

頻度、ならびにその根拠を公開している。わが国の進むべき姿として十分に検討に価する。

感染研、審査管理課、監視指導麻薬対策課間の連携

SLP様式は製造販売承認書をもとに感染研と製造販売業者と相談して決定し、感染研通知という形で確定される。製造販売業者は、必要に応じて製造販売承認事項の一部変更承認(一変)申請をPMDAに行っている。PMDAは厚生労働省審査管理課と連携し、その承認を行う。一般的には一変申請に係る時間が明らかではないため、申請中であっても製造販売業者から検定のための出検が行われている。ところが、検定受付後に一変申請が承認されるとSLP審査の内容は一変後の内容により審査すべきことになり、検定そのものが成立しなくなる。検定受付後に一変申請が出され検定終了前に一変承認となった場合も同様に、検定が成立しなくなる。これは、検定実施機関が感染研であり、検定基準を司っているのが厚生労働省監視指導・麻薬対策課であるため、承認にかかる部門との情報が逐次共有できていないために起きてしまう問題点である。SLP審査が製造販売承認書に基づいて行われるという原則に従い、製造販売業者、感染研、PMDA、厚生労働省審査管理課、監視指導・麻薬対策課の情報共有によって解決しなければならない。

D. 考察

WHO の示すロットリリースガイドラインには SLP 審査によりロットリリースを行うことが基本となり、試験の実施は、各国の実情に応じて任意に設定することができると示されている。わが国は、製造販売業者が提出す

る自家試験記録を参照して試験を行い、その結果で合否判定を行ってきた。WHO が求める国際的方向性に従い、薬事法施行規則を改正して平成 24 年 10 月から今までの試験に加えて SLP 審査を国家検定として運用しはじめた。これに伴い、国家検定に出検してきた製造販売業者への問い合わせ回数が増加しており、出検側、検定実施側双方にとって負担になっているのが現状である。

しかしながら、ロットを重ねる毎に製剤ごとの均質性に関するデータが蓄積されつつある。この様な中、SLP 審査についてのレビューを目指して、業界団体と感染研が協力して国際シンポジウムを企画し、実行した。

シンポジウムには業界と規制当局、それ以外の興味を持つ多くの方々に参加され、業界、規制側、海外それぞれの立場から議論を行った。このような関係者が集まったシンポジウムの開催に対する評価は非常に高く、継続を望む声も聞かれた。その一方で、表面的な議論に終わらないで具体的な展望にまで踏み込んで欲しかったとの声が聞かれた(表 4)。

シンポジウムの議論を踏まえ、今後 SLP 審査と一変承認における規制当局間の連携、SLP 審査の更なる効率化の検討、SLP 審査によって得られた製品品質に関する理解を検定試験項目の必要性の検討に繋げる道筋、さらには、全ロット試験の必要性に係る調査が今後の方向性として示された。

<謝辞>シンポジウムの企画、実行、総括に渡って一貫して絶大なるご協力をいただいた日本ワクチン産業協会、日本製薬工業協会、EFPIA JAPAN、PhRMA の幹事の方々に感謝申し上げます。シンポジウムの参加登録、アンケート発送、集計を担当した感染研、

検定検査品質保証室 内田孝子氏に感謝いたします。

E. 結語

WHO はロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化がワクチン価格の抑制とワクチンの迅速供給に重要と考えて推進している。わが国は平成24年10月からSLP審査をロットリリース制度の中に含めて運用し始めた。現段階では単純に仕事量が増えただけであるが、今後はデータの蓄積により製剤のロット間の均質性について理解が深まると予想される。今後はこれらの理解に応じて、検定試験項目の必要性の検討、次いで全ロット試験の必要性について検討すべきである。

F. 研究発表

1. Okajima K, Iseki K, Koyano S, Kato A, Azuma H. Virological Analysis of a Regional Mumps Outbreak in the Northern Island of Japan—Mumps Virus Genotyping and Clinical Description. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 66(6):561-563 (2013)
2. Abe M, Tahara M, Sakai K, Yamaguchi

H, Kanou K, Shirato K, Kawase M, Noda M, Kimura H, Matsuyama S, Fukuhara H, Mizuta K, Maenaka K, Ami Y, Esumi M, Kato A, Takeda M. TMRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J Virol.*, 87:11930-11935, 2013

3. Nagata S, Maedera T, Nagata N, Kidokoro M, Takeuchi K, Kuranaga M, Takeda M and Kato A. Comparison of the live attenuated mumps vaccine (Miyahara strain) with its preattenuated parental strain. *J Vaccines Immun.* 1: 13-21 (2013)
4. Wood D, Elmgren L, Li S, Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, Pfeleiderer M, Kato A, Cavaleri M, Southern J, Jivapaisarnpong T, Minor P, Griffiths E, and Sohn Y. A Global Regulatory Science Agenda for Vaccines. *Vaccine*, 31:163-175 (2013)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他

【図1】シンポジウム後アンケート

**国際シンポジウム「ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度」
アンケート調査**

この度は、平成26年1月23日に厚労科研究費補助金事業として開催いたしました国際シンポジウム「ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度」にご参加くださりたいへんありがとうございました。
つきましては、今回行われたシンポジウムに関する皆様のご意見・ご感想をお聞きし、今後の改善材料とさせていただきますと思いますので、アンケートへのご協力をお願い致します。(シンポジウム事務局)

お答え

【質問1】 あなたはどのようなご職業についていらっしゃいますか？

1. ワクチンの製造・販売に関するお仕事
2. 上記以外の医薬品の製造・販売に関するお仕事
3. ワクチンの承認審査・ロットリリース等の当局側のお仕事
4. その他

【質問2】 サマリーロットプロトコール(SLP)審査(セッション1)に興味があって参加されたのですか？

1. はい
2. いいえ

「1. はい」とお答えくださった方は【質問3】へ、「いいえ」とお答えくださった方は【質問4】へ飛んでください。

【質問3】 期待された内容と比べてシンポジウム(セッション1)の内容は如何でしたか？

1. 概ね満足できる内容であった。
2. 少し残念な内容であった。

「2」とお答えくださった方は、残念だった理由をお聞かせください。(複数回答でもかまいません)

- 1. WHOから講師が来なかったのが残念であった。
- 2. 講演が専門的すぎて判り難かった。
- 3. 講演時間が短かくて理解できないまま過ぎてしまった。
- 4. 期待していた内容と異なっていた。
- 5. その他(以下にその理由をお書きください)

【質問4】 これからの国家検定制度(セッション2)に興味があって参加されたのですか？

1. はい
2. いいえ

「1. はい」とお答えくださった方は【質問5】へ、「いいえ」とお答えくださった方は【質問6】へ飛んでください。

【質問5】 期待された内容と比べてシンポジウム(セッション2)の内容は如何でしたか？

1. 概ね満足できる内容であった。
2. 少し残念な内容であった。

「2」とお答えくださった方は、残念だった理由をお聞かせください。(複数回答でもかまいません)

- 1. ディスカッションに至るプレゼンの内容が判り難い。
- 2. 進行役が提示した議論内容が専門的すぎて判りづらかった。
- 3. 進行が早く、議論をもっと煮詰めてから進めて欲しかった。
- 4. 期待していた内容と異なっていた。
- 5. その他(以下にその理由をお書きください)

【質問6】 何か改善できるような事があるとすればどのような事でしょうか？
ご提案、あるいはシンポジウムのよかった点も含めてご感想をお書きくだされば幸いです。

アンケートへのご協力ありがとうございました。お答え頂いた内容は今後に生かしてまいります。

【表1】アンケート集計結果 (第1部)

【問1】 ご所属	ワクチン製造 販売業	その他医薬品 製造販売業	規制当局	その他	合計
	52	6	12	5	75
【問2】 第1部に興味があ った	はい	いいえ	【問3】 「はい」の方 内容は	概ね満足	残念
	72	3		61	11
【問4】 「残念」の方 理由は	WHO 講師不在	専門的すぎる	講演時間	期待と異なる	その他
	7	1	1	2	3

【表2】アンケート集計結果 (第2部)

【問5】 第2部に興味があ った	はい	いいえ	【問6】 「はい」の方 内容は	概ね満足	残念
	69	6		55	14
【問7】 「残念」の方 理由は	導入内容	専門的すぎる	議論の程度	期待と異なる	その他
	0	1	3	3	8

【表3】その他の残念な理由

残念な理由	
第1部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 業界内、感染研内で行った SLP に関するアンケート項目と結果を一つずつ説明するのは時間がもったいない。その結果から何がポイントかをまとめて、それでどうするのかという進め方が無く残念。 2. 課題を今後いつまでにどう改善していくつもりなのかについての考察が不足し残念。
第2部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 予想以上に踏み込んだ討論をしていたが、もっと踏み込みが足らず残念。 2. 質疑応答に期待していたが、結論が出せず残念。 3. 内容の割にひとつひとつの時間が短く残念。 4. 課題を今後いつまでにどう改善していくつもりなのかについての考察が不足し残念。 5. 様々立場の短時間の議論は表面的な話で残念。 6. 規制当局間の事について議論は加わりにくく残念。 7. フロアの参加者から活発な意見がもっと出されることを期待していたので残念。 8. 厚生労働省審査管理課や PMDA 審査部門の方にもパネリストとして参加して欲しかった。

【表4】評価すべき点、改善点等として頂いたご意見

所属	評価すべき点、改善点等
ワクチン製造販売業	<ol style="list-style-type: none"> 1. 多岐にわたる方々がパネラーとしてご参加されたことで、いろいろな立場でのご意見が来て良かった（同様の複数回答）。 2. 現状の問題点、今後の期待等が良く理解できてよかった。今後も感染研、厚労省、PMDA、ワクチン製造所社の意見交換が出来る場を期待する(同様の複数回答)。 3. これからどうして行くつもりなのか議論でき、具体的にいつまでにどう改善していくということが聞ける場の提供は重要である。(同様の複数回答) 4. 当局・検定機関・製販業者の間で、日本のSLP制度が抱える問題点の認識に大きな乖離がないことが確認でき、またEU等他国との比較から制度改善へのヒントも見え有意義であった。(同様の複数回答) 5. WHOの方が参加されなかったことが残念ですが、代理解説で理解できた。 6. 事前に製薬メーカー各社から質問事項を募り、パネラーに回答いただくセッションがあってもよいのでは。 7. 参加希望を出していたが人数オーバーで断られた。当日、会場には空席も少なからずあり、レシバーにも余裕が相当あったように見受けられたので、当日不参加を考慮しての登録者決定を検討して欲しい。 8. SLPの世界的な背景、国際調和に向けた動き等を具体的に感じる事ができた。次回は、今回のディスカッションでの提言がどのように協議・検討の場に載ったのか、実際に反映されたのか等が示されるとよい。 9. SLP導入によって検定側も負担が増え、厳しい状況に置かれていることを知ることができた点はよかった。必要なリソースを投入できるよう業界側からも当局へ強く要望しなければならないと感じた。 10. 厚労省・感染研において連携を模索していただき、薬事申請と国家検定申請とのスケジュールの一致をみられる様な運用をお願いしたい。 11. 可能な範囲で他メーカーのSLP記載内容等の情報の開示を期待する。 12. 日本独自のSLP様式面を、世界と共通していく様に改善していく事を期待する。 13. SLPへの要望として開示できる範囲で製販とのやり取りの事例集のようなものの作成を期待する。
その他医薬品製造販売業	<ol style="list-style-type: none"> 1. 三極の中で日本がワクチン医療のstandardizationにおいてどのようにイニシアチブをとっていかうとしているか発信を期待する。 2. ワクチンのみならず、医薬品製造業者にとって一変申請と承認時期は、在庫備蓄量に大きく影響するので、NRA・NCL間のみならず、ぜひ産官の間で改善に向けた活発な議論を期待する。
規制当局	<ol style="list-style-type: none"> 1. 様々な立場の方が議論に参加され、ワクチンの品質確保についての理解が深まった(同様の複数回答)。 2. いろいろな意味で問題提起をしたシンポジウムであった。厚労省、PMDA、感染研の間の連携、SLP審査実施に伴う国家検定の試験項目の削減、SLP審査の効率化等、今後具体的に進展に期待。 3. ただ報告だけに終わるのではなく、国際調和を進めていくために今後定期的にワーキンググループを作って進めていくべき。 4. 今後はGMP調査や副反応サーベイランスなどについても、シンポジウムを企画して欲しい。 5. 今回のシンポジウム参加者の殆どが業界団体又は規制当局者であったと思われるが、いずれも制度の如何によって金銭や業務負担に関わってくる利害関係者である。制度を考える上では、ワクチンの被接種者である国民側の目線で意見を述べてくれるような方にも参加していただければもっと良かったかもしれない。
その他	<ol style="list-style-type: none"> 1. 半日のシンポジウムと比較的に短時間だったが、内容は比較的濃かった。パネルディスカッションは色々な立場の方々にとって有益だった(同様の複数回答)。 2. 国家検定およびSLPについてEUの状況は何となく分かったが、米国の状況の説明があればもっと良かった。 3. 本企画を参考にして次回はメーカー側主催で開催してはどうか？

厚生労働省科学研究費補助金レギュラリサイエンス研究事業

「ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究」

「ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度」

日 時：2014年1月23日(木曜日)

会 場：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第一会議室

代 表：渡邊治雄（国立感染症研究所、所長）

協 力：(社)日本ワクチン産業協会・技術委員会、日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会
(PhRMA)、欧州製薬団体連合会(EFPIA Japan)、世界保健機関(WHO)

プログラム

はじめに : 渡邊治雄 (国立感染症研究所 所長) 13:00

第1部: SLP 審査制度 13:15

座長: 渡邊治

S1-1 WHO の立場から
WHO の考える SLP 審査について (仮)
Lahouari Belgharbi (Dept. of Essential Medicines and Health Products, WHO)

S1-2 規制当局の立場から
日本の検定制度と2つの制度改正
坪井 隆 (厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課)

S1-3 試験検査機関の立場から
SLP 審査制度の現状とこれからの課題
内藤 誠之郎 (国立感染症研究所検定検査品質保証室)

S1-4 製造販売業者の立場から
日本が SLP 審査制度を導入したことについて
杉山洋子 (PhRMA Vaccine Committee)

S1-5 SLP 審査制度先進国から
EU における SLP 審査制度
Dorothee Philippe (GlaxoSmithKline Vaccines)

第2部: Round Table Discussion 「これからの国家検定」 16:30

進行役: 加藤篤 (国立感染症研究所), 池田昇司 (EFPIA, Japan)

パネラー: 渡邊治雄 (国立感染症研究所)、内藤誠之郎 (国立感染症研究所)、
櫻井信豪 ((独)医薬品医療機器総合機構)、坪井隆 (厚生労働省)、
Dorothee Philippe (GlaxoSmithKline)、Lahouari Belgharbi (WHO) 他

おわりに: 倉根一郎 (国立感染症研究所・副所長) 17:30

S1-1**–From the view point of WHO–***Importance of NRA lot release in ensuring quality of vaccines used in National Immunization Programmes, 2014.*

*Mr. Lahouari Belgharbi & Mr Dianliang Lei,
Scientists, Department of Essential Medicines and Health Products (EMP) WHO (Geneva)*

Vaccines are manufactured in a subset (about 40-45) of the 193 Member States of the World Health Organization (WHO). They are used, without exception, in every Member State. A growing proportion of vaccines that are used to immunize the world's population are manufactured in developing countries. Appropriate regulatory oversight of vaccines in the developing world is critical not only to ensure the quality, safety and efficacy of vaccines used in national immunization programmes in the country of manufacture but also in countries importing such vaccines.

Safe and effective vaccines are universally recognized as essential public health tools. Consistent production of safe and effective vaccines is difficult. WHO has recommended to member states to strengthen their national regulatory systems through the implementation and monitoring of some critical regulatory functions such as : System, marketing authorisation, post-marketing surveillance, NRA lot release, Laboratory access, Regulatory inspections and oversight of clinical trials. One obstacle is confidence in the quality of vaccines from suppliers once the product is registered and a marketing authorisation is delivered, there is a need to ensure proper introduction into the market and as such the function "lot release or batch release" is critical to monitor the consistency and coherence of the product registered. The lot release concept implies several level of scrutiny and as such needs to be addressed through a set of standards issued by WHO in the technical reports series and implemented by countries knowing the challenges and constraints meet by the introduction of new products and updated knowledge on old products. As WHO has defined the concept of "vaccines of assured quality" to address this concern where functionality of the regulatory system is assessed in country NRAs following all recommended regulatory function including the lot release function.

In the original concept the lot release was aimed to assure quality of each batch, potency in particular, to assure safety of the final product and to make sure that specifications for critical parameters are within the range of those found in clinical lots used in efficacy trials. However the original concept changed over time and now we are relying more on the consistency of production that is considered as a basis for quality assurance because GMP is one of important parameters for assessing quality of products and the trend analysis replaced checking at one time point.

As matter of fact, for vaccines produced and authorized in the country, Initially, the NRA/NCL should test the vaccine in addition to critical review of the summary protocols. After confirmation of the consistency of the quality through testing, release of further lots should include full or selected testing or no testing depending on the nature of the product

and established experience. In the case a vaccine not authorized in the country of manufacture, the NRA who granted the authorization should take the full responsibility of regulatory oversight. For self-procured vaccines, the procuring NRA/NCL as a minimum, review of the summary protocol is essential. Independent tests might be useful depending on the history of production, nature of the product and the capacity of the NCL. Recognition/acceptance of lot release certificates from the NRA/NCL of the country where the vaccine is manufactured or another competent NRA/NCL should also be considered as an alternative. While for vaccines supplied through UN agencies, further release by the NRA/NCL of receiving countries is not recommended unless there is a capacity to perform it adequately and for not delaying the introduction of the vaccines.

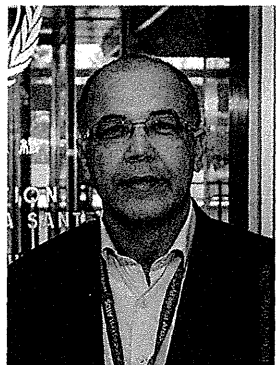
The member states performing or planning to perform lot release have to conduct a wide range of activities and procedures led by the NRAs/ NCLs. WHO is assisting countries to fulfill these lot release requirements by developing and briefing about the global guidance especially laboratory testing because it is resource intensive, work sharing, and recognition of results from other countries as it can be beneficial to develop mutual confidence in results of others. For this purpose all collaborative and/or proficiency studies are a useful tool that should be taken as an opportunity to gain confidence and improve performances. There is also a need for a continuous optimization of lot release approaches in order to aim for an evolving concept of lot release.

All the above are promoted through the organisation conduct of WHO workshops with regulators and manufacturers, support to NCLs networks (regional or intercountry) in the following areas: information and knowledge sharing, developing regional reference preparations and work sharing concept(s). Without forgetting that WHO will continue to promote active consultations and feedback with vaccine Industry.

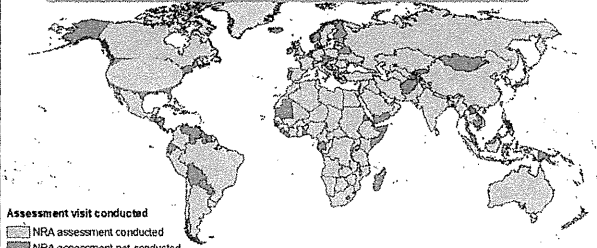
Importance of NRA lot release in ensuring quality of vaccines used in National Immunization Programmes

Lahouari Belgharbi

WHO Department of Essential Medicines and Health Products, HQ, Geneva.



1997-2011: WHO assessed 101 out 194 countries



Assessment visit conducted
 - NRA assessment conducted
 - NRA assessment not conducted



7 international consultations of experts
 950 regulatory experts, 350 assessors

FCHV/BQSS, Lahouari Belgharbi



Importance of NRA lot release in ensuring quality of vaccines used in National Immunization Programmes, 2014.

Lahouari Belgharbi, Scientist & Lei Dianliang, Scientist,
 WHO Department of Essential Medicines and Health Products (EMP), HQ, Geneva.



シンポジウム資料

FCHV/BQSS, Lahouari Belgharbi



Outline

- WHO standards for vaccine and other biologicals
- Regulatory functions
- Vaccine Lot Release: WHO policy
- Key issues in WHO guidelines for Vaccine Lot Release
- Way forward

FCHV/BQSS, Lahouari Belgharbi



World Health Organization Goal

Ensure that "100%" of vaccines used in all national immunization programmes are of assured quality.



Definition

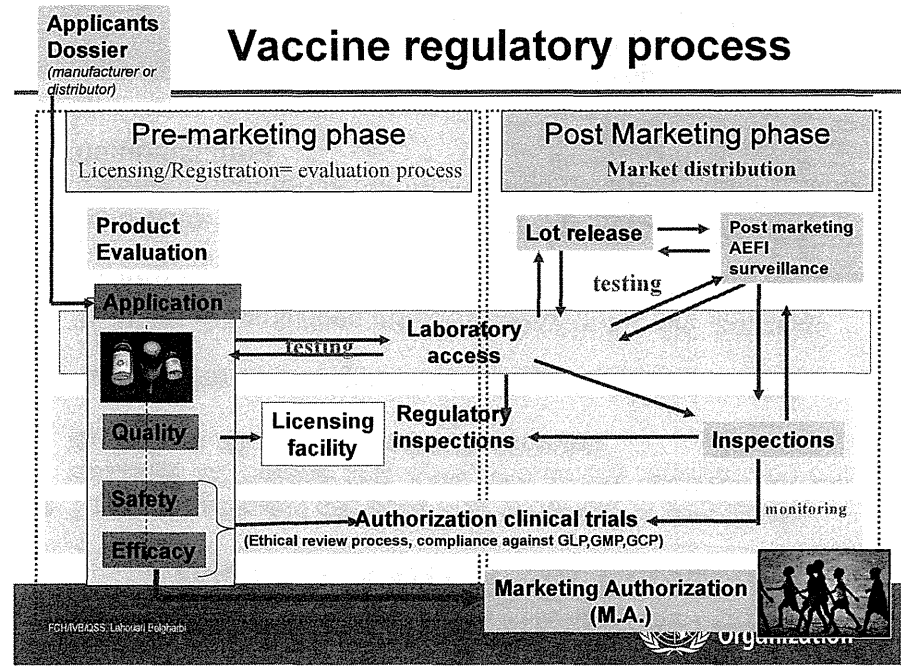
- ✓ National Regulatory Authority (NRA) independently controls the quality of vaccines in accordance with the six specified functions defined by WHO
- ✓ No unresolved confirmed reports of quality related problems

Guided by WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS): Recommendations to assure quality, safety and efficacy of vaccines (WHO Technical Report Series (TRS))

FCHV/BQSS, Lahouari Belgharbi



Vaccine regulatory process



WHO recommended functions for national regulatory system

Regulatory System: Legal Framework

- > **Marketing Authorization and licensing of activities:** Approval of production facilities and approval of medicines for marketing
- > **Lot release:** Approval of Biological Products on a lot to lot basis, THIS IS A CRITICAL POST MARKETING SURVEILLANCE ACTIVITY FOR BIOLOGICALS INCLUDING VACCINES
- > **Access to laboratory testing** as needed
- > **Regulatory inspections:** compliance with Good Manufacturing Practices, Good Clinical Practices, Good Laboratory Practices, Good Distribution Practices
- > **Regulatory Oversight of Clinical Trials:** Authorization and monitoring of trials and evaluation of clinical data
- > **Postmarketing activities:** Monitoring of safety and efficacy including surveillance of AEFI

FCHM/WHOSS, Lahore/Belghadi



Importance of lot release

- Vaccines are biologicals
- Source material, manufacturing process, QC testing and reference standard are of biological nature and complexity
- Used in immunization programme
- National requirements should define all procedures, from the submission of the lot for release to the issue of lot release certificate.

Definition of lot release

- Vaccine lot release conducted by the regulatory authorities is part of the regulation of biological products and involves the independent assessment of each individual lot of a licensed vaccine before it is released onto the market.
- This assessment is based, as a minimum, on the review of manufacturer's summary protocols. It may be supplemented by other documents such as the release certificate from another NRA/NCL and by independent testing as required.
- Should be read in conjunction with the recommendations/guidelines for specific products

Main principles

- The quality safety and efficacy of a vaccine are the responsibility of the manufacturer
- The regulatory authority of the country is responsible for establishing procedures to ensure that this responsibility is met
- Lot release, as a minimum, protocol review
- Collaboration between NRA and NCL (when separate entities) essential and other branches in regulation of vaccines
- Mutual recognition aspects vs. mutual confidence
- Sharing information in regional networks

FCH/IVB/CSS, Lebanon Belghazi



Different approaches of lot release

- For vaccines produced and authorized in the country, Initially, the NRA/NCL should test the vaccine in addition to critical review of the summary protocols. After confirmation of the consistency of the quality through testing, release of further lots should include full or selected testing or no testing depending on the nature of the product and established experience.
- In the case a vaccine not authorized in the country of manufacture, the NRA who granted the authorization should take the full responsibility of regulatory oversight.
- For self-procured vaccines, the procuring NRA/NCL as a minimum, review of the summary protocol is essential. Independent tests might be useful depending on the history of production, nature of the product and the capacity of the NCL. Recognition/acceptance of lot release certificates from the NRA/NCL of the country where the vaccine is manufactured or another competent NRA/NCL should also be considered as an alternative.
- For vaccines supplied through UN agencies, further release by the NRA/NCL of receiving countries is not recommended.

FCH/IVB/CSS, Lebanon Belghazi



シニアプログラム資料

Responsibility of REGULATOR (NCL or NRA) in Lot Release

- To have sufficient capacity and expertise to effectively evaluate lot release protocols, and where required, be able to perform all relevant tests on samples
- To have the authority to demand appropriate samples
- To carry out activities independently of the QC activities performed by the manufacturer, including staff and facilities
- To ensure that the mechanism for the independent lot release procedure is communicated clearly to the involved manufacturers

FCH/IVB/CSS, Lebanon Belghazi

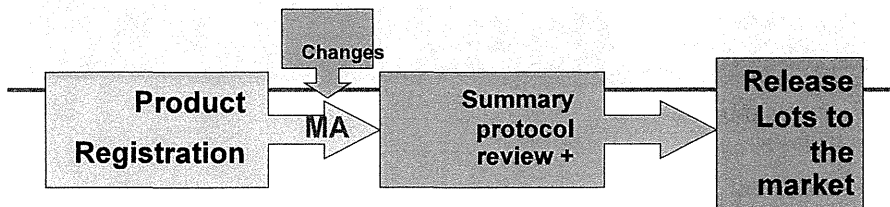


Evolving concept of lot release

- Lot release – original concept
 - To assure quality of each batch, potency in particular
 - To assure safety of the final product
 - To make sure that specifications for critical parameters are within the range of those found in clinical lots used in efficacy trials
- Original concept changed over time
 - Consistency of production - a basis for quality assurance
 - GMP is one of important parameters for assessing quality of products
 - Trend analysis replaced checking at one time point

FCH/IVB/CSS, Lebanon Belghazi





WHO Guidelines for Independent Lot release of Vaccines by Regulatory Authorities:

“Protocol review is a procedure in the lot release process conducted by qualified NRA/NCL staff under an appropriate QMS.”

FCH/IVB/QSS, Lahouari Balgharati



World Health Organization

Objectives of summary protocol review

- To assure the consistency of quality of each manufactured lot
- To obtain confidence in the strength of active components claimed.
- To assess the validity and accuracy of the safety and potency tests

FCH/IVB/QSS, Lahouari Balgharati



World Health Organization

シンポジウム資料

General items that a summary lot protocol should cover

1. Name of manufacturer, License No.,,
2. Name of the product, A unique lot number
3. Lot size (volume, number of doses and type of container)
4. Expiry dates/ holding time for long term storage for each starting material, intermediates, final bulk, and final container.
5. Dates of manufacturing for each starting material, intermediates, final bulk, and final container.
6. Flow chart for the approved manufacturing process, including lot numbers of starting materials, intermediates, final bulk and final container
7. The source/manufacturer of the critical and active component.
8. Targeted amount of active components in the final formulations with the lot numbers and volumes of bulks concentrates.
9. Tests on starting materials, intermediates, final bulk and final container demonstrating identity, purity, safety, potency(strength) and stability of the product, where appropriate.
10. Actual results of tests with the specification.
11. The starting date of each test, method used, relevant list of reference preparations, standards, critical reagents and their qualification status, results of assay validity criteria. If the method requires multiple determinations or replicates, these values should be provided with statistical results.
12. Invalid tests and results of failed tests if a test has been repeated.

FCH/IVB/QSS, Lahouari Balgharati



World Health Organization

Checklist

- **Developed according to the critical parameters in the production and control processes:**
 - strain and acceptable passage level of seed
 - acceptable passage level of cell substrate, if used
 - Purification/inactivation method including period of performance
 - methods and release specifications of quality control tests
 - shelf life of intermediates.
- **Specific for a registered product**
- **A copy of the protocol template with the specific required manufacturing information included for reference may be used as a checklist.**
- **Database may be developed instead of using checklist**

FCH/IVB/QSS, Lahouari Balgharati



World Health Organization

Summary protocol review VS Checklist (1)

A particular lot of the product is satisfactory if the protocol review shows the following information:

- No changes in manufacturer site of critical ingredients
- Strain of production seed and type of cell substrate is the same as the one approved by NRAs on licensing;
- Lot number and passage number of the master and/or working seed(s) and working cell bank. The passage numbers are within the acceptable ranges which have been validated and approved by NRAs ;
- Each production processes (such as cultivation, purification, inactivation, etc.) and the methods for all quality control tests as well as their release specifications are the same as the approved ones;

Summary protocol review VS Checklist (2)

- Yields of critical production processes are within the acceptable range (= production consistency);
- All QC tests are valid and their results meet the approved specifications and tests dates and date of manufacture of product are provided (invalid tests, failed test results are used as supported information);
- All intermediates are used within the approved shelf life for the production of final lot;
- All parameters listed are in line with the specifications and conditions noted in the marketing authorization (cultivation period, inactivation time, etc).

Freeze-dried vaccines

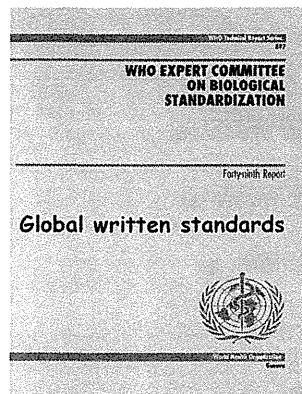
The protocol of the particular lot of diluent used is useful to review and should be considered. However, it's not feasible in some countries where the diluent is defined as pharmaceutical product.

Quality Management Systems for the NRA/ NCL

- A quality management system should be in place to support lot release activities, including:
 - trained and qualified personnel,
 - management of records and documentation, written procedures,
 - internal and external audit systems and oversight procedures.
- The release of vaccines shall be within defined timelines.

WHO norms and standards :

Measurement standards ARE essential elements for Lot Release



Global measurement standards



Scientific Evidence

specifications

Standardization of assays

- 1) Further development
- 2) Refinement of QC tests
- 3) Scientific basis for setting

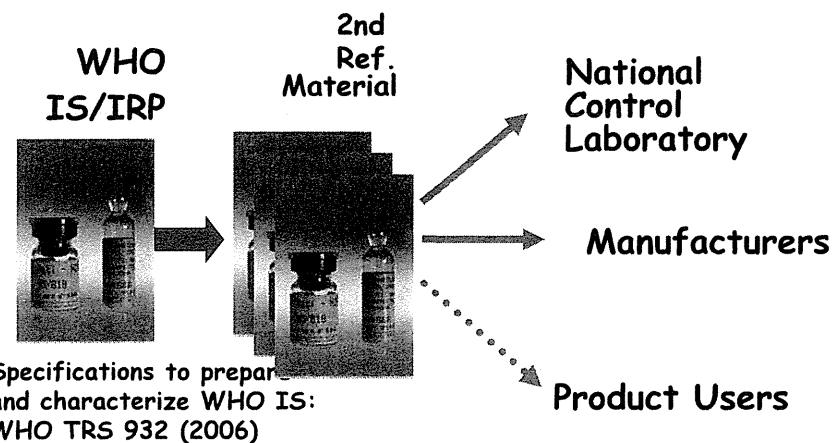
www.who.int/biological



World Health Organization

FCH/IVB/QSS, Lahore, Belgradi

WHO Biological Reference Preparations A tool for comparison of results worldwide



シンポジウム資料



World Health Organization

FCH/IVB/QSS, Lahore, Belgradi

Other activities that complement written standards and that are critical for lot release

1. Measurement standards (reference preparations)
2. Standardization of the assays / Manuals
3. Information sharing
4. Assisting with the implementation of standards
5. Provision of technical advice on request
6. Promote regulatory preparedness
7. Other assistance to the users of WHO standards



World Health Organization

FCH/IVB/QSS, Lahore, Belgradi

Guidelines for lot release: key issues

- Roles and responsibilities of regulators and manufacturers
- Approaches that NCLs can follow: criteria for choosing appropriate approach
- Prerequisites for setting up lot release system
- Critical issues in reviewing the manufacturer's protocol
- Guidance for independent testing
- Essential elements in the LR certificate
- Evaluation of the data - decision making process



World Health Organization

FCH/IVB/QSS, Lahore, Belgradi

Challenges and solutions

- Wide range of activities and procedures taken by NRAs/ NCLs to fulfill lot release requirements
 - global guidance is being developed to assist countries
- Lot release, especially laboratory testing, is resource intensive
 - work sharing, and recognition of results from other countries, can be beneficial
- Developing mutual confidence in results of others
 - collaborative study and/or proficiency studies are a useful tool
- Need for continuous optimization of lot release approaches: evolving concept of lot release

FCH/IVB/QSS, Lebanon/Beigbati



Way forward : WHO's workplan

1. Implementation plan: WHO workshops with regulators and manufacturers
 - International
 - Regional
 - National
2. WHO support to NCLs networks (regional or intercountry) in:
 - Information and knowledge sharing
 - Developing regional reference preparations
 - Work sharing concept(s)
3. WHO consultations with Vaccine Industry

FCH/IVB/QSS, Lebanon/Beigbati



Further information

- www.who.int/biologicals
- www.who.int/immunization
- www.who.int/vaccine_safety

FCH/IVB/QSS, Lebanon/Beigbati



S1-2

—規制当局の立場から—

日本の検定制度と2つの制度改正

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

薬事法第43条第1項に規定される医薬品の検定制度は、少なくとも現行薬事法が施行された昭和30年代から続けられてきた、歴史ある制度である。

検定の対象となる医薬品は、通常その一般的名称ごとに、厚生労働大臣により指定を受ける。法制度上は医療機器に対する検定制度もあるが、現在、検定の対象となっているのは、日本国内に流通するワクチンや血液製剤であり、その数はおおよそ90品目である。この対象品目は常に一定というわけではなく、新たに、ワクチンや血液製剤が開発されれば、個別に、対象品目が随時追加される。現在行われている検定は全て、国立感染症研究所が実施している。

近年、日本の検定制度について、2つの大きな改正がなされた。1つは、平成25年7月1日に施行された、検定合格証紙の廃止。もう1つが、平成24年10月1日に施行された、ワクチンに対する製造・試験記録等要約書（サマリーロットプロトコール、SLP）審査の導入である。SLP審査の導入に係る制度改正では、検定の合否を判断するための基準の改正も行われた。

講演では、これら2つの制度改正の概要を含め、日本の検定制度の現在像についてお示しする。

【シンポジウム】
ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度

日本の検定制度と2つの制度改正 (2014. 1. 23)

厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課
柴辻 正喜



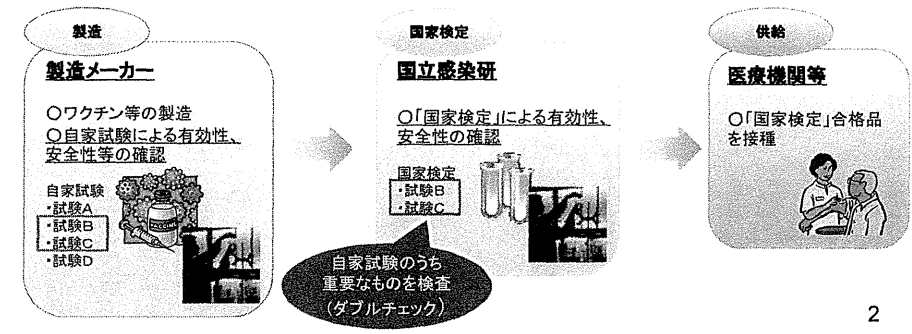
国家検定について

○厚生労働大臣が指定する医薬品等は、検査(国家検定)を受け、かつ、これに合格したものでなければ販売、授与等をしてはならないとされる(薬事法第43条)。

※①特に高度の製造技術や試験技術が必要とするもの、②製造の過程において特に品質の影響を受けやすいものが対象とされ、各種ワクチン、血液製剤等が対象。
【完成品について公的機関の検査を経ずに使用された場合に、保健衛生上の危害を生ずるおそれの大きいものが対象。】

○国家検定では、品質、安全性・有効性を踏まえて承認されたワクチンについて、**製造メーカーが自らの責任において行う試験検査(自家試験)に加え、実際に製造された全てのロットについて、国立感染症研究所による国家検定を実施。**

※試験検査内容は、自家試験の中から安全性・有効性から重要とされるものを設定



薬事法第43条①

●薬事法(昭和35年法律第145号)抄(現行)

(検定)

- 第四十三条** 厚生労働大臣の指定する**医薬品**は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。
- 厚生労働大臣の指定する**医療機器**は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、賃貸し、授与し、又は販売、賃貸若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。
 - 前二項の検定に関し必要な事項は、政令で定める。
 - 第一項及び第二項の検定の結果については、行政不服審査法による不服申立てをすることができない。

薬事法第43条②

●医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)抄(改正後)

(検定)

- 第四十三条** 厚生労働大臣の指定する**医薬品又は再生医療等製品**は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。
- 厚生労働大臣の指定する**医療機器**は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、賃貸し、授与し、若しくは販売、賃貸若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列し、又は**医療機器プログラム**にあつては、電気通信回線を通じて提供してはならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。
 - 前二項の検定に関し必要な事項は、政令で定める。
 - 第一項及び第二項の検定の結果については、行政不服審査法による不服申立てをすることができない。

「薬事法等の一部を改正する法律」(平成25年法律第84号) 平成25年11月27日 公布
公布の日から起算して一年を超えない範囲内において政令で定める日から施行

SLP制度

製造・試験記録等要約書の導入①

●旧・薬事法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)抄(SLP制度導入前)

(検定の申請及び検定機関)

第九十七条 法第四十三条第一項の規定による医薬品の検定の申請(中略)は、同一の製造番号又は製造記号の医薬品(中略)ごとに、様式第九十五による検定申請書を、当該医薬品又は医療機器を保有する施設の所在地の都道府県知事に提出することによって行うものとする。

2 前項の申請書には、自家試験の記録を記載した書類を添えなければならない。
3~5 (略)

●問題点

- 「自家試験の記録」には、製造の記録が含まれていない。
- 「自家試験の記録を記載した書類」を検定において審査することについては、法令上の担保がない。
- WHO(世界保健機関)方針との乖離

「薬事法施行規則」「薬事法第四十三条第一項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等」(昭和38年厚生省告示第279号)の改正等

平成23年7月4日 公布 / 平成24年10月1日 施行

国家検定について

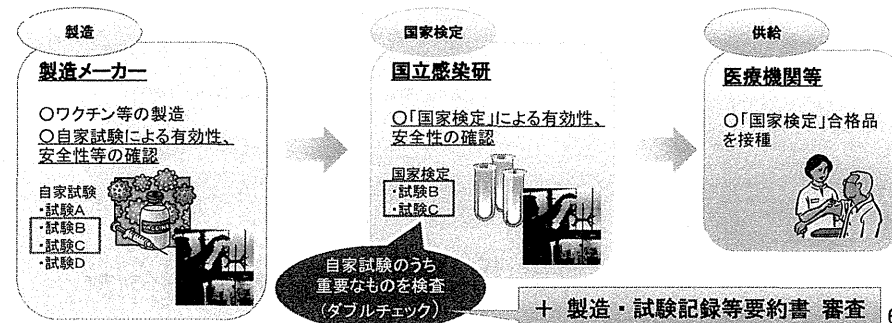
○厚生労働大臣が指定する医薬品等は、検査(国家検定)を受け、かつ、これに合格したものでなければ販売、授与等をしてはならないとされる(薬事法第43条)。

※①特に高度の製造技術や試験技術が必要とするもの、②製造の過程において特に品質の影響を受けやすいものが対象とされ、各種ワクチン、血液製剤等が対象。

【完成品について公的機関の検査を経ずに使用された場合に、保健衛生上の危害を生ずるおそれの大きいものが対象。】

○国家検定では、品質、安全性・有効性を踏まえて承認されたワクチンについて、製造メーカーが自らの責任において行う試験検査(自家試験)に加え、実際に製造された全てのロットについて、国立感染症研究所による国家検定を実施。

※試験検査内容は、自家試験の中から安全性・有効性から重要とされるものを設定



製造・試験記録等要約書の導入②

●改正の概要

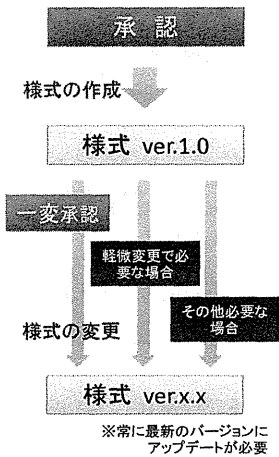
- 対象: 検定品目のうち、ワクチン(治療用を除く。)
- 対象品目(指定製剤)については、製造販売業者が検定の申請を行うに当たり、従前の自家試験の記録に代えて、当該申請に係るロットについて作成した製品の製造及び試験の記録等を要約した書類(「製造・試験記録等要約書」)を提出しなければならないこととする。
- 提出された製造・試験記録等要約書は、国家検定の過程で審査され、合否判定に利用すること。
- 製造・試験記録等要約書の様式は、製造販売業者の申請に基づき、品目ごとに、国立感染症研究所が作成し、又は変更するものとする。
- その他、様式作成の手続き規定等を含む所要の改正を行う。

●公布・施行の経緯

- 平成23年7月4日 改正省令公布
- 同年7月8日 制度試行開始
- 平成24年10月1日 改正省令施行

制度の流れ①/製造・試験記録等要約書様式の整備

●1品目に対し1つの製造・試験記録等要約書様式が必要。

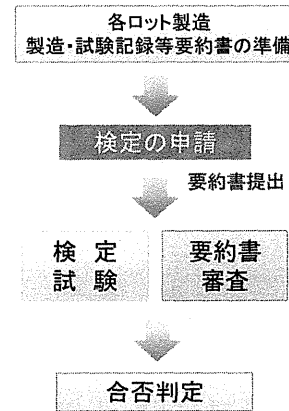


- 対象となる製剤は、ワクチン(専ら疾病治療用を除く)。
- 様式は、当該品目の製造販売業者(選任製造販売業者を含む。)の申請に基づき、国立感染症研究所が作成/変更する。
- 様式の作成/変更申請の際には、承認書の写し等必要な資料を提出する。
- 様式の作成/変更申請は原則として承認後となるが、承認後速やかに製造販売を行う必要があることその他特別の事情がある場合には、承認前であっても、当該申請が可能。
- 当該品目の承認を受けた場合は、遅滞なく様式の作成の申請をしなければならない。
- 当該品目の一変承認を受けた場合は、様式の変更の必要がないと考えられた場合でも、遅滞なく、様式の変更又は変更の確認の申請をしなければならない。
- 特段の申請がなくても、国立感染症研究所は職権で、様式を変更することができる。
- 国立感染症研究所は、様式の作成/変更のため、必要な資料の請求、製造販売業者との協議が可能。
- 作成/変更された様式は、国立感染症研究所から製造販売業者に通知される。

9

制度の流れ②/個別の検定申請

●検定の各申請時に、最新の様式に基づき作成された、各ロットに係る製造・試験記録等要約書の提出が必要。



- 製造・試験記録等要約書は、最新の様式に基づき、各ロットごと(検定の申請単位ごと)に作成される。
- 検定の申請時には、申請書のほか、要約書の提出が求められる。また、要約書の審査のため、最新の承認書写しの添付が必要(前回の検定の申請時から変更がある場合)。
- 要約書は、検定試験と並行して国立感染症研究所により審査され、合否判定の根拠となる。
- 要約書の審査に関する検定基準は、概ね次のとおり。

検定の申請のあった製品に係る製造・試験記録等要約書の記載内容が、次の全てを満たすものとする。

- 規格及び管理基準等(当該規格及び管理基準等を変更しようとする場合に当該変更が薬事法施行規則第47条の軽微な変更の範囲に該当するものを除く。)に係る記載内容が、当該品目について薬事法第14条又は第19条の2の規定により承認された内容に適合していること。
- (1)に定めるもののほか、当該製品の製造管理及び品質管理として不適切でないこと。

10

SLP制度の課題例

●一部変更承認と検定合格とのタイミングに関する問題

- 承認の一部変更申請を行い、製造方法を一部変更したロットがある。
- 一変承認後に製造を開始したのでは供給が間に合わないので、並行して製造を開始。
- 検定における製造・試験記録等要約書(SLP)審査は、承認内容との整合を審査するものであり、異なる承認書との整合を審査するわけにはいかないため、一変承認後でないと検定(SLP審査)ができない。
- 出荷される製品は、承認書と整合が取れたものでなければならず、一変承認後でないと出荷できない。

- ▽ 中間段階の検定も、一変承認が下りた後でなければいけない?
- ▽ SLP審査と完全に無関係な内容の一変についても同じ扱いか?

11

対応①/中間段階検定のSLP審査の廃止

●薬事法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)抄(改正後の現行)

- (医薬品の検定の申請及び検定機関)
第百九十七条 (略)
- 前項の申請書には、次の各号に掲げる検定の申請の区分に応じ、当該各号に定める書類を添えなければならない。
 - 生物学的製剤である医薬品のうち厚生労働大臣が指定するもの(以下「指定製剤」という。)の検定の申請(当該指定製剤の検定が二以上の製造段階について行われるべき場合にあっては、最終段階の検定の申請に限る。) 次のイ及びロに掲げる書類
 - 申請に係る同一の製造番号又は製造記号の医薬品について作成した製品の製造及び試験の記録等を要約した書類(以下「製造・試験記録等要約書」という。)
 - 申請に係る品目について法第十四条又は第十九条の二の承認の際に交付される書類(当該品目について法第十四条第十項(法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。)の届出を行っている場合には、当該届書(当該交付される書類に記載されていない内容に係るものに限る。)の写しを含む。次項、第百九十七条の四及び第百九十七条の五において「承認書」という。)の写し
 - 前号に掲げる検定の申請以外の検定の申請 自家試験の記録を記載した書類
 - 前項の規定にかかわらず、同項第一号ロの承認書については、前回の検定の際に既に都道府県知事に提出されている当該承認書の内容に変更がないときは、その添付を省略することができる。
- 4~6 (略)

「薬事法施行規則の一部を改正する省令」(平成25年厚生労働省令第78号)

平成25年6月11日 公布 / 平成25年7月1日 施行

12