

<p>5.2.5 Importance of reference preparations for lot release</p> <p>5.2.6 Standards</p> <p>5.2.7 Practical considerations</p> <p>5.2.8 Release specification</p> <p>5.2.9 Evaluation of NCL results</p> <p>6. Data monitoring</p> <p>6.1 Trend analysis including the data from the NCL</p> <p>6.2 Comparison of results of the manufacturer with those of the NCL</p> <p>7. Evaluation of the lot and the decision-making process</p> <p>7.1 Establishment of decision-making procedures</p> <p>7.2 Recognition of, and confidence in, lot release by other NRAs/NCLs</p> <p>7.3 Release certificate issued by the NRA/NCL of a producing/releasing country for United Nations procurement</p> <p>8. Lot release certificate</p> <p>Authors and acknowledgements</p> <p>References</p> <p>Appendix 1</p> <p>A model procedure to document the decision-making process in lot release</p>	<p>5.2.5 ロットリリースのための参照品類の重要性</p> <p>5.2.6 標準品</p> <p>5.2.7 実地的な留意事項</p> <p>5.2.8 合否判定の基準</p> <p>5.2.9 NCL の試験結果の評価</p> <p>6. データモニタリング</p> <p>6.1 NCL によって得られたデータを含むトレンド分析</p> <p>6.2 製造業者と NCL の結果の比較</p> <p>7. ロットの評価と意思決定プロセス</p> <p>7.1 意思決定手順の確立</p> <p>7.2 他の NRA/NCL によって実施されたロットリリースの承認及び信頼</p> <p>7.3 国連調達品を製造／リリースしている国の NRA/NCL によって交付されるリリース証明書</p> <p>8. ロットリリース証明書</p> <p>著者及び謝辞</p> <p>参考文献</p> <p>付属文書 1</p> <p>ロットリリースにおける意思決定過程を文書化する手順のモデル</p>
<p>Abbreviation</p>	<p>略語</p>
<p>AEFI adverse events following immunization</p> <p>BCG bacilli Calmette-Guérin</p> <p>DTP diphtheria-tetanus-pertussis vaccine</p> <p>GMP good manufacturing practice</p> <p>HPV human papilloma virus</p>	

MMR measles, mumps and rubella vaccine	
NCL national control laboratory	
NRA national regulatory authority	
OOS out of specification	
OPV oral poliomyelitis vaccine	
PMS post-marketing surveillance	
QMS quality management system	
SOP standard operating procedure	
USA United States of America	
1. Introduction	1. 緒言
The lot release of vaccines by regulatory authorities is part of the regulation of vaccines and involves the independent assessment of each individual lot of a licensed vaccine before it is released onto the market. This assessment is based, as a minimum, on the review of manufacturers' summary protocols. It may be supplemented by other documents such as the release certificate from the responsible National Regulatory Authority (NRA)/National Control Laboratory (NCL) and in some circumstances, by independent testing which is independent of the manufacturers' quality control (QC) testing.	規制当局によるワクチンのロットリリースは、ワクチンのレギュレーション（規制）の一部であり、承認を受けたワクチンが市場に出荷される前に、（製造販売業者から）独立して規制当局がロットごとに（その品質を）審査する制度である。この審査は、最小限、製造業者の作成したサマリープロトコール（製造・試験記録等要約書）の照査に基づき実施される。さらに、責任を有する国家規制当局（National Regulatory Authority ;NRA）/国立試験検査機関（National Control Laboratory ;NCL）により発行されるロットリリース証明書や、状況によっては、製造業者の品質管理試験から独立して実施される当局による試験によって補完され得る。
WHO provides support for lot release programs through provision of written and measurement standards, strengthening lot release function of the NRAs and providing training (1-4). However, a need for further guidance was identified at WHO consultation held in Ottawa in 2007.	WHO は文書（ガイドライン等）及び標準品の提供、NRA のロットリリース機能の強化並びに教育訓練の提供を通して、各国のロットリリースプログラムを支援している(1-4)。しかし、2007年にオタワで開催された WHO 専門家会議において、更なるガイダンスの必要性が認識された。
This document provides recommendations and strategies for lot release of vaccines by the NRAs/NCLs of producing and procuring countries. It should be read in conjunction with the	本文書は、ワクチンの生産国及び調達国における NRA/NCL によるワクチンのロットリリースについての勧告と方策を提供している。本文書は、個別の製剤（例：BCG、OPV、MMR、

<p>recommendations/guidelines for specific products (e. g., recommendations for bacilli Calmette-Guérin (BCG), oral poliomyelitis (OPV), measles, mumps and rubella (MMR), diphtheria–tetanus–pertussis (DTP), human papilloma virus (HPV), and rotavirus vaccines (5-10).</p>	<p>DTP、HPV、ロタウイルスワクチン) についての勧告／指針とあわせて読む必要がある(5-10)。</p>
<p>Although it is difficult to provide a set of guidelines that apply to all national situations, an attempt has been made to cover a range of acceptable possibilities. Independent lot release involves the confirmation that each lot meets the specifications in the approved marketing authorization for the product. Under defined circumstances, laboratory testing by an NCL can provide added value to this confirmation. The need for testing should, however, be justified according to criteria as specified in this document and the laboratory should operate under an appropriate quality assurance system. When independent laboratory testing is undertaken, NCLs should ensure that it is conducted according to the principles defined in this document. Testing under inappropriate conditions may generate inaccurate data and lead to misleading decisions. This Guideline also highlights the importance of networking and work sharing among NRAs/NCLs.</p>	<p>全ての国の状況にあてはまるガイドラインを提供するのは困難であるが、許容可能な事項の範囲をカバーするよう試みた。ロットリリースにおいては、ロット毎に承認書の規格への適合性が確認される。また、一定の条件のもとでは、NCLによる試験によってさらに信頼性が加えられ得る。しかしNCLによる試験が必要かどうかは、本文書に記された判断基準に照らし合わせて判断されるべきである。また、試験は適切な品質保証システムのもとで行なわれるべきである。独立に試験を実施する場合は、NCLは本文書に示された原則に従って行なわれていることを確認する必要がある。不適切な条件下で行われた試験は不正確なデータを生み、誤った判定を招く恐れがある。本文書はこれに加えて、NRA/NCL 間でのネットワークの構築や業務分担の重要性についても言及している。</p>
<p>The Guidelines are intended to serve as a guide for national requirements of lot release. If an NRA wishes, the Guidelines may be adopted as definitive national requirements, or modifications may be justified and made by the NRA. It is recommended that modifications to the principles and technical specifications of the Guidelines should be made only if the modifications ensure that the risks of introducing vaccines for use in public health programmes are no greater than as outlined in the Guidelines.</p>	<p>本ガイドラインは、ロットリリースに関する各国の基準を作成する際のガイドを提供することを意図している。NRA が望む場合は、本ガイドラインをそのまま国内基準として採用してもよい。あるいはNRA が正当性を確認したうえで改変してもよい。本ガイドラインの原則及び技術的な規格における改変は、(改変した基準に従って) ワクチンを公衆衛生プログラムに導入することにより引き起こされるリスクが、本ガイドラインに従った場合のリスクを超えないことが保証された場合に限ることが奨められる。</p>
<p>1.1 Scope</p>	<p>1.1 適用範囲</p>
<p>This document is focused on vaccines for human use. However, the main principles can also be applied to other biologicals.</p>	<p>この文書はヒトに対して使われるワクチンを対象にする。しかし、主要な原則はその他の生物学的製剤に対しても適用され得る。</p>
<p>The document is intended to provide guidance to the NRAs/NCLs and to vaccine manufacturers. It may also be relevant to public health authorities such as a national immunization programme.</p>	<p>この文書は、NRA/NCL 及びワクチン製造業者に対するガイダンスを提供することを意図している。また、この文書は、国の予防接種プログラムを管轄するような公衆衛生当局に</p>

	も関係する部分がある。
2. Glossary	2. 用語集
The definitions given below apply to the terms as used in these guidelines. The terms may have different meanings in other contexts.	以下の定義は本ガイドラインで使われている専門用語において適用される。他の文脈においては別の意味を持つこともある。
Deviation: departure from a standard or norm or from set of limits.	逸脱: 標準、基準、設定範囲からの離脱。
Lot/sub-lot: a defined quantity of starting material, packaging material, or product, processed in a single process or series of processes so that the quantity is expected to be homogeneous. It may sometimes be necessary to divide a lot into a number of sub-lots, which are later brought together to form a final homogeneous lot. In continuous manufacture, the lot must correspond to a defined fraction of the production, characterized by its intended homogeneity. The lot size can be defined either as a fixed quantity or as the amount produced in a fixed time period.	ロット/サブロット: ある一定量の出発物質、包装資材又は製品であって、均質性が期待できるような、単一あるいは一連の工程で製造されたもの。一つのロットをいくつかのサブロットに分けることが必要な場合もあり、後の工程で混合し最終的な均一ロットを形成することとなる。連続生産の場合には「ロット」は所定の均質性を示す特定の製造単位（分画）がこれに相当する。ロットサイズは一定の量又は一定の期間に製造された量として定義することができる。
Lot release: the process of NRA/NCL evaluation of an individual lot of a licensed vaccine before giving approval for its releasing on to the market.	ロットリリース: 市場への出荷を承認する前に、認可されたワクチンの個別のロットごとに NRA/NCL が実施する評価手続きのこと。
Marketing authorization: an official document issued by the competent NRA for the purpose of marketing or free distribution of a product after evaluation for safety, efficacy and quality.	製造販売承認: 安全性、有効性及び品質を評価した後に、製品の販売又は無償供与を目的として、権限を有する NRA から発行される公式文書。
Non-compliance: failure or refusal to comply with a standard or a set of limits.	不適合: 基準又は許容限界値の遵守に対する失敗又は拒絶
Out of specification (OOS): an OOS result is generated when a vaccine is tested and fails to meet a predefined specification.	規格外(OOS): 規格外の結果は、ワクチンに対して試験を実施し、その結果があらかじめ定められた規格に適合しなかった場合に生じる。
Responsible NRA/NCL: the NRA/NCL taking the responsibility for regulatory oversight of a product with regard to the critical regulatory functions defined by WHO, including independent lot release. The responsible NRA/NCL is usually that of the country of manufacture, unless specific agreements exist within defined territories, such as in the European Union, where the 'country' of manufacture is the European Union and the activity of the responsible NRA/NCL is designated from among the Member States.	責任を有する NRA/NCL: 製造販売業者から独立したロットリリースを含め、WHO によって極めて重要な規制機能と定義された機能を果たすために、製品に対して規制上の監督を行う責任を有する NRA/NCL。製造した「国」を EU とし、責任を有する NRA/NCL としての活動を行う国を加盟国の中から選定しているような、特定の地域内で特異的な合意がなされている場合を除き、通常、製造した国の NRA/NCL が該当する。

<p>Self-procured vaccine: a vaccine that is procured directly from a source outside the country without intervention of WHO/United Nations procurement programmes.</p>	<p>自己調達ワクチン：WHO／国連の調達プログラムを介さず、他国の供給元から直接調達しているワクチン</p>
<p>Source material/starting material: any substance of a defined quality used in the production of a vaccine product, but excluding packaging materials.</p>	<p>原材料／出発物質：所定の品質を有し、ワクチンの製造に使用されるあらゆる物質。ただし、包装資材は除く。</p>
<p>Summary protocol: (also called 'lot summary protocol') a document summarizing all manufacturing steps and test results for a lot of vaccine, which is certified and signed by the responsible person of the manufacturing company.</p>	<p>サマリープロトコール：（ロットサマリープロトコールとも呼ばれる。）あるワクチンのロットに関するすべての製造工程と試験結果を要約した文書で、製造業者の責任者によって認証及び署名されるもの。 注）本邦においてはサマリーロットプロトコール（SLP）と呼ばれることが多い。</p>
<p>Yearly biological product report: a report submitted annually by manufacturers to the NRA/NCL, containing production information on both bulk and final lots, including test methods and results and reasons for any recalls and corrective action taken, as well as other pertinent postmarket information.</p>	<p>生物学的製剤年次報告：毎年、製造業者から NRA/NCL に提出される報告書。試験の方法と結果、製品回収の理由、是正処置、その他関係する市販後の情報を含め、原液及び最終製品の製造に関する情報が記載される。</p>
<p>3. General Considerations</p>	<p>3. 一般的な留意事項</p>
<p>Vaccines are biological products used in healthy populations. The impact of using substandard lots may not be known for a very long time (years). Similarly, safety issues with a particular lot may not be known immediately (within a few hours) after administration, and there could be a drastic impact if a large number of healthy persons receive vaccines before a problem is recognized. For these reasons, a careful independent review of manufacturing and quality-control data on every lot is necessary before it is marketed. Problems regarding vaccine quality have a direct impact on the public acceptance of immunization programmes, thus potentially compromising public health strategies. Consequently, it is essential to assure the consistent quality of each lot before it is released onto the market.</p>	<p>ワクチンは健康な人々に対して使われる生物学的製剤である。規格外のロットを使用することによる影響は、非常に長い間（年単位）顕在化しない可能性がある。同様に、特定ロットによる安全上の問題は、投与後すぐ（数時間以内）にはあらわれない可能性があり、その問題が認識される前に多数の健康人に投与されるならば大きな影響をもたらす可能性がある。これらの理由から、全てのロットに関して、製造及び品質管理のデータを市販前に注意深く、独自に審査することが必須である。ワクチンの品質に関する問題は、予防接種プログラムが一般に受容されるかどうかには直接の影響をおよぼし、そのため公衆衛生政策の混乱につながる可能性がある。従って、市販前に各ロットの品質の一貫性を保証することが必須である。</p>
<p>Furthermore vaccines and many of the tests applied to them are of a biological and complex nature, and have an inherent potential for variability. Therefore, an independent review of critical data from</p>	<p>さらにワクチン、及びワクチンに適用される試験の多くは生物学的で複雑な性質を持っており、本質的にばらつきやすい。従って、生産された各ロットの品質の一貫性を保証する</p>

each lot of vaccines is essential to assure the consistent quality of each manufactured lot.	ためには、各ロットについて重要な情報を独自に審査することが必須である。
Reference standards used in the testing of vaccines are also biological in nature and prone to the same issues of complexity and stability as the vaccines themselves. For new products, national or international standards or reference preparations are not always available and there may be limited data on the stability of in-house or working standards used. Independent review of data is necessary in order to gain confidence in results of tests using these standards.	ワクチンの試験に用いられる標準物質もまた生物学的な性質のものであり、複雑さと安定性においてワクチンそのものと同様の問題を抱える傾向がある。新規の製剤に関しては、国内及び国際標準品等が常に入手可能とは限らず、また、自家あるいは常用標準品の安定性に関してのデータが限られている可能性がある。これらの標準物質を用いた試験結果の信頼性を増すためにも独自の審査が必要である。
It is strongly recommended that NRAs/NCLs ensure that there is independent testing and lot release for vaccines used in their country, either based on their own evaluation, using as minimum a thorough review and approval of the manufacturer's summary protocol (for details see section 5.1) or through recognition of the decision of another regulatory authority.	自国で用いられるワクチンについて NRA/NCL が独自の試験とロットリリースを実施することが強く勧められる。これは、最低でも製造業者のサマリープロトコルを綿密に審査して承認すること（詳細についてはセクション 5.1）、又は、他の規制当局の決定を認証することによってなされる。
All vaccine lots should be released by an NRA/NCL; however, in defined exceptional circumstances such as a public health emergency, exemption could be allowed. The permitted circumstances and the procedures to be followed to ensure quality in the absence of lot release should be covered by legal provisions.	すべてのワクチンのロットは NRA/NCL によってリリースされるべきであるが、特定の例外的な状況、たとえば公衆衛生上の緊急事態などにおいて例外措置を許すことはありうる。その場合には、適用が許される例外的状況の定義とロットリリースを省略した場合の品質保証手続きについて、法的な規定によりカバーされるべきである。
Lot release is part of the whole regulatory framework, which includes marketing authorization, good manufacturing practices (GMP) inspection and post marketing surveillance (PMS). The relationship between the NRA and NCL varies from country to country, but in all cases it is essential that the different branches of the regulatory structure interact and exchange information effectively.	ロットリリースは、製造販売承認、GMP 査察、市販後調査等を含む全体的な規制の枠組の一部である。NRA と NCL の関係は国によって異なるが、どのような場合においても必要なことは、規制体系を構成する部門同士が効果的に連携し情報を交換することである。
Each country should establish the national guidelines for lot release that define all procedures, from the submission of the lot for release to the issue of lot release certificate. The principles found in this document may assist in the development of these national guidelines.	いずれの国も、ロットリリースの申請からロットリリース証明書発行までの全過程を定めた国内ガイドラインを制定すべきである。本文書に記された原則は、国内ガイドラインの作成に役立つであろう。
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
Current approaches to conducting lot release of vaccines include review of the summary protocol	現在ところ、ワクチンのロットリリースの実施方法には、サマリープロトコルの審査の

<p>only, review of the summary protocol with independent testing (full or selected testing), and recognition/acceptance of lot release certificates from the responsible NRA/NCL. These approaches are not mutually exclusive and different approaches may be used for different products in the same country.</p>	<p>みを実施、サマリープロトコールの審査及び当局による試験（全項目又は一部の項目）を実施、責任を有する NRA/NCL が発行したロットリリース証明書の認証/受諾、がある。一つの国内で方法を限定せず、製剤によって異なる方法を採用しても差し支えない。</p>
<p>It is the responsibility of the NRA/NCL to decide on an appropriate strategy for each vaccine, taking into consideration the nature of the vaccine, the post-market experience (including production history and safety profile), and the availability of other independent evidence of product quality (See section 5.2). In some cases the same lot may be used to supply multiple countries. Multiple testing can be costly and time consuming. In addition many biological assays are highly variable, and repetitive testing can result in ‘false’ OOS results, which then require extensive investigation and delay vaccine supply. The decision to repeat tests on a lot that has already been tested by another competent authority should be carefully considered in light of all available information</p>	<p>NRA/NCL は、ワクチンの性質や、市販後の経験（製造実績や安全性プロファイルを含む）、その他製品の品質に関して独自に得られる証拠の利用可能性を考慮した上で、個々のワクチンに対して適切な手法を選択する責任を有する（セクション 5.2 参照）。同一のロットが複数の国に供給されることもあり得る。試験の重複によって、経費及び時間を浪費する可能性がある。さらには、多くのバイオアッセイは結果が非常にばらつくため、試験を繰り返すことによって偶発的に過誤の規格外（OOS）の結果を生じ、それにより大規模な調査が必要になり、ワクチンの供給が遅延する恐れがある。他の規制当局が既に試験を実施したロットに対して再度試験を実施することについては、入手可能なあらゆる情報に鑑みて慎重に検討した上で決定することが適切である。</p>
<p>For vaccines produced and authorized in a country, either for domestic use or for export, the NRA of the country should take the responsibility for regulatory oversight of vaccine quality. The NRA/NCL should initially test the vaccine, in addition to carrying out a critical review of the summary protocols. After confirmation of the consistency of the quality through testing the chosen parameters, release of further lots should include full or selected testing or no testing, depending on the nature of the product and established experience. In the case a vaccine not licensed in the country of manufacture, the NRA that granted the marketing authorization should take full responsibility for regulatory oversight. However, cooperation with the NRA of the producing country is recommended.</p>	<p>NRA は、そのワクチンが国内で使用されるか輸出されるかにかかわらず、その国において製造され承認されているワクチンについて、責任を持って品質に対する規制上の監視を行うべきである。NRA/NCL は、慎重にサマリープロトコールを審査することに加えて、当初はワクチンに対する試験も実施することが適切である。選択されたパラメータに対する試験を通じて品質の一貫性が確認された場合、以降のロットのリリースについては、製品の性質やそれまでに蓄積された経験に応じて、全試験若しくは一部の選ばれた試験を実施する、又は全く試験を実施しないという選択肢がある。製造国において承認されていないワクチンについては、承認を与える国の NRA に規制上の監視を行う責任がある。しかしながら、製造国の NRA との協調が推奨される。</p>
<p>For self-procured vaccines, the procuring NRA/NCL may consider alternative approaches to be acceptable for assuring the safety and quality of these products. As a minimum, review of the</p>	<p>国連機関を介さずに他国からワクチンを調達している国の NRA/NCL は、その製品の安全性及び品質を保証するための方法として、別の方法を許容することを考慮してもよい。最</p>

<p>summary protocol is essential. Independent tests may be useful, depending on the history of production, the nature of the product (see section 5.2.3) and the capacity of the NCL. Recognition/acceptance of lot release certificates from the NRA/NCL of the country where the vaccine is manufactured, or from another competent NRA/NCL, should also be considered as an alternative (see section 7.1).</p>	<p>低限、サマリープロトコール審査は必須である。製造実績、製品の性質（セクション 5.2.3 参照）及び NCL のキャパシティーによっては、当局による試験を行うことが有用かもしれない。ワクチン製造国の NRA/NCL 又は他の権限を有する NRA/NCL が発行したロットリリース証明書を認証／受諾することも、代替手段として考慮されるべきである（セクション 7.1 参照）。</p> <p>（注：参照先はセクション 7.2 が正しいと思われる。）</p>
<p>For vaccines supplied through United Nations agencies, further release by the NRA/NCL of receiving countries is not recommended (see section 7.2), because such products are prequalified by WHO and released by the responsible NRA/NCL.</p>	<p>国連機関を介して供給されているワクチンについては、WHO による事前認定を受けており、責任を有する NRA/NCL によりリリースされているため、受給国の NRA/NCL が更にリリースを行うことは推奨されない（セクション 7.2 参照）。</p> <p>（注：参照先はセクション 7.3 が正しいと思われる。）</p>
<p>3.2. Encouragement of networking and work-sharing</p>	<p>3.2. ネットワーク形成と業務分担の奨励</p>
<p>Regional laboratory networks can serve as a forum for sharing information, exchanging experience on technical issues and facilitating assistance between NRAs/NCLs. It is recommended that WHO regional offices take the lead in establishing regional laboratory networks in areas where these have not yet been developed. It would be useful to have a forum in the regional network for sharing information on lots that were found to be OOS, and this would also be beneficial on a global level.</p>	<p>地域内実験室ネットワークは、情報共有、技術的な問題に関する経験の交換（相互活用）、NRA/NCL 間の支援の促進等のための意見交換の場として役に立つ。地域内実験室ネットワークが確立していない地域においては、WHO 地域事務局がネットワークの確立を主導することが望ましい。規格外（OOS）の結果が得られたロットに関する情報共有を行うための場を地域内ネットワークに設けることは有用であり、それは世界規模においても有益である。</p>
<p>Development of a network expands the capacity of individual NRAs/NCLs beyond their own limits, through work-sharing, and ideally, by building confidence in the evaluation performed by other network members, avoids the same lot being tested unnecessarily and repeatedly by different NCLs. The sharing of test results can contribute to reducing the number of animals used for testing and can prevent samples being tested in laboratories that perform certain assays only infrequently, and so may have problems in maintaining technical competence. Work-sharing also enables the development of more complex and specialized methods through repartition of tasks and it provides</p>	<p>ネットワークを確立すれば、業務分担を行うことによって、それぞれの NRA/NCL のキャパシティーが自身の限界を超えるまでに増大し、また、理想的には他のネットワークメンバーが行った評価を信頼できるような体制を構築することによって、1つのロットに対して複数の NCL が必要以上に何度も試験を実施しなくて済むようになる。試験結果の共有は試験に使用される動物匹数の削減に貢献し得るし、また、稀にしかその試験を実施せず、それゆえ技術面において能力の維持に問題を抱えるような試験所において試験が実施されるのを防ぐことができるかもしれない。業務分担によって業務が再分割されることにより、</p>

a support network for problem solving.	より複雑で専門性の高い方法を確立することも可能となり、問題解決を支援するネットワークが生まれる。
Establishing networks would be part of the capacity-building activities for the countries in a region. A fully functional regional laboratory network is a long-term goal, but cooperation can begin in the short term, with sharing of scientific information and experiences with methodologies regarding the evaluation and release of different products. Meetings should be organized periodically to promote transparency and mutual confidence between the NRAs/NCLs.	ネットワークの確立は、その地域内の国々にとって能力開発に係る活動の一環となるだろう。十分に機能的な地域内実験室ネットワークが長期的な目標ではあるが、まずは、科学的な情報や、様々な製品の評価・リリースの手法に関する経験を共有することで、協力を短期的に開始することは可能である。各 NRA/NCL 間での透明性や相互信頼を促進するために、会合を定期的に持つことが適切である。
Although full mutual recognition of lot release certificates among NRAs/NCLs would be ideal, this is a complex issue, with a number of difficulties in practice. Nevertheless an effective regional network can help build the foundations for achieving such a goal.	NRAs/NCLs 間のロットリリース証明書の完全な相互認証が理想的ではあるものの、実行するとなると多くの困難を伴う複雑な問題であると考えられている。それでもなお、効果的な地域内ネットワークは、最終目標を達成するために必要な礎を構築する一助となるだろう。
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
The quality, safety and efficacy of a medicinal product such as a vaccine are the responsibility of the manufacturer. The regulatory authority of the country is responsible for establishing procedures to ensure that this responsibility is met.	製造業者は、ワクチン等の医薬品の品質、安全性及び有効性について責任を有する。その国の規制当局はその責任が確実に果たされるよう、手順を確立する責任を有する。
The same requirements of regulatory oversight should apply to the production of vaccines, whether they are intended for domestic use or for export.	ワクチンが国内向けであるか輸出向けであるかに関わらず、ワクチンの製造に対して同じ規制監視上の要件が適用されることが適切である。
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
Marketing authorization for a vaccine should be granted by an NRA, which should also be responsible for continued post authorization monitoring. In carrying out these activities, the NRA should have access to expert advice and laboratory facilities. The activities of the NRA should be backed by legislation, which should include provisions for lot release.	ワクチンの製造販売承認は、NRA によってなされる。NRA は承認後の継続的なモニタリングについても責任を持つべきである。これらの活動を実施する際、NRA は専門家による助言や実験室設備を利用できることが適切である。NRA の活動は、ロットリリースに関する規則が含まれる法令によって裏打ちされるべきである。
An NRA/NCL that undertakes a lot release programme should have sufficient capacity and expertise to evaluate lot release protocols effectively. Timelines and responsibilities of the	ロットリリースプログラムを実行する NRA/NCL は、効果的にロットリリースプロトコールを評価するために十分なキャパシティーと専門知識を有するべきである。ロットリリー

<p>NRA/NCL for issuing the lot release certificate should be defined as part of the legal provisions. The manufacturer and relevant health authorities should be informed in the event of a delay.</p>	<p>ス証明書発行のタイムライン及び証明書発行に係る NRA/NCL の責任は、法的な規定の一部として定められるべきである。遅延が発生した場合は、製造業者や関連する保健関連当局に通達すべきである。</p>
<p>The NRA/NCL should have the authority to request appropriate samples from manufacturers when required. The samples should be properly identified and portions may be kept for future reference.</p>	<p>NRA/NCL は、必要に応じて製造業者に適切な検体の提出を要求する権限を有するべきである。検体は適切に識別すべきであり、その一部は後で参照できるように保管してもよい。</p>
<p>Where independent testing is required, the NRA/NCL should have the capacity to perform the appropriate tests on all relevant samples (which may include critical upstream components, bulk and finished products) or have access to a laboratory that is competent in the tests. This would require that the NRA/NCL has access to specialized facilities, equipment and expertise. The NCL should be independent of the manufacturer, and staff should not be shared. In particular, there should be a clear separation of lot release activities in cases where the NCL and manufacturer share a site.</p>	<p>当局による試験が必要な場合、NRA/NCL は、すべての関連する検体（重要な上流工程の成分、原液、最終製品を含むかもしれない）に対して適切な試験を実施することができるだけの能力を有するか、あるいはそれらの試験を実施する能力がある試験所を利用可能であることが適切である。すなわち、NRA/NCL は特別な施設、機器、専門技術を利用可能である必要がある。NCL は製造業者から独立していることが適切であり、職員は共有されるべきではない。とりわけ、NCL と製造業者が場所を共有する場合には、ロットリリース活動が明確に区別されることが適切である。</p>
<p>The NRA/NCL should ensure that the mechanism for the independent lot release procedure is made public in a clear and transparent way regarding requirements and timelines, so that the process is completed smoothly and in a timely manner.</p>	<p>当局によるロットリリースのプロセスが円滑かつ適時に完了するために、NRA/NCL は、要件及びタイムラインに関するロットリリース手順の仕組みが、明確かつ透明性のある方法によって公開されるような措置を確実に講じるべきである。</p>
<p>NRA/NCLs of producing/releasing countries have the responsibility to provide information concerning the quality of the lot of a product to the NRA/NCL of an importing country, upon request. Rules and procedures regarding confidentiality of information should be established and the data submitted by manufacturers and other NCLs/NRAs should be kept confidential unless agreed otherwise.</p>	<p>製造国／出荷国の NRA/NCL は、輸入国の NRA/NCL の求めに応じて、ロットの品質に関する情報を提供する責任を有する。情報の機密保持に関する規則及び手順を確立し、製造業者や他の NRA/NCL から提出されたデータは、同意がある場合を除き、機密を保持することが適切である。</p>
<p>The NRA/NCL of a producing/releasing country has the responsibility to ensure the production and release of vaccines of assured quality whether they are used within the country or exported. Vaccines for local use and those for export should have the same level of quality.</p>	<p>製造国／出荷国の NRA/NCL は、そのワクチンが国内向けであるか輸出向けであるかに関わらず、品質が保証されたワクチンが製造されリリースされるような措置を確実に講じる責任を有する。国内で使用されるワクチンと輸出されるワクチンの品質は同等レベルであることが適切である。</p>

<p>4.2 Responsibility of the Manufacturer in NRA/NCL Lot Release</p>	<p>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</p>
<p>The manufacturer has a number of responsibilities in terms of NRA/NCL lot release. In this regards, the manufacturer should:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ collaborate with the responsible NRA/NCL to develop the product summary protocol template when requested (the WHO summary protocol of each product could be used as the template); ▪ submit each manufacturing and control summary protocol; ▪ if requested, submit samples in an appropriate condition, including packaging, leaflet and label; ▪ assist the responsible NRA/NCL in technical transfer of testing methods; ▪ submit the lot release certificate of the responsible NRA in the case of export products; ▪ provide product-specific reagents and working reference materials, as needed; ▪ participate in collaborative studies in establishment of a national standard; ▪ work with NRA/NCL to resolve any discrepancy in test result; ▪ take appropriate action on any issues related to error or non-compliance; ▪ take appropriate action on any rejected lots according to GMP requirements (11); ▪ provide any documents or other information regarding the quality of the vaccine, as required by the NRA/NCL. 	<p>製造業者は NRA/NCL によるロットリリースにおいて下記の責任を負う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 責任を有する NRA/NCL に要請された場合、製品のサマリープロトコール様式の作成に協力する（WHO の各製剤のサマリープロトコールは雛形として使用可能である）。 ▪ 個々の製造及び品質管理のサマリープロトコールを提出する。 ▪ 要請があった場合、適切な状態の検体を提出する。検体には、包装、添付文書、ラベルも含まれる。 ▪ 試験法の技術移転に関して、責任を有する NRA/NCL を支援する。 ▪ 製品を輸出する場合には、責任を有する NRA によるロットリリース証明書を提出する。 ▪ 必要に応じて、製品に特異的な試薬及び常用参照物質を提供する。 ▪ 国内標準品制定のための共同研究に参加する。 ▪ 試験結果のいかなる乖離があった場合にも、解決のために NRA/NCL に協力する。 ▪ 過誤や不適合に関係するいかなる問題にも、適切な対応をとる。 ▪ いかなる不適合ロットについても、GMP 要求事項に基づいた適切な対応をとる(11)。 ▪ ワクチンの品質に関するいかなる書類又はその他の情報も、NRA/NCL の求めに応じて提供する。
<p>4.3 Establishment of quality management systems for the NRA/NCL</p>	<p>4.3 NRA/NCL における品質マネジメントシステムの構築</p>
<p>A quality management system (QMS) should be in place to support lot release activities. The QMS system should include the following key elements: trained and qualified personnel, management of records and documentation, identification and retention of samples (when applicable), use of validated test procedures, written procedures, internal and external audit systems, and oversight procedures. The recommendations in the WHO Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products should be applied (1).</p>	<p>ロットリリース業務をサポートするために、品質マネジメントシステム(QMS)が存在しなければならぬ。QMS に含まれるべき鍵となる要素は、・従事者が訓練を受け適格とされていること、・記録と文書の管理がなされていること、・(該当する場合には) 検体が鑑別され保管されていること、・試験手順がバリデーションされていること、・手順書があること、・内部及び外部監査のシステムがあること、・監督の手順があること、である。当局のための生物学的製剤の品質保証に関する WHO ガイドラインにある推奨事項は、適用されるべきである。</p>

<p>5. Conducting lot release</p>	<p>5. ロットリリースの実施</p>
<p>The manufacturers' summary protocol should be reviewed by an NRA/NCL, to ensure that specifications defined in the marketing authorization dossier are met before release of a lot onto the market. Product consistency should be assessed through trend analysis on successive lots (see section 6). Where NCLs do not receive consecutive lots, or receive only a small number of the production lots, interpretation of trend may require addition information (e.g. yearly biological product report). Where appropriate, review of the summary protocol can be complemented by independent testing. In case of imported vaccines, any available lot release certificate issued by the responsible NRA/NCL, particularly the one from the producing country, should be considered in the overall assessment of a vaccine lot. If the lot release certificate is not provided together with the summary protocol, the NRA/NCL should have the authority to request it.</p>	<p>NRA/NCL は、ロットが市場にリリースされるのに先立って、製造業者のサマリープロトコルを照査して、その内容が製造販売承認書に適合していることを確認しなければならない。また連続したロットのトレンド分析によって、製品の一貫性が評価されていなければならない（セクション 6 参照）。NCL が連続したロットを受け取っていない、あるいはごく限られたロットのみを受け取っているような場合には、トレンドを解釈するために追加情報（例：生物学的製剤年次報告）が必要になることもあるだろう。また、適切な環境が整っている場合には、サマリープロトコルの審査を、当局が独自に試験を行うことにより補うことができる。輸入ワクチンの場合には、責任を有する NRA/NCL によって発行されたロットリリース証明書（特に製造国からのもの）があるのであれば、それを、そのワクチンロットの全体的評価の中で考慮に入れるべきである。もしそのようなロットリリース証明書がサマリープロトコルに添付されていなかった場合にはその提出を要求する権限を、NRA/NCL は有しているべきである。</p>
<p>A need for independent testing should be carefully considered in the establishment of the lot release procedures. Assessment of vaccine lots by an NCL can add value to the information provided in the summary protocol, if the testing is performed by experienced, competent and skilled laboratory staff supported by a QMS and appropriate laboratory facilities.</p>	<p>ロットリリース手順を決定する際には、当局による試験の必要性をよく検討するべきである。NCL による試験が、QMS にサポートされた優秀で技量の高い経験豊富なスタッフによって適切な試験設備のもとで行なわれるならば、サマリープロトコルによって提供される情報に価値が付加されることになる。</p>
<p>5.1 Protocol review</p>	<p>5.1 プロトコル審査</p>
<p>The manufacturers' summary protocols summarize information taken from the production and test records, according to GMP requirements, to ensure that the lot meets the specifications in the market authorization. In addition, summary protocols submitted to the NRA/NCL should be approved by the person designated as responsible for quality assurance or quality control of the manufacturer. In General, the format and content of the protocol is finalized and approved by the NRA/NCL during the review of the license application. The format of the protocol should be</p>	<p>製造業者のサマリープロトコルは、GMP 要求事項に従って記録された製造と試験の情報を要約したもので、当該ロットが製造販売承認書の規格を満たしていることを保証するものである。さらに、NRA/NCL に提出されるサマリープロトコルは、製造業者の品質保証又は品質管理の責任者によって承認されていなければならない。サマリープロトコルの様式と内容は、製造販売承認の審査過程で、NRA/NCL によって完成され承認されるのが一般的である。また、承認されている製造工程の変更に応じて、サマリープロトコル</p>

amended in response to changes in the approved production process and should be approved by the NRA/NCL.	の様式も変更され、NRA/NCL によって承認される必要がある。
5.1.1 Principles	5.1.1 原則
Protocol review is conducted by qualified NRA/NCL staff. As far as possible, the format of the summary protocol of a specific product should be the same in different markets. However, the format of a summary protocol can vary with respect to additional information required by the NRA of an importing country.	プロトコール審査は、適格性の確認された NRA/NCL の職員によって実施される。流通する市場が異なっている場合でも、可能な限り、一つの製品のサマリープロトコール様式は同一であるべきである。しかし、製品を輸入する国の NRA によって要求される付加情報に関しては、サマリープロトコールの様式に多様性はあり得る。
An independent review of critical data from each lot of vaccines is essential, in order to: <ul style="list-style-type: none"> ▪ assure the consistency of quality of each manufactured lot; ▪ obtain confidence in the claimed strength of active components; ▪ assess the validity and accuracy of the tests performed. 	下記の目的のために、ワクチンの各ロットの重要データを、当局が独自に照査することが必須である。 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 品質の製造ロット間での一貫性を保証する。 ▪ 表示されている有効成分の濃度について、信頼性を確保する。 ▪ 行われた試験の妥当性と精度を評価する。
This review encompasses the traceability of critical source materials, active and critical components used in the manufacture of the product, and the results from tests performed by the manufacturer at various stages of production, including tests performed on critical components, intermediates, final bulk and final product.	この照査には、製造工程における重要な原材料や活性のある重要成分についてのトレーサビリティの照査や、重要成分、中間体、最終バルク及び最終製品を含む様々な段階で製造業者が実施した試験結果の照査が含まれる。
5.1.2 Summary protocol template	5.1.2 サマリープロトコール様式
Since protocol review is an essential component of the lot release process, it is crucial that the template of the summary protocol is developed carefully on the basis of the approved marketing authorization dossier, and approved by the NRA/NCL. WHO templates are available for some vaccines, but the agreed protocol should also take into account specific requirements in the marketing authorization approved for the product. Any changes to the template due to changes in the manufacturing process or testing should be traceable. The template should be a controlled document and the manufacturer should not change it without the approval of the regulatory	サマリープロトコール審査は、ロットリリースにおいて欠くことのできない要素である。したがって、サマリープロトコールの様式が製造販売承認書に基づいて注意深く作成され、NRA/NCL によって承認されることは、きわめて重要である。いくつかのワクチンについては WHO のひな形が入手可能であるが、合意にいたるプロトコール様式については、対象となる製品の製造販売承認書に特有の要求事項も考慮に入れるべきである。製造工程や試験の変更に対応した様式の変更は、すべてトレース可能になっていなければならない。様式は管理されるべき文書であり、製造業者が規制当局の承認を得ることなく様式を変更

authorities. It is important that NRA/NCL staff responsible for reviewing these documents ensure that the latest version of the license is reflected in the summary protocol submitted by the manufacturer.	すべきではない。これらの文書の審査に責任を持つ NRA/NCL の職員は、最新の製造販売承認書の内容が製造業者から提出されたサマリープロトコールに反映されていることを確認することが重要である。																																																
Each summary protocol is product-specific, but there are a number of general items (see Table A2.1) that a summary protocol should cover.	サマリープロトコールはそれぞれの製品について個別のものではあるが、記載されるべき多数の一般的項目がある（表 A2.1 参照）。																																																
Table A2.1 Information to be included in the summary protocol for review	表.																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Items</th> <th>Essential information to cover</th> <th>Critical parameters to review</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Identity of manufacturer</td> <td>Name of the manufacturer</td> <td>Traceability and identity</td> </tr> <tr> <td>Licence number</td> <td>Unique license number</td> <td>Traceability and identity</td> </tr> <tr> <td>Site(s) of manufacturing</td> <td>Site of manufacturing for each bulk, final bulk and final product</td> <td>Traceability and identity</td> </tr> <tr> <td>Name and lot number</td> <td>Name and lot numbers of the final products, bulk, final bulk and the diluents if applicable.</td> <td>Unique, systematic, traceability and identity</td> </tr> <tr> <td>Lot size</td> <td>Volume, number of doses and type of container</td> <td>Listed information should fit within allowed parameters</td> </tr> <tr> <td>Expiry dates</td> <td>For each starting material (if applicable), intermediates, final bulk and final product.</td> <td>Expiry date of each component fits the shelf life of the final product</td> </tr> <tr> <td>Dates of manufacturing</td> <td>For each critical starting material(e.g. seed lots, cell banks, starting materials of animal origin etc.), intermediate, final bulk and final</td> <td>Compared against noted expiry dates etc; to calculate and confirm values</td> </tr> </tbody> </table>	Items	Essential information to cover	Critical parameters to review	Identity of manufacturer	Name of the manufacturer	Traceability and identity	Licence number	Unique license number	Traceability and identity	Site(s) of manufacturing	Site of manufacturing for each bulk, final bulk and final product	Traceability and identity	Name and lot number	Name and lot numbers of the final products, bulk, final bulk and the diluents if applicable.	Unique, systematic, traceability and identity	Lot size	Volume, number of doses and type of container	Listed information should fit within allowed parameters	Expiry dates	For each starting material (if applicable), intermediates, final bulk and final product.	Expiry date of each component fits the shelf life of the final product	Dates of manufacturing	For each critical starting material(e.g. seed lots, cell banks, starting materials of animal origin etc.), intermediate, final bulk and final	Compared against noted expiry dates etc; to calculate and confirm values	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>記載されるべき必須の情報</th> <th>照査すべき重要パラメータ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>製造業者の特定</td> <td>製造業者の名称</td> <td>トレーサビリティ、特定可能性</td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td>固有の承認番号</td> <td>トレーサビリティ、特定可能性</td> </tr> <tr> <td>製造場所</td> <td>各原液、最終バルク及び最終製品が製造された場所</td> <td>トレーサビリティ、特定可能性</td> </tr> <tr> <td>名称とロット番号</td> <td>最終製品、原液、最終バルク及び該当する場合は溶剤の名称とロット番号</td> <td>ロットごとに独自の番号であるかどうか、系統的であるか、トレーサビリティ、特定可能性</td> </tr> <tr> <td>ロットサイズ</td> <td>量、用量数、容器の種類</td> <td>許容されるパラメータ内におさまること</td> </tr> <tr> <td>有効期限</td> <td>それぞれの中間体、最終バルク、最終製品およびもし可能であれば出発物質の有効期限</td> <td>すべての要素の有効期限が最終製品の有効期限と矛盾しないこと</td> </tr> <tr> <td>製造年月日</td> <td>重要な原材料（例えば、シードロット、</td> <td>記載された有効期限等との</td> </tr> </tbody> </table>	項目	記載されるべき必須の情報	照査すべき重要パラメータ	製造業者の特定	製造業者の名称	トレーサビリティ、特定可能性	承認番号	固有の承認番号	トレーサビリティ、特定可能性	製造場所	各原液、最終バルク及び最終製品が製造された場所	トレーサビリティ、特定可能性	名称とロット番号	最終製品、原液、最終バルク及び該当する場合は溶剤の名称とロット番号	ロットごとに独自の番号であるかどうか、系統的であるか、トレーサビリティ、特定可能性	ロットサイズ	量、用量数、容器の種類	許容されるパラメータ内におさまること	有効期限	それぞれの中間体、最終バルク、最終製品およびもし可能であれば出発物質の有効期限	すべての要素の有効期限が最終製品の有効期限と矛盾しないこと	製造年月日	重要な原材料（例えば、シードロット、	記載された有効期限等との
Items	Essential information to cover	Critical parameters to review																																															
Identity of manufacturer	Name of the manufacturer	Traceability and identity																																															
Licence number	Unique license number	Traceability and identity																																															
Site(s) of manufacturing	Site of manufacturing for each bulk, final bulk and final product	Traceability and identity																																															
Name and lot number	Name and lot numbers of the final products, bulk, final bulk and the diluents if applicable.	Unique, systematic, traceability and identity																																															
Lot size	Volume, number of doses and type of container	Listed information should fit within allowed parameters																																															
Expiry dates	For each starting material (if applicable), intermediates, final bulk and final product.	Expiry date of each component fits the shelf life of the final product																																															
Dates of manufacturing	For each critical starting material(e.g. seed lots, cell banks, starting materials of animal origin etc.), intermediate, final bulk and final	Compared against noted expiry dates etc; to calculate and confirm values																																															
項目	記載されるべき必須の情報	照査すべき重要パラメータ																																															
製造業者の特定	製造業者の名称	トレーサビリティ、特定可能性																																															
承認番号	固有の承認番号	トレーサビリティ、特定可能性																																															
製造場所	各原液、最終バルク及び最終製品が製造された場所	トレーサビリティ、特定可能性																																															
名称とロット番号	最終製品、原液、最終バルク及び該当する場合は溶剤の名称とロット番号	ロットごとに独自の番号であるかどうか、系統的であるか、トレーサビリティ、特定可能性																																															
ロットサイズ	量、用量数、容器の種類	許容されるパラメータ内におさまること																																															
有効期限	それぞれの中間体、最終バルク、最終製品およびもし可能であれば出発物質の有効期限	すべての要素の有効期限が最終製品の有効期限と矛盾しないこと																																															
製造年月日	重要な原材料（例えば、シードロット、	記載された有効期限等との																																															

	product			セルバンク、生物由来原料等)、中間体、最終バルク及び最終製品、それぞれの製造年月日	比較; 計算して確認する
Flowchart	Flowchart for the traceability of the manufacturing process for major components including lot numbers	Identity and logic flow for starting materials, intermediates, final bulk and final product confirmed	フローチャート	主な成分の製造工程におけるトレーサビリティを示すフローチャート (各成分の製造番号を含む)	出発物質、中間体、最終バルク、小分製品のロット体系と識別を確認する
Strains and cell substrates	Name, seed lot number, passage number	Strain of production seed and type of cell substrate, lot/bank number, passage number of master and/or working lot/bank are the same as the one approved by NRA on the marketing authorization and/or recommended by WHO (e.g. OPV)(6);	製造用株・細胞基材	名称、シードロット番号、継代数	製造用株の系統及び細胞基材の種類、シードロット/セルバンク番号及びマスター及び/又はワーキングシードロット/セルバンクの継代数が、製造販売承認書によるNRAの承認事項 (及び/又はWHOの推奨事項) と一致していること (例、OPV) (6)
Manufacturing process	Each production processes (such as cultivation, purification, inactivation), the methods of quality-control tests as well as their release specifications and the results obtained; the lot number of intermediates and their size/volume, storage conditions.	Confirm they are the same as the approved ones; yields of critical production processes are within the acceptable range	製造工程	製造工程 (培養、精製、不活化等) の情報、品質管理試験の方法とその判定基準及び得られた結果 中間体の製造番号とそのサイズ/量、保存条件	承認事項に適合していることを確認する; 重要工程における収量が許容範囲内にあること
Formulation	Amount of active components in the final formulations, with the lot numbers and volumes of bulk concentrates; storage conditions.	Verify calculated and actual values based on information provided	製剤処方	最終処方における有効成分の量 (使用された濃縮バルクの製造番号と量の記載を含む)	提供された情報に基づき、計算値と実現値を照合する

Quality control tests	Actual results of tests on critical starting materials, intermediates, final bulk and final product and the specification; include the individual tests and the mean value; provide the starting date of test, method, and a list of reference preparations, standards, critical reagents and their qualification status, plus the performance of relevant reference preparations, standards and internal controls, such as results of assay validity criteria (e.g. slope, intercept, linearity, 50% end points, results of internal controls, challenge doses); provide statistical results, such as mean, geometric mean, standard deviation, 95% confidence intervals, etc, if applicable; include results of failed tests or note invalid tests if a test has been repeated	Demonstrate that the identity, purity, safety, potency (strength) and thermostability of the product are in compliance with the approved specifications; monitor the performance of reference material/test	品質管理試験	<p>保存条件</p> <p>重要な出発物質、中間体、最終バルク、最終製品に対する試験結果と判定基準（個々の試験成績とその平均値を含む）</p> <p>試験開始日、方法、使用した参照品類・標準品・重要試薬の一覧及びその適格性、並びに試験成立条件の評価結果（例えば、傾き、切片、直線性、50% エンドポイント、内部標準の結果、攻撃量）等、当該参照品類・標準品・内部標準の性能に関する情報</p> <p>平均、幾何平均、標準偏差、95%信頼区間などの統計的な結果（該当する場合）</p> <p>再試験を実施した場合、不適合であった試験の結果又は試験不成立であった旨の記述</p>	<p>製品の同定／確認、純度、安全性、力価、熱安定性等が、承認規格に適合していることを証拠に基づいて確認する</p> <p>参照物質／試験の性能を監視する</p>
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		
Use of checklists in the review of protocols is highly recommended to ensure a complete and thorough review. A checklist should be developed for each section of the protocol, to ensure a complete review of the information. Checklists are usually developed according to the critical parameters in the production and control processes - such as strain and acceptable passage level of seed, acceptable passage level of cell substrate, purification method, methods and release			プロトコール審査においては、審査を完全かつ徹底的に行うため、チェックリストを使用することが強く推奨される。記載情報の審査を完全なものにするために、プロトコールの各項目に対するチェックリストを作成すべきである。通常、チェックリストは、製造及び品質管理における重要パラメータ（製造用株、シード及び細胞基材の許容継代数、精製方法、品質管理試験の方法と判定基準、中間体の有効期限等）について作成する。チェック		

<p>specifications of quality-control tests, and shelf life of intermediates. Checklists are specific to a registered product and/or a test, in accordance with both the marketing authorization dossier and WHO recommendations, and may be a copy of the protocol template with the specific required manufacturing information included for reference (e.g. name of the cell line, origin, testing methods and specifications for starting materials, intermediates, final bulk and final product).</p>	<p>リストは、製造販売承認書及び WHO 勧告の両方に従い、承認された製品及び／又は試験ごとに作成されるものである。審査の際に参照するために必要な製造に係る製品特異的な情報（例えば、細胞株の名称、出発物質、中間体、最終バルク、最終製品の由来、試験方法及び規格等）を付加したプロトコル様式のコピーがチェックリストとなり得るかもしれない。</p>
<p>5.1.4 Protocol review process</p>	<p>5.1.4 プロトコル審査のプロセス</p>
<p>The value of the protocol review process depends on the quality of the information provided by the manufacturer in the summary protocols. Reviewing summary protocols requires a good understanding of the product and of laboratory control methods. A summary protocol for a product can be reviewed by one person, or by a team of experts, depending on the complexity of the product and the structure of the NRA/NCL. Validated software, with adequate access controls and traceability for trending and tracking of the data submitted, may be useful for performing a meaningful review of protocols.</p>	<p>プロトコル審査の有用性は、製造業者から提供されるサマリープロコル中の情報の質に依存する。サマリープロトコルの審査を行うためには、製品と品質管理試験に対する十分な理解が必要である。1つの製品に対するサマリープロトコルは、当該製品の複雑さや NRA/NCL の組織体制によって、1名で審査される場合もあるし専門家チームにより審査される場合もありうる。トレンド分析や提出されたデータの追跡を行うため、適切なアクセスコントロールとトレーサビリティを有し、適格性が確認されたソフトウェアは、意義深いプロトコル審査を実施するために有用かもしれない。</p>
<p>The lot release process starts with receipt of manufacturers' protocol and test samples, if required, and/or examples of the final label. After initial verification of the label information for the test sample and on the protocol, the protocols are logged into a database or otherwise recorded. At receipt, the first step in protocol review should be to confirm that the manufacturer has used the approved template for the given vaccine. Then the protocols are routed to individuals within the NRAs/NCLs who have already been identified on the basis of their expertise. This should be traceable according to QA management procedures.</p>	<p>ロットリリースのプロセスは、製造業者の作成したプロトコルの受理に加えて、必要であれば試験品及び／又は最終製品のラベル見本の受領により開始される。試験品やプロトコルのラベル情報を最初に確認した後、プロトコルはデータベースに登録あるいは他の方法により記録される。受領の際、プロトコル審査の最初のステップとして、当該ワクチン用に承認された様式を製造業者が使用していることを確認する必要がある。その後、プロトコルは、専門性に応じてあらかじめ決められた NRA/NCL の担当者間で回覧される。この過程は、品質保証の管理手順に従って追跡可能であることが適切である。</p>
<p>If databases are used to capture information for a particular test or section of the protocol, these should already be in place before starting the review process. Databases on lot size, results of tests, performance of reference standards and controls, and so on are useful for tracking and trending of information. The results of tests and performance characteristics of reference standards and</p>	<p>特定の試験あるいはプロトコルの項目に関する情報を取り込むためにデータベースを使用する場合は、そのデータベースは、審査を開始する前にセットアップされている必要がある。ロットサイズ、試験結果、標準品やコントロールの性能等に関するデータベースは、情報の追跡やトレンド分析に有用である。試験の結果、標準品やコントロールの性能特性、</p>

<p>controls and specification limits, including appropriate confidence intervals of typical results for a period of time, should be shown. In all cases, databases should be secured to avoid unauthorized addition, revision or deletion of information, and a back-up system should be provided. A separate procedure should be developed for tracking and trending of manufacturers' results and the parameters to be tracked and trended, frequency of periodic reviews, actions to be taken in case of out-of-normal trends, etc.</p>	<p>判定基準（しばらくの間は、代表的な結果における適切な信頼区間を含む）が示される必要がある。どのような場合であっても、データベースは、不正な情報の追加、変更あるいは削除を防ぐためのセキュリティ管理が必要であり、またバックアップシステムも必要とされる。製造業者の結果の追跡とトレンド分析の方法及び対象とするパラメータの種類、定期的な評価の頻度、通常のトレンドからの逸脱が起こった際の対応等について、個別の手順を作成する必要がある。</p>
<p>In general, a particular lot of the product is satisfactory if the protocol review shows that all of the elements described in Table A2.1 have been compared against the characteristics approved in the marketing authorization and have been found to be compliant.</p>	<p>一般的には、プロトコール審査により、表 A2.1 に記載したすべての項目について製造販売承認の承認事項と比較し、準拠していることが確認できれば、そのロットは適合である。</p>
<p>In some countries, for freeze-dried vaccines, the protocol or certificate of analysis of the particular lot of diluent is reviewed. However, this is not done in other countries, since diluents are not considered on their own to be biologicals.</p>	<p>凍結乾燥ワクチンに対し、特定ロットの溶剤に対してプロトコールあるいは分析証明書を審査する国と、溶剤自体は生物学的製剤とは考えられないため、審査しない国がある。</p>
<p>5.1.5 Handling discrepancies and OOS results in summary protocols</p>	<p>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</p>
<p>Any discrepancies, errors or OOS found in the summary protocol submitted should be documented and verified before they are communicated to the manufacturer. A procedure to communicate these issues should be developed by the NRA/NCL. This may include formal notification by memo or letter, an email or minutes of telephone discussions. Manufacturers' responses should be reviewed and documented in making the decision on the lot. This can include submission by manufacturer of the corrected page/version of the summary protocol, which then should be traced by the NRA/NCL. Depending upon the nature and severity of the discrepancies or errors, the manufacturer may be asked to perform an investigation to determine the root cause of the issues, including steps for the corrective and preventive actions to avoid similar problems in the future. For imported lots, communication with the NRA of the producing/releasing country</p>	<p>提出されたサマリープロトコールで見つかった矛盾、誤りあるいは規格外（OOS）は、製造業者に連絡する前に文書として記録し、確認する必要がある。このような事案について照会する際の手順が、NRA/NCL によって作成される必要がある。照会の手順には、正式な文書等による通知、Eメールあるいは電話での議論を含むかもしれない。当該ロットについて決定を下すにあたっては、製造業者からの回答を吟味し文書化する必要がある。このことには、製造業者からサマリープロトコールの訂正されたページあるいは訂正された版が提出され、NRA/NCL において確認するケースが含まれる。矛盾あるいは誤りの本質と重大性に応じて、製造業者は、矛盾の根本的な原因を究明するための調査を実施し、同様の問題の再発を防ぐための是正処置や予防処置を講ずることが求められるかもしれない。輸入ロットについては、製造国／出荷国の NRA と情報交換することが必要かもしれない。</p>

<p>may be required. For producing/releasing countries, communication with the country inspectorate may be required. Such information exchange can help to judge the corrective and preventive actions introduced by the manufacturer.</p>	<p>い。製造国／出荷国の場合は、その国の査察当局と連絡を取り合う必要が在るかもしれない。このような情報交換は、製造業者が実施した是正処置や予防処置の是非を判断する助けになり得る。</p>
<p>5.2 Independent testing</p>	<p>5.2 当局による試験</p>
<p>Independent testing enables the NCL to monitor key product parameters and consistency of production on the basis of its own data. The development of NCL technical expertise also enables other issues regarding quality control of products to be independently assessed when they arise.</p>	<p>独自に試験を実施することにより、NCL は、製品の重要パラメータや製造の一貫性を、自らのデータに基づいてモニターすることが可能になる。NCL における技術的専門性の形成は、製品の品質管理に係る問題等が起こったときに、その問題等について NCL が独立にアセスメントすることを可能にする。</p>
<p>If quality testing is performed by a laboratory other than the NCL, the laboratory should be contracted, information exchange should be handled in a confidential manner, and there should be a system to ensure that there is no conflict of interest. The qualification of the laboratory should be assessed, and the performance of the laboratory testing should be evaluated by the NRA/NCL according to WHO recommendations (2). The final decision on the test results lies with the responsible NRA/NCL.</p>	<p>NCL 以外の試験所で品質試験を行う場合には、当該試験所とは契約を結び、情報交換は機密性を確保して取扱い、利益相反がないことを保証するためのシステムが必要である。試験所の適格性、試験技能は、WHO 勧告 (2) に従って、NRA/NCL により評価される必要である。試験結果に基づき最終的な判定を行うのは、責任を有する NRA/NCL の役目である。</p>
<p>5.2.1 Purpose of independent testing</p>	<p>5.2.1 当局による試験を実施する目的</p>
<p>A lot release testing programme allows NCLs to verify the test results of manufacturers. When testing is performed in a systematic way by a qualified NCL, it can help to monitor the continuing suitability of the methods and reference materials and allow detection of possible drifts in these parameters that are unaccounted-for. This can serve as feedback to the marketing authorization, in case a need is identified to revise the specification in the marketing authorization dossier, and the expertise can be used to aid GMP inspectors in a coordinated approach. Testing by NCLs also maintains independent expertise in the test methods. This is important for the overall competence of an NCL in effectively monitoring the product.</p>	<p>ロットリリース試験の実施により、NCL が製造業者の試験結果を確認することが可能になる。試験が、認定された NCL により体系的に実施されるのであれば、試験法や参照物質の適切性が維持されていることを監視することや、これらのパラメータの原因不明な変動の疑いを検出可能にするの助けになる。こうしたことは、製造販売承認書の規格を変更する必要性を見出した場合には、承認事項にフィードバックする助けになり得るし、NCL の専門性は、GMP 査察部門と協力することにより、GMP 査察官を補佐することに生かし得る。NCL が試験を実施することによって、NCL 独自の試験方法に係る専門性も維持される。これは、製品を効果的に監視するという NCL の総合的な適格性において重要である。</p>
<p>5.2.2 Prerequisites for setting up independent testing for lot release</p>	<p>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</p>

<p>A defined strategy for testing needs to be established as part of the overall policy on lot release. Knowledge of the marketing authorization dossier is essential for identifying and assessing the critical parameters for testing. Ideally, the NCL staff should be involved in the marketing authorization evaluation process (at least so far as concerns information on pharmaceutical quality).</p>	<p>試験実施に係る明確な方針は、ロットリリースポリシー全体の一部として確立される必要がある。製造販売承認書を熟知することは、試験を行う上で重要なパラメータを見極め、評価するために必須である。理想的には、NCL 職員は、製造販売承認の審査の過程（少なくとも品質に係る関連情報までについて）に関与することが適切である。</p>
<p>A good QMS is essential when setting up a testing policy. The QMS should include a quality assurance system that is appropriate for testing laboratories, that is based on internationally recognized quality standards, and that undergoes regular internal and external review (see WHO Guidelines (1)).</p>	<p>試験実施ポリシーをセットアップするためには、適切な QMS が必須である。QMS には、国際的に認知された品質標準に基づく試験所のための品質保証システムが必要であり、定期的に内部評価や外部評価が行われている必要がある（WHO ガイドライン (1) 参照）。</p>
<p>This would include aspects of technical staff training, maintenance of equipment, standard operating procedures (SOPs) for techniques, daily running of the system, and dealing with OOS results. The NCL should have sufficient skilled, trained and qualified personnel with the appropriate technical and scientific expertise, and appropriate equipment and infrastructure should be available.</p>	<p>QMS には、技術職員のトレーニング、設備機器の維持管理、技術的な事項に関する標準作業手順書 (SOP)、システムの日常的な運用、そして規格外 (OOS) の結果の取扱いなどに関する事項が含まれる。NCL は、適切な技術的及び科学的専門性を有し、技能があり、訓練されて資格認定を受けた十分な数の職員を有し、適切な設備機器/施設を利用できる必要がある。</p>
<p>Relevant test methods should be validated following quality assurance standards (including equipment qualification) if independent testing has to be performed. It is also necessary to establish documented and approved procedures and guidelines, both for internal use and for transparency with regard to partners, including other NCLs and the manufacturer of the product.</p>	<p>当局による試験を実施する必要がある場合には、当該試験法に対して（機器の適格性を含め）QA 標準に従ったバリデーションが必要である。また、内部的な使用及び他国の NCL や当該製品の製造業者を含め関係者に対する透明性を確保するため、文書化し承認を受けた手順やガイドラインを制定する必要がある。</p>
<p>While not necessarily a prerequisite, good communication with the manufacturer of the product is an important element in developing an effective system. NCLs should discuss with the manufacturer the transfer of assays, if required. This should begin as early as possible in the marketing authorization process, to allow for transfer and qualification/validation of the methodology prior to application to the first lot for lot release testing. Since specifications for some biological assays (e.g. potency, purity) are dependent on the analytical technique used,</p>	<p>前提条件として必須ではないが、製造業者との良好なコミュニケーションは効果的なシステムを築くために重要な要素である。NCL は、必要に応じて試験法の移転について製造業者と協議する必要がある。このプロセスは、最初のロットリリース試験の申請前に試験法の移転と適格性評価/バリデーションが可能となるように、製造販売承認の審査のできるだけ早い段階で開始する必要がある。ある種の生物学的試験法（例えば、力価、純度等）に対する規格は、使用する分析法に依存するため、NCL と製造業者間の試験結果の比較は、</p>