

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

未確認

- 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）

- 基本的には承認書の方法で試験を行う（PEI）
- Use of compendia, MA or fully validated in-house methods (EDQM)

• 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？

- MAA の過程で導入する。ケースバイケースだが、承認申請前の早い段階から製造所との協議を開始する場合もある。（PEI）
- Discussion/transfer starts early! (EDQM)

- 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？

承認書の規格により判断する。承認時に EP への収載が無い品目もある(チフスワクチンなど)。

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）

特に実例は示されなかったが(ただし、標準品の更新時に適用したケースがあるという話)、Corrective factor の導入も可との考えであった。

● Data monitoring

基本的には GMP の仕事なので、行わない。ただし、Statistical の部門が独立して実施している。問題等があると、製剤担当部に連絡してくれる。

Monitoring する対象は、どのように決めているか？

未確認

幾つぐらいの項目を monitoring しているか？例は？

未確認

何か特別なソフトウェアを用いているか？

CombiStats

Data の入力是谁が行っているか？（専門職員がいる？）

Technical assistant が行っていると思われる（PEI）。

－ **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（ $\pm 2DS$, $\pm 3DS$ 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）

特に高度な trend analysis は行っていないように思われた。ウイルス部では、Lot-to lot consistency は承認申請時のデータ(安定性試験)で確認しているので、lot release がはじまったら consistency は特に気にしないという事（PEI）。

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？

内容による。異常は OMCL Network にも報告される。

－ **Manufacturer's data**

どのような項目を対象としているか？

試験結果。

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？

試験結果を対象にしている。

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？

特に特別な分析方法は用いていないように思われた。

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？

全ての試験項目。

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？

特に特別な分析方法は用いていないように思われた。Statistical 部門が実施している。

異常が認められた場合、どのように対処しているか？

未確認

- Periodical reviews

どのような項目を評価しているか？

未確認

どのような頻度で実施しているか？

年に1回。

成績に問題が有ろうが、なかろうが、メーカーと最低一年に一回はメーカーと対話する。問題があれば、当然だが、なくても懸念材料等にも flank に話し合う。また、必要に応じ、製造販売業者に出向き、実際にメーカーの機器で試験をしたり、メーカーの担当者が PEI に来て試験をする事もある。

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？

未確認

● 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？

ある。

定期的？何か問題が生じたときのみ（ad-hoc）？

どちらも実施している。最低1年に1回。

NCL の試験データは、製造所に公開されているか？

通常は、公開されていない。

- 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・・・）？

場合によるが、臨床試験の段階から協議を開始することもある。

検討のための資金はどのように賄われるか？

Consultant の費用単価が決まっている。但し拘束される時間に比べ、圧倒的に安い（1回2万前後）。

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）？

職員（およびその家族）は毎年 COI の申告をしている。製造所と試験法などに関する協議をすることにより COI の問題が発生するとは考えない。

● **Yearly biologic product report**

製造所に提出させるしくみがあるか？

ない。

どのような項目が記載されるのか？

N/A

どのように評価して、その結果をどのように使うのか？

N/A

● **Exemption of lot release**

Exemption のしくみがあるか？

Pandemic influenza を含め、exemption はない。

どのような場合に免除されるか？

N/A

● **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）

未確認。

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？）

製造所が宅配便で発送（Official の関与はなし）。

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？）

OCABR Guidelines で決められている。ある程度余裕を見込んだ本数が指定されている。Guidelines では「～以上」の指定なので多めに送られてくることが多い。

余った sample を保管しておくか？いつまで？

保管する。保管期間は使用期限後数年（有効期限 + 2～3年）。ちなみに Documents の保存期間は使用期限後 10 年。血液製剤部の場合、有効期限 + 5 年、SLP は 30 年保管しているとの事。

- **Fees for lot release**

料金を徴収しているか？

徴収している。

いくらくらい？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？）

SLP 審査費用は別だが、非常に安い 2 万程度。一方試験は、2-10 万円。血液製剤部の場合、年間 50 万€(for testing)+150 万€ (for NAT)。但し、財務省に入るお金が全て PEI に入る訳ではない（それでも 50%前後）ので、Rich ではない。

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？

National lot release では異なる。しないのに試験費用は請求できない。

- **The duration of lot release process**

期間はどれくらい？

殆どのは平均 1 週間以内。長くて 2 週間。動物をつかう力価試験が有る場合は Parallel 試験で対応する。

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？

期限は一律に 60 日。

- **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？

多くの場合（特に動物試験がある場合）は parallel testing が実施されている。

– **Release certificate form**

フォームの実例

未確認。

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**

ISO17025 にしたがった QMS を構築することは必要だが、認定を受けることは義務ではない (EDQM)

外部監査を受けているか？

OMCL Network による Mutual Joint Audit が実施される。

内部監査は誰が実施しているか？また実施頻度は？

未確認。

認定を受けているか？

多くの試験で ISO17025 の認定を取得している(PEI)。

– **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？

年に1回、COI の申告（家族の状況も含む）を行う。

● **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？

GMP inspectors :

- ・ 不合格ロットの廃棄に確認
- ・ トレンド解析のフィードバック
- ・ 査察報告による Phase 2 testing の開始

Licensing authorities :

- ・ OCABR により MA の遵守が確認される。
- ・ Provides practical expertise for evaluation of dossiers
- ・ Feedback on need to revisit specs
- ・ Contribute to emergency investigations

それを実現するために、どのようなしくみがあるか？

・ PEI では、Licensing と Lot releasing の担当部署が同じ。場合によっては、同じ人が担当する。GMP 査察は地方行政体の実施するが、PEI との間に情報交換のしくみがある。

・ 不合格になった場合は、必ず GMP inspector に連絡が行き、査察が行われ、その当該製剤は破棄された事を確認し、GMP 査察官と情報交換する。ただし、GMP 査察官との距離感は、国によって違い、ドイツでは州毎に査察官が居るので、そこまで密ではない部署と、比較的密な部署に分かれている。感染研と PMDA と同じで、基本は別組織。

- 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？

OMCL Network

一部試験を他の OMCL メンバーが実施する Work sharing のシステムがある。例えば実際の話として、OMCL のあるところでポリオの力価が出来ないときは、別の OMCL で実施し、Authorize されることがある。

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

EU 域内では OCABR を相互受け入れしている。

Clear rules to follow - only 1 OMCL tests!

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？

ロットリリースの結果は Test report という形のサマリーでデータベースに登録されて OMCL Network で共有される。但し、必要に応じ、詳細なデータを試験実施した OMCL に請求する事は可能で、入手も可能。これらのデータはメーカーには公表されない。登録されるのは試験の適否までで、試験データは登録されない。National lot release の結果も共有される。

- 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？

Blood products (Plasma derivatives)。プール血漿の NAT 検査も全ロットで実施している (PEI)。

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？

必須。

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？

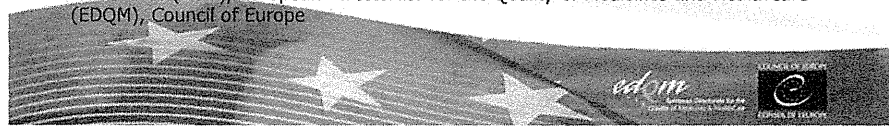
行っている。OCABR Guidelines による。

Official Control Authority Batch Release (OCABR): A Codified European System

OCABR Network for Human Biological Medicinal Products

NIID Visit, 22 November, 2013, EDQM Strasbourg

Dr. Catherine Milne, Department of Biological Standardisation, OMCL Networks and HealthCare (DBO), European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), Council of Europe



European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare
of the Council of Europe

Council of Europe

European Union

47 Member States of the Council of Europe

COE Member states
Albania, Andorra, Armenia, Austria, Azerbaijan, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Georgia, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Luxembourg, Malta, Moldova, Monaco, Montenegro, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, San Marino, Serbia, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, "the former Yugoslav Republic of Macedonia", Turkey, Ukraine, United Kingdom

Observers
Canada, Holy See, Japan, Mexico, USA

European Pharmacopoeia Members and Observers

Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.

European Union/EEA Countries – 28 + 3

Overlapping but not identical scope

Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.

166

The European Medicines Regulatory Network

European Union

EU Commission

EU legislation (applicable in all MS)

Marketing Authorisation (MA)

European Pharmacopoeia: monographs and general chapters set legally binding quality standards.

Biological Standardisation Programme

EU Commission, Council of Europe sponsored.
Develops European biological reference standards (BRPs) and harmonised methods with a 3R emphasis

Coordination of the OMCL Network

EU Commission, Council of Europe sponsored
OCABR, CAP testing, MSS, PTS, Mutual Joint Audits etc.

Certification of suitability to Ph. Eur. Monographs

Active substances, excipients, TSE risk products, herbals for pharmaceuticals

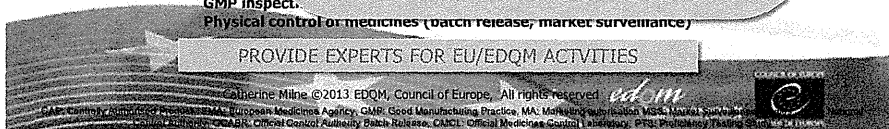
Other

Transplantation, Transfusion, Counterfeits, Cosmetics, Packaging etc.

National
Grant nat
GMP inspect

Physical control of medicines (batch release, market surveillance)

PROVIDE EXPERTS FOR EU/EDQM ACTIVITIES



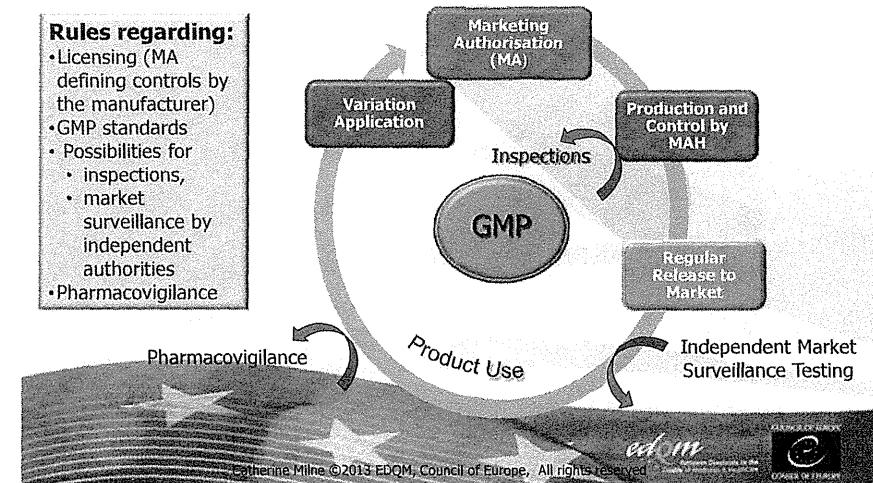
OCABR in the EU Integrated Regulatory Framework

EU legislation in place to define rules for establishing and monitoring quality, safety and efficacy for all medicinal products *EU Directives: 2001/83/EC - 2004/27/EC*

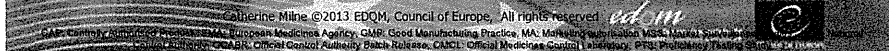
For All Medicinal Products

Rules regarding:

- Licensing (MA defining controls by the manufacturer)
- GMP standards
- Possibilities for
 - inspections,
 - market surveillance by independent authorities
- Pharmacovigilance

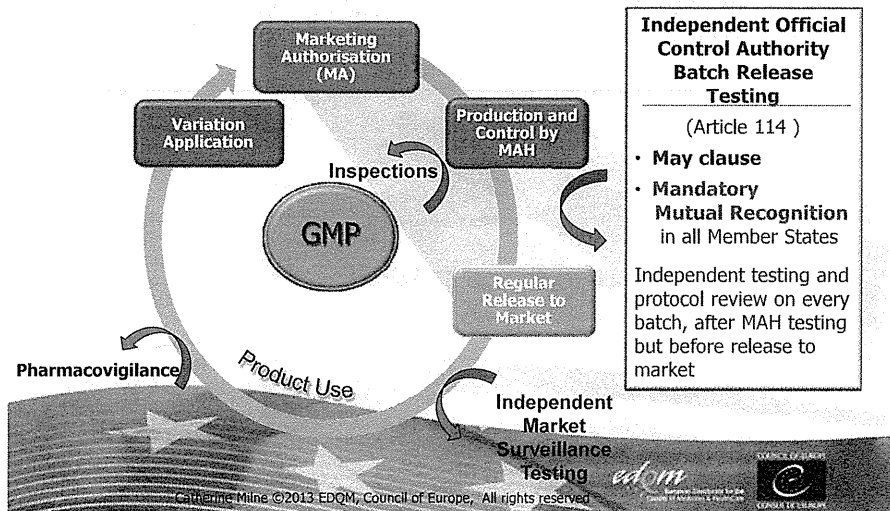


資料4



OCABR in the EU Integrated Regulatory Framework

Vaccines, Blood Derived Medicinal Products, – additional batch to batch control possible. Treated differently because of special characteristics eg. inherent variability in product, in manufacture and in test methods plus sensitive targets



Products eligible for OCABR

According to Article 114

- live vaccines,
- immunological medicinal products used in the primary immunization of infants or of other groups at risk,
- immunological medicinal products used in public headline immunization programmes,
- new immunological medicinal products or immunological medicinal products manufactured using new or altered kinds of technology or new for a particular manufacturer, during a transitional period normally specified in the marketing authorization,
- medicinal products derived from human blood or human plasma

- 167 -

OCABR Network

Who is involved?

- Activity restricted to 28 EU Member States, EEA states plus any countries with a specific agreement concerning batch release (eg. Switzerland) (Israel is involved for vaccines only based on the ACAA). EMA involved in decisions for products that are Centrally Authorised = OCABR Network
- EDQM, DBO co-ordinates and facilitates network activity and acts as the secretariat
- OCABR is a 'May' clause - Any MS may choose to apply it or not for a given product group and some MS do not apply it at all however all MS receive information on results, in particular when a batch is rejected

OCABR Network

Clear rules to follow – only 1 OMCL tests !
Mutual Recognition Required By Law
 Made possible due to formation of a harmonised
OCABR NETWORK

Responsible for elaboration of a Defined/codified system

- Administrative procedures and technical guidelines
- Issuing of an OCABR certificate which is recognised by other MS
- Communication, Co-operation and Transparency

資料4

OCABR Network

Network established in 1994: works within the General European OMCL Network (GEON)

FULL OCABR NETWORK		
Network for Human Immunologicals (Vaccines)	Network for Medicinal Products Derived from Human Blood (Blood)	Plenary Meeting 1 / year
Role: Manage OCABR issues related to testing and cooperation between MS AND feedback and exchange information with other regulatory branches and manufacturers		
OCABR Advisory Group	6 elected members (3 vaccine, 3 blood)	Meetings: at least 2 /year
Role: Follow issues between plenary meetings and propose solutions and strategies. Interact with other external contacts in the name of the OCABR Network		
OCABR Vaccine Drafting Group	7 members representing the major BR OMCLs	Meetings: at least 2 /year
Role: Draft new and revised guidelines for OCABR of vaccines to present to the OCABR network for adoption in line with the needs of the products on the EU market		

Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.

OCABR Network

Advantages of the Network

- **Facilitates** mutual recognition
- **Provides** a platform for exchange of information
- **Fosters** the use of harmonised approaches
- **Promotes** work-sharing and maximisation of resources
- **Creates** a unified voice for feedback and exchange with manufacturers, regulatory authorities, the European Commission, and the European Pharmacopoeia expert groups

Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.

OCABR/Testing Situation in European OCABR Network for Vaccines

- Require OCABR certificates for vaccine (28)
- Perform EU OCABR testing (vaccine) (10)
- Perform OCABR based testing on local vaccines – no EU certificate
- Accept but do not require OCABR certificates (4)

As of October 2012 Israel and the EU have an agreement for: mutual recognition of OCABR for vaccines. Presently, Israel accepts but does not perform OCABR.

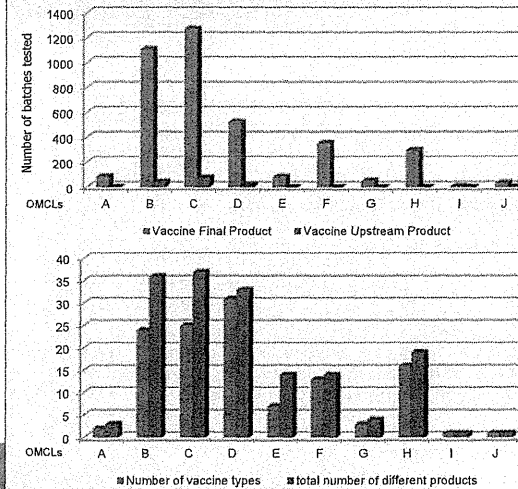
As of July 2012 Canada and the OCABR network share information on batches based on a memorandum of understanding. This doesn't include mutual recognition of certificates.

EU Member States



Overview of OCABR Activity - Human

OCABR Vaccine OMCL Activity 2012



10 OMCLs performed OCABR for vaccines in 2012

Total vaccine = 3740 batches (130 monovalent bulks/ upstream products)

OMCLs have different profiles and different capacities

Worksharing spreads the load and allows all MS access to independently controlled batches.

Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved.

OCABR: Pillars of the System

Administrative Procedure

- Describes the steps to be followed by individual Member States and MAH when applying OCABR
- Provides a series of templates for important documents
 - Certificates of Compliance
 - Notice of non-compliance
 - Marketing information forms
 - Model letters for communication with the manufacturer
 - Model format for OMCL annual report
 - Etc.

Product Specific Guidelines

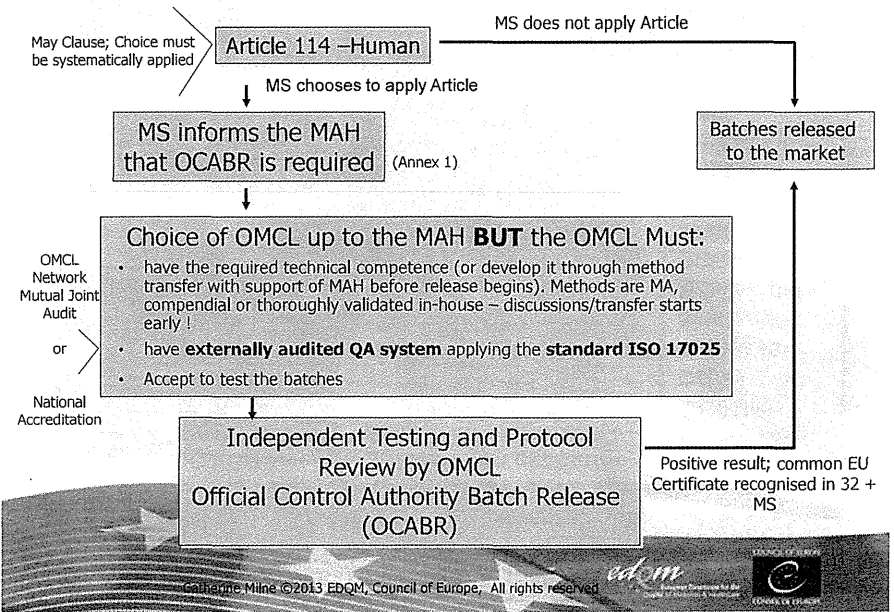
- States tests to be performed by the OMCL on samples (a commonly agreed subset of the tests performed by the manufacturer for release) – section 2
- Provides a common protocol template for manufacturers – section 3
- **Human OCABR: Presently 57 product specific guidelines (52 for vaccines)**

Drafted by experts in the network; adopted by consensus after internal (network) and external (manufacturers and interested parties) consultation

Available on the **EDQM website with regular updates**

Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved

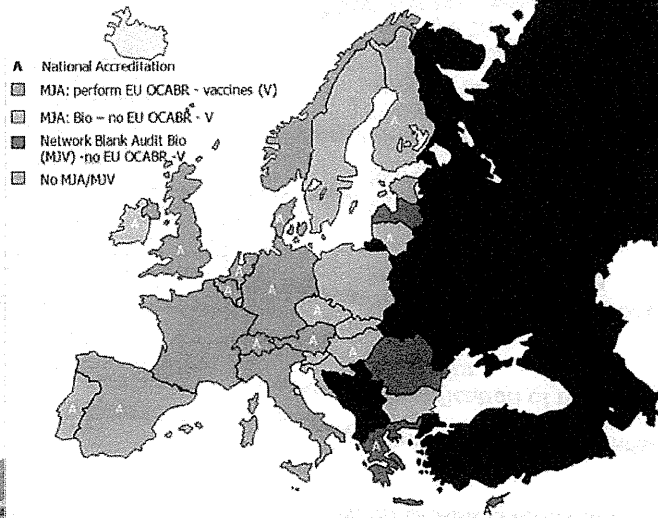
OCABR: The Outline



Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved

Overview OCABR Network Quality Management External Audit Status

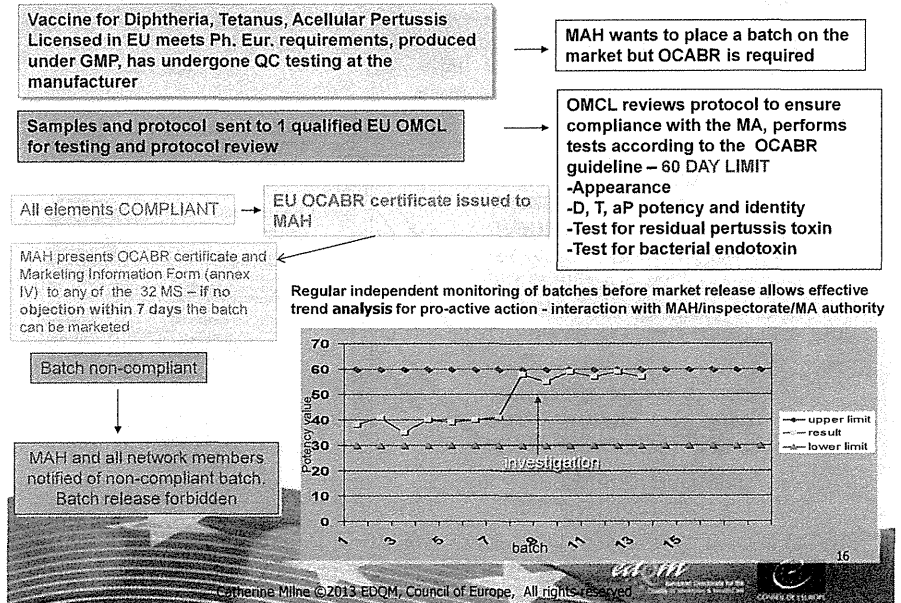
External QMS Audit Status: OMCL Biolabs – Human 2013



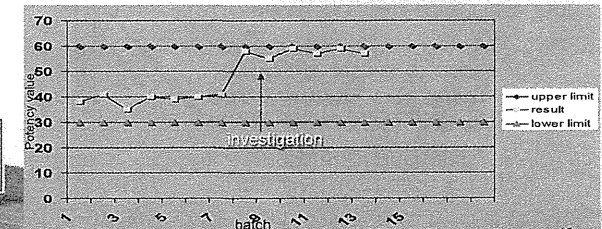
- A National Accreditation
- MJA: perform EU OCABR - vaccines (V)
- MJA: Bio - no EU OCABR - V
- Network Blank Audit Bio (MJB) - no EU OCABR - V
- No MJA/MJV

Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved

OCABR: How it works



Regular independent monitoring of batches before market release allows effective trend analysis for pro-active action - interaction with MAH/inspectorate/MA authority



Catherine Milne ©2013 EDQM, Council of Europe. All rights reserved

資料4

Procedure - OCABR Certificate

All batches must have a valid certificate when OCABR is required in the MS

- Identification of the certificate
- Identification of the releasing Authority
- Identification of the product and batch in question
- Identification of the manufacturer/ Marketing Authorisation Holder
- Statement of Compliance with relevant EP monographs and the MA
- Signature of responsible person at OMCL/NCA

Procedure – Marketing Information Form

When a batch is submitted to the MS a MIF must accompany the EU OCABR certificate

- 2 Important Functions**
- Traceability and batch identification, with link to certificate and # of doses on market
 - To allow the MAH to declare that the batch in question is in compliance with the MA in the MS where the batch is to be marketed and therefore that the specifications used by the releasing OMCL for OCABR controls are suitable in the MS where the batch is to be marketed
- A MIF must be provided in all cases even if the batch was released at the OMCL in question

- 170 -

Procedure - Notice of Non-Compliance

All OCABR Network Members receive the notice of non-compliance for information

- Identification of the certificate
 - Identification of the releasing Authority
 - Identification of the product and batch in question
 - Identification of the manufacturer/ Marketing Authorisation Holder
- Clear statement of negative outcome and reason**
- This batch has been examined using documented procedures that form part of a quality system that is in accordance with the ISO/IEC 17025 standard. This examination is based on either:
- the relevant Note for Guidance for this product, or, in the absence of the latter,
 - the review of the manufacturer's protocol and the appropriate control laboratory tests as indicated in the marketing authorisation.
- This batch is NOT in compliance with the specifications laid down in the above marketing authorisation, the relevant European Pharmacopoeia monographs and cannot be released. Technical details of this non-compliance are available on request.
- Reason for failure (specify non-compliance):
 (Comments (details) if relevant):
- Signed: _____
 Name and function of signatory: _____
 Date of issue: _____
 Notice Number: _____
- (Delete as appropriate)*

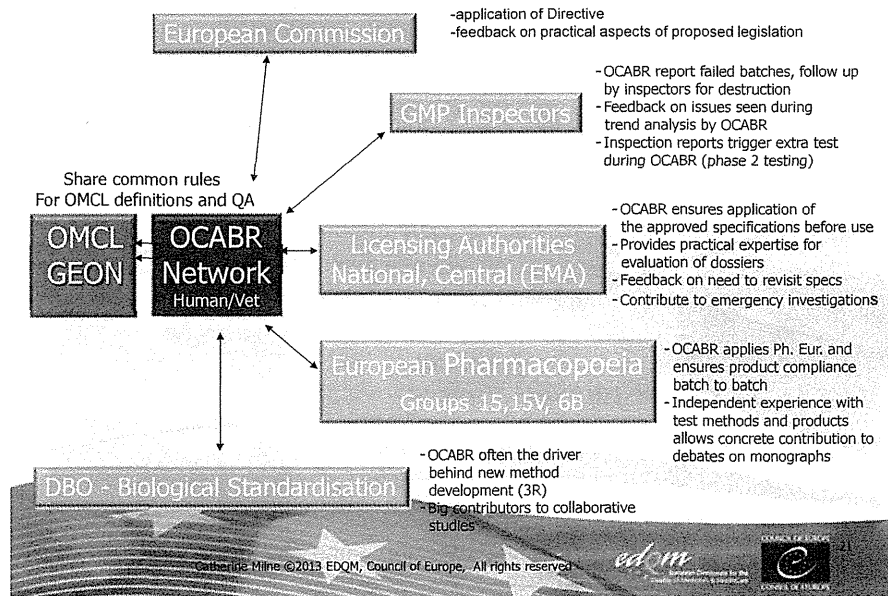
Information Exchange within the Network

Key to mutual confidence and transparency is **COMMUNICATION**

OCABR Network Information exchange tools

- Annual Report Model: Annex V**
Confidential, yearly report of OCABR activity from each MS. Includes list of batches tested and technical information.
- Important Information Form: Annex VI**
For information on technical/method issues or application of phase 2 testing
- Annex III Contact List**
(www.edqm.eu)
- Procedural Information Form: Annex VII**
For information on procedural withdrawal of batches during parallel testing
- Certificates and Notices: Annexes II a, b, c, d, e, f, g Annex IV and Annex VIII**
For exchange with manufacturers and between OMCLs
- Real-time OCABR batch database:**
Hosted at EDQM, data input from OMCLs. Restricted access for Network only.

資料4



OCABR Tests	Methods
<p>Section 2 of the product specific guideline</p> <p>OMCLs test only a few critical parameters</p> <p>Test chosen by consensus and approved by the OCABR network</p> <p>The main focus is potency and safety</p> <p>Specifications for pass/fail are outlined in the European Pharmacopoeia monographs and the marketing authorisation (MA). They are not part of product specific guidelines</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Use of compendial, MA or fully validated in-house methods • Demonstrate appropriate validation for use of method for the product in the OMCL • Use of official standards Biological Reference Preparations (BRPs) (or validated in-house standard) established in International Units (where possible) • QA systems in place: ISO 17025 is the agreed reference • Obligation to use the fewest animals possible and in the most humane way (application of 3Rs)

- 171 -

Product Specific Guidelines in Detail

Excerpts of Section 2 from OCABR guidelines

Official Control Authority Batch Release Of Measles Vaccine

2. Sampling and tests to be performed by the Control Laboratory

The following samples should be supplied to the Official Medicines Control Laboratory performing batch release:
At least twenty single or multiple dose containers of each final lot.

The Control Laboratory should perform the following tests:

- On the final lot:
 - Appearance
 - Assay (potency) and thermal stability
 - Identity

Official Control Authority Batch Release Of Influenza Vaccine

2. Sampling and tests to be performed by the Control Laboratory

The following samples should be supplied to the Official Medicines Control Laboratory performing batch release:

At least twenty samples of single or multiple dose final containers.
For adjuvanted vaccines, in the case where the haemagglutinin antigen concentration/identity test is performed on the bulk vaccine before addition of the adjuvant, a volume of that material, equivalent to 20 final doses, must also be submitted to the OMCL.

For purified surface antigen vaccines, an additional 2 ml of monovalent bulk vaccine shall be submitted for the first 5 lots produced from a new influenza strain.

The Control Laboratory should perform the following tests:

- On the final lot:
 - Appearance
 - Haemagglutinin antigen concentration/identity test* using reference materials currently supplied by NIBSC, UK. Should these be unavailable, reference materials from another officially recognised WHO reference laboratory (eg. TGA-Australia, CBER-USA) may be used. In all cases the OMCL should use the same source of reagents as the manufacturer as approved in the Marketing Authorisation.
 - Bacterial endotoxins

* In the case of adjuvanted vaccines, if there is interference of the test with the adjuvant, the test may be performed on the bulk vaccine before addition of the adjuvant if approved in the Marketing Authorisation.

On the first 5 lots of monovalent bulk purified surface antigen vaccine following the introduction of a new influenza strain:

- Purity

Product Specific Guidelines in Detail

Official Control Authority Batch Release Of Human Papillomavirus (rDNA) Vaccine

2. Sampling and tests to be performed by the Control Laboratory

The following samples should be supplied to the Official Medicines Control Laboratory performing batch release:

At least 2 ml of each non-adsorbed bulk purified antigen entering into the composition of the final bulk.

If an *in vivo* assay is used: for each new final bulk at least 10 single human doses (this may be final bulk or a lot filled from it).
At least 20 containers of each final lot.

The Control Laboratory should perform the following tests:

- On every new bulk purified antigen:
 - Purity and percent intact monomere
 - Antigen content and specific activity (not required when the product is formulated on protein content and the antigen content is checked on each final lot)
 - On the final lot:
 - Appearance
 - Identity (the assay on the final lot may serve as an identity test)
 - Assay (potency of each type)
- If an *in vitro* assay is used to determine the antigen content, it must be done on the final lot
- If an *in vivo* assay is used, it should be done on the final bulk or on a lot of finished product derived from it*
- Monophosphoryl Lipid A (MPL) content (if applicable)

*The OMCL may limit *in vivo* potency retesting, provided that sufficient data are available showing consistency of potency of the component concerned. Before reduction of the potency testing scheme an OMCL should obtain approval from the other OMCLs by consultation through the network according to the appropriate internal procedure.

Official Control Authority Batch Release Of Pertussis Vaccine (Acellular Component, Adsorbed)

2. Sampling and tests to be performed by the Control Laboratory

The following samples should be supplied to the Official Medicines Control Laboratory performing batch release:

For each new final bulk the equivalent of at least 100 single human doses (this may be final bulk, single or multiple dose containers).

From each final lot at least 30 samples of containers of finished product (or an equal volume if distributed in multidose containers).

The Control Laboratory should perform the following tests:

- On every new final bulk:
 - Assay (immunogenicity)*
 - Test for residual Pertussis toxin (by the histamine sensitising test in mice) on final bulk (this test is not requested for the product obtained by genetic modification)
 - Bacterial endotoxins

Assay and specific toxicity test is required only whenever a new final bulk has been used. It is not required on subsequent final lots filled from the same final bulk. For the purpose of batch release assay (potency testing), a final bulk vaccine divided over several intermediate containers is considered as one final bulk.

On the final lot:

- Appearance
- Identity

* The OMCL may limit *in vivo* potency retesting, provided that sufficient data are available showing consistency of potency of the component concerned. Before reduction of the potency testing scheme an OMCL should obtain approval from the other OMCLs by consultation through the network according to the appropriate internal procedure.

資料4

Section 3 - Model Protocol Template

Based on Ph. Eur. requirements and known details from MAs of products on the market

Goal to harmonise evaluation at different OMCLs

ONLY A MODEL – Tests may be added or deleted in actual protocol according to the approved Marketing Authorisation Dossier

Section 4 - Certification

– MAH certifies batch compliance to the MA. Protocol must be signed by Qualified Person of MAH before the OCABR process can be completed (ie an OCABR certificate given)



OCABR testing at OMCLs involves some use of animals BUT OMCLs are committed to the 3Rs, reducing/ refining/replacing animal testing to the workable minimum

A number of mechanisms are in place to reduce animal use:

- 1 testing for 28+ Member States,
- *in vitro* replacement assays where possible,
- Potency test of only 1st batch from a final bulk
- Validated 3R schemes (single dilution assays, humane endpoints),
- Codified reduction schemes based on consistency data...

OMCLs continue to investigate additional mechanisms for reduction



- 172 -



Real-time monitoring of trends in consistency; a global picture, not possible through spot-checks

Proactive action before the product reaches the patient



Compliments GMP inspections, MA evaluation and monograph development (both during the process and as feedback for action)



Helps ensure an independent technical expertise for all branches of the regulatory scheme

Is an open channel for exchange and cooperation with manufacturers



OCABR Network Activity supported by collaborative work coordinated at EDQM concerning

➤ Quality systems

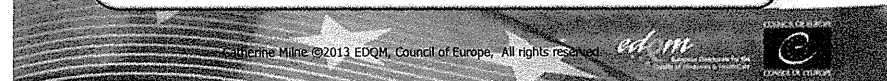
- General European OMCL Network Mutual Joint Audit system and trainings (involves OMCLs only)

➤ Biological Standardisation Programme

- BSP programme for establishment of regional reference standards (calibrated against IS where possible) and reference methods (especially for 3R) (involves OMCLs and manufacturers)

➤ Proficiency Testing Scheme (PTS) Programme

- Measure performance especially for methods used for batch release or market surveillance (involves OMCLs and manufacturers)



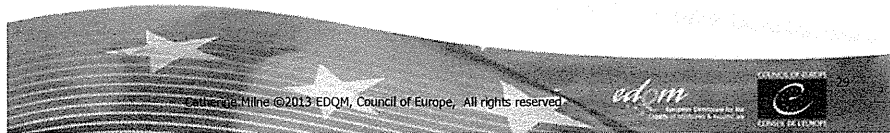
資料4

Networking Provides Numerous Benefits for OCABR

Single approval for all MSs, transparent and coherent information exchange, work-sharing and coordinated problem solving, a unified voice for external exchanges MEANS:

- Reduction in administrative work for MAH
- Reduction in laboratory workload
- Improved harmonisation of technology and results
- Reduced costs
- Fewer delays in reaching the market

On-going evaluation ensures that the needs of the present and future for OCABR and control of medicinal products derived from human blood and plasma in general are addressed adequately and in a timely manner



• OMCLs

See annex III - Administrative Procedure

• EDQM team

- Karl-Heinz Buchheit, Head DBO
- Catherine Milne, Scientific Officer responsible for OCABR
- Sally Woodward, assistant for Human OCABR network

Helpdesk www.edqm.eu/hd

Website www.edqm.eu

OCABR guidelines <http://www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html>

GEON QM guidelines <http://www.edqm.eu/en/quality-management-19.html>

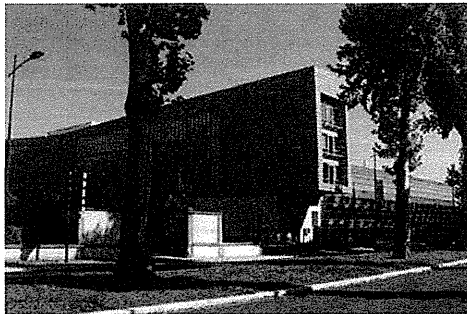
PTS Program <http://www.edqm.eu/en/Proficiency-Testing-Scheme-47.html>

BSP <http://www.edqm.eu/en/Biological-Standardisation-Programme-mission-60.html>

Network Partners: European Commission (Co-sponsor), European Medicines Agency (EMA), Heads of Medicines Agencies (HMA), Manufacturers



THANK YOU FOR YOUR ATTENTION



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 ー海外アンケート調査報告ー

研究分担者

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

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目的で海外のロットリリース関連機関に対するアンケート調査を実施した。回答を得たのは、カナダ、欧州、中国、韓国、台湾など 7 カ国／地域の機関からである。回答内容として、ワクチンと血漿分画製剤をロットリリースの主要な対象製剤としていることや、SLP 審査+試験をロットリリースの基本的要件としていること等、日本を含む多くの国／地域で一致している項目がある一方、国／地域により対応が異なっている項目も散見された。新規ワクチンの試験法に関する製造所と公的医薬品試験所との協議等については、承認申請前の段階から開始すると回答した国／地域が多かった。ロットリリース試験の判定基準としては、公定書の基準に加えて承認書の規格を適用していると回答した国／地域が多かった。ロットリリース試験のサンプルについては、参考品として一定期間、保存していると回答した国／地域が多かった。ロットリリース試験の実施頻度に関しては、本邦と同様に全ロットに対して試験を実施している国／地域と、製剤やケース等により異なる頻度で試験を実施している国／地域に回答が分かれた。今後、海外の制度も参考にしつつ、本邦の状況に即した国家検定制度を検討してゆくことが重要と考えられた。

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、海外のロットリリース関連機関に対するアンケート調査を実施した。本邦の国家検定制度の見直し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と考

える。

B. 研究方法

海外ロットリリース関連機関にアンケート調査票（別紙）を E メールにて送付し、回答を返送していただいた。アンケートは 16 問からなり（うち 1 問は有用な情報が得られるウェブサイトの紹介欄、2 問はアン

ケート結果の取扱いに関する質問)、回答は選択式とし、各設問に記述欄を設けて、必要に応じてコメントを記入していただいた。設問によっては、ワクチンの種類等や個別のケースにより回答が異なることが想定されたので、そのような場合には、あてはまるすべての選択肢を選択していただくことにした。本報告書では、現時点(平成 26 年 2 月)で回答が得られた、下記の国/地域からのアンケート結果について報告する。

カナダ : Health Canada, Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD)

中国 : National Institutes of Food and Drug Control (NIFDC)

欧州 : European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM)

韓国 : Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)

台湾 : Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)

及び 2 カ国の機関 (国名不開示の条件で回答がなされていたので、本報告書では、A 国及び B 国と表示する。)

C. 結果

別紙(表)に、各国のアンケートへの回答とコメントをまとめた。比較のために、表には日本の状況も記入した。

1) ロットリリースの対象品目

本邦を含むすべての国/地域において、ワクチンを規制当局によるロットリリースの対象にしていた。B 国を除いては、血漿分画製剤もロットリリースの対象にしていた。国/地域により、バイオ医薬品、一部の体外診断薬、抗血清、診断用抗原等をロ

ットリリースの対象にしているところもあった。

2) ロットリリースの要件

すべての国/地域において、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。SLP 審査に加えて、すべての国/地域において、ロットリリースに伴う規制当局による試験が実施されていた。ただし欧州においては、欧州域内の認定された国で発行されたロットリリース証明書を相互に受け入れるしくみがある。台湾と B 国においても、他国で発行されたロットリリース証明書を受け入れているとの回答であった。試験については、製剤やケース等により、必ずしもすべての場合に実施されているわけではない。カナダについては、製品のリスク等を評価して試験の実施頻度を決定するしくみについてコメント欄に説明があり、参照すべきウェブサイトの URL が示されていた。

3) 輸入/輸出製剤をロットリリースの対象にしているか

自国製造か輸入かに関わらず、すべての国/地域において、自国で流通するワクチンについては、ロットリリースの対象としていた。専ら輸出のみされるワクチンについてもロットリリースの対象としていると回答したのは、カナダ、A 国、B 国の 3 カ国であった。ただし、輸出のみされるワクチンについても、自国で流通するワクチンと同一の法体系により取り扱われているのかどうかについては、未確認である。本邦

においては、ユニセフ向けにワクチンを輸出する際等に製造販売業者からの依頼により、国立感染症研究所が検査を行い、検査証明書を発行する場合がある。

4) 試験の実施頻度

中国、欧州、台湾においては、すべてのロットに対して試験を実施しているとの回答であった。ただし、台湾については、書類審査（ロットリリース証明書の受け入れを意味していると思われる。その場合には、輸送時の温度管理の記録のチェック等も実施しているようである。）のみでよい製品が存在するとのことであった。本邦においても、全ロットで試験を実施しているところである。一方、カナダ、韓国、A国、B国については、製剤やケース等により、異なる頻度で試験を実施しているとの回答であった。

5) 試験の実施項目

麻疹ワクチン、インフルエンザワクチン（スプリットタイプ）、精製百日せきワクチン、子宮頸がんワクチンに対して、規制当局で実施する試験項目を尋ねた。国／地域により、選択されている試験項目はさまざまであったが、力価試験については、すべての国／地域、すべての製剤において、一貫して実施されていた。

6) 新規ワクチンの試験法に関する製造所との協議等の開始時期

新規に承認されるワクチンに関して、ロットリリースの際に試験を担当する試験機関と製造所との間の当該製品に適用される試験法に関する協議、または試験機関が当該試験法に習熟するための製造所との間の協力について、その開始時期を尋ねた。

本邦においては承認申請後に実施される

承認前検査がこのような協議／協力を該当すると思われるが、本邦と同様に協議／協力が承認申請後に開始されると回答したのは、A国のみであった。中国においては、承認申請前の早期（非臨床試験の段階等）に開始されるとの回答であった。韓国及びB国においても、場合によっては承認申請前の早期に協議等が開始されることがあるようである。カナダ、欧州については、承認申請前の後期（臨床試験の段階等）に開始されることが多いとの回答であった。欧州については、一般的ではないが、承認申請前の早期に協議等を開始することも可能とのコメントが付されていた。

7) ロットリリース試験の判定基準

ロットリリースに際して実施される試験の判定基準として、「承認書の規格」「公定書の基準」「国際基準」のいずれを適用しているかを問うた。本邦では、検定基準（厚生労働省告示）、実質的には検定基準が参照している生物学的製剤基準、すなわち公定書を適用していると言える（ただし、生物学的製剤基準の記載で、承認書の規格を引用している場合もある）。これに対して、公定書のみを選択している国／地域は台湾のみで、その他の国／地域では、公定書に加えて承認書も選択していた。

8) ロットリリース試験のデータの開示

ロットリリースに際して実施された試験の結果（データ）を、当該ロットの製造所に開示する恒常的なシステムがあるかとの問いに「ある」と回答したのは、カナダとB国の2カ国であった。カナダでは、試験法、製品品質等に関わる議論等を製造所と行うシステムがこれに相当するとコメントに補足されていた。B国については、トレ

ンド解析によるとの補足があった。

同様のデータを、要求に応じて、第三者に開示する法的または公式なシステムがあるかとの問いには、カナダとA国が「ある」と回答した。ただし、ここで言う第三者とは、秘密保持に同意している他の規制機関や他国の規制当局に限った開示であることがコメントで述べられている。欧州も、秘密保持の約束の下で他国の公的医薬品試験所と情報を共有することはあり得るとコメントしている。

9) ロットリリース試験のサンプルを参考品として保存しているか

カナダ、中国、欧州、韓国及びA国からは、参考品として保存しているとの回答があった。

D 考察

本邦のワクチンに対する国家検定制度（規制当局によるロットリリース制度）の見直しについて検討するに当たり、海外のロットリリース制度の状況を調査する目的で、欧米及びアジアの関連機関に対するアンケート調査を実施した。その結果、カナダ、欧州、中国、韓国、台湾など7カ国/地域から回答を得た。回答内容として、ワクチンと血漿分画製剤をロットリリースの主要な対象製剤としていることや、SLP 審査+試験をロットリリースの基本的要件としていること等、日本を含む多くの国/地域で一致している項目がある一方、国/地域により対応が異なっている項目も散見された。新規ワクチンの試験法に関する製造所との協議等の開始時期については、多くの国/地域で、承認申請前（非臨床試験または臨床試験の実施時期等）に開始するとの回答

であった。ロットリリース試験の判定基準として、多くの国/地域では、公定書に加えて承認書の規格も適用しているとの回答であった。ロットリリース試験のサンプルについては、多くの国/地域では、一定の期間（有効期限まで等）参考品として保存しているとの回答であった。ロットリリース試験の実施頻度については、本邦と同じようにすべてのロットについて試験を実施している国/地域と、製剤やケース等により、異なる頻度で試験を実施している国/地域に分かれた。以上のように、ロットリリース制度は、国/地域により、必ずしも統一化されていないところがある。今後、海外の制度も参考にしながら、本邦の状況に即した、よりよい国家検定制度を検討してゆくことが重要と考えられた。

E. 結語

海外のロットリリース制度についてアンケート調査を実施したところ、以下のことが明らかになった。

- 1) 多くの国/地域では、新規ワクチンの試験法に関する製造所との協議等を、承認申請前の段階に開始している。
- 2) ロットリリース試験の判定基準として、公定書の基準に加えて、承認書の規格を適用している国/地域が多い。
- 3) ロットリリース試験のサンプルを、参考品として保存している国/地域が多い。
- 4) ロットリリース試験の実施頻度については、全ロットについて試験を実施している国/地域と、製剤やケース等により、異なる頻度で試験を実施している国/地域に分かれる。

今後、海外の制度も参考にしながら、本