういう機能が必要でしょうか。針に関して、自動無効化の意味はということでしょうか。

ロドリゲス そのことは、オリビエがこれから話をします。今のところ自動無効化の機能のついた針はないので、検討しています。シリンジと針を一緒にすることによって、自動無効化になるものを検討しているわけですが、今の段階ではないということです。そういったものがあれば、事前認証の対象になるということです。

質問者5 熱安定性のお話で、2℃から8℃で6カ月間の安定性が求められているとのことでしたが、この安定性とは、何パーセントぐらいの安定性が担保されないといけないのでしょうか。具体的に教えてください。

ロドリゲス 何パーセントというのは、ということでしょうか。

質問者5 ウイルスベクターの安定性もあるわけですが、例えば、先ほどおっしゃったLD50などの安定性を求められる時に、熱安定性という意味で言うと、どれぐらいの担保が必要かをお教えいただきたいと思いました。

ロドリゲス 2つのことを混乱しているようです。QC (Quality Control) のテストと混乱していらっしゃるようです。例えばMMRのワクチンでは熱安定性のテストでは1logです。最初の規格を順守しなくてはならないとしています。はしかのワクチンでは3.0log以上が最小の規格として示されています。ただ、熱安定性の基準に基づいて0.5logに下げることができます。それを最小の規格としての2つ目の基準も満たさなくてはなりません。BCGタイプのワクチンの場合は、実行可能な培養と非実

行可能な培養のパーセントで見えています。これは20%までだったと思います。はっきりとは思い出せませんが、それ以上ではなかったと思います。ワクチンによって違います。最小の仕様で最初の規格を維持しなくてはなりません。熱安定性については、ワクチンのタイプによって違ったやり方で定義されています。重要なのは、すべて基準を順守すること、最小規格の基準を満たすことが重要な点です。ここは明確にお分かりいただけますでしょうか。

質問者5 ありがとうございます。参考になりました。

司会 他にいかがでしょうか。まだ時間があります。

質問者6 今の質問と関連しますが、温度の逸脱や、安定性テストに関してガイドラインはあるのでしょうか。

フォコニエ 熱逸脱という言葉は使わない方が良いかもしれませぬ。言いたいことは、「あるワクチンについて」ということです。すべてのワクチンではなく、ある特定の状況で使えるワクチンや、緊急使用のワクチンなどの場合です。また、母体のワクチン接種といった状況です。特別な状況ということです。ワクチンを、一般的とは異なる条件、例えば40℃といった環境で保存される場合などに、ガイドラインがあると申し上げます。

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control: 欧州疾病予防管理センター) の「使用条件」というガイドラインがあります。その中で通常の使用条件の温度が書かれています。それに加えて、例えば高温の40℃といった温度での安定性に関する指針が書かれています。また、製造プロセスやQC測定の信頼性についても書かれています。例えば、最小のリリース力価を確定しなければいけないということですし、貯蔵寿命のポテンシャルも高くなければいけないということです。ワクチンが実際に出荷された時に十分な力価があることを担保するものでなければいけないのです。その中に、例えば40℃で温度の逸脱について3日、4日、5日などの基準があるわけです。一般的なコールドチェーンにおいては、2℃から8℃で扱われます。ほとんどのワクチンの安定性の検査は、5℃±3℃で検査されていると思います。しかしながら、私の経験では、現在、ほとんどのメーカーは専用の温度を使っていると思います。例えば5℃±3℃といっても、温度そのものはそれほど大きく変わらないわけです。温度は、ほとんど5℃前後でフラットだと言えると思います。しかしながら、±3℃が許容値として許されているわけです。

質問者7 実際に世界中でワクチンをボランティアが使った場合には、条件が違うこともあるわけです。そういった中で、WHOはどのようにそれを規制しているのでしょうか。この点をメーカーに対してどのように確認しようとしているのでしょうか。

ロドリゲス 私どもも審査書類や出荷条件などを確認します。メーカーがワクチンを特定の包装の仕様で作り、その地点から別の場所に出荷されます。その時の輸送条件が決められています。安定性の試験をする時に、輸送の際の各国での条件も検討に入れます。輸送中については、WHOの国際的出荷ガイドラインがあるので、それを使っていただくことになります。私たちのウェブサイトにも掲載されることになると思いますが、そのようなガイドラインがあります。さらに、事前認証に関して、VVM (Vaccine Vial Monitor) についてもお話ししたと思います。VVMは、国連の入札仕様書となりますが、この中でワクチンの保存について適切な温度にしなければいけないことが書かれています。例えば、輸送の際に2℃から8℃で保存しなければいけないとなっています。しかし、いつもそうであるとは担保できないので、許容値が許されています。

各バイアルにおいてモニターしていて、例えば温度に逸脱があり、安定性のデータで温度の逸脱がVVMに示されて不合格になった場合には、コールドチェーンの中で使えないこととなります。例えばポリオの場合ですが、-20℃で保存されることとなります。安定性のプロファイルが非常に低い温度で設定されています。そのワクチンが-20℃で届き、流通する中で違う場所に移され、違う温度で6カ月間保存された時に、VVMは色が変わって示されます。温度が高かったからです。ですから、VVMの使い方のトレーニングも実施されています。VVMは、使用におけるエンドポイントも規定しています。VVMがあるデバイスはそのようになっているわけです。例えばメーカーがデータを提供し、VVMが使われます。そのワクチンにVVMがあるということは、当局がそのような要求をしていたので使えるようになっているということです。

質問者7 VVMを通してでしょうか。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) のガイドラインはないのですか。事前認証ではないのでしょうか。

ロドリゲス 通常の流通のやり方を見えています。各国で

作業していますが、各国の当局が決定している面もあります。現地の流通のやり方と関係してきます。

質問者7 事前認証の要件では、GMPの要求事項は関係ないのですか。

ロドリゲス いいえ、低中所得国に適した方法を考えています。それぞれの国で何が実際にできるかを考えて進めています。非常に複雑ですが、各国の流通のやり方を見えています。

司会 他にありますか。もしこの場で聞きにくい質問がありましたら、休憩時間などに個別に質問していただければと思います。それでは質疑応答を終わります。

10.

臨床 Clinical Data Dossier Requirements

WHO ワクチン評価部門
オリビエ・ラピュジャード Olivier LAPUJADE

Briefing workshop for Japanese manufacturers on WHO prequalification for medicines and vaccines
12 & 13 February 2020 – Tokyo, Japan

WHO vaccine Prequalification: Clinical data dossier requirements

Alan Fauconnier
Mathias Janssen
Olivier Lapujade (presenter)


Vaccines & Immunization Devices Assessment Team
Prequalification Unit
Regulation and Prequalification Department
Access to Medicines and Health Products Division
World Health Organization
Geneva, Switzerland
E-mail: vaccprequalification@who.int



ラピュジャード 皆さん、こんにちは。私からは事前認証の臨床の側面について話をしていきたいと思います。


Outline

- Reference documents/Notes
- Dossier content
- Experience from dossiers
- Key Clinical Data Questions / Important advice



プレゼンテーションの中で、非常に重要なドキュメント、読むべき文書についてお知らせします。注釈についてもお話しします。申請文書の中身は、CTD フォーマットに基づいたものになります。また、関係者の経験、そして必要となる臨床データの質問事項、重要なアドバイスをお話ししてまいります。

- Note 1 : Reference documents
 - TRS 978, Annex 6 (2012, PQ procedure)
http://www.who.int/teams/immunization_standards/vaccine_quality/TRS_978_61st_report_Annex_6_PQ_vaccine_procedure.pdf
 - TRS 850 (1995, GCP);
http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS850/WHO_TRS_850-Annex3.pdf
 - TRS 1004, Annex 9 (revised in 2016 - replaces TRS 924, Annex 1; clinical evaluation of vaccines); http://who.int/teams/biologicals/vaccines/clinical_evaluation/en/index.htm
 - TRS 927 (2005; non-clinical evaluation of vaccines);
http://who.int/biologicals/vaccines/nonclinical_evaluation_of_vaccines/en/
 - Points to consider for manufacturers of human vaccines: clinical considerations for evaluation of vaccines for prequalification;
http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/gcp_vaccine_evaluation/en/
 - Any specific TRS
 - Related WHO position paper



こちらが主要な文書で、是非皆さんに認識していただきたいものです。1つ目は、事前認証の手順です。これを理解する必要があります。詳細を知るためにこの文書を参照してください。GCP (Good Clinical Practice) のガイダンスはお分かりのことと思います。それから、重要な TRS (Technical report series) の 1004 があります。2016 年に改訂されています。非常に重要な文書です。なぜなら全般的な臨床開発における説明が含まれているからです。臨床部分について触られていますし、最低要件の記載もあります。どのように製品が評価されるかが分かります。例えば、効果のないものに関しては、真の有効性の評価が必要になってきます。全てのワクチンに期待される効果があると思います。免疫試験だけで有効性が示せる場合もあります。それから、安全性に関しても最低限の検査数の記載があります。製品開発に必要な諸条件についてです。また、非臨床のワクチンの評価について、人に使うワクチンを作るにあたっての検討事項があります。TRS にも特定のワクチンに関わるものとして記載があります。例えば一般のワクチンに加えて、特定のワクチン専用のものがあります。WHO のポジションペーパーもあり、管理運営をしていく中でのスケジュールの記載がとても重要です。加えて、TRS の中には、ワクチンの併用に関して試験をする場合の情報も記載されています。スケジュールは、とても重要です。例えば 5 価ワクチンの場合には、2 カ月、4 カ月、6 カ月になっ

ています。ですが、国連では4週、10週、14週となっていて、全く違います。そこから認識しておかなければいけないスケジュールとしては、結合型ワクチンは年齢が生後6カ月からとなっています。しかし、最近、国によっては推奨として生後9カ月からとしているところがあります。MMRのワクチンや黄熱病などのワクチンと重なるなど、併用使用において影響が出てくることになります。特にアフリカにおいては、黄熱病は臨床的なデータを、併用使用を想定して作っていかねばなりません。そういったことも、ここを見れば分かるようになっています。

- Note 2
For vaccines originally licensed many years before application for prequalification, emphasis should be given to document history of safe and effective use.
- Note 3
Provision on request of raw data

ワクチンの中には、例えばBCGのように何年も前から使われているものがあります。これらに対しては、多くの臨床試験があるわけではありません。過去の情報ということになります。長年使われているワクチンは、安全性や効果についての履歴を文書化しておくことが重要です。そして、生データが評価の中で必要とされる場合もあります。

Format of submission

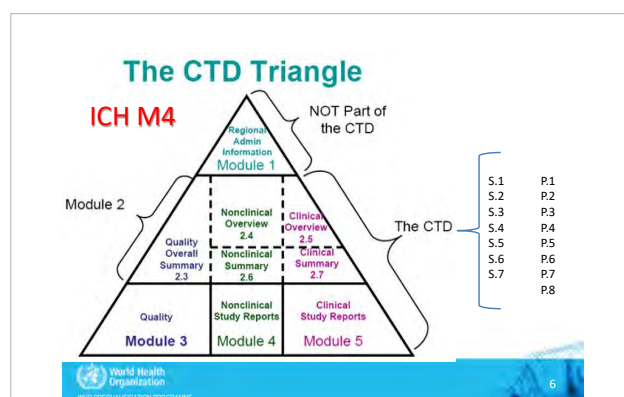
Common Technical Document (CTD)
[ICH M4]

Vaccine Prequalification Dossier (VPQD)

We shall continue to receive Product Summary File till the end of 2021

申請のフォーマットに関しては、先のプレゼンで説明済みです。PSFからCTDになるという移行期間があります。2022年からCTDが義務化されます。私のプレゼンでは、CTDのフォーマットを使っていくことにしました。PSFのフォーマットの要求事項については、最後に触れ

たいと思います。バックアップとして提示しますが、説明はしません。



CTDのフォーマットはご存知でしょうか、モジュール1があります。具体的なものです。次に2から5まで共通のモジュールがあります。モジュール1をPQの為に準備します。

Module 1

Module 1.6 – Pre-Clin and Clin Information (1/4)

1.6.1 - List of **pre-clinical studies** sponsored by applicant – **not included in Module 2.6 and Module 4** of the application- including any conclusion(s) **including** preclinical studies performed **after initial licensure** of product (and the reasons for these studies)

1.6.2 - List of **all clinical trials** sponsored by the applicant relevant for the application – **not included in Module 5.2** of the application – site, age, date, objectives, registration, GCP compliance, statement on conclusion

モジュール1の情報は、モジュール2、4、5には入っていないものです。臨床に関するものです。ここで全臨床試験のリストが必要となります。申請者が実施した試験について、モジュール2やモジュール4に入っていない、全臨床試験のリストを入れます。その後、申請者が実施した全ての臨床試験のリストも入れます。モジュール5-2に入っていない分を入れます。

Module 1.6 – Pre-Clin and Clin Information (2/4)

1.6.3 Cross reference to the final approved protocol by ERC and NRA

1.6.4 List of **any clinical trials** that are known to be **currently ongoing with the vaccine candidate**, not relevant to the current PQ application including the summary of details of the study plan and expected date of result (for example, clinical trials being conducted for a different use indication and/or with a different age group, etc.).



9

最終承認を行ったプロトコルとの相互参照を入れます。倫理委員会や各国当局が最終承認したプロトコルとの相互参照です。1.6.4 では、臨床試験が行われている場合に、候補ワクチンに対して行われる臨床試験のリストを入れます。

Module 1.6 – Pre-Clin and Clin Information (3/4)

1.6.5 List of **other studies** with applicant product – **not included in Module 5** - for which the applicant is not the sponsor.

This list should be compiled from publications

1.6.6 **Complementary clinical summary supporting the use of the product worldwide by UN agencies**

This applies to those cases where the vaccine will be used in a different way from the conditions in the marketing authorization.



10

1.6.5 は、申請されている製品を使った他の試験のリストで、モジュール5に入っていない試験のリストを入れます。文献等を見ながらこのリストを作ります。

1.6.6 は、補足的な臨床サマリーです。国連が全世界で製品を扱うことを支持するような補足資料を入れます。皆さんがワクチンを開発し、日本のために開発したワクチンを輸出する場合、この事前認証の申請をします。その際には、この TRS (Technical report series) やポジションペーパーについて理解することが必要です。例えば、他の国でのワクチンがどうなるのか、有効性や安全性についてどうやって示すかなどを見ていきます。他のワクチンとの併用についても情報が入ります。先ほど言いましたが、皆さんのワクチンは違った条件で使われるかもしれません。そういった場合は、追加の情報を添付します。例えば、ロタウイルスのワクチンですが、最初のワクチンはアメリカで、IPV (4 種混合ワクチン) と一緒に打たれました。これは、国連のマーケットでは使われていないワクチンです。その時は、3 価の OPV (経口生ポリオワクチン) が使われました。

その時に追加のデータがリクエストされました。OPV との併用とのデータが求められました。例えば、AP (無細胞性ワクチン) の場合、5 価無細胞性の 100 日咳の成分についてのリクエストが出ました。AP も含めた併用についてのデータがどうか、つまり AP についてどういったデータがあるのか、あるものについての法則データを出して欲しいとリクエストが出ました。

また、インフルエンザワクチンの場合、3～8 年間最初に 2 回接種を行い、後から 1 回接種するところと、一部の国で 1 回しか接種しないところ、最初の接種の時でも 1 回しか接種しない国などがありました。そして、臨床のデータを出して欲しいと、1 回の接種でも同じような効果が得られるかどうかのデータが求められました。

Module 1.6 – Pre-Clin and Clin Information (4/4)

1.6.7 Assessment Report from the NRA(s)

The applicant should provide the reference NRA assessment reports or rationale why it cannot be provided.

1.6.8. Clinical Independent expert report

This is **important especially** if the application for prequalification is based on the **extrapolation of the existing clinical data** to the likely circumstances of use after prequalification, **and if the data are old or there is a doubt regarding the ethical or regulatory oversight of the trial**, the report should discuss the **degree of compliance with WHO GCP recommendations** and current guidance regarding preclinical and clinical trials with vaccines". **Discuss epidemiology and how the vaccine fits in the global context.**

Provide the CV of Expert.



11

ワクチンにおいては各国当局からの評価レポートが必須です。スケジュールを合理化する、また厳格な解析がなされるという観点から、臨床報告書に加えて、査察、検査の全てのレポートが必要になります。また、臨床的に独立した専門家の報告書が必要です。特に重要になっています。現在は開発されていないワクチン、30 年くらい前に開発されたワクチン、GCP に準じた臨床試験がまだ適切に行われていなかった時代のワクチンも、すべて文脈に入れて考えなければならないこととなります。安全性の情報としても PSUR (Periodic Safety Update Reports: 定期的安全性最新報告) がなければなりません。これを毎年提供しなければなりません。2 年に 1 回の場合もありますが、一般的には 1 年に 1 回の提出が必要です。

ワクチンが世界的に使われる場合は、専門家の報告による全てのデータが必要になります。国によっては疫学的な情報が必要になる場合もあります。そういった要件も出てきますので、独立した専門家の報告が必要になってきます。

新製品であり、適切に開発されており、典型的な第 1 層、2 層、3 層を被験者に行って、有効性も示され、その他

の情報もあるという場合においては、この報告は必要なくなり免除される場合もあります。この点に関しては、申請前の面談で話し合いをすることが出来ます。こういった報告書が必要かどうかを確認することができます。このようなレポートを提供するにあたっては、専門家の経歴書も同時に提出が必要です。

1.6.9 Post marketing Safety documentation

1.6.9.1 **Outline of the post-marketing pharmacovigilance plan for the product or Risk Management Plan – must be relevant to UN supply**

1.6.9.2. **Initial evaluation of vaccines that have been in the market for more than five years or reassessment of already prequalified vaccines (The latest PSUR may be provided)**

- Outline of the applicant's procedures for the collection, onward notification and assessment of adverse events.
- Listing of all reported serious AEFIs for the vaccine in question in the last five years or since the last WHO reassessment- type, lot #, date and place of vaccination, patient age and initial, seriousness criteria, causality and outcome

1.6.9.3 **List of ongoing clinical studies for vaccines licensed within the last five years. Add a cross reference to Module 5 and any studies that may not be part of the CTD**



12

市販後の安全性の文書です。これらの情報の提供が必要とされます。医薬品安全性監視の計画の概要が必要となります。それからまたリスクマネジメントの計画も必要になる場合があります。国連の供給品に関連したものでなければいけないということです。場合によっては、これはとても難しいと思います。アフリカ諸国など、医薬品安全性監視があまり導入されていないところの状況は、きちんと把握するのが難しいです。ですから、場合によっては、施設に対して要求することもあります。国として医薬品安全性監視がないところがありますので、こういった情報を他から求めることを考えるわけです。そのためには計画がなければいけないので、申請前にディスカッションする項目ということになります。

ワクチンが古くはないけれど5年以上経っているという場合は、PSURも必要かもしれません。それを申請書に含めないといけない可能性があることは、先ほどお話ししました。データの収集、通知に関しても項目があります。重要なものとして、AEFI（Adverse Events Following Immunization：予防接種後有害事象）のリストもあります。

ワクチンの安全性のプロファイルを決めるための情報ということで必要になります。継続中のワクチンの臨床試験は、過去の5年以内のもので、そのリストが必要です。また、モジュール5に対して相互参照を行います。他の試験に関してもCTDに入っていないものに関して使う場合があります。

Module 2



13

Module 2: Common Technical Document Summaries

2.1 Common Technical Document Table of Contents (Modules 2-5)

2.3 Nonclinical Overview

2.4 Clinical Overview

2.5 Nonclinical written and tabulated summaries

2.6 Clinical Summary



Slide 14

モジュール2です。このような内容です。CTDのサマリーということで、非臨床、臨床的な概要とまとめです。

Module 5



15

Module 5: Clinical Study Reports (1/2)

5.1 Table of Contents of Module 5

5.2 **Tabular Listing of All Clinical Studies** according to **development plan** [site, age, date, CT registry, objectives, GCP compliance, statement on conclusion]. This table should **include any changes that has occurred over time in formulations, manufacturing scales etc.**

5.4 **Identification of pharmacodynamics studies** (e.g.: immunogenicity to support the dose, dosage, schedule, formulation).



Slide 16

モジュール5です。こういったエビデンスの項目があります。ワクチンに効果、安全性のエビデンスに関するものです。そのほか、開発計画もあります。開発中に何

らかの変更があったかどうか、その場合の薬力学試験についても項目として入っています。

開発とプロトコルトに関する不備、12% が事前認証後に関する不備という割合でした。

Module 5: Clinical Study Reports (2/2)


5.5 Identification of **completed or on going efficacy studies** (e.g.: place-control; active comparator; dose-response; uncontrolled studies).

5.6 Clinical **Study Reports – relevant studies**

5.7 **Other study reports** (e.g.: interim analyses of studies, reports of studies not reported previously; ongoing studies; safety update with discussion of sAEFI).


5.8 **Post-marketing studies or information** (including all significant safety observations).

5.9 **Literature References**



Common deficiencies as per categories

Safety Unclear definition of AE Insufficient safety follow up time Insufficient safety information (limited safety data base, incomplete SAE details, Absence of list of AE) No data on specific at risk population	Immunogenicity Lack of evidence for surrogate of protection Discrepancies in numbers Unclear statistical analysis Unsatisfactory immunogenicity results No info on assays or assay validation Lack of information on co-admin vaccines No data on specific at risk population
Clinical development/Protocol Missing info on status and results of listed studies Lack of evidence of CT registration Lack of info on sample size and stat analysis Missing info on ethical oversight Unacceptable comparators Lack of info on protocol, DSMB and study procedures	Post licensure Missing or incomplete PSUR Missing or incomplete PV plan



継続中、あるいは完了した臨床試験の報告書、関連試験についてです。その他の試験の報告書が有用であれば、安全性の情報を得るために、こういったものも有用となります。それから、市販後調査の情報や文献情報もあります。この辺は皆さんも要件としてよくご存知かと思えます。

よくある不備事項を示しました。今もよく見られます。安全性では、有害事象の定義が明確でないこと、安全性のフォローアップ時間が不十分であることなどがあります。6カ月のフォローアップを通常は求めています。TRSに書かれています。データが十分ではない場合、例えばデータが1カ月分だけの場合もあります。安全性情報が限定されていて十分ではない場合や、安全性データベースがSAE（重大有害事象）の詳細に不備がある場合があります。具体的なリスク集団に関するデータがない場合もあります。また、免疫危険性については、代替ワクチンの有効性のエビデンスが欠けている場合、有効性が見られず、免疫原性データだけを見せている場合があります。TRSには、有効性の試験をするように明確に示されています。一部の疾患では、有効性試験が難しい場合があります。そういった場合は、ディスカッションを行います。例えば、事前認証後の有効性を後で見るということもあります。数字が合わない、統計解析が明確ではない、統計解析が全く行われていないという不備もあります。免疫原性の結果が満足いくものではない、アッセイのバリデーションについての情報がない、併用ワクチンについての情報がないという不備もあります。詳細は、WHOのTRSのポジションペーパーを見てください。

Deficiencies on submitted clinical dossiers

Review in 2015

- 85 dossiers
- 48 with clinical deficiencies






2015年の申請書類における審査不合格の内訳です。情報不足の問題が85の申請書類に見られました。48は臨床的に問題があったものです。

また、リスク集団についてのデータがない、次の臨床開発プロトコルについてリストに載っている試験のステータスや結果が示されていない、臨床試験の登録についてのエビデンスがないという場合もあります。特に文献として出したい時は、臨床試験の登録のエビデンスは必須です。

Deficiencies by categories

- Safety : 18%
- Immun : 35%
- Clin D/Prot : 35%
- Post PQ : 12%

日本で試験を行っても構いません。他にもWHOにはプラットフォームがあります。臨床試験の登録を集中的にまとめたプラットフォームを持っています。ご存知だと思えます。文献にしない場合もあると思えますが、臨

床試験の登録はプラットフォームでやっていただきたいと思えます。N数や統計解析についての情報が欠けている、例えば症例数が非常に少ない場合があります。計算の際に、統計解析の専門家が入っていない場合があります。倫理的な監督管理についての情報が抜けている、また、比較薬が受け入れ不可能である場合があります。通常、事前認証では、比較薬は既に事前認証されているものを使って比較するように指示しています。時には試験をしなければならないことがあります。事前認証されている比較薬が国で承認されていない場合、試験が必要になる場合があります。私達にとって、そういった試験をしてもらうこともとても重要です。日本以外の国で既に承認されている比較薬で試験を別に行う必要が出てくるわけです。それから、プロトコルについての情報がない、データ安全性モニタリング委員会についてのデータがない、試験の手順についての情報がない場合があります。承認後によく見られる不備として、PSURがない、またはPSURが不完全である、PV（Pharmacovigilance：医薬品安全監視）の計画が抜けている、または不完全であるという不備もよくあります。

Key Clinical Data Questions (1/2)

- How was the data generated – GCP principles (data and ethics)?
- Is this vaccine safe – non clinical, clinical, procedure and duration?
- Does it protect against the disease – efficacy or immune bridging?
- Which age group should receive the vaccine?
- What is the dose, and how was it determined?
- Which comparators were used – WHO PQed, vacc with efficacy data?
- What is the duration of protection? Is a booster dose required?

これから2枚スライドを使って、お話をします。皆さん色々な質問があると思えます。臨床開発については、GCPの原則を遵守します。倫理的についても、データの扱いについても、臨床試験が受け入れ可能なものにするためにGCPを守っていただくことが非常に重要です。GCPに基づいて試験を行って下さい。私たちにとっても重要です。ワクチンが安全であることが示されなくてはなりません。非臨床、臨床、手順です。また、有効期間についての確認も必要です。対象の疾患に、本当に有効なのか、時には免疫の試験を行う場合もあります。効かないと考えられる時は、有効性試験を行うようお願いする場合もあります。どの年齢群にワクチンを打つべきなのか、ポジションペーパーに回答を示さなければいけません。投与量はどうか、どうやって投与量を決めたか、

どの投与量を、決めなくてははいけませんし、投与量のレベルについて正当な理由を説明しなくてははいけません。比較対象に何を使ったのかも説明が必要です。先ほども言いましたが、WHOの事前認証を受けた薬を比較薬として使っていただきたいと思えます。有効期間はどれくらいなのかは、必須事項ではありませんが、一般的にはワクチンの有効期間がどれくらいか知っておいた方が良いです。追加接種が必要なのかどうかにも関連してきます。

Key Clinical Data Questions (2/2)?

- Is there data on consistency of 3 commercial lots? If not, why?
- Can the vaccine be co-administered with other vaccines?
- How generalizable is this data – other population or WHO regions?
- What is the pharmacovigilance plan – considering UN market?
- What is the post marketing experience?

次に生産の一貫性のデータについてです。一部の国では、パイロットスケールだけで登録している場合もあります。事前認証について、パイロットスケールだけで出している時もあります。ただ、私たちは、フェーズ3の試験データなどは、コマーシャルスケールの製造でのデータを必要としています。販売用の生産ロットでの一貫性をデータで示す必要があります。また、免疫の反応についてデータで示すことがあります。安全性も関係してきます。他のワクチンと同時接種ができるかについても関係します。安全性については、検討すればしっかりと良い方向を見定めることができるでしょう。他のワクチンとの同時接種は注意しなければなりませんので、追加情報として、ワクチンの同時接種について検討しなければなりません。重要な点は、既に持っているデータがどの程度、他の国の集団で使えるのかを検討する必要があります。国連を通してアジアやアフリカといった色々な地域で使われこととなりますので、1つのワクチンに対して他国の集団では違った反応が出るかもしれません。違った安全性のプロファイルが出るかもしれません。そういった場合は、試験をして、データを得なくてははいけません。先ほども言いましたが、PVの計画を持っていなければなりません。国連の市場を考慮したPV計画が必要です。また、長く使われた実績のあるワクチンは、これまでのデータと合わせながら考えなければなりません。

Advices to manufacturers

- Follow the recent guidelines rigorously
- Ask questions if anything is not clear to you
- Don't hesitate to request a pre-submission meeting with the PQ team during the development of your product

申請についての問題を避けるために、ガイドラインを厳密に守って下さい。質問がありましたら、いつでもして下さい。また、製品開発中に事前認証チームとの事前面談をリクエストしていただきたいと思います。是非これを行ってください。多くの会社でこういった事前面談が受けられています。申請前に申し込みをして、多くの場合が受け入れられています。

最後に、バックアップとして PSF の書式などについて示しました。同じような内容ですが、違った書き方で示されています。これについては、説明はしません。皆さんへの情報としてバックアップに入れました。これで終わります。

Back-up slides (PSF format)

Clinical development program (1)

- Format: tabulated summary (1 or more tables)
- Objective: identification of critical parameters that may have changed during the clinical development of the product

Clinical development program (2)

1 ANNEX 1 CLINICAL DEVELOPMENT PROGRAMME: CHARACTERISTICS OF CLINICAL VACCINE LOTS USED IN
2 CLINICAL STUDIES.
3 Table 1: Changes to the manufacturing process as to the formulation of lots used in clinical studies

Parameters	Final Commercial Formulation	Clinical Study					
		No. 123 Phase 1	No. 234 Phase 2	No. 345 Phase 2	No. 456 Phase 2	No. 567 Phase 3	No. 678 Phase 3
Batch size	100L	10L	10L	10L	10L	10L	100L
Manufacturer of materials (Health Institution)	Best Vaccine LTD, Geneva	GoodVac LTD, NY	GoodVac LTD, NY	GoodVac LTD, NY	GoodVac LTD, NY	Best Vaccine LTD, Geneva	Best Vaccine LTD, Geneva
Manufacture facility	Best Vaccine LTD, Rio de Janeiro	GoodVac LTD, NY	GoodVac LTD, NY	GoodVac LTD, NY	GoodVac LTD, NY	Best Vaccine LTD, Geneva	Best Vaccine LTD, Rio de Janeiro
Excipients	Albumin	No Albumin	No Albumin	Albumin	Albumin	Albumin	Albumin
Preservatives	Thiomersal	No thiomersal	No thiomersal	No thiomersal	No thiomersal	thiomersal	thiomersal
Vaccine presentation	Multi-dose (10 vial)	One-dose	One-dose	One-dose	One-dose	One-dose (single) multi-dose	multi-dose
Concentration / composition of antigen / adjuvant	PS type 2 (10 µg) Casein gene 4 - Inactivated (2 µg)	PS type 2 (1 µg) Casein gene 4 - Alum	PS type 2 (10 µg) Casein gene 4 - Alum	PS type 2 (10 µg) Casein gene 4 - Alum	PS type 2 (10 µg) Casein gene 4 - Alum or w/o residual	PS type 2 (10 µg) Casein gene 4 - w/o residual - Inactivated (2 µg)	PS type 2 (10 µg) Casein gene 4 - w/o residual - Inactivated (2 µg)

Clinical trial information (1)

- Applicant's sponsored clinical trial overview
 - List of all clinical trials conducted (in all countries relevant to the application for WHO PQ)
 - For each study sponsored by the applicant (before and after initial licensure)
 - Approved protocol (by NRA and Ethics Committee)
 - Evidence of registration in a CT registry (WHO ICTRP)
 - Compliance with GCP

Clinical trial information (2)

- Applicant's sponsored clinical trial overview (cont'd)
 - For each study, to be provided (in a table or brief summary)
 - Type of study
 - Rationale
 - Study sites
 - Dates
 - Statement of final conclusions
 - Copies of publications and abstracts to be provided
 - List of ongoing trials
 - Details of the study plan
 - Expected date of results

Clinical trial information (3)

- Other studies with the applicant's product
 - Not sponsored by the applicant
 - Vaccine as intervention of main interest or used as comparator
 - Also observational studies (e.g. case-control studies)
 - Identified by literature search

Clinical trial information (4)

- Clinical summary – (similar to CTD 2.5)
 - Detailed summary and interpretation of the safety and efficacy data of all studies (pre- and post-licensure)
 - Relevance to support worldwide use
 - WHO recommended schedules
 - Co-administration with other vaccines
 - Expected to complement (not replace) the summary written by an independent clinical expert (8.2.5)

Documentation of safety (1)

- Pharmacovigilance plan
 - Introduced in the current PQ procedure (from 2012)
 - Important to determine whether evidence to support the use of the product in different populations (geographical areas, age groups, etc...) are planned
 - Some evidence will be expected as post-prequalification commitments

Clinical trial information (5)

- Assessment reports
 - Whenever possible
 - Clinical section of the national regulatory authority (NRA) assessment report from the country of origin and/or country where initially licensed
 - Assessment reports for any subsequent variations to the license for changes relevant to clinical data
 - Assessment reports from other NRAs

Documentation of safety (2)

- Initial evaluation of vaccines that have been in the market for a long time (or reassessment of already prequalified vaccines)
 - Outline of the applicant's procedures for the collection, onward notification and assessment of adverse events
 - Listing of all reported AEFIs
 - Periodic Safety Update Reports (PSURs) may provide all the information needed
 - ICH format preferable

Clinical trial information (6)

- Clinical expert report
 - Independent clinical expert report
 - Evidence of expertise and independence to be provided
 - Particularly useful for products licensed long time before
 - Limitations put in the context of the requirements at the time of licensure
 - Ethical approval / GCP
 - Study design / sample size
 - Impact on disease control after introduction in vaccine programme
 - Post-marketing safety data

Documentation of safety (3)

- Recently licensed vaccines
 - Ongoing phase IV studies
 - Ongoing active monitoring of the safety profile
- Documentation of serious adverse events
 - Fulllest possible description of each case, including any information there may be on investigations, actions, patient treatment and outcome
 - Periodic Safety Update Reports (PSURs) may provide all the information needed

Clinical trial information (7)

- Preclinical studies sponsored by the applicant
 - List of all preclinical studies sponsored by the applicant (TABULATED FORMAT)
 - For preclinical studies performed after initial licensure, indicate the reasons for these studies

Clinical Information in Package Insert

The information in the PI must be referenced to the clinical data.

- Indications
- Dosage-regimen
- Side-effects
- Pregnancy
- Special precautions

司会 質疑応答を始めます。ご質問のある方はいらっしゃいますか。

質問者 1 古い製品で、臨床データが GCP のガイドラインに従ったものでない場合に関してお話があったかと思ひます。実際、日本においては、ほとんどのワクチンのメーカーが先駆者です。ガイドラインが出る前に既にワクチンを製造しています。どういった特性かは、ワクチンによっては臨床データがないかもしれません。現在の GCP のガイドラインに沿ったものはないかと思ひますが、ワクチン自体は市場で実際に使われていて、効果があり、品質も高いという場合、WHO はどのように対処するのでしょうか。

ラビュジャー BCG のワクチンは確かに古いワクチンなので、臨床的データはほとんど無いと言えます。しかしながら、これまでの情報の積み上げがあるわけです。例えば BCG ワクチンの生産者は、まず申請前に私たちと話し合う必要があると思ひます。今、こういった情報があるけれど十分かどうかを確認してもらうということです。臨床的なデータは取りません。履歴データとしては、PSUR や文献など、どういった情報でも良いのです。それらを統合してもらうという要件になると思ひます。BCG は、とても良い例だと思ひます。

質問者 1 こういった臨床的に独立した専門家というのは、何か定義や例がありますか。

ラビュジャー 特に形式的なものはありません。専門家が必要な形で報告していただければ良いのです。しかし、国連のマーケットで検討した上での報告書になります。

WHO 補足します。重要な点です。実際にメーカーにおいて、臨床試験データが開発段階で無い場合の正当化の根拠が必要になります。例えば、日本の信頼できるメーカーが 40 年前にワクチンを開発し、それ以降も使われてきて、安全で有効性があるということが分かっていたワクチンがあるとします。BCG もそうですが、きちんと管理されてきた実績があるわけです。しかし、同時に独立した情報が必要です。BCG の時のように既に実証されているものもありますが、国によっては色々な製品が使われていますので、実際にそのワクチンが必要であるこ

とを説明しなくてはなりません。プロセス自体は非常に複雑になってきますので、根拠と必要性を示すことになると思ひます。BCG であれば、臨床試験データを提出するように言われません。効果があることが実証済みですから。市場の状況も考慮に入れるところだと思ひます。効果があることが、臨床試験ではなく、疫学的なデータを根拠に示せるというように、どこかに情報があるので、それを使うことが出来ます。この製品は完璧だが、情報や論文がまったく無いとなると、なかなか難しいと思ひます。

それから、医薬品安全性監視の計画として、その国での使用をどのように評価するかということも重要になってきます。医薬品安全性監視は、とても重要です。ワクチンが国連仕様のみで使われるという場合もあると思ひます。国によっては、事前に報告書がまったく無い場合には、情報収集がメーカーにとって非常に負担になると思ひます。その場合は、当局との話し合いも必要だと思ひます。その中で医薬品安全性監視の計画についても、事前認証において実際に情報がうまく集まるかどうか、検討が必要になってきます。18 週間ということで、参考情報として伝えるわけですが、どのように医薬品安全性監視を計画するかを考えるのが、とても重要になります。

質問者 2 私が例えば日本のインフルエンザワクチンのメーカーだとして、WHO の事前認証を得ようということになりました。私たちの臨床のデータは既に機構からは承認されていますが、すべて日本国内のデータだという場合は、他の国の臨床データが必要になるのでしょうか。

ラビュジャー いいえ、私たちは追加の臨床データは制度的には求めていません。もし必要があれば、私たちが問い合わせ、追加の臨床データをお願いします。ただ、義務はありません。この場合は、それぞれの国で臨床試験を行うのは難しいと思ひます。ですから義務ではありません。私たちから他の組織に依頼できるかもしれません。他の国の組織に依頼できるのでしたら、それでも構いません。私たちがそれではダメだと考えた場合は、何か追加のエビデンスが必要となる可能性があります。例えば、チフスの多糖ワクチン (TCB) は、2 ~ 8 歳で使用しますが、結合ワクチンの場合は、生後 6 カ月から使用できます。その場合は、異なる年齢層、集団群についても効くことをエビデンスで示す必要があります。結

合ワクチンでも生後6カ月から使えて、効果があることを示さなければいけません。安全性も問題がないということを示さなければなりません。ただ、難しいと思います。

WHO 日本で事前認証が追加の臨床データを求めるものと誤解されていることが多いと思います。グローバルのプログラムでのニーズを見て、必要なければ臨床データを求めません。重要なのは、データが頑健で正確なものであることであり、ワクチンをサポートするものであることです。私たちが担保したいのは、皆さんが持っている対象集団に対してのデータが、グローバルレベルで使えること、そして他のワクチンとも併用ができるということです。例えば、ロタウイルスの場合は、追加の臨床データを求めました。私たちが事前認証を出したワクチンで、ヨーロッパで承認されており、次にアメリカのFDAで承認されていましたが、臨床データを求めました。それらの国で、IPVと一緒に使われていたからです。不活化ポリオワクチンと一緒に使われていたのです。国連から供給している多くの国では、経口ポリオワクチンと一緒に使われることになるので、OPBとの併用が大丈夫であるということを示すデータが必要だと考えたのです。つまり、それぞれの経口のワクチン同士が互いに干渉しないことを明確にしたかったので、データを求めました。

また、多分日本では使われていないと思いますが、細胞性の百日咳ワクチンのメーカーがありまして、ワクチンを作りました。日本以外の国にワクチンを出す場合は、その臨床データを日本の外での試験で得なくてはなりません。国の当局と、事前認証の要件をどのように満たすかという話し合いが必要です。日本では無細胞性の百日咳のワクチンが承認されていると思いますので、細胞性ではないと思います。でも、そういったものが検討される場合があります。1つの例として細胞性の百日咳のワクチンの話をしました。

私たちにはデータのシステムにいろいろなものがあります。国の条件がどうなっているのかを理解していくことが重要です。日本では、細胞性の百日咳ワクチンは使われていません。それを作る時は、臨床試験を日本以外の国で実施しなくてはなりません。その場合、ワクチンのカテゴリーに関係してきます。WHOのポジションペーパーに重要な点が入っています。そこにたくさんの情報がありますので、見ていただきたいと思います。

質問者2 もう1つ質問なのですが、申請前のメーカーとのミーティングは、WHOのワクチン・予防接種関連

機器評価チームと行うのでしょうか。それは無償でしょうか。

ラピュジャード 私たちは無償でミーティングの機会を提供させていただきます。支払いについては、よく質問を受けますが、事前認証の評価審査料などの支払いは必要になると思います。他に相談が必要な時に発生します。それから、カテゴリーによっても課金される場合があります。例えば、日本のBCGの場合はどうなるかといった相談の時には、また別かも知れません。それから維持費などの計算の仕方があるものもあります。バリエーションに関しては、料金は必要ありません。メーカーによってより多くのワクチンがあって、それが提供されるとワクチンそのものの値段を下げるすることができます。より多く供給されて価格が下がっても課金はしないので、その分値段を下げてもらうようにしています。

質問者3 事務的なことについて質問させてください。モジュール1というのは、基本的に各地域で異なると思います。日本の場合、モジュール1.6は、海外の情報を入れる部分になりますが、事前認証を申請する時のモジュール1は、例えば1.1に何を入れるとか、1.2に何を入れるといった、決まったルールがあるのでしょうか。

ラピュジャード モジュール1では、臨床に関係するところだけを示しました。PSFのフォームがありますが、同じような情報です。1.6は、臨床の部分です。他の部分については、WHOのウェブサイトを見てください。説明があります。WHOのモジュール1に何を書いて欲しいかが書いてあります。おそらく、日本やヨーロッパ、FDAのモジュール1とは異なっています。明確に説明があります。WHOのモジュール1の中にある情報は、モジュール2、3、4、5など、CTDには出ていない情報も入っています。例えばVVMの安定性の臨床試験や出荷に関するものなどが、WHOのモジュール1に含まれることになります。

質問者3 もう1点聞きたいのですが、モジュール1.6.8の「臨床の独立した専門家レポート (Clinical Independent expert report)」にある、専門家というのは、何か条件があるのでしょうか。私たちには馴染みがないのですが、どのような専門家に書いていただくレポートになるのでしょうか。

ラピュジャード 一般的には、ワクチンについてよく

知っている人、疾患についてよく知っている人のことです。また、申請登録についてよく知っている方でも良いと思います。具体的にこういった人でなければならないというのはありません。もちろん独立した人というのが条件になります。具体的にこういった基準があるということではありません。今申し上げた3つが、主なところだと思います。疾患の知識は必須です。また、国連のニーズに関して情報を得ることができる方ということもあるかもしれません。この文書に書かれていますので、参照にいただければ良いと思います。あとは、常識の範囲ということになるでしょうか。専門家の経歴書、それからこの方の独立性が見られるような情報が必要になります。

11.

検査
TestingWHO ワクチン評価部門
アラン・フォコニエ Alain FAUCONNIER



**BRIEFING WORKSHOP FOR JAPANESE
MANUFACTURERS ON WHO PREQUALIFICATION
FOR MEDICINES AND VACCINES**
12 & 13 February 2020 – Tokyo, Japan

The PQ process: Testing
Alan Fauconnier (presenter)
Carmen Rodriguez
Olivier Lapujade

Vaccines & Immunization Devices Assessment Team
Prequalification Unit
Regulation and Prequalification Department
Access to Medicines and Health Products Division
World Health Organization
Geneva, Switzerland
E-mail: vaccprequalification@who.int

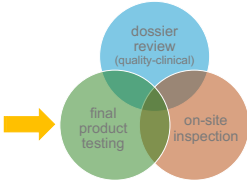


フォコニエ 私からは、ワクチンの検査についてお話ししたいと思います。

01. Introduction (1) 

Prequalification of vaccines

- ❖ vaccine on the **priority list** for prequalification
- ❖ **functionality** of NRA
- ❖ **3 aspects** of vaccine evaluation:




24032020 Testing of vaccines 2

既にワクチンの事前認証プロセスについて、お話ししました。私たちが根拠とするところは、いくつかありますが、例えばワクチンが優先品目リストに入っているということです。WHOのウェブサイトには事前認証の優先品目リストがあり、その中に入っているかどうかを確認します。WHOで事前認証を行うのですが、各国当局に依存しています。日本の場合は、PMDAの作業に私たちが依存するということになります。各国当局がきちんと機能していなければならないのです。PMDAが機能しているということ、特に障壁がないことが重要です。

基本的にワクチンの評価においては、3つの側面があります。まず、書類の審査です。品質・CMCの審査もあります。臨床データの審査もあります。加えて、スイス

のWHOでは、実地の査察もあります。そして、ワクチンの最終製品の検査も重要な側面です。

01. Introduction (2) 

Testing at different levels

In house testing

- ❖ QC routine testing according to approved specification

Independent testing

- ❖ WHO independent testing
- ❖ Release testing by NCL/NRA

24032020 Testing of vaccines 3

ワクチンの検査は、異なるレベルで行われます。まず、メーカー内で検査してもらいます。品質管理のルーチンの検査を行っていただきます。多くのワクチンは、当局が承認している、あるいはWHOが認めている規格を満たさなければならないという基本的な条件があります。薬品に関しても、そういったところが影響します。ワクチンが基準を満たしていることを専門家が宣言する必要であるわけです。また、独立した検査もあります。そこには、2つのタイプがあります。1つは、WHOが行う独立した検査です。これについて、これから話をしていきます。一方で、もう1つは、NCL (National Control Laboratory) あるいは各国当局が行う独立した検査です。場合によっては、この2つが同じ組織の中にある場合もあります。別々に存在している場合もあります。いずれにしても、こういったところから検査を受けるといったことです。最後の独立検査という部分で話をしていきたいと思っています。

02. Prequalification (1)



WHO independent testing

- ❖ context
 - initial testing of vaccine samples (PQ application for a new product)
TRS 978 annex 6 section 3.4
 - annually performed targeted testing (PQ'd vaccines)
TRS 978 annex 6 section 10
 - adverse events following immunization (AEFI) / complaints
- ❖ conduct
 - WHO contracted labs
 - 12 laboratories worldwide
(NIFDS, BGTD, NIBSC, SANCLBP, Sciensano...)
All are National Control Laboratories (NCLs) or OMCLs
https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/Laboratories_table_16Feb2017.pdf?ua=1

24032020 Testing of vaccines

4

WHOの独立検査とはどういうことかお話しします。検査時期が3つあります。最初に初期検査ということで、事前認証のプロセスの初期の段階に実施します。つまり、メーカーが事前認証に申請をしますが、その時に私たちが幾つかの検体を使って、事前認証プロセスの期間内に検査をします。そして事前認証は、このテストが合格したのみ得られるということになります。

これについてのスライドも示します。事前認証のプロセスでは、年次の検査も行われる場合があります。すべての事前認証済みワクチンに毎年検査が行われるわけではありません。しかし、ワクチンによっては、リスク解析によりですが、年次の検査が行われる場合があります。また、臨時検査を行う場合があります。例えば、ワクチン接種後に有害事象が出た、苦情が出てきたといった場合です。このような3つの状況においてWHOは検査を行います。実際に誰がこの検査を行うかですが、WHOは独自のラボを持っているわけではありませんので、契約している検査室にお願いすることになります。そのリストは、WEBサイトに掲載されていますのでご参照下さい。12カ国のラボが委託されています。例えば、NIFDSは韓国、BGTDはカナダ、NIBSCは英国の検査室です。また、南アフリカのSANCLBP、ベルギーのラボもあります。アジア、アメリカ、英国、南アフリカ、ベルギーと、世界中に点在しています。すべて国の管理下のラボという位置づけになっています。中には、OMCL (Official Medicine Control Lab) のネットワークのラボに入っているものもあります。ヨーロッパやその他の地域にも広がりつつあるネットワークです。英国のEU離脱があり、NIBSCはこのネットワークに居続けるのが、なかなか難しい状況となっています。

02. Prequalification (2)



WHO independent testing

- ❖ initial testing of vaccine samples
 - testing of 3-5 final lots (consistency of final product characteristics)
 - lots from consecutive bulk lots
 - additional information (e.g. validation documents) may be requested
 - tests: usually potency, other relevant tests if applicable
 - reference reagents requested if applicable
 - parallel testing by 2 WHO laboratories
 - OOS: request for results of NCL that performed the batch release
 - WHO test report shared with manufacturer

24032020 Testing of vaccines

5

では、初期検査とは、こういった検査をする必要があるかお話しします。事前認証の申請を鑑みて、こういった検査が必要になるかということ、基本的には3~5つの最終製品のロット、バッチを検査することになっています。WHOでは、それを見ることにより、最終製品の特性についての一貫性、有効性を見ていくことになります。また、その後のバルクのロットを見ていきます。つまり、最終ロットが、その後のバッチと異なるものではないことを見るために、別のバッチを見る必要があります。それから追加的な情報として、検証に関する書類(validation document)を求められる場合があります。一般的には、有効性のテストで適切であれば、それ以外に関連する検査を行います。あまり行わないテストもあり、それは対象になりません。

ワクチンにおいては、参照試薬の提供も求めています。一般的には参照試薬をWHOに提供して検査をすることになります。2箇所のWHOの検査室が並行して行います。例えば、NCLから結果が出てきた場合に、この結果をWHOの別の委託している検査室で検査してもらうということです。これが事前認証の申請において行われる検査です。そして、WHOの検査報告書はメーカーと共有されます。

02. Prequalification (3)



WHO independent testing

- ❖ targeted testing
 - annually
 - beginning of each year, manufacturers to provide overview of vaccine lots supplied to countries through UN agencies, but also direct purchases
 - Vaccines and lots are selected by WHO
 - usually 2-3 lots close to expiry dates
 - selective risk-based approach (time of last testing, production history, testing method, ...)
 - by 1 laboratory
 - WHO testing outcome reported to procurement agencies


24032020 Testing of vaccines

6

ターゲットテストは、事前認証後に行います。その後製造が続くわけですが、その場合にはターゲットテストの対象ということになります。一般的には年に1回の

検査です。年初にワクチンメーカーは、ワクチンロットの概要を、国連機関を通じてユニセフ等に提供する必要があります。例えば、国に対して、メーカーが直接ワクチンを供給している場合には、ワクチンのリストの中を含めることを要求しております。ワクチンは、基本的にロットを検査する際に、WHOが選択します。これはリスク評価に基づくものです。全く新しいワクチンの場合は、年次検査を行うこととなります。非常に古いワクチンで、長期間継続して製造しているワクチンであった場合は、年次の検査は行いません。3年毎、4年毎といった形で期間が長くなっていきます。一般的には、有効期限に近い2つ、3つくらいのロットを使います。有効性に遜色がないかを検査していくわけです。リスクベースのアプローチで選択していきます。例えば、いつ最終検査をしたか、また製造の履歴はどうなっているか、検査方法は何かを確認した上で検査するわけです。また、結果は、メーカーではなく、調達当局に提供されます。

02. Prequalification (4)




WHO independent testing

- ◆ AEFI/complaints
 - based on reported [AEFI](#) (related to the product [quality](#))
 - example: Incident vaccine central store
 - Exposure of vaccines to temperatures exceeding recommended storage conditions – WHO retested activity of vaccine
 - [WHO recommendations](#) to respective MoH

24032020 Testing of vaccines 7

WHOが検査を行う可能性がある3つ目の状況になりますが、AEFIや苦情が出た場合です。有害事象がワクチン接種の後に出てきた場合に、検査を要求します。評価をする中で、AEFIが製品の品質欠陥に由来するものということで、エビデンスが出た場合に検査を行うということです。AEFIで追加的な検査をするということは、それほど頻繁にあることではありません。しかし、品質に関する苦情はあります。この場合には、検査を求めます。例えば、これまでの経験では、あるワクチンの効力が、ある国では標準以下であるということで、WHOが独立した検査を、ある検査ラボに対して行いました。1箇所にはワクチンが保管されていて、温度が推奨保管条件を逸脱している場合には、WHOが検査を行います。そして検査結果は、勧告として、ワクチンが使われる国の保健省に提供されます。

02. Prequalification (5)



Independent testing


- ◆ miscellaneous
 - WHO Technical Assistance & Laboratory Services Group ([WHO/TAL](#))
 - control laboratories [qualified](#) by WHO
 - control laboratories [audited](#) at regular intervals by WHO PQ inspectors and WHO/TAL
 - laboratory contracts [time-limited](#)
 - [paid service](#) - identical fees for each test parameter

24032020 Testing of vaccines 8

このような状況において、WHOが契約している委託検査室を使って検査を行います。この独立した検査には、WHO/TAL (WHO Technical Assistance & Laboratory Services Group) の存在も含まれています。検査室でのテスト専門で関わっています。

契約ラボは、WHOから認定を受けています。WHOの事前認証の査察官によって、査察を受けることとなります。スタッフももちろんここに関わります。そしてその結果として、WHOの認定を出します。検査室の契約は、期間限定になっています。一度認定を受ければ、一生使えるということではありません。検査室の能力としての再評価も受ける必要があります。そして費用は私たちが支払うこととなります。どのラボが使われようと、このパラメーターに関しては一定の料金となっています。

03. Lot release (1)



Regulatory framework


- ◆ [WHO Procedure](#) for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies
 - [TRS 978 annex 6 \(2013\)](#)
 - All lots of prequalified vaccine shipped in response to orders placed by a United Nations agency must have been released by the NRA in advance of shipping*
- ◆ [WHO guideline](#) for NRAs on lot release of vaccines
 - [TRS 978 annex 2 \(2013\)](#)

24032020 Testing of vaccines 9

各国当局の管理検査室はどういう位置付けになるかお話しします。ワクチンが事前認証を受けている場合、国連のオーダーに対応して出荷されるすべての事前認証済みワクチンは、各国当局によって出荷されなければならないことになっております。この手順はガイダンスに入っています。出荷するために必ずしもテストをしなければいけないということではありません。必要とされる場合もあれば、そうでない場合もあります。これらの手順に加えて、専用のガイドラインがあります。ワクチンのロットリリースに関する各国当局向けのガイドライン

です。この中で明確に示されているのは、ワクチンのメーカーは、ワクチンの質や安全性、効果の責任を負っているということです。NCL や各国当局は、ワクチンメーカーが正しく製造されているかを管理する責任を負っているわけです。そして、メーカーから適切なワクチンが提供されていることが担保されるのです。

03. Lot release (2)



Regulatory framework

- ❖ [Content of WHO guideline](#) for NRAs on lot release of vaccines (TRS 978 annex 2 (2013))
 - responsibilities of NRA/NCL and manufacturer
 - conduct
 - review of Summary Lot Protocol (SLP) only
 - review of SLP plus independent testing (full or selected testing)
 - data monitoring
 - lot evaluation and decision making
 - recognition/acceptance of lot release certificates from the responsible NRA/NCL

24032020 Testing of vaccines 10

こちらと同じガイドラインの中身です。ロットリリースについて、書かれていますが、概要のところは少し変えているかもしれません。NRA/NCL、それぞれの製造の役割ということですね。NRA/NCL の責任というのは、メーカーが適切にワクチンを作っているかどうかを担保するということです。メーカーは、適切な SLP (Summary Lot Protocol: 製造・試験記録等要約書) がなければなりません。


そして、検査をするにあたって、NCL に検査方法を提供する責任があり、また参照標準品の提供が必要な場合があります。プロセスの情報についても同様です。NRA/NCL は、それぞれ異なる責任を果たす必要があります。SLP リリースの戦略、出荷の戦略、それに対するポリシーも作っていかねばなりません。最低要件としては、SLP に関する申請をしなければなりません。これは書類として、会社から提供してもらいます。各ロット、バッチにおいて、最も重要な QC テストの結果、それから製造に関する詳細データというものがあると思います。それらが SLP の中に入ります。ですので、それを審査することが重要となります。SLP の審査に加えて、独立検査が求められる場合があります。選択的に項目を検査する場合もありますし、網羅的に行う場合もあります。ですので、SLP の審査に追加的な検査が求められるということですね。

次にデータモニタリングです。メーカーに対して、データのモニターをロット毎にすることを求めています。常に行うということですね。これにより、傾向が掴める可能性があるからです。メーカーに行ってもらいますが、データモニタリングは、NCL にも求められています。NCL で

手順を設定し、一貫性が担保されているか、あるいは傾向が検出できているかをモニタリングする必要があります。モニタリングは両者に求められます。それから、ロットの評価です。ポリシーを決めておく必要があるところですね。例えば、意思決定において、NCL が何をするかということです。例えば規格外の事象が起こった時に、ワクチンを出荷停止するのか、あるいは再検査するのか、そうであれば何を再検査するのか、同じ検査室が検査をするのか、違う検査室になるのか、そういったところをポリシーとして決めておく必要があるわけですね。

最後に出荷認定書と受け入れです。各国当局あるいは NCL の責任として、それをどうするかということです。例えば、ある国が受け取ったワクチンが他の国で製造され、日本が調達国であった時には、製造した国の当局の検査結果に依存することになります。そういったところを認識しておくことが重要になります。

03. Lot release (3)




Regulatory framework

- ❖ WHO prequalified vaccines [not batch released by WHO](#)
- ❖ [NRA of record](#) responsible for batch release
- ❖ supply through UN agencies, possible request by recipient countries of [SLP and release certificate](#) from the NRA of producing country

24032020 Testing of vaccines 11

WHO は、バッチリリースをしているわけではありません。各国が行った出荷の記録に依存するというのが、WHO の姿勢となります。しかし、国連機関に供給する時、受け入れ国が SLP を求める可能性があります。あるいは各国当局が制作している認定書を求める場合もあります。受け入れ国の当局が、さらに NCL や当局といった製造国の機関にさらなる情報を求める場合もあります。

03. Lot release (4)



Testing policy

- ❖ [product specific](#)
- ❖ implementation/reassessment (risk-based):
 1. should the vaccine be tested by an [independent authority](#)?
 2. if yes, what [critical parameters](#) should be tested by the NCL?
 3. should testing be done on [every lot](#) or on a reduced percentage of lots?
 4. are testing results available from [another NCL](#)?

24032020 Testing of vaccines 12

次に検査のポリシーについて、話をします。製品固有

の検査となります。再評価は、リスクベースで行っていきます。リリース出荷判定を行ったのか、リリース出荷判定は検査を必要としていたのかを確認します。

例えば、古いワクチンの場合、市場に4～50年出ている場合は、非常に良い実績がありますので、AEFIの問題もなく、安全性のプロフィールも良いということで、追加の独立した検査は当局から求められない場合があります。追加の独立した試験が求められた場合は、NCL、国家検定試験機関が行った重要なパラメーターが何かを考えます。無菌性はあまり関係しません。GMPの査察に依存しますので、GMPで無菌性については見ていきます。ですから、ここで無菌性はあまり有用ではありません。検査は全てのロットで行うか、自主割合、ロットを減らすかどうかを考えます。会社が新しいワクチンの申請を出した時に、私たちは質問します。最初の独立した試験については、全てのロットの試験をするようお願いします。時間が経ちますと、国の検査では、例えば5つのロットの内、1つだけ検査をすれば良いということになる場合もあります。また、検査結果が他のNCLから得ることができるかどうか聞きます。先ほどOMCL (Official Medicine Control Laboratory: 公的試験検査機関) のネットワークについてお話ししましたが、OMCLでEUの国で検査が行われた場合は、他のラボでは検査をされない場合が多いです。相互認証がNCLの間であるからです。この点も、WHOが推奨して行っています。

03. Lot release (5)

Testing policy

- ◆ what is available?
- what is needed?






24032020 Testing of vaccines
13


この検査のポリシーで、何が使えるのか、何が必要なのかなど、いくつか考える必要があります。

03. Lot release (6)

Testing policy

- ◆ what is available?
- what is needed?





- source: certified?
- health status
- breeding
- ethical: 3Rs


24032020 Testing of vaccines
14

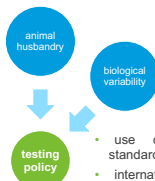
動物試験が必要であれば、動物の出所、由来は認定されているのか、動物の健康状態はどうなのか、動物を社内で繁殖、飼育しているのか、それとも供給されているのか、そして動物試験についての代替削減改善3Rの原則(動物実験の基準についての理念で、「Replacement (代替): できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること」「Reduction (削減): できる限りその利用に供される動物の数を少なくすること」「Refinement (改善): できる限り動物に苦痛を与えないこと」の3つを表す)についてきちんと遵守されているかなどを検討します。

03. Lot release (7)

Testing policy

- ◆ what is available?
- what is needed?





- use of reference/standard
- international/National /In house

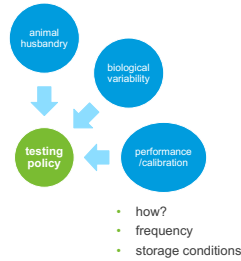
24032020 Testing of vaccines
15

生物学的なテストを行う場合は、ばらつきがつきものです。この場合は、参照品や標準品を使わなくてはなりません。そして国際的な標準品であるのか、国の標準品であるのか、それとも社内での標準品だけを使っているのか、この点も検討する必要があります。

03. Lot release (8)

Testing policy

- what is available?
- what is needed?



24/03/2020 Testing of vaccines

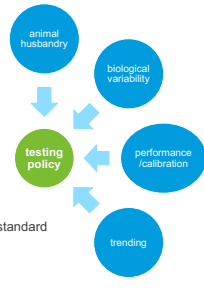
16

試験材料のパフォーマンス、性能はどうか、構成はどうか、どのように取り扱っているのか、キャリブレーションの頻度、またテストの再評価の頻度、保管条件などがどうかを考えます。例えばメーカーの品質管理ラボで、-80℃のフリーザーがある場合を想像してみてください。NCLでは、-20℃のフリーザーしかない場合、-80℃のフリーザーを購入しなければいけないのですが、適格要件リファレンスで-80℃と-20℃で、参照品の保存期間を見て、参照品の使用期間の方が短いということになるかもしれません。この点もポリシーの中で検討していかなければなりません。

03. Lot release (9)

Testing policy

- what is available?
- what is needed?



24/03/2020 Testing of vaccines

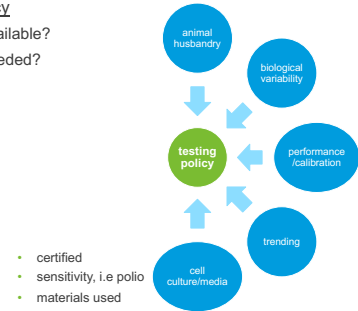
17

非常に重要なトレンド分析、健康分析です。参照品のウイルス、細菌、ワクチンについて、健康分析、評価を行うことが必要です。試験のポリシーに入れなくてはなりません。

03. Lot release (10)

Testing policy

- what is available?
- what is needed?



24/03/2020 Testing of vaccines

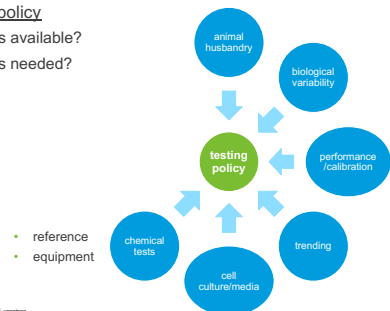
18

生物学的なものかどうか、細胞培養、培地について、認定された培地を使っているか、試験の感度はどうかです。例えばポリオの場合、感度はテストによって異なってきますし、細胞株によっても異なってきます。こういった材料が使われているか、こういった細胞株が使われているかです。

03. Lot release (11)

Testing policy

- what is available?
- what is needed?



24/03/2020 Testing of vaccines

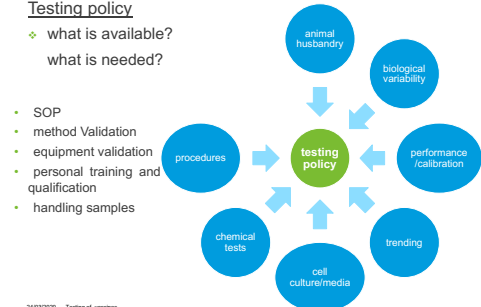
19

化学物理試験も行おうと思います。この際にこういった機器を使っているのかです。

03. Lot release (12)

Testing policy

- what is available?
- what is needed?

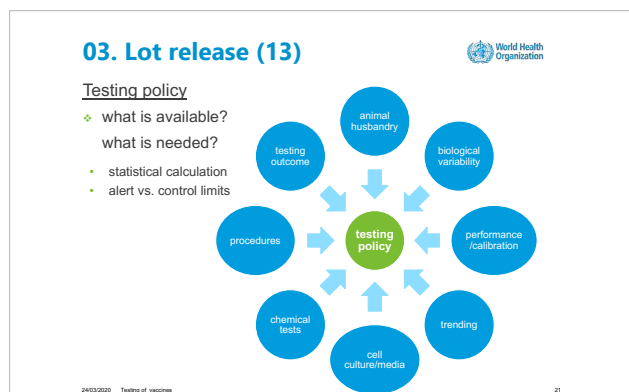


24/03/2020 Testing of vaccines

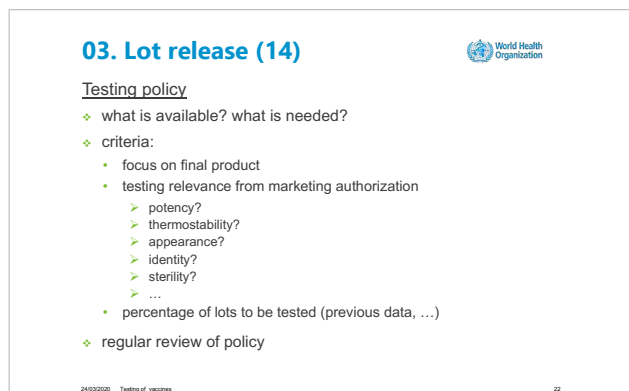
20

手順が非常に重要です。私たちは、それぞれの国の管理下の検査機関にきちんとした品質マネジメントシステムがあると考えています。その中には、SOP (Standard Operating Procedures: 標準作業手順書) がなくてはなりません。分析機器の検証、人員トレーニングと資格認

定、サンプルの取り扱いなどについて、検査のポリシーを作る時にしっかりと SOP を定めていかななくてはなりません。



傾向分析にも関係しますが、試験結果はどうなるのか、統計学的な計算を行うのか、またはアラート限度値と管理限度値に依存するやり方にするのか、それとも±2SD、±3SD に実際にアクションリミットをするのかなどを設定する必要があります。ワクチンの検査のポリシーの中で設定が必要です。



何が使われるのか、何が必要なのか、基準を示しました。基準は、最終製品にフォーカスして考えてください。ただ、最終製品の検査をするのではなく、最初にバルクに依存する場合があります。最終試験で、多くの動物試験が必要となるのであれば、各ロットについて検査をするのではなく、受け入れ可能であれば最後のバルクだけ検査をするということもあります。そうして検査数を減らすことができます。このような考え方は、動物試験では非常に重要です。

また、作っている時には、販売承認を受ける上でどのような検査が考えられるかを考えなければいけません。効力、熱安定性、性状などを考えます。性状試験は非常に簡単です。ワクチンの品質については、しっかりとした同定検査が必要です。一方、必要でない場合もありま

す。効力の検査において、同定検査がカバーされている場合があります。また無菌性についても、あまり関係ないことがあります。無菌性については、GMP の査察時に確認されることになっているからです。

検査を行うバッチの割合については、過去のデータに基づいて考えていきます。例えば会社に非常に長期間の実績があり、検査についても良いプロファイルがある場合は、すべてのバッチの試験を求めない場合もあります。その場合、少ないバッチでの検査だけが求められることがあります。ポリシーについては、定期的にレビューをしなければなりません。いろいろと変わっていくからです。例えば、ロットで検査をする割合について、時間とともに変わっていく場合があるからです。

以上、ワクチンの WHO の検査ポリシーについてお話ししました。ご清聴ありがとうございました。



司会 それでは、ご質問のある方は挙手をお願いします。

質問者 1 1点、質問したいと思います。WHOのガイドラインに従ってまとめている検査と、各国当局が求めている検査に齟齬がある場合があると思います。例えば、凍結乾燥品においては、WHOのガイドラインによると、溶出時間が求められていると思います。日本ではそうではありません。このような齟齬がある場合、どのように対応されるのでしょうか。

フォコニエ 実際の検査をWHOのガイドラインに基づいて実施した経験があります。まずはリスク評価をします。検査対象に何が関連するかを考えます。例えば、委託検査室に溶出時間などを検査してもらうことを、特に理由がない限り求めているわけです。非常に信頼性のある検査です。そうは言っても、すべてのパラメーター、規格に対して、検査してくださいと言うわけではありません。しかしながら、そのような要求事項になっているわけです。

今の質問は、事前認証に関連したお話でしょうか。製造に何が必要になるか、加えてラボで何をするかということを確認したいと思いました。事前認証に関しては、ガイダンスがあります。ICHのものもありますが、最初に使うのは、WHOのものです。WHOが要求しているのであれば、その規格に対して検査を行う必要があります。メーカーはロット毎に検査を行う必要があるわけです。私たちの検査項目としては、メーカーが行っていることに関連しているものを選択していきます。当局が行っているものに関してもそうです。コンプライアンス遵守も見ていきたいですし、メーカーとしてやっていることに関しては確認したいわけです。

現在、WHOで検討しているのは、PRS（Pharmaceutical Regulatory Science：医薬品規制科学）です。常任委員会が推奨しているガイドラインもあります。例えば、通常の毒性に関する検査です。これは、薬局方にもありまして、ガイドラインを作ることを検討しています。エビデンスに基づいてガイドラインを作っていくということです。各国の検査の要件、WHOの要件がある、例えばジフテリアや破傷風は、国によって検査を求められるところがあります。WHOが言っているのは、方法はそれぞれ状況によって異なるということです。そのため、適切に検査をしてもらうためにガイドラインを作ることを

検討しています。データがある場合は、メーカーに検査が求められないこともあります。しかし最低限としてWHOの勧告に従っていただくことになります。

司会 他にないようでしたら、これで質疑応答を終わります。

12.

査察
InspectionWHO ワクチン評価部門
アラン・フォコニエ Alain FAUCONNIER

**BRIEFING WORKSHOP FOR JAPANESE
MANUFACTURERS ON WHO PREQUALIFICATION
FOR MEDICINES AND VACCINES
12 & 13 February 2020 – Tokyo, Japan**

Inspection

Alan Fauconnier (presenter)
Carmen Rodriguez
Olivier Lapujade


Vaccines & Immunization Devices Assessment Team
Prequalification Unit
Regulation and Prequalification Department
Access to Medicines and Health Products Division
World Health Organization
Geneva, Switzerland
E-mail: vaccprequalification@who.int



フォコニエ 事前認証の査察とサービスについてお話しさせていただきます。本日は最初に、前提事項についてお話ししたいと思います。

01. Introduction (1)

Context



まず、事前認証を担当するチームは、いくつかの班に分かれています。診断薬、医薬品、ワクチン、医療機器、査察の班があります。査察を担当している班が事前認証チームの中に存在しています。

01. Introduction (2)

Type of inspections

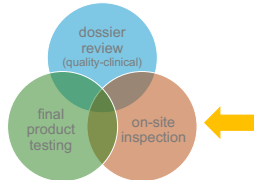


査察の種類はいろいろあるのですが、WHO が実施するものの種類をお話ししたいと思います。体外診断用医薬品 (IVD : In Vitro Diagnostics)、医薬品最終製品 (FPP : Finished Pharmaceutical Product)、医薬品原薬 (API : Active Pharmaceutical Ingredient)、ワクチン関連、抗毒素、ヘビ抗毒素、殺虫系ベクターコントロールです。それから、ラボに関しては、治験を実施する医療機関、もしくは医薬品開発業務受託機関 (CRO : Contract Research Organization) 査察があります。

01. Introduction (3)

Prequalification of vaccines


- ◆ vaccine on the **priority list** for prequalification
- ◆ **functionality** of NRA
- ◆ **3 aspects** of vaccine evaluation:



今回は、ワクチンとその他の生物製剤に関して、私たちが担当する査察についてお話ししていきます。ワクチンの事前認証の要件としては、事前認証のための優先順位リストがありますので、それに載っている必要があります。それから各国規制当局 (NRA : National Regulatory Authority) の機能、すなわち製造国に関する

要件があります。それから、ワクチン評価、臨床データの評価、最終製品試験があります。

今日は施設の査察についてお話ししたいと思います。ワクチンの事前認証プロセスの中に入っています。



02. Objectives (1)


Assessment

- at company level
 - compliance with production with **WHO GMP** guidelines
 - existence of adequate **pharmaceutical quality system**
 - adequate facilities, air handling and water systems...
- at product level
 - compliance with **WHO guidelines for production and quality control** (product specific TRS)
 - compliance with **WHO guidelines the international packaging and shipping of vaccines**
 - conformity with **UN specifications for tender** (which reflect the needs of the immunization programmes at country level)
 - implementation of **Vaccine Vial Monitor** (when required)...

09032020 WHO PQI vaccine inspectors 5


評価についてですが、2つのレベルがあります。1つ目は、企業レベルで行うものです。これは、一般的なレイアウトやインフラなど、施設全般にわたる評価です。WHO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）ガイドラインに準じた製造施設と言えるかどうかを確認します。それから、医薬品製造の適切な品質システムや、空気、水回りも含めた施設全体を見ます。メーカー全般的な査察項目があります。

2つ目は、製品レベルで行うものです。WHOのガイドラインで生産・品質管理が行われていることが必要です。国際的な梱包・運送に関するWHOガイドライン、国連が決めたスペックにも対応が必要です。入札可能な権利が的確に得られるかどうかに関わります。VVM（Vaccine Vial Monitor：熱暴露によるワクチンの劣化具合を識別するシール）の評価もあります。



02. Objectives (2)

GMP



What?

- proper design, monitoring and control of **manufacturing processes and facilities**
- identity, quality and purity** of vaccine by requiring adequate control of manufacturing operations
- prevention of contamination, mix-ups, deviations, failures and errors**

How?

- strong **QMS**
- appropriate quality **raw materials**
- robust **operating procedures**
- detecting and investigating vaccine **quality deviations**
- maintaining **reliable testing laboratories**

09032020 WHO PQI vaccine inspectors 6

GMP査察とは、ワクチンの場合、どのようなものでしょうか。1つの要素を申し上げると、その会社が適切な製品デザイン、モニタリングコントロールを、製造する施設ですべての製造工程にわたって実施しているかどうかを確認するものです。

03. Guidance (1)



WHO Technical Report Series

- GMP related
 - GMP Main Principles**: TRS 986 annex 2 (2014)
 - Sterile Products**: TRS 986 annex 6 Under review
 - Biological Products**: TRS 999 annex 2 (2016)
 - GMP for API**: TRS 957 annex 2
 - HVAC**: TRS 1010 annex 8
 - Validation**: TRS 937 annex 4
 - QRM**: TRS 981 annex 2
 - product specific (production and QC)
 - IPV**: WHO TRS 993 annex 3 (2015)
 - rHepB**: WHO TRS 978 annex 4 (2013)
 - ...
- 09032020 WHO PQI vaccine inspectors 7

ワクチンの特性・品質・純度が適切、かつ確実にコントロールされた製造工程となっているか、汚染防止、混同防止、逸脱・失敗・エラーの防止がきちんと行われているかを見ています。それらに対応するためにメーカーが求められることは、まず、品質管理システム（QMS：Quality Management System）がきちんと実施されていることを要求されます。原材料の質は確保されているか、作業工程が手順書としてしっかり整備されているか、ワクチンの品質逸脱の検出機能があるか、調査機能があるか、試験ラボには信頼性の高い仕事をしているかなどが評価されます。



BRIEFING WORKSHOP FOR JAPANESE MANUFACTURERS ON WHO PREQUALIFICATION FOR MEDICINES AND VACCINES

12 & 13 February 2020 – Tokyo, Japan


Inspection

Alan Fauconnier (presenter)
Carmen Rodriguez
Olivier Lapujade



Vaccines & Immunization Devices Assessment Team
Prequalification Unit
Regulation and Prequalification Department
Access to Medicines and Health Products Division
World Health Organization
Geneva, Switzerland
E-mail: vaccprequalification@who.int

WHOが出版しているガイダンスがありますので、ご紹介いたします。GMP関連で、いくつかのガイダンス項目があります。TRS（Technical Report Series）にGMPの使用原則がありますので、参考箇所を挙げておきました。それから滅菌製品、生物製品、医薬品原薬（API）のGMPがあります。もっと一般的なものとしてはエッジ・バック・バリデーション、それからQRM（Quality Risk Management：品質リスクマネジメント）が指定されています。

03. Guidance (2) 

Other


- ❖ ICH
 - Q7 Good Manufacturing Practice for API
 - Q9 Quality Risk Management
 - Q10 Pharmaceutical Quality System
- ❖ PIC/S
 - Co-operation agreement with WHO
 - GMP Inspectors from WHO's Prequalification Programme regularly participate in PIC/S training events and share their inspection planning with PIC/S.

09032020 WHO PQI vaccine inspections 8

さらに、一般的なガイドライン以外にも追加的なものがあります。特定のワクチンはこれに該当します。例えば、不活化ポリオワクチン、リコンビナント Hep-B といった、クラシックなワクチンです。WHO のウェブサイトガイダンスが特定されていますので、ご案内します。GMP の査察で見られます。

それだけではありません。WHO の GMP ガイダンス以外も準拠していることをお話ししておきます。例えば ICH では、API に関する Q7 の GMP、Q9 の品質リスクマネジメント (QRS)、Q10 の医薬品品質システムです。

また、PIC/S があります。これも国際的なネットワークですが、WHO は連携しています。PIC/S のミーティングには WHO から参加して、合同会議を開いています。連携が強い組織です。

03. Guidance (3) 

Other

- ❖ Eudralex Vol 4 GMP
 - Part I Basic Requirements for Medicinal Products
 - Part II Basic Requirements for API used as Starting Materials
 - Annexes
 - ✓ Annex 1 Revision: Manufacture of Sterile Medicinal Products
 - ✓ Annex 2 Manufacture of Biological AS and MP for Human Use
- ❖ Miscellaneous
 - ✓ ECA Foundation : Visual Inspection of MP for Parenteral Use


09032020 WHO PQI vaccine inspections 9

他にも、GMP ガイドラインで欧州の EudraLex があります。医薬品に関する基本要件が示されています。最終製品の GMP のものと、API 対象のものがあります。大体 ICH と似ています。

それからアネックスが複数あり、ワクチン該当項目があります。ワクチンの滅菌製剤の製造に関するアネックス 1 は、現在、改訂中です。関連文書が載っております。

また、あまり経験はないのですが、WHO や各国当局以外のガイダンスも見ていることがあります。例えば、私はある査察で、外観査察というものをバイラル対象で

行ったことがあります。メーカーの設備で実施したのですが、そのスタッフが長時間労働だった。1 回のシフトの時間が決まっていますが、あまりにも長時間労働ということで指摘事項になりました。それで、ECA 財団 (医薬品の品質保証と GMP コンプライアンスをサポートしている団体) という非営利組織に連絡しました。規制当局ではありません。注射剤等の外観査察に関しては、1 回のシフトが長すぎるという指摘事項を挙げて非営利団体と協力したのです。GMP ガイダンスは、WHO の規定だけでなく、他の規定にも準拠することがあります。この場合は ECA 財団と連携したということです。

04. Progress (1) 

Need for inspection

- ❖ pre-approval:
 - following completion of PQ dossier review and sample testing
- ❖ post-approval/routine:
 - follow-up of corrective actions
 - On the basis of information provided in PQVAR
- ❖ reassessment of submission
 - result of complaints/reports of serious adverse events following immunization (AEFIs) if suspicion of quality problem

09032020 WHO PQI vaccine inspections 10

査察の必要性は、3 つの状況が考えられます。1 つ目は、査察が必要と見なされる承認前です。WHO の事前認証に申請をすると、事前認証の審査中に私たちが査察を行います。これは事前認証の申請書類 (Dossier) の審査が終わって、サンプルのテストが終わってから行われるものです。事前認証の仕組みにおいて、承認前に査察が入ります。

2 つ目は、承認後に実施される場合と、定期査察の場合です。何らかの CAPA (Corrective Action & Preventive Action: 是正処置及び予防処置) が出た時のフォローアップで、査察が行われます。査察は、情報として出されている PQVAR (ワクチン事前認証年次報告書) に基づいて行われます。PQVAR は、企業の年次報告書ですが、その内容を見て、その年にその企業の査察を実施するかどうかを決めます。PQ のワクチンを作っている会社が対象になることは明らかです。

3 つ目は、再査定、再評価の場合の査察です。

それから最後に、苦情が出た場合、もしくは有害事象が出た場合の査察があります。「品質問題あり」と懸念された場合です。その場合には、焦点を当てた特定の査察になります。品質問題が上がった特定のワクチンに関して、施設査察を行い、現状を見て根本原因の解明がなされているかどうかを確認することになります。

04. Progress (2)



Frequency

- ❖ **pre-approval:**
 - 6 months from dossier acceptance for assessment or when confirmation of preparedness of manufacturing site
- ❖ **post-approval/routine:**
 - due date from risk-based approach
 - 1 to 3 years from date of previous inspection
- ❖ **for cause/notification:**
 - announced: 1 – 2 months before inspection.
 - short announced: up 7 days before inspection

09/2020 WHO PQT vaccine inspections

11

査察の頻度についてお話しします。承認前査察に関しては、事前認証プロセスの中で、申請書類が受理されてから6カ月以内に行われます。事前認証の審査に入って、書類が受領されて6カ月以内です。WHOが査察をします。このワクチンが事前認証の対象として妥当かどうか、適格性があるか、すなわちメーカーのGMP状態を見るということです。ただし、6カ月以内というのは通常の場合です。ワクチンの製造期間に施設の査察を行うということです。

しかし、季節性インフルエンザのワクチン製造は、製造期間が限られます。その場合は、製造しているタイミングで行いますので、6カ月を超えて行われるかもしれません。標準的には6カ月以内ですが、明らかに実務的な理由がある場合には6カ月以内ではないことがあります。

承認後及び定期査察に関しては、まずPQVARを見て、苦情や品質懸念があるかどうかを見ます。ある場合は、承認後査察は頻繁に行われます。必要がなければ、通常は最初の査察から3年後です。以降も、3年ごとに行われることとなります。

もう一つ、原因究明査察があります。苦情や品質懸念がある場合は、会社に対する査察予告を実施の1~2カ月前にすることになっています。ただし、重篤もしくは深刻な場合は、査察が7日以内に行われるような通知が出されます。

04. Progress (3)

Scope

- ❖ **TRS 986 annex 2 (2014)**
- ❖ **essential GMP elements**

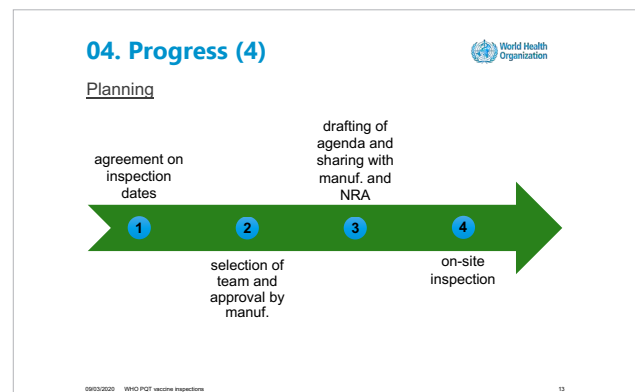
- 1 pharmaceutical quality system
- 2 good manufacturing practices
- 3 sanitation and hygiene
- 4 qualification and validation
- 5 complaints
- 6 product recalls
- 7 contract product, analysis and other activities
- 8 self-inspection, quality/supplier audit and approval
- 9 personnel, training and personal hygiene
- 10 premises
- 11 training
- 12 personnel hygiene
- 13 equipment
- 14 material
- 15 documentation
- 16 good practices in production
- 17 good practices in quality control

systemic approach with emphasis on Quality Risk Management (WHO/ICH)

次に、査察の範囲についてお話しします。私たちはWHOのガイダンスに基づいて査察を行います。このガ

イダンスはGMPの査察を行う場合の基本原則が書かれています。そしてGMPにおける17の必須要素が入っています。それらが査察でレビューされます。ワクチンメーカーとしては、医薬品GMPシステム、苦情、人員のトレーニングなどが必須要素あり、ガイドラインに取り上げられて記述されています。すべてのWHOガイドラインはウェブサイトに載っています。

現在、特に注目しているのは品質リスクマネジメント(QRM)です。リスクマネジメントに関して、WHOガイドラインがありますが、ICHのガイドラインもあります。



計画に関して説明します。承認前査察を念頭に置いて話します。査察の日付に関しては、企業側ときちんと合意を取ります。第2ステップは、WHOがチーム編成を行います。つまり査察者のチームを作ります。そして、企業に対してこの顔触れの査察者で良いかという合意を求めます。第3ステップは、アジェンダの草案を作り、メーカー、各国当局(NRA)と共有します。つまり、製造施設がある国のNRAと共有します。最後のステップは、実地での査察を行います。

04. Progress (5)

Inspection team

- ❖ **lead inspector**
 - PQT inspection team
 - expertise in production, QC, QA, quality system and GMP
- ❖ **co-inspector(s):**
 - WHO expert (dossier quality reviewer, GMP inspector, ...)
 - external expert (product expert, GMP inspector, ...)
- ❖ **NRA of manufacturing country or with regulatory oversight of the product (as observer or participant)**
- ❖ **technical staff from relevant UN procurement agency**
- ❖ **observer from recipient country (request from country)**

査察チームですが、編成は、まず査察リーダーがいます。リーダーは、品質保証(QA: Quality Assurance)と品質管理(QC: Quality Control)の専門性を持っています。また、事前認証査察チームのメンバーでもあります。そして、ワクチンの専門家が必ず1名は入ります。そ

してリーダーに加えて、共同査察者が入ります。やはり WHO の専門家で、申請書類の審査を行う人です。

私も、リーダーとして査察に加わったことがあります。いわゆる製品の評価を行いました。また、外部の専門家も査察者として参加することがあります。製品の専門家、あるいは GMP の査察者がこれに該当します。また NRA の査察者がオブザーバーとして参加することもあります。

頻度はあまり多くないのですが、国連の調達機関のメンバーが入ることもあります。裨益国からオブザーバーが入ることもありますが、頻度は少ないです。

04. Progress (6)

World Health Organization

Pre-inspection

- ❖ review of documents:
 - previous inspection reports and CAPAs
 - quality assessment reports (PSF, CTD)
 - vaccine annual report/product quality review
 - list of complaints/variations
 - site master file
- ❖ determination of **inspection coverage** (products, areas, sites, activities, ...)
- ❖ preparation of **inspection plan**
- ❖ **sharing** with manufacturer of
 - inspection plan
 - list of experts/co-inspectors

systemic and risk based oriented history, process and product

09/03/2020 WHO PQT vaccine inspections 15

査察前フェーズでは、文書の審査があります。例えば、前回の査察に基づく CAPA をレビューします。また申請書類の審査中に品質評価レポートを見ます。サイトマスターファイル、製品のレビュー、年次報告なども見ます。品目数、エリア、施設数、活動など、査察の範囲を決めます。それから、査察計画も作成します。査察計画は、メーカーと共有し、どのような予定で、どの専門家や共同査察者が査察を行うのかなどを通知します。

04. Progress (7)

World Health Organization

On-site inspection

- ❖ **3-5 days**
- ❖ agenda
 - opening **meeting**, daily **discussions**, full **transparency**
 - **tour of site** to review facility, equipment, utilities, manufacturing processes, quality control activities, warehousing and shipment
 - assessment of **data and accuracy** of the submitted dossier
 - **closing meeting** to discuss the deficiencies and initial outcome
- ❖ **draft report** with list of findings left onsite for manufacturer to begin CAPA preparation

systemic and risk based oriented sampling process

09/03/2020 WHO PQT vaccine inspections 16

実地の査察は、通常、3日から5日間行います。

アジェンダの中身ですが、通常はまずオープニングミーティングがあります。そして施設ツアー、データの評価、提出された申請書類の正確さを見ます。最後はクロージングミーティングを行います。そして観察事項を

伝えます。査察終了後は、企業に対して草案版の査察報告書を渡します。

05. Outcome (1)

World Health Organization

Post-inspection

- ❖ issuance of **report**: max 30 days
- ❖ **approval and release** of report by group lead of inspection group (peer review)
- ❖ review and assessment of the **CAPA**
- ❖ statement of the **GMP compliance** and recommended inspection re-interval
- ❖ publication of **WHOPIR** (WHO Web site)

09/03/2020 WHO PQT vaccine inspections 17

メーカーは、草案版のレポートに基づいて、CAPA の実施を開始することになります。また、査察終了後 30 日以内に、このレポートがリーダーによって承認され、発行されます。発行後に、メーカーは CAPA を提出することになります。WHO は、CAPA のレビューをします。そして GMP の準拠状況、査察頻度などの推奨が出ます。査察報告書は、WHO のウェブサイトで公開されます。

05. Outcome (2)

World Health Organization

Inspection report

- ❖ **TRS 996 annex 4 (2016) Guidance on GM practices: inspection report**
- ❖ recording of observations and deficiencies
- ❖ arranged based on WHO GMP for pharmaceutical products: main principles, or according to 6 inspection systems:
 1. pharmaceutical quality system
 2. production
 3. facility and equipment
 4. laboratory control
 5. material
 6. packaging and labelling

09/03/2020 WHO PQT vaccine inspections 18

査察報告書は、ガイドラインに基づいて草案が作られます。報告書の中には、観察事項や不足事項が書かれています。先ほど GMP の 17 の必須要素があるとお話しましたが、それらの原則や、6 つ査察システムに基づいて、査察した内容が振り替えられます。

05. Outcome (3)



Inspection report

- ❖ deficiencies
 - non compliance with GMP requirements
 - risk-based approach for definition and classification
 - classification
 - critical: potential risk/harm to user
 - major: major deviation from GMP
 - other: departure from GMP
 - recommendations: not prescriptive
 - origin
 - defective inspection system
 - failure to comply with system

08/13/2020 WHO PQT vaccine inspections

19

査察の結果、要件に不適合だった場合、リスクが「クリティカル」「メジャー」「その他」「推奨」に分類されます。しかしながら、「推奨」というのは、具体的にどのように対応するかが書かれていません。査察システムに何らかの不足があった、あるいは査察システムに準拠していないなどが書かれます。

05. Outcome (4)



Situations w.r.t. deficiencies

- ❖ "other" only
 - acceptable level of compliance with WHO GMP
 - manufacturer to provide CAPAs
 - CAPAs assessment and follow-up during next routine inspection
- ❖ "other" and few "major" (< 5)
 - compliance with WHO GMP after assessment of CAPAs
 - CAPAs for majors with documented evidence of completion
 - CAPAs paper evaluated ± an on-site follow up inspection

08/13/2020 WHO PQT vaccine inspections

20

「その他」しかない場合もあります。つまり WHO の GMP に準拠状況が許容できるということです。メーカーは CAPA を提出します。その評価とフォローアップは次の定期査察の時に行われます。

また、「その他」「メジャー」が 5 つ未満だった場合、CAPA の評価が終わってから、WHO の GMP に準拠しているかが判断されます。「メジャー」のものに関しては、きちんと完了したというエビデンスを付ける必要があります。CAPA は、場合によっては実地でフォローアップの査察が行われることがあります。

05. Outcome (5)



Situations w.r.t. deficiencies

- ❖ "critical" or several "major" (> 5)
 - unacceptable level of compliance with WHO GMP
 - additional inspection required

Serious non-compliances can lead to:

- ✓ notice of concern
- ✓ notice of suspension
- ✓ recall
- ✓ de-listing

08/13/2020 WHO PQT vaccine inspections

21

「クリティカル」「メジャー」が 5 つを超えている場合には、WHO の GMP の要件に準拠している状況が不十分であるということになります。追加の査察ができる限り早いタイミングで求められます。

特に重大な問題点に関しては、WHO は、懸念通知を出すことができます。ウェブ上で、GMP 査察中に見受けられた懸念事項について通知することになります。つまり不適合であることが公開されることになります。

停止通知が出された場合は、ウェブ上で公表されるだけでなく、メーカーは CAPA が解決するまでワクチンを供給することができません。より重篤な状況になると、リコールが求められます。最悪の場合には、WHO の事前認証リストから削除されることになります。

05. Outcome (6)



Examples of deficiencies

- ❖ other
 - seed lots:
 - inadequate GMP history and preparation of banks
 - storage of master and/or working seed lots in a single location
 - ...
 - starting materials:
 - inadequate information on source, origin, suitability
 - freedom from adventitious agents not demonstrated
 - ...

08/13/2020 WHO PQT vaccine inspections

22

具体的な不適合事例、不足事例についてお話ししたいと思います。「その他」になりますが、シードロットにおいて、GMP の履歴が不十分、原料調達の準備が不十分、あるいはマスターシードロットとワーキングシードロットが同一の場所にあったという場合です。出発原料に関しては、原料・原産地・適切性などの情報が不十分、あるいは外来性の物質が入っていないことが非表示であった場合です。例えば申請書類の審査をしている時に、外来性物質に対する対処の情報が不十分であると確認されて、査察時にもそれが確認されたということになります。

05. Outcome (7)

World Health Organization

Examples of deficiencies

- ❖ **major**
 - facility and equipment:
 - use of disposable without appropriate qualification and validation
 - inadequate decontamination of multiproduct facility
 - ...
 - production:
 - sterile filtration
 - holding storage periods of intermediates, media and buffers
 - ...

09032020 WHO PQI vaccine inspections 23

次に「メジャー」に該当する場合です。施設や設備に関して、適切な資格や検証のない使い捨て製品の使用、多製品生産施設の除染不足などです。

06. Follow-up (1)

World Health Organization

Action plan

- ❖ drafted by **manufacturer**
- ❖ **mandatory**
- ❖ **response** to all observations and deficiencies
- ❖ submission within **30 days** after receipt of the report
- ❖ incorporates:
 - root cause analysis (**how/why**)
 - impact on related areas (is this same issue impacting/occurring **elsewhere**)
 - correction actions (**fix now**) with completion dates
 - preventive action (to **prevent** recurrence) with completion dates and
 - plan for demonstration of **effectiveness** of the actions taken

09032020 WHO PQI vaccine inspections 25

その後は、アクションプランの草案版をメーカーが作ります。必須です。このアクションプランは、30日以内に提出しなければなりません。そして、根本原因分析を行わなければいけません。インパクトの分析も必要です。例えば、あるワクチンに課題があった場合、他のワクチンにも課題がないかどうかの確認が必要です。是正措置を取り、予防措置も提案します。それぞれのアクションに効果があったことをきちんと示す必要があります。

05. Outcome (8)

World Health Organization

Examples of deficiencies

- ❖ **critical**

The company representative reported that **no failure of integrity test of sterilising filters was recorded**. Indeed, in the logbook of the integrity tester, **no failure of the integrity test was recorded**. **However, when the inspectors switched on the integrity tester and had access to the soft history file, several failures were recorded.**

No deviation raised ...

No investigation conducted ...

➔ **Data integrity**
individual non compliance
systemic non compliance

09032020 WHO PQI vaccine inspections 24

「クリティカル」な不足事例の典型についてお話ししたいと思います。例えば、会社の代表者の説明によると、無菌濾過のフィルターについて完全性試験で不合格になったものはないということでした。しかしながら、実際のログブックを査察者が見たら、ログブックには完全性試験の結果は何も書かれていなかった。しかし、テスター自体を見たら、つまりソフトの履歴ファイルを見たら、複数不合格という記録があった。それはログブックには記載されていなかったということになります。つまり、複数の逸脱がきちんと指摘されていなかったということになります。データの整合性におけるクリティカルな所見ということになります。

もちろん個別のノンコンプライアンスの場合もあるでしょう。スタッフがミスをしただけで、企業のマネジメントとしてはデータ整合性がきちんとサポートされていたということであれば、最悪な事態ではありません。しかしながら、最悪の事態というのは、マネジメントシステムにおけるノンコンプライアンスです。つまりマネジメントとして、自信を持ってデータ整合性の問題を解決できていない。これはクリティカルな不足事例になります。

06. Follow-up (2)

World Health Organization

Action plan

Name of Manufacturer					
Unit number					
Production Block					
Physical address					
Contact person(s) and email address					
Date of inspection					
Inspector(s)					
Observations	Root cause analysis (Additional information may be attached as annex)	Correction and proposed corrective action (Additional information may be attached as annex)	The steps that have or will be taken for the demonstration of effectiveness of the actions taken	Timeline	Assessment by inspector
Critical	a)				
1	a)				
2	a)				
Major	a)				
3	a)				
4	a)				
Other					
5	a)				
6	a)				

09032020 WHO PQI vaccine inspections 26

こちらがアクションプランのテンプレートになります。

06. Follow-up (3)

World Health Organization

Important to note

- ❖ on-site inspection is a sampling exercise
- ❖ not all aspects of manufacturing process are inspected
- ❖ manufacturer to take information provided in inspection report as examples and to consider **vertical and horizontal analysis** of issues
- ❖ implementation of a **quality culture through quality risk management principles**.
- ❖ **increase in severity** of deficiencies with lesser degree if not satisfactorily addressed in a timely manner

09032020 WHO PQI vaccine inspections 27

最後に、重要なポイントを指摘したいと思います。実地の査察というのは、いわゆるサンプリングをベースにしています。つまりサンプルを取ります。品質管理のすべてを見るわけではありません。製造工程が必ずしもすべて査察されるわけではありません。メーカーとしては、

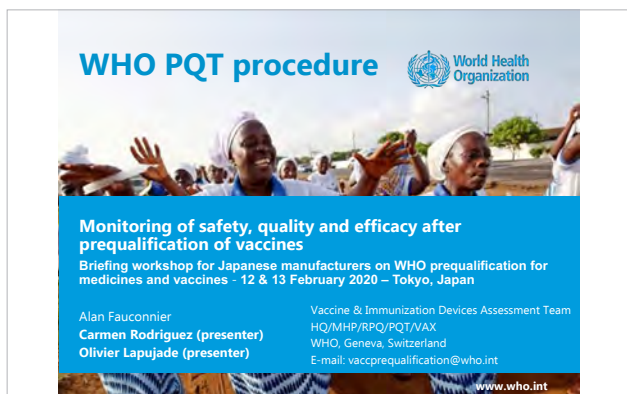
情報をきちんと事例として受け入れ、多角的に解析する必要があります。例えば、異なるワクチンの課題が同じ企業の中にないかどうかを見ることです。また、品質に対する企業文化を社内に根付かせる必要があります。そしてリスクを軽減し、品質リスクマネジメントの原則をきちんと実装しなければいけません。

特にレベルが低く、不適合であっても、場合によってはレベルが高くなることがあります。つまり、きちんと是正措置をしないと大いに不適合という状態になります。ご清聴どうもありがとうございました。

13.

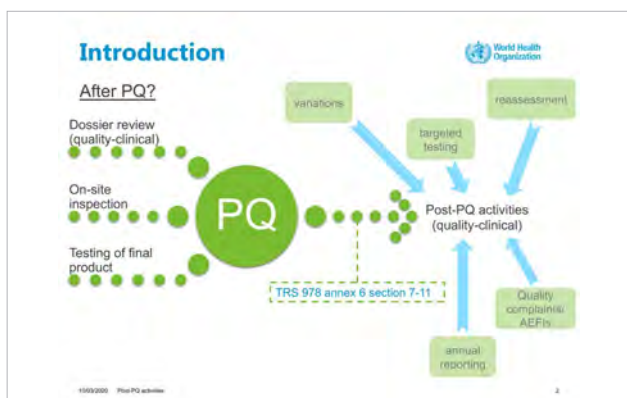
WHO 事前認証取得後の取組み
WHO PQT Procedure

WHO ワクチン評価部門 グループリーダー
カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ



ロドリゲス 事前認証後のモニタリングについてお話させていただきます。昨日もお話ししましたように、事前認証は1回で終わるものではありません。継続的に行われるものです。非常に重要なのは、すべての活動を事前認証後にもきちんと実施することです。

製品に対する評価は、その品質、すなわち安全性と効能の持続可能性が重要です。そのための役割をきちんと果たす必要があります。また、各国当局（NRA）が、査察のメリットを生かして、きちんと役割を果たす必要があります。そうすることで事前認証後にワクチンが市場展開された以降の活動をサポートすることにつながります。



評価プロセスの一部として、申請書類の審査があります。既にこれは話がありました。それから製造施設など実地の査察があります。これも説明がありました。最終製品のテストもあります。これも話がありました。こ

れらはすべて事前認証のための評価の期間中に行われます。しかし、事前認証後の活動については、品質的にも臨床的にもサーベイランスによって裏付けられます。

事前認証後の活動の1つ目は、製造における変更（Variation）に関する評価です。例えば、生産のキャパシティを増強したいと申請する際に、投資をしていくつかわの変更をしなければいけません。ラベルや梱包の変更もあるでしょう。また、メーカーは年次報告を出さなければいけません。それに基づいて、製品の再評価を行います。ターゲットテストも年次で行います。苦情や有害事象についても継続的に対応します。

品質の観点から言いますと、製品に係る変更についての届出書類があります。事前認証後の製造、もしくは品質管理以外で何か変更があった場合、通知されなければいけません。社名の変更なども対象です。どのような変更も、ワクチンの安全性や効果に影響があるかもしれないからです。各国当局の薬事の承認の根拠に変更がある場合は、申請書類（Dossier）を変更して、提出する必要があります。

事前認証後の取組み 一品質一

01Q. Variations (1)

Definition and context

- ❖ TRS 978 annex 6 (2013) section 7
 - changes notified or submitted to NRA regarding formulation, presentation, methods of manufacture or quality control, specifications, facilities or any other aspects that might
 - > (a) result in change of safety and/or efficacy of vaccine
 - > (b) change basis of regulatory approval of NRA
 - WHO to be informed by manufacturers
- ❖ Possibilities: prior approval, annual reporting, notifications
- ❖ Specific PQT guidance:
 - guidance on variation to a prequalified vaccine v7 (2015)

先ほども申し上げましたが、変更の内容によって手続きはいろいろな可能性があると思います。事前にきちんと承認を得なければいけません。変更、年次報告に基づく変更、必ずしも承認が必要でな

いような変更、通告が必要な変更、機関への通告が必要な変更など、いろいろなものがあります。それらは、ガイドラインで規定されています。

01Q. Variations (2)

World Health Organization

Categorisation

- ❖ **Type N**
Immediate notification - mostly administrative changes
- ❖ **Type A**
 - with potential major impact on the quality, safety or efficacy of vaccine
 - approved by NRA and reviewed by WHO before implementation
- ❖ **Type R**
To be submitted only in the annual report

10/03/2020 Post-PQ activities 5

変更の通知について、「タイプ N」「タイプ A」「タイプ R」という 3 つのタイプがあります。「タイプ N」は、主に事務的な変更です。「タイプ A」は、ワクチンの品質的な安全性に影響があるような変更の通知です。実際の変更の前に、各国当局による承認と、WHO による審査が必要です。「タイプ R」は、年次報告書の提出で通知する変更です。

01Q. Variations (3)

World Health Organization

Categorisation

- ❖ **Supply through UN** system only after confirmation by WHO (Types N & A)
- ❖ **UN procuring agencies** informed by WHO and web listing updated

10/03/2020 Post-PQ activities 6

「タイプ N」「タイプ A」に相当する変更で、国連を通して供給する場合は、WHO による確認後のみとなります。

01Q. Variations (4)

World Health Organization

Progress

- ❖ **PQT guidance document:** type of information required in support of variation. Information required may differ depending on compliance with conditions

N. Container closure system			
Description of the change	Conditions to be fulfilled	Supporting data	Reporting category
N1. Modification of a primary container closure system (e.g., new coating, adhesive, stopper, type of glass).	Name	1, 7	A
	(*)	1, 3	R

Conditions

1. No change in the type of container closure or materials of construction.
2. No change in the shape or dimensions of the container closure.
3. The change is made only to improve quality of the container and does not modify the product contact material (e.g., increase thickness of the glass vial without changing inner diameter).

10/03/2020 Post-PQ activities 7

01Q. Variations (5)

World Health Organization

Supporting data

1. Product monograph, dosage forms, composition, packaging, inner and outer labels, as appropriate.
2. PQC validation and / or evaluation studies, or provide equivalency rationale.
3. Information on the proposed container closure system (e.g., description, materials, specifications)
4. Results demonstrating protection against leakage, no leaching of undesirable substance, compatibility with the product, and results from the toxicity and the biological reactivity tests.
5. Summary of stability testing and results (e.g., studies conducted, protocols used, results obtained).
6. Long-term stability studies, results of a minimum of three (3) months of accelerated and three (3) months of real time real temperature testing on three (3) finished product batches, or longer if less than three (3) time points are available (including the zero time point), as well as commitment to notify the NRA and WHO PQ Secretariat any failures in the ongoing long-term stability studies. Bracketing and mounding may be acceptable if scientifically justified.
7. Information demonstrating suitability of the proposed container / closure system (e.g., last media fill's results, transportation and / or interaction studies demonstrating preservation of protein integrity and maintenance of the sterility, the sterility in multi-dose container).

Manufacturer could make reference to relevant documents (SOP, approved specifications, analytical procedures, validation and stability protocols / reports, and other studies). However, the WHO prequalification secretariat may request documented evidence.

10/03/2020 Post-PQ activities 8

こちらは事例ですが、ワクチンの容器の包装方法も、製品の変更ということで、承認が必要です。ワクチンの成分、包装材などを評価しなければいけません。変更に関するすべての条件を満たして、メーカーが書類を提出します。変更の裏付けが必要になります。

01Q. Variations (6)

World Health Organization

Progress

- ❖ **PQT guidance document:** type of information required in support of variation. Information required may differ depending on compliance with conditions
- ❖ **to be submitted** by manufacturer:
 - justification
 - required supporting documentation
 - timelines for implementation
 - approval by the National Regulatory Authority
- ❖ **additional information** may be requested by WHO

10/03/2020 Post-PQ activities 9

必要な情報は変更の内容によります。製造に関しては、変更後の性能を提出しなければいけません。また、補足資料、変更実施のスケジュール、各国当局からの承認が必要になります。事前承認後に、WHO から追加の情報を求められることもあります。

02Q. Annual reporting

World Health Organization

PreQualified Vaccine Annual Report

- ❖ **TRS 978 annex 6 (2013) section 8**
- ❖ **content:**
 - **summary of variations** implemented since previous annual report
 - **testing results** from ongoing stability program
 - **production and distribution data.**
 - **GMP inspections** list (since previous annual report).
 - summary update on implementation of **post-PQ commitments**
 - **Periodic Safety Update Report** (electronic data only)

10/03/2020 Post-PQ activities 10

2 つ目の活動は、年次報告書です。メーカーが事前認証後に提出しなければいけないものとして年次報告があります。これは TRS (テクニカルレポート・システム) 978 のセクション 8 に言及があります。製品に関するす

すべての変更点は、その概要が報告される必要があります。

進行中の安定性テストの結果や、GMP の査察リストについても、報告済みの前年以降の内容を出さなければいけません。変更がどこで実施されたのかを理解を深めるために必要になります。他にサーベイランスや苦情などがあつた場合も、サマリーに入れる必要があります。事前認証後のコミットメントの実施に関するサマリー、追加されていない臨床統計データ、進行中の変更なども年次報告書に入れる必要があります。ワクチンのプロファイルでの安全性の報告に関して再評価が行われますが、年次報告書の情報に基づいて、再評価が必要かどうか判断されます。

03Q. Reassessment (1)

Frequency (risk based)

- ❖ **TRS 978 annex 6 (2013) section 9**
- ❖ data from PQVAR
- ❖ parameters
 - lots **rejection/release**
 - number (and type) of **variations**
 - **interruption** of production (reasons)
 - **complaints/AEFIs**
 - **WHO experience**: number of years PQed, number of PQed products, last WHO satisfactory audit, suspensions/ warning letters
 - volume of **supply** and number of **other suppliers**
 - **NRAs**: time of assessment as functional, agreements signed, responsiveness, oversight

10/03/2020 Post-PQ activities 11

事前認証のプロセスに基づいて、再評価のスケジュールがあります。これまでの経験上、より重要なのは、リスクベースの評価をする必要があるということです。それにはパラメーターがいろいろと関わってきますが、最も重要なのは各国当局による評価です。各国当局が、ワクチンの効果をロットリリース試験や査察などで積極的に評価している場合は、私たちがそれらを重複して行う必要はありません。

グローバルのベンチマーキングツールに準拠して、必要な対策が取られていれば問題ありません。その準拠が見られない場合は、私たちが再評価をしなければいけません。その場合は年次報告書の情報に基づいて行います。TRS でも言及されています。

再評価の際は、例えばロットで不適合とされたものがあれば、何らかの理由があつたと考えられますので、そのパラメーターを評価しなければなりません。変更の数だけでなく、実際に変更して最終的に異なる影響があつた場合は、モニタリングをして、申請書類 (Dossier) も見なければいけません。生産の停止についても、通常の停止か、予定外の停止かどうかは、考慮しなければいけない重要なパラメーターです。製品の評価がフルに必要なかどうかの判断基準の1つになります。

苦情や有害事象 (Adverse Events Following Immunization : AEFIs) があつた場合、製造工程の中での評価を行います。発生期間、件数、前回のWHOの定期監査からどのくらい時間が経っているか、各国当局から関連した疑いや警告が通知されているかなどもパラメーターになります。例えばメーカーにFDAから警告が出ているというニュースなどもパラメーターとして見ます。

また、供給量も非常に重要です。メーカーの中には、1つの特定のワクチンだけを扱っているところもありますが、そのようなメーカーを失うことはできませんので、きちんとモニタリングをして、生産の継続性を確保しなければいけません。その特定のワクチンの製造においてメーカー側の問題があつた場合、供給に問題が出てきます。例えば、従来のワクチンを別の医薬品会社が作る新しいワクチンで差し替えることになった場合に、1社か2社しかその従来のワクチンを扱っていないと、生産設備を追加しなければならなくなります。例えば、黄熱病などです。そうすると投資が必要になりますし、その意思決定も必要になります。リスクを高めることがないように、供給量が非常に重要になります。

それから、各国当局の対応においてどれくらい双方向性があるのか、情報共有の体制が整っているのかも含めてパラメーターとして見ます。

再評価は、このように影響のあるリスクベースのアプローチになっています。このようなパラメーターに基づいて再評価を行うことになりますと、メーカーに申請書類 (Dossier) の提出を依頼します。そして、それまでにどれくらいの期間があつたかによって、例えば、ワクチンを独立型のラボでテストしているかどうかによって、再試験をするかどうかを決めます。

04Q. Targeted testing

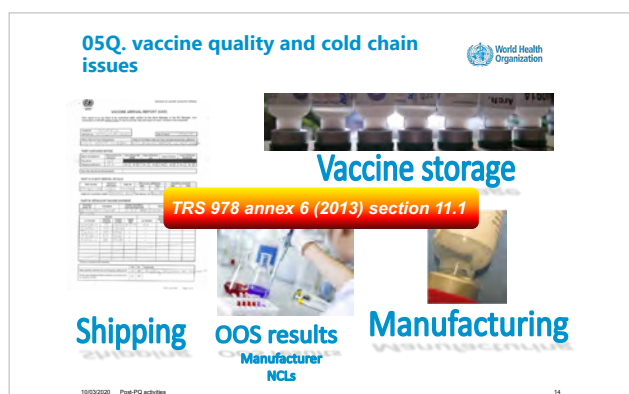
Principles

- ❖ **TRS 978 annex 6 (2013) section 10**
- ❖ **independent** testing of vaccine lots supplied to UN
- ❖ by **contracted laboratories** (WHO network)
- ❖ in **PQ approval letter** of required number of samples (vaccine dependent) to be retained from each batch of vaccine supplied through UN agencies.
- ❖ **testing program** established annually
- ❖ **list of batches** provided through UN agencies by manufacturer
- ❖ 3-5 lots selected by WHO and samples requested from the manufacturer

10/03/2020 Post-PQ activities 13

ターゲットテストは年次で行われます。再評価プロセスの一部です。各国当局との相談、メーカーの製造拠点の査察が通常の再評価のプロセスになります。ターゲットテストは、警告があつた場合は原則として、独立した

試験をワクチンロットに対して行います。国連供給品に関しては、そのようになっております。契約ラボがそれを行います。事前承認において、特定の数のサンプルによるデータを要求するということです。



ワクチンの品質問題についてお話しします。国連に供給するワクチンの出荷において、例えば飛行機の遅れや、空港のエアコンが効かない環境での留め置きなどの理由により、通関時にワクチンの温度ログが逸脱を示していた場合にアラームが出ます。モニタリングデバイスが付いており、温度逸脱があるとデバイスのアラームが出ます。そうすると受け取る国の人に、温度管理がなされていないことを情報として提供します。同じような温度管理の問題が、輸送中にもありますし、貯蔵・保管中にも起こります。現場で貯蔵に問題がある場合もあります。例えば2～8℃ではなくて、冷凍してしまったということもあります。アジュバントワクチンの場合には問題になります。アジュバントワクチンは、温度ロガーで2℃を下回ってはならないのですが、そうすると温度チェックをしなければいけないわけです。それが受け取った時にワクチンが凍結していたということです。

それから OOS (Out of Specification : 品質規格外) の問題です。メーカーの安定性試験のプログラムや、各国当局のラボから使用国・受領国で検査を行った結果、品質規格を逸脱しているという報告があった場合には調整しなければなりません。

また、製造時点での問題もあります。ワクチンでアラートが出たことが過去にありました。

06Q. Reporting of AEFIs (1)



❖ TRS 978 annex 6 (2013) section 11.2

❖ Reports can come from:

- manufacturer
- recipient country program
- NRA
- UN procurement agencies
- literature

❖ Several areas at WHO contribute to investigation

- WHO/RHT/Safety and Vigilance (Causality Assessment)
- WHO/RHT/PQT
- review of manufacture
- testing
- distribution

1002020 Post-PQ activities

15

サーベイランスレポートというのもあります。レポートがどこから出るかと言いますと、メーカー、受領国、出荷国の規制当局、国連の調達機関、製品を使用する国の規制当局などから出ます。また、文献報告など、いろいろな情報源があります。

有害事象に関しては、すぐ調査を行います。赤ちゃんや子どもの死亡が起こってはならないからです。そうすることが起こりますと予防接種そのものができなくなりますので、できるだけ早くワクチン接種を行っている国にアドバイスをしなければいけません。すぐに保健省に連絡します。例えば、ホルモンを有しているワクチンや、培地にそういうものが入っているワクチンがあれば、すぐ連絡して対策を取らなければなりません。そうでないと国の予防接種プログラムに大きな影響があるからです。

06Q. Reporting of AEFIs (2)



❖ Vaccine quality/safety issue identified

could result in suspension of supply or marketing authorisation/PQ withdrawal

❖ Programmatic issue identified

- immunisation program training required (WHO/EPI support)
- change in labelling required ? (PQT review)

1002020 Post-PQ activities

16

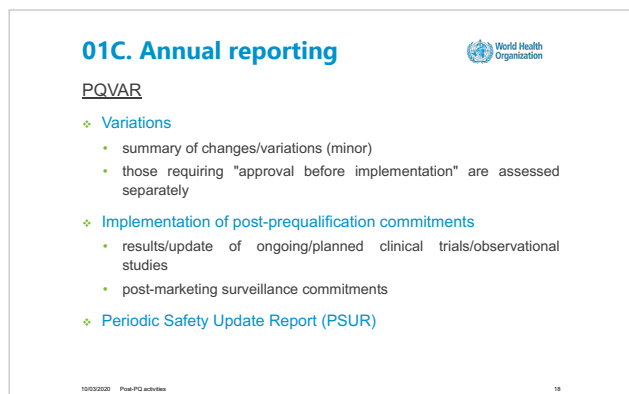
それから WHO が調査している幾つかの領域があります。安全性、ワクチンの保存・保管の状態、有害事象の状況症状・影響、気候などです。1カ国で起こったことは他国にも同様のことが起こりかねないということで対応しています。各国当局と連携しています。各国当局がメーカーに行って、どういう問題なのかを確認することが必要です。そして、原因調査をしっかり行わなければなりません。

場合によっては、可能性としてテストをすることがありますが、一般的にはワクチン関連ではなく、プログラ

ムの他の部分で起こっていたことが原因の場合も考えられるからです。事例はいろいろありますが、10年ほど前にワクチンサンプルに反応性が強いものがあり、登録を取り消され、それから事前認証も取り消されたという例がありました。

それからプログラムとしての問題の場合もあります。例えば、凍結乾燥品で、注射用水を使うということで他の医薬品と一緒にワクチンを保管していたが、その組み合わせを間違えたということがありました。他には、国の予防接種プログラム自体の問題もあります。例えば、予防接種を行う人材のトレーニングが不十分であるなど、受領国側の問題もあります。また、例えば、経口ワクチンが経口用のアプリケーション付きで届き、これをプレフィルドシリンジだと思って、オーラルアプリケーションに針を刺して使ってしまうなど、いろいろな誤解があります。ラベル表示をしっかりと明確に、ピクトグラムを使って行うことが重要です。そのような受領国側の問題にも、きちんと対応していかなければいけません。

■ 事前認証後の取組み —臨床—



01C. Annual reporting

PQVAR

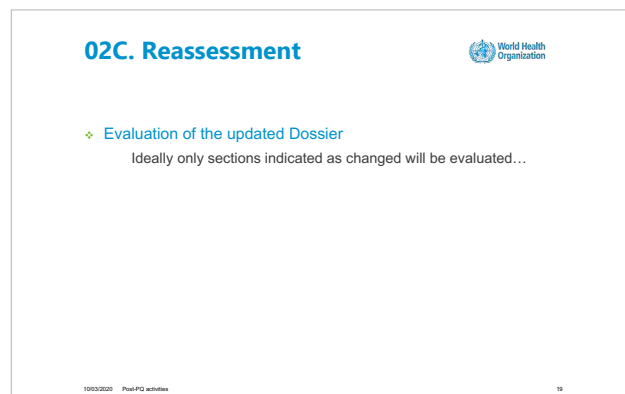
- ❖ Variations
 - summary of changes/variations (minor)
 - those requiring "approval before implementation" are assessed separately
- ❖ Implementation of post-prequalification commitments
 - results/update of ongoing/planned clinical trials/observational studies
 - post-marketing surveillance commitments
- ❖ Periodic Safety Update Report (PSUR)

ラプジェード 事前認証後の活動についてお話しします。これまでの話で、有害事象のことが出ましたが、品質関連のものでした。製品関連の有害事象で、品質以外のお話をしていきたいと思います。

典型的なものとして、開発時に検出されなかった有害事象が存在します。先ほど説明がありました通り、マイナー変更がある場合は、変更を実施する前に承認を受けなければなりません。フェーズ4の研究が必要です。これは事前認証の場合は要求されません。しかし、事前認証後のコミットメントとして受け入れることはあります。事前認証ではクリティカルな部分をカバーしますので、製品の安全性にさらに信頼性を持たせるため、事前認証後のコミットメントを受け入れる場合があります。

事前認証後のコミットメントの中には母集団の問題、

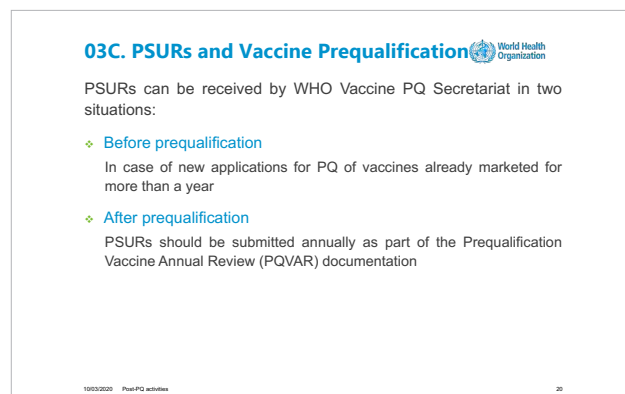
すなわちターゲットポピュレーションの問題があります。ポジションペーパーの中で、ワクチンの対象者について、例えば妊娠中の人のデータがないが今後は出せるという場合には、今後のデータを受け入れます。PMS (Post Marketing Surveillance : 市販後調査) に関するコミットメントもありますが、ワクチンで完全に安全というプロファイルのデータを承認前に取ることはできませんので、追加データの承認後の提出を許すというものです。それから、年1度の定期的な安全性アップデート報告があります。これを各国当局と一緒に見ていきます。



02C. Reassessment

- ❖ Evaluation of the updated Dossier
 - Ideally only sections indicated as changed will be evaluated...

アップデートされた書類の再評価もあります。



03C. PSURs and Vaccine Prequalification

PSURs can be received by WHO Vaccine PQ Secretariat in two situations:

- ❖ Before prequalification
 - In case of new applications for PQ of vaccines already marketed for more than a year
- ❖ After prequalification
 - PSURs should be submitted annually as part of the Prequalification Vaccine Annual Review (PQVAR) documentation

PSUR (Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告書) について説明します。ワクチンが市場に出て数年経つと、何回かのPSURが出ているはずですが、これを事前認証の申請書類に添付しなければいけません。事前認証後は、PSURをアニュアルレポートとして提出していく必要があります。

04C. PSUR format



- ❖ No specific format required
The format required by the National Regulatory Authority (NRA) of reference is accepted by WHO
- ❖ Content is what matters
- ❖ ICH format is accepted

10032020 Post-PQ activities

21

PSURのフォーマットは、一般的なものでは、製品に関して、バランスの取れたリスク評価をおくという項目があります。これは必要な項目ですので、リスク状況の評価を毎年行っていきます。

05C. Evaluation of the PSUR



1. Background information on the vaccine product
 - 1.1 Composition of the vaccine
 - 1.2 Recommended schedules and routes of administration
 - 1.3 Marketing authorization status
2. Presentation of PSUR(s)
 - 2.1 General information
 - 2.2 Serious unlisted adverse events
 - 2.3 Non-serious unlisted reported adverse events
 - 2.4 Serious and non-serious listed events
 - 2.5 Medically unconfirmed cases
 - 2.6 Clustering
 - 2.7 Other safety information
3. Overall safety evaluation, conclusions and recommendations

10032020 Post-PQ activities

22

PSURでの評価は、ワクチンの製品情報に関するものがあります。ワクチンの組成、接種スケジュール、経路、マーケティングの承認状況などです。また、PSURの提示に関するものでは、一般情報、重大および非重大な有害事象などがあります。

06C. Additional considerations



- ❖ All dosage forms, formulations and indications for a given vaccine should be covered in **one PSUR**
- ❖ Within a single PSUR **separate presentations of data** may be appropriate for different
 - dosage forms
 - indications
 - populations (e.g. children vs. adults)
 - schedules (e.g. age at administration, booster dose)
 - and routes of administration
- ❖ For combination vaccines a **separate PSUR** is required even when its individual components, alone or in combination, are marketed individually

10032020 Post-PQ activities

23

追加的な考慮点です。ワクチンの剤形は色々なパターンがありますが、PSURは1つで良いです。しかし、同じ成分で組み合わせが違う場合は、PSURはそれぞれの組み合わせに出さなければなりません。3つの組み合わ

せであれば、3種類のPSURを出さなければいけないということです。

単一のPSURの中で、データを個別に分けて表示します。例えば、剤形、適応症、対象母集団ごとに、分けなければいけません。混合ワクチンであっても同様です。以上です。



12. | 13. | 質疑応答及びディスカッション

司会（藤田） それでは質疑応答を始めます。ご質問のある方はいらっしゃいますか。

質問者 1 最初のプレゼンに関して質問があります。査察のガイドラインがたくさんあり、参考として使うということでした。しかし、ギャップがある場合があると思います。必ずしもガイドラインと同一でない場合があると思うのですが、その場合に妥協策はあるのでしょうか。例えば、WHO がファシリテーターで、GMP の PIC/S（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme：医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム）と WHO の 3 DAY ルールが違う場合には、査察において、どちらかの妥協策という形で受け入れてもらえるのでしょうか。また、それは国ベースで行われますでしょうか。それとも施設ごとでしょうか。

フォコニエ あくまでも WHO ベースです。WHO の査察ですから、根拠は WHO のものを使います。ただし、実務的なアプローチもあります。例えば、企業が別の課題で別の当局のガイドラインに準拠していたということであれば、時間をかけて WHO スタンダードを順守していただくことになっています。

ロドリゲス 各国当局の評価の時に考えられます。GMP の規定も参照します。各国当局がそういった GMP の規定に準拠する必要があります。各国当局が評価をする時に準拠していることを私たち WHO は考慮に入れます。

司会 他に質問はございませんか。ないようでしたら、これで終了します。

14.

WHO パンデミック・インフルエンザ 事前準備 (PIP)

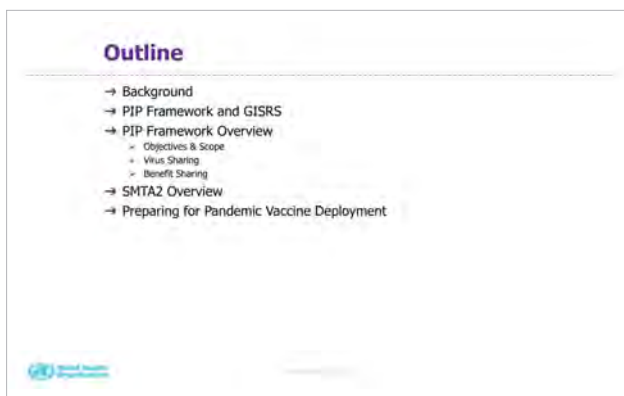
Overview of the Pandemic Influenza Preparedness (PIP) Framework

WHO ワクチン評価部門

サシャ・コンティッチ Sasha Kontic



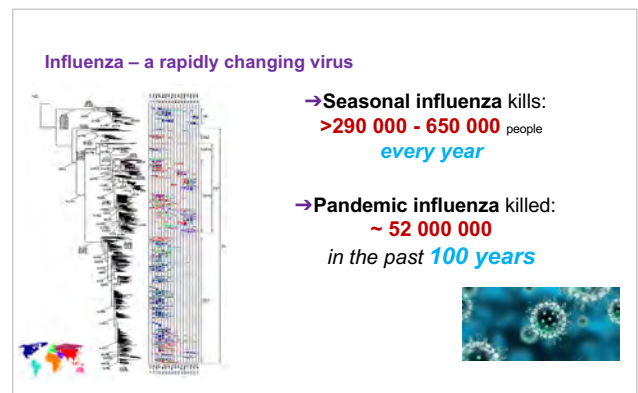
コンティッチ このワークショップに私を招いてくださり、感謝申し上げます。パンデミック・インフルエンザ事前準備 (PIP (ピップ) : Pandemic Influenza Preparedness) の仕事をしています。私のチームは「PIP フレームワーク」の実装を行っています。このプレゼンでは頭文字を取った PIP という言葉をよく使います。



本日は、まず背景についてお話ししたいと思います。この PIP のバックグラウンドです。そして、PIP フレームワーク、並びに GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System) との関連性についてもお話しします。PIP フレームワークが GISRS をどのように活用しているのかお話しします。

また、インフルエンザのワクチンメーカーが WHO と、どのように PIP フレームワークを通じて協力し、備え、対応しているのかをお話ししたいと思います。また事前

認証が WHO だけでなく、各国がパンデミックインフルエンザに対応する際にも役立つという話もします。



新型コロナウイルスがまん延してきていますが、季節性インフルエンザによって 30 万人から 60 万人が死亡しているということも忘れてはなりません。60 万人というのは、多い場合での見積りです。新型コロナウイルスと同等での致死率になるかもしれません。また、インフルエンザは短期間で変容するウイルスですので、非常に頻繁に動物が菌株となり、人に感染するというのが発生しています。これもまた新型コロナウイルスと同じです。

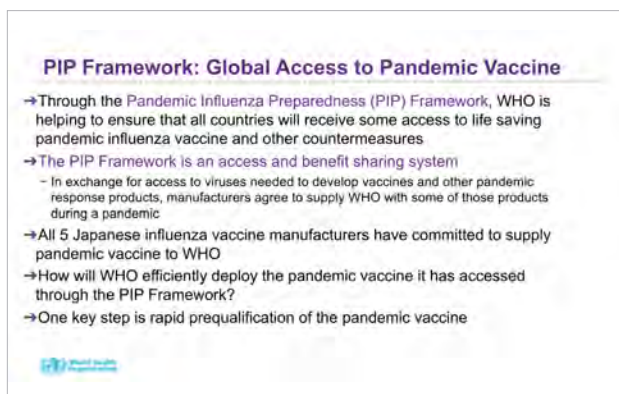
パンデミックインフルエンザの菌株は人類にとって全く新しいものです。WHO はパンデミック・インフルエンザの発生を心配しています。なぜかという、このようなウイルスは、いわゆるグローバルでの感染症流行を引き起こすからです。パンデミック・インフルエンザの

ウイルスによって、これまで長い間人類は苦しめられてきました。



2019年、WHOはグローバルヘルスに対する脅威のトップテンを明らかにしました。そのうちの1つがパンデミック・インフルエンザです。これまでも動物のウイルスが人に交差感染し、人類にとっては全く新しい感染症が発生しました。どの程度重症なのか分かりません。2009年は、H1N1 インフルエンザウイルスによって引き起こされたパンデミックがありました。予想ほどはひどい状況にはなりませんでしたが、しかし、1918年に起こった時には、本当にたくさんの死者が出ました。次のパンデミックが、いつ起こるかはまだ分かっていませんが、全世界でパンデミック・インフルエンザの症例が出ることは分かっています。

WHOは、ゴールとして、全てを各国がきちんと備えなければならないと訴えています。特に途上国も、対策にアクセスできなければいけません。つまり、パンデミック・インフルエンザ・ワクチンに対してのアクセスが必要です。重要なポイントとして、グローバルでインフルエンザワクチンを製造している国が13カ国あります。つまり、180カ国がインフルエンザワクチンの生産ができていないという状況です。NTD (Neglected Tropical Diseases: 顧みられない熱帯病) と違って、インフルエンザにはワクチンがあります。しかしながら、ワクチンの大部分は北半球で使われています。季節性インフルエンザ・プログラムを、国が持っているかによって違いが生まれています。次のパンデミックでWHOが心配しているのは、これが理由です。つまり、季節性インフルエンザのワクチンの生産というのは限られた国で行われていますので、国内でワクチン製造能力がない国がたくさんあるのです。WHOは国際組織ですので、私たちは確実にすべての国が、パンデミック・インフルエンザ・ワクチンにアクセスできるようにしたいと考えています。



すべての国がパンデミック・インフルエンザ・ワクチンに対してアクセスできるようにするために、PIPフレームワークが役に立ちます。後のスライドでこの枠組みについて詳しくご説明します。アクセスし、ベネフィットを共有化するシステムです。

インフルエンザ関連のメーカー、すなわちワクチンや抗ウイルス薬、診断テストキットなどを作っている企業は、製造するためにインフルエンザウイルスが必要になります。そして、パンデミックの最中にWHOに製品を提供することが求められます。WHOは、それを平等に配布するということになります。ワクチン、あるいはその他の製品を必要としている国に、平等に配布します。日本のインフルエンザ・ワクチン・メーカーは5社ありますが、次のパンデミックが起きた時に、5社すべてがWHOにパンデミックワクチンを供給するという約束をしています。

ワクチンの配布は、非常に大掛かりな作業になります。WHOは、まず15～20社からワクチンを受け取ります。それらを例えば70カ国ぐらいに配布します。本当にグローバルな規模の活動になります。これらを効率よく実施するためには、パンデミック・インフルエンザ・ワクチンに対して迅速に事前認証を完了する必要があります。

本日は、現在のインフルエンザ製品の事前認証の話ができる発表者が来ています。次のパンデミックの時に事前認証がより迅速に行えることを考えてのメンバーになっています。

GISRS & PIP Framework



Key Acronyms for this presentation

- PIP** – Pandemic Influenza Preparedness
- GISRS** – Global Influenza Surveillance and Response System
- SMTA** – Standard Material Transfer Agreement

Acronyms
... (Detailed list of acronyms and their full names) ...



Background

Global Influenza Surveillance and Response System

- Pillar of global influenza prevention & control since 1952
- WHO-coordinated network of influenza laboratories that conduct year-round surveillance

→ Global alert and response mechanism

PIP Framework (PIP FW)

- Adopted in 2011 by WHA (after 2009 pandemic)
- Enables WHO to improve global pandemic preparedness and response
- Improve pandemic influenza preparedness by strengthening GISRS
- Establish a fair & equitable system for access to pandemic response products



PIPのフレームワークの話をする前に、GISRS（地球規模インフルエンザ監視対応システム（ギスリス））の話をしたと思います。GISRSは、WHOがコーディネーションしている、インフルエンザの検査機関に対してのネットワークで、通年でインフルエンザのサーベイランスを行っています。グローバルのアラートとレスポンスのメカニズムを持っています。こういった検査機関というのは全世界に広がっていて、インフルエンザウイルスのサンプルを研究所のネットワークを使って共有します。

ウイルスの研究も行い、最も流行しているウイルスはどれかを同定します。季節性インフルエンザへの対応のために、候補のウイルスを確認します。また、新しいインフルエンザウイルスの同定も行います。そしてパンデミックを起こす可能性を持つウイルスの同定も行います。

PIPフレームワークは、WHOが2011年に採用しました。GISRSシステムと関連しており、ワクチンへのアク

セスとベネフィットを共有化するシステムとなっています。メーカーは、ウイルスをGISRSシステム経由して受け取り、PIPフレームワークを使ってベネフィットをWHOに提供します。これらのベネフィットは、パンデミック・インフルエンザに対する備えだけでなく、GISRSシステムの強化にも繋がります。

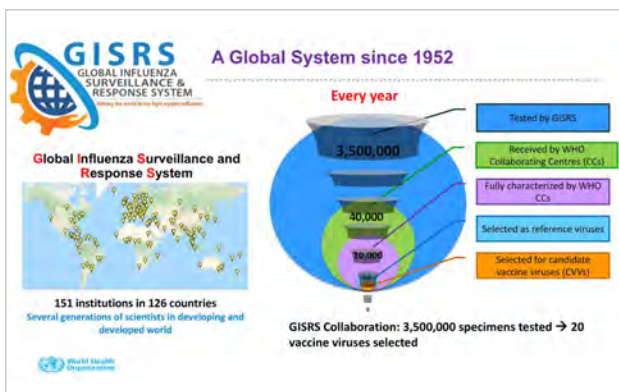
GISRS – Global Virus Sharing for Public Health Security

- **67 years of excellence** on the frontlines of influenza
- Network of public health labs **coordinated by WHO**
- **Year-round continuous** virus detection, sharing, risk assessment, and pandemic & epidemic response
- Provides:
 - Laboratory testing, analyzing & monitoring
 - Risk assessment & mitigation
 - Reagents and viruses
 - Information and knowledge
 - Capacity strengthening & training



ここで強調したいポイントですが、GISRSのネットワークは、約70年前から稼働しています。通年で継続的なウイルス検出を行っています。ウイルスサンプルの共有化もしています。ほぼ全世界の国々を行っています。また、検査機関でのテスト、分析、モニタリング、リスクアセスメント、リスクの軽減なども行っています。

研究所は、試薬やウイルスをインフルエンザ関連のメーカーに提供しています。また、情報や知見もメーカーや研究者に提供しています。全世界の公衆衛生のラボの能力強化のためのトレーニングも行っています。つまり、世界中のラボが、少なくともサンプルを収集し、GISRSネットワークに提供できるようにすることを目的にしているのです。



現在、151のGISRSの施設があり、126カ国に広がっています。スライドでご覧いただけるように、毎年GISRSのネットワーク内で350万のサンプルが集められます。毎年、インフルエンザウイルスで、これだけの数が共有されています。6カ所のコラボレーティングセン

ターで、4万くらいの菌株の特性評価が行われています。このような菌株の分析によって、季節性のワクチンキャンペーンのために20ほどのウイルスが候補に絞られます。すべてGISRSネットワークを経由して行われています。GISRSによって提供されるサービスへのアクセスの代わりに、メーカーはパンデミックの備えということでPIPフレームワークに基づいてベネフィットをWHOに提供します。



PIP Framework Objectives & Scope

→ Unique arrangement that brings together WHO, countries and industry to improve pandemic preparedness and response

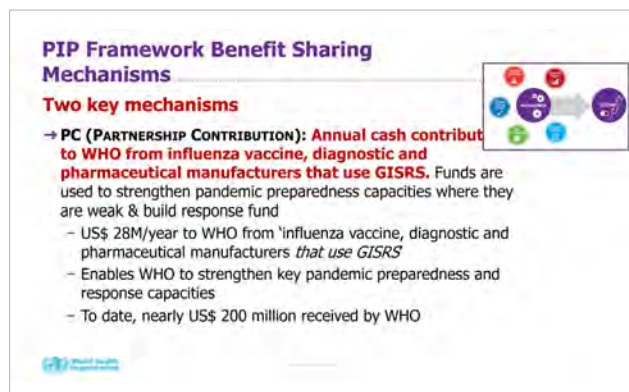
→ **Two objectives** to be pursued **equally**:

- **Virus sharing** – Improve sharing of influenza viruses with pandemic potential (IVPPs) with GISRS by strengthening GISRS
- **Benefit sharing** – in exchange for access to IVPPs, benefits used to:
 - 1) improve global capacity to respond to a pandemic, and
 - 2) create a predictable and efficient system for providing all countries in need with access to pandemic vaccine and other response products

→ Guiding principles include transparency, equity & partnership

今後も世界中の国々がGISRSネットワークを通して、ウイルスを共有します。すでに70年ほど実施されていますが、GISRSネットワークで行うサーベイランスにとって重要なことです。インフルエンザのウイルスがネットワークで共有されれば、どういう流行株があるのかという理解がより深まり、CVs (Candidate Vaccine Viruses: ワクチン候補ウイルス) の選定もさらに改善され、企業に対するテクニカルアシスタントも強化されます。

その利益共有として、インフルエンザウイルスを企業と共有することで、グローバルでパンデミックに備える力が強化されます。ワクチンの供給が約束され、グローバルでパンデミックワクチンにより一層アクセスしやすくなります。



PIP Framework Benefit Sharing Mechanisms

Two key mechanisms

→ **PC (PARTNERSHIP CONTRIBUTION): Annual cash contribution to WHO from influenza vaccine, diagnostic and pharmaceutical manufacturers that use GISRS.** Funds are used to strengthen pandemic preparedness capacities where they are weak & build response fund

- US\$ 28M/year to WHO from influenza vaccine, diagnostic and pharmaceutical manufacturers that use GISRS
- Enables WHO to strengthen key pandemic preparedness and response capacities
- To date, nearly US\$ 200 million received by WHO

PIPフレームワークでは、主に2つの利益共有メカニズムがあります。まず、年次の拠出金です。インフルエンザのワクチン、診断キット、医薬品などのメーカーか

ら、総額2,800万米ドルの拠出金が出されます。キーとなるパンデミック対策を強化のための資金として使われます。さまざまな地域において、WHOはパンデミック・インフルエンザ対策が取れるように、より良い準備を行います。例えば、研究所のキャパシティー構築を行います。サンプルテストへの協力や、パンデミックの期間中のライセンスの取得、あるいは製品の事前認証の申請書類から各国当局がそれぞれで迅速に規制できるようにするなど、この資金でさまざまなキャパシティー構築を行います。

2012年からファンドも集めており、既に2億米ドル以上が集められています。さまざまな企業からの支援によって、PIPフレームワークの下で資金が集められています。



PIP Framework Benefit Sharing Mechanisms

Two key mechanisms

→ **PC (PARTNERSHIP CONTRIBUTION): Annual cash contribution to WHO from influenza vaccine, diagnostic and pharmaceutical manufacturers that use GISRS.** Funds are used to strengthen pandemic preparedness capacities where they are weak & build response fund

→ **SMTA2 (STANDARD MATERIAL TRANSFER AGREEMENT 2):** Legally binding contracts signed by WHO with recipients of PIP Biological Materials (PIP BM) in order to secure advance access to future pandemic response products, such as vaccines & antivirals

2つ目の利益共有メカニズムとして、SMTA2 (Standard Material Transfer Agreement2: 標準材料移転契約) というものがあります。ワクチンに関連する契約です。私に関わっているのですが、パンデミック・インフルエンザ・ワクチンの生物材料を、GISRSを通して受け取る企業との交渉となります。これは事前の供給契約です。つまりメーカーは、パンデミックの間、WHOに対して、ほぼ寄付、もしくは手頃な価格での供給となります。それについて法的に拘束力のある契約を締結します。

SMTA2 Overview



2009 A(H1N1) Pandemic – Lessons Learned

Key Vaccine-related Findings

- No advance access by WHO to vaccines
- Late deployment of vaccines to developing countries
- Countries not ready to receive vaccines

Key Conclusion

The world is ill-prepared to respond to a severe influenza pandemic or to any similarly global, sustained and threatening public health emergency

Harvey Fineberg,
Chair, IHR Review Committee

Key Recommendations

- Through the adoption and implementation of the PIP Framework, WHO should begin concluding advance agreements for vaccine distribution and delivery



スでも病気になった人がいますが、その国の医療の維持が難しい場合に、やはりまだこの分野において改善の余地があると言えると思います。

2009年のパンデミックの終息後、この報告書が最終化され、PIPの枠組みが導入されました。その結果、ワクチンの事前入手が可能になったと言えます。PIPフレームワークを通して、13の契約書をさまざまなインフルエンザワクチンのメーカーと締結しています。

SMTA2 - Key achievements to date



ワクチンの量は、見積もりですが、アクセスできるものとして4億2,000万回分と予測されています。全ての人口をカバーできるわけではないですが、少なくともワクチンが必要な国々のキー・ターゲット・グループには配布できる量が確保できています。また、2,500万本のシリンジ、1,000万個の抗ウイルス剤、25万個の診療キットにもアクセスできるようになりました。

先ほど申し上げましたが、13社のインフルエンザ・ワクチン・メーカーと契約を締結しています。また、日本企業5社がSMTA2に署名しています。

皆さんにお聞きしたいのですが、この5社のワクチンメーカーの方はここにいらっしゃいますか。ライセンスプロダクトを作っている企業の方がいらっしゃいましたら、挙手していただけますか。はい、ありがとうございます。ご所属を紹介していただけますでしょうか。

—— 微研／一般財団法人 阪大微生物研究会／KM バイオロジクス／武田薬品／非回答1を紹介。

本日はご参加ありがとうございます。日本のメーカー5社の方々からは、スライドにある内容に合意いただきました。8%の寄付、パンデミックの最中のワクチンの生産、さらに2%は手頃な価格にするということです。合わせると、パンデミックのワクチン生産の10%を、この契約でカバーすることになります。


SMTA2という契約は非常に重要です。前回、2009年に起こったパンデミックでは、PIPフレームワークはまだ導入されていませんでした。パンデミック終息後、アフター・アクション・レポートというものがまとめられ、3つの所見が示されました。1つ目は、WHOがワクチンに対する事前入手ができなかったことです。パンデミック宣言が出されてから、WHOは企業に対して、ワクチンの生産と供給を依頼しなければいけなかったのですが、パンデミックの最中に法的に拘束力を持つ契約を交渉しなければならず、非常に時間がかかりました。2つ目は、すべての企業がワクチンの供給に協力できるわけではなかったため、どれくらいのワクチンが入手できるのかわからなかったことです。この理由だけではないですが、結果として、途上国でのワクチンの展開が遅れました。3つ目は、各国の受け入れ体制ものが整っていませんでした。ワクチンのライセンス検証など、対策準備が整っていませんでした。だから企業も動けませんでした。各国もワクチンをどうやって届けることができるかという対策が整っていませんでした。これはパートナーシップに基づいてさらなる改善が必要なところでした。

2010年に発表されたこの報告書の結論が、スライドの赤字で書いてあります。「世界は準備不足であった。非常に深刻なインフルエンザパンデミックへの対策に準備不足だった。これからも世界中で同じように続く、人々を脅かすような公衆衛生の緊急事態に対して準備不足だった」ということです。まさに今の新型コロナウイルス

SMTA2s: How they work

All 5 Japanese Influenza Vaccine Manufacturers have signed an SMTA2

- All 5 committed to supply the following amount of pandemic vaccine to WHO:
 - 8% donation
 - 2% affordable pricing
- Supply commitments are triggered if a pandemic is declared by WHO and a manufacturer produces pandemic vaccine
- Vaccine supplied to WHO will be in real time, meaning approximately 10% of the fill line will be supplied to WHO over the course of production
- After signature, SMTA2s will be reviewed every 4 years to ensure they are up-to-date and operational when the next pandemic occurs.



この契約がどういう仕組みになっているかというと、2つのトリガーがあります。1つ目は、パンデミック宣言が WHO 事務局長によって出された場合に、それが供給の契約発動のトリガーとなります。2つ目は、メーカーがパンデミックワクチンの生産を決めた時がトリガーになります。

2009年のパンデミックでは、WHOにはワクチンに事前のアクセスがなかったわけです。今回は、どのメーカーにアプローチすれば良いかがわかりますし、事前に寄付を約束していますので、そのワクチンが提供されることとなります。リアルタイムで提供されることになり、すべての国が同時にワクチンにアクセスできるようになります。これが PIP フレームワークの非常に重要な特徴です。

このような契約が署名されてから4年ごとに各メーカーとフォローアップします。更新は必要がないか、会社側で大きな変更はなかったか、WHOの方針で変更はなかったかというフォローアップレビューを行います。

Operationalizing SMTA2 Commitments

- WHO, manufacturers and potential country recipients need to be prepared **and** aligned in order for efficient pandemic vaccine delivery
- Vaccine supply commitments under the SMTA2 are the first step to more equitable and efficient pandemic vaccine distribution by WHO
- SMTA2 terms also specify key conditions for supplying vaccine to WHO, which reflect requirements for supplying to a UN organization
 - Prequalification
 - Labelling and packaging
- It is important that all manufacturers are able to meet the supply requirements set out in the SMTA2s



13社が SMTA2 を締結しています。まだ署名されていない会社もありますが、WHO と受領国とメーカーとの間で供給に関する合意があるので、次回、パンデミックが発生した際は WHO がうまく配布できるようになります。メーカーは、供給についてコミットメントがあります。ワクチンが WHO に供給されると、WHO が受領国に配布するという流れになっています。

Prequalification: Key SMTA2 Supply Condition

WHO Prequalification:


- A service provided to UN purchasing agencies
- Provides independent opinion/advise on the **quality, safety and efficacy** of vaccines for purchase
- Ensures that candidate vaccines are suitable for the target population and meet the **needs of the programme**
- Involves **reliance on the National Regulatory Authority (NRA) of the exporting country**
- Currently Prequalified vaccines:
 - H1N1 vaccines (8 IFPMA, 1 DCMN)
 - Seasonal influenza vaccines (13 IFPMA, 3 DCVMN)

ワクチンの供給は、調達と似ています。ワクチンは WHO の合意の下に国連機関に供給されます。合意条件によって供給を定めております。合意条件には事前認証の要件も入っています。

Prequalification: Key SMTA2 Supply Condition

Prequalification details:

- **Requirement:** pandemic influenza vaccine must be prequalified in order to be supplied to WHO
- Prequalification status applies to the product and not the company
- Cannot prequalify the pandemic vaccine in advance because the pandemic virus strain will be completely new
- The first time a company prequalifies a vaccine takes time, and there will not be enough time during a pandemic to undertake the full prequalification process
- Prequalification of the pandemic vaccine will be faster if a company has already prequalified an existing influenza vaccine



最初の製品の事前認証を取得するのは大変です。申請書類の準備、査察の受け入れ、設備の強化などがありますので、事前認証までに1年以上はかかります。ラベル、包装にも事前認証が及びます。メーカーが SMTA2 に準拠していれば、事前認証も含まれます。複数国に輸出している企業もありますし、国内生産だけやっていた企業もあります。パンデミック時にこういった体制にご協力いただくのは大変なことだと思います。

事前認証については、プロセスまで非常に細かく解説がありましたが、ここで申し上げたいのは、例えば日本のワクチンが当局から品質安全性・有効性に関して承認を取り、他国に寄付されるためには、独立したアドバイスが必要になるということです。事前認証はこれに相当します。候補ワクチンは、ターゲットポピュレーションに適切であり、予防接種プログラムのニーズに合っている必要があります。プレフィルドシリンジではなく、複数回投与のバイアルが欲しいということです。保管と配布を考えると、複数回投与のものが便利です。それから各国当局の関与が必要です。日本は輸出国ですから日本政府の関与が必要になります。

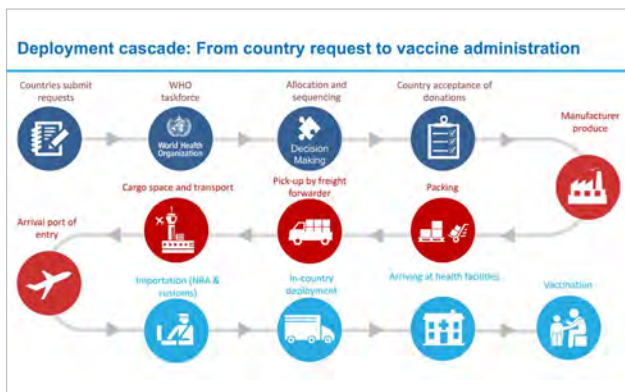
前回のパンデミックでは、H1N1 ワクチン9種類は事

前認証を取得しています。今は季節性インフルエンザのワクチン 13 種が事前認証を取得しています。

少し話を戻しますが、事前認証に時間がかかるという話ですが、ワクチンの場合についてお話しします。パンデミックワクチンは事前認証を取得しておく必要があります。ワクチンとして WHO が扱うためには事前認証が必要です。

事前認証は、会社ではなく、製品を対象にしています。例えば季節性インフルエンザワクチンの事前認証を取って、パンデミック時にパンデミックワクチンを生産することになったという場合、パンデミックワクチンは新製品なので、別製品として事前認証が新たに必要になります。季節性インフルエンザワクチンの事前認証を取っていたから、パンデミックワクチンをすぐ WHO に寄付できるかというと、できません。パンデミックワクチンは、ウイルス株が分からないので、事前認証ができないのです。

それでどうするかというと、モック・パンデミック・ワクチン（試作）の事前認証を取得することになります。パンデミックワクチンの事前認証は必要ですが、既存ワクチンの事前認証が取れている方がはるかに時間的には早いと思います。ただもう一度申し上げますが、パンデミック流行時に PQ を一から始めるような時間はありません。事前認証を一から始めて WHO ワクチンとして承認を受けるとするのは、非常に時間がかかるということです。



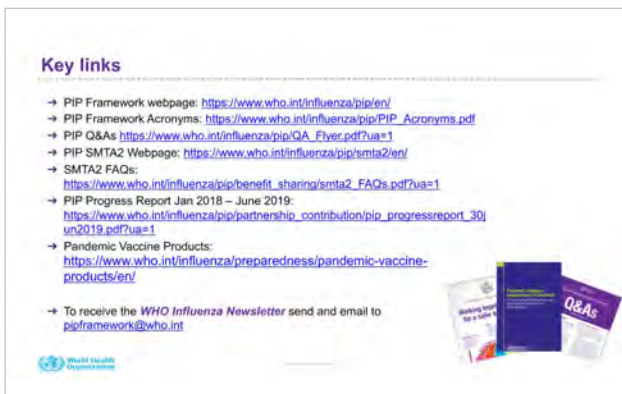
それでは次に私のほうから、最後のパートになります

けれども、こちらを見ていただきましょう。ステップがたくさんあるんです、パンデミックのときにワクチンを使えるようになるために。

まず国から WHO へ申請します。WHO はそれを受け取り承認します。ワクチン対策の中でこの調達・供給過程の中ほどに位置します。その後ワクチンの要請があったことを WHO からワクチン製造企業に連絡し企業から申請した国に WHO の協力の下でワクチンを申請した国に送ります。これらの調達・供給過程でたくさんの段階があります。そのため WHO は最初にワクチン製造企業と会議を開催します。その会議を通じて必要な準備を行いワクチン調達・供給の協力を可能にします。


10月にジュネーブで会議がありました。IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations：国際製薬団体連合会) の代表も来てい


ました。その中で、例えばどういう領域について、皆さんの注意喚起を促すべきかという話がありました。ミーティングの中で WHO がフォローアップをすべきだと言われたことを、このスライドに書いております。



Key links

- PIP Framework webpage: <https://www.who.int/influenza/PIP/en/>
- PIP Framework Acronyms: https://www.who.int/influenza/PIP/PIP_Acronyms.pdf
- PIP Q&As https://www.who.int/influenza/PIP/QA_Flyer.pdf?ua=1
- PIP SMTA2 Webpage: <https://www.who.int/influenza/PIP/smta2/en/>
- SMTA2 FAQs: https://www.who.int/influenza/PIP/benefit_sharing/smta2_FAQs.pdf?ua=1
- PIP Progress Report Jan 2018 – June 2019: https://www.who.int/influenza/PIP/partnership_contribution/PIP_progressreport_30jun2019.pdf?ua=1
- Pandemic Vaccine Products: <https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic-vaccine-products/en/>
- To receive the *WHO Influenza Newsletter* send and email to PIPframework@who.int





このプレゼンのコピーは皆さん手元に持っていらっしゃいますか。持ってない方は、PIP フレームワークのリンクがこのページにありますのでご覧になってみてください。以上です。

司会 それでは質疑応答を始めたいと思います。ご質問がありましたら挙手をお願いします。

質問者 1 新型コロナウイルスについてお話がありましたが、発熱、長い咳、倦怠感、間質性肺炎という症状ということで、私たちはマイコプラズマ感染症の診断とワクチンの開発を考えているのですが、臨床的には区別がつかえません。アメリカのCDCも年間200万人がマイコプラズマ肺炎など色々な病気になると言っていて、やはり1万人の中には200～300人にそういう人がいておかしくないのです。

今、PCR法をよく使いますが、PCRだと陽性と出ない人がかなり出ます。パンデミックにおける感染制御には、非常に問題があると思っています。そうすると、今日言われた、インフルエンザで確立されているようなグローバルなサーベイランスシステムに、一緒に加えたような新しい仕組み、あるいはマイコプラズマのワクチンなどが必要だと考えるのですが、いかがでしょうか。大手の製薬会社と組んで実用化するなど、今回のお話でWHOを中心に色々なメンバーを繋いで、新しいものを作っていくことを勉強させていただいています。

このようなお話を相談する窓口、つまり、今は優先順位が上位ではないのですが、マイコプラズマ感染症が非常にグローバルな感染症ということで重要であるということをお話しできる場所はないでしょうか。

また、日本の製薬会社と組む、あるいはCRO（Contract Research Organization：医薬品開発業務受託機関）など合成していただくところと組むなど、小さな製薬企業がどのように相談して進めていけば良いか、アドバイスいただけますでしょうか。

コンティッチ 私からまずお話しさせていただき、その後はカルメン（ロドリゲス）先生からお話したいと思っています。呼吸器疾患ということで良いでしょうか。

質問者 1 そうです。マイコプラズマ呼吸器です。空気感染します。

コンティッチ 事業の観点から考えると、WHOはそういった仕事はしていません。しかしながら、グローバルのインフルエンザの職員の中にはそういうことをしている人もいますので、名刺をいただいて担当者につなぐこと

はできます。その他の呼吸器疾患に対応している職員もいます。グローバルのインフルエンザプログラムの担当者にコンタクトを取っていただくと、役に立ちそうだと思いますがいかがでしょうか。

質問者 1 そうですね。連絡先や、どこで話をしたらいいのかが分かるかと参考になると思います。マイコプラズマに対する理解を深めることも重要であると思っています。そして、感染症の中でも優先順位の高いものにしていただくことに関しても、ディスカッションが必要になると思います。また、その他の組織などとの連携も必要になってくると思うので、役に立ちます。ありがとうございます。

ロドリゲス 私からもお話ししたいことがあります。WHOには、こういったタイプのことをサポートするインフラはまだありません。しかしながら、WHOの外部には、さまざまなステークホルダーがいます。そして、私たちと協力しています。例えば感染症のマネジメントなどは、それに該当すると思います。私のプレゼンでも、必要があればまた触れていきたいと思っています。ありがとうございます。

質問者 2 エピデミック、もしくはパンデミックの時に、ハラル諸国に関して対応できるような何らかの計画は持っていらっしゃいますか。

コンティッチ ワクチンに関しては、ハラル国かどうかという区別はしていなかったと記憶しております。その他のタイプの製品で、WHOが供給で考えるのは、フェイスマスク、グローブ、PPE、個人防具、診断テストなどです。しかし、今までハラル国とそうでない国という区別があったという認識はありませんでした、もし何か特別な需要があるのでしたら、教えていただければと思います。

質問者 2 なぜかといいますと、ハラル国では、医薬品で豚成分がダメなのです。ワクチンで、豚成分が含まれているものはまだあります。新型コロナウイルスや、インフルエンザとの場合はいかがでしょうか。インフルエンザの場合は、メーカーのプラットフォームということで、ジェネリックではどうなっているのでしょうか。

コンティッチ 一般的には、ワクチンに豚由来のものがあるかに関しては、相当な協議がなされています。ただ、これはワクチンタイプによりけりだと思います。かつプラットフォームで何がベストの材料かを事前に決めておくことができません。個別のケースで考えなくてはなりません。これは複雑なのですが、ハラルに関しても長期にわたり、私たちも検討してきました。

質問者 2 フィリピンですね。

コンティッチ はい、フィリピンです。

司会 恐らく同業他社の方がいらっしゃる場で、日本語でなかなか質問しづらいところがあると思います。

質問者 3 プレゼンテーションの中で、日本のメーカー 5 社が 8% の寄付を契約しているとおっしゃいましたが。1 つ目の質問ですが、今後は、WHO による需要が増加すると思うのですが、4 億 2,000 万ドースが契約量になっているのでしょうか。準備を含めたトータルだと思うのです。その 4 億 2,000 万ドルの 8% をどう考えられますか。日本の分、アメリカ、イギリス、フランスなどの分というのは、いろいろあると思うのですが、他の国のパーセンテージはどうなっていますか。アメリカ、イギリスなどは、どのような配分になっているのでしょうか。また、準備ワクチンの状況ですが、この需要は今後伸びるのでしょうか。それとも同じ量で見積もっていらっしゃるのでしょうか。

それから、私からのコメントなのですが、例えば私がインフルエンザ・ワクチンの最大のメーカーの社長だったとして、日本は特別な保険制度があります。しかし、ワクチンは自己負担です。ですので、メーカーは価格決定が、それに対応する形になるのです。もし私が最大のメーカーの社長だったとして、例えばインフルエンザワクチンを定価で WHO に供給する場合、国内ではどうなのだろうと考えます。批判を受けるのではないかと思います。WHO の価格は安いのに、我々は自己負担で高いワクチンを作らなければいけないのかと、社長として批判を受けるのではないかと思います。そうだとすると、少し躊躇するのではないだろうかと思います。すなわち定価の供給がためられるのではないかと会社として思います。確かに予防に貢献するというのは偉大な目的ではありますが、会社としての事業を考えると、そういう問題が出てくるのではないかと心配するのはないでしょうか。このようなことは、問題として解決できるのでしょうか。

コンティッチ ご質問ありがとうございました。最初の質問については、回答はイエスです。すべてのインフルエンザ・ワクチン・メーカーは、同じことを合意してもらいます。大手 GSK (グラクソ・スミスクライン)、サノフィと契約をしました。ノバルティスも署名しましたが、撤退になりました。もしこういったことが起こるのであれば、ワクチンアクセスを確保するという事です。総生産量の 10% です。サノフィが最大のインフルエンザ・ワクチン・メーカーなので、サノフィの 10% 以上が寄付対象となります。

実際は、「WHO の加盟国が PIP フレームワークを作って欲しい」という特に強い要望がインドネシアからありました。なぜかと言いますと、低所得国に関してはウイルスの共有はできるのですが、メーカー国でないといわゆる利益がないからということです。このネットワークに入っている私たちにも利益が欲しいということで要求があったわけです。

雑駁に言いますが、10% ぐらいの寄付ということで日本企業は 8% です。2% は有償で定価ということになっています。サノフィや GSK がワクチンを定価で供給する部分もありますが、アメリカでの売価とは違います。アメリカ、フランス、ドイツ、イギリスでの市場価格とは違います。WHO はお金がありませんので、私たちの予算の大部分は、ワクチンの配布に充てています。コールドチェーンなど、輸送には相当なお金がかかります。だから WHO はその負担で手いっぱいということです。製品の値段については、かなり難しいということで、提供をお願いしています。ただし、これはパンデミックの時だけです。季節性のウイルスに関しては別です。パンデミックの時のワクチンだけ、この特別合意をしているということです。WHO の資源を考慮した上でのことです。コールドチェーン、搬送・輸送費は、とても高くつくプロセスなのです。

他社についてのご質問には、これでお答えしたいと思います。だからこそワクチンの供給において、手頃な価格をお願いしています。ただ、一般的にワクチンの WHO への供給は、公平性・平等性に基づいています。企業とウイルスを共有する代わりに、GISRS のラボが通期にわたってインフルエンザサーベイランスを行うために企業に拠出してもらおうということです。WHO は、もちろん組織としてワクチンをグローバルに供給するという位置付けになっているので、WHO が低所得国に対してもワクチンへのアクセスを確保するという役割を担っているわけです。企業がインドネシアや他の国に寄付する代わりに、直接それを行うと非常に複雑になってしまいます。

WHOが主要な組織として、ワクチンを受け入れて、それを平等な形で配布するというを行っています。その方が、複雑性が減るわけです。その他、いただいたコメントについては、今日だけではなくて昨日のプレゼンにも話があったと思います。

質問者4 ワクチンだけではなく、その医薬品に関して、主要な、重要なドキュメントがあります。中には、特別にページが多いものもあります。また、英語、フランス語、中国語があつて、日本語がありません。大手の会社は、特別な何か部署・部門があつて翻訳できるかもしれません。しかし、小規模なベンチャーは、日本語のドキュメントがないと非常に困ります。日本語できちんと理解できないのは困ることが多いです。より便利なウェブサイトなど、政府を通して何かできないでしょうか。日本語訳にできるようなサービスがないと、小規模なベンチャーは、WHOの取り組みに対応するには、重要な資料100ページが全て英語だと難しいと思います。そういう情報へのアクセスが難しいので、ぜひこれは厚労省の方をお願いしたいと思います。

コンティッチ 2つの点にコメントをいただきました。1つ目は言語ですが、WHOには6カ国語公用語があります。おっしゃった通りです。公用語は英語・フランス語・スペイン語・ロシア語・アラビア語、中国語の6カ国語です。残念ながら日本語は公用語ではないのです。言語の選択は、少なくともより多くの人口をカバーできるようにしています。

2つ目のドキュメントの量ですが、確かに認識しています。非常に長い、しかもテクニカルなドキュメントを別の外国語で読まなければいけないことは難しいと思います。日本のインフルエンザワクチンのメーカーに対しては、WHOは現在、NIID（国立感染症研究所）と協力しており、実際に日本語訳を日本のメーカーのために作ることを進めています。全てのドキュメントが外国語では難しいということは認識しています。

事前認証の申請においても申請書類は英語です。言葉の壁があることは認識しています。翻訳する必要など、WHOとしても認識しており、それに関しては、感染症研究所と協働して、できる限り日本語訳を提供したいと思っています。また、日本語を話せる人とメーカーが協力することも考えています。

司会 この場でご質問できないことがあれば、講師の方に個別にお聞きくださればと思います。他にご質問はあ

りませんか。ないようでしたら、質疑応答を終了します。

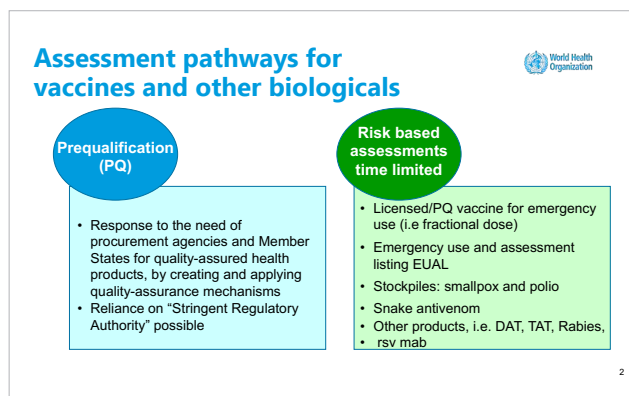
15. パンデミックワクチンのアクセスへ向けた WHO の取組み

WHO Activities to Facilitate Access of Pandemic Vaccines

WHO ワクチン評価部門 グループリーダー
カルメン・ロドリゲス Carmen RODRIGUEZ



ロドリゲス PIP フレームワークに続いて、PIP フレームワークだけではなく、私たちが持っている他のシステムに関してお話ししたいと思います。



ワクチンの評価には2つの道があります。1つは事前認証です。加盟国、あるいは調達機関による品質保証済みの衛生品を買いたいというニーズを満たします。特にこういった品目は、当局の監視が必要になります。事前認証において重要な標準的なプロセスです。

もう1つは、リスクベースの評価です。期間を限定して行います。リスクベースの評価の主要な目的は、追加データを生成するメーカーの事前認証取得を助けるという意味があります。リスクベース評価の事例ですが、少し前にコレラが発生した時には、アウトブレイクに対応するワクチンがありませんでした。WHOの地域拠点が複数関与して審査を行うことになりました。そして医薬

品の準備や、WHOのプログラムを用いて状況のレビューをしました。例えば、部分投与を使ってアウトブレイクの制圧が可能かどうか考えました。このようなリスクベースの評価をこの公衆衛生の緊急時には行っています。

また、リスクベースの評価には、EUAL (Emergency Use and Assessment Listing: 緊急時の使用と評価) のリストというものもあります。例えば2014年にエボラ出血熱がサハラ以南のアフリカで流行しました。そして書類ベースの評価を行いました。考慮すべき重要なポイントは何かを考えながらリスクベースの評価を行い、開発につなげました。内部だけではなく、外部に対しても公表しています。2020年の現在、新型コロナウイルスの危機に直面しています。ワクチンもなければ治療薬もありません。しかしながら、たくさんのステークホルダーが協力して、何らかのものを活用、開発し治療に役立てようとしています。ワクチン投与による予防も視野に入れています。このEUALが間もなく使われる時が来るでしょう。

この手続きは、エボラワクチンでも行いました。事前認証も行っています。ある品目を公衆衛生の緊急事態に使用して対応することは許容可能です。備えをすることで、事前認証だけではなく、あるいは国の薬事規制だけではなく、配布することが各国に求められています。こういった品目の効能をきちんとモニタリングする能力を備えることが求められています。これらのことを目的にしています。

また備蓄も行います。例えば、天然痘があります。天然痘を備蓄して訓練を行っています。同時に、状況のレビューをしています。つまり、WHOに備蓄しているワクチンの状況をきちんと確認しています。ポリオも備蓄しています。WHOは、2014年にポリオに関しても対応しています。ポリオのワクチンを備蓄し、大きなアウトブレイクに備えています。また、その他の品目に対応するためのプロセスもあります。つまりEUALに準拠し、インフルエンザなどが発生した時には、迅速なプロセスで対応が取れるように体制を整えています。

WHO Regulatory work to prepare for Public Health Emergencies



- Support for WHO's R & D Blueprint
- Technical guidelines and standards
- Regulatory Systems Strengthening (mapping of provisions and competences, table top exercise, support for guidelines and SOPs)

3

WHO Regulatory work to prepare for Public Health Emergencies



- Regulatory platforms to facilitate registration of drugs/vaccines through joint reviews
- Emergency Use (Assessment) and Listing (EUL)
- Safety monitoring
- Communication and coordination

4

WHOが行う規制関連の作業です。優先度の高い疾患を決めています。複数のステークホルダーに関与してもらい、公衆衛生上の非常事態に備えるプログラムを用意しています。既にこういった優先度の高い疾患を同定しています。間もなく新型コロナウイルスも付け加えることになるでしょう。それがWHOのR & Dブループリントです。

また、テクニカル・ガイドライン・スタンダードというものも用意しています。公衆衛生上の非常事態の時に、参考になる標準ガイドラインです。ワクチンだけでなく、治療薬なども含まれています。また、規制プラットフォームを用意し、医薬品やワクチンなど、合同審査を通じて登録を促すことも行っています。

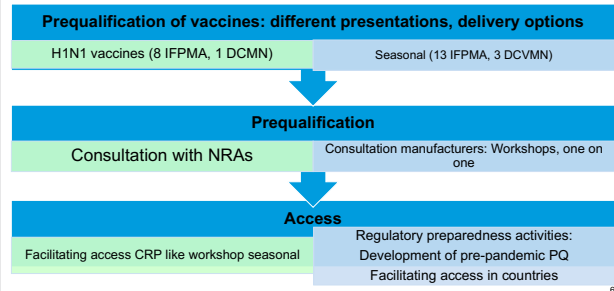
また、EUL (Emergency Use (Assessment) and Listing)があります。先ほどお話した安全性のモニタリングも非常に重要性が高いです。外に出すものは、すべてきちんとメッセージをクリアにする必要があります。そして、きちんと調整をすることが必要です。公衆衛生上の緊急事態では、コミュニケーションとコーディネーションが重要になります。

Pandemic flu vaccines



5

Pandemic flu vaccines: what we have done?



6

パンデミック・インフルエンザ・ワクチンの事例です。まず、ワクチンの事前認証です。2009年H1N1のワクチンということで迅速プロセスに乗せました。また、各国当局に対してのリライアンスも活用しました。標準的なプロセスに基づく事前認証も行いました。各国当局に対してコンサルテーションも行いました。同時に、メーカーにもコンサルテーションを提供しました。ワークショップも行いました。季節性インフルエンザに関しても、すでに数年間、このようなコンサルテーションを行っています。

日本では複数のメーカーが既にサインしています。3～4年くらい前だと思いますが、日本のメーカーから標準的な事前認証の期待値に興味があるということで会合を持ったことがあります。オンラインの場合もありました。プレパンデミックワクチンに関しても、コンサルテーションをしたことがありました。

プレパンデミックワクチンとして、ウイルスカバーは違うかもしれませんが、同じプラットフォームが使えるかもしれません。そして評価を行います。既にこういった事前認証をしておく、プロセス自体が短時間で進むこととなります。同時に、CRP (Collaborative Registration Procedure: 共同登録手続き) に対するアクセスを促す必要があります。CRPへのアクセスについては、季節性インフルエンザのワークショップも行っています。これをプレパンデミックのワクチンに対しても拡大していくことが必要になります。こういったことを行ってきました。

Pandemic flu vaccines



- 1) Evaluate products profile to define assessment Prequalification pathway
- 2) Consultation with regulatory authorities (i.e. USFDA and EMA experts) regarding evaluation and regulatory experience with the development of pre-pandemic vaccine candidates. Discuss a framework for a streamlined process
- 3) Conduct consultations with developers of pre-pandemic vaccines to estimate timelines for future submissions and initiate contact for pre-submission meetings

7

パンデミックのワクチンに関する取り組みですが、まず製品のプロファイルを評価して事前認証の評価のパスウエーを確定します。また、FDA や日本の規制当局などのコンサルテーションによる評価、プレパンデミックのワクチン候補の開発に関する経験に関する規制の理解、より合理化されたプロセスの枠組みを議論します。また、プレパンデミックワクチンの開発メーカーにコンサルテーションを行って、将来的な提出のスケジュールを推定します。

Preparing for success – what we need to know



- Prioritization based on public health needs – prepare in advance
- Where is the vaccine to be manufactured?
- What is the status of the NRA in that country?
- Are programmatic suitability and PQ conditions met?
- What are the expected timelines for CT, regulatory submission?
- Can we facilitate review of trials through networks i.e. AVAREF?
- Do we need to develop WHO (ECBS) guidelines/ recommendations?

8

今、始める必要がある事柄です。パンデミックの状況待つのではなく、今始める必要があります。成功するために何を必要とするかと言うと、まず優先順位付けです。公衆衛生のニーズに基づいた優先順位をつけます。やはり事前に準備をすることが重要です。また、どこでワクチンが作られるのかを理解します。その国の当局の状況、現場はどういう状態かを理解します。また、予防接種プログラムへの適合性はどうか、事前認証の条件は満たされているか、CT (Clinical Test : 臨床試験)、規制当局への提出スケジュールはどうか、既成ネットワークを通じて、試験の審査を促進することはできるか、WHO のガイドラインや推奨事項を作成する必要があるかなどを確認して準備します。書面のガイダンスを策定することになると、やはり少し時間がかかりますので、このようなことをする必要があります。何かが起こって

からでは遅いのです。パンデミックで死亡者が出てからでは遅いということです。そこから実施しても時間がかかり過ぎます。だからこそすべての要素から評価を今始める必要があります。

Regulatory preparedness: What?



Mapping regulatory requirements: Emergency situation

What do countries need?	What can be waived/adapted?	What regulatory approval? Authorization for use? Import requirements?
-------------------------	-----------------------------	---

9

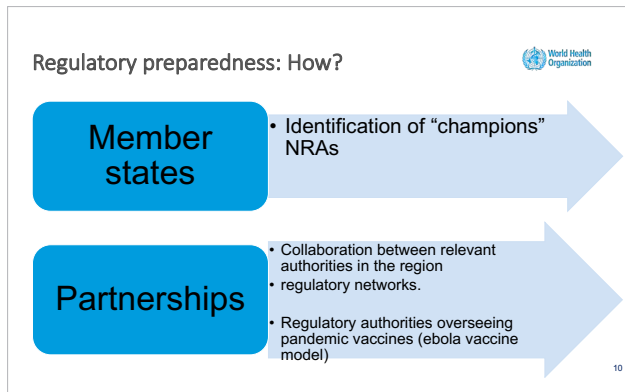
国と合意する必要もあります。今は科学的な取り組みという話をしましたが、追加の取り組みとして、契約の締結が先ほどの PIP フレームワークの話もありました。エボラでもありましたが、その製品をニーズのある国に配布するために、特定のメーカーと合意する必要があります。また、合意して標準ライセンスのプロセスに準じる、もしくは標準の事前認証を取得することも必要かもしれません。そして、国とも協力して、インフラの整備が必要になるでしょう。ワクチンの効能のモニタリングのためのインフラも必要になります。新規の経口ワクチンに関して、ワクチンが配布される国で取り組みを始めなければいけません。予防接種のマネジメントをきちんと整備する必要があります。これをすべ記録して、配布する前に実施することが重要になります。備えです。

具体的には何が必要かということですが、緊急事態で何が必要か、何を放棄するか、何を提供するかを考えます。もちろん言語の問題もあります。これも事前に話しておかなければいけません。非常に難しいとしても、重要なのは、準備段階でラベリングの内容に関してきちんと合意して、きちんと翻訳されることです。メーカーは、より明確に翻訳されたラベリングを行わなければいけません。

法的な要素からも議論する必要があると思いますが、この合意というのは、メーカーとの合意だけではなく、国との合意も必要になるということです。エボラでもそういうことをしました。

規制の承認ですが、ワクチンの使用のための規制なのか、もしくは輸入の要件なのかという点も重要です。各国において、どういう条件があるのかを特定しなければいけません。輸入するための要件があるかもしれません。エ

ボラもそうでしたが、例えば米国政府が輸出の承認を出し、米国からアフリカに輸出する時、全て同じプロトコルを使った場合の輸出制限はどうなるかを事前にきちんと確認しておく必要があります。緊急事態に備えるためです。



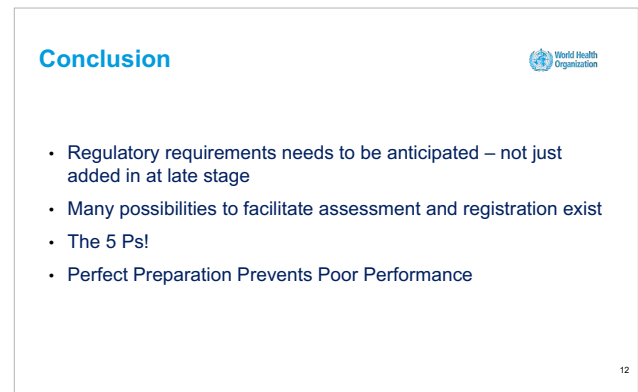
どのように迅速に進めることができるかにおいては、まず加盟国としてチャンピオンを特定し、チャンピオンの規制当局を特定します。それによってプロセスをスムーズに進めて、各国での評価を促進します。そのためにはやはりパートナーシップが必要になります。パートナーシップのアプローチは、各国当局間のコラボレーションが必要になります。同一地域の既成ネットワークを活用する、あるいは規制当局がパンデミックのワクチンを監督しているなどが考えられます。例えばエボラワクチンのモデルを使って、パートナーシップで取り組むということです。パンデミック・インフルエンザの場合も同じようなネットワークを作ります。



最も重要なのは、誰がワクチンの効能のモニタリングを行うかということです。通常ワクチンを使った場合に、情報が非常に限られます。臨床的に安全に実施する上で、対象のポピュレーションが限られている。最終的なゴールとして、メーカーの事前認証取得がより迅速にできるようにします。

モニタリングをする中で、臨床の観点だけではなく、

予防接種プログラムの観点から見なければいけません。マイナス 20℃～マイナス 80℃で保管しなければいけない製品がある場合に、そのコールドチェーンに誰がきちんと責任を持つのかという問題もあります。ワクチン投与を行う場合の具体的な方法においては、接種後のモニタリングが、臨床的なものだけではなく、プログラムの観点からも非常に重要になります。安全性、すなわち品質と効能を確保するためです。国の当局で、推奨される保有数がきちんと緊急対応として順守されているかどうか非常に重要な点です。



まとめです。規制要件は、きちんと予測する必要があるということです。後からの追加するのではなく、予測する必要があります。また、評価や登録を促進するには、いろいろな可能性があります。5つのPと呼んでいます。「perfect preparation prevents poor performance」です。その意味は、「きちんと準備を、対策をすることによって、悪いパフォーマンスを予防することができる」ということです。

以上です。どういう活動がWHOで取り組まれているか、概要をご説明しました。

Back-up slides



13

Non clinical



- Where no adjuvant
- Where known combination of adjuvant and antigen
 - ⇒ only limited data needed
- Where new adjuvant
 - ⇒ full non-clinical module
- Vax relies essentially on NRA for review and assessment of non-clinical data

17

Different types of vaccines



- Pandemic vaccine** or 'final' pandemic vaccine: the one actually used in a pandemic
- Prototype vaccine** or pandemic preparedness vaccine: an 'archetypal' pandemic influenza vaccine, developed and licensed before a pandemic, using a model virus strain.
 - Provision for evaluation in the pre-pandemic period that allows NRA to conduct a substantial evaluation in advance, reducing the time for review of a strain change supplement when the pandemic is declared.
 - The model strain may be a strain of bird flu virus (for example A/H5N1) that could potentially cause a pandemic
- Pre-pandemic vaccine** or zoonotic influenza vaccine: a licensed vaccine that is produced and stockpiled in anticipation of a pandemic. The strain used in a pre-pandemic vaccine is a strain that, with a certain likelihood, could be the agent of a putative next pandemic, such as zoonotic influenza strains (e.g. bird flu strain).
- Seasonal vaccines**: trivalent, quadrivalent
- Upon outbreak of pandemic, prototype, pre-pandemic and seasonal vaccines may become pandemic vaccines.

14

Clinical



Seasonal vaccine requirements apply to prototype and pre-pandemic vaccines

- Immunogenicity studies
- Where adjuvanted, definition of antigen concentration
- Safety
- Lot to lot consistency (unless evidenced by quality data)
- ~~Co-~~ ~~stration~~
- Different age groups
- Ideally, a single dose suffice to elicit protective immunity

18

Quality / CMC – Description and Composition of the vaccine



- Mass vaccination campaign ⇒ vial multidose vial (MDV) presentation
- May require inclusion of a preservative agent (e.g. thiomersal)
- Most of seasonal vaccines are not adjuvanted
- A substantial number of prototype and pre-pandemic vaccines are adjuvanted
 - better immune response
 - elicitation of a broader cross-reactivity
 - antigen sparing

15

Programmatic Suitability



- MDV ready-to-use presentations must include a anti-microbial
 - test for efficacy of antimicrobial preservation
- VVM
 - Can be implemented for prototype vaccine
 - May be challenging for pre-pandemic vaccines intended for stockpiling
 - VVM2, VVM7, VVM11, VVM14, VVM30, VVM250 (days at 37°C)
 - VVM250: time to end point at +25°C ≥ 900 days.

19

Quality / CMC – Stability



- Both seasonal and prototype vaccines may have a limited shelf-life (e.g. 12 months)
- Pre-pandemic vaccines are intended for stockpiling ⇒ a longer shelf-life is required

16

Labeling/Package insert (PI)



The following points should be considered:

- Language for labelling / PI: English
- Inclusion of a link (e.g. QR code) towards translated documentation
- Implementation of a harmonised core PI
- Identification of pandemic vaccine on the packaging: avoid ambiguity with seasonal
- No expiry date on the label of pre-pandemic vaccines intended for stockpiling
 - each shipment should be accompanied by a certificate of the authority providing the expiry date as established from the approved shelf life at that time...
 - ...allowing extension of the shelf-life as additional stability data become available.

20

Batch release



Continued compliance with specifications is achieved through lot release and testing by the NRA/NCL (National Control Laboratory)

- Specific abridged batch release procedure for pandemic vaccine

21

PQ application and procedure



- Vaccine Prequalification Dossier (CTD format) should be used
- Fast track procedure for variation (change of strain of prototype)

EU NRA

- Derogation from sunset clause

22

PQ application and procedure



New vaccine developed once an influenza pandemic is declared

- Fast track-procedure: provisions are provided in section 5 of the 'Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies' (TRS978, annex 6) for this option
- Consider a staged/rolling submission – submit data as they become available
- Close interaction/collaboration between NRA and WHO PQT

23

Biosafety considerations



- Reverse genetics methodology gives rise to GMO strains
 - additional regulatory requirements
- Pre-pandemic and pandemic strains may be highly pathogenic
- Guidelines for the safe development and production of vaccines to human pandemic influenza viruses and influenza viruses with pandemic potential (TRS1016, Annex 3)

24

15. | 質疑応答及びディスカッション

司会（橋本） それでは、ご質問のある方は挙手をお願いします。

質問者 1 WHOの事前認証に私どものワクチンを登録していただき、延べ50～60カ国くらいで配布していただき、今でも30カ国くらいで配布していただいています。以前、医薬品を輸出する仕事をしていて感じていたことは、各国での登録管理が非常に大変であるということでした。とても小規模の会社ではまかない切れません。今は、WHOが調整して非常によく出来たシステムになっていると実感しています。

最近、中東や、東南アジアの国の規制当局（NRA）から、それぞれの国で登録してほしいという希望がやはり増えてきています。これはお願いなのですが、WHOとして「これはすでに事前認証されている」ということを各国当局に働きかける機会を持っていただけないでしょうか。そのような機会がすでにあるのでしょうか。どのような状況か教えていただければと思います。

ロドリゲス はい、分かりました。私たちにも課題があることは分かっています。本当に簡単なことではありません。WHOの活動は、各国当局の薬事に関する能力を高めることも含まれます。各国当局の規制のキャパシティを高めるという二次的な効果があります。こうした国々と、WHOが元々求めていることは一致していますが、特にワクチンは、いわゆるコアとなる規制の順守をお願いしています。

例えば、御社は多くの国に供給していると思いますが、一番に日本の当局のワクチン品目を監督する上での基準があると思います。そして事前認証が行われ、さまざまな国に供給していると思います。ユニセフにも提供しているのは、おそらく契約があるからだと思います。この契約に基づいて、ロットリリーステストなどの実施が求められ、同時に、各国はWHOの規制に順守した登録であることが求められています。私たちもそれを促していくように協力しています。

もちろん各国での試験がありますので、登録に関しては各国の意思決定が大きな意味を持ちます。ですので、私たちもこれは課題だと認識しています。各国に薬事能力を高めてもらいつつ、WHOは簡易手続きも用意しています。私たちの規制に基づく場合には使います。情報が各国に提供されますので、自信を持ってそれぞれの

品目の登録を決定することができます。そして、長年にわたって製品を提供している国の場合は、マーケティングの情報も持っていますので、そういった情報を提供してもらったこともあります。おっしゃっているような状況を私たちも避けたいと思っています。

質問者 1 ありがとうございます。

ロドリゲス それに追加して、何か要件があった場合に、それを放棄するというその国側の意識にも関係します。どういう製品の種類について話をしているかにもよります。例えば予防接種プログラムにおいて緊急用であれば、政府がきちんと対策を取らなければいけません。そのアウトブレイクを止めるためのその国のやる気や意図が重要になるわけです。その中で要件をどのように扱うかということです。それも製品の種類によると思いますが、やはり準備が必要な点だと思います。それでもおっしゃることは理解できますし、認識しています。

質問者 1 ありがとうございます。

司会 他にご質問はありませんでしょうか。それでは私から1つ、コメントさせていただきます。先ほどのプレゼンで、WHOが何を基準に製品を事前認証とその審査のカテゴリーに入れるかというお話にありましたが、公衆衛生への優先度とインパクトをかなり重視しているのだと思います。そこに該当しないと、なかなかその製品が事前認証の枠組みに入ってくれないと思います。WHOが公衆衛生へのインパクトを何で見るかというと、システムティックレビューなどで見られます。だから英語の論文でしっかり載せていないと、製品を事前認証のために見るとするのは難しいのではないかと思います。そのあたりを進めていく方が良いのではないかと思います。

以上で、質疑応答を終わります。

16.

低中所得国における診断機器の 開発・展開に関するワークショップ

Workshop on Development and Promoting of Diagnostics Devices in Low and Middle-Income Countries

ハルテレス・アソシエーツ 創設者/パートナー

ミッキー・ユーディー Mickey URDEA

ユーディー 双方向でやっていきたいと思っています。ご質問がある方、先ほど質問する機会がなかった方、よろしければ、きちんとお答えしたいと思っています。

資料をお見せします。ご質問がある場合には、ぜひ割って入ってください。最後まで待つていただく必要はございません。3つのトピックスを、今日は網羅したいと思っています。他のものについても、喜んでお答えしたいと思っています。

Diagnostics Company Growth Phases.

Phase 0	Design Phase — Concept	Clearly defined intended Use for actionable intervention decision and has market size large enough to support investment	Performance (Sens /Spec/ Repr) specifications fill an unmet need	Customer needs are understood (Voice of the Customer)
Phase 1	Feasibility and Planning	Experienced leadership/employee team capable of addressing business/tech challenges	All inventions have been completed to achieve final product/scale/COGS targets	Menu strength (one product vs. multiple). Company has back-up plan in event of failure
Phase 2	Design and Development	Disciplined development processes (Design Control, Quality System)	Supply chain process, COGS targets, capital needs. Product designed for manufacturability	Robust IP, freedom to operate
Phase 3	Validation and Launch Readiness	Established manufacturing and design control processes	Clinical studies supporting regulatory approval AND commercial/reimbursement strategy	Market entry strategy in place, specific initial customers identified
Phase 4	Commercialization	Complete plans for commercial positioning and targeted launch	Reimbursement and/or payment strategy with clear objectives, budget and timelines. Partners identified	Operations robust and stable enough to transfer to sustaining operations. Have sufficient cash planed to profitability or liquidation



© 2018 Halteres Associates LLC

Page 7

トピックスの1つ目は、この5つのフェーズについて、追加のコメントをしたいと思っています。開発のアプローチです。現在どこにいるのか、そして、どういった問題が出てくるのかについて触れます。2つ目は、いわゆるヘルスエコノミクスモデルを作り、診断機器などに対しての規格を決めるということがあります。3つ目は、一般的なトレンドです。例えば、臨床検査医学、即時検査技術、関心を集めているテクノロジーとその理由、具体的な疾患の医療機器についてお話しします。

それでは、製品開発について最初にお話ししたいという方は、よろしければ挙手してください。あまり人気がないのですね。分かりました。では、ヘルスエコノミクスを最初にやった方が良いという方はいらっしゃいますか。3つ目のトレンドについていかがですか。3つ目のトピックスが一番多いですね。

■ 製品トレンドについて

それでは、一番希望者が多い、トレンドについてお話ししていきましょう。ここ2、3年の経験を基にお話ししたいと思います。これまでさまざまな機関と仕事をしました。例えば、ビル&メリンダ・ゲイツ財団、グラント・チャ

レンジ・カナダ、ファインド、シフ、ユニットエイド、また、個々の企業とも、いろいろな仕事をしました。そういった経験に基づいての話になります。機密情報は除外し、トレンドにフォーカスをしてお話ししたいと思います。

即時検査機器に関しては、いわゆる側方流動アッセイのトレンドが強いです。例えば、小さなデバイスで、ストリップを使って、抗原、あるいは抗体などを活用したものになります。世界で一番売れている診断機器は、マラリアの側方流動アッセイです。年間 60 万件のテストが行われています。しかしながら、かなり値段が高いため、その分、魅力度が減っているということもあります。HIV のものもかなりボリュームがあります。19 万から 20 万くらい、毎年利用があるということです。これは自己検査になります。HIV のセルフテスト機器が最も進んでいます。

多くの人たちは、自分の病状を知りません。WHO の 90-90-90 という目標がありますが、多くの人たちは自分の病状を知らないのです。理由は、クリニックに検査のために行きたくない、あるいは行くことができないということです。仕事があるから行けない、時間がないから行けないということがあります。多くの組織は、HIV の自己検査のもので性能が良いものがあれば問題が解決できると考えています。

過去数年間、研究が行われていまして、HIV のセルフテスト機器を、事前認証を使って広めようとしています。確か 7 つのグループが提出していると思います。

実際にどのような検査を行い、どのように検査機器を使うのかについて、これまでたくさんの活動が行われています。都市の真ん中にスタンドアップ・クリニックを作って HIV のセルフテスト機器を持ちこみ、そこでできるということを周知徹底します。人々がやってきて自己検査をし、測定します。これはかなり幅広く受け入れられています。こういうやり方をすれば、来られないという問題は解決できます。

また、トラックのスタンドを活用するものもあります。例えば、鉱山など、たくさんの従業員がいるような所で行います。特に南アフリカでは、鉱山が多くあります。自己検査に少し驚く人もいますが、重要なポイントになります。看護師がスタンドアップ・クリニックに行き、何人の検査を行うか確認します。専門家向けの検査機器もあります。例えば、10～15 人の患者がやってきて、看護師が検査機器を渡して自分自身で検査をやってもらいます。普通のクリニックに行くと、看護師が患者さん一人ひとりの検査をしますが、セルフテスト機器を使うと、短期間により多くの人を検査できることになります。

これを活用することによって、マーケットも劇的に拡大することができます。HCV のセルフテストのための活動も行われています。最近では南アフリカで PKO の臨床試験が行われています。

その他の疾患に関しても開発が進んでいます。側方流動の関心を集めている領域になります。より感度を上げるという希望もあります。現時点ではかなり限界があります。例えば、抗体、あるいは検出できる数値には限界があります。ビル & メリンダ・ゲイツ財団から資金提供があり、モロジックという企業に対してのプログラムがあります。かなり資金が流入して、検出限界をより下げようという目的で行われています。特にマラリアの検査に関して、検出限界を 100 倍高めることができたという報告があります。症状が出ていないような症例に対しても、早期感染が検出できるようになるので、関心を集めています。

他の分野でも適応されていて、HCV などについても活用するという動きがあります。これもまた新しいトレンドと言えます。抗原に関しては、拡散のテストではなく、側方流動アッセイを好むという傾向があります。古典的な事例ですが、HIV の P14 抗原と、HCV の抗原です。両方ともサンプルの調整に関して問題があるということでしたが、それが克服されてきます。

そして例えば、側方流動検査のフローの件数限界が改善されてきています。HCV に関しては、抗体検査をしますが、速報流動を使っています。サンプルの RNA テストをしてもらうために、外部に送ります。そして、その情報がクリニックに戻ってくるという流れです。しかしながら、両方のテストを臨床で一度に行うことができれば、フォローアップに来ない人も防ぐことができますし、より早期に治療を開始することができます。

臨床で抗原テストも抗体テストと同時にすることができれば、治療を早期に開始することができます。HCV に関して、多くの国で排除、そして最終的には根絶を、短期で達成するという運動が行われています。こういったアプローチを活用することにより、抗体の検出、抗原の検出、RNA 検査を早期に、且つ安価に行い、治療を開始することが可能になります。

これを最も積極的に進めている国は、エジプトです。ご存じのように、エジプトでは人口の大部分がかなり前から感染していることが分かっています。排除を促進するために薬剤を服用し、それにより衛生状態が改善し、感染の広まりが収められていることが分かっています。政府が根絶を目指すという強い決意を示しています。また、C 型肝炎の抗ウイルス薬が 75 ドルで配布されています。HCV を治療することを目的に行われています。こ

れまでうまく進んでいます。こういったやり方を自分たちで開発し、そして他の国でパッケージとして販売するというも行っているようです。

B24 の HIV ですが、ウイルス量の検査をきちんと行うことができれば、この VL (HIV 量) の検査の代わりに考えることが考えられます。シンプルなフローアッセイ、そして患者さんのマネジメントも、かなり良好な形でできるようになります。

また、興味深いことに、拡散アッセイを側方流動のフォーマットで行うという動きもあります。最近、ある企業からクリスパーとの関係性が発表されています。クリスパーは皆さん、ご存じですよ。これを診断機器で活用するというものです。そして、モロジック社という企業に対して、あるいはシュアロック社という企業に対して、クリスパー技術を活用し、側方流動アッセイで安価で使えるように、補助金などが提供されています。こういったオプションを模索している人がいることを心強く感じました。

ここで話を一旦、止めたいと思います。何かご質問やコメントはありますか。この情報は役に立ちそうでしょうか。例えば、側方流動アッセイを手掛けていらっしゃる方、いらっしゃいますか。私の情報はきちんと役に立ちそうでしょうか。もしそうでなければ、あるいは何か疑問があったら、ぜひ挙手してください。

質問者 1 もし NTD の分野に財務以外のインセンティブをもらい入ろうとしている場合、販売価格などを考える必要があると思います。早い段階では、フェーズ 1、フェーズ 2 の研究開発の段階から考え、かなり価格は高くなると思います。そのポイントで、もしかしたら正しいやり方で価格を下げるできないかもしれません。ただし、マーケットをよく知っていれば事情は違うかもしれません。もしかしたら安い価格で売ることに関して、株主を説得できないかもしれません。つまり、どういったタイムポイントになると、トレードオフと言えるのでしょうか。開発の最中は、最終製品がどのようになるのかわからないので、TPP が素晴らしくて、キットあたり 1 ドルかもしれません。しかしながら、開発中は、それよりもずっと高い価格になると思います。生産ボリュームが高ければ下がるとはありますが、どういったタイムポイントで考えたら良いのでしょうか。

ユーディー いくつかあります。側方流動アッセイがあったとします。それが高くない価格、例えば 60 セントで売っているとします。しかし、生産量が非常に多い

です。1年に1億ユニット以上です。おっしゃる通り、早期の段階でよく問題になります。ユニットあたりの価格は非常に高くなります。10万を超えれば違うかもしれませんが、結構、高い価格になると思います。5ドルから10ドルになってしまう場合もあるでしょう。

1つは、側方流動アッセイを他社と一緒に作る方法があります。DCN という会社がサンディエゴにあるのですが、そういったことをやっています。そういった機関、組織は、既存の手法を使って、アッセイを開発してくれます。研究開発を行います、通常、製造はしません。製造は別のところがやります。そういった会社がたくさんあります。検査機器を開発する会社を活用するという方法です。その会社がバイオマーカーを見つけて、側方流動アッセイを設計し、その後でメーカーに移転することです。もちろんその時点では、商用の手法はありません。ほとんどのメーカーは、製造だけはやるけれども、商用化することがない企業が多いです。それをやっている企業もあります。とても効率のいい製造システムを持っています。新製品の市場も作るという会社もあります。そういったところを活用するのも一つです。他にもいろいろやり方はあります。

質問者 1 もう1回、その会社の名前を教えてくださいませんか。

ユーディー モロジック社 (Mologic) です。英国、ロンドンの北にある企業です。それからもう1社は、DCN です。Diagnostic consulting network の略で、カリフォルニア州、サンディエゴにあります。ご存じの方も多いでしょう。クイデル社 (Quidel) もサンディエゴにあります。

質問者 2 側方流動に関してですが、先ほど HIV の P24 抗原と HCV のコア抗原というお話をされたと思いますが、感度が恐らく PCR に比べて随分低いです。側方流動にすると、もっと低くなると思います。多分、側方流動では、遺伝子検査の PCR にはかなわないと思いますがいかがでしょうか。それと、逆に言うと感度が悪くても開発力では十分ということだろうと感ずるのですが、いかがでしょうか。効率性、コストのベネフィットを考えれば、ある程度で十分だというのは理解できます。どの程度であれば、途上国の感度として十分なのでしょう。PCR に比べてどうか、お分かりでしたら教えてくださいませんか。

ユーディー 良い質問です。まず、抗体に関しては、おつ

しゃる通りです。抗体は、P24の検査にも、コア抗体に関しても重要です。HCV、HIVの検査をやっている方で、いくつか問題があるとすれば、抗体を開発して、分析して、側方流動テストに使うことです。これはうまくいきません。オンレートとオフレートが、側方流動に関して最適化していないからです。中には、そのフォーマットに合わせた抗体を選んで作っているところもあります。でも、HCVの場合は難しいです。ご存じだと思いますが、日本の企業もやっています。とても良い抗体のセットを持って、全部取ろうと思うと高価なのです。そこが問題になります。おっしゃる通りなのです。

3年くらい前に提案があって、HCVのコア抗体を側方流動アッセイで作ろうという話がありました。そして実施する会社に抗体を提供しました。その問題を回避する方法として、実際にそこから買いました。ですから、シンプルではないのです。他のアッセイと比較して、シンプルではないと言えます。最低の定量がどのくらい必要なのか、あるいは検出限界はどうか、まだ議論があると思います。何が十分なのか。恐らく、HCVに関しては、まだ良いテスト自体が存在していません。1個くらいしかないと思うのです。Quanterixのものが一番良いと思います。「P24が何百分の1低い」といったレベルで非常に良いです。HCVの設計試験というのがあります。RNAテストと同じくらいの効果があります。ですから、どれくらいのスペックでなくてはいけないとは言い難いです。ただ、価格的には、私の考えですが、大体10ドルくらいであればOKではないかと思えます。あとは、どれくらいシンプルかということと、使いやすいか、どれくらいのメリットが追跡調査にあるのかなどです。ざっくりした見積もりで、10ドルくらいならOKかと思えます。COGは入っていません。原価ではなく、販売価格ということです。よろしいでしょうか。何か思う点がありましたら、ぜひ躊躇せずにおっしゃってください。

それから、ラボテストですが、ご存じの方もいらっしゃると思いますが、ゲイツ財団が、何年前から「ポイントオブケア・イニシアチブ」というプログラムを展開しています。焦点となるのは、迅速検体検査の診断です。2016年頃に考えを180度変えて、ラボの方にしようということになりました。例えば、ロシュ社のコバステスト、アボット社のM2000など、そういった良いプラットフォームに新しい検査を入れようとして始めました。私もそれが良いとお勧めしました。ただ、問題は、結果がすぐに返ってこないことです。検査結果がなかなか出ないので、患者さんが戻ってこないため、追跡不能になって

しまうということでした。

迅速検査に動いてきましたが、同時にラボの合理性にも動きがあります。HIVのウイルス負荷テストが大きなラボに集中しています。大きな問題は、やはり検体を取ってくることです。標準のDPSはうまくいくのです。効果的な検体の取り方をして、ラボに運びます。ゴールド、PDS、血漿のセパレーターカードなど、ロシュ社がずっと研究しています。そういった開発の試行がいろいろなところで行われています。品質を上げる、コストを下げる、検体の準備方法を改善するというような試行です。

一番大きな問題は、情報の流れです。機器類への接続性や、データをクリニックに戻すやり方など、ICT (Information Communication Technology) に関する仕事をしている会社があります。システムワン社というアメリカ東海岸にある会社なのですが、たくさんのシステムにつないで、会社やラボに情報を送ったりしています。これを幅広くやりたいと考えています。医薬品ラボではそういったことをやりたいという希望が多いです。これを非常に幅広くやりたい。そして特に、ラボメディスンでは、そういったことをやりたいという希望が多いです。南アフリカがNHLS (The National Health Laboratory Service) に関しては、これからも主導的な役割を果たしていくと思います。彼らの考えは、医師にデータを戻すだけではなく、患者さんにまで戻すというものです。

多くの患者さんは、HIVの治療を受けている方たちがウイルス負荷を測り、そして自宅に戻って、またクリニックに行かないと結果が聞けません。これは、クリニックの時間の無駄でもあります。ですから、情報を直接、患者さんに戻してあげるのです。患者さんのウイルス抗が高い時だけ、再来院してもらうということです。多くの場合、そういった状況にはならないので、お金の節減にもなると思います。たくさんの方が、もっと効率よく、安価にできます。接続性とコミュニケーションがうまくできればということになりますが、残念なことに、いろんなところでばらばらに努力されています。大きな後押しがなく、それを統合しようという方向にはまだ進んでいません。個別の企業が、個々にソリューションを、自分たちのシステムのみに開発しています。その情報を、当局やクリニックなどに渡してもあまり役に立たないと言わざるを得ません。完全なソリューションが必要なのです。フィリップス社が長く取り組んでいましたし、他の会社も同様に取り組んでいます。しかし、まだ素晴らしいソリューションにはなっていません。情報をすべてラボから取り出して、一般化したレポートに迅速にまとめて、医師が意思決定をできるようにするという形に

なっていないのです。ゲイツ財団とばかり仕事をしているわけではありませんが、ゲイツ財団の予算で実施しているのですが、アフリカ、南米、インドにある70箇所以上のクリニックとつないで、ワークフローの問題を理解するという試みを行っています。そうすることで、より医療が提供できるようにしています。これは本当に目からうろこの活動です。

最もインパクトが大きいのは、コミュニケーションの方法です。あるクリニックでは、青いカードがあり、受診した患者さんに渡します。毎回、来院する時にそのカードを持ってこなければいけません。医師はそのカードに記入して患者さんに返し、患者さんはそれを持って帰ります。しかし、クリニックには、何も記録が残りません。すべてそのカードに書いてあるだけです。別のクリニックには、紙のカルテがありますが、見つけるのに時間がかかります。患者さんが来た時に、見つからなくて使えないこともあります。

ラボでは、医師が報告書をまとめるために、いくつかのシステムを使っています。ディスプレイに表示された内容を書き写すものもあれば、別のシステムでは紙が出てくるものもあります。また別のシステムには別の方法があります。PCの機能によってそういったものがすべて一元化できることを知らずに、医師が紙や手書き書類などをバラバラに見て判断します。体系的なもの、システム化したものがないのです。非常に問題です。

待合室にいた何人かの患者さんと話をしたら、怒っていました。「なぜ起こっているの」と聞いたら、「今日は朝7時に来たのに、もう午後3時です。私の検査結果を医師が教えてくれるのかどうかも分からない。もし結果が出なかったら、また来なくてははいけない」と言いました。びっくりするくらい、イライラする出来事だと思います。しかし、このようなことが実際に起こっています。ほとんどのシステムが、バッチアナライザーだからなのです。少なくとも10検体を集められないと検査が行えないのです。10検体が集まるまでどれだけ時間がかかるか分からないわけですから、患者さんにいつ結果が分かるかを伝えることができません。そのような基本的な問題がクリニックにあるのです。とんでもないことだと思います。

エコシステムの話在先ほどしたと思います。エコシステム全体を理解して、検査がうまくできるかどうか、把握できなくてはなりません。APIシステム、CD4検査などは、シングルユニットのアナライザーです。1回、検体を入れたらすぐに結果が出てきます。どこのラボでもそのフォーマットで行っているところはなく、バッチア

ナライザーなのです。ALT、クレアチニンなどのシステムはバッチなので、1つだけバッチにしないで行ってもメリットがないわけです。それをエコシステムで対応して、すべての結果をまとめて医師が一括で判断できれば、非常に役立つと思います。それがワークフローに関する基本的な問題です。どういうタイプのシステムがあるかによって、結果が変わってきます。

質問者3 情報の統合という観点で質問があります。診断機器がいかにか高性能であっても、今、先生がおっしゃった通り、病院側、あるいは医師が、統合した情報全体を正確に見られなければ正しい医療はできないだろうと思います。その情報を統合させていくにあたって、ICTシステムを改善させていく必要があると思うのですが、それを新興国、中所得、あるいは低所得国で実現させていく上で、今、何が一番障壁になっているのでしょうか。政府でしょうか。それとも病院との提携などでしょうか。

ユーディー 非常に興味深いご質問です。コメントと質問をいただきましてありがとうございます。まず、低中所得国ではなく、高所得国から考えてみましょうか。アメリカでホームアラウンドセキュリティの担当省がありますが、電子カルテを統合しましょうという話がありました。ラボの検査値と一緒に見られるようにしたいということでした。これはサンディエゴのグループは成功しました。病院とクリニック、救急車が、同じシステムで使えるようになったのです。2500万ドルかかりました。全部の拠点に行き、個別のコネクションを全部網羅したからです。同じ電子カルテで、エピックなど、それぞれカスタム化されている部分があります。インターフェースのところ、個別なのです。だからそれを全部見て回って接続したという相当な労力です。実施したこと自体が素晴らしいと思います。ただ、他ではそこまではできないということでした。ですので、既存のものがない国が初めから行う方が簡単だと言えます。全く接続がないところもあります。そういうところでは、メリットがあるだろうと思います。単純な売り上げでできます。ただ、パッケージとして欲しいものが、出てきていないようです。アイデアからソリューションまで、このシステムでつなげたら、こういうレポートが出ますというものしかないようです。だからチャンスはあると思います。機会はあると思うのです。診断薬、診断機器の会社と全然違う、独立系のところでやったら、うまくいくかもしれません。低中所得国でうまくいったのは、既存の電話網がなかったところでした。そういう成功もあり得ると思い

ます。小さい会社で、そういうものを狙っているところもあるのですが、リソースがなくて実現しないということです。これでお答えになりましたでしょうか。

質問者 4 例えば、低所得、あるいは中所得国で、まだ病院の ICT インフラが整っていないような環境下において、最初にアプローチすべきなのは政府機関になるのでしょうか。それとも例えば私立病院のような、アジアの上場している病院のような、そういうところとプロジェクトに初生する方が良いでしょう。最初のアプローチの仕方としていかがでしょうか。

ユードー 両方だと思います。例えば、南アフリカでは、ナショナルヘルスラボサービスというところがあります。ウインディ・スピーブンさんという女性がいます。保健省に通じている人でした。いつも保健省と連携している状態だったので、トップダウンでシステム導入ができました。ですので、彼女が「これはいい」と思った場合には、国で導入することができました。軍部に最初に話をしてみて、他に広げるということです。ユニークな状況としては、新しい技術の展開です。確か、TB エキスパートでやった結核検査が初めて成功したのは、あの国だと思います。それと同じグループで、トップダウンでした。他の場所だと、もう少し難しいかもしれません。ストレートにできるのは、トップダウンでできる所です。例えば、ケニアです。ケニアは結構色々なもの導入します。オープンです。ナイジェリアも部分的にはそうかもしれません。私は計画のところしかお手伝いしたことはないのですが、特定の国であれば、成功する可能性はあると思います。逆にいうと、必要なインフラがあるというところなら、うまくいくかもしれません。ソリューションはないが探しているというところがあれば、うまくいくかもしれません。

発言者 A 役に立つかわからないのですが、私はアジアの国々で HIV に関するインフォメーションシステムに関わってきました。どこでも相互運用性が大問題です。言われたように、システムがその国独自でいろいろ入っているところはなかなか動きません。まだ入っていないところはやりやすいです。

ミャンマーでいろいろな支援機関、UN 機関と一緒にやってやろうとしていたのは、全体のデザインとして、相互運用性と、保健施設のデータベース、人材管理のデータベース、クリニックのデータベース、HIV や TB など各プログラムのデータベースなどを、どう繋げるかとい

うところでした。全体デザインの構築をどうするかです。それに GIS をどうからめるかなど、色々なことが関係します。それをやろうとした時に、情報通信の専門家が 1 人いれば良いというものではなくて、それぞれの専門家に細分化して行って、全体をどう合わせるかということが大きな課題でした。それをリードしていたのが、アジア・eヘルス・インフォメーション・ネットワーク (AHIN) です。そこはアジアのタイとフィリピンで活動していたのですが、アジア開発銀行 (ADB) が結構なお金を出し、WHO とユニセフが技術面でバックアップをしていました。アメリカ、カナダのいろいろなシステムづくりに関わった人たちも入っていました。いろいろな角度からみんなが協力してやっています。それを各国で動いていることを、年 1 回、みんなで集まって共有したり、あるいはイープラットフォームで、テーマごとにコミュニケーションをとったりしています。それを見ていて、思うように進むかというところでもなく、国とガバナンスの問題が非常に大きいです。いろいろなテクニカルリソースを、その国の中で、どういうガバナンスストラクチャーで、誰にどういう役割を果たしてもらって、国の部門間の合意をどう作っていくかが、非常に大きな課題です。そういうことが伝えられていました。

その中で、1つの大きなテクノロジーとして、District Health Information II (DHIS II) というものがありました。ユニバーシティオブオソロが作った仕組みが主流になってきました。主に集計記録のレポートングを中心にしていたのですが、そこに独立系のケースベースのものも段々と入ってきました。それをラボとどう繋げるかという話になってきました。以前は、いろいろところがソフトウェア出せばらばらだったのですが、DHIS II が出てきて、主流化が進んだ面がありました。また、個別のケースをどうするかという方向に進んできました。その後どうなったのかは分かりませんが、ご参考までにお話ししました。そういう問題意識は確実に世界中にあって、それに対してみんなでやろうという動きもあるということです。

質問者 4 貴重な情報をありがとうございます。やはり日本は、診断機器の最先端技術で世界に打って出るといのが大事だと思いますが、中低所得国で利用される ICT 環境とセットで日本がイニシアチブを取って改善できれば良いのではないかと感じて質問させていただきました。

質問者 5 同じような質問です。中国ではシステム開発

が非常に進んでいて、特にデータは誰のものという考え
方から入っています。データは患者のものという考え
方で、CT、MRIの画像に至るまですべて、スマートフォン
に患者のデータが送られ、それを医者が見て判断する
というシステムが既に多くの病院で組みあがっている
という話を、つい先日、中国人からお聞きしました。
中国の動きは何かで存じないでしょうか。

ユーディー 私は知りません。私が言えることは、ア
メリカでそういうことをやろうという話があります。ア
メリカでは、それで医師が怒っていると聞いていま
す。最初に自分でデータ解析をしてから患者さんに
伝える方が良く、彼らは思っているからです。患
者さんに先に情報がいつてしまつて、それから「先
生、どうぞ」と言われるのは嫌だと言っているわ
けです。直接、医師が情報を見てからの方が良く
ということですよ。

発言者 A アジアでそういう話をしても、確かに中
国の話は出てきています。先ほど申し上げたアジ
ア・eヘルス・インフォメーション・ネットワーク
というのは、ヘルスなのです。ヘルスから考
えているから、ヘルスに関わる人たちのイン
フォメーションシステムに関わる人たちの集
まりです。自分たちの専門性でできる範囲
から考えようとするところがあります。中
国の場合は、国全体の仕組みに対して投資
額も規模が違つていて、仕組みそのもの
が違つた話が動いているようだと思ひまし
た。世界が違つたという感じで話されて
いたと思います。その辺のところ、キャ
ッチアップはできていないが、興味深
い状況だと思ひます。ICTという領域は、
皆さん、非常に重要だという認識はあ
ると思ひます。でも物が出てきたとい
う話は少ないです。レガシーシステム
は侮れないということですが、障害に
なつてしまつたのです。いろいろなこ
とが起きます。ですので、一から作
り直すのなら簡単だと思ひます。しか
しながら、難し過ぎて誰もやらない
と思ひます。やってみたら良いの
かもしれません。そのニーズは、今、
あるようですよ。

■ バイオ生体認証について

ユーディー いくつかのトレンドについてお話し
したので、テーマを変えたいと思ひます。
バイオによる生体認証についてです。
バイオというのは、名前や、カルテ番
号だけではなく、生体情報で患者さん
の特定ができるというものです。これ
は、やはりアフリカの話として出て
きています。追跡不能になる人が相
当多いから、名前を1回書き換える
と、同一人物だと分から

なくなりまふ。クリニックに来たが、前
回来た時に見せたカードを持ってない
ため、新しいのを作ります。そのよ
うに継続性がない診療になってしまう
状況です。そこで、光彩、顔認証、指
紋、あるいはそれらの組み合わせな
ど、いろいろな生体認証を考へてい
るようですよ。そうしなければ別の
人なのか、同じ人なのか判別できな
いわけですよ。年齢が分からなくな
る場合もあります。プライバシーの
問題もあると思ひますが、NHSもい
つていますが、アフリカで同一人物
かどうかの判定ができることには
メリットがあります。ゲイツ財団や、
ユニットエイドなど、いろいろな組
織が生体認証に関心を持つてい
るようですよ。完全な解決方法が
出てきたかという、まだです。しか
し、多くの組織が検討しています。

他にもあります。よりシンプルな
迅速検体検査(POCT)が求められて
います。後ほどお話ししますが、何
が言いたいかと申しますと、安価で
使いやすいものというだけではなく、
複数のテクノロジーが装備されて
いるものが求められているという
意味です。たくさん問題があります。
結果が出るまで待たなければいけ
ません。免疫アッセイ、拡散アッセ
イ、標準的な臨床化学、血液検査
が、1つの機器で行うことができ
れば素晴らしいです。いくつかの組
み合わせにトライしていますが、4
つのできる最終的なシステムは出
来上がつていません。ゲイツ財団
は、「ポイントオブケア・イニシアチ
ブ」でこれを実行しようとしていま
す。今後、技術的にはより進めやす
くなると思ひますが、まだ完成の
目処は立っていません。複数の検
査結果が出るために、どのような
検体を入れれば良いのかという問
題があります。HIV検査における、
ウイルス量、CD4、ALT、クレアチ
ニンなどの技術をカバーするのは
短期間でできると思ひます。安価
で質が高く、非常に系統だったや
り方で結果が出てくれば、市場の
ゲームチェンジャーになると思ひ
ます。恐らく高所得国でも活用さ
れることになると思ひます。

■ ヘルスエコノミクス(医療経済)について

ヘルスエコノミクス(医療経済)につ
いても、手短かに触れたいと思ひま
す。多くの診断機器メーカーは、
まだ目を向けていませんが、ヘル
スエコノミクスはとても重要で
す。多くのアカデミックグループ
が、ヘルスエコノミクスのモデル
を活用していると思ひます。特に
製薬企業では、標準として使われ
ています。しかし、診断機器メー
カーではそれほどまだ使われて
いないと思ひます。

アプローチとしては、標準治療
をモデルとして使います。それが
第一歩になります。事例として、
II型糖尿病を挙げます。標準治療
で、糖尿病にかかるとどのように

対応していくのかを確認します。例えば、空腹時血糖はどれくらいの頻度で測るのか、A1cはどうするのか、どう治療するのかなど、状況によって変わってきます。そして、標準治療における意志決定のツリーを作ります。そして必要に応じて新しいものを追加していきます。数年前に行ったのですが、検査によってII型糖尿病を発症する確率を明らかにします。そうすることにより、糖尿病の予防を目指しています。それが入っている意思決定ツリーと、入っていないものがあります。

そしてそこで疑問を投げかけます。インパクトはどれくらいになるのかという疑問です。例えば、幾つの症例を予防することができるのか、それはどれだけの価値があるのか、循環器や腎疾患に掛かるコストをどれだけ減らすことができるのかなどです。新しい検査を活用することにより、どの程度、ケアを改善できるのかを見ます。さらに、偽陽性、偽陰性の結果が出た場合には、どういった価値を持つのかを見ます。偽陰性であり、II型糖尿病を発症してしまう場合は、必要のない人に治療を施し、お金をかけることとなります。そういったモデルが必要です。どういった仕様にすれば良いのか、偽陽性、偽陰性の最小限許容できる数はどれくらいなのかということです。そして、それを活用して、費用負担者を説得することが必要になります。そういったモデルを、多くの人が活用しています。全体の医療費、その他のコストと生産性などを確認するところで止めてしまう人が多いです。それを活用することは価値のあることですが、利害関係者の観点も理解することができます。

事例を挙げて説明しましょう。同じ疾患、II型糖尿病を考えます。予防のためです。アメリカで雇用主が保険を使っている場合には、生産性と医療費のコストがあります。そして、第三者がやっている場合には、そこは心配しません。唯一、心配するのは医療費だけになります。でするので、論点が変わってきます。

また、56歳以上の人は糖尿病になる可能性のある人がかなりいます。そして、その場合にはGoogleに入れるわけです。26歳の平均的な人は、恐らく糖尿病にはそれほど注意を払わないでしょう。Googleにとっては重要性が低いです。56歳の場合とは違います。経済的な根拠づけができないので、Googleも必要がないのかもしれませんが、そういった会話をします。例えば新しい診断機器や、診断薬を導入する場合の影響について保健省、調達機関、NGOなどと話をします。そして彼らのもの見方を理解することは、とても重要です。それを早い段階で行うことにとっても価値があります。いわゆるアカデミア、特に医療経済を研究している方は、そのよう

なもの見方はしません。コストエフェクティブ立証のような概念に固執しています。素晴らしい文献も出ています。診断機器メーカーは、そういったものを消化するのに、かなりの時間を費やしてきました。

皆さんが仕事をするときにはどのようにすれば良いのかというと、スペックを設定するのに長けた人と一緒に仕事をする必要があります。先ほどTPPの話をしました。感度、特異度、R値ベースの陽性、陰性が、どういったインパクトを持つようになるのかを示唆している情報になります。全員が行うべき内容であると考えています。ベシアでも、カイザーファウンデーションでも、さまざまな医療経済の専門家と話をしました。他にもアメリカの企業で、大腸がんのスクリーニングをしている企業と話をしたことがあります。非常に成功しています。医療経済に関して、非常に素晴らしい知見を持っていて、成功していました。

トレンドの話をしました。希望を盛り込んだトレンドの話になったかもしれませんが、それを念頭に置いて私の話を聞いていただければと思います。皆さんは、実際に医療経済という観点で、診断機器、診断薬のビジネスを展開されているでしょうか。今、私がお話した内容が理にかなっていると聞いていただけたでしょうか。よろしければ、ウェブサイトをご覧ください。また、追加情報が必要でしたら、私に遠慮なくおっしゃってください。必要があれば、追加情報をお送りしたいと思います。

皆さんも既にご存じかもしれませんが、タイの保健技術評価は非常に発展してきています。タイの公衆衛生省にあるヘルス・インターベンション・テクノロジー・アセスメント・プログラム(HITAP)というのがあり、先日、そこに行って話を聞いてきました。私も勉強中です。タイでユニバーサル・ヘルス・カバレッジを進展させていく過程で、何をそのスキームに入れるかという仕組みを、過去15年間作ってきました。最初はHIVのムーブメントがありましたので、全てフリーになりました。それを疾患ごとに入れていったら、きりが無いということになりました。何をに入れるのか、入れないのか、治療だけではなくて、診断に関しても何をに入れるのか、入れないのか考えながら仕組みを作ってきました。仕組みを作っていく中で、非常に重視してきたのが、ステークホルダーの参加です。社会の中の幅広いステークホルダーが、その過程に参加していけるようなメカニズムを作ってきました。科学者のヘルステクノロジー評価は、単に論文を出すとか、標準的なものを出すことだけではありません。

患者団体の人たちにも分かりやすい言葉にどう変えていくのか、そのためにどういう教育を行うのかなど、いろいろな側面があります。ステークホルダーが、同じテーブルについて、データや見解をできるだけ客観的に議論できるような仕組みづくりの中に、技術評価とヘルステクノロジー評価を位置付けて発展させてきたというようなお話がありました。

国によっては、コンテキストが随分違うとは思いますが、途上国に関して言うと、国のリーダーシップで、特にユニバーサル・ヘルス・カバレッジに向けて動く中で、そういう動きがどんどん広がりつつあるということです。タイの HITAP というモデルは素晴らしいということで、多くの周辺のアジア諸国、あるいはアフリカの国々から、技術支援をしてほしいという話が上がっています。そこにもゲイツ財団がお金を出しています。タイの HITAP には、相当な数の外国人も雇われています。いわゆる南南協力として、どんどん発展してきていると思います。今のお話との関連があるかと思いました。素晴らしいことです。本当に進んでいると思います。それだけのことができた国はそれほど多くないと思います。

■ コンセプトフェーズについて

それでは話題を変えたいと思います。ヘルスエコノミクスに関して、追加でコメントがなければ進みたいと思いますがよろしいでしょうか。午前中に時間がなくてあまりお話しできなかったことを、いくつかのカテゴリーに分けてご説明したいと思います。

フェーズ0

まず、コンセプトフェーズについてです。フェーズ0は、多くの企業が最初に失敗をしてしまうフェーズです。多くのスタートアップ、例えばテクノロジーを開発した人、大学の教授などが設立者になります。診断機器のコンセプトがとても重要ですが、単にその研究をしていたから起業したというようなことがあります。予定以上に資金を調達できたので起業したということがあります。しかし、やるべきことが十分できていない場合があります。つまり、エコシステムの理解が不十分で、自分たちの技術が実装される現場に足を運んで見ていないようなことがあります。先ほどのワークフローのように、バッチプロセス、ランダムアクセスなどがきちんと見えていないので、理解が不十分ということがあります。

顧客の声を理解することも大事です。何が重要かを理解し、利害関係社を明らかにする必要があります。ヒトパピローマウイルスの検査で、ダイジン社という会社が

あったのですが、25年かけてHPBのテストをルーティン業務にしました。なぜそこまで時間がかかったのかというと、病理の専門家を怒らせてしまったからです。病理の専門家は、通常の診断検査がラボから奪われてしまうということで長い間話を押し戻していました。新しい技術を導入することによって、有力なものが力を失うこともあるときちんと理解できていれば、これほど時間はかからなかったと思います。利害関係者の中で誰が勝者で、誰が敗者になるのかを理解し、誰も敗者にならないように配慮すれば良かったのではないかと思います。ただ、それはラボの中に座っていても分かりません。現場に足を運ばなければ分かりません。システムがどのように機能しているのか、自分たちの仕事がどのようなインパクトを生むのか、足を運んで理解する必要があります。最終的には、誰が費用を負担するのかという点も大事です。大きな組織は、グローバルファンドなどが早期に費用を負担するというラッキーな状況があります。しかし、進むにつれて、早い段階での調達機関と後のフェーズでの調達機関がどのように変わっているかを理解する必要があります。

また、HIVの自己検査は、機関が費用負担をしてくれる段階から、自分たちで資金を集めなくてはならないというフェーズにまで進んでいくことがあります。それにどのように対応していけば良いか分からない人たちのために、私たちはマーケティングに関してサポートをしていました。多くの機関、組織では、やはり競合を過小評価しています。スタートアップの企業であれば、最初は競合がないのですが、より大きな企業になると、成功するまで競合は待っています。そこで市場に参加して、席卷してしまうのです。誰がいつ入ってくるのか、それをどう保護するのが問題です。例えば、知的財産を守る、検査項目をオファーするなどが考えられます。

PSAが出てきた時に、ハイブリテック社というサンディエゴにある会社が最初のPSA検査機器を出しました。その後、アボット社が分散化のテストを新しく出して、一晩にして市場を席卷してしまいました。ハイブリテック社は、一晩にしてすべてを失ったのです。こういったことがよく起こります。競合が出てきた時にどうするかを過小評価しているということです。知財でそういった状況から守ることがよく言われます。弁理士も私に「ミッキー、特許侵害というのは、法的な問題ではなく、ビジネスの問題だ」と言いました。

診断機器業界において、企業が市場には入って、他社の侵害をしていないことが分かって結局訴えられて訴訟になってしまいます。アボット社のラボでもそのよう

なことがありました。アボット社が HIV のアッセイの特許を持っていて、上市しました。そして、3つの特許をブロックしました。私たちが持っていた別の技術だったのですが、それに対して反訴してきたわけです。3つの技術はそれほど強くないということでしたが、訴訟に多くのお金がかかってしまいました。最終的にはクロスライセンスになりました。向こうの意図はそれだったのです。ですから、知財で十分ではないのです。競合がどういふものかをしっかり考えます。考えられなければ、会社にとって大きな問題となり得ます。

質問者 6 先ほど特許も大事だが、それだけでは守れないというお話がありましたが、それ以外に企業ができることはどのようなものがありますか。アドバイスいただけると助かります。

ユードー 会社として、ということでしょうか。以前に比べて、思っていたよりもずっと難しくなってきました。今までは知財は十分強かったのですが、必ずしもそうではありません。競合するのに3つの方法があると言いました。「マーケットリーダーの原則」という本に書いてあったのですが、まず製品でリーダーシップを取ることです。他社よりも良い製品を出すということです。2つ目は生産の効率化です。より安価に製造するということです。3つ目は、顧客に近くづくことです。皆さんが提供するものに、お客様に満足してもらうことです。思っていた以上のものが得られたと思われるようにすることです。それによってより多くの企業が競合に勝ってきました。少なくとも診断機器業界ではそうでした。そのような強力な関係を顧客と作れば、少し技術面で良いものが出てきても顧客はそちらに移らないのです。診断機器でナンバーワン企業というのは、必ずしもベストのソリューションを持つ会社ではないのです。他のことをやりながら売っています。他のサービスは良いものを出しているとか、追加的な製品の中に補完するものがあるとか、そういったことが重要であると私は考えています。

それ以外に早く走れません。頑張っても他社に追いつけないようにすることは、とても難しいです。かなりお金がかかります。それがうまくできる会社もあります。例えばアメリカのファンデーション・メディソン社という会社が、遺伝子シーケンシングでがんの検査をやっていて、検査処理が本当に早いのです。他社は追いつけないのです。今、ロシュ社がその会社を買収したので、またロシュ社がお金をつぎ込んでいます。低所得国では

難しいと思いますが、保健省と緊密な関係を結べる会社もあります。オクラホマの小さな会社で、イミー社という会社があります。菌性髄膜炎の検査機器を売っています。それほど良い検査機器ではないのですが、誰でもその製品を知っているのです。ですから、リーダーシップだと思っています。最近、別の会社が別の製品を出したのですが、あまり売れないと思います。なぜなら、みんながイミー社と仕事をしてきたからです。そういった形も可能だと思います。

フェーズ 1

フェーズ 1 の実現可能性と計画のところですが、企業がよくやりがちな誤りで、待ちすぎることがあります。臨床での検体を使うまで待ちすぎることです。特に結核の開発で多くありました。厳格なラボのコントロールが必要ですから、そうするのは理解できます。例えば、BCG を人工の喀痰で検査するものを開発して、実際に検体を集めて検査をしたらうまくいかないことがあります。それは、真の検体を代表していないからなのです。2週間前にロサンゼルスのある会社を訪問しました。1年半前に訪問して以来の2回目でした。パートナーである投資家と一緒に行きました。初めて行った時に、「真の臨床検体を使っていないのですか」と言いました。それで1度使ったそうです。非常に高いバックグラウンドがあり、アッセイを完全に置き換えなくてはいけないことになりました。それからあまり使わなかったということでした。2回目に行った時に「検体はどうなったのですか」と聞いたら、「1回やってみましたが、とんでもなかった」と言っていました。真の検体を使わないと、本当に時間の無駄になってしまいます。一番難しいのは検体を見つけることかもしれません。実際にその疾患にかかっている人があまりいないかもしれません。早い段階でそれをやっておかないと、その後の時間とお金の無駄遣いにつながってしまいます。

それから、たくさんの新しいバイオマーカーにも関わってきております。既存のバイオマーカーを見て濃度を低くする、高感度のものがあります。シングレイト社という会社があり、既存の検査で、感度がより低いものを出していました。臨床的に価値があることを分かっただけで10年くらいかかりました。十分な臨床試験をして、現場の人を巻き込んでいきました。カール・セイガンという科学者は、「大きな罪には、たくさんの証拠が必要だ」と言いました。この場合はたくさんの臨床試験ということ。新しいバイオマーカーを導入するのは、そのくらい大変であることを理解している人は少

ないです。多くの診断機器メーカーはそういうことをやろうとしていません。従来、アメリカのベンチャーは、自分たちで新しいバイオマーカーを開発して、ある段階で市場に出して、ライセンスをして売ってしまい、自分たちは撤退するというをやってきました。バイオマーカーの導入には、思っているよりもお金も努力も必要です。それがかなり過小評価されています。

例えば、II型糖尿病の予防に関してプレディクトテストがありますが、1億2000万ドルの資金を集めました。でもそれでは不十分でした。全然、足りなかったのです。その3倍くらいあっても足りないくらいだったのです。今までやったことがない方は、新しいバイオマーカーの導入が大変だということを分かってください。もちろん、やるなと言っているわけではありません。新しいバイオマーカーがたくさん必要なのですが、そういった難しさがあることを過小評価しないでください。

それから、この段階で複数の製品を考えることも得策です。1つの製品だけをシステムのために作るのではなく、2つ、3つ、用意しておきます。スタートアップの企業は、1つの製品で成功することはほとんどないと思っています。まず、ありません。ですから、複数の製品を同じシステムで使えるようにするというのが必要だと言えます。

また、製造可能性について、本日話をしました。初期のプロトタイプ段階においても、製造可能性についてきちんと考えておきましょう。うまくいかなかった会社の一例があります。ゲイツ財団が、なぜうまくいかないのか研究してほしいと言ったので、小さなCD4検査のプロトタイプを作り、アフリカの現場で使ってみました。うまくいったのです。持ち帰ってきたものを、私のチームが見に行きました。メーカーに送って調べてみたところ、プラスチックの耐用性が足りず、射出成形に使えないなど、いろいろな問題があり、再設計してくださいということになりました。そこで、いろいろな会社に聞いたのですが、どこでも同じことを言われました。そして投資家に「もうおしまいです。これ以上は設計しないでください」と言われました。製造可能性についてもっと考えて設計したならば、このようなことになっていなかったのではないかと思います。

フェーズ2

次のフェーズ2に移ります。このフェーズのコメントは、より細かくなっていきます。最初の段階のフェーズの方がより大変なのです。フェーズ2は、正式なデザインとコントロールに関するところ。大きな問題とな

り得るのは、デザインコントロールの準備ができていない段階に入ってしまうことです。多くの企業が、必要な点を発見する前に全部やっちゃって、新しいことが後で分かった時に、最初から全部文書に残すことになり、必要な品質にするまで開発に非常に時間がかかります。つまり、プロトタイプだけでは、そのプロセスを開始するのに不十分だったわけです。よく起こる問題ですが、起こってしまったら、そこから引き上げるのはなかなか難しいのです。そういったことが後で分かったら、当局が介入して査察が入るので、非常に面倒なことになります。ですから、注意しておく必要があります。

また、よく起こっているのが、プロセス開発をこの段階でやっていないということです。製造工程の開発をしていないということです。アッセイと機器がうまく機能するだけでなく、スケールアップができるかどうかです。実際に試薬のカートリッジが1個なら良いのですが、いくつかのものに拡大してスケールアップをした時に、コスト的に見合うかどうかです。それを後々までやらないことになると、非常に大きな損失を、後で生むことになります。この段階に必要なもの、機器類、ディスプレイ、試薬などが、すべて準備できた状態でなければなりません。試薬は開発段階ではリサーチ会社から買っているわけですが、ライセンスとして販売するものがないということが実際にありました。試薬を使おうとしたのですが、リサーチ限定だったのです。だからそうではない試薬を扱っているところを探さざるを得なくなりました。試験を開発していたのに、試薬がネックになって開発が前に進まなかったという事例もあります。

フェーズ3

質問がなければ、次のフェーズ3について解説しましょう。バリデーションと、上市の準備というところ。臨床治験の話をしておきたいと思います。多くの場合、臨床開発をしますが、薬事はしっかりおさえてやっているのです。ただ、同時に考えていないのは、他の要件です。例えば、複数の国に出荷しようと思っていましたら、他の市場でも小規模ながら治験が必要かもしれません。それを早期に考えておかなければいけません。

それから、エントリーを認めたとしても、手伝ってくれるとは限らないということです。支援してくれると限らないのです。HIVのウイルス量試験に関して、ドイツだと2人のKOL (Key Opinion Leader) がいます。スペインにも、イタリアもいます。イタリアは、どの街にもKOLがいます。受け入れられるのが非常に難しいということです。中には、もの分かりが悪いというか、飲みこ

みが悪い方がいらっちゃって、理解していただくのに何年もかかると言います。臨床的な有用性を理解していただくのが難しいということも聞きます。例えば、薬事では、分析、臨床、バリデーションでおしまいです。臨床的な利用価値を分かっていたかなければいけない場合もあるということです。その方が実証するのが難しいです。分析、臨床、バリデーションより難しいということです。ですから、臨床治験を設計する上で、これもよく考えておいた方が良いということです。そういった点に留意していただきたいと思います。

フェーズ4

フェーズ4の商業化についてです。多くの中小企業はお金がなくて商業化まで行き着かないと聞きます。しかし、調達機関やNPOなどを味方につければ、いろいろなことが実現できます。最近の私の経験からそう言えるのですが、例えば、HIV検査に関して、チルドレンズ、ゲイツ、ユニットエイド、いろいろな財団があり、相当、援助してくれています。ケニア、南アフリカ、エチオピアなどで活躍してくれました。そういったところを付き合いがあるだけで、どれだけ資金面で助かるか、本当に驚くばかりです。HICを低中所得国で進めるために、本当にいろいろなことがあります。途上国の市場に関して、いろいろな関係を作ることができます。一方でマイナスの面があります。比較衡量はしてくれなません。啓蒙はしてくれます。ブランドの宣伝にはならないかもしれませんが、保健省への橋渡しや、価値を伝えるといったことはやってくれます。各国の薬事制度に関しては、いろいろな形で支援を受けることができます。結核、マラリア、NGT、セルシアなど、いろいろな疾患がありますので、どう支援をしてもらうかが重要です。

■ その他のトピック

本日、準備してきたお話は以上です。他のトピックとして、これをやってほしい、コメントが欲しいなどリクエストがありましたら、どうぞ。

新型コロナウイルスの試験をやっている方は、今後、大きなチャンスですね。ストーリーボードは、絶対に使った方が良いと思います。意志の疎通に本当に役立ちます。これは、社内、組織内でもそうなのですが、KOL (Key Opinion Leader) や、現場の医師、保健省に説明をする時に役立ちます。他にも優れた方法はありますが、準備の大変さ、これが良い、悪いという意見など、いろいろな課題がありますので、単純に絵で示すことが重要だと思います。そして、全体で考えをまとめていく時に

も、記録する上で役に立つと思います。TPP (ターゲット・プロダクト・プロファイル)、リスク管理については、語り尽くしたかもしれません。それから、プライベートマーケットへの参入方法もお話ししました。以上です。皆さんから、質問やコメントがありましたら、どうぞ。なければ、本日はご参加、ありがとうございました。

質問者7 実は今、新しい結核検査機器に関してWHOの承認を得ようと動いています。WHOの承認を途中まで取っているところです。今、フェーズ1からフェーズ2の間くらいです。今後、臨床試験が始まるのですが、最終的にWHOの承認を取るまでの間で、このようなところを注意した方がいいというアドバイスがありましたらお願いします。

ユーディー そうですね。コミュニケーションが大事です。できるだけ早めに問い合わせます。できるだけ頻繁にコミュニケーションを取ることです。「これでいいよ」という言い方はしないのですが、「それはダメ」という言い方はされます。データを示せとか、いろいろな要求がありますので、コミュニケーションは重要です。ノーと言われたら、ノーなので、何とかしようするのは難しいです。ですから、早めにコミュニケーションを頻繁にすることが良いと思います。診断関連で1年半ぐらいお手伝いをしてきて、「電話をしていいですか」とか、「訪問していいですか」と言うと、積極的にサポートしてくれます。ただし、時々衝突することもあります。FDAは結構手強いと思っていますが、協力的にオープンにやれば、相当親切に対応してくれます。Cマークは特別です。すごく難しいです。これでお答えになっているでしょうか。

質問者8 今、2~3カ月に1回くらい面談をしている状況なのですが、担当者によってコメントが違ったりすることがあります。どのような形でそれを収束してまとめていったら良いのか、困っているところです。

ユーディー なるほど、興味深いところですね。いろいろな人がいますので、いろいろな人に連絡できると思います。それから、いろいろな状況の乗り切り方があると思います。例えば、元FDAの方で、事前認証チームと直接やり取りをしていたのですが、その人がコンサルタントとして独立しました。私はそういう人に話を聞きます。外部の人で、エリオット・コリンという人です。アドバイザーとして役立つと思います。コンサルタントをやっ

ていますから、膠着状態になった時に「どうしたらいいですか」と聞いてみるのも一手かと思えます。

繰り返し言われているのは、もし製品が事前認証を得たなら、複数の国に出すのは簡単だということです。加速度的に出せる、加速審査が受けられると言われます。現在は、新しいマラリアの診断薬の仕事をしています。ところが、WHOの事前認証が全然取れないという話があります。事前認証を受けたら早くなるという話なのに、事前認証そのものがなかなか取れないから、早くなっていないのです。私の経験からいうと、確かに加速化するところがあります。国によっては、事前認証が取れたら「よし」と言ってもらえる場合もあります。他の国でも、通常よりも検体数の少ない治験で済むという話があります。確かに事前認証を取るのには難しいかもしれませんが、私が聞いたところでは、やはり取った方が役に立つようです。

また、WHOにも優先順位があるわけです。その優先順位によって変わってきます。製品がどういうものか分かりませんが、WHOのコミュニティで、事前認証の際に、「あの会社がやっている診断薬は、注目した方がいい、便利だ」という口コミを出してもらおうというのもあると思います。優先順位付けを担当している人が、本当の製品価値を知らないわけです。だから、あちこちで評判になっているとKOLから口添えしてもらって、外圧をかけるというの一手かもしれません。

質問者 9 今年のWHOの事前認証プロセスはどのくらいですか。申請から臨床が取れるまでですか。私の場合は、HIVの自己検査が複数ありますが、290日くらいです。1年以内です。

ユーザー なるほど。状況としては、WHOのHIVチームから後押しがあったり、ゲイツ財団から後押しがあったりと、いろいろな圧力があつたわけです。本当に重要だから早くやれと、90-90-90のゴールのために役立つということを言っていたわけです。それで確信を持って、優先順位が高いと考えたのです。1年以内というのは、本当に実現した方が良いというものだと思われま

す。私は3~5年かかると思っています。そういう製品もあります。製品によるのです。それから、前例があるかないかにもよります。

エリオット・コリンが、昔、「早起きは三文の得で、早起きをしたら、とんでもない良いことがある」と言っていました。ミミズじゃなくて、ヘビが獲れるかもしれないと言うのです。新しいタイプの製品が、一番ハード

ルが高いです。どういう試験をしたら実証されるのかわからないですし、感度、特異性も設定がないので決めて、実証しなければいけないわけです。大変です。しかし、前例がある製品は、認証が取れているのであれば、構造的には早いかもしれないです。ただし、ものすごく新しく重要な試験の場合は、斬新であるがゆえにハードルが高いということがあると思います。また、ヘルスエコノミクスのモデルも役に立つかもしれません。

先ほどの質問に対してのコメントになりますが、部門ごとの裁量性の傾向が高いです。事前認証部門が事前認証を担当し、NTD（顧みられない熱帯病）は独立した部門で製品の実装を担当しています。NTD部門のマラリアも恐らくそうだと思うのですが、ソリューションを積極的に探しています。しかしながら、事前認証部門は、NTD部門と連携をしていないと思います。ですので、WHOにアプローチする時は、恐らく両方の部門にアプローチするのが良いと思います。必ずしも1つの部門に連絡すれば、他の部門を連携してくれるというわけではないと思います。自分の経験に基づいて、そう思います。

質問者 9 私もそう思います。HIVのチームが事前認証チームに影響を与えるということはあると思います。

ユーザー そうですね。おっしゃる通りだと思います。少々トリッキーな場合もあります。圧力を感じて憤慨することもあるかもしれません。うまくいくという場合も多々あると思います。他にないようでしたらこれで終わります。

国際医療展開セミナー

薬とワクチンの WHO 事前認証

－ 低中所得国での医療製品展開の課題とコツを含めて －

2020 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



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/>

