

原文	和訳
<b>REAL TIME RELEASE TESTING AND PARAMETRIC RELEASE</b>	リアルタイムリリース試験及びパラメトリックリリース
<b>1. PRINCIPLE</b>	<b>1. 原則</b>
<p>1.1 Medicinal products must comply with their approved specifications and subject to compliance with GMP, can normally be released to market by performing a complete set of tests on active substances and/or finished products as defined in the relevant marketing authorisation or clinical trial authorisation. In specific circumstances, where authorised, based on product knowledge and process understanding, information collected during the manufacturing process can be used instead of end-product testing for batch release. Any separate activities required for this form of batch release should be integrated into the Pharmaceutical Quality System (PQS).</p>	<p>1.1 医薬品は、GMPに準拠するとともに、その承認規格に適合しなければならず、通常、該当する販売承認又は治験承認に定められているとおりに原薬及び／又は最終製品に係る試験の全項目を実施することで市場に出荷することができる。特定の状況（認可されている場合）では、製品知識及び工程理解に基づき、製造過程で収集された情報を用いてバッチ出荷可否判定に係る製品試験<sup>* 訳注</sup>に代えることができる。こうした形態のバッチ出荷可否判定に求められる個々の作業は、医薬品品質システム（PQS）に統合されていること。</p> <p>（* 訳注：その製造所での製造工程を全て経た製品から検体を採取して行う試験を指す。以下同じ）</p>
<b>2. SCOPE</b>	<b>2. 適用範囲</b>
<p>2.1 This document is intended to outline the requirements for application of Real Time Release Testing (RTRT) and parametric release, where the control of critical parameters and relevant material attributes are authorised as an alternative to routine end-product testing of active substances and/or finished products. A specific aim of this guideline is to incorporate the application of RTRT to any stage in the manufacturing process and to any type of finished products or active substances, including their intermediates.</p>	<p>2.1 本文書は、リアルタイムリリース試験（RTRT）及びパラメトリックリリースの適用に係る要求事項を概説するものであり、重要パラメータ及び関連する物質特性を管理することが原薬及び／又は最終製品の規格試験を実施する代替として認可されている場合に適用される。本ガイドラインのねらいは特に、製造工程中の各段階及び各種の最終製品又は原薬（それらの中間製品を含む）にRTRTの適用を組み込もうとする場合である。</p>
<b>3. REAL TIME RELEASE TESTING (RTRT)</b>	<b>3. リアルタイムリリース試験（RTRT）</b>
<p>3.1 Under RTRT, a combination of in-process monitoring and controls may provide, when authorised, a substitute for end-product testing as part of the batch release decision. Interaction with all relevant regulatory authorities prior and during the assessment process preceding regulatory approval is required. The level of interaction will depend on the level of complexity of the RTRT control procedure applied on site.</p>	<p>3.1 RTRTにおいて、（認可されている場合）工程内のモニタリング及び管理を組み合わせることで、バッチ出荷可否判定の一部として製品試験に代替し得る。認可に進める評価プロセスの間及びその前に、関連する全ての規制当局と意見交換が求められる。当該意見交換のレベルは、実際に適用されるRTRT管理手順の複雑さの程度による。</p>

<p>3.2 When designing the RTRT strategy, the following minimum criteria are expected to be established and met:</p>	<p>3.2 RTRTのストラテジー*<sup>訳注</sup>を策定する際は、最低限の判定基準として以下を定めて適合することが期待される：  (*<sup>訳注</sup>：企業において特定の事業運営を組織的かつ計画的に行うこと指す。以下同じ)</p>
<p>(i) Real time measurement and control of relevant in-process material attributes and process parameters should be accurate predictors of the corresponding finished product attributes.</p>	<p>(i) 関連する工程内の物質特性及び工程パラメータのリアルタイムな測定及び管理が、対応する最終製品の特性の正確な予測因子になっていること。</p>
<p>(ii) The valid combination of relevant assessed material attributes and process controls to replace finished product attributes should be established with scientific evidence based on material, product and process knowledge.</p>	<p>(ii) 最終製品特性に代わるよう評価された適切な物質特性及び工程管理の妥当な組み合わせを、原材料、製品及び工程の知識に基づいた科学的根拠をもって確立すること。</p>
<p>(iii) The combined process measurements (process parameters and material attributes) and any other test data generated during the manufacturing process should provide a robust foundation for RTRT and the batch release decision.</p>	<p>(iii) 工程管理値（工程パラメータ及び物質特性）及び製造工程中で生じた他の試験データの組み合わせが、RTRT及びバッチ出荷可否判定に係る頑健な根拠を与えること。</p>
<p>3.3 A RTRT strategy should be integrated and controlled through the PQS. This should include or reference information at least of the following:</p>	<p>3.3 RTRTのストラテジーは、PQSに組み入れて管理すること。少なくとも以下の情報を含む又は参照先を示すこと。</p>
<p>- quality risk management, including a full process related risk assessment, in accordance with the principles described in the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part I Chapter 1 and Part II Chapter 2,</p>	<p>- 品質リスクマネジメント（PIC/S GMPガイドラインのパートI第1章及びパートII第2章に記述されている原則に従って、工程関連の全体リスク評価を含む）</p>
<p>- change control program,</p>	<p>- 変更管理プログラム</p>
<p>- control strategy,</p>	<p>- 管理ストラテジー</p>
<p>- specific personnel training program,</p>	<p>- 特定の人員への教育訓練プログラム</p>
<p>- qualification and validation policy,</p>	<p>- 適格性評価及びバリデーション方針</p>
<p>- deviation/CAPA system,</p>	<p>- 逸脱/CAPAシステム</p>
<p>- contingency procedure in case of a process sensor/equipment failure,</p>	<p>- 工程内センサー/設備の不具合発生時における緊急対応手順</p>
<p>- periodic review/assessment program to measure the effectiveness of the RTRT plan for continued assurance of product quality.</p>	<p>- 製品品質の継続的な保証に係るRTRT計画の有効性を測定するための、定期的な照査/評価プログラム</p>
<p>3.4 In accordance with the principles described in the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part I Chapter 1, Part II Chapter 13 and Annex 15, the change</p>	<p>3.4 PIC/S GMPガイドラインのパートI第1章、パートII第13章*<sup>訳注</sup>及びアネックス15に記述されている原則に従って、変更管理プログラムは、リアルタイムリリース試験対応の重要部</p>

<p>control program is an important part of the real time release testing approach. Any change that could potentially impact product manufacturing and testing, or the validated status of facilities, systems, equipment, analytical methods or processes, should be assessed for risk to product quality and impact on reproducibility of the manufacturing process. Any change should be justified by the sound application of quality risk management principles, and fully documented. After change implementation, an evaluation should be undertaken to demonstrate that there are no unintended or deleterious impact on product quality.</p>	<p>分である。製品の製造及び試験、又は施設、システム、設備、分析方法若しくは工程がバリデートされた状態にインパクトを与えるおそれのある変更があれば、製品品質へのリスク及び製造工程の再現性へのインパクトを評価すること。品質リスクマネジメントの原則をしっかりと適用することによって変更の妥当性を示し、全て文書化すること。変更を適用した後、評価を行って、製品品質に意図しない又は有害なインパクトがない旨を示すこと。</p> <p>(* 訳注：平成13年11月2日付け医薬発第1200号医薬局長の別添「原薬GMPのガイドライン」の「13. 変更管理」参照)</p>
<p>3.5 A control strategy should be designed not only to monitor the process, but also to maintain a state of control and ensure that a product of the required quality will be consistently produced. The control strategy should describe and justify the selected in-process controls, material attributes and process parameters which require to be routinely monitored and should be based on product, formulation and process understanding. The control strategy is dynamic and may change throughout the lifecycle of the product requiring the use of a quality risk management approach and of knowledge management. The control strategy should also describe the sampling plan and acceptance/rejection criteria.</p>	<p>3.5 管理ストラテジーを策定して、当該工程をモニターするのみならず、管理できた状態を維持するとともに、求められる品質の製品が恒常的に生産される旨を確保すること。管理ストラテジーでは、日常的にモニターすることを要する工程内管理、原材料の特性及び工程パラメータを選定して記述し、妥当性を示すこと、また、製品、処方及び工程の理解に基づくこと。管理ストラテジーは動的であり、当該製品のライフサイクル全体にわたって変化し得ることから、品質リスクマネジメント対応及び知識管理を用いることが要求される。管理ストラテジーでは、検体採取の計画及び許容可否の判定基準も記述すること。</p>
<p>3.6 Personnel should be given specific training on RTRT technologies, principles and procedures. Key personnel should demonstrate adequate experience, product and process knowledge and understanding. Successful implementation of RTRT requires input from a cross-functional/multi-disciplinary team with relevant experience on specific topics, such as engineering, analytics, chemometric modeling or statistics.</p>	<p>3.6 人員は、RTRTの技術、原理及び手順に関して特別な教育訓練を受けること。主要責任者は、経験、製品及び工程の知識及び理解が十分であると実証すること。RTRTを上手く実施するには、工学、分析、計量化学モデル又は統計等、特定のテーマに関して適切な経験を有する機能混成の／集学的チーム*<sup>訳注</sup>からインプットを必要とする。</p> <p>(* 訳注：複数の分野の専門家からなるチーム)</p>
<p>3.7 Important parts of the RTRT strategy are validation and qualification policy, with particular reference to advanced analytical methods. Particular attention</p>	<p>3.7 RTRTのストラテジーの重要部分は、バリデーション及び適格性評価の方針であり、先進的な分析手法を特に参照すること。インライン及びオンラインの</p>

<p>should be focused on the qualification, validation and management of in-line and on-line analytical methods, where the sampling probe is placed within the manufacturing equipment.</p>	<p>分析手法（検体採取プローブを製造設備内に置くもの）の適格性評価、バリデーション及び管理に焦点を当てて特別な注意を払うこと。</p>
<p>3.8 Any deviation or process failure should be thoroughly investigated and any adverse trending indicating a change in the state of control should be followed up appropriately.</p>	<p>3.8 逸脱又は工程不具合があれば徹底的に原因調査し、管理できた状態に変化を示す好ましくない傾向があれば適切にフォローアップすること。</p>
<p>3.9 Continuous learning through data collection and analysis over the life cycle of a product is important and should be part of the PQS. With advances in technology, certain data trends, intrinsic to a currently acceptable process, may be observed. Manufacturers should scientifically evaluate the data, in consultation if appropriate, with the regulatory authorities, to determine how or if such trends indicate opportunities to improve quality and/or consistency.</p>	<p>3.9 製品のライフサイクルにわたってデータを収集及び分析することを通じた継続的な習得が重要であり、PQSの一部になっていること。技術の進展に伴って、（今のところ許容し得る工程に内在する）特定のデータ傾向が観察される場合がある。製造業者は、（適宜、規制当局と協議して）当該データを化学的に評価し、斯かる傾向が品質及び／又は一貫性を改善する機会である旨を何らかし示しているか確定させること。</p>
<p>3.10 When RTRT has been approved, this approach should be routinely used for batch release. In the event that the results from RTRT fail or are trending toward failure, a RTRT approach may not be substituted by end-product testing. Any failure should be thoroughly investigated and considered in the batch release decision depending on the results of these investigations, and must comply with the content of the marketing authorisation and GMP requirements. Trends should be followed up appropriately.</p>	<p>3.10 RTRTが承認されているときは、バッチ出荷可否判定に常用すること。RTRTの結果が不合格となった又は不合格となる傾向を示している事案に際して、RTRT対応に代えて製品試験を行うことはできない。不合格は徹底的に原因調査し、それら原因調査の結果によりバッチ出荷可否判定において検討すること。なお、販売承認の内容及びGMP要件に適合していなければならない。傾向を適切にフォローアップすること。</p>
<p>3.11 Attributes (e.g. uniformity of content) that are indirectly controlled by approved RTRT should still appear in the Certificate of Analysis for batches. The approved method for testing the end-product should be mentioned and the results given as "Complies if tested" with a footnote: "Controlled by approved Real Time Release Testing".</p>	<p>3.11 承認されたRTRTにより間接的に管理される特性（例えば、含量均一性）を、バッチの試験成績証明書に掲載しておくこと。製品試験について承認された方法を示すとともに、その結果には「承認されたリアルタイムリリース試験により管理した」旨の脚注とともに「試験すれば適合する」と記すこと。</p>
<p><b>4. PARAMETRIC RELEASE AND STERILISATION</b></p>	<p><b>4. パラメトリックリリース及び滅菌工程</b></p>
<p>4.1 This section provides guidance on parametric release which is defined as the release of a batch of terminally sterilised product based on a review of</p>	<p>4.1 本項では、無菌性に係る製品試験を要求する代わりに、重要工程管理パラメータの照査に基づく最終滅菌法による製品のバッチ出荷可否判定として定義さ</p>

<p>critical process control parameters rather than requiring an end-product testing for sterility.</p>	<p>れるパラメトリックリリースに関してガイダンスを規定する。</p>
<p>4.2 An end-product test for sterility is limited in its ability to detect contamination as it utilises only a small number of samples in relation to the overall batch size, and secondly, culture media may only stimulate growth of some, but not all, microorganisms. Therefore, an end-product testing for sterility only provides an opportunity to detect major failures in the sterility assurance system (i.e. a failure that results in contamination of a large number of product units and/or that result in contamination by the specific microorganisms whose growth is supported by the prescribed media). In contrast, data derived from in-process controls (e.g. pre-sterilisation product bioburden or environmental monitoring) and by monitoring relevant sterilisation parameters can provide more accurate and relevant information to support sterility assurance of the product.</p>	<p>4.2 バッチサイズ全体に比べて少数の検体しか用いられず、そして第二に、試験培地が一部の微生物（全てでない）の増殖しか促進しないので、無菌性に係る製品試験は、汚染を検出する能力において限定的である。したがって、無菌性に係る製品試験は、無菌性保証システムにおける目立った不具合（例えば、多数の製品単位の汚染に至る不具合及び／又は所定の試験培地により増殖が促進される特定の微生物による汚染に至る不具合）を検出する機会しか与えない。それに対して、工程内管理（例えば、滅菌前製品のバイオバーデン又は環境モニタリング）から又は適切な滅菌パラメータをモニターすることで得られるデータは、一層正確かつ適切な情報をもたらし、当該製品の無菌性を保証することができる。</p>
<p>4.3 Parametric release can only be applied to products sterilised in their final container using either moist heat, dry heat or ionising radiation (dosimetric release).</p>	<p>4.3 パラメトリックリリース（放射線滅菌ではドジメトリックリリース）は、最終容器 * 訳注に収められた状態で、湿熱、乾熱又は電離放射線のいずれかを用いて滅菌処理する製品にのみ適用し得る。 （* 訳注：その製造所から出荷される際の一次容器を指す）</p>
<p>4.4 To utilise this approach, the manufacturer should have a history of acceptable GMP compliance and a robust sterility assurance program in place to demonstrate consistent process control and process understanding.</p>	<p>4.4 こうした対応を利用するには、製造業者は、容認され得るGMP適合の履歴及び頑強な無菌性保証プログラムを整えて、恒常的な工程管理及び工程理解を実証すること。</p>
<p>4.5 The sterility assurance program should be documented and include, at least, the identification and monitoring of the critical process parameters, sterilizer cycle development and validation, container/packaging integrity validation, bioburden control, environmental monitoring program, product segregation plan, equipment, services and facility design and qualification program, maintenance and calibration program, change control program,</p>	<p>4.5 無菌性保証プログラムを文書化するとともに、少なくとも、重要工程パラメータの特定及びモニタリング、滅菌サイクルの開発及びバリデーション、容器／包装の完全性バリデーション、バイオバーデン管理、環境モニタリングプログラム、製品の隔離保管計画、設備、付帯設備及び施設の設計及び適格性評価プログラム、保守管理及び校正プログラム、変更管理プログラム、人員の教育訓練、並びに品質リスクマネジメント対応の取入れを含めること。</p>

<p>personnel training, and incorporate a quality risk management approach.</p>	
<p>4.6 Risk management is an essential requirement for parametric release and should focus on mitigating the factors which increase the risk of failure to achieve and maintain sterility in each unit of every batch. If a new product or process is being considered for parametric release, then a risk assessment should be conducted during process development including an evaluation of production data from existing products if applicable. If an existing product or process is being considered, the risk assessment should include an evaluation of any historical data generated.</p>	<p>4.6 リスクマネジメントは、パラメトリックリリースに不可欠な要求事項であり、全バッチの各ユニットにおける無菌性の達成及び維持に欠陥が生じるリスクを増大させる要因の軽減に重点を置くこと。新規の製品又は工程についてパラメトリックリリースを検討するのであれば、(該当する場合)既存製品の生産データの評価を含めて、工程の開発中にリスク評価を行うこと。既存の製品又は工程について検討するのであれば、それまでの経歴データの評価を当該リスク評価に含めること。</p>
<p>4.7 Personnel involved in the parametric release process should have experience in the following areas: microbiology, sterility assurance, engineering, production and sterilisation. The qualifications, experience, competency and training of all personnel involved in parametric release should be documented.</p>	<p>4.7 パラメトリックリリースのプロセスに従事する人員は、以下の領域の経験を有すること：微生物学、無菌性保証、工学、生産及び滅菌。パラメトリックリリースに従事する全ての人員の資格、経験、能力及び教育訓練を文書化すること。</p>
<p>4.8 Any proposed change which may impact on sterility assurance should be recorded in the change control system and reviewed by appropriate personnel who are qualified and experienced in sterility assurance.</p>	<p>4.8 無菌性保証にインパクトを与えるおそれのある変更が提案されたときは、変更管理システムに記録し、無菌性保証に資格及び経験を有する適切な人員が照査すること。</p>
<p>4.9 A pre-sterilisation bio-burden monitoring program for the product and components should be developed to support parametric release. The bioburden should be performed for each batch. The sampling locations of filled units before sterilization should be based on a worst-case scenario and be representative of the batch. Any organisms found during bioburden testing should be identified to confirm that they are not spore forming which may be more resistant to the sterilising process.</p>	<p>4.9 製品及び構成物の滅菌前バイオバーデンモニタリングプログラムを開発して、パラメトリックリリースをサポートすること。当該バイオバーデン(のモニタリング)は、バッチごとに実施すること。滅菌前に充填されたユニットから検体採取する箇所は、ワーストケースを想定したものとし、かつ当該バッチを代表するものであること。バイオバーデンの試験で見つかった微生物は菌種を同定して、当該滅菌工程に対する耐性がより高いおそれのある芽胞形成菌でない旨を確認すること。</p>
<p>4.10 Product bio-burden should be minimised by appropriate design of the manufacturing environment and the process by:</p>	<p>4.10 製品のバイオバーデンを最小化するため、製造環境及び工程の適切な設計は以下によること：</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- good equipment and facility design to allow effective cleaning, disinfection and sanitisation;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 効果的な洗浄、消毒及び清浄化を勘案した良好な設備及び施設の設計；</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- availability of detailed and effective procedures for cleaning, disinfection and sanitisation;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 洗浄、消毒及び清浄化に係る詳細かつ有効な手順書が利用できること；</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- use of microbial retentive filters where possible;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 可能な箇所に微生物除去フィルタを用いること；</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- availability of operating practices and procedures which promote personnel hygiene and enforce appropriate garment control;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 人員の衛生状態を推進し、適切な着衣管理を守らせる業務規範及び手順書が利用できること；</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- appropriate microbiological specifications for raw materials, intermediates and process aids (e.g. gases)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 原料、中間製品及び加工助剤（例えばガス類）に係る適切な微生物学的規格</li> </ul>
<p>4.11 For aqueous or otherwise microbiologically unstable products, the time lag between dissolving the starting materials, product fluid filtration, and sterilization should be defined in order to minimise the development of bioburden and an increase in endotoxins (if applicable).</p>	<p>4.11 水溶液である等により微生物が繁殖しやすい製品は、バイオバーデンの拡大及び（該当する場合）エンドトキシンの増大を最小化するため、出発原料の溶解から薬液のろ過、滅菌までの間の許容時間を定めること。</p>
<p><b>Sterilisation Process</b></p>	<p><b>滅菌工程</b></p>
<p>4.12 Qualification and validation are critical activities to assure that sterilisation equipment can consistently meet cycle operational parameters and that the monitoring devices provide verification of the sterilisation process.</p>	<p>4.12 適格性評価及びバリデーションは、滅菌設備が恒常的にサイクル運転パラメータに合致し、モニタリングデバイスで当該滅菌工程を検証できることを保証する重要な活動である。</p>
<p>4.13 Periodic requalification of equipment and revalidation of processes should be planned and justified in accordance with the requirements of the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes 1 and 15.</p>	<p>4.13 PIC/S GMPガイドラインの Annex 1 及び 15 の要求事項に従って、定期的な再確認として設備の適格性評価及び工程のバリデーションを計画し、妥当性を示すこと。</p>
<p>4.14 Appropriate measurement of critical process parameters during sterilisation is a critical requirement in a parametric release program. The standards used for process measuring devices should be specified and the calibration should be traceable to national or international standards.</p>	<p>4.14 滅菌中の重要工程パラメータの適切な測定は、パラメトリックリリースプログラムにおける重要な要求事項である。工程測定デバイスに用いる標準器を定めて、その校正が自国又は国際標準器にトレース可能であること。</p>
<p>4.15 Critical process parameters should be established, defined and undergo periodic re-evaluation. The operating ranges should be developed based on sterilisation process, process capability, calibration tolerance limits and parameter criticality.</p>	<p>4.15 重要工程パラメータを確立、規定し、定期的な再評価を行うこと。滅菌工程、工程能力、校正許容限度及びパラメータの重要度に基づいて、稼働範囲を設定すること。</p>

<p>4.16 Routine monitoring of the steriliser should demonstrate that the validated conditions necessary to achieve the specified process is achieved in each cycle. Critical processes should be specifically monitored during the sterilisation phase.</p>	<p>4.16 滅菌器を日常的にモニタリングして、特定の工程を達成するために必要なバリデートされた条件が各サイクルにおいて達成されている旨を実証すること。重要工程は特に、滅菌段階の間中モニターすること。</p>
<p>4.17 The sterilisation record should include all the critical process parameters. The sterilisation records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.</p>	<p>4.17 滅菌記録書には、重要工程パラメータを全て含めること。滅菌記録書は、少なくとも2つの独立したシステムで規格への適合をチェックすること。それらシステムは、2人又はバリデートされたコンピュータシステムに1人を加えたもので構成し得る。</p>
<p>4.18 Once parametric release has been approved by the regulatory authorities, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications and the review of critical process control data. Routine checks of the steriliser, changes, deviations, unplanned and routine planned maintenance activities should be recorded, assessed and approved before releasing the products to the market. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a finished product passing the test for sterility.</p>	<p>4.18 パラメトリックリリースが規制当局によって承認されている場合には、バッチの出荷可否判定は、当該承認規格及び重要工程管理データの照査に基づくこと。滅菌器の日常点検、変更、逸脱、不定期及び定期の保守管理活動を記録し、評価し、市場への製品出荷前に承認すること* 訳注。最終製品が無菌試験に合格していても、パラメトリックリリースに係る規格の不適合判定を覆すことはできない。 ( * 訳注：日本では、当該製品の製造販売業者が市場への出荷可否の決定に際して評価する責任を有する )</p>
<p><b>5. GLOSSARY</b></p>	<p><b>5. 用語解説</b></p>
<p><b>Control strategy</b> A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.</p>	<p><b>管理ストラテジー</b> プロセスの稼働性能及び製品品質を確保する複数の管理事項（最新の製品及び工程の理解から導かれたもの）を計画した一式。当該管理事項には、原薬及び製剤の原材料及び構成物に関連するパラメータ及び特性、施設及び設備の稼働条件、工程内管理、最終製品の規格、並びに関連づけて考えられるモニタリング及び管理の方法及び頻度が含まれ得る。</p>
<p><b>Critical Process Parameters:</b> A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality [ICH Q8 (R2)].</p>	<p><b>重要工程パラメータ：</b> 工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを確保するためにモニタリングや管理を要するもの [ I C H Q 8 ( R 2 ) ]。</p>
<p><b>Critical Quality Attributes</b> A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic</p>	<p><b>重要品質特性</b> 要求される製品品質を確保するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学</p>



that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. [ICH Q8 (R2)]	的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。[ I C H Q 8 ( R 2 ) ]
<b>Parametric release</b> One form of RTRT. Parametric release for terminally sterilised product is based on the review of documentation on process monitoring (e.g. temperature, pressure, time for terminal sterilisation) rather than the testing of a sample for a specific attribute (ICH Q8 Q&A).	<b>パラメトリックリリース</b> R T R T の一種。最終滅菌法による製品に係るパラメトリックリリースでは、特定の性質について検体の試験を行うよりもむしろ工程内モニタリング(例えば、温度、圧力、最終滅菌時間)に関する文書類の照査に基づく ( I C H Q 8 Q & A ) 。
<b>Real time release testing</b> The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (ICH Q8)	<b>リアルタイムリリース試験</b> 製品の品質を工程内データに基づいて評価及び確保することができるもので、通常、予め評価された物質特性及び工程管理の妥当な組合せを含む。( I C H Q 8 )
<b>State of Control</b> A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10)	<b>管理できた状態</b> 継続する工程の稼働性能及び製品品質について、管理の一式が恒常的に保証を与える状態。( I C H Q 1 0 )



原文	和訳
<b>REAL TIME RELEASE TESTING AND PARAMETRIC RELEASE</b>	リアルタイムリリース試験及びパラメトリックリリース
<b>1. PRINCIPLE</b>	<b>1. 原則</b>
<p>1.1 Medicinal products must comply with their approved specifications and subject to compliance with GMP, can normally be released to market by performing a complete set of tests on active substances and/or finished products as defined in the relevant marketing authorisation or clinical trial authorisation. In specific circumstances, where authorised, based on product knowledge and process understanding, information collected during the manufacturing process can be used instead of end-product testing for batch release. Any separate activities required for this form of batch release should be integrated into the Pharmaceutical Quality System (PQS).</p>	<p>1.1 医薬品は、GMPに準拠するとともに、その承認規格に適合しなければならず、通常、該当する販売承認又は治験承認に定められているとおりに原薬及び／又は最終製品に係る試験の全項目を実施することで市場に出荷することができる。特定の状況（認可されている場合）では、製品知識及び工程理解に基づき、製造過程で収集された情報を用いてバッチ出荷可否判定に係る製品試験*<small>訳注</small>に代えることができる。こうした形態のバッチ出荷可否判定に求められる個々の作業は、医薬品品質システム(PQS)に統合されていること。</p> <p>(*<small>訳注</small>: その製造所での製造工程を全て経た製品から検体を採取して行う試験を指す。以下同じ)</p>
<b>2. SCOPE</b>	<b>2. 適用範囲</b>
<p>2.1 This document is intended to outline the requirements for application of Real Time Release Testing (RTRT) and parametric release, where the control of critical parameters and relevant material attributes are authorised as an alternative to routine end-product testing of active substances and/or finished products. A specific aim of this guideline is to incorporate the application of RTRT to any stage in the manufacturing process and to any type of finished products or active substances, including their intermediates.</p>	<p>2.1 本文書は、リアルタイムリリース試験(RTRT)及びパラメトリックリリースの適用に係る要求事項を概説するものであり、重要パラメータ及び関連する物質特性を管理することが原薬及び／又は最終製品の規格試験を実施する代替として認可されている場合に適用される。本ガイドラインのねらいは特に、製造工程中の各段階及び各種の最終製品又は原薬(それらの中間製品を含む)にRTRTの適用を組み込もうとする場合である。</p>
<b>3. REAL TIME RELEASE TESTING (RTRT)</b>	<b>3. リアルタイムリリース試験(RTRT)</b>
<p>3.1 Under RTRT, a combination of in-process monitoring and controls may provide, when authorised, a substitute for end-product testing as part of the batch release decision. Interaction with all relevant regulatory authorities prior and during the assessment process preceding regulatory approval is required. The level of interaction will depend on the level of complexity of the RTRT control procedure applied on site.</p>	<p>3.1 RTRTにおいて、(認可されている場合)工程内のモニタリング及び管理を組み合わせることで、バッチ出荷可否判定の一部として製品試験に代替し得る。認可に進める評価プロセスの間及びその前に、関連する全ての規制当局と意見交換が求められる。当該意見交換のレベルは、実際に適用されるRTRT管理手順の複雑さの程度による。</p>

<p>3.2 When designing the RTRT strategy, the following minimum criteria are expected to be established and met:</p>	<p>3.2 RTRTのストラテジー*<small>訳注</small>を策定する際は、最低限の判定基準として以下を定めて適合することが期待される：  <small>( * 訳注：企業において特定の事業運営を組織的かつ計画的に行うこと指す。以下同じ)</small></p>
<p>(i) Real time measurement and control of relevant in-process material attributes and process parameters should be accurate predictors of the corresponding finished product attributes.</p>	<p>(i) 関連する工程内の物質特性及び工程パラメータのリアルタイムな測定及び管理が、対応する最終製品の特性の正確な予測因子になっていること。</p>
<p>(ii) The valid combination of relevant assessed material attributes and process controls to replace finished product attributes should be established with scientific evidence based on material, product and process knowledge.</p>	<p>(ii) 最終製品特性に代わるよう評価された適切な物質特性及び工程管理の妥当な組み合わせを、原材料、製品及び工程の知識に基づいた科学的根拠をもって確立すること。</p>
<p>(iii) The combined process measurements (process parameters and material attributes) and any other test data generated during the manufacturing process should provide a robust foundation for RTRT and the batch release decision.</p>	<p>(iii) 工程管理値（工程パラメータ及び物質特性）及び製造工程中で生じた他の試験データの組み合わせが、RTRT及びバッチ出荷可否判定に係る頑健な根拠を与えること。</p>
<p>3.3 A RTRT strategy should be integrated and controlled through the PQS. This should include or reference information at least of the following:</p>	<p>3.3 RTRTのストラテジーは、PQSに組み入れて管理すること。少なくとも以下の情報を含む又は参照先を示すこと。</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- quality risk management, including a full process related risk assessment, in accordance with the principles described in the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part I Chapter 1 and Part II Chapter 2,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 品質リスクマネジメント（PIC/S GMPガイドラインのパートI第1章及びパートII第2章に記載されている原則に従って、工程関連の全体リスク評価を含む）</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- change control program,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 変更管理プログラム</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- control strategy,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 管理ストラテジー</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- specific personnel training program,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 特定の人員への教育訓練プログラム</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- qualification and validation policy,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 適格性評価及びバリデーション方針</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- deviation/CAPA system,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 逸脱/CAPAシステム</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- contingency procedure in case of a process sensor/equipment failure,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 工程内センサー/設備の不具合発生時における緊急対応手順</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- periodic review/assessment program to measure the effectiveness of the RTRT plan for continued assurance of product quality.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 製品品質の継続的な保証に係るRTRT計画の有効性を測定するための、定期的な照査/評価プログラム</li> </ul>
<p>3.4 In accordance with the principles described in the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part I Chapter 1, Part II Chapter 13 and Annex 15, the change</p>	<p>3.4 PIC/S GMPガイドラインのパートI第1章、パートII第13章*<small>訳注</small>及びアネックス15に記載されている原則に従って、変更管理プログラムは、リアルタイムリリース試験対応の重要部</p>

<p>control program is an important part of the real time release testing approach. Any change that could potentially impact product manufacturing and testing, or the validated status of facilities, systems, equipment, analytical methods or processes, should be assessed for risk to product quality and impact on reproducibility of the manufacturing process. Any change should be justified by the sound application of quality risk management principles, and fully documented. After change implementation, an evaluation should be undertaken to demonstrate that there are no unintended or deleterious impact on product quality.</p>	<p>分である。製品の製造及び試験、又は施設、システム、設備、分析方法若しくは工程がバリデートされた状態にインパクトを与えるおそれのある変更があれば、製品品質へのリスク及び製造工程の再現性へのインパクトを評価すること。品質リスクマネジメントの原則をしっかりと適用することによって変更の妥当性を示し、全て文書化すること。変更を適用した後、評価を行って、製品品質に意図しない又は有害なインパクトがない旨を示すこと。</p> <p>(* 訳注：平成13年11月2日付け医薬発第1200号医薬局長の別添「原薬GMPのガイドライン」の「13. 変更管理」参照)</p>
<p>3.5 A control strategy should be designed not only to monitor the process, but also to maintain a state of control and ensure that a product of the required quality will be consistently produced. The control strategy should describe and justify the selected in-process controls, material attributes and process parameters which require to be routinely monitored and should be based on product, formulation and process understanding. The control strategy is dynamic and may change throughout the lifecycle of the product requiring the use of a quality risk management approach and of knowledge management. The control strategy should also describe the sampling plan and acceptance/rejection criteria.</p>	<p>3.5 管理ストラテジーを策定して、当該工程をモニターするのみならず、管理できた状態を維持するとともに、求められる品質の製品が恒常的に生産される旨を確保すること。管理ストラテジーでは、日常的にモニターすることを要する工程内管理、原材料の特性及び工程パラメータを選定して記述し、妥当性を示すこと、また、製品、処方及び工程の理解に基づくこと。管理ストラテジーは動的であり、当該製品のライフサイクル全体にわたって変化し得ることから、品質リスクマネジメント対応及び知識管理を用いることが要求される。管理ストラテジーでは、検体採取の計画及び許容可否の判定基準も記述すること。</p>
<p>3.6 Personnel should be given specific training on RTRT technologies, principles and procedures. Key personnel should demonstrate adequate experience, product and process knowledge and understanding. Successful implementation of RTRT requires input from a cross-functional/multi-disciplinary team with relevant experience on specific topics, such as engineering, analytics, chemometric modeling or statistics.</p>	<p>3.6 人員は、RTRTの技術、原理及び手順に関して特別な教育訓練を受けること。主要責任者は、経験、製品及び工程の知識及び理解が十分であると実証すること。RTRTを上手く実施するには、工学、分析、計量化学モデル又は統計等、特定のテーマに関して適切な経験を有する機能混成の/集学的チーム*訳注からインプットを必要とする。</p> <p>(* 訳注：複数の分野の専門家からなるチーム)</p>
<p>3.7 Important parts of the RTRT strategy are validation and qualification policy, with particular reference to advanced analytical methods. Particular attention</p>	<p>3.7 RTRTのストラテジーの重要部分は、バリデーション及び適格性評価の方針であり、先進的な分析手法を特に参照すること。インライン及びオンラインの</p>

<p>should be focused on the qualification, validation and management of in-line and on-line analytical methods, where the sampling probe is placed within the manufacturing equipment.</p>	<p>分析手法（検体採取プローブを製造設備内に置くもの）の適格性評価、バリデーション及び管理に焦点を当てて特別な注意を払うこと。</p>
<p>3.8 Any deviation or process failure should be thoroughly investigated and any adverse trending indicating a change in the state of control should be followed up appropriately.</p>	<p>3.8 逸脱又は工程不具合があれば徹底的に原因調査し、管理できた状態に変化を示す好ましくない傾向があれば適切にフォローアップすること。</p>
<p>3.9 Continuous learning through data collection and analysis over the life cycle of a product is important and should be part of the PQS. With advances in technology, certain data trends, intrinsic to a currently acceptable process, may be observed. Manufacturers should scientifically evaluate the data, in consultation if appropriate, with the regulatory authorities, to determine how or if such trends indicate opportunities to improve quality and/or consistency.</p>	<p>3.9 製品のライフサイクルにわたってデータを収集及び分析することを通じた継続的な習得が重要であり、PQSの一部になっていること。技術の進展に伴って、（今のところ許容し得る工程に内在する）特定のデータ傾向が観察される場合がある。製造業者は、（適宜、規制当局と協議して）当該データを化学的に評価し、斯かる傾向が品質及び／又は一貫性を改善する機会である旨を何らか示しているか確定させること。</p>
<p>3.10 When RTRT has been approved, this approach should be routinely used for batch release. In the event that the results from RTRT fail or are trending toward failure, a RTRT approach may not be substituted by end-product testing. Any failure should be thoroughly investigated and considered in the batch release decision depending on the results of these investigations, and must comply with the content of the marketing authorisation and GMP requirements. Trends should be followed up appropriately.</p>	<p>3.10 RTRTが承認されているときは、バッチ出荷可否判定に常用すること。RTRTの結果が不合格となった又は不合格となる傾向を示している事案に際して、RTRT対応に代えて製品試験を行うことはできない。不合格は徹底的に原因調査し、それら原因調査の結果によりバッチ出荷可否判定において検討すること。なお、販売承認の内容及びGMP要件に適合していなければならない。傾向を適切にフォローアップすること。</p>
<p>3.11 Attributes (e.g. uniformity of content) that are indirectly controlled by approved RTRT should still appear in the Certificate of Analysis for batches. The approved method for testing the end-product should be mentioned and the results given as "Complies if tested" with a footnote: "Controlled by approved Real Time Release Testing".</p>	<p>3.11 承認されたRTRTにより間接的に管理される特性（例えば、含量均一性）を、バッチの試験成績証明書に掲載しておくこと。製品試験について承認された方法を示すとともに、その結果には「承認されたリアルタイムリリース試験により管理した」旨の脚注とともに「試験すれば適合する」と記すこと。</p>
<p><b>4. PARAMETRIC RELEASE AND STERILISATION</b></p>	<p><b>4. パラメトリックリリース及び滅菌工程</b></p>
<p>4.1 This section provides guidance on parametric release which is defined as the release of a batch of terminally sterilised product based on a review of</p>	<p>4.1 本項では、無菌性に係る製品試験を要求する代わりに、重要工程管理パラメータの照査に基づく最終滅菌法による製品のバッチ出荷可否判定として定義さ</p>

<p>critical process control parameters rather than requiring an end-product testing for sterility.</p>	<p>れるパラメトリックリリースに関してガイダンスを規定する。</p>
<p>4.2 An end-product test for sterility is limited in its ability to detect contamination as it utilises only a small number of samples in relation to the overall batch size, and secondly, culture media may only stimulate growth of some, but not all, microorganisms. Therefore, an end-product testing for sterility only provides an opportunity to detect major failures in the sterility assurance system (i.e. a failure that results in contamination of a large number of product units and/or that result in contamination by the specific microorganisms whose growth is supported by the prescribed media). In contrast, data derived from in-process controls (e.g. pre-sterilisation product bioburden or environmental monitoring) and by monitoring relevant sterilisation parameters can provide more accurate and relevant information to support sterility assurance of the product.</p>	<p>4.2 バッチサイズ全体に比べて少数の検体しか用いられず、そして第二に、試験培地が一部の微生物（全てでない）の増殖しか促進しないので、無菌性に係る製品試験は、汚染を検出する能力において限定的である。したがって、無菌性に係る製品試験は、無菌性保証システムにおける目立った不具合（例えば、多数の製品単位の汚染に至る不具合及び／又は所定の試験培地により増殖が促進される特定の微生物による汚染に至る不具合）を検出する機会しか与えない。それに対して、工程内管理（例えば、滅菌前製品のバイオバーデン又は環境モニタリング）から又は適切な滅菌パラメータをモニターすることで得られるデータは、一層正確かつ適切な情報をもたらし、当該製品の無菌性を保証することができる。</p>
<p>4.3 Parametric release can only be applied to products sterilised in their final container using either moist heat, dry heat or ionising radiation (dosimetric release).</p>	<p>4.3 パラメトリックリリース（放射線滅菌ではドジメトリックリリース）は、最終容器<sup>* 訳注</sup>に収められた状態で、湿熱、乾熱又は電離放射線のいずれかを用いて滅菌処理する製品にのみ適用し得る。 （* 訳注：その製造所から出荷される際の一次容器を指す）</p>
<p>4.4 To utilise this approach, the manufacturer should have a history of acceptable GMP compliance and a robust sterility assurance program in place to demonstrate consistent process control and process understanding.</p>	<p>4.4 こうした対応を利用するには、製造業者は、容認され得るGMP適合の履歴及び頑強な無菌性保証プログラムを整えて、恒常的な工程管理及び工程理解を実証すること。</p>
<p>4.5 The sterility assurance program should be documented and include, at least, the identification and monitoring of the critical process parameters, sterilizer cycle development and validation, container/packaging integrity validation, bioburden control, environmental monitoring program, product segregation plan, equipment, services and facility design and qualification program, maintenance and calibration program, change control program,</p>	<p>4.5 無菌性保証プログラムを文書化するとともに、少なくとも、重要工程パラメータの特定及びモニタリング、滅菌サイクルの開発及びバリデーション、容器／包装の完全性バリデーション、バイオバーデン管理、環境モニタリングプログラム、製品の隔離保管計画、設備、付帯設備及び施設の設計及び適格性評価プログラム、保守管理及び校正プログラム、変更管理プログラム、人員の教育訓練、並びに品質リスクマネジメント対応の取入れを含めること。</p>

<p>personnel training, and incorporate a quality risk management approach.</p>	
<p>4.6 Risk management is an essential requirement for parametric release and should focus on mitigating the factors which increase the risk of failure to achieve and maintain sterility in each unit of every batch. If a new product or process is being considered for parametric release, then a risk assessment should be conducted during process development including an evaluation of production data from existing products if applicable. If an existing product or process is being considered, the risk assessment should include an evaluation of any historical data generated.</p>	<p>4.6 リスクマネジメントは、パラメトリックリリースに不可欠な要求事項であり、全バッチの各ユニットにおける無菌性の達成及び維持に欠陥が生じるリスクを増大させる要因の軽減に重点を置くこと。新規の製品又は工程についてパラメトリックリリースを検討するのであれば、(該当する場合)既存製品の生産データの評価を含めて、工程の開発中にリスク評価を行うこと。既存の製品又は工程について検討するのであれば、それまでの経歴データの評価を当該リスク評価に含めること。</p>
<p>4.7 Personnel involved in the parametric release process should have experience in the following areas: microbiology, sterility assurance, engineering, production and sterilisation. The qualifications, experience, competency and training of all personnel involved in parametric release should be documented.</p>	<p>4.7 パラメトリックリリースのプロセスに従事する人員は、以下の領域の経験を有すること：微生物学、無菌性保証、工学、生産及び滅菌。パラメトリックリリースに従事する全ての人員の資格、経験、能力及び教育訓練を文書化すること。</p>
<p>4.8 Any proposed change which may impact on sterility assurance should be recorded in the change control system and reviewed by appropriate personnel who are qualified and experienced in sterility assurance.</p>	<p>4.8 無菌性保証にインパクトを与えるおそれのある変更が提案されたときは、変更管理システムに記録し、無菌性保証に資格及び経験を有する適切な人員が照査すること。</p>
<p>4.9 A pre-sterilisation bio-burden monitoring program for the product and components should be developed to support parametric release. The bioburden should be performed for each batch. The sampling locations of filled units before sterilization should be based on a worst-case scenario and be representative of the batch. Any organisms found during bioburden testing should be identified to confirm that they are not spore forming which may be more resistant to the sterilising process.</p>	<p>4.9 製品及び構成物の滅菌前バイオバーデンモニタリングプログラムを開発して、パラメトリックリリースをサポートすること。当該バイオバーデン(のモニタリング)は、バッチごとに実施すること。滅菌前に充填されたユニットから検体採取する箇所は、ワーストケースを想定したものとし、かつ当該バッチを代表するものであること。バイオバーデンの試験で見つかった微生物は菌種を同定して、当該滅菌工程に対する耐性がより高いおそれのある芽胞形成菌でない旨を確認すること。</p>
<p>4.10 Product bio-burden should be minimised by appropriate design of the manufacturing environment and the process by:</p>	<p>4.10 製品のバイオバーデンを最小化するため、製造環境及び工程の適切な設計は以下によること：</p>



- good equipment and facility design to allow effective cleaning, disinfection and sanitisation;	- 効果的な洗浄、消毒及び清浄化を勘案した良好な設備及び施設の設計；
- availability of detailed and effective procedures for cleaning, disinfection and sanitisation;	- 洗浄、消毒及び清浄化に係る詳細かつ有効な手順書が利用できること；
- use of microbial retentive filters where possible;	- 可能な箇所に微生物除去フィルタを用いること；
- availability of operating practices and procedures which promote personnel hygiene and enforce appropriate garment control;	- 人員の衛生状態を推進し、適切な着衣管理を守らせる業務規範及び手順書が利用できること；
- appropriate microbiological specifications for raw materials, intermediates and process aids (e.g. gases)	- 原料、中間製品及び加工助剤（例えばガス類）に係る適切な微生物学的規格
4.11 For aqueous or otherwise microbiologically unstable products, the time lag between dissolving the starting materials, product fluid filtration, and sterilization should be defined in order to minimise the development of bioburden and an increase in endotoxins (if applicable).	4.11 水溶液である等により微生物が繁殖しやすい製品は、バイオバーデンの拡大及び（該当する場合）エンドトキシンの増大を最小化するため、出発原料の溶解から薬液のろ過、滅菌までの間の許容時間を定めること。
<b>Sterilisation Process</b>	<b>滅菌工程</b>
4.12 Qualification and validation are critical activities to assure that sterilisation equipment can consistently meet cycle operational parameters and that the monitoring devices provide verification of the sterilisation process.	4.12 適格性評価及びバリデーションは、滅菌設備が恒常的にサイクル運転パラメータに合致し、モニタリングデバイスで当該滅菌工程を検証できることを保証する重要な活動である。
4.13 Periodic requalification of equipment and revalidation of processes should be planned and justified in accordance with the requirements of the PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes 1 and 15.	4.13 PIC/S GMPガイドラインの Annex 1 及び 15 の要求事項に従って、定期的な再確認として設備の適格性評価及び工程のバリデーションを計画し、妥当性を示すこと。
4.14 Appropriate measurement of critical process parameters during sterilisation is a critical requirement in a parametric release program. The standards used for process measuring devices should be specified and the calibration should be traceable to national or international standards.	4.14 滅菌中の重要工程パラメータの適切な測定は、パラメトリックリリースプログラムにおける重要な要求事項である。工程測定デバイスに用いる標準器を定めて、その校正が自国又は国際標準器にトレース可能であること。
4.15 Critical process parameters should be established, defined and undergo periodic re-evaluation. The operating ranges should be developed based on sterilisation process, process capability, calibration tolerance limits and parameter criticality.	4.15 重要工程パラメータを確立、規定し、定期的な再評価を行うこと。滅菌工程、工程能力、校正許容限度及びパラメータの重要度に基づいて、稼働範囲を設定すること。

<p>4.16 Routine monitoring of the steriliser should demonstrate that the validated conditions necessary to achieve the specified process is achieved in each cycle. Critical processes should be specifically monitored during the sterilisation phase.</p>	<p>4.16 滅菌器を日常的にモニタリングして、特定の工程を達成するために必要なバリデートされた条件が各サイクルにおいて達成されている旨を実証すること。重要工程は特に、滅菌段階の間中モニターすること。</p>
<p>4.17 The sterilisation record should include all the critical process parameters. The sterilisation records should be checked for compliance to specification by at least two independent systems. These systems may consist of two people or a validated computer system plus a person.</p>	<p>4.17 滅菌記録書には、重要工程パラメータを全て含めること。滅菌記録書は、少なくとも2つの独立したシステムで規格への適合をチェックすること。それらシステムは、2人又はバリデートされたコンピュータシステムに1人を加えたもので構成し得る。</p>
<p>4.18 Once parametric release has been approved by the regulatory authorities, decisions for release or rejection of a batch should be based on the approved specifications and the review of critical process control data. Routine checks of the steriliser, changes, deviations, unplanned and routine planned maintenance activities should be recorded, assessed and approved before releasing the products to the market. Non-compliance with the specification for parametric release cannot be overruled by a finished product passing the test for sterility.</p>	<p>4.18 パラメトリックリリースが規制当局によって承認されている場合には、バッチの出荷可否判定は、当該承認規格及び重要工程管理データの照査に基づくこと。滅菌器の日常点検、変更、逸脱、不定期及び定期の保守管理活動を記録し、評価し、市場への製品出荷前に承認すること*<small>訳注</small>。最終製品が無菌試験に合格していても、パラメトリックリリースに係る規格の不適合判定を覆すことはできない。 ( * 訳注：日本では、当該製品の製造販売業者が市場への出荷可否の決定に際して評価する責任を有する )</p>
<p><b>5. GLOSSARY</b></p>	<p><b>5. 用語解説</b></p>
<p><b>Control strategy</b> A planned set of controls, derived from current product and process understanding that ensures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.</p>	<p><b>管理ストラテジー</b> プロセスの稼働性能及び製品品質を確保する複数の管理事項（最新の製品及び工程の理解から導かれたもの）を計画した一式。当該管理事項には、原薬及び製剤の原材料及び構成物に関連するパラメータ及び特性、施設及び設備の稼働条件、工程内管理、最終製品の規格、並びに関連づけて考えられるモニタリング及び管理の方法及び頻度が含まれ得る。</p>
<p><b>Critical Process Parameters:</b> A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality [ICH Q8 (R2)].</p>	<p><b>重要工程パラメータ：</b> 工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを確保するためにモニタリングや管理を要するもの [ I C H Q 8 ( R 2 ) ]。</p>
<p><b>Critical Quality Attributes</b> A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic</p>	<p><b>重要品質特性</b> 要求される製品品質を確保するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学</p>

that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. [ICH Q8 (R2)]	的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。[ I C H Q 8 ( R 2 ) ]
<b>Parametric release</b>	<b>パラメトリックリリース</b>
One form of RTRT. Parametric release for terminally sterilised product is based on the review of documentation on process monitoring (e.g. temperature, pressure, time for terminal sterilisation) rather than the testing of a sample for a specific attribute (ICH Q8 Q&A).	R T R T の一種。最終滅菌法による製品に係るパラメトリックリリースでは、特定の性質について検体の試験を行うよりもむしろ工程内モニタリング(例えば、温度、圧力、最終滅菌時間)に関する文書類の照査に基づく( I C H Q 8 Q & A )。
<b>Real time release testing</b>	<b>リアルタイムリリース試験</b>
The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (ICH Q8)	製品の品質を工程内データに基づいて評価及び確保することができるもので、通常、予め評価された物質特性及び工程管理の妥当な組合せを含む。( I C H Q 8 )
<b>State of Control</b>	<b>管理できた状態</b>
A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10)	継続する工程の稼働性能及び製品品質について、管理の一式が恒常的に保証を与える状態。( I C H Q 1 0 )

