

資料2-①

- ・ PQ認証の事例紹介（リンパ系フィラリア症治療薬DEC100mg 錠）

-エーザイ株式会社-

第4回 開発途上国の感染症対策に係る官民連携会議

リンパ系フィラリア症治療薬 DEC(Diethylcarbamazine)100mg 錠 PQ(Prequalification)認証の事例紹介

2017年5月11日

エーザイ株式会社
水野 満

リンパ系フィラリア症

- フィラリアという寄生蠕虫（ぜんちゅう）を病原体とし、**蚊に媒介**されて人に感染する病。
- 感染するとリンパ系に大きなダメージを与え、足が象のように大きく腫れる“**象皮病**”や男性性器の肥大（陰嚢水腫）を発症などの身体障害を発症することがある。
- 東南アジア・アフリカを中心に熱帯・亜熱帯の54カ国で9.5千万人以上が感染と推定。



〈バンクロフト糸状虫マイクロフィラリアの顕微鏡写真〉 CDC



リンパ系フィラリア症患者（象皮症）発症の様子

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、WHOとリンパ系フィラリア症治療薬DEC（ジエチルカルバマジン）錠22億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・提供する目的で医薬品をゼロから開発する初めての事例
- インドのバイザグ工場（自社）にて製剤開発・生産



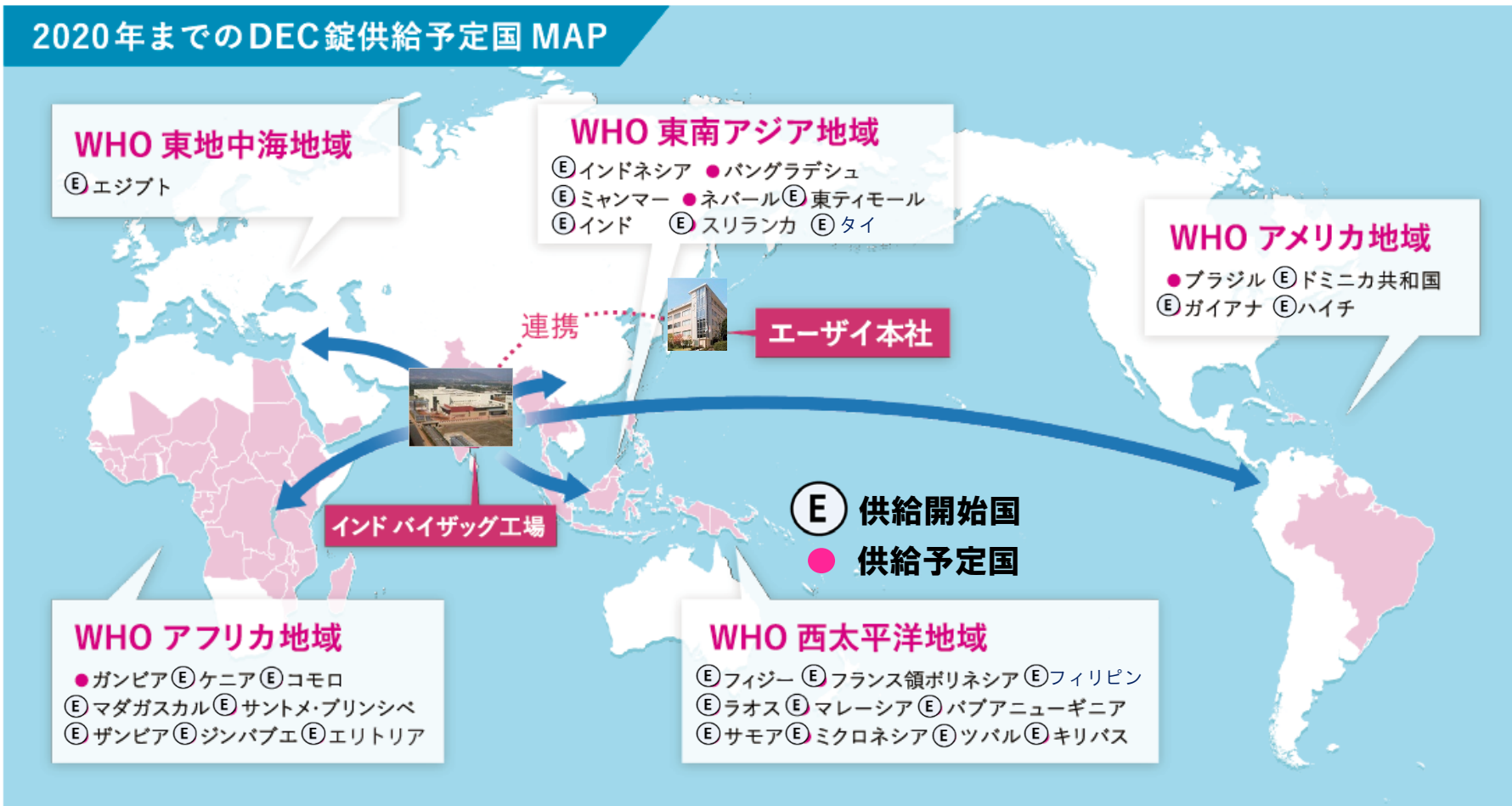
共同声明文への調印式

リンパ系フィラリア症(LF)治療薬DEC錠の蔓延国への供給状況

2013年8月のWHO（世界保健機関）PQ認証直後にEPM バイザッグ工場において生産開始
2013年10月より錠剤出荷を開始、2014年より各国での薬剤集団投与において使用開始

DEC供給実績： 27カ国へ10億錠を出荷済み

2017年4月現在



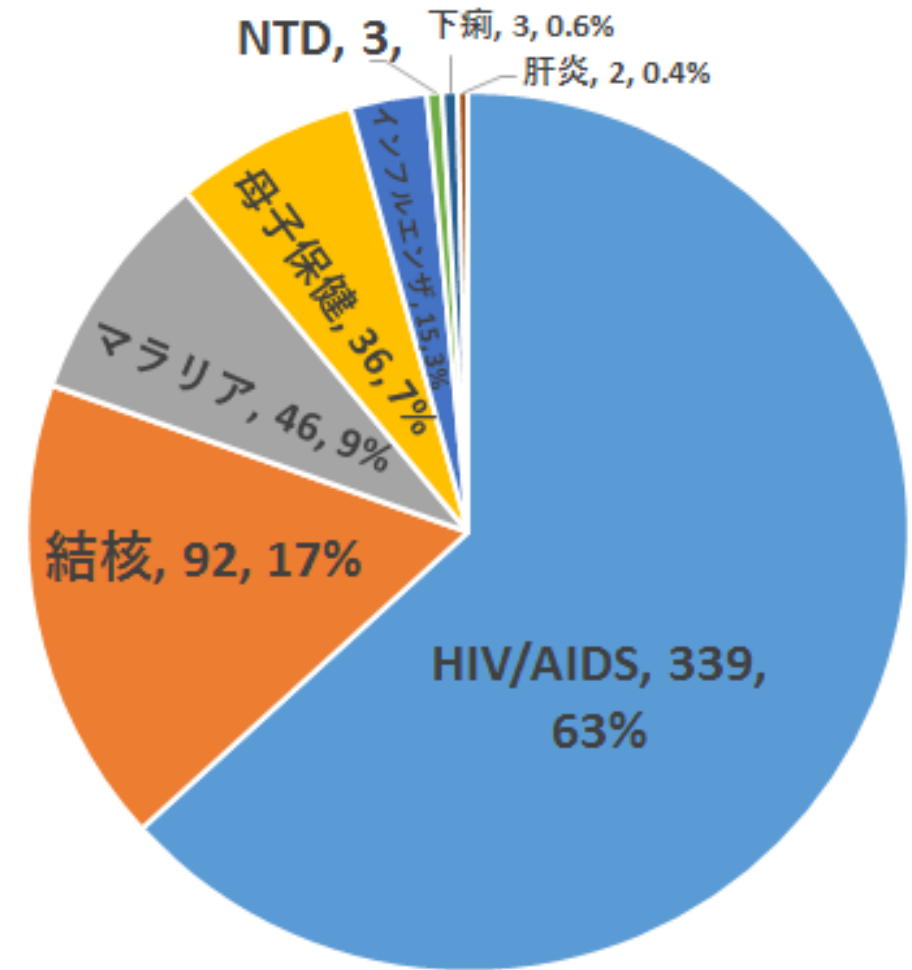
- 2001年から開始されたWHOの医薬品事前認定プログラム（PQP: Prequalification Programme）
- PQ認証済の医薬品：Prequalified Medicinal Products
- 企業・国際調達機関の供給する医薬品が品質、安全性、有効性の許容基準を満たすものであることを確認する支援プログラムとして実施。
- WHOのPQ本部:デンマークのコペンハーゲン
- UNAIDS（The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS：国連合同エイズ計画）、UNICEF、UNFPA（United Nations Population 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認証済製品の概要（領域別）



- 2017年4月現在、536品目がPQ認証された対象医薬品リスト入り（Active）
- **Eligible FPPs(Finished Pharmaceutical Products)**
(PQ認証可能な対象疾患領域)として8領域
HIV/AIDS、結核、マalaria、母子保健、インフルエンザ、
NTD（顧みられない熱帯病）、下痢、肝炎
NTD薬が3剤、三大感染症治療薬や母子保健に関する医薬品が全体の96%を占める。



WHO HP PQ認証製品リストのLink: 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&field_medicine_pq_date_1&field_therapeutic_area=All&field_medicine_status=&field_basis_of_listing=All&field_combi_excl_copack_num=&field_combi_excl_copack_num_op=%3D&field_combi_with_copack_num=&field_combi_with_copack_num_op=%3D&page=1

WHO PQ認証済製品の概要（審査機関別）



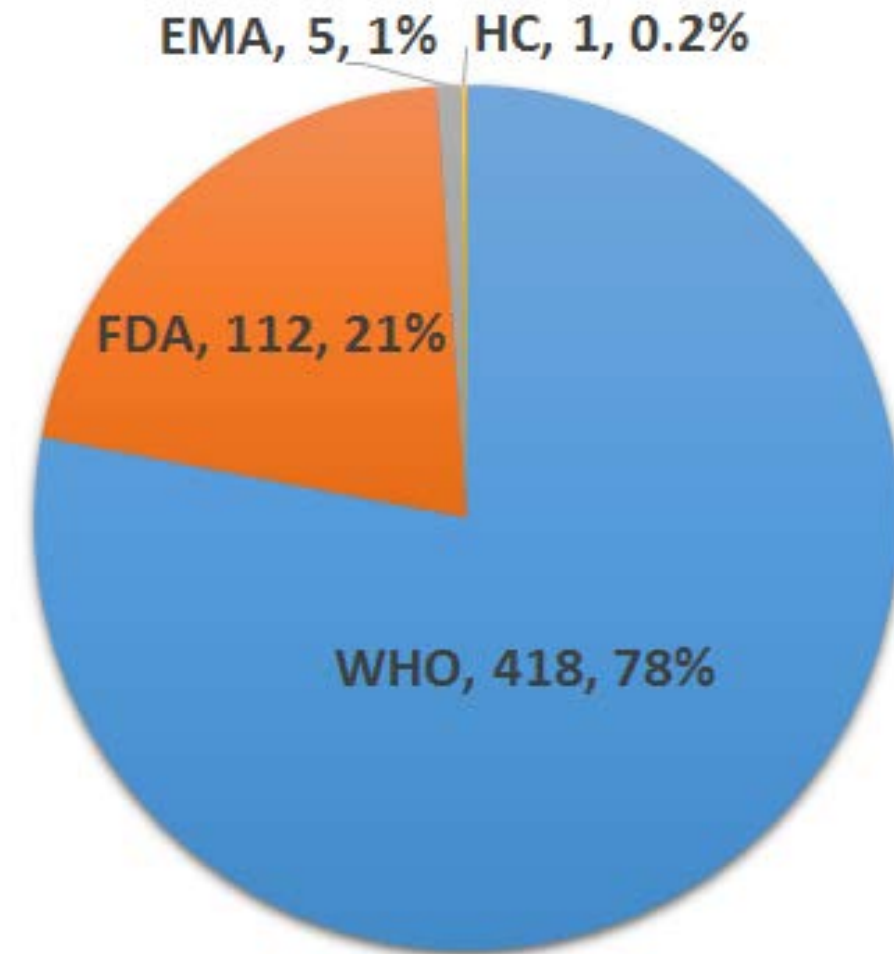
- 2017年4月現在、536品目中、78%(418)がWHO自身の審査・承認であるが、他FDAが21%(112)、EMAが1%(5)、Health Canadaが1製品を評価・査察を実施

- ✓ **US FDA-approved/tentatively approved products**

The products listed with the reference "US FDA" have been added to the list of medicinal products **prequalified by WHO, on the basis of assessments and inspections conducted by US FDA.**

- ✓ **EMA-approved products**

The products listed with the reference "EMA" have been added to the list of products **prequalified by WHO on the basis of assessments and inspections conducted by EMA, according to Article 58.**



Link: <https://extranet.who.int/prequal/content/general-information-who-list-prequalified-medicinal-products>

FDA : the US Food and Drug Administration
EMA : the European Commission and the Ministry of Health
H C : Health Canada;

WHO PQ認証取得の過程

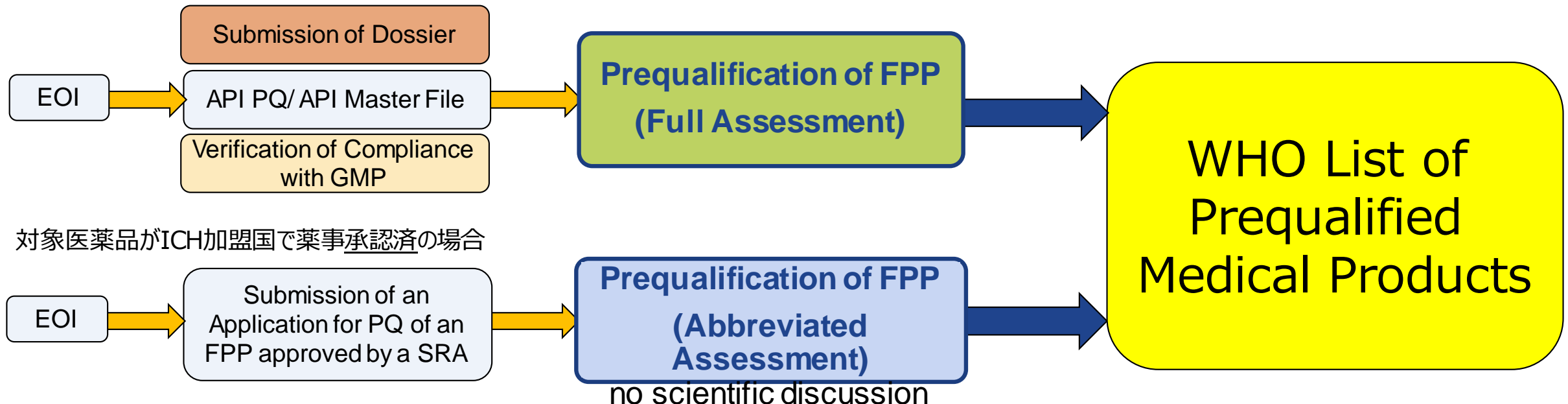


FPP(Finished Pharmaceutical Product)

- 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、承認要項を満たせばPQ認証される。併せてAPIの審査要件、GMP要件を満たすことが必要である。

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

対象医薬品がICH加盟国で薬事承認未取得の場合

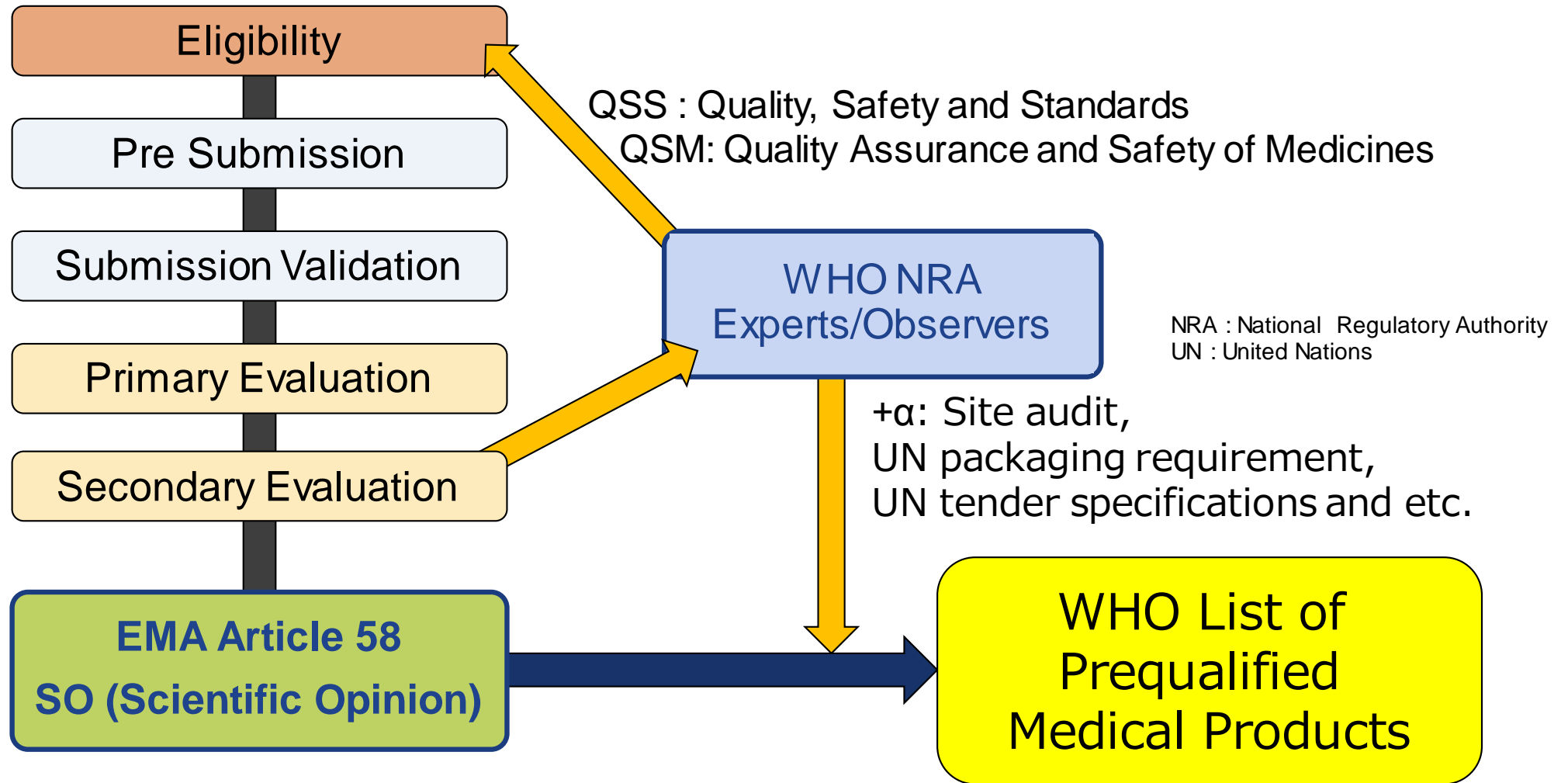


SRA : Stringent Regulatory Authority

WHO SRA guideline(Technical Report Series, No. 986, 2014, Annex5) で規定された
2015/10/23以前にICHメンバー、オブザーバー参加、連携していた国の当局

Article 58を利用したWHO PQ認証の仕組み

- 2012年以降、EMAのArticle 58審査部門とWHO PQ部の協働体制により審査を実施するように変更



- 基本は、WHOのHP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cGMP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の査察を通過している場合、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。

エーザイにおけるDECプロジェクトの進捗事例



- 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バ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



DEC錠とボトル外観

- ✓ 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評価プロセス対応、高いGMPLレベルにより、申請から10カ月という短期間でPQ認証を取得（平均は18ヶ月）

1. 医薬品アクセスに注力する製薬企業が、各国での薬事承認手続きを経ずに、多くの必要としている国々に医薬品を供給することが可能となる。特に、自前でビジネス展開をしていない国々においては効率的なプロセスとなりうる。
2. WHO certificateが発行され、国によっては要求される製品の輸入毎の通関費用が不要となる。
3. 有効性・安全性・品質の観点から、WHOが保証している製品として認識され、現地国から認証企業、認証済製品への信頼が得られる。

- WHOのPQ認証を用いることにより、企業からの医薬品の供給を効率的、less resourceで拡大が可能となる。
 - ✓ エーザイは、DEC 100mg錠をPQ認証取得によって、過去に輸出・販売実績のないアフリカやアジアの国々を含めた世界の27カ国に供給を達成(2017年4月時点)
- PMDAとWHOの協力体制実現により、より早く、より多くの人々へ日本発の医薬品（特に途上国特有疾患向け医薬品）を効率的に供給できる可能性がある。
 - ✓ FDAやEMAがWHOと協働するシステムの類似の仕組みの構築