

余った sample を保管しておくか？いつまで？

未確認

- **Fees for lot release**

料金を徴収しているか？

徴収していない

いくらぐらい？どのように算定している？（SLP 審査費用や機器のメンテナンス費用等も含まれる？）

N/A

試験を実施するロットと試験を省くロットでは、料金が異なるか？

N/A

- **The duration of lot release process**

期間はどれくらい？

Group 2 は原則 6 週間、Group 3 は原則 2 週間

どのように決めているか？製剤により異なる？試験を実施する場合と省く場合とで異なる？

ガイダンスに記載（試験を実施する場合と省く場合とで異なる）

- **Parallel testing**

製造所での試験が未完了でも、NCL での試験が開始される場合があるか？

未確認

- **Release certificate form**

フォームの実例

実例の提示あり（特筆すべきことはなし）

合格ロット情報を一般に公開しているか？

公開していない

● **QMS for lot release activity**

外部監査を受けているか？

WHO アセスメント及び ISO 17025 認定に係る監査を受けている

内部監査は誰が実施しているか？また実施頻度は？

部門間で実施、頻度は未確認

認定を受けているか？

ISO17025 の認定を受けている

– **COI policy**

Lot release 業務に携わる職員の COI を、どのように管理しているか？

毎年、COI を書面で提出

● **Interaction and information sharing with other regulatory framework**

Lot release 業務及び Lab 業務と他の規制業務との間では、それぞれ具体的に、どのような連携が必要と考えるか？

下記の項目を参照

それを実現するために、どのようなしくみがあるか？

What system do you have to fulfil the connection.

承認審査、ロットリリース（試験を含む）を同一部門で実施している。GMP や AEFI 実施機関とも定期的に情報共有している。

– **Market authorization and licensing**

– **GMP inspection**

– **Post-marketing surveillance**

● **Networking and work-sharing with other countries**

他国の NRA/NCL との連携のための枠組みとして、どのようなものがあるか？

EDQM OMCL network に準加盟国として参加

他国の NRA/NCL による lot release を受け入れるしくみがあるか？

他国のロットリリースは受け入れていない

他国の NCL による試験結果を入手しているか？それによって試験の省略が可能か？

EDQM OMCLs で実施された試験結果を受け入れている

● Lot release for blood products and other biologicals

－ What is the same and what is the different with vaccines?

ワクチン以外にロットリリースの対象とされている製剤は？

Schedule D (biologic) drug として規定されている

ワクチン以外のロットリリースにおいても、SLP 審査が行われているか？

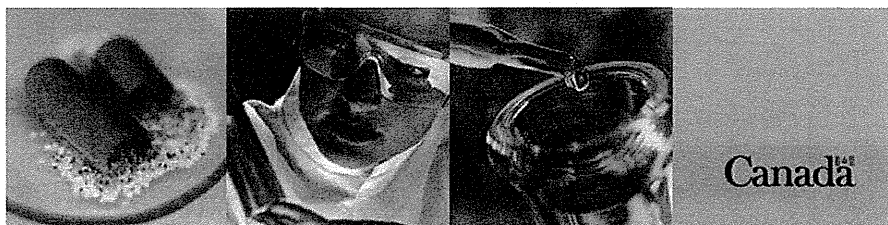
行われている (Group 4 を除く)

ワクチン以外のロットリリースにおいても、Independent testing が行われているか？

行われている (Group 2)

Health Canada Lot Release Program

Maria Baca-Estrada
Nov 18, 2013

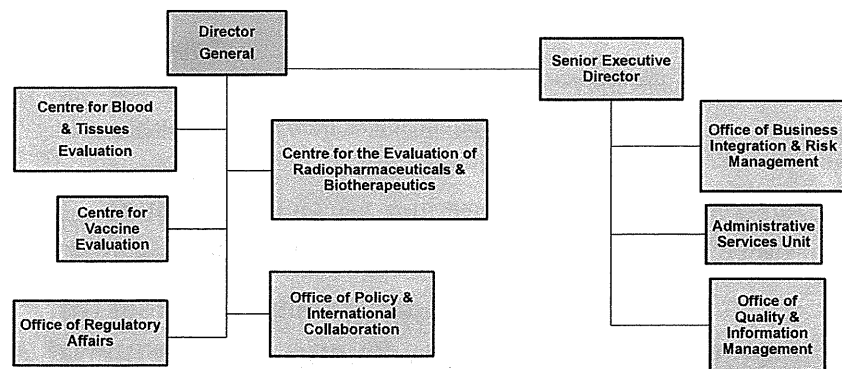


Health Products and Food Branch

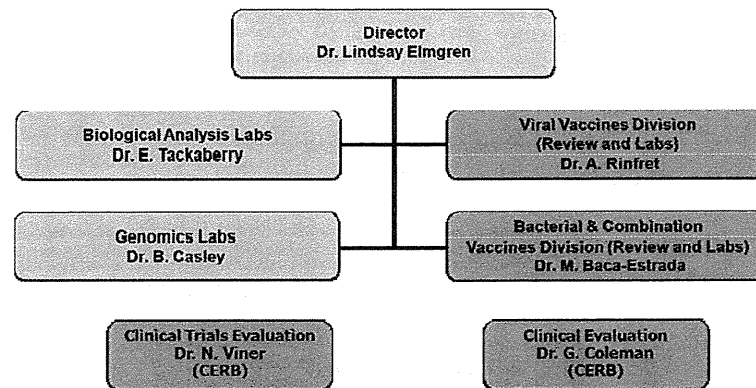
- Biologics and Genetic Therapies Directorate
- Food Directorate
- Health Products and Food Branch Inspectorate
- Marketed Health Products Directorate
- Natural Health Products Directorate
- Therapeutic products Directorate
- Veterinary Drugs Directorate



Biologics & Genetic Therapies Directorate



Centre for Vaccine Evaluation



Health Canada - Biologics and Genetic Therapies Directorate Responsibilities (BGTD)

- BGTD is the Canadian federal authority responsible for the regulation of biological drugs and radiopharmaceuticals for human use
 - Clinical Trial review and authorization
 - Clinical and Quality review of biologics (pre and post-market)
 - Development of new policies and regulatory framework
 - Research laboratories

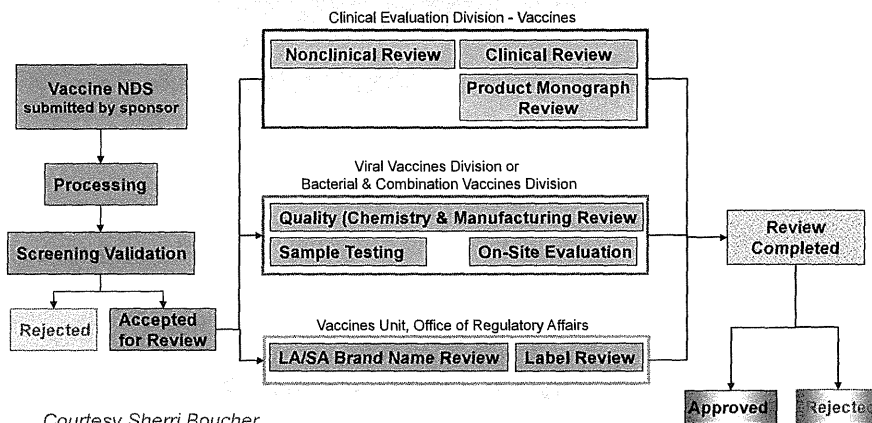


Review / laboratory staff

- Viral Vaccines Division (VVD)
 - 9 + scientific evaluators
 - 15 + laboratory technicians
- Bacterial & Combination Vaccines Division (BCVD)
 - 9 + scientific evaluators
 - 11 laboratory technicians
- BCVD and VVD work closely → distribution of work load, share expertise and advice.



Vaccine New Drug Submission Review Process



Courtesy Sherri Boucher



Biologic products approval

- The approval of a new product is based on a risk / benefit analysis that includes:
 - Quality (C&M), non-clinical and clinical information
 - On-site evaluation by C&M product experts
 - GMP compliance
 - When applicable, independent lot testing to evaluate lot to lot consistency



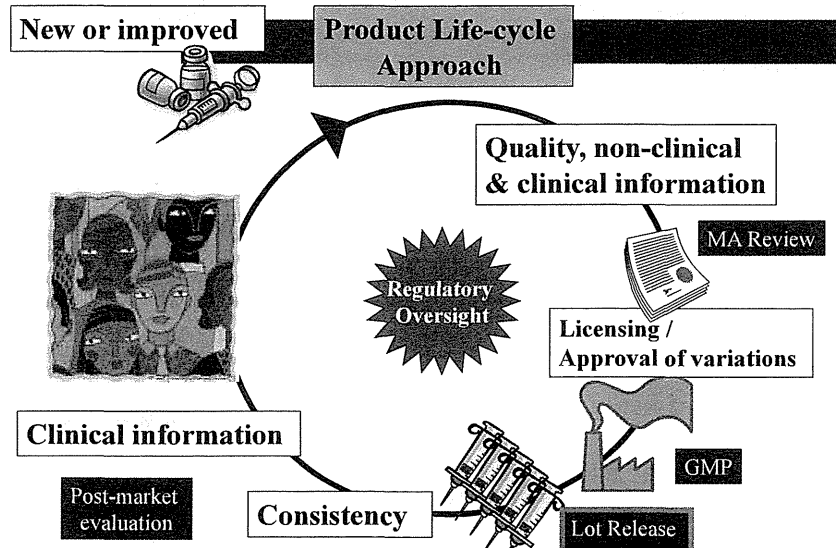
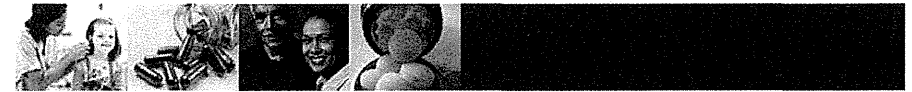
Product quality

- The approaches to assessment of product quality have evolved over time and are based on in process controls as much as on final QC testing.
 - Implementation of cGMPs
 - New technologies use in production and better control of the process
 - Better understanding of critical parameters → in-process controls to monitor consistency of production



Product quality

- Consistency of production by monitoring not only the final QC tests but parameters from starting materials to final product
- Regulatory oversight throughout the life-cycle of the product
- Ensure there is no long term drift of product characteristics
- Product does not differ from vaccine lots shown safe and effective in clinical trials



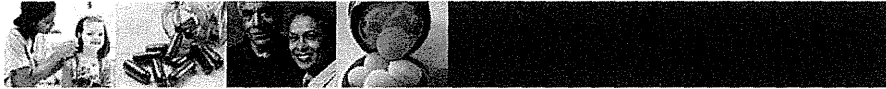
Biologics under Canadian Lot Release Program

- Vaccines
- Biotherapeutics
 - Monoclonal antibodies, cytokines, enzymes etc
- Blood products including blood-derived and recombinant products



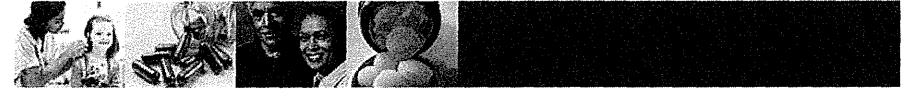
Lot Release Program

- Food and Drug Act / Regulations
- C.04.015
- ... "shall submit protocols of tests together with samples of any lot of the drug before it is sold, and no person shall sell any lot of that drug if the protocol or sample fails to meet the requirements of these Regulations".



Canadian Lot Release Program

- Each lot of a biologic drug is subject to the Lot Release Program before sale in Canada
- Lot Release Program includes both pre- and post-market stages of the product
- Testing is not a "one-fits-all" approach but a "risk-based" which takes into account factors such as product history, target population etc.



Canadian Lot Release Guideline

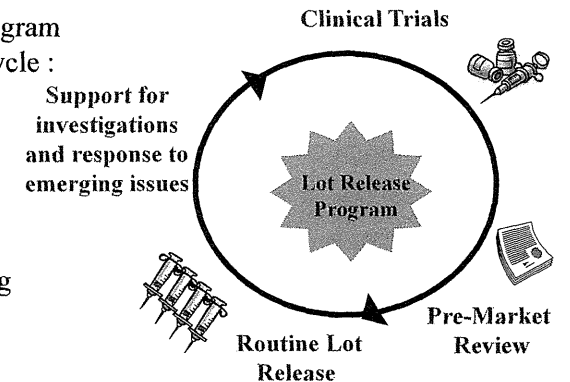
- Adopted in 2005
- Products are assigned to one of four Evaluation Groups, with each having a different level of regulatory oversight (e.g. testing and / or protocol review)
- This approach allows BGTD to focus on those products for which enhanced surveillance is indicated (e.g. vaccines and blood products)



Lot Release: Life Cycle Approach

BGTD's lot release program spans the product lifecycle :

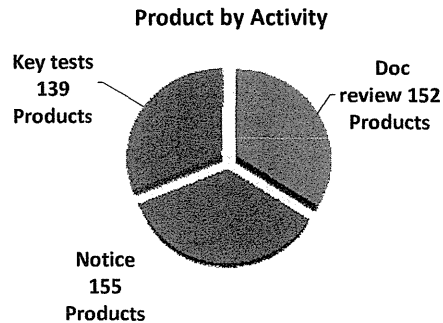
- Clinical Trials
- Consistency Testing
- Routine Lot Release
- Response to Emerging issues



Lot Release: Risk-Based Oversight

While all Biologics on the Canadian market are within the scope of the lot release program, activities carried out range from:

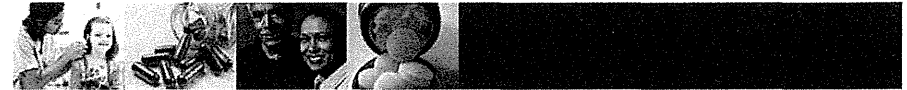
- Receiving notifications only
- Document review only
- Document review and targeted testing



Evaluation Groups

- Group 1A / 1B (clinical lots / consistency, pre-market only)
- Group 2 (lab testing and protocol review)
- Group 3 (protocol review)
- Group 4 (company informs BGTD of lots in the market)

It is a risk-based approach which allows BGTD to allocate resources based on priorities – risk is periodically reassessed, product can move from one category to another



Evaluation Group 1

- Pre-approval stage:
 - Group 1a → Clinical trial material, for prophylactic vaccines, samples may be requested but generally lots are released based on protocol review
 - Group 1b → Consistency lots, samples are submitted and protocols reviewed. In support of Marketing Authorization or post-approval supplemental submissions



Evaluation Group 2

- Lot Release: Testing and protocol review
 - Manufacturer submits samples and protocols for each lot
 - Selected tests are performed and the protocol is reviewed
 - Release letter is issued for each lot to be marketed in Canada
 - Most vaccines are placed in this group



Evaluation Group 3

- Lot Release: Protocol review
 - Manufacturers submit protocols for each lot
 - Protocol review
 - Release letter is issued for each lot to be marketed in Canada
 - Samples may be requested for periodic testing



Evaluation Group 4

- Post-approval Notification
 - Manufacturer notifies BGTD that the lot complies with specifications using a template “Fax-back form”
 - BGTD returns signed copy
 - Well characterized products
 - Samples may be requested for periodic testing



Number of Lots Released in 2012

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



Evaluation Groups

- Group 1A / 1B (clinical lots / consistency, pre-market only)
- Group 2 (lab testing and protocol review)
- Group 3 (protocol review)
- Group 4 (company informs BGTD of lots in the market)

It is a risk-based approach which allows BGTD to allocate resources based on priorities – risk is periodically reassessed, product can move from one category to another



Lot Release: Risk-Based Oversight

- Activities conducted are rationalized based on the available evidence (product history, use, evidence for consistent manufacture & testing) and documented under our Quality system.
- Activities are reviewed on an ongoing basis, and the level of product oversight changed as appropriate based on review of consistency of product quality or in response to emerging issues
- Products which changed release groups last year:
 - Group 2 → 3 (15 products)
 - Group 3 → 4 (4 products)



Lot Release: Efficient use of Resources

Testing carried out focuses on key attributes (potency, purity, impurities) and various strategies are employed to optimize use of resources

- Periodic testing (e.g. lots tested on a quarterly basis)
- Testing of bulk lots instead of multiple packaged lots
- Use of foreign regulatory agency test data



Program Value: Identifying and mitigating risk

The lot release program has allowed BGTD to identify and address concerns, examples include:

- Testing for Biologics prior to product licensure
 - Leading to development of improved methods and better harmonization of quality control tests for new products globally
- Identifying specific lots prior to lot release which are not compliant with market authorization, pending commitments, or incorrectly labelled
 - Avoiding on market failure or recall situations



Program Value: Identifying and mitigating risk

The lot release program has allowed BGTD to identify and address concerns, examples include:

- Issues with product performance (adverse quality control issues / trends observed by BGTD during lot release)
 - Leading to discussions with manufacturers to resolve problem (e.g. manufacturing or assay/reference drift) before product failure



Program Value: Enabling Access

The lot release program has allowed BGTD to regulate products on a lot by lot basis, to enable or maintain essential products on the Canadian market in cases where:

- Incomplete information to support individual lots (exceptional event during manufacture or limited data available at time of authorization) is provided
- Issues are identified at manufacturing or testing sites which affect some or all of the lots
- Support other NRA in decision making regarding product access



Program Value

Canadian Lot Release is used support the international marketing of WHO prequalified influenza vaccines as well as other vaccines specifically produced for export.

Canadian Lot Release is used to support international marketing of Biologics made in Canada:

- Vaccines
- Blood Products
- Lung Surfactant



Yearly Biologic Product Report (YBPR) - Implemented 2006

- The information from the YBPR could be used to assess the ongoing safety and quality of the product, to verify the consistency of the process, and to highlight any trends. BGTD will review the YBPR and, where appropriate, notify sponsors of changes in the assignment of the Evaluation Group.



Certified Product Information Document (CPID)

Overview of quality information

- Summary of manufacturing process
- Control of materials and process
- Specifications and reference standards
- Shelf life and storage conditions



CPID – Useful Reference Document

- Used by reviewers and laboratory staff as a reference document for product quality information (e.g. specifications, test methods)
- Part of the review process → ensures it is updated



Challenges

- Increase number of products
- Complexity of biologics and the methodology used
- Maintain expertise
- Human and financial resources
- Globalization of the industry (e.g. multiple testing of same lot etc)



Challenges

- Product-specific tests and reference materials
 - Relevance of assessing product against manufacturer's reagents → added value ?
- New more complex vaccine formulations
 - Mixtures of immunomodulators and delivery systems
 - Combination vaccines containing multiple antigens
 - New routes of delivery



International Regulatory Cooperation

- Given the globalization of the industry, international regulatory cooperation is critical
 - Discussion and cooperation between National Control Laboratories
 - Recognition of release certificates is an attractive approach being used by some countries
 - Building of mutual confidence between the interested parties requires strong collaboration and communication between the different NRAs/NCLs and a good level of transparency



Ongoing Harmonization Efforts

- Discussions on lot release at a international level
- Consensus on quality control requirements and specification. Initiative of WHO, Ph.Eur and others
- Establishment of regional networks and opportunities for regulatory cooperation



Program Value: International Regulation

Laboratory capacity is a key indicator of a mature regulator. Our lot release laboratories help form key links internationally through meaningful participation in:

- European and US Pharmacopoeial monograph development
- WHO Expert Committee Biological Standardization
- The Official Medicine Control Laboratories (OMCL) network
- International standardization activities for methods and reference materials
- Multilateral dialogues with other major regulators (EMA, FDA)



International Activities

- In 2012 BGTD joined the EDQM OMCL network as an associate member
 - Participation in the Annual Meeting closed session
 - Share information on lots submitted to the EU
 - Access to EDQM databases
- Participation in many international collaborative studies



WHO Audit of Testing Activities for Pre-qualified Vaccines


- BGTD supports WHO in the vaccines prequalification process (review of dossier and product testing)
- July 2013 WHO conducted an audit to review the assay performance and supporting activities for the following vaccines:
 - BCG, Yellow fever, typhoid, measles and IPV





ISO 17025 Accreditation

- As of April 29, 2013 BGTD was accredited as conforming to ISO/IEC 17025:2005 by the Standards Council of Canada for the following activities:
 - Biological Testing Blood Products
 - BGTD - SOP - 3127 Potency Testing for Anti - D Immunoglobulin by Competitive ELISA
 - BGTD - SOP - 3150 Direct Hemagglutination Method for anti - A and anti - B Antibodies
 - Biological Testing Vaccines
 - BGTD - SOP - 3070 Potency Testing for Influenza Vaccines by the SRID Method
 - Physicochemical Testing Blood Products
 - BGTD - SOP - 3142 Serum Protein Electrophoresis
 - BGTD - SOP - 3158 Purity Assessment of Plasma derived products by SEC - HPLC
- BGTD plans to enlarge the scope of the accreditation to include all assays used for lot release activities.



Acknowledgements

Will Stevens substantial contributions and many other BGTD colleagues



海外調査報告 (EDQM & PEI)

対象： European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

日時： 2013.11.20 (PEI), 2013.11.22 (EDQM)

調査者：水上拓郎、内藤誠之郎

対応者：PEI

Dr Uwe Unkelbach (Blood Products),
Dr Volker Oppling, Dr Andreas Merkle (Bacterial Vaccine)
Dr Michael Pfeleiderer (Viral Vaccine)

EDQM

Dr Karl-Heinz Buchheit, Dr Catherine Milne

特記事項：

- ・EU では、100% SLP + 100% Testing (ただし、ドイツ国内のみの lot release については、100% Testing ではないとのこと)。
- ・Final Bulk で試験をして Final Lot では試験をしないことで、試験数を削減しているケースがある (Acellular Pertussis の力価試験など)。
- ・問題製品には Phase 2 testing として、試験項目を追加するしくみがある。
- ・試験項目、SLP テンプレートは OCABR Guidelines によって決められている。
- ・マスターファイルはワクチンには適用されない。
- ・製造所と OMCL との試験法に関する協議は早期 (臨床試験段階、承認申請の1年以上前) に開始される。
- ・ワクチンについては、力価試験などの動物試験では parallel testing (併行検定) の方が普通のようなものである。基本的に検定試験および SLP 審査は 1-2 週間以内に行う。早いものでは数日で行う。欧州では、審査の時間が重視されているようである。
- ・血液製剤ではほとんどが Parallel testing で行っているため、不合格率が高い。年 25 件前後。ただし、Parallel testing の結果なので、メーカーに裁量があり、殆どのケースでは Withdraw する。Withdraw 以外の不合格は殆どない。
- ・サンプルの提出は業者が宅配便などで送る。日本のように係官が出向くことはない。これは殆どの試験が Parallel testing で行っているせいで、製造販売業者自身も当該製剤が適合なのか知らないため、不正がないと仮定している。日本ではジフテリアトキソイド問題があって、抜き取りは非常に重要なプロセスである事を説明するも、メーカーをどうしてそこまで信じないのか? と質問された。

個別調査事項：

● Lot release system

- Legal basis

- ・ National lot release: German Drug Act
- ・ EU lot release: Article 114, 2001/83/EC
- ・ OCABR is a 'May' clause. ある品目をロットリリースの対象とするかどうかは、それぞれの国が決めるということ。OCABRの対象にしたら Mutual recognition が義務。
- ・ OCABR の結果は、OCABR の対象とはしていない国も含めて共有される（特に不合格 (=Withdrawn を含む)情報）。

- Organization

PEI:

- ・ Section 1/2 Microbiological Vaccines, EU Co-operation / Microbiology
- ・ Section 2/1 Viral Vaccine, Virology
- ・ Section 7/3 Batch Release Blood Products, Logistics, Haematology Transfusion Medicine, 3名+13名
- ・ 職員数 850 人、うち Scientist が 200 人

EDQM:

- ・ Lot release 関係は、Department of Biological Standardisation, OMCL Network & HealthCare (DBO)が担当している。
- ・ OCABR Network は、EU 28 カ国+アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェイ（欧州経済領域 EEA 加盟国）+specific agreement の国（スイスなど、イスラエルはワクチンのみ）+EMA で構成されている。
- ・ OCABR Network は、1994 年に設立された。General European OMCL Network (GEON)の中で活動している。
- ・ ワクチンの OCABR testing を実施しているのは 10 カ国。

Bulk 等に対してロットリリースを実施しているか？

実施している。

HPV では実施している。但し Authorize はしない。Pre-pandemic influenza vaccine もそうだが、bulk を certificate することはない。

Bulk のロットリリースに際して、SLP 審査を実施しているか？

実施している。

- **Protocol review**

いつ SLP 審査が導入されたか？

何十年も前から（1950 年代から？）一番始めはポリオワクチンで開始された。

ワクチンに Drug Master File の適用はあるか？

ない。ワクチンには Vaccine Antigen Master File というしくみがあるが、DMF とは別物。

MF 登録部分の SLP は、どのように作成、提出されるのか？

N/A

- **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？

OCABR Guidelines

ボリュームはどのくらい？（何ページ？出来れば実例）

・ Product by product, 50 ページ～数 100 ページ（混合ワクチン）くらい
 ・ ワクチンと血液製剤では異なっているように感じた。血液製剤は最終製品の試験結果が中心でワクチンよりも薄い(5-10page 程度)ように思われた。

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？

製造所が原案を作成し、OMCL が承認する。

様式作成のガイドラインのようなものはあるか？

OCABR Guidelines

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？）

英語が使用される。National lot release の場合にはドイツ語でも可（PEI）

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？

OCABR Guidelines

- **Protocol review process**

- **Checklist**

製剤担当部によって異なる。ウイルスでは全く Checklist は作らないし、double check もしないという話。チェック者(非常勤)と Authorize する person のみ。一々Tick をつけてチェックリストなるものは使わない。血液製剤部では、アルバイトがデータを入力し、電子システム上で Authorize person 合否を判定している。

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）

2013年12月までは、アルバイトが紙媒体のデータを入力し、それをシステムで判定し、室長が Authorize するシステム。SLP にはバーコードがついており、間違えない様になっている。勿論、バーコードで状況等が確認できる。2014年1月から、完全電子化の準備をしている。製造販売業者自身が、デジタルで申請し、完全に電子化される。

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？

未確認。

• **Review process**

誰がレビューするのか？複数？

場合によるが、一人(基本一人)ないし二人でレビューするが多い (PEI)。

合否の判断の責任者は誰か？

未確認

審査する SLP は紙媒体 or 電子媒体？

PDF (PEI)

何か特別なソフトウェアを使用しているか？

SLP のデータを入力しデータベース化するシステムを構築中（一部稼働？）

• **Handling discrepancies and OOS results**

実際に SLP で不合格のケースがあるか？

ほとんど無い。但し合格後の訂正等(誤記等の単純なミス由来)はある。(PEI)。

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

OMCL ネットワークで共有される。GMP Inspection が行われ、情報が feedback される。

輸入製剤の場合、OOS の情報は輸出国の NRA に伝えられるか？

N/A

OMCL のメンバーあるいはオブザーバーには可能。OMCL のオブザーバーにはイスラエルやシンガポールなどもあり、近年、増加傾向。日本も加盟する事を薦められる。ただしすぐには入れない。Audit 等が必要だが、日本なら問題ないとの事。

● **Independent testing**

– **Testing policy**

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

SLP review のみの製剤・製品があるか？

• EU lot release では SLP review のみの製剤・製品はない。
 • National lot release では、50% 程度 Test。National lot release ではその Test をどのロットでどの項目を適用するかも、NRA が決められる。但し、試験項目毎に費用単価が決まっているので、試験費用を請求すると、どの試験を実施したか分かってしまう。SLP 審査だけもある。その場合は 2 万円位 (PEI)。

• **Selection of testing parameters**

試験項目はいつ、誰が、どのように決めるか？

• 試験項目は、OCABR Guidelines で決められている。
 • OCABR Vaccine Drafting Group によって起草される(7 members representing the major BR OMCLs, at least 2/year meetings)。
 • また、ドイツでは OCABR guideline に加えて独自に追加試験する事もある。その追加試験で不合格になることがあるかと聞くと、有るといふ。問題があった場合は規格外でも OMCL member で話し合われて、必要に応じ不合格とする。例えば Appearance test や Stressed test の他には Osimolarity test など。歴史の長いテストだが、製剤の問題を見つけ易らしい。

試験項目選択の基準はあるか？文書化されている？

ない。

• **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？

100% testing

試験頻度はいつ、誰が、どのように決めるか？

N/A

試験頻度の基準はあるか？文書化されている？

N/A

試験の頻度はどれくらい？

N/A

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？

N/A

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？

N/A

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？

N/A

National lot release では、サンプルの保管が有効期限+2～3年あるので、必ずサンプルを提出させる。

• **Revision of testing policy**

見直しのしくみはあるか？

ある。OCABR Vaccine Drafting Group

見直しのトリガーとなるのは何か？

未確認

見直しは誰が、どのように行うのか？

OCABR Vaccine Drafting Group

見直しの基準はあるか？文書化されている？

未確認

見直しの頻度は？

未確認