

Correlation between tests was difficult to establish and even more so with multi-component vaccines. Sometimes the traditional *in vivo* method could be less sensitive than *in vitro* antigen detection assays. On the other hand, *in vitro* methods may not detect antibody or CMI responses relevant to protection. When ensuring vaccine potency, it was essential to use assays that measured relevant responses. The introduction of new technology to lot release should be based on an understanding of the mechanisms of the processes being monitored and should involve collaboration between NCL and manufacturer.

The quality of the reagents used was crucial and the quality, stability and mode of use of these needed to be monitored by the NCL. New challenges in vaccine testing would be posed by new adjuvants and delivery systems and innovation in methodology was essential.

Dr R Gupta (CBER, FDA, USA) summarized the approach of the FDA to updating requirements. Post licensing changes were regulated by the CFR and covered issues such as product, production process, QC, equipment, facilities, personnel and labeling. To justify changes the applicant must demonstrate lack of adverse effects on the product. This could require validation studies and possibly clinical and/or nonclinical evaluation. The US approval process was generally quick (<6 months).

The need to maintain expertise was recognized by CBER and systems were in place for achieving this.

Conclusions

In the light of these presentations, an extensive discussion ensued and a number of key issues were identified:

1. There was general agreement from both regulators and industry that lot release for vaccines was desirable to provide additional assurance of safety and quality to both manufacturers and public and to promote confidence in immunization.

However, the process had to be reliable and not disrupt vaccine supply. Clearly there was a need for improvement in the present system.

2. There was a need for a clear definition of lot release and its purpose. At present, various interpretations were in use.
3. It was not clear as to what exactly was required for lot release. Current WHO guidance on specific vaccines tended to leave decisions on what should be done to the discretion of NRAs and NCLs. This was intended to permit adaptation of requirements to local conditions. However, regulatory authorities often found this unhelpful and it led to a diversity of interpretations and requirements, creating difficulties for industry.
4. Protocol review was accepted as part of the process but it was not specified what this should involve. The content and quality of protocols varied widely and it was not clear how they should be reviewed. The possibility of developing standard recommendations on protocol content should be examined. Similarly, a standard operational procedure for protocol review should be developed. Some NCLs already had these as part of their quality systems but a common approach was needed.
5. Clarification was needed on whether testing should be an integral part of the lot release process for vaccines and if so, which tests should be recommended. This aspect was a major cause of dissatisfaction for manufacturers who could have products rejected because of inaccurate out of specification test results. It was important for testing to be relevant and accurate. Tests should be focused on safety and efficacy rather than peripheral issues. The NCL should be fully competent in the performance of the tests undertaken and ideally should be subject to external oversight.

6. Resource was a major problem for most NCLs especially in developing countries. Facilities, equipment, expert staff, training quality standards and reliable reference materials were essential but not affordable in many cases. This needed to be addressed at national level but greater international cooperation could alleviate the problem. It was unlikely that all NCLs could be elevated to the required level of competence in all tests within any realistic time frame. However, the establishment of Regional Networks with sharing of work between NCLs specializing in the more difficult procedures could result in a much more rapid and less expensive solution. Some progress towards this had already been achieved in Europe although there was probably some way to go before mutual recognition equated with mutual confidence. This could be promoted by investment in facilities, training and a system of external audits.
7. It was recognized that the process of lot release was not the only approach to monitoring vaccine quality. GMP inspections, post-marketing surveillance and annual reviews of reported data were all essential to the process. However, because of the inherent variability of biological systems, lot to lot variation remained a problem and required monitoring.
8. Independent testing during the development stage was recognized as beneficial to manufacturers and NCLs. Early involvement of NRAs/NCLs in the process of vaccine development was recommended. This could facilitate the development of meaningful test procedures and lead to a smooth transition between clinical and post-approval lot release.
9. The development and maintenance of competence are important issues. Changes in product marketing or immunization policy can lead to disappearance of products from some countries or regions, leading to loss of experience by NCLs in testing these products. This issue needs to be addressed on a global basis.

10. The updating of test procedures to adapt to new products or to improve /replace existing methods is an important issue. Regulatory authorities need to examine ways to expedite this often lengthy process. It was also important to ensure that new procedures provided the level of assurance required and were not simply responses to political pressures e.g. for elimination of *in vivo* testing.

The issues to be addressed in the context of a wider international consultation included:

1. Review of the current situation in the light of the first meeting
 - Definitions
 - NCL perspective
 - Manufacturer perspective
2. Approaches to lot release
 - Producing countries
 - Procuring countries
 - Regional networks
3. Procedure
 - Protocol review or protocol review or protocol review plus testing?
4. Protocol review
 - Essential elements to be included
 - Testing methodology
 - Calculation of quantitative data
 - Critical review
5. Independent testing as part of lot release
 - Criteria for test selection
 - Frequency
 - Changes in methods and validation
 - *In vivo* to *in vitro* replacement
 - Trend analysis
6. Reference preparations

7. Provision of relevant information

- NCLs
 - Collaboration and exchange of information
 - Content of release certificates
 - Provision of additional data
- Manufacturer
 - Release protocol
 - Annual report
 - Other

List of Participants

Dr María Baca-Estrada, Chief, Bacterial and Combination Vaccines Division, Centre for Biologics Evaluation, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada, 100 Eglantine Driveway (AL 0603C2), Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada. **Dr Pierre Charest**, Director General, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada, 200 Tunney's Pasture Driveway (AL 0702E), Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada. **Ms Crystallina Chiu**, Policy Analyst, Business Integration Office, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada, 200 Tunney's Pasture Driveway (AL 0702E), Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada. **Dr Peter Christian**, National Institute for Biological Standards and Control Blanche Lane, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 3QG, UK. **Ms Miga Chultem**, International Policy Analyst, Business Integration Office, Biologics and Genetic Therapies Directorate, 200 Tunney's Pasture Driveway (AL 0702E), Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada. **Dr Mike Corbel**, Head of Bacterial Department of NIBSC, Blanche Lane, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 3QG, UK. **Dr Maria de los Angeles Cortés** (via teleconference), Regional Adviser on Vaccines and Biologicals, Pan American Health Organization (PAHO), 525 23rd Street, N.W. Washington, D.C. 20037-2895 USA. **Dr Nora de Rey Tolve Dellepiane**, FCH/IVB/QSS, World Health Organization, Avenue Appia 20, CH-1211 Geneva 27, Switzerland. **Dr Elwyn Griffiths**, Associate Director General, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada, 200 Tunney's Pasture Driveway (AL 0702E), Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada. **Dr Rajesh Gupta**, Lab Chief, Division of Product Quality, OVRP, Centre for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, HFM-405, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852, USA. **Ms Stephanie Hardy**, Senior Policy Analyst, Business Integration Office, Policy and Promotion Division, Centre for Policy and Regulatory Affairs, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada, 200 Tunney's Pasture Driveway (AL 0702A), Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada. **Dr Suresh Jadhav**, Executive Director, (DCVMN) Serum Institute of India Ltd., 212/2, Hadapsar, Pune 411 028, India. **Mrs. Teeranart Jivapaisarnpong**, Director, Division of Biological Products, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi 11000, Thailand. **Dr Ivana Knezevic**, FCH/IVB/QSS, World Health

Organization, Avenue Appia 20, CH-1211 Geneva 27. **Dr Dianliang Lei**, FCH/IVB/QSS, World Health Organization, Avenue Appia 20, CH-1211 Geneva 27. **Dr Peter Richardson**, EMEA, 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, United Kingdom. **Dr Aline Rinfret**, Chief, Viral Vaccines Division, Centre for Biologics Evaluation, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada, 100 Eglantine Driveway (AL 0603C2), Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada. **Dr Harold Rode**, Chief, Pandemic Influenza Division, Centre for Biologics Evaluation, Biologics and Genetic Therapies Directorate, Health Canada, 100 Eglantine Driveway (AL 0603C1), Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada. **Dr Annie Sturgess**, (IFPMA), Manager, Regulatory and Analytical Sciences- Biologics, Merck & Co., Inc. WP37A-I04, P.O. Box 4, West Point, PA 19486, USA.

References

1. Morris N (1997). Biological medicines in the age of biotech: public policy issue. *Science and Public Policy* 24, 53-62.
2. Morris N (2000). Vial bodies: conflicting interests in the move to new institutional relationships in biological medicines research and regulation. *Research Policy* 29), 149-167.
3. Morris N (2001). The Changing Landscape of regulatory Control of Biological medicines. *Technology Analysis and Strategic Management* 13, 247-263
4. WHO Expert Committee on Biological Standardization (1992) Forty-second Report. Annex 2. Guidelines for National Authorities on Quality Assurance for Biological Products. Technical Report Series No 822: 31-46. World Health Organization, Geneva.
5. WHO Expert Committee on Biological Standardization (2004) Fifty-second Report. Annex 1. Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory expectation. Technical Report Series No 924: 35-101. World Health Organization, Geneva.
6. WHO Expert Committee on Biological Standardization (2005) Fifty-fourth report. Annex 1. WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines. Technical Report Series No 927: 31-63. World Health Organization, Geneva.
7. European Commission (2001) Immunological medicinal products consisting of vaccines. Directive 2001/83/EC article 114, para1 as amended by Directive 2004/27/EC.
8. European Commission (2001) Medicinal products derived from human blood or human plasma Directive 2001/83/EC article 114 para 2 as amended by Directive 2004/27/EC.

Authors

Dr M J Corbel, National Institute for Biological Standardization and Control, UK,

Dr E Griffiths, Health Canada, Canada,

Dr I Knezevic, World Health Organization, Switzerland, and

Dr D Lei, World health Organization, Switzerland.

WHO/BS/09.2109
ENGLISH ONLY

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 19 to 23 October 2009

Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities

NOTE:

This document has been prepared for the purpose of inviting comments and suggestions on the proposals contained therein, which will then be considered by the Expert Committee on Biological Standardization (ECBS). **The text in its present form does not necessarily represent an agreed formulation of the Expert Committee. Comments proposing modifications to this text MUST be received by 9 October 2009** and should be addressed to the World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland, attention: Quality Safety and Standards (QSS). Comments may also be submitted electronically to the Responsible Officer: Dr Dianliang Lei at email: leid@who.int.

ワクチンには、なぜ Lot release が必要か？

- 特に、高度な品質が求められる
 - 健康人を対象にしている
 - 品質不良の影響が臨床的に明らかになるには、長期間を要する
 - 品質問題は、ワクチン政策に直接、影響する
- 本質的に変動が避けられない
 - ワクチンは生物由来の複雑な医薬品であり、試験法も生物学的方法を用いる
- 試験に用いる標準品も、また生物由来である

Lot release

Lot releaseは、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である。

最低限、製造所が作成したSummary protocol (製造及び試験記録を含む)の評価に基づき実施される必要がある

検定(試験)を実施することもありうる(必須ではない)

Lot release における NRA/NCL と製造所の責任

製造所には、ワクチンの品質(安全性および有効性)に対する責任がある。

各国の規制当局には、品質の保証をするための体制・手順を整備する責任がある。

・NRAとNCLの承認審査、GMP査察、Lot release、市販後調査(PMS)に対応する組織は、互いに連携し効果的に情報交換が行われなければならない。

・国内用、輸出用にかかわらず高品質なワクチンの製造及びリリースを保証する責任があり、同じ規準が適用されなければならない。

Establishment of Quality Management Systems for the NRA/NCL

品質マネジメントシステム(QMS)がLot releaseを実施するために整備されていなければならない。

- ・職員の教育訓練及び資格認定
- ・記録と文書の管理
- ・試験品の識別と保管(可能な場合)
- ・文書化された手順書
- ・内部及び外部監査と監督方法など

Conducting Lot release

ワクチンが市場に出荷される前に、承認書類の規格に適合していることを保証するため、Summary protocol は規制当局により評価される。

製品の一貫性は、トレンド解析により評価される。

Summary protocolの評価は、適当であれば検定(試験)により補完される。

- ・他国(とくに製造/リリース国)のNRA/NCLにより発行されたLot release証明書は、Lot release評価において考慮すべきである。
- ・Lot release証明書が提出されない場合、受け入れ国のNRA/NCLは提出を要求する権利を持つべきである。

Protocol Review

Summary protocolは、製造ロットが承認時の規格を満たすことを保証するためにGMP要件に従い記録された製造及び試験の情報を要約したものである。

一般的に、プロトコルの形式及び内容は、承認審査の間にNRA/NCLにより承認される。プロトコルの形式は、製造承認内容の変更に対応して修正されなければならない。

製造工程あるいは試験の変更による、いかなる書式変更も、traceableでなければならない。書式は管理文書として、製造所は規制当局の承認なしに変更してはならない。

これら文書の評価を担当するNRA/NCL職員は、製造所から提出されたSummary protocolが最新の認可承認内容を反映していることを確認する必要がある。

Checklist for Protocol Review

プロトコール評価には、チェックリストの使用が強く推奨される。チェックリストは、プロトコールの項目毎(製品毎)に情報(製造工程並びに品質管理における重要パラメータ)の評価が確実にできるように整備すべきである。

Protocol Review Process

プロトコール評価の有用性は、製造所から提出される Summary protocolの質に大きく左右される。Summary protocolの評価には製品と管理試験法を十分に理解している必要がある。 Summary protocol(製品毎)は、製品の特性(複雑さ)や NRA/NCLの組織に応じて、1人又は複数の専門家により評価されることが考えられる。

Summary Protocolの逸脱、規格不適合結果の取扱い

提出された情報に見られた、いかなる逸脱、誤りあるいは規格不適合についても、製造所に連絡する前に、文書化した上で確認されなければならない。こうした事項の連絡の手順は、NRA/NCLで整備する。

製造所の返信内容は、判定において評価し文書化されなくてはならない。逸脱あるいは誤りの本質、重要度に応じて、製造所は逸脱原因の調査や同様な問題が起こらないようにするための是正処置を求められる。

Independent Testing

検定(試験)により、NCLが自己のデータに基づき製品の重要なパラメータと製造の一貫性を監視することが可能となる。

検定(試験)が承認審査にフィードバックされることが期待される。例えば、承認書類の規格変更の必要性が確認される。専門的意見がGMP査察官の助けとなる。

Lot releaseに検定(試験)を導入する際の必要条件

試験を実施する重要なパラメータを決定するためには、承認内容を熟知している必要がある。

NCL職員が承認審査から関与することが望まれる（少なくとも、品質に係わる情報については関与が必要である）。

試験実施機関では、QMSの整備が必須である(ISO17025等)。

Establishment of Testing Policy

検定(試験)実施方針の決定に際しては、以下の点に留意すべきである。

1. そのワクチンは検定(試験)を実施する必要があるか？
2. 検定(試験)が必要な場合、NCLで試験すべき重要なパラメータはなにか？
3. 検定(試験)の頻度(全ロット or パーセント)？

Criteria for Selection of Tests for Lot Release and Percentage of Lots to Be Tested

検定(試験)を実施する重要な要素としては、性状、表示確認、力価、安全性、温度安定性などが考えられる。

全ロット試験を実施しない場合、試験対象とするロットは製造される全ロットの代表となるように選択する(多くの最終製品をカバーするようなバルクを選択あるいは同一バルクから分注された小分製品の選択など)。

試験頻度は、その製品の経験に基づき必要に応じた変更をすべきである。

Importance of Reference Preparations for Lot Release

試験結果の解釈において適切な標準品の使用は非常に重要である。

施設間(製造所とNCL等)の試験結果を比較する際、判定の過程においてとくに重要となる。

標準品の重要なパラメータ(回帰係数、切片、50%エンドポイントなど)の管理図を作成し、監視すべきである。

Practical Considerations

試験に要する時間は、供給に対する影響が大きく重要な問題である。有効期限が短い製品では特に影響が強い。

製造所が自家試験をすべて終了する前に、検体を受け付けNCLによる検定(試験)を併行して実施することは可能である。

Release Specifications

NCLで実施される試験結果の判定は、最新の承認規格に対して行われるため、こうした情報が得られる仕組みが必要である。

試験を実施するNCL職員は試験法、妥当性基準、NRAによる製品規格の決定過程における評価に参加することが望ましい。

Evaluation of NCL Results

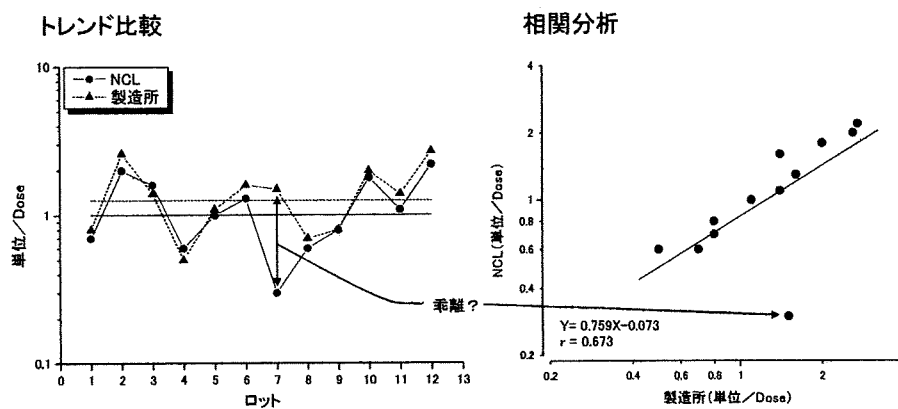
試験結果は、承認内容に対して評価されなければならない。試験法のバラツキを考慮に入れた規格を設定すべきである。

NCLは、再試験ポリシーを明確に規定し、可能であれば再試験結果を合わせた評価方法についても規定すべきである。

NCLは、事前にSOPを作成し、合否基準、規格不適合な結果が得られた際の取扱いを規定しておかなくてはならない。

NCLは、試験結果のトレンドを分析し、製造所の自家試験のトレンドと比較すべきである。

施設間(NCLと製造所)の試験結果の比較(例)



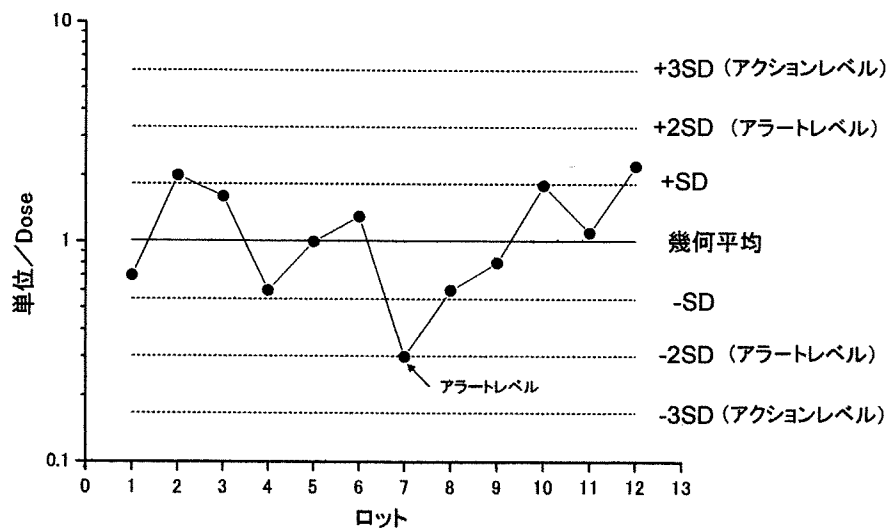
Data Monitoring

製造所あるいはその他(検定等)で得られた品質に関する定量的なすべてのデータ(特に力価)に対するトレンド解析は、Lot releaseにおいて必須である。

十分なデータが蓄積されたら統計的な解析を行い、アラートレベルおよびアクションレベルを規定し、その際の手順を定める。

一定期間毎のトレンドを、前回のトレンドと有意な違いがないか、トレンドにシフトが見られないか、手順を定めて解析する。

Data Monitoring (例: 管理図)



Evaluation of the Lot and Decision Making Process

Summary protocolの評価のみ

and/or

Summary protocolの評価+検定(試験)

で Lot release を判定する。

最終判定に必要な過程、要求事項を明確に記述した
ガイダンス/手順を文書として定める。

Lot Release Certificate

ロットリリース証明書はNRA/NCLにより発行される公文書であり、以下の情報について記載する。

- 製造所名および住所
- 製造施設の所在地
- 商品名／国際的非登録商標名／一般名
- 製造販売承認番号
- ロット番号(サブロット番号、包装番号)
- 容器の形状
- 容器当たりの用量数(Dose／容器)
- 容器の数量／ロットサイズ
- 有効期間の開始日(例:製造日)および有効期限
- 保存条件
- 証明書の発行機関名、承認権者の署名及び役割
- 証明書発行日
- 証明書番号

など

その他

Recognition of/Confidence in Lot Release by Other NRAs/NCLs

Evaluation of the Release Certificate Issued by the NRA/NCL of a Producing Releasing Country for UN Procurement

Encouragement of Networking and Work-sharing

