

別紙1 アンケート調査票

Q8. What items are tested when independent testing of human papillomavirus (r-DNA) vaccine is performed?

- Appearance
- Sterility
- Endotoxin
- General safety test (Abnormal toxicity test, Innocuity)
- Protein content
- Adjuvant content (adjuvant:)
- Degree of absorption of each type
- Degree of absorption of Monophosphoryl Lipid A (if applicable)
- Potency (in vitro relative potency assay)
- Potency (in vivo assay)
- pH
- Extractable volume
- Identity of each type
- L1 purity (for intermediate stages)
- Degree of intact L1 monomer (for intermediate stages)
- Other (Please specify in the column below.)

Comment:

Q9. For a new product, at what stage do you usually start a collaboration/discussion with a manufacturer regarding development and/or transfer of testing methodology and capability?

- Early pre-application stage, e.g. non-clinical trial stage
- Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage
- Immediately before application
- Post-application stage
- Post-approval stage
- No collaboration/discussion
- Other (Please specify in the column below.)

Comment:

別紙1 アンケート調査票

Q10. What specifications/standards are used to judge the test results of independent testing?

- Specifications approved in the marketing authorization dossier
- Standards prescribed by the official compendium such as pharmacopoeia
- Standards described in the international guidelines such as WHO recommendations
- Other (Please specify in the column below.)

Comment:

Q11. Do you have any routine system to disclose the data obtained by lot release testing to the relevant manufacturer?

- Yes
- No

Comment:

Q12. Do you have any legal or formal system to disclose the data obtained by lot release testing to a third party if detailed data are requested?

- Yes
- No

Comment:

Q13. Have you stored samples for future reference?

- Yes
- No

Comment:

Q14. If you have some useful Websites offering information about the lot release system of your country, e.g. information about vaccines and their corresponding testing items, please indicate the URLs in the column below.

Comment:

別紙1 アンケート調査票

[Information sharing about this questionnaire]

Q15. Do you permit your answers to this questionnaire to be shared with relevant persons of other countries' NCL/NRA or WHO?

- Yes
- Yes, however, conceal the name of the country
- No

Comment:

Q16. Do you wish to receive the compiled results of this questionnaire? If “yes”, we will send it to you later.

- Yes
- No

Comment:

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q1. What kinds of drugs are subject to independent lot release?	Vaccines Anti-sera Plasma derivatives Others(Tuberculin(PPD), Varicella antigen, BCG for intravesical injection)	Vaccines Anti-sera Plasma derivatives Biotherapeutics	Vaccines Plasma derivatives	Vaccines Plasma derivatives Other (IVD for blood screening)	Vaccines Anti-sera (Antivenom(Equine)) Plasma derivatives Others(Tuberculin(PPD), Botulinum toxin,)	Vaccines Anti-sera Plasma derivatives Others(Tuberculin(PPD), Botulinum toxin)	Vaccines Plasma derivatives Others <Comment #31>	Vaccines	Vaccines Anti-sera Plasma derivatives Others(Diagnostic agents, Allergens) <Comment #44>
Q2. What procedures are required for the lot release of vaccines?	Protocol review + testing	Protocol review only Protocol review + testing <Comment #5>	Protocol review + testing Recognition/acceptance of EU OCABR Certificates	Protocol review + testing	Protocol review + testing	Protocol review + testing Recognition/acceptance of lot release certificates Others <Comment #26>	Protocol review + testing	Protocol review + testing Recognition/acceptance of lot release certificates Others <Comment #37>	Protocol review + testing
Q3. Which classes of lots are subject to lot release?	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically <Comment #1>	Produced and marketed domestically Produced domestically for export only Imported or procured and marketed domestically <Comment #6>	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically <Comment #17>	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Produced domestically for export only Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Produced domestically for export only Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q4. What percentage of lots is tested?	100%	Less than 100%	100%	100%	Less than 100% <Comment #21>	100% Other <Comment #27>	Less than 100% <Comment #32>	Less than 100% Other <Comment #38>	100% <Comment #45>
Q5. Test items; measles	Potency (Virus concentration) Residual moisture Test for freedom from extraneous viruses (For bulk product) Test for neurovirulence (First 5 consecutive lots)	Potency (Virus concentration)	Appearance Potency (Virus concentration) Thermal stability Identity	Potency (Virus concentration) Sterility General safety test Identity <Comment #18>	Appearance Potency (Virus concentration) Sterility General safety test Residual moisture Identity <Comment #22>	Appearance Potency (Virus concentration) Sterility General safety test Residual moisture Identity	Potency (Virus concentration) Thermal stability	Appearance Potency (Virus concentration) Thermal stability Sterility General safety test Identity pH <Comment #39>	Appearance Potency (Virus concentration) Thermal stability General safety test Residual moisture Identity pH <Comment #46>
Q6. Test items; split influenza	Haemagglutinin content (Potency) Protein content General safety test Test for leukopenic toxicity Test for Freedom from ether	Haemagglutinin content (Potency) Endotoxin <Comment #7>	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Purity (On the first 5 lots of monovalent bulks) Endotoxin	Haemagglutinin content (Potency) Sterility General safety test Identity <Comment #19>	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Endotoxin Sterility General safety test Test for Freedom from ether Identity <Comment #23>	Appearance Haemagglutinin content (Potency, SRID) Purity Protein content Endotoxin Sterility General safety test Identity	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Protein content Endotoxin	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Endotoxin Sterility General safety test <Comment #40>	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Protein content Endotoxin General safety test Identity pH Formaldehyde content <Comment #47>

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q7. Test items; acellular pertussis	Potency (Modified intracerebral challenge assay) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) Accelerated reversion test Endotoxin General safety test Content of residual detoxifying agent	Potency (Mouse immunogenicity test) <Comment #8>	Appearance Potency (Mouse immunogenicity test) (On every new final bulk) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) (On every new final bulk) Endotoxin (On every new final bulk) Identity	Potency (Modified intracerebral challenge assay) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) Sterility Identity	Appearance Potency (Mouse immunogenicity test) Potency (Modified intracerebral challenge assay) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) Accelerated reversion test Endotoxin Sterility General safety test Adjuvant content Preservative content Content of residual detoxifying agent pH Identity <Comment #24>	Appearance Potency (Modified intracerebral challenge assay) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) Accelerated reversion test Protein content Endotoxin (SanofiAventis product preformed pyrogen test) Sterility General safety test Adjuvant content Preservative content Content of residual detoxifying agent (detoxification test for 42 days) pH Identity <Comment #28>	Appearance Potency (Mouse immunogenicity test)	Appearance Potency (Modified intracerebral challenge assay) Endotoxin Sterility General safety test Adjuvant content Preservative content pH Identity <Comment #41>	Appearance <Comment #48>

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q8. Test items; human papillomavirus (r-DNA)	General safety test Adjuvant content (MPL, if applicable) Potency (in vitro relative potency assay)		Appearance Adjuvant content (MPL contents, if applicable) Potency (in vitro relative potency assay) Potency (in vivo assay) Identity of each type L1 purity (for intermediate stages) Degree of intact L1 monomer (for intermediate stages) <Comment #13>	<Comment #20>	Appearance Sterility Endotoxin General safety test Protein content Degree of absorption of each type Potency (in vitro relative potency assay) pH Extractable volume Identity of each type	Appearance Sterility Endotoxin Adjuvant content Degree of absorption of each type Potency (in vitro relative potency assay) pH Identity of each type	Appearance Potency (in vitro relative potency assay)	Appearance <Comment #42>	Appearance <Comment #49>
Q9. For a new product, at what stage do you usually start a collaboration/discussion with a manufacturer regarding development and/or transfer of testing methodology and capability?	Post-application stage	Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application Post-application stage Post-approval stage <Comment #9>	Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application <Comment #14>	Early pre-application stage, e.g. non-clinical trial stage	Early pre-application stage, e.g. non-clinical trial stage Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application Post-application stage Post-approval stage <Comment #25>	Immediately before application Post-application stage	Post-application stage Post-approval stage <Comment #33>	Early pre-application stage, e.g. non-clinical trial stage Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application Post-application stage Post-approval stage	Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application Post-application stage <Comment #50>

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q10. What specifications/standards are used to judge the test results of independent testing?	Official compendium	Marketing authorization dossier Official compendium International guidelines <Comment #10>	Marketing authorization dossier Official compendium	Marketing authorization dossier Official compendium	Marketing authorization dossier Official compendium	Official compendium	Marketing authorization dossier Official compendium <Comment #34>	Marketing authorization dossier Official compendium International guidelines	Marketing authorization dossier
Q11. Do you have any routine system to disclose the data obtained by lot release testing to the relevant manufacturer?	No	Yes <Comment #11>	No <Comment #15>	No	No	No	No	Yes <Comment #43>	Yes <Comment #51>
Q12. Do you have any legal or formal system to disclose the data obtained by lot release testing to a third party if detailed data are requested?	No	Yes <Comment #12>	No <Comment #16>	No	No	No	Yes <Comment #35>	No	Yes <Comment #52>
Q13. Have you stored samples for future reference?	No <Comment #2>	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes <Comment #36>	No	Yes <Comment #53>

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q14. Useful Websites	http://www.nih.gov/jp/niid/en/mrbp-e.html <Comment #3> http://www.jpma.or.jp/english/parj/ <Comment #4>	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors_dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf	www.edqm.eu	http://www.nicpbp.org.cn/directory/web/WS02/CL0108/ (Chinese Version)	http://drug.mfds.gov.kr (no English version)	http://www.fda.gov.tw/TC/download.aspx?cid=114 <Comment #29> http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=2008 <Comment #30>			

#	Comments
1	Lot release will be done for lots which are produced domestically but are for export only, if it is required by the manufacturer.
2	Samples are not stored systemically. They may be stored by the person who handles them.
3	This site offers the Minimum Requirements for Biological Products (English version), though it is not the latest edition.
4	This site offers the English information about pharmaceutical administration and regulations in Japan.
5	BGTD Lot Release Program is a risk/based approach. The release of specific lots may be based on: a) protocol review and testing, b) protocol review only c) receiving notification only 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. More information in Health Canada Lot Release Guideline http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf .
6	BGTD releases FluLaval lots for the Southern Hemisphere. This product is not marketed in Canada but is subject to the same regulatory oversight as domestic product.
7	Endotoxin testing has been discontinued for seasonal vaccines at this time due to interference in the LAL assay. We are developing an alternative test based on monocyte activation to be used for pandemic lot release and for TF vaccines.
8	Vaccines are tested for potency according to pre-determined criteria included in the product test plan.
9	The discussions occur at different stages depending on the product. Many times discussions on product testing and specifications take place at an early stage (during clinical trials) or during the review of the New Drug Submission (NDS). It is important to note that not all products are tested in clinical trials in Canada, but manufacturers can request pre-submission meeting with BGTD. In addition, discussions regarding product testing including new assays and qualification of new reference standards are part of the review of post-approval changes (see Health Canada Guideline http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demanded/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-eng.pdf)
10	The specifications are product-specific and are approved as part of the Marketing Authorization. The Marketing Authorization review and the lot release activities are integrated in BGTD. Product specifications may be based on Pharmacopoeia (e.g. European and US), WHO recommendations or the test results which could be product-specific. Please note that Canada does not have a National Pharmacopoeia.
11	BGTD has direct communication with all relevant manufacturers to discuss any issues regarding testing methodologies, product quality issues, new assays etc. Some manufacturers request regular meetings (e.g. once or twice a year) to discuss Lot Release activities with BGTD, even if no issues are identified.
12	BGTD has Memorandum of Understanding agreements with several regulatory agencies. Under these agreements the disclosure of confidential information including testing results is permitted. It is important to note that for some of these agreements (e.g. European Official Medicines Control Laboratory network) manufacturers have agreed to allow BGTD to discuss this information. In addition, under special situations BGTD can request the permission of manufacturers to exchange confidential information with a third party.
13	For potency, 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 it.
14	Early pre-application stage; exchange this early is possible but less common. Late pre-application stage; most often it is in the late clinical trial stages ie: once it is clear there will be an intention to submit for licensing.
15	On the request of relevant manufacturer, the testing data may be disclosed.
16	On the request of third parties to the releasing OMCL data may be shared, this will depend on who the third party is (eg confidential exchange with another NCL or authority will be treated differently than a request from the general public) and on the freedom of information policies in the different member states.
17	Lot release will be done for lots which are produced domestically but are for export only, if it is required by NRA of users.
18	The Content residual of bovine serum albumin and Content residual of antibiotic is also tested for partial lots.
19	The Content of ovalbumin is also tested for partial lots.
20	There is no licensed HPV vaccine available in China now (Dec. 2013).
21	Some preparations are released by summary protocol review only.
22	Korea has only trivalent vaccine (MMR). Other test item, uniformity of dosage units test(mass variation test) is done.
23	Additionally, thimerosal content (if applicable), pH, extractable volume test are done.

#	Comments
24	Korea has only trivalent vaccine (DTaP, Tdap for adult). Additionally, thimerosal content (if applicable), extractable volume test are done.
25	Case by case.
26	Vaccine for lot release application must be provide documents like list for reviews, including Packing list, Certificate of Analysis, National Authority release certificate, Approval License and Instruction of direction copy, Standard operating procedures for the control of animal sources of raw materials (SOP) and the Certificate guarantee source of raw materials materials are BSE free, Release protocol for Raw material, Mono bulk , Final bulk, and Final contain product, raw data of some testing items(i.e. potency,safety test,pyrogen etc). Letter for announce in process control of manufacture, sealing label, box appearance, instruction of direction same as License application and guarantee no any change.
27	Same final container lot will be document reviewed only, but if the shipping cold chain temperature is excursion, it will be need check efficacy and safety test again. In domestic product, same final bulk will be filling to different lots (like filling to 10 lots from same final bulk) , just pick up 2 or 3 lots to performance efficacy test, other lots will not need to testing this test.
28	Taiwan doesn't have single pertussis vaccine, here performed test item including all of kind acellular base combined vaccine like DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HB.
29	This site offers the lot release information (Chinese version). Its information will be update monthly , all of NQC pass product (including vaccine, blood product, Antitoxin). It will be provide brand name, lot number, Packing form, expiry date, sealing dosage , release date, and so on.
30	This site offers the application information about pharmaceutical administration and regulations in Taiwan.
31	Plasma derivatives (Ig and fractionated), Insulins, Hormones (proteins greater than 100 peptides), some (but not all) recombinant therapeutic proteins, but only for a limited number of batches (generally first 3 – 5).
32	Risk-based assessment, based on target population, number of doses, and protocol information.
33	Depends on the nature of the product and the nature of the test.
34	Pharmacopoeial Standards have priority; specifications as approved in dossier for products where there is no monograph at the time of registration.
35	Section xx of the Act for disclosure of any information to another NRA.
36	Usually only until expiry.
37	Label review, appearance test, and perform trend analysis.
38	At least 10% of vaccine lots produced every year especially potency and stability tests; 100% of bulk monovalent polio for second reading of NVT; and appearance test for all types of vaccines.
39	For sterility and general safety tests are performed at least 3 lots per year.
40	For endotoxin, sterility and general safety tests are performed at least 3 lots per year.
41	For endotoxin, sterility, adjuvant content, preservative content and general safety tests are performed at least 3 lots per year.
42	Human papillomavirus (rDNA) are imported vaccines and have certificate of release from origin country.
43	By using trend analysis; comparability study between NCL and manufacturer.
44	Diagnostic agents and allergens which used directly to human body, eg. Tuberculin test kit is included in our lot release system.
45	100% for appearance test, the other tests are performed according to the current situation of each vaccine.
46	For imported products, only test for appearance is performed. For local product, all tests marked above including test for pH are applied. Testing lists may be changed depending on the current situation of each product.
47	For imported products, only test for appearance is performed. For local product, all tests marked above including test for pH and formaldehyde content is applied. Testing lists may be changed depending on the current situation of each product.
48	There is no local produced aP vaccine at this moment.
49	There is no local produced HPV vaccine at this moment.
50	For local produced new products we usually start the discussion/collaboration with the manufacturer at the pre- application stage whereas for import products, we usually start before application or post application stage.
51	We require the official request letter from the manufacturer and reason of the request for our testing data.
52	According to our QMS, we need to get the permission from the relevant manufacturer before disclose the data to the third party.
53	The tested samples are kept in a proper cold chain condition until the end of shelf life. The responsible unit has to get the approval for sample destruction from the Director of the Institute.

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q1. どのような種類の医薬品を当局によるロットリリースの対象にしていますか？	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清 その他(精製ツベルクリン、水痘抗原、膀胱内用BCG)	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清 バイオ治療薬	ワクチン 血漿分画製剤	ワクチン 血漿分画製剤 その他(血液スクリーニング用の体外診断薬)	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清(ウマ抗毒素) その他(精製ツベルクリン、ボツリヌス毒素)	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清 その他(精製ツベルクリン、ボツリヌス毒素)	ワクチン 血漿分画製剤 その他 〈コメント #31〉	ワクチン	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清 その他(診断薬、アレルギー) 〈コメント #44〉
Q2. ワクチンのロットリリースには、どのような手順が必要ですか？	SLP審査+試験	SLP審査のみ SLP審査+試験 〈コメント #5〉	SLP審査+試験 EUのOCABR証明書の認証	SLP審査+試験	SLP審査+試験	SLP審査+試験 ロットリリース証明書の認証 その他 〈コメント #26〉	SLP審査+試験	SLP審査+試験 ロットリリース証明書の認証 その他 〈コメント #37〉	SLP審査+試験
Q3. どのような種別のロットがロットリリースの対象になっていますか？	国内で生産され流通するワクチン 輸入/調達されて自国内で流通するワクチン 〈コメント#1〉	国内で生産され流通するワクチン 国内で生産され輸出のみされるワクチン 輸入/調達されて国内で流通するワクチン 〈コメント #6〉	国内で生産され流通するワクチン 輸入/調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 輸入/調達されて国内で流通するワクチン 〈コメント #17〉	国内で生産され流通するワクチン 輸入/調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 輸入/調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 国内で生産され輸出のみされるワクチン 輸入/調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 国内で生産され輸出のみされるワクチン 輸入/調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 輸入/調達されて国内で流通するワクチン

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q4. 何パーセントのロットに対して試験を実施していますか？	100%	100%未満	100%	100%	100%未満 <コメント #21>	100% その他 <コメント #27>	100%未満 <コメント #32>	100%未満 その他 <コメント #38>	100% <コメント #45>
Q5. 麻しんワクチンの試験項目は何ですか？	力価(ウイルス含量) 含湿度 外来性ウイルス否定(原液) 弱毒確認(初めの連続した5ロットのみ)	力価(ウイルス含量)	外観 力価(ウイルス含量) 熱安定性 同定	力価(ウイルス含量) 無菌性 異常毒性否定 同定 <コメント #18>	外観 力価(ウイルス含量) 無菌性 異常毒性否定 含湿度 同定 <コメント #22>	外観 力価(ウイルス含量) 無菌性 異常毒性否定 含湿度 同定	力価(ウイルス含量) 熱安定性	外観 力価(ウイルス含量) 熱安定性 無菌性 異常毒性否定 同定 pH <コメント #39>	外観 力価(ウイルス含量) 熱安定性 異常毒性否定 含湿度 同定 pH <コメント #46>
Q6. インフルエンザワクチン(スプリット)の試験項目は何ですか？	ヘマグルチニン含量(力価) たん白質含量 異常毒性否定 白血球減少 エーテル否定	ヘマグルチニン含量(力価) エンドトキシン <コメント #7>	外観 ヘマグルチニン含量(力価) 純度(単価バルクの初めの5ロット) エンドトキシン	ヘマグルチニン含量(力価) 無菌性 異常毒性否定 同定 <コメント #19>	外観 ヘマグルチニン含量(力価) エンドトキシン 無菌性 異常毒性否定 エーテル否定 同定 <コメント #23>	外観 ヘマグルチニン含量(力価, SRID) 純度 たん白質含量 エンドトキシン 無菌性 同定	外観 ヘマグルチニン含量(力価) 白血球減少 エンドトキシン	外観 ヘマグルチニン含量(力価) エンドトキシン 無菌性 異常毒性否定 <コメント #40>	外観 ヘマグルチニン含量(力価) たん白質含量 エンドトキシン 異常毒性否定 同定 pH ホルムアルデヒド含量 <コメント #47>

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q7. 精製百日せきワクチンの試験項目は何ですか？	<p>力価（脳内攻撃法） 百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等） 毒性復帰 エンドトキシン 異常毒性否定 不活化剤残留量</p>	<p>力価（マウス免疫原性試験） <コメント #8></p>	<p>外観 力価（マウス免疫原性試験） （新しい最終バルクごと） 百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等）（新しい最終バルクごと） エンドトキシン（新しい最終バルクごと） 同定</p>	<p>力価（脳内攻撃法） 百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等） 無菌性 同定</p>	<p>外観 力価（マウス免疫原性試験） （新しい最終バルクごと） 力価（脳内接種法） 百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等） 毒性復帰 エンドトキシン 無菌性 異常毒性否定 アジュバント含量 保存剤含量 不活化剤残留量 pH 同定 <コメント #24></p>	<p>外観 力価（脳内接種法） 百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等） 毒性復帰 たん白質含量 エンドトキシン（製品によっては発熱試験） 無菌性 異常毒性否定 アジュバント含量 保存剤含量 不活化剤残留量（42日の不活化試験） pH 同定 <コメント #28></p>	<p>外観 力価（マウス免疫原性試験）</p>	<p>外観 力価（脳内接種法） エンドトキシン 無菌性 異常毒性否定 アジュバント含量 保存剤含量 pH 同定 <コメント #41></p>	<p>外観 <コメント #48></p>

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q8. 組換えヒトパピローマウイルスワクチンの試験項目は何ですか？	異常毒性否定 アジュバント含量 (該当する場合MPL含量) 力価 (in vitro 相対力価法)		外観 アジュバント含量 (該当する場合、MPL含量) 力価 (in vitro 相対力価法) 力価試験 (in vivo法) 各型の確認 L1純度 (中間段階) L1モノマー含量 (中間段階) <コメント #13>	<コメント #20>	外観 無菌性 エンドトキシン 異常毒性否定 たん白質含量 各型の吸着率 力価 (in vitro 相対力価法) pH 採取容量 各型の確認	外観 無菌性 エンドトキシン アジュバント含量 各型の吸着率 力価 (in vitro 相対力価法) pH 各型の確認	外観 力価 (in vitro 相対力価法)	外観 <コメント #42>	外観 <コメント #49>
Q9. 新規製品について、通常、どの段階から試験法と試験実施能力の開発及び/又は移転について、製造業者との協力/協議を開始していますか？	承認申請後	承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 承認申請後 承認後 <コメント #9>	承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 <コメント #14>	承認申請前の早期 (非臨床試験の段階等)	承認申請前の早期 (非臨床試験の段階等) 承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 承認申請後 承認後 <コメント #25>	承認申請直前 承認申請後	承認申請後 承認後 <コメント #33>	承認申請前の早期 (非臨床試験の段階等) 承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 承認申請後	承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 承認申請後 <コメント #50>

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q10. 当局による試験の判定にはどのような規格／基準を用いますか？	公定書	製造販売承認書 公定書 国際的ガイドライン <コメント #10>	製造販売承認書 公定書	製造販売承認書 公定書	製造販売承認書 公定書	公定書	製造販売承認書 公定書 <コメント #34>	製造販売承認書 公定書 国際的ガイドライン	製造販売承認書
Q11. 試験で得られたデータを当該製造業者に開示する定まったしくみがありますか？	いいえ	はい <コメント #11>	いいえ <コメント #15>	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい <コメント #43>	はい <コメント #51>
Q12. 試験で得られたデータを請求に応じて第三者に開示する法的／公式なしくみがありますか？	いいえ	はい <コメント #12>	いいえ <コメント #16>	いいえ	いいえ	いいえ	はい <コメント #35>	いいえ	はい <コメント #52>
Q13. 将来の参考品として検体を保存していますか？	いいえ <コメント #2>	はい	はい	はい	はい	いいえ	はい <コメント #36>	いいえ	はい <コメント #53>

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q14. 参考になるウェブサイトがあったら教えてください。	http://www.nih.go.jp/niid/en/mrbp-e.html <コメント #3> http://www.jpma.or.jp/english/parj/ <コメント #4>	http://www.health-sc.gc.ca/dhpm/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf	www.edqm.eu	http://www.nicbp.org.cn/directory/web/WS02/CL0108/ (Chinese Version)	http://drug.mfds.go.kr (no English version)	http://www.fda.gov.tw/TC/download.aspx?cid=114 <コメント #29> http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=2008 <コメント #30>			

#	コメント
1	製造業者から要求された場合、国内で製造されて輸出のみされるロットについてロットリリースが実施される。
2	検体は、体系的には保存されない。取り扱う担当者によっては、保存される場合がある。
3	最新版ではないが、このサイトでは生物学的製剤基準(英語版)を提供している。
4	このサイトでは、日本の薬事行政と規制に関する英語での情報を提供している。
5	<p>BGTDのロットリリースプログラムはリスクベースの方法である。特定のロットのリリースは以下のいずれかの方法で実施される。</p> <p>a) プロトコール審査と試験 b) プロトコール審査のみ c) 届出の受付のみ</p> <p>実施される活動は、利用できる証拠(製造履歴、使用履歴、一貫性のある製造と試験結果の証拠)によって正当化され、私たちの品質システムの中で文書化される。活動は同時進行で評価され、製品監視のレベルは製品品質の一貫性の評価に基づき、又は生じた問題に応じて適切に変更される。より多くの情報がカナダ保健省のロットリリースガイドラインのページで入手できる(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors_dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf)。</p>
6	BGTDは、南半球へのFluLavalのロットリリースを行っている。この製品はカナダ国内では市販されないが、国内製品と同じ規制監視が適用される。
7	エンドキシン試験は、LALへの干渉のために、現時点では季節性ワクチンに対して実施していない。パンデミックワクチン及びTFワクチンに対する、モノサイト活性化反応に基づく代替法を開発中である。
8	製品試験計画に含まれるあらかじめ定められた基準にしたがって、ワクチンの力価が試験されている。
9	この協議は、製品によって異なる時期に開始される。早期(臨床試験の段階)又は承認審査の段階で、製品の試験法及び規格に関して多くの回数の協議が実施される。カナダにおいては、臨床試験ですべての製品が試験されるわけではないことに留意することが重要である。しかし、製造業者は、承認申請前にBGTDに協議を申し込むことができる。加えて、新しい試験法や新しい標準品の品質評価を含む製品の試験法に関する協議は、承認後の変更審査の一部になっている。(Health Canada ガイドラインを参照: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-eng.pdf)
10	規格は製品特異的であり、製造販売承認の一部として承認される。製造販売承認審査とロットリリース業務は、BGTDのなかで統合されている。製品規格は薬局方(ヨーロッパ薬局方、米国薬局方等)、WHO勧告、又は製品特異的な試験結果に基づいているかもしれない。カナダは国として独自の薬局方を持っていないことに留意する必要がある。
11	試験法や製品の品質問題、新しい試験法などに関して協議するために、BGTDは関係のある製造業者のすべてと直接のコミュニケーションを行っている。特に問題がなくても、BGTDのロットリリース業務に関する定期(年に1回~2回など)の会議を要望する製造業者もある。
12	BGTDは、いくつかの規制機関と同意事項に関する覚書を交わしている。このような協定のもとで、試験結果を含む機密情報の開示が許される。これら協定のいくつかについては(例: 欧州OMCLネットワーク)、このような情報をBGTDが協議することについて製造業者が許可していることに留意することが重要である。加えて、特別な状況では、BGTDは、第三者と機密情報を交換することについて、製造業者に許可を求めることができる。
13	力価に関して、抗原含量を決定するためにin vitro試験が利用されている場合には、その試験は最終ロットに対して実施されなければならない。in vivo試験が利用されている場合には、最終バルク又はそれに由来する一つのロットに対して実施されなければならない。
14	承認申請前の早期:このような早期に協議を開始することも可能ではあるがまれである。承認申請前の後期:承認申請する意思が明確になった時点など、臨床試験の後期であることが多い。
15	関係のある製造業者に要求に応じて、試験結果が開示されることがある。
16	ロットリリースしたOMCLへの第三者から要求に応じてデータが共有されることがあるが、これは誰が第三者かによる(例えば、他国のNCLや当局との間で機密性を保持しながら情報交換することは、一般公衆からの要求とは区別して扱われるだろう)。また、EUメンバー国の中でも情報ポリシーの自由度によって変わってくる。
17	使用国のNRAから要求された場合には、国内で製造され輸出のみされるロットに対するロットリリースが実施される。
18	一部ロットについては、ウシ血清アルブミン残留量及び抗生物質残留量も試験される。
19	一部のロットについては、卵白アルブミン含量も試験される。
20	現在(2013年12月)、中国には承認されているHPVワクチンがない。
21	いくつかの製剤については、サマリープロトコール審査のみによってリリースされる。
22	韓国では、三種混合(MMR)ワクチンのみが使われている。その他の試験項目として、用量の均一性の試験が実施されている。
23	加えて、チメロサル含量試験(該当する場合)、pH試験、採取容量試験が実施されている。

#	コメント
24	韓国では、三種混合(DTaP、成人用TdaP)ワクチンのみが使われている。加えて、チメロサル含量試験(該当する場合)、採取容量試験が実施されている。
25	ケースバイケース。
26	ワクチンのロットリリースの申請時には、梱包内容リスト、分析証明書、ロットリリース証明書、承認書及び指導書の写し、原料の由来する動物の管理に関するSOP、原料がBSEフリーであることの保証書、原料、単価バルク、最終バルク及び最終製品のリリースプロトコル、いくつかの試験(力価、安全性、発熱性等)の生データといった、審査対象となる書類が提出されなければならない。製造工程管理の告知書、封印ラベル、箱の外観、承認書と一致している指図書、変更がないことの保証書。
27	同じ最終容器のロットは、書類審査のみが実施される。しかし、輸送時のコールドチェーンの温度が逸脱していた場合には、再度、有効性と安全性に関する試験を実施する必要がある。国内製造の製品について、一つの最終バルクが複数のロットに分注される場合(例えば、同じ最終バルクが10ロットに分注されるなど)には、力価試験を実施するために2~3ロットを採取し、他のロットについては試験を実施する必要はない。
28	台湾には単価の百日せきワクチンはない。ここでは、すべての種類の精製百日せきワクチン含有ワクチン(DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HB等)を対象にした試験項目を示した。
29	このサイトはロットリリースに関する情報(中国語版)を提供している。その情報は毎月更新され、すべてのNQC合格製品(ワクチン、血液製剤、抗毒素を含む)の情報が含まれる。情報として、商品名、ロット番号、包装形態、有効期限、用量、合格年月日などが提供される。
30	このサイトは、申請に関する薬事行政と規制に関する情報が提供している。
31	血漿分画製剤(免疫グロブリンとその分画)、インスリン、ホルモン(100ペプチド以上のたん白質)、いくつかの種類の(すべてではない)組換え治療用たん白質。ただし、ロットリリースの対象になるのは、限られた数のロット(通常、初期の3~5ロット)に限られる。
32	投与の対象となる集団、投与回数、プロトコル情報に基づいて、リスクベースの評価を実施する。
33	製品の性質と試験の性質による。
34	薬局方の基準が優先する。申請時にモノグラフがない場合には、承認書の規格を使用する。
35	他国のNRAへの情報開示について規定している法律の第XX条。
36	通常、有効期限まで。
37	ラベル審査、外観試験、及びトレンド分析を実施。
38	特に力価試験と安定性試験に関しては、毎年製造されるロットの少なくとも10%。単価のポリオのバルクについては100%。外観試験についてはすべてのワクチンで実施。
39	無菌試験と異常毒性否定試験は、少なくとも年に3ロットは実施する。
40	エンドキシン試験、無菌試験及び異常毒性否定試験は、少なくとも年に3ロットは実施する。
41	エンドキシン試験、無菌試験、アジュバント含量試験及び異常毒性否定試験は、少なくとも年に3ロットは実施する。
42	ヒトパピローマウイルスワクチン(組換えDNA)は輸入ワクチンであり、製造国のロットリリース証明書を入手する。
43	トレンド分析による;NCLと製造業者の比較研究
44	人体に直接使用する体外診断薬及びアレルゲン。例えば、ツベルクリン試験キットは、ロットリリース制度の対象に含まれる。
45	外観試験は100%実施。その他の試験は、各ワクチンのその時の状況に応じて実施する。
46	輸入製品については、外観試験のみを実施する。国内製造の製品については、pH試験を含む上記のすべての試験が適用される。実施する試験項目のリストは、各ワクチンのその時の状況に応じて変わる場合がある。
47	輸入製品については、外観試験のみを実施する。国内製造の製品については、pH試験及びホルムアルデヒド含量試験を含む上記のすべての試験が適用される。実施する試験項目のリストは、各ワクチンのその時の状況に応じて変わる場合がある。
48	現時点では、国内製造の精製百日せきワクチンはない。
49	現時点では、国内製造のHPVワクチンはない。
50	国内製造の新規製品については、通常、製造業者との協議/協力を承認申請前に開始する。一方、輸入製品については、承認申請前又は承認申請後に開始する。
51	製造業者からの公式の要求書と試験データを要求する理由の提示を求める。
52	QMSにしたがって、第三者にデータを開示する前に、当該製造業者から許可を得る必要がある。
53	試験検体は、使用期間の終わりまで適切なコールドチェーンの条件で保管される。担当部署は、検体の廃棄について機関の長の承認を得なければならない。

Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities

規制当局によるワクチンのロットリリースに関するガイドライン

Abbreviations	略語
1. Introduction	1. 緒言
1.1 Scope	1.1 適用範囲
2. Glossary	2. 用語集
3. General consideration	3. 一般的な留意事項
3.1 Considerations for establishing lot release procedures by the NRA/NCL	3.1 NRA/NCL によるロットリリースの手順制定のための留意事項
3.2. Encouragement of networking and work-sharing	3.2. ネットワーク形成と業務分担の奨励
4. Responsibilities of the NRA/NCL and manufacturer in lot release	4. ロットリリースにおける NRA/NCL 及び製造業者の責任
4.1 Responsibility of the NRA/NCL in lot release	4.1 ロットリリースにおける NRA/NCL の責任
4.2 Responsibility of the Manufacturer in NRA/NCL Lot Release	4.2 NRA/NCL によるロットリリースにおける製造業者の責任
4.3 Establishment of quality management systems for the NRA/NCL	4.3 NRA/NCL における品質マネジメントシステムの構築
5. Conducting lot release	5. ロットリリースの実施
5.1 Protocol review	5.1 プロトコール審査
5.1.1 Principles	5.1.1 原則
5.1.2 Summary protocol template	5.1.2 サマリープロトコール様式
5.1.3 Checklist for protocol review	5.1.3 プロトコール審査のチェックリスト
5.1.4 Protocol review process	5.1.4 プロトコール審査のプロセス
5.1.5 Handling discrepancies and OOS results in summary protocols	5.1.5 サマリープロトコールにおける矛盾や規格外（OOS）の結果の取り扱い
5.2 Independent testing	5.2 当局による試験
5.2.1 Purpose of independent testing	5.2.1 当局による試験を実施する目的
5.2.2 Prerequisites for setting up independent testing for lot release	5.2.2 ロットリリースのための当局による試験をセットアップする前提条件
5.2.3 Establishment of a testing policy	5.2.3 試験実施ポリシーの制定
5.2.4 Criteria for selection of tests for lot release and percentage of lots to be tested	5.2.4 ロットリリース試験の選択及び試験すべきロットの割合に関する基準