

### 検定の費用

1	細菌、トキソイドワクチン	
	1病原体	1,480 EUR
	混合ワクチン(1病原体あたり)	970 EUR
	動物実験追加費用	1,500 EUR
2	ウイルスワクチン	
	1病原体	2,660 EUR
	混合ワクチン(1病原体あたり)	1,530 EUR
3	血液製剤	
	PPSB	3,630 EUR
	第八因子	3,320 EUR
	他の凝固因子	3,020 EUR
	アルブミン	1,790 EUR
	血浆	2,660 EUR

ドイツ PEI

25

### アルブミン検定

#### 試験項目と費用

プラズマプール  
 抗HIV-1 and 2抗体, HBs抗原  
 HCV RNA (NAT)  
 B19 (NAT)  
 小分け製品  
 外観  
 分子サイズ  
 プレ・カリクレイン活性因子  
 検定手数料  
 1,790 EUR

日本はエンドトキシン試験のみで、120,800円

26

### OMCL品質マネジメントシステム1

ISO/IEC 17025が基本



QAプログラム (1997から開始)

教育訪問: 11 (2)  
 滞在教育指導: 2  
 相互視察(MJV): 45  
 相互査察(MJA): 35 (5)  
 生物製剤の試験(2)

27

### OMCL品質マネジメントシステム2

- QA 研修コース (2006)  
生物製剤に関する技術研修コース  
(29のOMCLs から119人)
- 新査察官の研修コース(35)
- 品質保証ガイドライン
- 習熟度試験(PTS)
- 市販後モニタリング

28

## 習熟度試験

### Proficiency Testing Studies (PTS)

- ネットワーク内外の各試験機関の技術を均一化する。相互承認に必須
- 年間試験項目数: 5~6 (参加機関50)
- 年間製剤数: 4
- 参加費無料

29

## 共同市販薬製品調査

### Collaborative Market Surveillance Studies (MSS)

- 各国で承認・販売されている医薬品の品質比較調査
- 収去品を共通の試験法で検討する。
- 査察官と品質保証専門官とで行う
- 平均12ヶ国のOMCLが参加
- 調査結果を欧州薬局方に反映させる。

30

## 2. 米国における生物製剤の品質管理システム



## 米国食品医薬品庁 FDA

- 1995年1月設立
- 保健福祉省 HHS
- 食品
- 医薬品
- 生物製剤
- 医療機器
- 化粧品
- 動物用医薬品
- 動物用飼料
- 放射線発生製品の評価と品質管理

年間予算(2005):  
18.5億ドル  
国家予算の0.2%

32

## FDAの歴史

- 1862年(リンカーン大統領の指名)  
Charles M. Whetherrill(化学者)  
農務省 (Department of Agriculture)  
を設立.
- 1883年  
Harvey W.Wiley(主任化学者)  
化学局 (Bureau of Chemistry)
- 1906年  
連邦食品・医薬品法 (ワイリー法)



Harvey W.Wiley



## CBERの歴史

NIHの起源

Center for Biologics Evaluation and Research

The Hygienic Laboratory

1887



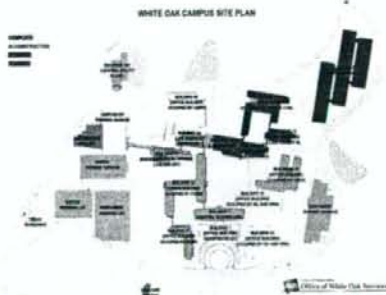
Marine Hospital, Stapleton, Staten Island, New York



Bacteriologist  
Joseph J. Kinyoun

- 1887 Laboratory of Hygiene of Marine Hospital Service (MHS)  
1891 renamed Hygienic Laboratory  
1902 Hygienic Laboratory of the Public Health (PH) and MHS  
under the provision of *Biologics Control Act*  
1930 renamed National Institute of Health (NIH)  
1937 Division of Biologics Control (DBC) in NIH  
1944 DBC renamed Laboratory of Biologics Control (LBC)  
1948 LBC incorporated into National Microbiological Institute(NMI)  
1955 Division of Biologics Standard (DBS), independent entity  
NMI renamed NIAID  
1972 DBS transferred from NIH to FDA, Bureau of Biologics (BoB)  
1982 National Center for Drugs and Biologics (NCDB)  
1983 Office of Biologics Research and Review (OBRR) in NCDB  
1988 Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

35



36

## 法体系

### 種類

#### ACT (HHS)

連邦食品医薬品化粧品法

#### FDA Code for Regulations (C.F.R.)

連邦規制集、食品・医薬品関係(21CFR)  
連邦官報 (Federal Register) で公示される規則  
検定は21CFR Part 610 Subpart A

#### Guidance for Industry (CBER, CDER)

製造者向けのガイドライン

#### Concept Paper

解説的な指針(命名法、動物実験モデル)

37

## 生物製剤規制法1902

### The Biologics Control Act

背景: 1901年ジフテリア抗毒素(馬由来)製剤による  
破傷風感染(セントルイス, 13人死亡)  
天然痘ワクチンやジフテリア抗毒素の汚染

対象品目: ワクチン血清、毒素、抗毒素等  
安全性、純度、力価  
製造所承認(毎年)、添付資料、収去検査



1895ごろまで: France, Germany, Italy, Russia  
では承認審査と査察が行われていた。  
1907: Paul Ehrlichによるジフテリア抗毒素の提  
準品の作製



38

## 連邦食品医薬品法 1906

### The Federal Food and Drugs Act

ルーズベルト大統領の承認

偽物、粗悪品の越州流通の禁止と(権限を農務省に与える)

Since 1906...



The White House of "The Present Square" FDA

39

## 連邦食品医薬品化粧品法 1937

### The Federal Food, Drugs and Cosmetic Act

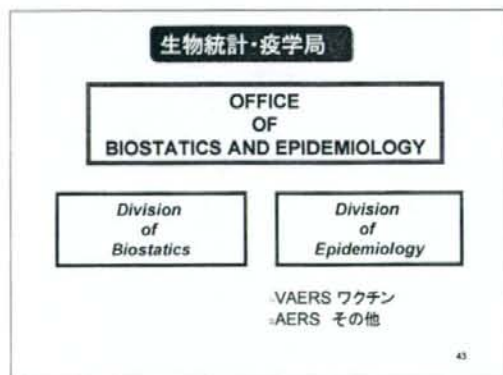
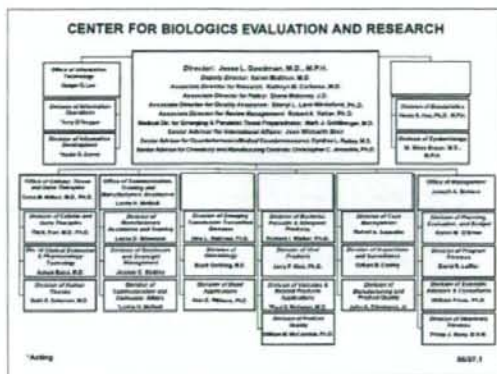
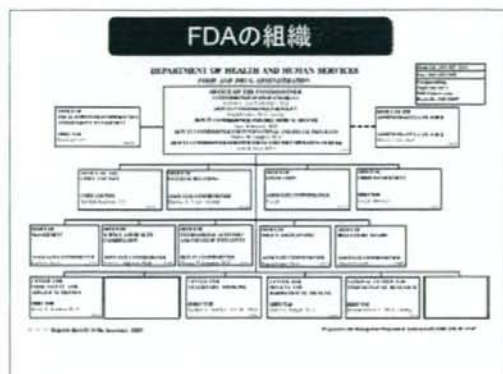
エリキシル剤事件: 抗生剤スルファニルアミドの製造にアルコールの  
代わりにエチレングリコールを溶媒に使用した。107人が死亡

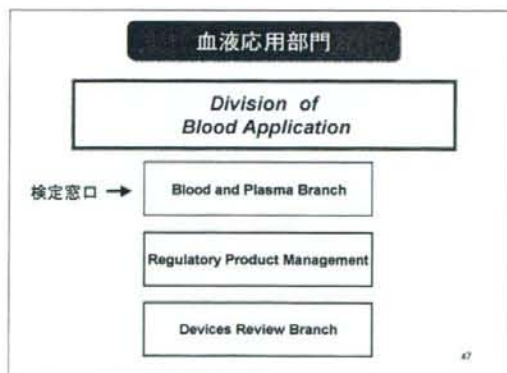
- 承認前審査での安全性の確認
- 製造所の査察

New Hazards  
New Laws

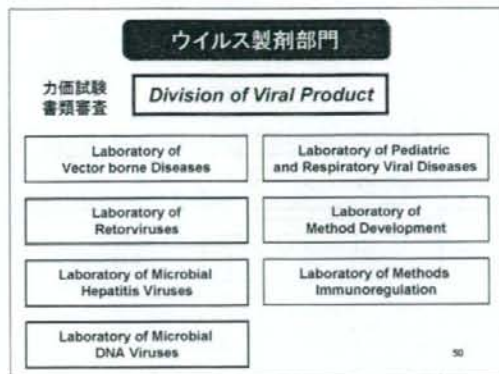


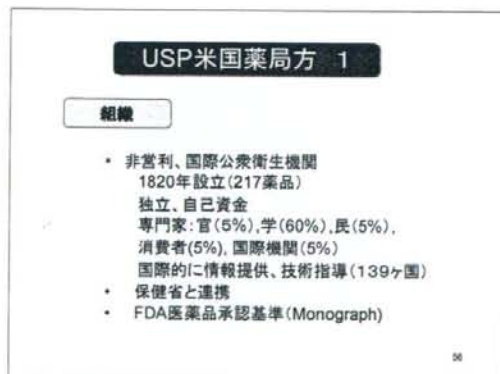
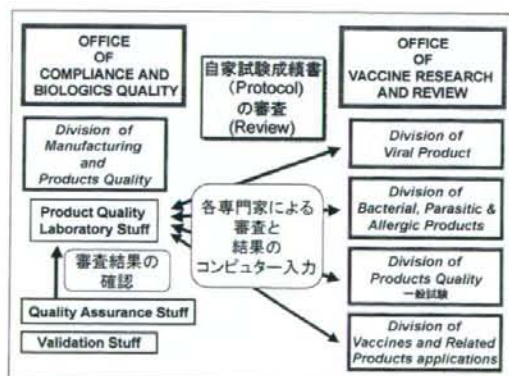
40













## USP米国薬局方 2

### 発行形態

- USP29-NF24 (2006年)  
英語、スペイン語、アジア版  
米園公式薬局方
- 毎年発行
- 英語はオンラインとCD版
- パブリックレビューとコメントを常時受け付ける

57

## USP米国薬局方 3

### 検定の品質管理

- 試験法、測定法について、適正や限界を示す
- 測定系の標準化
- 包装容器

### 標準品

~2,000

### 標準品

USP記載試験方法に関する

実技、理論、品質管理、製品製造、法的適合性

## 専門家評議会 COUCIL OF EXPERTS

### 専門家委員会 Executive committee

Non-complex Actives

Radiopharmaceuticals

Excipients

Veterinary Products

Biologics and Biotechnology

General Chapter

Dietary Supplements

Safe Medicinal Use

Reference Standard

International Health

Nomenclature

## 生物製剤とバイオ医薬委員会 Biologics and Biotechnology

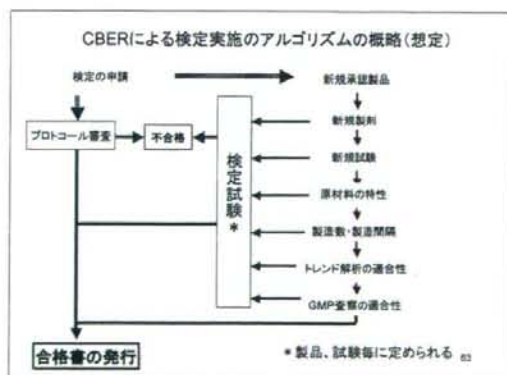
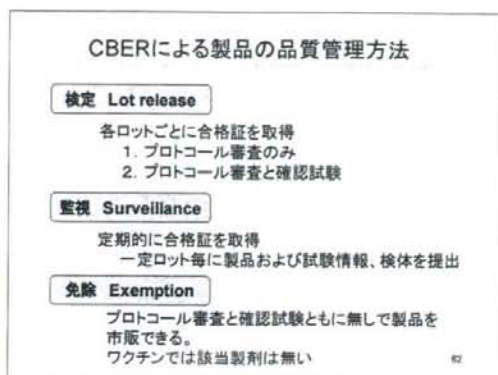
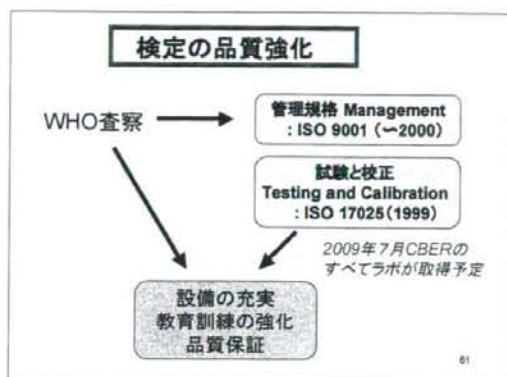
血液と血液製剤  
Blood and Blood Products (BB BBP)

細胞、遺伝子、組織治療剤  
Cell, Gene, and Tissue Therapies (BB CGT)

タンパクと多糖  
Protein and Polysaccharides (BB PP)

ワクチンとウイルス学  
Vaccine and Virology (BB VV)

60



### CBERによる書類審査 (Lott Release Protocols) 2

21 CFR 601.14 (電子版 21CFR Part11)

Electronic Protocol:200400004.PO  
 License Number/Product Code/Type of Lot(8,FC,C)  
 Lot Number  
 Proper Name of Products  
 Reason for Submission  
 Test Results (試験結果)  
 Potency(力価)  
 Specific activity(特異活性)  
 pH  
 Moisture(含水量)  
 Total Protein(総タンパク質)  
 Solubility(溶解度)  
 Sterility(Bulk, Final Container)(無菌試験)  
 General safety (一般毒性?)  
 Purity (LAL, Pyrogen)(純度:エンドトキシン、発熱物質)  
 Laser Densitometer Scan (LD Scan, LD Scan Reference)(不溶性粒子)  
 Pass Statement  
 Signature Block  
 Electronic Protocol:200400001.PO

### CBERによる検定合格件数

	2007年度	2008年度(11月)
合計数	5011	5549
ワクチン	2724	1068
血漿分画製剤	1589	1916
医療機器	919	1183
アレルギー製剤	496	389
その他	183	93

66

### 輸出用証明書

Department of Health and Human Services  
 Food and Drug Administration

**SUPPLEMENTARY INFORMATION  
 CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT REQUESTS**

Product Identification:  
 Name: \_\_\_\_\_  
 Trade Name: \_\_\_\_\_  
 Manufacturer: \_\_\_\_\_  
 Country of Origin: \_\_\_\_\_

Product Description:  
 Description: \_\_\_\_\_

Department of Health and Human Services  
 Food and Drug Administration

**EXPORTER'S CERTIFICATION STATEMENT  
 "CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT"  
 for CBER and CVM**

Product Name: \_\_\_\_\_

As the registered owner or designer of this product, I certify under the Food and Drug Act and other applicable laws that the product is safe, effective, and of high quality, and that the product is not adulterated or misbranded under the Food, Drug, and Cosmetic Act.

### 米国の市販後安全性管理

21CFR 600.80

Post marketing reporting of adverse experiences

ワクチン

VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System )  
 co-managed with FDA  
 Vaccine Safety Datalink (VSD)  
 Clinical Immunization Safety Assessment Centers (CISA)

血液

National Healthcare Safety Network

組織

Transplantation Transmission Sentinel Network

68

## FDA 改正法案 Amendments Act of 2007

- FDA
  - 市販後リスク発見
  - 複数の情報ソースから安全性の分析
  - 25,000,000人/2010年まで
  - 100,000,000人/2012年まで

69

## 3. まとめ

70

### 検定（ワクチン）の最近の傾向

新しいワクチン  
新しいアジュバント



新しい試験法  
新しい評価

高精度な分析  
新しい手法

Vaccine name	2006	2005
MMR	151	163
HepB	108	222
DTaP/DTaP/Hib	104	86
DTaP/DTaP/Hib/Ha	104	102
Varicella	89	102
Rota	83	80
HepB/Hib	68	197
Meningococcus	50	51
DTaP/DTaP/Hib	46	7
HepA	40	12*
Hib	33	38
DTaP	28	46
DTaP/DTaP	27	32
DT	20	42
DTaP/DTaP/Hib	18	62
DTaP/Hib	7	14

71

### 欧米の品質管理の体制

欧州連合

米国

日本

EMA  
60人

外部専門家  
3,500人

FDA  
2,000人

外部専門家  
20,000人

EDQM  
OMCLs

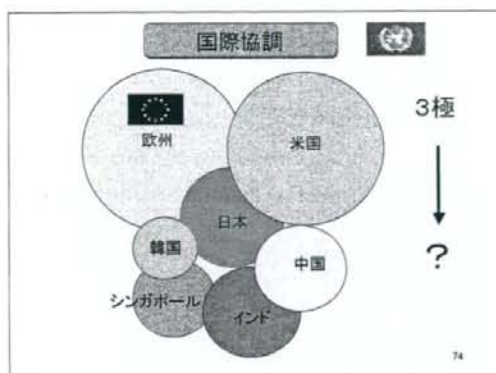
CBER  
900人

27ヶ国 x ? = ?

72

欧米の検定方法				
プロトコルの評価		小分け品, パルク		
	文書の審査	試験の実施	処理期限	経費
欧州連合	全ロット (製造と試験)	全ロット	60日	申請者 <small>費用は国によって異なる</small>
米国	全ロット (主に試験)	当初全ロット (抜き取り, 監視制度)	期限無し (平均30日)	FDA
日本	自家試験記録	全ロット	60日	申請者

73





## Thanks!

- EMEA : Dr. Patrick Cellis
- IPH (Belgium): Dr. Genevieve Waterloo
- PEI (Germany): Dr. Klaus Cituteck
- NIBSC (UK) : Dr. Michael Corbel
- RIVM (Netherlands): Dr. Claes Wassenaar
- European Commission
- CBER (USA) : Dr. Jay Eltermann  
Dr. R.K. Gupta







## アジアの検定制度の現状

堀内善信  
(医薬品医療機器総合機構)

ワクチンは生物材料由来の複雑な医薬品であり、副反応原性や有効性のロット間変動は避けられない!

タンパク抗原や多糖体のような精製品においても、減毒やコンジュゲーションの過程でロット間変動が避けられない!

品質管理のための毒性試験や力価試験も、生物定量の場合、それぞれ結果に一定の変動を含む。

ワクチンは公衆衛生上重要な医薬品であり、その品質に取り違しの効かない欠陥があった場合にも、臨床的に明らかになるには長年月を要する

ワクチンは多くの、一般健康人が投与対象であり、問題があった場合の影響は大きすぎる。

国家検定は製造所とは独立した品質確認試験であり、常に製品に問題が見いだされるとは限らないが、試験成績の蓄積自体が様々な問題の改善、解決に有用である

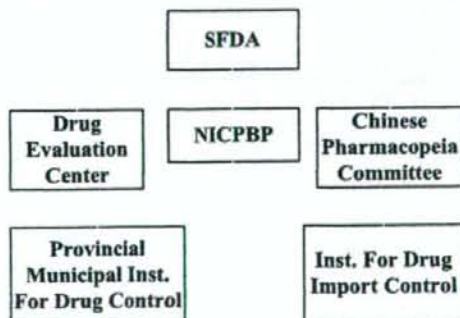
(2007年WHOロンドンフォーラム報告より)

### 中国の医薬品品質管理システム

実例：1955年のCutter社のIPV事件  
不活化不十分による感染被害。  
原因の一つに、FDAが製造所とは独立の確認試験を実施していなかった(Bookchin & Schumacher)

実例：昭和23年の京都ジフテリア事件  
トキシノイド化の工程とロット構成に関する扱いの不適切さ  
69人が死亡

教訓  
ワクチンの品質不的確による問題は、特定ロット単位で起こる





### The implementation of Lot Release

- Since Dec. 31, 2001,
- lot release for the 5 EPI Vaccines(DTP, BCG, OPV, rDNA HepB & Measles) and HSA
- Conducted based on reviewing of summary lot protocol and testing of samples according to "The Provision for Lot Release of Biological Products" and SOPs for detail procedure.

### The implementation of Lot Release

- Lot release has been conducted based on reviewing of summary lot protocol and testing of samples
- Testing parameters mainly are virus titer, Identity, abnormal toxicity and sterility for vaccines, and purity and aggregate content for HSA




### Annual Records of lot release test& CMC review

	2002	2003	2004
Lot release tests	Bacteria products : 104 Viral products : 320	Bacterial products : 117 Viral products : 368	Bacterial products : 127 Viral products : 316
CMC review	Bacteria products : 1 Viral products : 4	Bacteria products : 7 Viral products : 6	Bacteria products : 10 Viral products : 12

### Bacterial Vaccines (12 classes, 30 items)

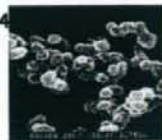
- DTP (10)
- Td (1)
- BCC for subcutaneous use (2)
- BCG for percutaneous use (1)
- Pneumococcal polysaccharide (2)
- Tetanus toxoid (1)
- Hib conjugated vaccine (4)
- Oral typhoid (1)
- Purified Vi polysaccharide typhoid (5)
- Cholera (1)
- Botulinum toxin (2)
- Hib-Hep combination (1)

## Inactivated viral vaccines (8 classes, 30 items)

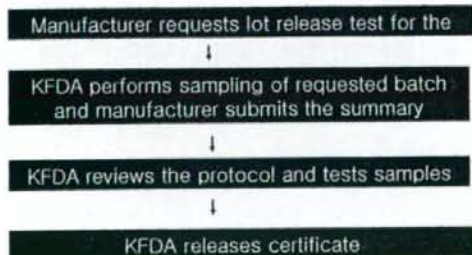
- Influenza HA vaccines (4)
- Influenza split vaccines  
- Influenza subunit vaccines  CHIRON
- Influenza virosomal subunit vaccine (1)
- Japanese encephalitis vaccine (6)
- Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) vaccine (1)
- Hepatitis A vaccine (2)
- Inactivated Poliomyelitis vaccine (1)

## Live viral vaccines (6 classes, 15 items)

- Oral poliomyelitis vaccine (4)
- Measles vaccine (1)
- Rubella vaccine (2)
- MMR vaccine (3)
- Varicella vaccine (4)
- Live attenuated Japanese encephalitis(1)



## Work Flow



KFDA

## National lot release in Thailand

2 Critical control functions-Lab Testing  
 -Lot Release  
 Biological products used in human

## At present

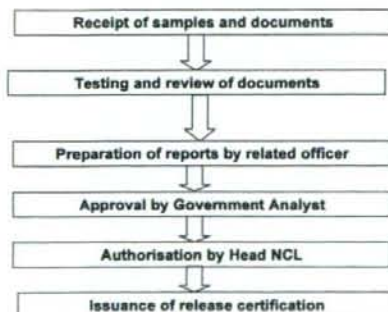
- Import product:
  - summary production protocol
  - COL from NRA of producing countries
  - Sample for lab testing (appearance for all products, other testing required on case, if necessary)
  - COL is issued within 10 working days.
- Local product:
  - summary production protocol
  - Sample for lab testing (potency, safety, physico-chemical testing)
  - COL is issued within 60 working days.
- The Ministry Regulation of Lot Release will be enforced nearly.

## CRITERIA FOR RELEASE

- Complete testing and review/scrutiny of summary protocols.
- Partial testing and review/scrutiny of summary protocols.
- Review of summary protocols only; based on previous track record of different manufacturers and random testing.

Contd...

### LOT RELEASE SYSTEM AT NATIONAL CONTROL LABORATORY



Contd...

## Indonesia NQCLDFの検定

- SLレビュー
- 無作為に選出した検体について、力価試験は10%、無菌試験と毒性試験は少なくとも3ロットについて、ポリオワクチン単価バルクのsecond readingについては100%実施する。
- 出荷証明書

### 国家検定対象試験

ワクチン	対象試験項目
DTPワクチン	APPEARANCE TEST RESUSPENSION TIME TEST POTENCY OF DIFTERI POTENCY OF PERTUSSIS POTENCY OF TETANUS ABNORMAL TOXICITY SPECIFIC TOXICITY OF DIFTERI-TETANUS SPECIFIC TOXICITY OF PERTUSSIS (MWGT) STERILITY pH ALUMINIUM CONTENT FREE FORMALDEHYDE THIMEROSAL CONTENT
減じんワクチン	APPEARANCE TEST IDENTITY pH POTENCY STABILITY STERILITY ABNORMAL TOXICITY

### QC in NQCL of Taiwan

The procedures for production of a vaccine have to meet the cGMP requirements.

Each lot of vaccine should be tested and approved by National Laboratories of Foods and Drugs (the NQCL of Taiwan) before being released.

Control	tests	of	DTP	and
Treat			DTP	
General tests			+	
pH			+	
HCHO	+			
Thimerosal	+			
Aluminum	+			
Sterility	+			
Toxicity				
Abnormal toxicity	+			
Mouse body weight decreasing	+			
Mouse leukocyte increasing		+		
Mouse histamine sensitizing		+		
Definitization of D & T	+		+	
Potency				
Passive i.c. challenge		+	+	
ELISA		+		
Adsorbed D & T	+		+	

\* Data review

### DTP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### DTaP

### 各種ワクチン検査状況

品名	検査項目	検査回数	合格数	合格率	検査回数	合格数	合格率	検査回数	合格数	合格率
DTaP	性状	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	再懸濁時間試験	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	ジフテリア	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	百日咳	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	破傷風	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	異常毒性	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	特定毒性	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	pH	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	アルミニウム	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	ホルムアルデヒド	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
DTaP	性状	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	再懸濁時間試験	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	ジフテリア	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	百日咳	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	破傷風	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	異常毒性	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	特定毒性	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	pH	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	アルミニウム	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%
	ホルムアルデヒド	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%

感染研セミナー

ワクチン等の国家検定に係わる国際動向と我が国の現状と課題
日時：平成20年12月2日(火) 14:00~17:30
場所：国立感染症研究所 村山庁舎 第一会議室 (ア/1庁舎共用第二会議室 二見放送)

WHO ECBS: Expert Committee on Biological Standardization (WHO 生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会)

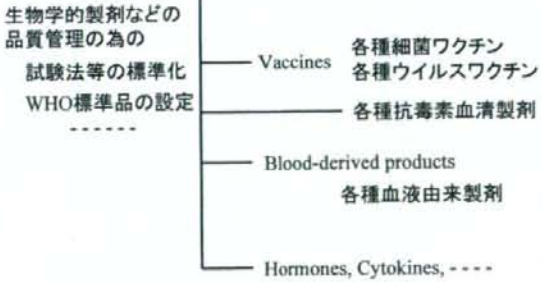


(3) WHO の関係専門家委員会の最新動向・・・・・・・・・・・・・・15:10~15:40

荒川 宜親 細菌第二部

Provide updated information on the establishment, dissemination and replacement of the WHO International Biological Reference Preparations as well as the adoption of Guidelines and Recommendations.
MEETING DOCUMENTS
WHO, Geneva, Switzerland 23-25 January 2008
CONFERENCE

ECBS 事務局
Dr. David Wood



WHO ECBS, Expert Committee on Biological Standardization  
(WHO 生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会)

参加者: 5つの地域事務局(RO)の代表者(常任委員)

NIBSC

Advisor 3つのCollaborating Center

EDQM等欧州の標準化に関連する機関  
ICH, EP, ----

Observer 関係国のFDA, NRA, NCL関係者

主として、欧州のワクチンメーカーさん

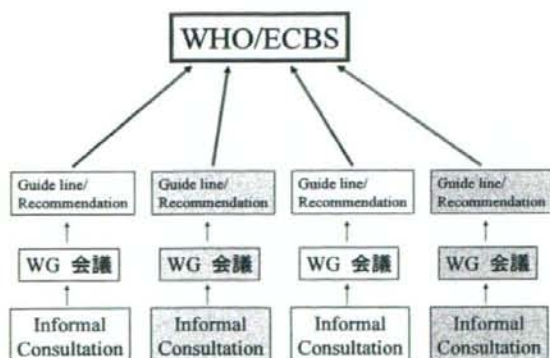
WHO ECBS, Expert Committee on Biological Standardization  
(WHO 生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会)

「このECBSの会議に参加する者は、特定の政府や企業、団体の利益から独立し、科学的な観点にのみ基づいて発言や意見を述べるように」

「WHO ECBSが作成する各種の基準等は、各々の国の行政、製剤メーカー、試験機関における生物学的製剤の品質管理や適正な使用を促す事を目的とする。」

ECBSは、NIBSCの支援を受けつつ、3つのCollaborating Center (USAのCBER/FDA、ドイツのPEI、日本のNIID)の協力を受けている。

ECBSは、1948年に設立され今年で60年目を迎える。



## 今回のECBSでの主要なテーマ

### 1. 各国のロット・リリース体制の国際標準化

◎各国のNRA/NCLなどの役割と責任の一層の明確化

### 2. 一部の生物由来製剤の承認審査の簡略化

◎DNAリコンビナント技術などを用いて製造された、ホルモンや酵素製剤など、その成分や構造などが詳しく解析されており、薬効も明確に確認されている生物学的な治療用医薬品の後発品を対象