

1) サマリーロットプロトコール (SLP) の評価

「機能3：ロットリリース」の評価指標として、ロットリリースが、最低限、SLPの評価に基づいてなされていることが求められている (LR01)。SLPは、ロット毎に製造及び品質試験の記録を要約した文書である。WHOでは、製造販売承認書の規格を遵守してワクチンが製造されていることをロット毎に確認するために、最低限、SLPの評価を行うことを推奨している。一方、我が国では、自家試験記録を検査することは行われているが、国家検定の中心は試験によるダブルチェックであり、SLPの評価は制度化されていない。しかし、ワクチン供給がグローバル化し、多くの国がSLP評価の制度を導入している現状を鑑みると、我が国においても、SLP評価の制度を導入することを考慮する必要があると思われる。

2) 製造販売承認書などへのアクセス

SLPを評価するためには、製造販売承認書に記載されている規格を知る必要があることから、「機能3：ロットリリース」の評価指標として、ロットリリースに携わる職員が承認書の必要な部分にアクセスできることが求められている (LR05)。我が国では、厚生労働省本省 (厚労本省) の担当部局の承認のもとで、感染研の職員が承認書を閲覧することは可能であるが、通常は、国家検定の実施にあたって承認書を閲覧する必要はないため、制度化はされていない。今後、我が国でもSLP評価の制度を導入していく場合には、感染研の職員が承認書へ

アクセスするしくみを整備することが必要と思われる。

3) 承認審査や GMP 査察などへの科学的 / 技術的貢献

「機能4：試験の実施」の評価指標として、NCLによる承認審査やGMP査察などへの科学的 / 技術的貢献について、明確に規定することが求められている (LA01)。我が国では、ワクチンの承認審査の過程で感染研において承認前検査が実施され、規格及び試験法について検討されている。また、感染研の職員が医薬品医療機器総合機構 (総合機構) の専門委員に任命されており、承認審査やGMP査察において、専門家としての立場から意見を述べる。しかし、専門委員は、あくまでも個人としての任命であり、守秘義務が課されることから、感染研のNCLとしての専門性が十分に生かされているとは言えないとの指摘がある。さらに、機能的なしくみを検討する余地があると思われる。

4) 品質マネジメントシステム

「機能3：ロットリリース」と「機能4：試験の実施」の双方で、品質マネジメントシステムに関する評価指標が示されている (LR02 および LA02)。感染研でも品質マネジメント指針の制定、標準作業手順書 (SOP) の整備、検定検査品質保証室の設置など、品質システムの整備が進められてきた。現在、EU諸国をはじめとして、多くの国のNCLは、品質マネジメントシステムの国際規格であるISO 17025の認定を取得している。感染研でも、ISO 17025のよ

うな外部評価のしくみを導入するかどうかは、今後の検討課題と思われる。

D. 考察

ワクチンは、生物学的製剤としての本質に由来する品質管理の困難さに加え、健康人に投与されること、品質不良が発生した場合の影響が甚大であることなどから、WHO では、各国の規制当局が、ワクチンをロット毎に評価して市場への出荷の可否を判断するしくみ（ロットリリース）を持つことを推奨している。現在、WHO 加盟国の多くが、何らかのロットリリースの制度を持っていると言われている。WHO では、ロットリリースの判断をするにあたり、SLP の評価を基本とし、必要に応じて NCL による試験を行うことを推奨している。一方、我が国の国家検定制度は、自家試験記録の検査は行われているものの、あくまでも参考情報との位置づけであり、試験によるダブルチェックが主体となっている。WHO の考えるロットリリースの制度と我が国の国家検定制度との最も大きな違いは、この点にあると考えられる。ワクチンのロットリリースに関する WHO ワークショップにおいて、参加した各国から自国のロットリリースの現状が報告されたが、ほとんどの国で、SLP 評価の制度が導入されていた。ワクチンの供給はグローバル化が進展しており、今後、我が国においてもワクチンの輸入および輸出がますます拡大することが予測される。このような状況下で、国際調和を保ちワクチンの品質を確保して行

くためには、SLP 評価の制度を導入することが必要と思われる。SLP の評価を実効性のあるものにするためには、SLP に記載する項目を十分に検討するとともに、感染研職員の製造販売承認書へのアクセスの確保、厚労本省の担当部局及び総合機構との連携の強化が必要であろう。

ワクチンの品質は、ロットリリースの制度のみではなく、承認審査制度、GMP 調査、副反応調査などの諸施策により確保される。WHO 査察では、NRA の持つべき六つの機能が提示されている。これらの機能は、お互いに関連性があり、うまく連携することにより、さらに高度な品質保証が可能になると思われる。我が国では、これらの機能は、厚労本省、総合機構及び感染研の三者が分担している。これら三者の連携をよりいっそう充実したものにして行くことが重要と考えられる。

一つのワクチンが一国のみにとどまらず、多数の国に流通する例が増加している。その場合に、流通する国ごとに NCL による試験を繰り返すことは、非効率であるばかりではなく、円滑な流通の阻害要因ともなり得る。そこで、各国の規制当局間の相互信頼にもとづいて、NCL 間のワークシェアリングを推進することが提案されている。この相互信頼のよりどころとして、試験/校正機関のための品質マネジメントシステムの国際規格である ISO 17025 が利用されている。感染研としても、将来的には、ISO 17025 の認定を取得することを考慮すべきかもしれない。

我が国の国家検定制度には、WHO 査察の評価指標に、必ずしも合致していない点がある。SLP 評価の制度は、その代表例である。平成 22 年に予定されている WHO 査察にあたっては、何らかの対応を考えておく必要があると思われる。その際には、単に形式的な対応にとどまらず、我が国のワクチンの品質保証体制を見直す契機として WHO 査察を生かすことが重要と考える。

E. 結論

WHO 査察の評価指標から読み取れるワクチンのロットリリースに関する考え方と、我が国の国家検定制度には、合致しない点がある。特に、ロットリリースにあたって SLP を評価する制度については、我が国にも早期に導入すべきである。SLP 評価を実効性のあるものとするためには、承認審査や GMP 調査などの分野でも、感染研と厚労本省及び総合機構との連携を、より一層充実させることが重要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 誌上発表

なし

2) 学会発表

1. 内藤誠之郎，高田寛治：溶解性マイクロニードルアレイを用いた無痛ワクチンの開発。第 8 回国際バイオフィオーラム，

平成 21 年 7 月，東京。

2. 内藤誠之郎，片岡紀代，清原知子，落合雅樹，前山順一，倉永雅彦，千北一興，高田寛治：溶解性マイクロニードルアレイを利用した経皮ワクチンの試み。第 13 回日本ワクチン学会，平成 21 年 9 月，札幌。
3. 百瀬暖佳，水上拓郎，内藤誠之郎，前山順一，益見厚子，倉光 球，滝沢和也，浜口 功：遺伝子発現解析を用いた新たなワクチン安全性評価法構築への試み。第 13 回日本ワクチン学会，平成 21 年 9 月，札幌。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

**Data Collection tools for Vaccine Indicator Only
For the year 2007**

A. National regulatory system

Indicator RS01: Legal framework for establishment of a regulatory system, mandate and enforcement power for each function

- 0 Sub-Indicator RS01.01: Legislation defines the medicinal products for human use to be regulated
- 0 Sub-Indicator RS01.02: Legislation defines the institutions involved in the vaccine regulatory system, their mandate, functions, roles, responsibilities and enforcement power

Indicator RS02: Independence of the regulatory authority in decision making

- 0 Sub-Indicator RS02.01: Independence of NRA from researchers, manufacturers, distributors and wholesalers
- 0 Sub-Indicator RS02.02: Independence of NRA from procurement system / institutions
- 0 Sub-Indicator RS02.03: Mechanism to manage conflicts of interest

Indicator RS03: Recall system with mechanism to ensure proper disposition / disposal of affected lots

- 0 Sub-Indicator RS03.01: Legal basis for NRA to take actions on recall, suspension, withdrawal and / or destruction
- 0 Sub-Indicator RS03.02: System based on documented communication to appropriate level of the distribution system with feedback mechanism
- 0 Sub-Indicator RS03.03: Mechanism for written confirmation that appropriate, batch traceable, action and / or destruction when necessary has been taken

Indicator RS04: Commitment of management to implement a quality management system relevant to all regulatory functions

- 0 Sub-Indicator RS04.01: Policy statement and development plan to implement a quality management system for all regulatory functions
- 0 Sub-Indicator RS04.02: Financial support to implement a quality management system
- 0 Sub-Indicator RS04.03: Human resources designated and assigned to implement a quality management system

Indicator RS05: Transparency and public accountability

- 0 Sub-Indicator RS05.01: Information related to legislation and regulations is publicly available
- 0 Sub-Indicator RS05.02: Information on decisions is accessible to the public
- 0 Sub-Indicator RS05.03: Information on marketed products and authorised companies is publicly available
- 0 Sub-Indicator RS05.04: Information on license withdrawal, sanctions, recalls and public health warnings is publicly available
- 0 Sub-Indicator RS05.05: All publicly available information is kept up-to-date
- 0 Sub-Indicator RS05.06: Appropriate mechanism for management of confidential information / material
- 0 Sub-Indicator RS05.07: Code of conduct (including conflicts of interest) published and enforced

Indicator RS06: Institutional development plan

- 0 Sub-Indicator RS06.01: Plan developed, implemented and regularly updated
- 0 Sub-Indicator RS06.02: Performance indicators established and used for monitoring progress
- 0 Sub-Indicator RS06.03: Training plan developed, implemented and updated

Indicator RS07: Advisory / experts committees

- 0 Sub-Indicator RS07.01: Documented procedures for the establishment and management of advisory / expert committees

Function 1: Marketing authorization and licensing activities

Indicator MA01: System for marketing authorization and licensing for manufacturing activities

- 0 Sub-Indicator MA01.01: Provision for marketing authorization and licensing for manufacturing activities
- 0 Sub-Indicator MA01.02: Marketing authorization required for all products for which NRA is being assessed
- 0 Sub-Indicator MA01.03: License to manufacture granted on the basis of demonstrated compliance with GMP

Indicator MA02: Provision for licensing for importing, exporting and distributing

- 0 Sub-Indicator MA02.01: License to import, export and distribute granted on the basis of demonstrated compliance with GDP

Indicator MA03: Quality Management System for marketing authorization and license activities

- 0 Sub-Indicator MA03.01: Defined organizational chart and responsibilities to implement the Quality Management System
- 0 Sub-Indicator MA03.02: Written documentation for performing marketing authorization and manufacturing license activities
- 0 Sub-Indicator MA03.03: Written documentation for performing license activities for importers, exporters, wholesalers, distributors
- 0 Sub-Indicator MA03.04: Management system to ensure traceability of actions (marketing authorization and manufacturing license dossiers and updates, assessment reports, meeting reports, variations etc.)
- 0 Sub-Indicator MA03.05: Management system to ensure traceability of actions of licensing of importers, exporters, wholesalers, distributors (dossiers and updates, assessment reports, meeting reports, variations etc.)
- 0 Sub-Indicator MA03.06: Auditing system implemented and documented (internal and/or external)

Indicator MA04: Human resource management

- 0 Sub-Indicator MA04.01: Adequately qualified staff (education, training, skills and experience) or access to experts for assessment of quality, pre/non-clinical and clinical data
- 0 Sub-Indicator MA04.02: Written procedures for selection and use of external experts
- 0 Sub-Indicator MA04.03: Staff training plan developed and implemented
- 0 Sub-Indicator MA04.04: Monitoring skills development after training activities

Indicator MA05: Submission of Marketing authorization and manufacturing license applications

- 0 Sub-Indicator MA05.01: Administrative instructions available for applicants
- 0 Sub-Indicator MA05.02: Requirements on the format and content for submission of marketing authorization applications consistent with global standards available to applicants
- 0 Sub-Indicator MA05.03: Requirements on the format and content for submission of manufacturing license applications (including format of the authorization) available to applicants

Indicator MA06: Assessment of marketing authorization and manufacturing license application

- 0 Sub-Indicator MA06.01: Assessment of product related information (legal part and quality)
- 0 Sub-Indicator MA06.02: Assessment of clinical data (safety & efficacy)
- 0 Sub-Indicator MA06.03: Assessment report prepared and used as reference for decision
- 0 Sub-Indicator MA06.04: Policy with written criteria for recognition of other NRA's reports/decisions (if applicable)
- 0 Sub-Indicator MA06.05: Assessment of the manufacturing license application
- 0 Sub-Indicator MA06.06: Assessment of the import, export, wholesale, distribution license application

Indicator MA07: GMP assessment during marketing authorization process

- 0 Sub-Indicator MA07.01: GMP assessment for domestic manufacturers through dedicated inspections on the manufacture site
- 0 Sub-Indicator MA07.02: GMP assessment for non-domestic manufacturers

Indicator MA08: Requirements for variations to be submitted and assessed

- 0 Sub-Indicator MA08.01: Written guidelines for applicants with definition of types and scopes of variations and documentation required
- 0 Sub-Indicator MA08.02: Written guidelines for assessment based on type of variation

Indicator MA09: Clear and comprehensive information on authorized products

- 0 Sub-Indicator MA09.01: NRA approved Summary of Product Characteristics (SPC)-like information available for all products (as basis for lot release)
- 0 Sub-Indicator MA09.02: Web site or other official publication with SPC-like information is available and regularly updated

Indicator MA10: Same criteria/standards for evaluation of marketing authorization applications for products regardless of the source

- 0 Sub-Indicator MA10.01: Written criteria to be applied
- 0 Sub-Indicator MA10.02: Written criteria to cover circumstances in which the routine licensing procedures may not have to be followed

Function 2: Post-marketing activities including surveillance of adverse events following immunization (AEFI)

Indicator PM01: Institutional regulations and guidelines for post-marketing surveillance including monitoring and management of adverse events following immunization (AEFI)

- 0 Sub-Indicator PM01.01: Provisions for monitoring and management of adverse events following immunization (AEFI)
- 0 Sub-Indicator PM01.02: Guidelines exist, are published and accessible (i.e. distributed or available when needed) to all staff involved in AEFI surveillance
- 0 Sub-Indicator PM01.03: Provisions for the NRA to require the marketing authorization holder to perform a specific study of safety in the post-marketing period as necessary
- 0 Sub-Indicator PM01.04: Requirements exist for manufacturer to inform NRA of any new safety issue or marketing / regulatory decisions taken in other countries based on safety and is enforced by NRA

Indicator PM02: Quality Management System for post-marketing activities

- 0 Sub-Indicator PM02.01: Defined organizational chart and responsibilities
- 0 Sub-Indicator PM02.02: Written documentation for performing post marketing surveillance activities
- 0 Sub-Indicator PM02.03: Management system to ensure traceability of post marketing activities
- 0 Sub-Indicator PM02.04: Auditing system documented and implemented (external and or internal)

Indicator PM03: Roles and responsibilities of the key players (immunization staff, NRA, NCL, surveillance staff, etc)

- 0 Sub-Indicator PM03.01: Clearly defined and documented roles and responsibilities for NRA, NCL, national immunization program and, where relevant, disease surveillance and pharmacovigilance staff involved in AEFI monitoring and management activities
- 0 Sub-Indicator PM03.02: Official instructions for key players to conduct AEFI surveillance activities

Indicator PM04: Human resource management

- 0 Sub-Indicator PM04.01: Adequate qualified staff (education, training, skills and experience) to perform post marketing surveillance activities
- 0 Sub-Indicator PM04.02: Staff training developed and implemented, including routine training/information on AEFI monitoring and management
- 0 Sub-Indicator PM04.03: Monitoring skills development after training activities

Indicator PM05: Routine and functional system for regular review of safety and efficacy of the vaccine product for regulatory action, including a process to review and share relevant data between key players and taking appropriate action

- 0 Sub-Indicator PM05.01: AEFI data compiled and analysed/interpreted on regular (e.g. monthly) basis
- 0 Sub-Indicator PM05.02: Information on serious cases and AEFI clusters and investigation reports shared between NRA, NCL, national immunization program, and disease surveillance and pharmacovigilance staff
- 0 Sub-Indicator PM05.03: Formal/official communication and regular meetings among above-mentioned key players when dealing with AEFI
- 0 Sub-Indicator PM05.04: Access to a relevant standing committee or group of experts for the assessment of AEFI cases
- 0 Sub-Indicator PM05.05: Manufacturers are notified of significant safety and efficacy issues and kept up to date or/and at upon request
- 0 Sub-Indicator PM05.06: Process to review/assess AEFI and initiate appropriate action including at the sub-national level, when needed

Indicator PM06: Capacity to detect and investigate significant vaccine safety issues

- 0 Sub-Indicator PM06.01: Demonstrated capacity of the reporting system (active or passive, sentinel or countrywide/statewide) with satisfactory sensitivity
- 0 Sub-Indicator PM06.02: Documented evidence of appropriate investigations or sufficient elements indicative of capacity to investigate
- 0 Sub-Indicator PM06.03: Documented evidence of timely investigations
- 0 Sub-Indicator PM06.04: Documented process and/or activities to promote timeliness of reporting and completeness of information collected

Indicator PM07: Regulatory outcome regarding vaccine performance

- 0 Sub-Indicator PM07.01: Evidence that corrective/regulatory action (e.g. recall, update of product leaflet, etc) are taken in case of deviation/non compliance
- 0 Sub-Indicator PM07.02: NRA regularly informed of data relevant to ongoing assessment of vaccine performance

Indicator PM08: System for providing feedback on AEFI from the national to all levels

- 0 Sub-Indicator PM08.01: Periodic (quarterly or yearly) feedback on AEFI including summary and specific investigation reports
- 0 Sub-Indicator PM08.02: Process is established for feedback down to health facility level
- 0 Sub-Indicator PM08.03: Process is established for feedback to public/community/patients/parents

Function 3: NRA Lot release

Indicator LR01: System for lot release

- 0 Sub-Indicator LR01.01: Provision for lot release including the responsible officer to sign the regulatory lot release certificate
- 0 Sub-Indicator LR01.02: Lot release applied to all vaccines
- 0 Sub-Indicator LR01.03: Based as a minimum on summary lot protocol review
- 0 Sub-Indicator LR01.04: Mandatory summary lot protocol as part of licensing requirements
- 0 Sub-Indicator LR01.05: Acceptance policy/criteria of lot release performed by another NRA (eg. lot release certificate from the country of origin)
- 0 Sub-Indicator LR01.06: Testing policy including frequency

Indicator LR02: Quality Management System for lot release

- 0 Sub-Indicator LR02.01: Defined organizational chart and responsibilities to implement the Quality Management System
- 0 Sub-Indicator LR02.02: Written documentation for performing lot release activities available
- 0 Sub-Indicator LR02.03: Management system to ensure traceability of lot release activities
- 0 Sub-Indicator LR02.04: Auditing system documented and implemented (external and or internal)

Indicator LR03: Human resource management

- 0 Sub-Indicator LR03.01: Adequately qualified staff (education, training, skills and experience) to perform lot release
- 0 Sub-Indicator LR03.02: Staff training plan developed and implemented
- 0 Sub-Indicator LR03.03: Monitoring skills development after training activities
- 0 Sub-Indicator LR03.04: Adequate number of staff to implement the workplan

Indicator LR04: Lot release management process

- 0 Sub-Indicator LR04.01: Defined acceptance criteria for lot release
- 0 Sub-Indicator LR04.02: Provision for exemption from lot release

Indicator LR05: Access to product related documentation to guide particular areas of scrutiny in lot release

- 0 Sub-Indicator LR05.01: Approved relevant parts of marketing authorization file and updates available to NRA staff involved in lot-release (e.g. variations)
- 0 Sub-Indicator LR05.02: Access to summary of product characteristics (SPC) and reports when necessary (including GMP inspection, laboratory data, quality defects, vaccine performance issues and AEFI)

Indicator LR06: Monitoring and data analysis for lot release

- 0 Sub-Indicator LR06.01: Analysis of lot-to-lot consistency conducted
- 0 Sub-Indicator LR06.02: Corrective action taken in case of deviation
- 0 Sub-Indicator LR06.03: Regulatory action taken in case of non compliance
- 0 Sub-Indicator LR06.04: Follow up and communication with involved parties including the manufacturer on issues of data quality

Function 4: Laboratory access

Indicator LA01: System for Quality Control (QC)

- 0 Sub-Indicator LA01.01: National Control Laboratory (NCL) established or operational agreement to use external QC laboratory
- 0 Sub-Indicator LA01.02: Clearly defined responsibilities for scientific/technical input during the pre and post licensing period
- 0 Sub-Indicator LA01.03: NCL or QC lab involved in definition of specifications and analytical methods during assessment of MA

Indicator LA02: Quality Management System for laboratory access

- 0 Sub-Indicator LA02.01: Defined organizational chart and responsibilities to implement the Quality Management System
- 0 Sub-Indicator LA02.02: Written documentation for performing testing activities
- 0 Sub-Indicator LA02.03: Management system to ensure traceability of activities
- 0 Sub-Indicator LA02.04: Auditing system documented and implemented (external and or internal)

Indicator LA03: Human resource management

- 0 Sub-Indicator LA03.01: Adequate qualified staff (education, training, skills and experience) to perform NCL activities
- 0 Sub-Indicator LA03.02: Staff training plan developed and implemented
- 0 Sub-Indicator LA03.03: Monitoring skills development after training activities
- 0 Sub-Indicator LA03.04: Adequate number of staff to implement the workplan

Indicator LA04: Testing procedures and related documentation

- 0 Sub-Indicator LA04.01: Standard Operating Procedures (SOPs) for performing testing activities
- 0 Sub-Indicator LA04.02: SOPs for handling out-of-specification results including a retest policy
- 0 Sub-Indicator LA04.03: Specifications and validity criteria are defined for all tests

Indicator LA05: Building and equipment

- 0 Sub-Indicator LA05.01: Building and premises are adequate to host NCL activities
- 0 Sub-Indicator LA05.02: There are operational manuals, SOPs and log books (records of use /maintenance /calibration)
- 0 Sub-Indicator LA05.03: There is a calibration and maintenance plan
- 0 Sub-Indicator LA05.04: There are qualifications protocols and reports

Indicator LA06: Validation policy

- 0 Sub-Indicator LA06.01: Validation master plan exist, non-compendial tests have been validated and compendial tests have been verified
- 0 Sub-Indicator LA06.02: Procedures for transfers of validated methods (e.g. from manufacturer)

Indicator LA07: Safety programme

- 0 Sub-Indicator LA07.01: The list of hazardous substances is available
- 0 Sub-Indicator LA07.02: The responsible staff is designated for the safety program's management

- 0 Sub-Indicator LA07.03: There is a procedure for the storage, handling and disposal for hazardous substances

- 0 Sub-Indicator LA07.04: Staff immunization requirements are defined and followed

Indicator LA08: Policy for use of reference standards and reagents

- 0 Sub-Indicator LA08.01: System in place to establish and qualify national reference standards (in IU if appropriate)
- 0 Sub-Indicator LA08.02: Appropriate handling and use of reference standards/materials
- 0 Sub-Indicator LA08.03: Appropriate handling and use of reagents of assured quality
- 0 Sub-Indicator LA08.04: Regular supply system for reference standards/materials

Indicator LA09: Monitoring, analysis and regulatory outcome of laboratory results

- 0 Sub-Indicator LA09.01: Compliance against specifications is systematically checked
- 0 Sub-Indicator LA09.02: Corrective action taken in case of deviation
- 0 Sub-Indicator LA09.03: Regulatory action taken in case of non compliance
- 0 Sub-Indicator LA09.04: Monitoring and analysis of data trends for laboratory results
- 0 Sub-Indicator LA09.05: Monitoring and analysis of data trends for reference standards/materials
- 0 Sub-Indicator LA09.06: Comparison of results with those of manufacturer

Indicator LA10: Participation in international proficiency schemes, collaborative studies and/or inter-laboratory comparisons

- 0 Sub-Indicator LA10.01: Evidence of regular participation
- 0 Sub-Indicator LA10.02: Appropriate performance in proficiency schemes, collaborative studies and/or inter-laboratory comparisons

Function 5: Regulatory Inspections

Indicator RI01: System for regulatory GMP inspections

- 0 Sub-Indicator RI01.01: National GMP code equivalent with WHO GMP (TRS 902, 908, 822 or any update) or other recognized standards and published
- 0 Sub-Indicator RI01.02: GMP inspection conducted for manufacture/facility licensing
- 0 Sub-Indicator RI01.03: Mandate to inspect and collect samples at any vaccine manufacturing facility in the country
- 0 Sub-Indicator RI01.04: Authority to access any premises and documents that are relevant for the inspection
- 0 Sub-Indicator RI01.05: Enforcement power to suspend or stop production in any vaccine manufacturing facility in the country
- 0 Sub-Indicator RI01.06: Provision (or written criteria) for recognition of other Inspectorates (NRAs) GMP certificates/reports/decisions (if applicable)

Indicator RI02: Quality Management System for regulatory inspectorates

- 0 Sub-Indicator RI02.01: Defined organizational chart and responsibilities to implement the Quality Management System
- 0 Sub-Indicator RI02.02: Written documentation for performing inspection and relating activities
- 0 Sub-Indicator RI02.03: Management system to ensure traceability of activities
- 0 Sub-Indicator RI02.04: Auditing system documented and implemented (external and or internal)

Indicator RI03: Human resource management

- 0 Sub-Indicator RI03.01: Adequately qualified staff (education, training, skills and experience) to perform inspections and related activities
- 0 Sub-Indicator RI03.02: Staff training plan developed and implemented
- 0 Sub-Indicator RI03.03: Monitoring skills development after training activities

Indicator RI04: Code of practices for regulatory inspection

- 0 Sub-Indicator RI04.01: SOPs for conducting inspections
- 0 Sub-Indicator RI04.02: Plan for inspections at appropriate intervals and based on quality risk management
- 0 Sub-Indicator RI04.03: Reports of inspections available for all types of GMP inspections
- 0 Sub-Indicator RI04.04: Use of team approach to ensure expertise in specific products
- 0 Sub-Indicator RI04.05: Conflict of interest & confidentiality provisions for all external team members

Indicator RI05: Monitoring, analysis and regulatory outcome of inspections

- 0 Sub-Indicator RI05.01: Evidence that follow up process is documented and implemented
- 0 Sub-Indicator RI05.02: Evidence that regulatory action is taken in case of non-compliance

Indicator RI06: Inspection of distribution channels

- 0 Sub-Indicator RI06.01: Provision for monitoring onward distribution as appropriate
- 0 Sub-Indicator RI06.02: National GDP code equivalent with WHO GDP (TRS 937 or any update) and published
- 0 Sub-Indicator RI06.03: Only authorized products are distributed
- 0 Sub-Indicator RI06.04: Mandate to inspect and to collect samples at any point of the distribution chain of vaccines in the country

Function 6: Regulatory oversight of clinical trials

Indicator CT01: System for regulatory oversight of clinical trials (CTs)

- 0 Sub-Indicator CT01.01: Provision for regulation of clinical trials consistent with WHO Good Clinical Practices (GCP)
- 0 Sub-Indicator CT01.02: Roles and responsibilities of all stakeholders/institutions involved in CTs are defined
- 0 Sub-Indicator CT01.03: Mandate and enforcement power for NRA to inspect, suspend or/and stop CT
- 0 Sub-Indicator CT01.04: Regulatory authorization for importation-release of investigational products
- 0 Sub-Indicator CT01.05: GCP inspection system established and implemented
- 0 Sub-Indicator CT01.06: Adverse events during CT reported
- 0 Sub-Indicator CT01.07: Feedback report from sponsors or contract research organizations (CROs)

Indicator CT02: Quality Management System for oversight of clinical trials

- 0 Sub-Indicator CT02.01: Management system to ensure traceability of actions

Indicator CT03: Human resource management

- 0 Sub-Indicator CT03.01: Adequate qualified staff (education, training, skills and experience) or mechanism to ensure it
- 0 Sub-Indicator CT03.02: Staff training plan developed and implemented
- 0 Sub-Indicator CT03.03: Monitoring skills development after training activities

Indicator CT04: Format and content for submission of clinical trials application

- 0 Sub-Indicator CT04.01: Guidelines on the format and content for submission of clinical trial application available to the applicants
- 0 Sub-Indicator CT04.02: Standard Operating Procedures (SOPs) for submission of CTs application and records established
- 0 Sub-Indicator CT04.03: Meetings to advise sponsors and/or principal investigators to meet regulatory requirements

Indicator CT05: Scientific review of clinical trials application

- 0 Sub-Indicator CT05.01: Clinical candidate material manufactured in compliance with WHO GMP requirements for investigational products and available quality data submitted
- 0 Sub-Indicator CT05.02: Preclinical data submitted for clinical candidate material
- 0 Sub-Indicator CT05.03: Appropriate assessment of CT protocol with respect to product and patient safety

Indicator CT06: Assurance of ethical oversight

- 0 Sub-Indicator CT06.01: Defined roles for Ethics Committees (ECs) at all levels
- 0 Sub-Indicator CT06.02: EC responsibility for clearance and follow-up until completion of clinical trial
- 0 Sub-Indicator CT06.03: Appropriate composition of Ethics Committees

会議参加報告

名 称：WHO Workshop on Vaccine Lot Release

場 所：Jiangxi Grand Hotel、北京、中国

日 時：2009年12月8日～10日

主 催：WHO、NICPBP

参加者：WHO および各国の規制当局、試験機関、ワクチン製造所の関係者

※日本からは大井恒宏（監麻課）、内田一郎（細協）、内藤誠之郎（感染研）が参加

【概要】

製造所から独立に各国の規制当局がワクチンのロットリリースを行うシステムについて、WHO 主催のワークショップが開催され、各国の National Regulatory Authority (NRA)、National Control Laboratory (NCL) およびワクチン製造所からの参加者が意見を交わした。参加国はアジアの発展途上国が中心であり、FDA や欧米の製造所からの参加はなかった。会議の冒頭で WHO の関係者から、ワークショップの目的とロットリリースに関するガイドライン制定に向けてのこれまでの取り組みが紹介された。続いて、参加各国が自国のロットリリース・システムについて紹介した。次に、現在のワクチン・ロットリリース・ガイドライン案の項目ごとに WHO 関係者による解説があり、それぞれの項目に関連するケーススタディが行われた。ケーススタディでは、参加者が小グループに分かれて、4つのテーマについて議論し、ワクチン・ロットリリースの考え方や各国の違いなどについて理解を深めた。最後に、参加者によるロットリリース・ガイドラインのレビューが行われ、幾つかの修正や確認のコメントがなされたが、大きな修正事項はなかった。

【会議の目的】

ワクチンは生物学的製剤でかつ健常人に対して接種されるため、多くの国で、規制当局が独立にワクチンのロットリリースを決定するシステムが導入されている。しかし、現行のロットリリース・システムには国ごとの違いがあり、ワクチンの国際流通の阻害要因ともなりうる。そこで、ワクチンのロットリリース・システムについての国際調和を進めるために、ガイドラインを制定することが求められる。このことが2007年のカナダでの会議で認識され、2009年10月のECBSにガイドライン案が提出されたが承認には至らなかった。現在は、2010年のECBSでの承認を目指してガイドライン案の改訂が進められている。本会議は、ワクチンのロットリリースの考え方について、WHOと各国の参加者相互での理解を深め、ワクチン・ロットリリース・ガイドラインの制定を促進する目的で開催された。

【各国のロットリリース・システムの紹介】

各国の参加者が、自国のロットリリース・システムについて紹介した。発表者は、あらかじめ、以下の項目について述べることを求められていた。①自国での現行のロットリリースのしくみ ②ロットリリースの過程で直面する問題点 ③国内品および輸入品に対する試験ポリシー ④実施される試験名、試験ロット数 ⑤プロトコール・レビューでの重要項目 ⑥NCLでの Out of Specification (OOS) の取り扱い。中国、日本、韓国、インドネシア、イラク、タイ、ベトナム、フィリピン、エジプト、マレーシア、セルビア、モンゴル、EUの参加者から、順次、報告があった。すべての国で NRA/NCL によるロットリリースが実施されており、そのためにプロトコール・レビューが行われていた。ほとんどの国で、ロットリリースにあたり、試験も実施されていたが、頻度、項目などはまちまちであった。

【ロットリリース・ガイドライン案の解説】

WHO の関係者が、現在のワクチン・ロットリリース・ガイドライン案について、項目 (General Considerations, Protocol Review, Independent Testing, Data Monitoring, Lot Release Certificate) ごとに解説を行った。

【ケーススタディ】

参加者が、4つの小グループに分かれて、以下のテーマについて議論し、結果をグループごとに報告した。①NCL の責任と役割 ②模擬プロトコール・レビュー ③NCL での試験ポリシーの確立 ④NCL での OOS の取り扱い。各グループに満遍なく参加国が散らばるようにグループ分けがなされた。すべてのグループが上記の4テーマについて議論と報告を行い、1テーマあたり2時間程度の時間が費やされた。グループでの議論を通じて、ワクチン・ロットリリース・ガイドラインの内容、国による考え方やシステムの違いなどについて理解が深められた。模擬プロトコール・レビューでは、麻しんワクチンと Hib ワクチンに対する WHO 様式に則したサマリープロトコールとチェックリストのサンプルが提示された。これは、今後、サマリープロトコールの様式とチェックリストを整備してゆく際の資料として役立つと思われる。

【ロットリリース・ガイドライン案のレビュー】

会議最終日の午後に、ガイドライン案のレビューが行われた。参加者からの主なコメントは、以下の通りである。

- 5 ページ 5 行目の”manufacturer’s protocol”を”manufacturer’s summary protocol”に改める。
- 6 ページ 20 行目の”same regulatory system and requirements”を”same principle of requirements”に改める。
- 製造国の NRA/NCL から輸入国の NRA/NCL に情報提供する際の”confidentiality”の担保について質問があり、クオリティ・マネジメント・システムの重要性と必要に応じて agreement を結ぶ必要性が指摘された。
- 製造国／輸出国の NRA/NCL がロットリリースで果たすべき役割と責任に関して議論があった。
- サマリープロトコルの様式は承認の過程で作成され、NRA/NCL によって承認されるべきことが確認された。
- サマリープロトコルに記載されるスターティングマテリアルの有効期限としてとして水、ガスは含まれないことが確認された。
- NCL による試験の目的として、製造所の試験を”verify”する機能を付け加えることが提案された。
- 16 ページ 22 行目の”All quantitative data”を”All critical quantitative data”に改める。
- 19 ページ 10 行目”examination of the lot summary protocol”を”protocol review”に改める。
- このガイドラインは、バルクではなく、最終製品を対象としていることが確認された。

以上

厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

感染研における品質保証の確保
—国家検定制度と WHO のワクチンロットリリースに対する考え方—

研究分担者

落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究協力者

花田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室長

内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究要旨

我が国では事実上ワクチンのロットリリースは、薬事法に基づき国家試験機関である国立感染症研究所において実施される国家検定に基づき実施されている。しかし、WHO や欧米諸国において実施されているワクチンのロットリリースシステムとは必ずしも一致していない。国際的には、規制当局がロット毎の製造記録及び品質試験記録を要約したサマリーロットプロトコールの評価に基づいてワクチンのロットリリースを実施することが求められている。そこで現在、日本が実施している国家検定システムと WHO が作成した「Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities 案」に示されるロットリリースに対する考え方を比較した。我が国のワクチン品質保証システムの向上および国際調和を目的として、我が国のロットリリースシステムに導入が望まれる事項を整理した。その結果、ロットリリースにおけるサマリーロットプロトコール評価は、ワクチンの品質保証システムの向上に必要なプロセスであり、国際的な調和の観点からも今後 我が国に導入し、発展させていくことが重要と考えられた。

A. 研究目的

薬事法において規定される我が国のワクチンの国家検定システムは、

WHO や欧米諸国におけるワクチンの品質管理・保証の国家管理システムとは必ずしも一致していない。我が国で

はワクチンのロットリリースは事実上、薬事法に基づき国家試験機関(National Control Laboratory : NCL)である国立感染症研究所(NIID)において実施される国家検定(試験による品質確認)の合格をもって行われている。国際的には規制当局(National Regulatory Authority : NRA)あるいはNCLが、ロット毎の製造記録及び品質試験記録を要約したサマリーロットプロトコル(Summary Lot Protocol : SLP)の評価に基づきワクチンのロットリリースを実施することが求められている。そこで現在、日本が実施している国家検定とWHOのロットリリースに対する考え方を比較・検討し、我が国のロットリリースに導入すべき事項を整理し、ワクチンの品質保証体制の向上および国際調和を目的とした検討を行う。

B. 研究方法

WHOは各国のワクチンのロットリリース体制の調査及びその評価を行った結果を踏まえ、**Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities**案(WHOガイドライン案、資料1)を作成し、2009年10月に開催されたWHO生物学的製剤の標準化に関する専門家会議(WHO Expert Committee on Biological Standardization : ECBS)

に提出した。本年度のECBSではガイドライン案の承認には至らなかったが、2010年のECBSでの承認を目指しガイドライン案の改訂作業が進められている。そこで、本年度はECBSに参加し、WHOガイドライン案の理解を深めること、各国のロットリリースシステムの状況の調査、さらに生物学的製剤のWHO基準(WHO Requirement, Guideline)及びWHO国際標準品・参照品の制定に関する議論を通して、国家検定手法の国際協調の視点から最新の国際動向に関する情報を収集した。

C. 研究結果

2007年にワクチンのロットリリースに関する協議(WHO/Health Canada Consultation on Vaccine Lot Release、資料2)がカナダで開催され、以下のことが認識された。

1. ワクチンのさらなる安全性、品質の保証、予防接種への信頼を得るためにロットリリースは、望ましいことが規制当局および業界の双方で合意された。しかし、そのプロセスは信頼性があり、ワクチン供給に混乱を招いてはならず、現在のシステムを向上する必要がある。

2. ロットリリースの明確な定義と目的が必要であり、現在は様々な解釈がある。

3. ロットリリースに要求されることが明確でない。個々のワクチンに対する現在の WHO ガイダンスでは NRA と NCL に判断をゆだねる傾向があるが、規制当局毎の解釈や要求の違いが、業界の対応を困難にしている。

4. SLP 評価は、ロットリリースの一部として受け入れられてきたが、求められる内容や質は統一的でなく、評価の方法も明確でない。標準的な SLP 内容の基準が検討されるべきであり、同様に SLP 評価の標準的な手順を確立すべきである。すでに品質システムの一部として SLP 評価を実施している NCL もあるが、共通のアプローチが必要である。

5. 検定試験がワクチンのロットリリースに不可欠なのか、もしそうならどの試験が推奨されるのか説明が必要である。不正確な試験により規格不適合 (Out of Specification : OOS) 結果が得られたことで製品が不合格となることは、製造所にとって大きな不満になる。試験は信頼性があり正確でなければならない。試験は、安全性と有効性に限定すべきである。NCL は試験実施に十分な能力を持つべきであり、理想的には外部評価を受けるべきである。

6. 多くの NCL とくに途上国において資源 (施設、設備、人員、教育訓練、信頼性のある標準品) の確保が主な問

題となっている。国際的な NCL 間の協力は有効であり、地域内ネットワークを通じ NCL 間で作業分担することで、迅速で費用の少ない解決が可能となる。すでに欧州では相互承認などの制度が進行している。

7. ワクチンの品質モニタリングには、ロットリリースだけでなく、GMP 調査、市販後調査 (Post-Marketing Surveillance : PMS)、報告されたデータの年間評価、すべてが必須である。しかし、生物学的製剤には固有のばらつきが存在するため、ロット間のばらつきが問題としてあり、ロット毎のモニタリングが必要である。

8. ワクチン開発期間中に製造所とは独立に NCL で試験を実施することは双方にとって有益であり、NRA/NCL の早期からの関与が推奨される。適切な試験方法の開発を促進し、臨床試験から承認後のロットリリースへのスムーズな移行につながる。

9. 十分な能力を維持していくことは重要な課題であるが、製造されるワクチンや予防接種方針の変更によりある国や地域から特定のワクチンがなくなると、NCL が当該ワクチン製品を試験する機会を失い、試験能力の低下につながるおそれがある。これは、グローバルな問題として捉える必要がある。

10. 新規の製品に採用する試験方法

の更新や既存試験法の改善／代替は重要な課題である。規制当局は、こうした活動を促進する必要がある。しかし、単に政治的・社会的な圧力（動物試験の削除など）に対応するのではなく、新たな方法により必要とされるレベルの保証ができることを確実にすることが重要である。

こうした議論を背景として WHO は各国のワクチンのロットリリース体制の調査及びその評価を行い、ワクチンのロットリリースシステムについての国際調和を図るために WHO ガイドライン案を作成した。本ガイドライン案では、ロットリリースを「ワクチンが製造販売承認後 市場に出荷される前にロット毎に NRA/NCL により実施される評価プロセス」と定義し、その基本的な考え方として、NRA/NCL は最低限、製造所が作成した SLP（製造及び試験記録を含む）の評価に基づき実施することを要求している。一方、NCL により独立に実施される試験（検定試験）は、製造所で実施した試験結果を確認するロットリリースの一部と位置づけられるが、ロットリリースに必須な要求事項ではない。

WHO ガイドライン案は、1.序論、2.一般的考察、3.ロットリリースにおける NRA/NCL と製造所の責任、4.ロットリリースの実施（4.1 プロトコ

ール評価、4.2 検定試験）、5.データモニタリング、6.ロット毎の評価と判定、7.ロットリリース証明書、8.ネットワークと業務分担の奨励から構成されている。資料3に本ガイドライン案を要約した。2009年10月に開催された ECBS では、検定試験の実施に関して長時間の議論がされ、いくつかの追加案が提案されたが、会期中に参加者の合意にいたる案を作成することができず承認されなかった。ガイドライン案では、ワクチン輸入国は製造国のロットリリース証明書を受け入れることや試験成績を参考にすることで、検定試験を省略できるとの記載があるが、現実的には欧州内では相互承認により欧州輸出向け製品のロットリリース証明書の発行・受入体制が整えられているが、一般に輸入国に対して製造国のロットリリース証明書が送付されているわけではないこと、また製造国とはどの国を指すのか（ワクチン製造施設の所在国あるいは当該ワクチンを最初に承認した国）など整理すべき事項が指摘された。ガイドライン案では、そうした背景を考慮してワクチンのロットリリースは、自国向け、輸出向けによらず同じ規制により実施すべきであることが記載されている。また、各国の規制当局は自国で使用するワクチンの品質を保証する責任があることから、プロトコール評価