

表 1 欧州・米国・日本のサーバリックス SLP 様式の比較

Item	Essential information	欧州	米国	日本
Identity of MA holder and manufacturer	Name, address	○	○	○
Vaccine name and approval number	Common name, trade name, unique approval number	△ <sup>1</sup>	△ <sup>1</sup>	○
Lot number and lot size	Volume, type of container	○	○	○
Expiry date	Final product, final bulk, intermediates	○	○	○
Date of manufacture	On each critical process	○	○	○
Flow chart	From starting materials to final product	×	×	○
Strains and cell substrate	Name, seed lot number, passage number	×	×	○
Biological materials	Name, lot number, country of origin, date of manufacture	○	○	○
Table of lots composition	Traceable information of composed lots of starting materials, intermediates, final bulk and final product	○	○	× <sup>2</sup>
Formulation of final bulk	Amount of active components, preservatives, stabilizer, etc. Volume of bulk	○	○	×
Manufacturing process	Each production process, lot number of intermediates and their size/volume, storage condition	△ <sup>3</sup>	△ <sup>3</sup>	○
Quality control tests	Actual results of test, specifications, date of test, method, reference materials	○	○ <sup>4</sup>	○ <sup>4</sup>

脚注

1. 承認番号の記載なし
2. フローチャート中にロット構成の記載あり
3. 工程内管理試験項目の記載なし
4. 試験の生データを含む

厚生労働科学研究費補助金  
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  
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

分担研究報告書

海外のロットリリース制度の状況  
—海外現地調査報告—

研究分担者

板村繁之 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター  
柊元 巖 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター  
内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究協力者

落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室  
藤田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室  
水上 拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部  
加藤 篤 国立感染症研究所 放射能管理室、検定検査品質保証室

**研究要旨：** 海外のワクチン等に対するロットリリース制度の状況を調査するために、カナダ、欧州及びオーストラリアのロットリリース機関への訪問調査を実施した。調査を実施したいずれの国／地域においても、規制当局によるワクチンのロットリリースを実施しており、SLP 審査により承認事項に合致していることを確認することがロットリリースの必須要件となっていた。ロットリリースにともなう公的医薬品試験所による試験については、欧州では全てのロットに対して実施されていたが、カナダ及びオーストラリアにおいては個別の製剤／製品ごとのリスク評価にもとづいて試験の実施頻度を決めていた。新規に承認されるワクチンに対する試験法及び規格については、欧州及びカナダにおいては、承認申請前の早い段階（臨床試験の実施時期等）から製造所と公的医薬品試験所との協議が開始されていた。カナダ、欧州（ドイツ）及びオーストラリアのいずれにおいても、ロットリリースを実施している機関と承認審査を実施している機関が同一であり、両者の間の情報共有が容易な組織体制になっていた。GMP 査察を担当する機関及び市販後調査を担当する機関は、ロットリリースを担当する機関と同一の国と異なる国があったが、定期的な情報共有の機会を設ける等、各薬事規制間の連携が図られていた。

**A. 研究目的**

海外のワクチン等に対するロットリリース制度の状況を調査する目的で、カナダ、欧州及びオーストラリアのロットリリース機関を訪問して、面接調査を実施した。国家検定制度の改正について検討するにあたり、

海外の状況を考慮することは、国際調和並びに海外の優れた点に学ぶという観点から重要である。

**B. 研究方法**

研究分担者及び研究協力者二人一組で、

了解の得られた下記の海外ロットリリース機関を1~2日間訪問し、面接調査を行った。調査の際には、本邦のロットリリース制度についても説明し、意見交換した。

### 1) カナダ

訪問機関：Health Canada (HC), Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD), Ottawa

訪問年月日：平成25年11月18日~19日  
調査者：板村繁之、落合雅樹

(資料1、2)

### 2) 欧州

訪問機関：Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Langen, Germany

訪問年月日：平成25年11月20日

訪問機関：European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), Strasbourg, France

訪問年月日：平成25年11月22日

調査者：水上拓郎、内藤誠之郎

(資料3、4)

### 3) オーストラリア

訪問機関：Therapeutic Goods Administration (TGA), Canberra

訪問年月日：平成25年12月5日~6日

調査者：終元 巖、藤田賢太郎

オーストラリアについては、調査結果の利用を研究班内部に限るとの合意で調査を実施したことから、本研究報告書では概要のみを記載する。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意を必要とする研究、実験動物を用いる研究等、倫理面への配慮が必要な研究は実施しなかった。

## C. 結果

### 1) 機関・組織

カナダでは、HC (カナダ保健省) の Health Products & Food Branch に属する BGTD の Centre for Vaccine Evaluation において、ワクチンのロットリリース業務が実施されていた。同部署では、ワクチンの承認審査業務も実施されていた。ワクチン等の品質に関する試験法の研究開発は、同じ BGTD 内の別部署で実施されていた。副反応サーベイランス及び GMP 査察は、BGTD とは別の部門で実施されていた。

欧州では、Council of Europe (欧州評議会) の組織である EDQM が、欧州域内に共通のロットリリースの枠組みである Official Control Authority Batch Release (OCABR) の事務局として調整機能を担っていた。OCABR の基準等は、各国の代表者により組織される OCABR Network によって策定される。なお、Council of Europe と European Union (EU; 欧州連合) は、密接な関係があるものの、別の組織である。

ドイツでは、PEI が公的医薬品試験所 (Official Medicine Control Laboratory; OMCL) としてワクチンのロットリリース業務を担っていた。また、ワクチンの承認審査についても、PEI の同じ部署において実施されていた。ドイツでは、GMP 査察は地方行政庁により実施されているが、PEI との間で密接な情報交換が行われているようであった。

オーストラリアでは、Australian Government Department of Health に属する TGA が、ワクチンのロットリリース業務を実施していた。TGA は、ロットリリー

スだけではなく、承認審査、GMP 査察、市販後調査についても担当していた。

## 2) SLP 審査の実施

カナダ、欧州、オーストラリアのいずれにおいても、ワクチンのロットリリースにあたり Summary Lot Protocol (SLP; 製造・試験記録等要約書)の審査が実施されており、当該ロットが承認事項に合致して製造及び品質管理されたことを規制当局が確認することが、ロットリリースの要件となっていた。

欧州では、SLP のテンプレートが同種製剤ごとの OCABR Guidelines によって公開されている。カナダとオーストラリアの SLP の記載項目の詳細は明らかではないが、品質管理試験の記録が中心となっているようであった。SLP で使用する言語は、欧州とオーストラリアでは英語、カナダでは英語またはフランス語であった。

カナダ、ドイツ、オーストラリアのいずれにおいても、SLP に記載されている定量的な試験結果のうち重要なものについては LIMS ( Laboratory information management system) 等のソフトウェアを利用したデータベースに入力されており、データ・トレンドをモニターしていた。

## 3) 試験の実施

欧州においては、すべてのロットについて SLP 審査に加えて、あらかじめ定められた試験を実施していた。実施する試験項目については、OCABR Network によって策定される同種製剤ごとの OCABR Guidelines によって定められており、各国の OMCL の判断による付加または削除はできない。試験項目によってはバルクに設定されているものがあり、その場合には小

分製品で試験をくり返す必要はない。また、何か問題がある製品の場合には、Phase 2 試験として試験項目を追加するしくみがあり、その情報は OCABR Network で共有されるとのことだった。OCABR のロットリリース証明書は欧州域内の各国で通用するので、ある国で一旦リリースされたロットについて、別の国で試験や SLP 審査が重複されることはないしくみになっている。

ドイツでは、OCABR とは別にドイツ国内のみに有効なロットリリース (National lot release) のしくみがある。National lot release においては、試験項目や試験頻度について柔軟な取扱いがされているようであった。ドイツでは、力価試験などの実験動物を用いる試験については、通常、併行検定 (規制当局と製造所が同時並行で試験を実施する方法) で実施されているとのことであった。製造所の試験で不適の結果を得た場合には出検が取り下げられることになるが、その場合には取り下げの情報が OCABR Network で共有されるしくみになっていた。ドイツでは、試験に使用されるサンプルは、民間の運送業者を利用して製造所から OMCL に送付されるとのことで、本邦のように当局側の係官がサンプリングに出向く態勢はとられていなかった。

カナダでは、製品ごとに 1A、1B、2、3、4 にグループ分けされ、グループごとにロットリリースにおける取扱いが異なっていた。グループ 1A は、臨床試験に使用されるロットであり、ワクチンでは、通常、書面による確認で公的なリリースステータスが発行される。このようにカナダでは、臨床試験ロットについても、規制当局によるロットリリースのしくみが適用されていた。

グループ 1B は、製造の一貫性を確認するためのロットであり、通常、連続した 3~5 ロットについて、規制当局による試験が実施されているとのことであった。承認後の製剤は、リスクベースの評価によりグループ 2 から 4 のいずれかに分類されていた。グループ 2 は、ロットリリースにあたり SLP 審査に加えて試験が必要なグループであり、通常、新規ワクチンは、このグループに割り当てられるとのことであった。グループ 3 は、SLP 審査に加えて BGTD が定める任意の頻度で試験が実施されるグループである。グループ 4 は、届出のみでよい（規制当局が事実上のロットリリースは行わない）製品であり、BGTD が任意の頻度で試験を実施することができるとのことであった。グループ 4 に分類されるワクチンは存在しないとのことである。以上のようにカナダでは、リスクベースの評価により試験の実施頻度を定めていた。リスクベースの評価を実施するにあたり、①製剤の特質（適用年齢など） ②製剤の性状（原材料の種類と管理レベルなど） ③製品の実績 ④GMP 査察の実績 ⑤試験結果（製造所及び BGTD）の実績 ⑥市販後調査の状況 の各項目が勘案されていた。カナダでは、製造所の試験方法（承認書の試験方法）とは異なる方法で BGTD において試験が実施されることがあるとのことであった。そのような場合でも、BGTD と当該製造所との間で十分な情報交換をしているので、問題は生じていないようであった。

オーストラリアにおいても、独自に確立したリスクアセスメントツールを用いて評価を行い、重要度の高い一部の製品に対して試験を実施していた。またリスク評価結

果に基づいて、製品ごとに試験の頻度を変えているとのことだった。

#### 4) 試験法の導入

新規のワクチンが承認される場合には、試験法を承認申請者から公的医薬品試験所に導入したり、新しい試験法を開発したりするために、公的医薬品試験所と製造所との間での協議が必要になる場合がある。欧州では、このような場合には、承認申請の 1 年以上前、承認申請のデータを取得するための臨床試験の段階から公的医薬品試験所と製造所との間の協議が開始されるとのことであった。

カナダにおいては、前項で説明したように、臨床試験ロットについてはグループ 1A の製剤としてロットリリースの対象となっているので、必然的に、BGTD は、臨床試験を実施する段階で試験法に関する情報を入手することになる。

オーストラリアでは、ロットリリースで試験がさほど重要視されていないことから、試験法の導入は通常、製剤の承認後に行われるとのことだった。ただ試験法の導入に関する製造所とのやり取りについては、かなり自由に TGA の裁量に任せられていた。

#### 5) ロットリリースと他の規制・制度（承認、GMP、市販後調査）との連携

医薬品には、承認、GMP、市販後調査など、多くの規制・制度が導入されており、それらは相互に関係している。規制当局によるロットリリースもそのような規制の一つであり、他の規制・制度と連携することは重要である。ドイツにおいては、承認審査とロットリリースが PEI の同じ部署（場合によっては同じ担当者）によって実施されていた。市販後調査については、ロット

リリースとは異なる部署ではあるが、同じ PEI の中に Pharmacovigilance を実施する部門が設けられている。このようにドイツにおいては、ロットリリースの担当部署と承認審査及び市販後調査の担当部署との間の連携は、組織体制上、円滑に行うことができるしくみになっていた。GMP 査察は製造所の所在する地方行政庁が実施しているが、PEI との間で定期的な情報交換を行っているとのことであった。

カナダでも、承認審査とロットリリースは、BGTD 内の同一の部門で実施されていた。GMP 査察（定期）と市販後調査は、それぞれ BGTD とは別の組織で実施されているが、定期的な情報共有をしているとのことであった。

オーストラリアにおいては、承認審査、GMP 査察、市販後調査、ロットリリースのすべての業務が TGA で実施されており、各担当者間の情報共有と連携は、組織体制上、容易なしくみになっていた。また医療機関から集まった副反応情報が、TGA のウェブサイト上で随時公開されていた。

## D 考察

今回現地調査を行った 3 カ国／地域では、いずれも規制当局によるワクチンのロットリリースが実施されており、ロットリリースの要件として SLP の審査を行っていた。一方、ロットリリースに伴う規制当局による試験は、欧州においてはすべてのロットに対して実施していたが、カナダとオーストラリアでは、リスクベースの評価により試験の実施頻度を決めていた。欧州においては一つの国で発行されたロットリリース証明書をお互いに受け入れるしくみになっ

ており、このことから一部ロット試験の導入が困難になっているとの意見が聞かれた。本邦においても、今後、全ロット試験を維持するか、リスクに応じた一部ロット試験を導入するかについては検討の余地があると考えられた。

新規ワクチンに関する試験法の導入については、欧州、カナダともに、臨床試験の段階など、承認前の早い段階から公的医薬品試験所と製造所との間の協議を開始していた。本邦においては、このような協議は承認申請後に行われる承認前検査の過程で実施されているが、承認審査の期間が以前よりも短縮されていることもあり、承認申請後では十分な協議の時間を確保することが困難になってきている。本邦においても、新規ワクチンの製造所と国立感染症研究所との間の試験法に関する協議を、承認申請前に開始するしくみが必要と思われる。

カナダ、ドイツ及びオーストラリアのいずれにおいても、ロットリリースを担当する機関と承認審査を担当する機関が同一であった。GMP 査察及び市販後調査については、ロットリリース機関と同じ機関が担当している国と異なる機関が担当している国があったが、定期的に情報共有の機会を設ける等、各薬事規制間の連携が図られていた。本邦においては、ロットリリースを担当する国立感染症研究所、承認審査、GMP 査察及び市販後調査を担当する医薬品医療機器総合機構、薬事規制全般を統括する厚生労働本省と役割が分かれており、ワクチンの品質を確保するための規制・制度を円滑かつ適確に運営するためには、これら三組織間の情報共有と連携を、より一層充実させてゆくことが重要と考えられた。

## E. 結語

カナダ、欧州、オーストラリアのワクチン等のロットリリース体制について現地調査を実施し、以下の知見を得た。

- 1) いずれの国／地域においても規制当局によるワクチンのロットリリースが実施されており、SLP 審査により承認事項に合致していることを確認することが、ロットリリースの必須要件であった。
- 2) ワクチンのロットリリースにあたり、欧州においては、全ロットに対する公的医薬品試験所による試験が実施されていたが、カナダとオーストラリアにおいてはリスクに応じて試験の実施頻度が決められていた。本邦においても一部ロット試験の導入を検討する余地があると考えられた。
- 3) 欧州及びカナダにおいては、新規ワクチンの試験法に関して、承認申請前の早い段階（臨床試験の実施時期等）から、製造所と公的医薬品試験所との間の協議を開始していた。本邦においても承認申請前の段階から協議を開始するしくみを検討する必要があると考えられた。
- 4) 欧州、カナダ、オーストラリアにおいては、ロットリリースの担当機関と他の規制・制度（承認、GMP、市販後調査）の担当機関が同一である等、連携体制が整えられていた。規制・制度間の情報共有と連携を促進することが、円滑かつ適確な制度運営に重要と思われた。

## F. 研究発表

### 1) 誌上発表

なし

### 2) 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

海外調査報告 (HC)

対象： Health Canada (HC), Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD)

日程： 2013.11.18-19

調査者：板村繁之、落合雅樹

対応者：

Dr. Robert Cushman, Director General, BGTD

Dr. Lindsay Elmgren, Director, Center for Vaccine Evaluation

Dr. Maria Baca Estrada, Chief, Bacterial and Combination Vaccines Division

Dr. Aline Rinfret, Chief, Viral Vaccines Division

Dr. Will Stevens, Chief, Blood Products Division, Centre for Blood and Tissues Evaluation Division

Dr. Richard Isbrucker, Senior Biologist/Evaluator, Bacterial and Combination Vaccines Division

Mr. Rakeshkumar Patel, A/Manager, Office of Quality and Information Management

Dr. Miga Chultem, Senior Policy Analyst International Unit, Office of Policy and International Collaboration, 他

特記事項：

・カナダでは、Health Canada の BGTD において、ワクチンを含む生物学的製剤等のロットリリースが実施されており、BGTD はロットリリースに加え、承認審査、試験法の開発・改良等の研究を担う規制当局 (NRA) かつ NCL である。承認審査とロットリリースを同じ機関 (同じ部門) で実施していることが大きな強みとなっている。

・他国のロットリリース証明書は受け入れていない。

・EDQM OMCLs で実施された試験結果を受け入れている。

→EDQM OMCL network に準加盟国 (associate member) として参加している。

年次会議 (非公開) への出席、EU 市場ロットの情報共有、EDQM データベータへのアクセス

・ISO 17025 認定機関 (2013 年 4 月)

・ロットリリースプログラムは、以下のグループに分かれている。

承認前

グループ 1A：臨床試験ロット (ワクチンでは、公的なリリースレターが発行される)。

→ワクチンでは、通常、書面により確認

グループ 1B：一貫性確認 (通常、連続した 3-5 の製造ロットについて試験を実施)



## 承認後（リスクベースの評価に基づく）

グループ2：試験+SLP 審査（販売には、公的なリリースレターが必要）

→通常、新規ワクチンはこのグループに割り当てられる。多くのワクチンはこのグループに属している。

事務処理期間は、必要な試験品及び書類の提出後6週間（ただし、長期間を要するバイオアッセイを実施する場合は延長可）

グループ3：SLP 審査+定期的な試験（販売には、公的なリリースレターが必要）

→試験を実施する場合のみ試験品を提出する（試験実施の有無はBGTDが決める）。ワクチンでは、実質上試験を実施していない。

事務処理期間は、必要書類の提出後2週間（ただし、試験を実施する場合は原則6週間）

グループ4：届出+定期的な試験（販売に、公的なリリースレターは不要）

→このグループに属しているワクチンはない。

・SLP（英語又はフランス語、電子媒体 PDF）には、主として工程内管理試験及び規格試験の記録が記載されているとのこと（製造パラメータなどの記載はない）。ただし、逸脱・変更等が発生した場合は、報告が必要。

・データモニタリング：提示された事例では、定量的な試験結果の多くが monitoring 対象とされているようであった（LIMS に入力して解析）。

・検定試験としては、多くのワクチンで力価試験が実施されている。

・カナダに薬局方は存在せず、判定は承認規格に沿って実施される。

・BGTD は、製造所の試験法と異なる試験法を用いることができる。

（例：製造所 in vivo 試験、BGTD in vitro 試験、異なる重要試薬（抗体）の使用等）

→同等の試験結果が得られないことがある。トレンドにより一貫性を確認することで判定している。

・グループ分けはリスクベースの評価によりされる。評価は新規承認時だけでなく、定期的に再評価が行われる（付録1）。評価結果は、グループ変更に反映される。

・年間報告（Yearly Biologic Product Report）を提出させている（付録2）。

→グループ分け再評価の参考資料の1つとなる（承認後のグループ2-4が対象品目）。

・その他：試験法等に関する意見交換は、通常、承認申請前から実施+グループ1Aの審査を実施  
ロットリリースの手数料は無料

## 参考資料：

- ・各グループの品目数（ロットリリースプログラムに該当するすべての医薬品）

グループ 2：SLP 審査＋試験（139 品目）

グループ 3：SLP 審査＋定期的な試験（152 品目）

グループ 4：届出＋定期的な試験（155 品目）

- ・2012 年のロットリリース数

Group	Hormones and Enzymes	CK and Growth Factors	mAb	Blood products	Bacterial & Comb Vaccines	Viral Vaccines
1A	1	1	0	0	24	18
1B	23	14	16	39	3	3
2	0	0	0	517	153	172
3	398	84	18	100	89	15
4	493	510	279	793	0	0
Int	0	0	0	0	0	7
WHO PQ	0	0	0	0	7	0

ワクチンのロット数（承認後）：443 ロット

## 付録1 Factors considered during assignment of products to Evaluation Groups

### 1 Product Indication

- age of target population (e.g. infants, seniors etc.)
- disease state being treated (e.g. life threatening, acute, chronic)
- duration of treatment (e.g. short/long term)
- health status (e.g. incurable, healthy)
- objective (e.g. treatment vs prevention vs replacement vs diagnostic)
- population size (limited/widespread use)

### 2 Nature of the Product

- source and level of control of the raw materials
- complexity, robustness and level of control of the manufacturing process
- chemical complexity of the drug substance
- chemical complexity of the drug product
- reliability and complexity of the methods used to evaluate identity, purity, and potency of the drug substance and the drug product

### 3 Production History

Consistency of manufacturing and the ability to consistently produce a drug without reworking is a consideration in the assignment of products to Evaluation Groups.

#### **Lot Failures and Aborted Lots, Reprocessed Lots**

### 4 Inspection History

Quality and safety issues found during On-Site Evaluations and other inspections contribute to the assignment of products to the Evaluation Groups.

### 5 Testing History

The test results submitted by or for the manufacturer, as well as test results obtained by BGTD are also part of the considerations used in assigning products to an Evaluation Group. Additional data may be derived from test protocol review during inspection and the exchange of inspection reports through Mutual Recognition Agreements (MRA), and other sources. In addition to actual test results, the rate of re-test due to test failures and invalid tests is also considered.

### 6 Post-market Experience

Information from adverse drug reaction reports, product complaints, product recalls, and withdrawals contribute to the post-market safety profile of the drug product. This information is also used in the assignment of products to Evaluation Groups.

## 付録2 Yearly Biologic Product Report

### **1 Production information on both drug substance and drug product lots:**

- number of lots produced for or sold on the Canadian market
- number of lots produced or sold internationally, from facilities licensed to produce lots for Canada
- number of lots reprocessed from facilities licensed to produce lots for Canada
- a review of all commercial lots intended for Canadian and international use that failed to meet established specifications, or were aborted due to manufacturing process failures, including those having been determined as having failed through studies, investigations and tests conducted by the manufacturer or reported to him by any person
- a review of all changes carried out to the process or analytic methods
- a concise, high-level review of critical deviations or non-conformances, related investigations, and resolution/corrective actions
- a list of changes to raw material suppliers and changes to non-compendial specifications

### **2 Information on drug substance and drug product test methods:**

- frequency of retesting due to out-of-specification, including clarification on the reason for retesting
- frequency of invalid tests for stability-indicating test methods

### **3 Information on drug substance and drug product test results:**

- a review of critical in-process controls and finished product results
- trend analysis for stability-indicating test methods
- a review of results of ongoing stability program(s)

### **4 Facility information:**

- a review of regulatory actions taken by competent authorities that affect GMP status

**5 Analysis of Adverse Drug Reaction Reports** (Canadian and International) received by the manufacturer attributable to product quality

**6 All product recalls including the reason for the recall and a summary of any corrective actions taken**

**7 If changes affecting the CPID\* have been made, an updated CPID is to be provided with the YBPR**

\* CPID: Certified Product Information Document

## 個別調査事項：

## ● Lot release system

## - Legal basis

- ・ Section C.04.015 of the Food and Drug Regulations
- ・ GUIDANCE FOR SPONSORS Lot Release Program for Schedule D (Biologic) Drugs

## - Organization (BGTD)

Center for Vaccine Evaluation

## ・ Viral Vaccines Division:

9名 (Scientific evaluator) , 15名 (Laboratory technician)

## ・ Bacterial &amp; Combination Vaccines Division:

9名 (Scientific evaluator) , 11名 (Laboratory technician)

## ・ Biological Analysis Labs

## ・ Genomics Labs

Center for Blood &amp; Tissues Evaluation

Center for the Evaluation of Radiopharmaceuticals &amp; Biotherapeutics

Office of Policy &amp; International Collaboration

Office of Regulatory Affairs, 他

Bulk 等に対してロットリリースを実施しているか？

Bulk 等のロットリリースは行っていない

Bulk のロットリリースに際して、SLP 審査を実施しているか？

N/A

## ● Protocol review

いつ SLP 審査が導入されたか？

未確認

ワクチンに Drug Master File の適用はあるか？

ある

MF 登録部分の SLP は、どのように作成、提出されるのか？

SLP に含まれる情報は、Sponsor (MAH) と共有される必要があり、問題にならない。

– **Summary protocol template**

どのような項目が盛り込まれているか？WHO ガイドラインに沿っている？

実例は見えていないが、規格試験、工程内管理試験など品質管理試験の記録がメインと思われる

ボリュームはどのくらい？（何ページ？出来れば実例）

未確認

様式はいつ誰がどうやって作成し、承認するのか？（メーカーと協議を実施？）変更手順も同じ？

未確認

様式作成のガイドラインのようなものはあるか？

未確認

言語は何を用いているか？（特に、輸入製品の場合には、輸出元の国の言語の使用を認めているか？）

英語、フランス語

異なるメーカー、品目との均一性をどのように担保しているのか？

未確認

– **Protocol review process**

• **Checklist**

どのようなチェックリストを使用しているか？（可能であれば実例）

製品ごとに作成され、LIMS への入力項目であることを示す欄等がある（定量試験）

チェックリスト間の均一性をどのように担保しているのか？

文書管理システムの管理対象となっている（部門長による承認が必要）

• **Review process**

誰がレビューするのか？複数？

SLP 審査実施者のレビュー（LIMS へのデータ入力）後、当該製剤の担当責任者がチェックリスト等を確認して承認する

合否の判断の責任者は誰か？

当該製剤の担当責任者

審査する SLP は紙媒体 or 電子媒体？

電子媒体 (PDF)

何か特別なソフトウェアを使用しているか？

特に使用していない (モニタリング項目を LIMS に入力)

• **Handling discrepancies and OOS results**

実際に SLP で不合格のケースがあるか？

なし (試験不成立が見つかったケースはあり)

あるとすればどのくらいの頻度？どのようなケース？

N/A

不合格後の対処はどのようなものか？

N/A

輸入製剤の場合、OOS の情報は輸出国の NRA に伝えられるか？

EDQM OMCL network の準加盟国になっており、ロットリリースに係る情報を共有している

● **Independent testing**

– **Testing policy**

• **Protocol review only or plus independent testing?**

SLP review のみの製剤・製品があるか？

ある (製品毎) : Group 3

• **Selection of testing parameters**

試験項目はいつ、誰が、どのように決めるか？

HC (BGTD) で選定する、ガイダンスに記載

試験項目選択の基準はあるか？文書化されている？

ガイダンスに記載 (品質や安全性の確保に重要な試験)

• **Percentage of lots to be tested**

一部ロットのみを試験するしくみがあるか？

ある (実際は試験を実施していない) : Group 3

試験頻度はいつ、誰が、どのように決めるか？

当該製剤の担当者が、承認時及び定期的にリスクアセスメントの結果に基づいて決定する。ただし、新規ワクチン製品は原則 SLP 審査+試験 (Group 2)

試験頻度の基準はあるか？文書化されている？

評価項目等は文書化されている

試験の頻度はどれくらい？

Group 2 は原則 100%、Group 3 は実質 0%

頻度は製剤種ごとに決めるのか？それとも製品ごとに決めるのか？

製品ごと

同じ製品でも、試験ごとに実施頻度は変わるのか？

N/A

どのロットが試験されるのか、製造所は事前に知ることができるか？

Group 3 では通常サンプル提出が不要なため、サンプル提出が求められることで Sponsor は知ることができる

試験を行わないロットについてもサンプルは提出させる？

提出の必要なし

• **Revision of testing policy**

見直しのしくみはあるか？

ある

見直しのトリガーとなるのは何か？

定期的なリスクアセスメント (Sponsor から提出される年間報告等に基づく)

見直しは誰が、どのように行うのか？

当該製剤の担当者が、リスクアセスメントに基づき再評価する

見直しの基準はあるか？文書化されている？

評価項目等は文書化されている



見直しの頻度は？

定期的

見直しの際に、GMP inspection report や AEFI report を参考にしているか？

リスクアセスメントの要素として GMP や AEFI が評価に含まれる

#### - Testing methods

##### • NCL's (or compendial) methods or manufacturer's methods?

製造所の方法（承認書の方法）と NCL の方法（公定書の方法）に違いがある場合、どのような方法で試験をするか？（特に輸入製剤の場合など）

カナダに薬局方は存在しない。HC (BGTD) は製造所の方法（承認書の方法）と異なる試験法を使用することができ、必ずしも承認書の方法により試験を行っていない

##### • Transfer of manufacturer's methods

製造所の試験法の導入は、いつ、どのような方法で行われるか？

臨床試験ロットに対するプロトコール確認（Group 1A）から始まり、承認前のロット間の均一性確認の際（Group 1B）等により行われる（承認申請前から意見交換の機会がある）

#### - Release specifications

##### • Official compendium or market authorization dossier?

公定書の基準と承認書の規格が異なっている場合、どちらの基準にしたがって合否の判断をするか？

N/A

承認書の規格で判断する場合、NCL と製造所では試験精度等が一致しない場合があり得るが、どのように対処しているか？（可能であれば、対処の実例）

試験値に乖離がみられても、トレンドを確認して問題がなければ可とする。

#### ● Data monitoring

Monitoring する対象は、どのように決めているか？

チェックリストの作成時

幾つぐらいの項目を monitoring しているか？例は？

提示された実例では、多くの定量的な試験結果が monitoring 対象とされているようであった (LIMS に入力)

何か特別なソフトウェアを用いているか？

LIMS でグラフ化した実例を提示

Data の入力是谁が行っているか？（専門職員がいる？）

SLP 審査実施者

－ **Analysis of lot-to lot consistency**

どのような方法で consistency を評価しているか？

未確認

何か特別な統計学的方法（ $\pm 2SD$ ,  $\pm 3SD$  以外）を用いている事例があるか？（特に正規分布しないような場合）

未確認

Consistency に異常が認められた場合、どのように対処しているか？不合格もありえるか？

原因（製造方法の変更の有無等）について調査（メーカーに照会するなど）する

－ **Manufacturer's data**

どのような項目を対象としているか？

定量的な試験結果（LIMS に入力）

試験結果だけではなく製造工程のパラメータも monitoring の対象にしているか？

していない（基本的に試験結果のみ）。

漸増傾向、漸減傾向など、特別な変動傾向を検出するために傾向分析を行っているか？

行っている

異常が認められた場合、どのように対処しているか？

原因（製造方法の変更の有無等）について調査（メーカーに照会するなど）する

－ **NCL's data**

どのような項目を対象としているか？

実施している試験結果（基本的に力価試験）

製造所の data との比較を行っているか？

行っている

漸増傾向、漸減傾向など、特別な変動傾向を検出するために傾向分析を行っているか？

行っている

異常が認められた場合、どのように対処しているか？

原因（製造方法の変更の有無等）について調査（メーカーに照会するなど）する

- **Periodical reviews**

どのような項目を評価しているか？

ガイダンスに記載

どのような頻度で実施しているか？

少なくとも年1回（年間報告あり）

評価の結果を testing policy の見直し（試験頻度の変更など）に反映させることがあるか？

ある

● **Communication with manufacturers on issues of data quality**

製造所とのコミュニケーションのためのしくみがあるか？

必要に応じて、コミュニケーションは可能（とくに定められた仕組みはない）

定期的？何か問題が生じたときのみ（ad-hoc）？

問題等が生じた場合のみ

NCL の試験データは、製造所に公開されているか？

公開していない

- **Involvement in Pre-approval stage**

新規製剤の場合、承認申請前から製造所とのコミュニケーション（試験法及び規格の検討、試験技術の移転など）を開始するしくみがあるか？

ある

どの段階から検討を開始するか（非臨床試験から、臨床試験から・・・）？

臨床試験ロットに対するプロトコル確認（Group 1A）から始まり、承認前のロット間の均一性確認の際（Group 1B）等により行われる（承認申請前から意見交換の機会がある）

検討のための資金はどのように賄われるか？

未確認（承認審査には手数料あり）

COI をどのように管理しているか（医薬品開発と承認審査をどのように分離するか）？

毎年、COI を書面で提出

● **Yearly biologic product report**

製造所に提出させるしくみがあるか？

ある

どのような項目が記載されるのか？

ガイダンスに記載

どのように評価して、その結果をどのように使うのか？

Group 再評価等に使用

● **Exemption of lot release**

Exemption のしくみがあるか？

ある（Group 4：現在のところワクチンはない）

どのような場合に免除されるか？

リスクベース

● **Practical issues of lot release**

－ **Lot release application**

Lot release の申請は、具体的にどのように行われるのか？（いつ、だれが、どこで）

Sponsor が申請

申請書のフォーム

未確認

－ **Method of sample collection**

Sampling はどのように行われるのか？（製造所が持ち込み？係官が製造所に出向く？）

Sponsor が sampling を行う

本数はどのように決められているか？（試験 1 回分？再試験の余裕も見込む？見本品としての保管分も含む？）

未確認