

Guidance for Industry

Quality Systems Approach to

Pharmaceutical CGMP Regulations

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics
Evaluation and Research (CBER)
Center for Veterinary Medicine (CVM) Office of Regulatory
Affairs (ORA)

September 2006
Pharmaceutical CGMPs

Guidance for Industry

Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations

*Additional copies are available from:
Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

or

*Office of Communication, Training and
Manufacturers Assistance, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448
<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.
(Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800*

or

*Communications Staff, HFV-12
Center for Veterinary Medicine
Food and Drug Administration
7519 Standish Place, Rockville, MD 20855
(Tel) 301-827-3800
<http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.html>*

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)
Office of Regulatory Affairs (ORA)**

**September 2006
Pharmaceutical CGMP Regulations**

TABLE OF CONTENTS

| | | |
|-------------|--|-----------|
| I. | INTRODUCTION..... | 1 |
| II. | BACKGROUND AND PURPOSE..... | 1 |
| A. | Background | 1 |
| B. | Goal of the Guidance | 2 |
| C. | Scope of the Guidance | 3 |
| D. | Organization of this Guidance | 4 |
| III. | CGMPS AND THE CONCEPTS OF MODERN QUALITY SYSTEMS..... | 4 |
| A. | Quality..... | 4 |
| B. | Quality by Design and Product Development | 4 |
| C. | Quality Risk Management | 5 |
| D. | CAPA (Corrective and Preventive Action)..... | 5 |
| E. | Change Control | 5 |
| F. | The Quality Unit | 5 |
| G. | Six-system Inspection Model..... | 6 |
| IV. | THE QUALITY SYSTEMS MODEL..... | 8 |
| A. | Management Responsibilities | 8 |
| | <i>1. Provide Leadership</i> | <i>8</i> |
| | <i>2. Structure the Organization</i> | <i>9</i> |
| | <i>3. Build Your Quality System to Meet Requirements</i> | <i>9</i> |
| | <i>4. Establish Policies, Objectives, and Plans</i> | <i>10</i> |
| | <i>5. Review the System</i> | <i>10</i> |
| B. | Resources | 12 |
| | <i>1. General Arrangements.....</i> | <i>12</i> |
| | <i>2. Personnel Development</i> | <i>13</i> |
| | <i>3. Facilities and Equipment</i> | <i>13</i> |
| | <i>4. Control Outsourced Operations</i> | <i>14</i> |
| C. | Manufacturing | 15 |
| | <i>1. Design, Develop, and Document Product and Processes.....</i> | <i>15</i> |
| | <i>2. Examine Inputs</i> | <i>16</i> |
| | <i>3. Perform and Monitor Operations</i> | <i>17</i> |
| | <i>4. Address Nonconformities</i> | <i>19</i> |
| D. | Evaluation Activities..... | 21 |
| | <i>1. Analyze Data for Trends</i> | <i>21</i> |
| | <i>2. Conduct Internal Audits.....</i> | <i>21</i> |
| | <i>3. Quality Risk Management.....</i> | <i>22</i> |
| | <i>4. Corrective Action.....</i> | <i>22</i> |

Contains Nonbinding Recommendations

| | |
|--|-----------|
| 5. Preventive Actions | 23 |
| 6. Promote Improvement..... | 23 |
| V. CONCLUSION | 24 |
| USEFUL REFERENCE MATERIALS..... | 25 |
| GLOSSARY..... | 27 |

Guidance for Industry

Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations

¹ This guidance was developed by the Office of Compliance in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), the Center for Veterinary Medicine (CVM), and the Office of Regulatory Affairs (ORA).

本ガイダンスは、生物製剤評価研究センター（CBER）、獣医学センター（CVM）、および規制事務所（ORA）の協力を得て、薬物評価研究センター（CDER）のコンプライアンス室によって作成された。

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

本ガイダンスは、このトピックに関する食品医薬品局（FDA）の現在の考え方を示している。それは、誰に対しても、如何なる権利を創出または付与するものではなく、FDA または公衆を拘束するものでもない。アプローチが適用法令の要件を満たす場合は、代替アプローチを使用することが可能である。代替アプローチを検討したい場合は、本ガイダンスの実装を担当するFDA の担当者に連絡すること。適切な FDA スタッフが不明な場合は、本ガイダンスのタイトルページに記載されている適切な番号に電話すること。

I. INTRODUCTION 序文

This guidance is intended to help manufacturers implementing modern quality systems and risk management approaches to meet the requirements of the Agency's current good manufacturing practice (CGMP) regulations (21 CFR parts 210 and 211). The guidance describes a *comprehensive quality systems (QS) model*, highlighting the model's consistency with the CGMP regulatory requirements for manufacturing human and veterinary drugs, including biological drug products. The guidance also explains how manufacturers implementing such quality systems can be in full compliance with parts 210 and 211. This guidance is not intended to place new expectations on manufacturers, nor to replace the CGMP requirements. Readers are advised to always refer to parts 210 and 211 to ensure full compliance with the regulations.

本ガイダンスは、現行の適正製造規範（CGMP）規制（21 CFR パート 210 および 211）の要件を満たすために、最新の品質システムおよびリスク・マネジメントアプローチを実施する製造業者を支援することを目的としている。本ガイダンスでは、生物製剤を含むヒトおよび動物用医薬品の製造に関する CGMP 規制要件とのモデルの整合性を強調して総合的品質システム（QS）モデルについて説明している。本ガイダンスは、そのような品質システムを実装している製造業者が、パート 210 および 211 を完全に遵守することができる方法についても説明している。読者には、規則の完全な遵守を確実にするために、常にパート 210 および 211 を参照することを助言する。

Contains Nonbinding Recommendations

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

本ガイダンスを含むFDAのガイダンス文書は、法的に強制力のある責任を確立するものではない。その代わりに、ガイダンスは、特定の規制または法定の要件が引用されている場合を除き、トピックに関する当局の現在の考え方を説明するものであり、推奨としてのみ見なされるべきである。エージェンシーのガイダンスで「should」という言葉を使用するということは、何かが提案または推奨されているが必須ではないことを意味する。

II. BACKGROUND AND PURPOSE 背景と目的

A. Background 背景

In August 2002, the FDA announced the Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century Initiative. In that announcement, the FDA explained the Agency's intent to integrate *quality systems* and *risk management* approaches into its existing programs with the goal of encouraging industry to adopt modern and innovative manufacturing technologies. The CGMP initiative was spurred by the fact that since 1978, when the last major revision of the CGMP regulations was published, there have been many advances in manufacturing science and in our understanding of quality systems. In addition, many pharmaceutical manufacturers are already implementing comprehensive, modern quality systems and risk management approaches. This guidance is intended to help manufacturers implementing modern quality systems and risk management approaches to meet the requirements of the Agency's CGMP regulations. The Agency also saw a need to harmonize the CGMPs with other non-U.S. pharmaceutical regulatory systems and with FDA's own medical device quality systems regulations. This guidance supports these goals. It also supports the objectives of the Critical Path Initiative, which intends to make the development of innovative medical products more efficient so that safe and effective therapies can reach patients sooner.

2002年8月、FDAは21世紀にむけて医薬品CGMPを発表した。その発表の中で、FDAは、業界に近代的で革新的な製造技術の採用を奨励する目的で、品質システムとリスク・マネジメントのアプローチを既存のプログラムに統合するという当局の意図を説明した。CGMPイニシアチブは、CGMP規則の最新のメジャーな改訂版が発表された1978年以来、製造科学および品質システムに対する我々の理解において多くの進歩があったという事実によって急速に進んだ。さらに、多くの製薬会社はすでに包括的で最新の品質システムとリスク・マネジメントアプローチを実施している。本ガイダンスは、製造者が当局のCGMP規制の要件を満たすために最新の品質システムおよびリスク・マネジメントアプローチを実施するのを支援することを目的としている。当局はまた、CGMPを他の米国以外の医薬品規制システムおよびFDA独自の医療機器品質システム規制と調整させる必要があると考えた。本ガイダンスはこれらの目標を支援する。また、安全で効果的な治療法をより早く患者に届けることができるように、革新的な医療製品の開発をより効率的にすることを目的としたクリティカル・パス・イニシアチブの目的も支援している。

The CGMPs for the 21st Century Initiative steering committee created a Quality System Guidance Development working group (QS working group) to compare the current CGMP regulations, which call for some specific quality management elements, to other existing quality management systems. The QS working group mapped the relationship between CGMP regulations (parts 210 and 211 and the 1978 Preamble to the CGMP regulations²) and various quality system models,

Contains Nonbinding Recommendations

such as the Drug Manufacturing Inspections Program (i.e., systems-based inspectional program),³ the Environmental Protection Agency's Guidance for Developing Quality Systems for Environmental Programs, ISO Quality Standards, other quality publications, and experience from regulatory cases. The QS working group determined that, although the CGMP regulations do provide great flexibility, they do not incorporate explicitly all of the elements that today constitute most quality management systems.

21世紀イニシアチブ運営委員会のためのCGMPは、いくつかの特定の品質管理要素を要求する現在のCGMP規制を、他の既存の品質管理システムと比較するために品質システムガイダンス開発ワーキンググループ(QSワーキンググループ)を設けた。QSワーキンググループは、CGMP規制(パート210と211、および1978年のCGMP規制の前文)とさまざまな品質システムモデル、医薬品製造検査プログラム(すなわち、システムベースの検査プログラム)環境プログラムのための品質システム、ISO品質基準、その他の品質出版物、および規制事例からの経験を開発するための機関の指針などとの関係をマッピングした。QSワーキンググループは、CGMP規制は大きな柔軟性を提供しているが、今日ではほとんどの品質管理システムを構成しているすべての要素を明示的には取り入れていないと判断した。

² See Reference #1. Reference #1 参照

³ See Reference #2. Reference #2 参照

The CGMP regulations and other quality management systems differ somewhat in organization and in certain constituent elements; however, they are very similar and share underlying principles. For example, the CGMP regulations stress quality control. More recently developed quality systems stress quality management, quality assurance, and the use of risk management tools, in addition to quality control. The QS working group decided that it would be very useful to examine exactly how the CGMP regulations and the elements of a modern, comprehensive quality system fit together in today's manufacturing world. This guidance is the result of that examination.

CGMP規制やその他の品質管理システムは、組織や特定の構成要素が多少異なる。しかし、それらは非常に似ており、基本的な原則を共有している。例えば、CGMP規制は品質管理を強調している。最近発達した品質システムは、品質管理に加えて、品質管理、品質保証、およびリスク・マネジメントツールの使用を強調している。QSワーキンググループは、CGMP規制と現代の包括的な品質システムの要素が今日の製造業の世界でどのように一致しているかを正確に調べることが非常に有用であると判断した。本ガイダンスはその考察の結果である。

B. Goal of the Guidance *ガイダンスの目的*

This guidance describes a comprehensive quality systems model, which, if implemented, will allow manufacturers to support and sustain robust, modern quality systems that are consistent with CGMP regulations. The guidance demonstrates how and where the elements of this comprehensive model can fit within the requirements of the CGMP regulations. The inherent flexibility of the CGMP regulations should enable manufacturers to implement a quality system in a form that is appropriate for their specific operations.

本ガイダンスでは、包括的な品質システムモデルについて説明する。これを実装すれば、製造業者はCGMP規制に準拠した堅牢で最新の品質システムをサポートし、維持することができる。本ガイダンスは、この包括的なモデルの要素がCGMP規制の要件にどのように、そしてどこで適合できるかを示している。CGMP規制には固有の柔軟性があるため、製造業者は特定の業務に適した形式で品質システムを実装できる。

The overarching philosophy articulated in both the CGMP regulations *and* in robust modern

Contains Nonbinding Recommendations

quality systems is:

Quality should be built into the product, and testing alone cannot be relied on to ensure product quality.

CGMP 規制と堅牢で現代的な品質システムの両方で明確にされている包括的な指針は以下のとおりである。

品質は製品に組み込まれるべきである

製品の品質を保証するためにテストだけでは信頼できない。

This guidance is intended to serve as a bridge between the 1978 regulations and our current understanding of quality systems. In addition to being part of the FDA's CGMP initiative, this guidance is being issued for a number of reasons:

本ガイダンスは、1978年の規制と現在の品質システムの理解との間の架け橋となることを目的としている。FDAのCGMPイニシアチブの一部であることに加えて、本ガイダンスはいくつかの理由で発行されている。

• A quality system addresses the public and private sectors' mutual goal of providing a high-quality drug product to patients and prescribers. A well-built quality system should reduce the number of (or prevent) recalls, returned or salvaged products, and defective products entering the marketplace.

•品質システムは、患者と処方者に高品質の医薬品を提供するという公共部門と民間部門の相互の目標に対応する。十分に構築された品質システムは、リコール、返品または回収された製品、および不良品が市場に出回ることの数を減らす（または防ぐ）ものとする。

• It is important that the CGMP regulations are harmonized to the extent possible with other widely used quality management systems, including ISO 9000, non-U.S. pharmaceutical quality management requirements, and FDA's own medical device quality system regulations. This guidance serves as a first step to highlight common elements between the CGMP regulations and Quality Management Systems. With the globalization of pharmaceutical manufacturing and the increasing prevalence of drug- and biologic-device combination products, the convergence of quality management principles across different regions and among various product types is very desirable.

•ISO 9000、米国以外の医薬品の品質管理要件、およびFDA独自の医療機器品質システムの規制など、他の広く使用されている品質管理システムと可能な限りCGMP規制を調和させることが重要である。本ガイダンスは、CGMP規制と品質管理システムの間で共通の要素を強調するための最初のステップとして役立つ。医薬品製造のグローバル化、および医薬品と生物製剤を組み合わせた製品の普及により、品質管理の原則をさまざまな地域やさまざまな種類の製品に集約することが非常に望まれている。

• The FDA has concluded that modern quality systems, when coupled with manufacturing process and product knowledge and the use of effective risk management practices, can handle many types of changes to facilities, equipment, and processes without the need for prior approval regulatory submissions. Manufacturers with a robust quality system and appropriate process knowledge can implement many types of improvements. In addition, an effective quality system, by lowering the risk of manufacturing problems, may result in shorter and fewer FDA inspections.

•FDAは、現代の品質システムは、製造プロセスや製品知識、効果的なリスク・マネジメント慣行の活用と組み合わせると、事前承認の承認申請を必要とせずに施設、機器、およびプロセスのさまざまな種類の変更を処理できると結論付けた。強固な品質システムと適切なプロセス知識を持つ製造業者は、多くの種類の改善を実施することができる。さらに、製造上の問題の危険性を減らすことによって効果的な品質システムはより短いそしてより少ないFDA検査をもたらすかもしれない。

Contains Nonbinding Recommendations

• A quality system can provide the necessary framework for implementing *quality by design*⁴ (building in quality from the development phase and throughout a product's life cycle), continual improvement, and risk management in the drug manufacturing process. A quality system adopted by a manufacturer can be tailored to fit the specific environment, taking into account factors such as scope of operations, complexity of processes, and appropriate use of finite resources.

品質システムは、設計による品質の実現（開発段階から製品のライフサイクル全体にわたる品質の構築）、継続的な改善、および医薬品製造プロセスのリスク・マネジメントに必要な枠組みを提供できる。製造業者が採用する品質システムは、業務の範囲、プロセスの複雑さ、有限資源の適切な使用などの要素を考慮して、特定の環境に合うように調整することができる。

⁴ See ICH Q8 Pharmaceutical Development. ICH Q8 Pharmaceutical Development 参照

C. Scope of the Guidance ガイダンスの範囲

This guidance applies to manufacturers of drug products (finished pharmaceuticals), including products regulated by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), and the Center for Veterinary Medicine (CVM). It may also be useful to manufacturers of components (including active pharmaceutical ingredients) used in the manufacture of these products.

本ガイダンスは、生物製剤評価研究センター（CBER）、薬物評価研究センター（CDER）、および獣医学センター（CVM）によって規制されている製品を含む、医薬品（最終医薬品）の製造業者に適用される。これらの製品の製造に使用される成分（活性医薬成分を含む）の製造者にとっても有用であり得る。

This document is *not* intended to create new requirements for pharmaceutical manufacturing that go beyond those established in the current regulations, nor is the guidance intended to be a guide for the conduct of FDA inspections. Rather, the document explains how implementing comprehensive quality systems can help manufacturers achieve compliance with 21 CFR parts 210 and 211. Although the QS working group found that many of the quality system elements correlate with specific CGMP requirements, some do not. The Agency expects compliance with CGMP regulations, and FDA's inspection program will remain focused on compliance with those regulations.

本文書は、現在の規制で確立されているものを超える医薬品製造のための新しい要求を作成することを意図しておらず、FDA 検査の実施の指針となることも意図していない。むしろ、本文書は、包括的な品質システムの実装により、製造業者が 21 CFR part 210 と 211 の順守を達成することができる方法を説明する。QS ワーキンググループは、品質システム要素の多くが特定の CGMP 要件と相関することを発見したが、そうでないものもある。当局は CGMP 規制の遵守を期待しており、FDA の検査プログラムはこれらの規制の遵守に引き続き焦点を当てる。

D. Organization of this Guidance 本ガイダンスの構成

To provide a reference familiar to industry, the quality systems model described in section IV of this guidance is organized — in its major sections — according to the structure of international quality standards. Major sections of the model include the following:

業界になじみのある参考文献を提供するために、本ガイダンスのセクション IV に記載されている品質システムモデルは、国際的な品質標準の構造に従って、その主要なセクションにまとめられている。モデルの主なセクションは次のとおりである。

- Management Responsibilities
- Resources
- Manufacturing Operations
- Evaluation Activities

Contains Nonbinding Recommendations

- ・マネジメントの責任
- ・リソース
- ・製造オペレーション
- ・評価活動

Under each of these sections the key elements found in modern quality systems are discussed. When an element correlates with a CGMP regulatory requirement, that correlation is noted. In some cases, a specific CGMP regulation is discussed in more detail as it relates to a quality system element. At the end of each section, a table is included listing the quality system elements of that section and the specific CGMP regulations with which they correlate. A glossary is included at the end of the document.

これらの各セクションでは、現代の品質システムに見られる重要な要素について説明する。要素が CGMP 規制要件と相関するとき、その相関は注目される。場合によっては、特定の CGMP 規制は品質システムの要素に関連するため、より詳細に説明されている。各セクションの最後には、そのセクションの品質システム要素とそれらが相関する特定の CGMP 規制をリストした表が含まれている。本文書の最後は用語集である。

III. CGMPs AND THE CONCEPTS OF MODERN QUALITY SYSTEMS

GMPS と最新の品質システムの概念

Several key concepts are critical for any discussion of modern quality systems. The following concepts are used throughout this guidance as they relate to the manufacture of pharmaceutical products.

現代の品質システムを議論する上で重要な概念がある。以下の概念は、医薬品の製造に関連するため、本ガイダンスを通して使用されている。

A. Quality 品質

Every pharmaceutical product has established identity, strength, purity, and other quality characteristics designed to ensure the required levels of safety and effectiveness. For the purposes of this guidance document, the phrase *achieving quality* means achieving these characteristics for a product.

すべての医薬品は、必要なレベルの安全性と有効性を保証するように設計されたアイデンティティ、強度、純度、およびその他の品質特性を確立している。本ガイダンスの目的のために、品質を達成するという表現は、製品のこれらの特性を達成することを意味する。

B. Quality by Design and Product Development デザインと製品開発による品質

Quality by design means designing and developing a product and associated manufacturing processes that will be used during product development to ensure that the product consistently attains a predefined quality at the end of the manufacturing process.⁵ Quality by design, in conjunction with a quality system, provides a sound framework for the transfer of product knowledge and process understanding from drug development to the commercial manufacturing processes and for post-development changes and optimization. The CGMP regulations, when viewed in their entirety, incorporate the concept of quality by design. This guidance describes how these elements fit together.

設計による品質とは、製造プロセスの最後に製品が事前に定義された品質を確実に達成することを保証するために、製品および製品開発中に使用される関連製造プロセスを設計および開発することを意味する。医薬品開発から商業的製造プロセスへの製品知識およびプロセス理解の伝達、および開発後の変更と最適化のための健全なフレームワークを提供する。CGMP 規制は、全体として見れば、設計による品質の概念を取り入れている。この手引きでは、これらの要素がどのように組み合わせられているかについて説明する。

⁵ See ICH-Q8 Pharmaceutical Development. ICH-Q8 Pharmaceutical Development 参照

Contains Nonbinding Recommendations

C. Quality Risk Management 品質リスク・マネジメント

Quality risk management is a valuable component of an effective quality systems framework.⁶ Quality risk management can, for example, help guide the setting of specifications and process parameters for drug manufacturing, assess and mitigate the risk of changing a process or specification, and determine the extent of discrepancy investigations and corrective actions.

品質リスク・マネジメントは、効果的な品質システムフレームワークの重要な構成要素である。

品質リスク・マネジメントは、例えば、医薬品製造のための仕様とプロセスパラメータの設定、プロセスまたは仕様を変更するリスクの査定および軽減、不具合の調査および是正措置の範囲を決定する手助けとなる。

⁶ See ICH Q9 Quality Risk Management. ICH Q9 Quality Risk Management 参照

D. CAPA (Corrective and Preventive Action) CAPA (是正および予防措置)

CAPA is a well-known CGMP regulatory concept that focuses on investigating, understanding, and correcting discrepancies while attempting to prevent their recurrence. Quality system models discuss CAPA as three separate concepts, all of which are used in this guidance.

CAPA はよく知られている CGMP 規制の概念で、再発防止のために不具合の調査、理解、修正に重点が置かれている。品質システムモデルでは、CAPA を 3 つの概念に分けて議論する。本ガイダンスではそのすべてを用いている。

- Remedial corrections of an identified problem
- Root cause analysis with corrective action to help understand the cause of the deviation and potentially prevent recurrence of a similar problem
- Preventive action to avert recurrence of a similar potential problem

• 特定の問題を是正

• 是正措置による根本原因分析により、逸脱の理由の理解し、同様の問題の再発を潜在的に予防する

• 同様の潜在的問題の再発を回避するための予防措置

E. Change Control 変更管理

Change control is another well-known CGMP concept that focuses on managing change to prevent unintended consequences. The CGMP regulations provide for change control primarily through the assigned responsibilities of the quality control unit. Certain major manufacturing changes (e.g., changes that alter specifications, a critical product attribute or bioavailability) require regulatory filings and prior regulatory approval (21 CFR 314.70, 514.8, and 601.12).

変更管理は、周知されている CGMP のもう一つの概念であり、意図しない結果を防ぐために変更を管理することに重点を置く。CGMP 規制は、変更管理を主に品質管理部門に割り当てられた責任としている。特定のメジャーな製造の変更（例、仕様、重要な製品属性またはバイオアベイラビリティの変更）は、規制当局への届出と事前の規制当局による承認が必要である（21 CFR 314.70、514.8、および 601.12）。

Effective change control activities (e.g., quality planning and control of revisions to specifications, process parameters, procedures) are key components of any quality system. In this guidance, *change* is discussed in terms of creating a regulatory environment that encourages change towards continual improvement. This means a manufacturer is empowered to make changes subject to the regulations

Contains Nonbinding Recommendations

based on the variability of materials used in manufacturing and process improvements resulting from knowledge gained during a product's lifecycle.

有効な変更管理活動（例えば、品質計画および仕様、プロセスパラメータ、手順の改訂管理）は、あらゆる品質システムの重要な要素である。本ガイダンスでは、継続的な改善に向けた変化を促進する規制環境の構築という観点から、変更について議論している。つまり、製造業者は、製造に使用される材料の多様性およびから製品のライフサイクルを通して得られた知識によるプロセスの改善に基づき、規制の対象となる変更を加える権限を与えられる。

F. The Quality Unit 品質ユニット

Many of the modern quality system concepts described here correlate very closely with the CGMP regulations (refer to the charts later in the document). Current industry practice generally divides the responsibilities of the quality control unit (QCU), as defined in the CGMP regulations, between quality control (QC) and quality assurance (QA) functions.

ここで説明されている現代の品質システムの概念の多くは、CGMP 規制と非常に密接に関連している（本文書の後半のチャートを参照すること）。現在の業界慣行では、通常、CGMP 規則で定義されているように、品質管理部門（QC）と品質保証（QA）部門の間で品質管理部門（QCU）の責任を分担している。

- QC usually involves (1) assessing the suitability of incoming components, containers, closures, labeling, in-process materials, and the finished products; (2) evaluating the performance of the manufacturing process to ensure adherence to proper specifications and limits; and (3) determining the acceptability of each batch for release.
- QA primarily involves (1) review and approval of all procedures related to production and maintenance, (2) review of associated records, and (3) auditing and performing/evaluating trend analyses.

- 品質管理には、通常次の事項が含まれる。(1) 入手部品、容器、ふた、ラベル、工程内材料、および完成品の適合性を評価する。(2) 製造プロセスの性能を評価して、適切な仕様と制限に準拠していることを確認する。(3) 各バッチの承認可否を決定する。
- QA には、主に (1) 生産と保守に関連するすべての手順のレビューと承認、(2) 関連レコードのレビュー、(3) 傾向分析の監査と実行/評価が含まれる。

This guidance uses the term *quality unit*⁷ (QU) to reflect modern practice while remaining consistent with the CGMP definition in § 210.3(b)(15). The concept of a *quality unit* is also consistent with modern quality systems in ensuring that the various operations associated with all systems are appropriately planned, approved, conducted, and monitored.

本ガイダンスでは、§210.3 (b) (15) の CGMP 定義との整合性を保ちながら、現代の慣行を反映するために品質単位 7 (QU) という用語を使用している。品質単位は、すべてのシステムに関連するさまざまな作業が適切に計画、承認、実施、および監視されることを保証するという点で、現代の品質システムとも矛盾しない。

⁷ Generally, the term *quality unit* is used in this guidance. However, *quality control unit* is used when directly quoting parts 210 and 211.

一般的に、本ガイダンスでは「品質単位」という用語が使用されている。ただし、品質管理単位は、部分 210 および 211 を直接引用するとき使用される。

The CGMP regulations specifically assign the QU the authority to create, monitor, and implement a quality system. Such activities do not substitute for, or preclude, the daily responsibility of manufacturing personnel to build quality into the product. The QU should not take on the responsibilities of other units of a manufacturer's organization, such as the responsibilities handled by

Contains Nonbinding Recommendations

manufacturing personnel, engineers, and development scientists.⁸ Manufacturing personnel and the QU are both critical in fulfilling the manufacturer's responsibility to produce quality products.

CGMP 規制は、品質システムを作成、監視、および実施する権限を QU に明確に割り当てている。そのような活動は、製品の品質を向上させるという製造担当者の日常的な責任を代替するものでも排除するものでもない。製造担当者、エンジニア、開発科学者が担当する責任など、製造業者の組織の他の部門の責任を QU が負うべきではない⁸。製造担当者と QU は、高品質の製品を製造する製造業者の責任を果たす上で重要である。

⁸ See Reference #1, comment 91. Reference #1, comment 91 参照

Other CGMP assigned responsibilities of the QU are consistent with modern quality system approaches (§ 211.22):

他の CGMP が割り当てた QU の責任は、現代の品質システムのアプローチと一致している (§211.22)。

- Ensuring that controls are implemented and completed satisfactorily during manufacturing operations
- Ensuring that developed procedures and specifications are appropriate and followed, including those used by a firm under contract to the manufacturer
- Approving or rejecting incoming materials, in-process materials, and drug products
- Reviewing production records and investigating any unexplained discrepancies

- 製造作業中に管理が確実に実施され、完了するようにする。
- 製造業者と契約している企業が使用するものも含め、開発された手順および仕様が適切であり、それに従っていることを確認する
- 入荷材料、仕掛品、および医薬品の承認または却下
- 生産記録を見直し、原因不明の不一致を調査する。

Under a quality system, it is normally expected that the product and process development units, the manufacturing units, and the QU will remain independent. In very limited circumstances, a single individual can perform both production and quality functions. That person is still accountable for implementing all the controls and reviewing the results of manufacture to ensure that product quality standards have been met. Under such circumstances, it is recommended that another qualified individual, not involved in the production operation, conduct an additional, periodic review of QU activities.

品質システムの下では、通常、製品およびプロセス開発部門、製造部門、および QU は独立したままであると予想される。ごく限られた状況では、一人の個人が生産と品質の両方の機能を果たすことができる。その人は、すべての管理を実施し、製品の品質基準が満たされていることを確認するために製造の結果をレビューすることに対して責任がある。そのような状況下では、生産活動に関与していない別の有資格者が、QU 活動の追加の定期的レビューを実施することが推奨される。

G. Six-system Inspection Model 6 系統検査モデル

The FDA's Drug Manufacturing Inspection Compliance Program, which contains instructions to FDA personnel for conducting inspections, is a systems-based approach to inspection and is very consistent with the robust quality system model presented in this guidance.⁹ The diagram below shows the relationship among the six systems: the quality system and the five manufacturing systems. The quality system provides the foundation for the manufacturing systems that are linked and function within it. The

Contains Nonbinding Recommendations

quality system model described in this guidance does not consider the five manufacturing systems as discrete entities, but instead integrates them into appropriate sections of the model. Those familiar with the six-system inspection approach will see organizational differences in this guidance; however, the inter-relationship should be readily apparent. One of the important themes of the systems based inspection compliance program is that you have the ability to assess whether each of the systems is in a state of control. The quality system model presented in this guidance will also serve to help firms achieve this state of control.

FDA の医薬品製造検査遵守プログラムは、検査を実施する FDA 査察官へのインストラクションを含むものであるが、それは査察に対するシステムベースのアプローチであり、本ガイダンスで提示されている強固な品質システムモデルに極めて一致している。下の図は、品質システムと 5 つの製造システムという 6 つのシステム間の関係を示している。品質システムは、その中でリンクされ機能する製造システムの基盤を提供する。本ガイダンスで説明されている品質システムモデルは、5 つの製造システムを個別のエンティティと見なすのではなく、それらをモデルの適切なセクションに統合する。6 システム検査のアプローチに精通している人は、本ガイダンスでは組織の違いを理解するであろう。しかし、相互関係は容易に明らかとなる。システムベースの査察遵守プログラムの重要なテーマの 1 つは、各システムが管理状態にあるかどうかを評価できることである。本ガイダンスで提示されている品質システムモデルは、企業がこの管理状態を達成する手助けともなるであろう。

⁹ See Reference #2; This inspectional approach is currently in use by CDER and by CBER for blood and blood product inspections. CBER and CVM are developing a similar approach for drug product inspections.

Reference #2 参照。この検査方法は現在、血液検査および血液製剤検査のために CDER および CBER によって使用されている。CBER と CVM は医薬品検査のための同様のアプローチを開発している。



IV. THE QUALITY SYSTEMS MODEL 品質システムモデル

The goal of this section is to describe a model for use in pharmaceutical manufacturing that can help manufacturers comply with the CGMP regulations. It should be noted that implementing an effective quality system in a manufacturing organization will require a significant investment of time and resources. However, we believe the long-term benefits of implementing a quality system will outweigh the costs.¹⁰

本セクションの目的は、製造業者がCGMP規制を順守するのに役立つ、製薬業で使用するためのモデルを説明することである。製造組織で効果的な品質システムを実装するには、かなりの時間とリソースの投資が必要になる。しかし、品質システムを導入することの長期的な利益がコストを上回ると確信している。

¹⁰ See Reference #3. Reference #3 参照

This section describes a robust quality systems model that, if properly implemented, can provide the

Contains Nonbinding Recommendations

controls to consistently produce a product of acceptable quality. Where applicable, the relationship between elements of this model and CGMP regulations is noted. At the end of each section, a table shows how the specific CGMP regulations correlate to the elements in the quality systems model. As already explained, many of the quality systems elements correlate closely with the CGMP regulations. It is important to emphasize that this guidance is not recommending new regulatory requirements. The guidance is intended to provide recommendations to manufacturers who are implementing, or plan to implement, a quality systems model to help them comply with CGMP regulations. FDA regulatory and inspectional coverage will remain focused on the specific CGMP regulations.

本セクションでは、適切に実装されていれば、許容可能な品質の製品を一貫して生産するための管理を提供できる、堅牢な品質システムモデルについて説明する。該当する場合は、このモデルの要素と CGMP 規制の関係が記載されている。各セクションの最後に、表に、特定の CGMP 規制と品質システムモデルの要素との相関関係を示す。すでに説明したように、品質システム要素の多くは CGMP 規制と密接に関連している。本ガイダンスは新しい規制要件を推奨していないことを強調することが重要である。本ガイダンスは、品質システムモデルを実装している、または実装を計画している製造元に、CGMP 規制への準拠を支援するための推奨を提供することを目的としている。FDA の規制および査察の対象範囲は、引き続き特定の CGMP 規制に集中する。

The model is described according to four major factors:

- Management Responsibilities
- Resources
- Manufacturing Operations
- Evaluation Activities

このモデルは、4つの主要要因に従って説明されている。

- マネジメントの責任
- リソース
- 製造オペレーション
- 評価活動

In each of the sections that follow, the specific elements of a robust modern quality systems model are described. When elements of the quality systems model correlate with specific CGMP regulations, this correlation is noted.

以下の各セクションでは、堅牢で現代的な品質システムモデルの特定の要素について説明する。品質システムモデルの要素が特定の CGMP 規制と相関するとき、この相関は注目される。

A. Management Responsibilities 経営責任

Modern robust quality systems models call for management to play a key role in the design, implementation, and management of the quality system. For example, management is responsible for establishing the quality system structure appropriate for the specific organization. Management has ultimate responsibility to provide the leadership needed for the successful functioning of a quality system. This section describes management's role in developing, implementing, and managing a robust quality system. There is some overlap with the CGMP regulations in this section (see the table at the end of the section).

現代の堅牢な品質システムモデルは、品質システムの設計、実施、および管理において重要な役割を果たすことを管理に求めている。例えば、マネジメントは特定の組織に適した品質システム構造を確立する責任がある。マネジメントは、品質システムを正常に機能させるために必要なリーダーシップを発揮するという最終的な責任を負っている。本セクションでは、堅牢な品質システムを開発、実装、および管理する際の管理者の役割について説明する。本セクションでは、CGMP の規制と一部重複している（セクション末尾の表を参照）。

Contains Nonbinding Recommendations

1. Provide Leadership リーダーシップの発揮

In a robust, modern quality system, senior management should demonstrate commitment to developing and maintaining their quality system. Quality system plans should be aligned with a manufacturer's strategic plans to ensure that the system is part of the manufacturer's mission and quality strategies. For example, quality systems departments normally have equal standing with other departments within an organization. Quality systems staff are effectively integrated into manufacturing activities and are involved in activities such as nonconformance investigations. Senior managers set implementation priorities and develop action plans. All levels of management can provide support of the quality system by:

堅牢で現代的な品質システムでは、上級管理職は彼らの品質システムの開発と維持へのコミットメントを示すものとする。品質システム計画は、システムが製造者の使命および品質戦略の一部であることを確実にするために製造者の戦略的計画と整合させるものとする。たとえば、品質システム部門は通常、組織内の他の部門と同等の地位を築いている。品質システムスタッフは製造活動に効果的に統合されており、不適合調査などの活動に携わっている。上級管理職は、実施の優先順位を設定し、行動計画を策定する。すべてのレベルの管理者は、以下によって品質システムのサポートを提供できる。

- Actively participating in system design, implementation, and monitoring, including system review (see IV.A.5.)
- Advocating continual improvement of operations of the quality system
- Committing necessary resources

- システムレビュー、システムレビュー、実装、モニタリングへの積極的な参加（IV.A.5を参照）。
- 品質システムの運用の継続的改善を推進
- 必要な資源の投入

In a robust quality systems environment, all managers should demonstrate strong and visible support for the quality system and ensure its implementation throughout the organization (e.g., across multiple sites).

堅牢な品質システム環境では、すべての管理者が品質システムに対する強力で目に見えるサポートを示し、組織全体で（たとえば複数のサイトにわたって）その実装を確実にする必要がある。

All managers should encourage internal communication on quality issues at all levels in the organization. Communication should be ongoing among research and development, regulatory affairs, manufacturing, and QU personnel on issues that affect quality, with management included whenever appropriate.

すべての管理者は、組織内のすべてのレベルで品質問題に関する社内コミュニケーションを奨励する必要がある。品質に影響を与える問題について、研究開発、規制当局、製造、およびQU担当者間でコミュニケーションが継続的に行われる必要がある。

2. Structure the Organization 組織の構成

When designing a robust quality system, management has the responsibility to *structure* the organization and ensure that assigned authorities and responsibilities support the production, quality, and management activities needed to produce quality products. Senior managers have the responsibility to ensure that the organization's structure is documented.

堅牢な品質システムを設計するとき、マネジメントは組織を構築し、割り当てられた権限と

Contains Nonbinding Recommendations

責任が高品質の製品を生産するのに必要な生産、品質、および管理活動をサポートするようにする責任がある。上級管理職は、組織の構造が文書化されていることを確認する責任がある。

All managers have the responsibility to communicate employee roles, responsibilities, and authorities within the system and ensure that interactions are defined and understood.

すべての管理者は、システム内の従業員の役割、責任、および権限を伝達し、対話が定義および理解されていることを確認する責任を負う。

An organization also has the responsibility to give the individual who is appointed to manage the quality system the authority to detect problems and implement solutions. Usually, a senior manager administers the quality system and can, thus, ensure that the organization receives prompt feedback on quality issues.

組織はまた、品質システムを管理するために任命された個人に、問題を検出し解決策を実行する権限を与える責任がある。通常、上級管理者が品質システムを管理しているため、組織が品質問題に関する迅速なフィードバックを確実に受け取ることができる。

3. *Build Your Quality System to Meet Requirements* 要件を満たす品質システムの構築

Implementing a robust quality system can help ensure compliance with CGMP regulations related to drug safety, identity, strength, quality, and purity. Under the quality systems model, the Agency recommends that senior managers ensure that the quality system that is designed and implemented provides clear organizational guidance and facilitates systematic evaluation of issues. For example, according to the model, when documenting the implementation of a quality system, the following should be addressed:

堅牢な品質システムを導入することで、薬の安全性、アイデンティティ、強さ、品質、純度に関する CGMP 規制への準拠を確実にすることができる。品質システムモデルの下では、当局は、上級管理職が、設計され実施された品質システムが明確な組織ガイダンスを提供し、問題の体系的な評価を容易にすることを保証することを推奨する。たとえば、モデルによれば、品質システムの実装を文書化する際には、次の点に対処する必要がある。

- The scope of the quality system, including any outsourcing (see IV.B.4.)
- The quality standard that will be followed
- The manufacturer's policies to implement the quality systems criteria and the supporting objectives (see IV.A.4.)
- The procedures needed to establish and maintain the quality system

• アウトソーシングを含む品質システムの範囲 (IV.B.4 を参照)

従うべき品質基準

- 品質システム基準とその支援目的を実施するための製造業者の方針 (IV.A.4 を参照)
- 品質システムを確立し維持するために必要な手順

It is recommended under a modern quality systems approach that a formal process be established to change procedures in a controlled manner. It is also recommended that, when operating under a quality system, manufacturers develop and document control procedures to complete, secure, protect, and archive records, including data, which provide evidence of operational and quality system activities. This approach is consistent with the CGMP regulations, which require manufacturers to establish and follow scientifically sound and appropriate written controls for specifications, plans, and procedures that direct operational and quality system activities and to ensure that these directives are accurate, appropriately reviewed and approved, and available for use (see the CGMPs at § 211.22 (c) and (d)).

現代の品質システム・アプローチの下では、管理された方法で手順を変更するための正式な

Contains Nonbinding Recommendations

プロセスを確立することが推奨される。品質システムの下で運用する場合、製造業者は、運用および品質システムの活動の証拠を提供する、データを含む記録を完成、保護、保護、および保管するための管理手順を開発し文書化することも推奨される。このアプローチは、運用および品質システムの活動を指示する仕様、計画、および手順について、科学的に適切で適切な文書による管理を確立して順守し、これらの指令が正確で適切に見直され承認されることを保証する CGMP 規制と一致し、使用可能である (§211.22 (c) および (d) の CGMP を参照)。

4. *Establish Policies, Objectives, and Plans* 方針、目的、および計画の確立

Policies, objectives, and plans under a modern quality system provide the means by which senior managers articulate their vision of and commitment to quality to all levels of the organization.

現代の品質システムの下での方針、目的、および計画は、上級管理職が組織のすべてのレベルに対して、品質に対する彼らのビジョンとコミットメントを明確にするための手段を提供する。

Under a quality system, senior management should incorporate a strong commitment to quality into the organizational mission. Senior managers should develop an organizational quality policy that aligns with this mission; commit to meeting requirements and improving the quality system; and propose objectives to fulfill the quality policy. Under a quality system, to make the policy relevant, it must be communicated to, and understood by, personnel and contractors (if applicable) and revised, as needed.

品質システムの下では、上級管理職は組織の使命に品質への強いコミットメントを組み入れるものとする。上級管理職は、この使命に沿った組織の品質方針を策定する必要がある。要求を満たし、品質システムを改善することを約束する。品質方針を達成するための目的を提案する。品質システムの下では、方針を関連性のあるものにするために、それは要員および請負業者（該当する場合）に伝達され、理解され、必要に応じて改訂されなければならない。

Managers operating within a quality system should define the quality objectives identified for implementing the quality policy. Senior management should ensure that the quality objectives are created at the top level of the organization (and other levels as needed) through a formal quality planning process. Objectives are typically aligned with the manufacturer's strategic plans. A quality system seeks to ensure that managers support the objectives with necessary resources and have measurable goals that are monitored regularly.

品質システム内で運営する管理者は、品質方針を実施するために特定された品質目標を定義する必要がある。上級管理職は、正式な品質計画プロセスを通じて、品質目標が組織の最上位レベル（および必要に応じて他のレベル）で作成されるようにする必要がある。目的は通常、製造元の戦略計画と一致している。品質システムは、管理者が必要なリソースで目標をサポートし、定期的に監視される測定可能な目標を確実に持つように努める。

Under a quality systems approach, managers would use quality planning to identify and allocate resources and define methods to achieve the quality objectives. Quality system plans should be documented and communicated to personnel to ensure awareness of how their operational activities are aligned with strategic and quality goals.

品質システム・アプローチの下では、管理者は品質計画を使用してリソースを識別および割り当て、品質目標を達成するための方法を定義する。品質システム計画を文書化し、担当者に伝達して、その業務活動が戦略上および品質上の目標とどのように一致しているかを確実に認識するようにする。

Contains Nonbinding Recommendations

5. Review the System システムの見直し

System review is a key component in any robust quality system to ensure its continuing suitability, adequacy, and effectiveness. Under a quality system, senior managers should conduct reviews of the quality system's performance according to a planned schedule. Such a review typically includes assessments of the process, product, and customer needs (in this section, *customer* is defined as the recipient of the product and the product is the goods or services provided). Under a quality systems approach, a review should consider at least the following:

システムレビューは、継続的な適合性、妥当性、および有効性を確保するための、堅牢な品質システムにおける重要な要素である。品質システムの下では、上級管理者は計画されたスケジュールに従って品質システムのパフォーマンスのレビューを行うものとする。このようなレビューには、通常、プロセス、製品、および顧客のニーズの評価が含まれる（本セクションでは、顧客は製品の受信者として定義され、製品は提供される商品またはサービスである）。品質システム・アプローチの下では、レビューは少なくとも以下を考慮する必要がある。

- The appropriateness of the quality policy and objectives
- The results of audits and other assessments
- Customer feedback, including complaints
- The analysis of data trending results
- The status of actions to prevent a potential problem or a recurrence
- Any follow-up actions from previous management reviews
- Any changes in business practices or environment that may affect the quality system (such as the volume or type of operations)
- Product characteristics meeting the customer's needs

- 品質方針および目的の妥当性
- 監査結果およびその他の評価
- 苦情を含む顧客からのフィードバック
- データの傾向分析結果の分析
- 潜在的な問題または再発を防止するための行動のステータス
- 前回のマネジメントレビューからのフォローアップ活動
- 品質システムに影響を与える可能性のある商習慣や環境の変化（操作の量や種類など）
- 顧客のニーズを満たす製品特性

Contains Nonbinding Recommendations

When developing and implementing new quality systems, reviews should take place more frequently than when the system has matured. Outside of scheduled reviews, the quality system should typically be included as a standing agenda item in general management meetings. In addition, a periodic review performed by a qualified source, external to the organization, may also be useful in assessing the suitability and effectiveness of the system.

新しい品質のシステムを開発し実装するときは、システムが成熟したときよりも頻繁にレビューを行うものとする。予定されたレビュー以外では、品質システムは一般的な管理会議の常設議題項目として含まれるものとする。さらに、組織の外部にある資格のある情報源による定期的なレビューも、システムの適合性と有効性を評価するのに役立つ。

Review outcomes typically include:

- Improvements to the quality system and related quality processes
- Improvements to manufacturing processes and products
- Realignment of resources

レビューの結果には通常次のものが含まれる。

- 品質システムおよび関連する品質プロセスの改善
- 製造工程と製品の改善
- リソースの再調整

Under a quality system, the results of a management review would typically be recorded. Planned actions should be implemented using effective corrective and preventive action and change control procedures.

品質システムの下では、マネジメントレビューの結果は通常記録される。計画された措置は、効果的な是正措置および予防措置ならびに変更管理手順を用いて実施されるものとする。

The following table shows how the CGMP regulations correlate to specific elements in the quality systems model for this section. Manufacturers should always refer to the specific regulations to make sure they are in compliance.

次の表は、CGMP 規制が本セクションの品質システムモデルの特定の要素とどのように関連するかを示している。製造業者は、特定の規制を常に参照して、それらが準拠していることを確認する必要がある。

| 21 CFR CGMP Regulations Related to Management Responsibilities | |
|---|--|
| 経営責任に関する 21 CFR CGMP 規則 | |
| Quality System Element 品質システム要素 | Regulatory Citations 規制の引用箇所 |
| 1. Leadership リーダーシップ | — |
| 2. Structure 構造 | Establish quality function: § 211.22 (a) (see definition § 210.3(b)(15)) |
| | Notification: § 211.180(f) |
| 3. Build QS QS の構築 | QU procedures: § 211.22(d) |
| | QU procedures, specifications: § 211.22(c), with reinforcement in: §§ 211.100(a), 211.160(a) |

Contains Nonbinding Recommendations

| | |
|---|---|
| | QU control steps: § 211.22(a), with reinforcement in §§ 211.42(c), 211.84(a), 211.87, 211.101(c)(1), 211.110(c), 211.115(b), 211.142, 211.165(d), 211.192 |
| | QU quality assurance; review/investigate: §§ 211.22(a), 211.100(a-b) 211.180(f), 211.192, |
| | Record control: §§ 211.180(a-d), 211.180(c), 211.180(d), 211.180(e), 211.186, 211.192, 211.194, |
| 4. Establish Policies, Objectives and Plans 方針、目的および計画の確立 | Procedures: §§ 211.22(c-d), 211.100(a) |
| 5. System Review システムレビュー | Record review: §§ 211.100, 211.180(e), 211.192, 211.198(b)(2) |

B. Resources リソース

Appropriate allocation of resources is key to creating a robust quality system and complying with the CGMP regulations. This section discusses the role of resources in developing, implementing, and managing a robust quality system that complies with the CGMP regulations.

適切な資源配分は、強固な品質システムを構築し、CGMP 規制を遵守するための鍵である。本セクションでは、CGMP 規制に準拠した堅牢な品質システムを開発、実装、および管理する際のリソースの役割について説明する。

1. *General Arrangements* 一般的な取り決め

Under a robust quality system, sufficient resources should be allocated for quality system and operational activities. Under the model, senior management, or a designee, should be responsible for providing adequate resources for the following:

強固な品質システムの下では、品質システムと運用活動に十分なリソースが割り当てられるものとする。モデルの下では、上級管理職、または指名された担当者が、以下のために十分なリソースを提供する責任を負うものとする。

- To supply and maintain the appropriate facilities and equipment to consistently manufacture a quality product
- To acquire and receive materials that are suitable for their intended purpose
- For processing the materials to produce the finished drug product
- For laboratory analysis of the finished drug product, including collection, storage, and examination of in-process, stability, and reserve samples

- 高品質の製品を一貫して製造するための適切な設備および機器の供給および維持
- 意図した目的に適した原料の入手および受取り。
- 最終医薬品を製造するための加工用の材料
- 収集、保管、製造過程、安定性、および予備サンプルの検査を含む、実験室分析用の最終医薬品

2. *Personnel Development* 人材育成

Under a quality system, senior management should support a problem-solving and communicative organizational culture. Managers should encourage communication by creating an environment that values employee suggestions and acts on suggestions for improvement. Management should also develop cross-functional groups to share ideas to improve procedures and processes.

Contains Nonbinding Recommendations

品質システムの下では、上級管理職は問題解決とコミュニケーション可能な組織文化を支持するものとする。管理者は、従業員の提案を重視し、改善のための提案に基づいて行動する環境を構築することによって、コミュニケーションを促進するものとする。また、マネジメントは、手順やプロセスを改善するためのアイデアを共有するための機能横断型のグループを開発する必要がある。

In a quality system, personnel should be qualified to do the operations that are assigned to them in accordance with the nature of, and potential risk of, their operational activities. Under a quality system, managers should define appropriate qualifications for each position to help ensure that individuals are assigned appropriate responsibilities. Personnel should also understand the effect of their activities on the product and the customer. Although QU personnel should not take on the responsibilities of other units of the organization, these personnel should be selected based on their scientific and technical understanding, product knowledge, process knowledge and/or risk assessment abilities to appropriately execute certain quality functions (this quality systems feature is also found in the CGMP regulations, which identify specific qualifications, such as education, training, and experience or any combination thereof (see § 211.25(a) and (b)).

品質システムでは、要員は、その業務活動の性質および潜在的なリスクに応じて、担当者に割り当てられた業務を遂行する資格を持つ必要がある。品質システムの下では、管理者は各ポジションに適切な資格を定義して、個人に適切な責任が割り当てられるようにする必要がある。担当者はまた、彼らの活動が製品や顧客に与える影響についても理解する必要がある。QU担当者は組織の他の部門の責任を引き受けるべきではないが、これらの担当者は科学的および技術的理解、製品知識、プロセス知識および/またはリスクアセスメント能力に基づいて選択されるものとする。この特徴は、教育、訓練、経験、またはそれらの組み合わせなどの特定の資格を特定するCGMP規則にもある (§211.25 (a) および (b) を参照)。

Under a quality system, continued training is critical to ensure that the employees remain proficient in their operational functions and in their understanding of CGMP regulations. Typical quality systems training should address the policies, processes, procedures, and written instructions related to operational activities, the product/service, the quality system, and the desired work culture (e.g., team building, communication, change, behavior). Under a quality system (and the CGMP regulations), training should focus on both the employees' specific job functions and the related CGMP regulatory requirements.

品質システムの下では、継続的なトレーニングは、従業員が業務上の機能とCGMP規制の理解に精通していることを保証するために不可欠である。典型的な品質システムトレーニングは、運用上の活動、製品/サービス、品質システム、および望ましい職場文化（チームビルディング、コミュニケーション、変更、行動など）に関する方針、プロセス、手順、および書面による指示に対処する必要がある。品質システム（およびCGMP規制）の下では、トレーニングは従業員固有の職務と関連するCGMP規制要件の両方に焦点を当てるものとする。

Under a quality system, managers are expected to establish training programs that include the following:

- Evaluation of training needs
- Provision of training to satisfy these needs
- Evaluation of effectiveness of training
- Documentation of training and/or re-training

品質システムの下で、管理者は以下を含むトレーニングプログラムを確立することが期待されている。

- トレーニングニーズの評価
- これらのニーズを満たすための研修の提供
- 研修の有効性の評価
- トレーニングおよび/または再トレーニングの文書化

Contains Nonbinding Recommendations

When operating in a robust quality system environment, it is important that managers verify that skills gained from training are implemented in day-to-day performance.

堅牢な品質のシステム環境で運用する場合、管理者がトレーニングから得たスキルが日々のパフォーマンスに反映されていることを確認することが重要である。

3. *Facilities and Equipment* 設備および機器

Under a quality system, the technical experts (e.g., engineers, development scientists), who have an understanding of pharmaceutical science, risk factors, and manufacturing processes related to the product, are responsible for defining specific facility and equipment requirements.

品質システムの下では、製薬科学、リスク要因、および製品に関連する製造プロセスについて理解している技術的専門家（エンジニア、開発科学者など）が、特定の施設および機器の要件を定義する責任を負う。

Under the CGMP regulations, the quality unit (QU) has the responsibility of reviewing and approving all initial design criteria and procedures pertaining to facilities and equipment and any subsequent changes (§ 211.22(c)).

CGMP 規則の下では、品質単位 (QU) は、施設と設備およびその後の変更に関するすべての初期設計基準と手順をレビューおよび承認する責任がある (§211.22 (c))。

Under the CGMP regulations, equipment must be qualified, calibrated, cleaned, and maintained to prevent contamination and mix-ups (§§ 211.63, 211.67, 211.68). *Note that the CGMP regulations require a higher standard for calibration and maintenance than most non- pharmaceutical quality system models.* The CGMP regulations place as much emphasis on process equipment as on testing equipment (§§ 211.160, 211.63, 211.67, and 211.68) while most quality systems focus only on testing equipment.¹¹

CGMP 規制の下では、汚染や混乱を防ぐために、機器の認定、校正、清掃、およびメンテナンスが必要である (§§211.63、211.67、211.68)。CGMP 規制では、ほとんどの製薬会社以外の品質システムモデルよりも、キャリブレーションとメンテナンスに高い基準が必要である。ほとんどの品質システムは試験装置のみに焦点を合わせているが、CGMP 規制は試験装置と同じくらいプロセス装置に重点を置いている (§§211.160、211.63、211.67、および 211.68)。

¹¹ See Reference # 4. Reference # 4 参照

4. *Control Outsourced Operations* 外部委託業務の管理

Outsourcing involves hiring a second party under a contract to perform the operational processes that are part of a manufacturer's inherent responsibilities. For example, a manufacturer may hire another firm to package and label or perform CGMP regulatory training. Quality systems call for contracts (quality agreements) that clearly describe the materials or service, quality specification responsibilities, and communication mechanisms.

アウトソーシングは、製造業者の固有の責任の一部である運用プロセスを実行するために契約の下で第三者を雇うことを含む。たとえば、製造業者は、CGMP 規制トレーニングをパッケージ化し、ラベルを付ける、または実行するために別の会社を雇うことがある。品質システムは、材料またはサービス、品質仕様の責任、および通信メカニズムを明確に説明した契約（品質契約）を求めている。

Under a quality system, the manufacturer should ensure that a contract firm is qualified before signing a contract with that firm. The contract firm's personnel should be adequately trained and monitored for

Contains Nonbinding Recommendations

performance according to their quality system, and the contract firm's and contracting manufacturer's quality standards should not conflict. It is critical in a quality system to ensure that the management of the contractor be familiar with the specific requirements of the contract. However, under the CGMP requirements, the manufacturer's QU is responsible for approving or rejecting products or services provided under a contract (§ 211.22(a)).

品質システムの下では、製造業者は契約会社がその会社と契約を結ぶ前にその資格があることを確認するものとする。契約会社のスタッフは、その品質システムに従ってパフォーマンスについて適切に訓練および監視されるべきであり、契約会社と契約している製造業者の品質基準は矛盾しないものである。請負業者の管理者が契約の特定の要件に精通していることを保証することは、品質システムにおいて重要である。しかし、CGMP要件の下では、製造業者のQUは、契約に基づいて提供される製品またはサービスを承認または却下する責任を負う (§211.22 (a))。

As the following table illustrates, the CGMP regulations are consistent with the elements of a quality system in many areas in this section. However, manufacturers should always refer to the specific regulations to ensure that they are complying with all regulations.

次の表に示すように、本セクションの多くの分野で、CGMP規制は品質システムの要素と一致している。ただし、製造元は常に特定の規制を参照して、すべての規制に準拠していることを確認する必要がある。

| 21 CFR CGMP Regulations Related to Resources | |
|---|---|
| Quality System Element 品質システム要素 | Regulatory Citations 規制の引用箇所 |
| 1. General Arrangements 一般的な取り決め | — |
| 2. Develop Personnel 人材育成 | Qualifications: § 211.25(a) |
| | Staff number: § 211.25(c) |
| | Staff training: § 211.25(a-b) |
| 3. Facilities and Equipment 設備および機器 | Buildings and facilities: §§ 211.22(b), 211.28(c), 211.42 – 211.58, 211.173 |
| | Equipment: §§ 211.63 – 211.72, 211.105, 211.160(b)(4), 211.182 |
| | Lab facilities: § 211.22(b) |
| 4. Control Outsourced Operations 外部委託業務の管理 | Consultants: § 211.34 |
| | Outsourcing: § 211.22(a) |

C. Manufacturing 製造業

Significant overlap exists between the elements of a quality system and the CGMP regulation requirements for manufacturing operations. It is important to emphasize again that FDA's enforcement programs and inspectional coverage remain based on the CGMP regulations. When quality system elements in this section do not correlate to the CGMP regulations, the guidance makes recommendations to help facilitate compliance with the CGMP regulations. The language in this section has been tailored to the pharmaceutical manufacturing environment.

品質システムの要素と製造作業のためのCGMP規制要件との間にはかなりの重複がある。

Contains Nonbinding Recommendations

FDA の執行プログラムと検査の適用範囲は、引き続き CGMP 規制に基づいていることを再度強調することが重要である。本セクションの品質システム要素が CGMP 規制と相関しない場合、ガイダンスは CGMP 規制の順守を容易にするのに役立つように勧告をする。本セクションの言語は医薬品製造環境に合わせて調整されている。

1. Design, Develop, and Document Product and Processes 製品とプロセスの設計、開発、文書化

In a modern quality systems manufacturing environment, the significant characteristics of the product being manufactured should be defined from design to delivery, and control should be exercised over all changes. In addition, quality and manufacturing processes and procedures — and changes to them — must be defined, approved, and controlled (§ 211.100). It is important to establish responsibility for designing or changing products. Documenting processes, associated controls, and changes to these processes will help ensure that sources of variability are identified.

現代の品質システム製造環境では、製造される製品の重要な特性は設計から納入まで定義されるべきであり、そしてすべての変更に対して管理が行われるものとする。さらに、品質と製造のプロセスと手順、そしてそれらへの変更は、定義され、承認され、そして管理されなければならない (§211.100)。製品を設計または変更するための責任を確立することは重要である。プロセス、関連する統制、およびこれらのプロセスに対する変更を文書化することは、変動の原因を確実に特定するのに役立つ。

Documentation includes:

- Resources and facilities used
- Procedures to carry out the process
- Identification of the process owner who will maintain and update the process as needed
- Identification and control of important variables
- Quality control measures, necessary data collection, monitoring, and appropriate controls for the product and process
- Any validation activities, including operating ranges and acceptance criteria
- Effects on related process, functions, or personnel

ドキュメントに含まれるもの：

- 使用される資源と施設
 - プロセスを実行するための手順
 - 必要に応じてプロセスを維持および更新するプロセス所有者の識別
 - 重要な変数の特定と管理
 - 品質管理対策、必要なデータ収集、監視、および製品とプロセスに対する適切な管理
 - 動作範囲や合格基準を含むあらゆる検証活動
- 関連するプロセス、機能、または人員への影響

As discussed under section IV.A., above, the model calls for managers to ensure that product specifications and process parameters are determined by the appropriate technical experts (e.g., engineers, development scientists). In the pharmaceutical environment, experts would have an understanding of pharmaceutical science, equipment, facilities, and process types and of how variations in materials and processes can ultimately affect the finished product.

上記のセクション IV.A. で論じたように、モデルは、製品仕様およびプロセスパラメータが適切な技術的専門家（例えば、エンジニア、開発科学者）によって決定されることを確実にすることを管理者に要求する。製薬環境では、専門家は製薬科学、機器、設備、およびプロセスの種類、そして材料やプロセスの変動が最終製品に最終的にどのように影響を与えるかについて理解しているであろう。

Packaging and labeling controls, critical stages in the pharmaceutical manufacturing process, are not

Contains Nonbinding Recommendations

specifically addressed in quality systems models. However, the Agency recommends that manufacturers always refer to the packaging and labeling control regulations at § 211 Subpart G. In addition — and this **is** consistent with modern quality systems — FDA recommends that, as part of the design process, before commercial production, the controls for all processes within the packaging and labeling system be planned and documented in written procedures. The procedures should outline quality control activities and the responsible positions. Specifications and controls for the packaging and labeling materials should also be determined before commercial production. Distinct labels with discriminating features for different products, such as a product marketed with different strengths, should be included to prevent mislabeling and resulting recalls.

医薬品製造プロセスにおける重要な段階である包装および表示管理は、品質システムモデルでは特に取り上げられていない。ただし、当局は、製造業者が常に§211 サブパート G の包装および表示管理規制を参照することを推奨する。さらに、これは現代の品質システムと一致している - 設計プロセスの一環として、商業生産の前に包装および表示システム内のすべてのプロセスの管理は計画され、文書化された手順で文書化されている。手順は品質管理活動と責任ある立場を概説するものとする。包装およびラベル材料の仕様および管理も商業生産の前に決定されるものとする。異なる強みで販売されている製品など、異なる製品を区別する特徴を持つ個別のラベルを含める必要がある。

2. Examine Inputs 入力調査

In a modern quality systems model, the term *input* includes any material that goes into a final product, no matter whether the material is purchased by the manufacturer or produced by the manufacturer for the purpose of processing. *Materials* can include items such as components (e.g., ingredients, process water, and gas), containers, and closures. A robust quality system will ensure that all inputs to the manufacturing process are reliable because quality controls will have been established for the receipt, production, storage, and use of all inputs.

現代の品質システムモデルでは、入力という用語は、材料が製造業者によって購入されるか、または処理の目的で製造業者によって生産されるかにかかわらず、最終製品に入るあらゆる材料を含む。材料は、構成要素（例えば、成分、プロセス水、およびガス）、容器、およびクロージャなどの品目を含むことができる。すべての投入物の受領、生産、保管、および使用について品質管理が確立されているため、堅牢な品質システムにより、製造プロセスへのすべての投入物の信頼性が保証される。

The CGMP regulations require either testing or use of a certificate of analysis (COA) plus an identity analysis (§ 211.84) for the release of materials for manufacturing. In the preamble to the CGMP regulations, these requirements were explicitly interpreted.¹² The preamble states that reliability can be validated by conducting tests or examinations and comparing the results to the supplier's COA. Sufficient initial tests should be done to establish reliability and to determine a schedule for periodic reassessment. As an essential element of purchasing controls, it is recommended that data trends for acceptance and rejection of materials be analyzed for information on supplier performance.¹³

CGMP 規制は、製造のための材料の発売のために分析証明書 (COA) と識別分析 (211.84) のテストまたは使用を要求している。CGMP 規制の前文では、これらの要件は明示的に解釈されている。前文には、テストまたは検査を実施し、その結果をサプライヤの COA と比較することによって信頼性を検証できると述べられている。信頼性を確立し、定期的な再評価のスケジュールを決定するために十分な初期テストを実施する必要がある。購買管理の重要な要素として、資材の受入れと却下に関するデータの傾向を分析して、供給業者の実績に関する情報を得ることが推奨される。

¹² See Reference #1, comment 239. Reference #1, comment 239 参照

Contains Nonbinding Recommendations

¹³ The Agency recommends that manufacturers have a measure of the variability of materials that could affect their process controls. For example, certain changes in physical properties may affect the process, which may affect a finished product's dissolution characteristics.

当局は、製造業者が彼らの工程管理に影響を及ぼし得る材料の変動性の尺度を持つことを推奨する。例えば、物理的特性の特定の変化はプロセスに影響を与える可能性があり、それは最終製品の溶解特性に影響を与える可能性がある。

The quality systems approach also calls for periodic auditing of suppliers based on risk assessment. During the audit, a manufacturer can observe the testing or examinations conducted by the supplier to help determine the reliability of the supplier's COA. An audit should also include a systematic examination of the supplier's quality system to ensure that reliability is maintained. It is recommended that a combination approach be used (i.e., verify the suppliers' COA through analysis *and* audits of the supplier). Under a quality systems approach, if full analytical testing is not done, the audit should cover the supplier's analysis (i.e., a specific identity test is still required under § 211.84(d)(2)).

品質システムのアプローチでは、リスクアセスメントに基づいてサプライヤを定期的に監査することも求められている。監査中、製造業者は、供給業者のCOAの信頼性を判断するために、供給業者が実施したテストまたは検査を観察することができる。監査はまた信頼性が維持されていることを確認するために供給者の品質システムの系統的な検査を含むものとする。組み合わせアプローチを使用することを勧める（つまり、サプライヤの分析と監査を通じてサプライヤのCOAを検証する）。品質システム・アプローチの下では、完全な分析テストが行われていない場合、監査は供給者の分析を対象とする（すなわち、§211.84 (d) (2) に基づく特定の同一性テストが依然として必要である）。

Under a quality systems approach, procedures should be established to verify that materials are from qualified sources (for application and licensed products, certain sources are specified in the submissions). Procedures should also be established to encompass the acceptance, use, or the rejection and disposition of materials produced by the facility (e.g., purified water). Systems that produce these in-house materials should be designed, maintained, qualified, and validated where appropriate to ensure that the materials meet their acceptance criteria.

品質システム・アプローチの下では、材料が適格な出所からのものであることを確認するための手順が確立されるものとする（適用および認可製品については、特定の出所が提出物に明記されている）。施設によって生産された材料（例えば、精製水）の受け入れ、使用、または拒絶および処分を包含するための手順も確立されるものとする。これらの自社製の材料を製造するシステムは、材料がそれらの合格基準を満たすことを確実にするために適切な場合には設計、維持、認定、そして検証されるものとする。

In addition, it is recommended that changes to materials (e.g., specification, supplier, or materials handling) be implemented through a change control system (certain changes require review and approval by the QU (§ 211.100(a))). It is also important to have a system in place to respond to changes in materials from suppliers so that necessary adjustments to the process can be made and unintended consequences avoided.

さらに、材料の変更（仕様、供給元、材料の取扱いなど）は変更管理システムを通じて実施することが推奨される（特定の変更にはQUによる審査と承認が必要である（§211.100 (a)）。プロセスに対する必要な調整を行うことができ、意図しない結果を回避できるように、供給元からの材料の変化に対応するためのシステムを整備すること。

3. Perform and Monitor Operations 操作の実行と監視

An important purpose of implementing a quality systems approach is to enable a manufacturer to more efficiently and effectively validate, perform, and monitor operations (§ 211.100(a)) and ensure that the

Contains Nonbinding Recommendations

controls are scientifically sound and appropriate. The goal of establishing, adhering to, measuring, and documenting specifications and process parameters is to objectively assess whether an operation is meeting its design and product performance objectives. In a robust quality system, production and process controls should be designed to ensure that the finished products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess (see, e.g., § 211.100(a)).

品質システム・アプローチを実施する重要な目的は、製造業者がより効率的かつ効果的に作業を検証し、実施し、監視し (§211.100 (a))、管理が科学的に健全かつ適切であることを保証することである。仕様とプロセスパラメータを確立し、それを遵守し、測定し、そして文書化することの目的は、作業がその設計および製品性能目標を満たしているかどうかを客観的に評価することである。強固な品質システムでは、最終製品がその意図する、もつとされるアイデンティティ、強度、品質、および純度を確実に有するように、生産および工程管理を設計するものとする（例えば、211.100 (a) 参照）。

In a modern quality system, a design concept established during product development typically matures into a commercial design after process experimentation and progressive modification. Risk management can help identify areas of process weakness or higher risk and factors that can influence critical quality attributes that should receive increased scrutiny. The FDA recommends that scale-up studies be used to help demonstrate that a fundamentally sound design has been fully realized. A sufficiently robust manufacturing process should be in place prior to commercial production. With proper design (see IV.C.1.) and reliable mechanisms to transfer process knowledge from development to commercial production, a manufacturer should be able to validate the manufacturing process.¹⁴ Conformance batches provide initial proof that the design of the process produces the intended product quality. Sufficient testing data will provide essential information on performance of the new process, as well as a mechanism for continual improvement. Modern equipment with the potential for continual monitoring and control can further enhance this knowledge base. Although initial commercial batches can provide evidence to support the validity and consistency of the process,¹⁵ the *entire product life cycle* should be addressed by the establishment of continual improvement mechanisms in the quality system.¹⁶

Thus, in accordance with the quality systems approach, process validation is not a one-time event, but an activity that continues throughout a product's life.

現代の品質システムでは、製品開発中に確立されたデザインコンセプトは、通常、プロセスの実験と段階的な変更の後に商業デザインに成熟する。リスク・マネジメントは、プロセスの弱点またはより高いリスクの領域、およびより詳細な精査を受けるべき重要な品質属性に影響を与える可能性がある要因の特定に役立つ。FDAは、根本的に健全な設計が完全に実現されたことを実証するためにスケールアップ研究を使用することを推奨する。商業生産の前に、十分に堅牢な製造プロセスを整備する必要がある。適切な設計 (IV.C.1を参照) および開発から商業生産へプロセスの知識を移すための信頼できるメカニズムにより、製造業者は製造プロセスを検証することができる。適合バッチはプロセスの設計が意図した製品品質十分なテストデータは、新しいプロセスのパフォーマンスに関する重要な情報、および継続的な改善のためのメカニズムを提供する。継続的な監視と管理の可能性を持つ最新の機器は、この知識ベースをさらに強化することができる。初期の商業バッチはプロセスの妥当性と一貫性を裏付ける証拠を提供することができるが、製品ライフサイクル全体は品質システムにおける継続的改善メカニズムの確立によって対処されるものとする。

このように、品質システムのアプローチによれば、プロセスの検証は一度限りのイベントではなく、製品の寿命を通して続く活動である。

¹⁴ See Reference #5. Reference #5 参照

¹⁵ Even with good design and development work, initial *conformance batches* will provide confidence that future batches will meet specifications only if the process is repeated within defined operating parameters, equipment tolerances, personnel practices, environmental attributes, and material quality.

Contains Nonbinding Recommendations

優れた設計と開発作業であっても、初期適合性バッチは、定義された操作パラメータ、装置の許容誤差、人事慣行、環境属性、および材料品質の範囲内でプロセスが繰り返される場合にのみ将来のバッチが仕様を満たすという確信を提供する。

¹⁶ See Reference #6. Reference #6 参照

As experience is gained in commercial production, opportunities for process improvements may become evident. (CGMP regulations § 211.180 require the review and evaluation of records to determine the need for any change. These records contain data and information from production that provide insight into the product's state of control. Change control systems should provide a dependable mechanism for prompt implementation of technically sound manufacturing improvements.)

商業生産での経験が増えるにつれて、プロセス改善の機会が明白になるかもしれない。

(CGMP 規制§211.180 は、変更の必要性を判断するために記録の見直しと評価を要求している。これらの記録には、製品の管理状態への洞察を提供する生産からのデータと情報が含まれている。技術的に健全な製造の改善)

Under a quality system, written procedures are followed and deviations from them are justified and documented (CGMP requires this; see § 211.100(b)) to ensure that the manufacturer can trace the history of the product, as appropriate, concerning personnel, materials, equipment, and chronology and that processes for product release are complete and recorded.

品質システムの下では、製造者が適切に製品の歴史を人事、材料に関して追跡することができることを確実にするために、文書化された手順が遵守され、それらからの逸脱が正当化され、文書化される。機器、年表、製品リリースのためのプロセスは完全に記録されている。

Both the CGMP regulations (§ 211.110) and quality systems models call for the monitoring of critical processes that may be responsible for causing variability during production. For example:

CGMP 規制 (§211.110) と品質システムモデルはどちらも、製造中に変動を引き起こす原因となる可能性がある重要なプロセスの監視を求めている。例えば：

• Process steps must be verified by a second person (§ 211.188). Process steps can also be performed using a validated computer system. Batch production records must be prepared contemporaneously with each phase of production (§ 211.100(b)). Although time limits for production can be established when they are important to the quality of the finished product (CGMP addresses this; see § 211.111), the manufacturer should have the ability to establish production controls using in-process parameters that are based on desired process endpoints measured using real time testing or monitoring apparatus (e.g., blend until mixed vs. blend for 10 minutes).

• 処理ステップは二人目の人によって検証されなければならない (§211.188)。プロセス工程はまた、確認されたコンピューターシステムを用いて実施することができる。バッチ生産記録は、生産の各段階と同時に作成しなければならない (§211.100 (b))。最終製品の品質にとって重要な場合には生産期限を設定することができるが (CGMP はこれを扱っている。§211.111 を参照)、製造業者はリアルタイム試験または監視装置を使用して測定された所望のプロセス終点に基づくプロセス内パラメータを使用して生産管理を設定できる例えば、混合するまで混ぜる 対 10 分間混ぜる)。

• Procedures must be in place to prevent objectionable microorganisms in finished products not required to be sterile and to prevent microbial contamination of finished products purported to be sterile. Sterilization processes must be validated for sterile drugs (§ 211.113(b)).¹⁷

・無菌である必要のない完成品中の好ましくない微生物を防ぎ、無菌であるとされる完成品の微生物汚染を防ぐための手順を整備しなければならない。滅菌プロセスは、滅菌薬につい

Contains Nonbinding Recommendations

て検証されなければならない (§ 211.113 (b))。

¹⁷ See Reference #7. Reference #7 参照

Manufacturing processes must consistently meet their parameters, and in-process materials must meet acceptance criteria or limits (§ 211.110(b) and (c)) so that, ultimately, finished pharmaceutical products will meet their acceptance criteria. Under a quality system, selected data are used to evaluate the quality of a process or product. In addition, data collection can provide a means to encourage and analyze potential suggestions for improvement. A quality systems approach calls for the manufacturer to develop procedures that monitor, measure, and analyze the operations (including analytical methods and/or statistical techniques). Monitoring of the process is important due to the limitations of testing. Knowledge continues to accumulate from development through the entire commercial life of a product. Significant unanticipated variables should be detected by a well-managed quality system and adjustments implemented. Procedures should be revisited as needed to refine operational design based on new knowledge. Process understanding increases with experience and helps identify when change will lead to continual improvement. When implementing data collection procedures, consider the following:

製造工程は一貫してそれらのパラメータを満たさなければならず、そして最終製品は最終的にそれらの許容基準を満たすように、製造過程の材料は許容基準または限度 (211.110 (b) および (c)) を満たさなければならない。品質システムでは、選択されたデータを使用してプロセスまたは製品の品質を評価する。さらに、データ収集は改善のための潜在的な提案を奨励し分析するための手段を提供することができる。品質システムのアプローチでは、製造業者に対して、操作を監視、測定、および分析する手順 (分析方法や統計的手法を含む) の開発が求められている。プロセスの監視はテストの制限のために重要である。知識は開発から製品の商業期間全体を通して蓄積され続ける。意外なことに重要な変数は、よく管理された品質システムと検出された調整によって検出されるものとする。新しい知識に基づいて運用設計を改善するために、必要に応じて手順を見直す必要がある。プロセスを理解することは、経験とともに増加し、変化が継続的な改善につながる時期を特定するのに役立つ。データ収集手順を実装するときは、以下の点を考慮すること。

- Are data collection methods documented?
- When in the product life cycle will the data be collected?
- How and to whom will measurement and monitoring activities be assigned?
- When should analysis and evaluation (e.g. trending) of laboratory data be performed? (see IV.D.1)
- What records should be collected?

- データ収集方法は文書化されているか？
- 製品ライフサイクルのどの時点でデータが収集されるか。
- 測定および監視活動は、どのようにして誰に割り当てられるか。
- 検査室データの分析と評価 (例えば傾向分析) はいつ行われるか？ (IV.D.1 参照)
- どのような記録を収集するものとするか？

A modern quality system approach indicates that change control is warranted when data analysis or other information reveals an area for improvement. Changes to an established process must be controlled and documented to ensure that desired attributes for the finished product will be met (§ 211.100(a)).

現代の品質システム・アプローチは、データ分析または他の情報が改善の余地を明らかにしたときに変更管理が正当化されることを示している。確立されたプロセスへの変更は、完成品の望ましい属性が満たされることを確実にするために管理され文書化されなければならない (§211.100 (a))。

Change control with regard to pharmaceuticals is addressed in more detail in the CGMP regulations.

Contains Nonbinding Recommendations

When developing a process change, it is important to keep the process design and scientific knowledge of the product in mind. If major design issues are encountered through process experience, a firm may want to revisit the adequacy of the design of the manufacturing facility (§ 211.42), the design of the manufacturing equipment (§ 211.63), the design of the production and control procedures (§ 211.100), or the design of laboratory controls (§ 211.160). When implementing a change, its effect should be determined by monitoring and evaluating those specific elements that may be affected based on an understanding of the process. This approach allows the steps taken to implement a change and the effects of the change on the process to be considered systematically. Application of risk analysis may facilitate evaluating the potential effect of the change. Evaluating the effects of a change can entail additional tests or examinations of subsequent batches (e.g., additional in-process testing or additional stability studies). The quality system elements identified in this guidance, if implemented and maintained, will help a manufacturer manage change and implement continual improvement in manufacturing.

医薬品に関する変更管理については、CGMP 規制で詳細に説明されている。プロセス変更を開発するときは、プロセス設計と製品の科学的知識を念頭に置いておくことが重要である。プロセス経験を通じて大きな設計上の問題に遭遇した場合、会社は製造施設の設計

(211.42)、製造装置の設計(211.63)、製造および管理手順の設計の妥当性を再検討したいと思うかもしれない (§211.100)、または検査室管理の設計 (§211.160)。変更を実施する場合、その影響は、プロセスの理解に基づいて影響を受ける可能性がある特定の要素を監視および評価することによって決定する必要がある。このアプローチは、変更を実行するためにとられるステップとプロセスに対する変更の影響が体系的に考慮されることを可能にする。リスク分析を適用すると、変更による潜在的な影響の評価が容易になる。変化の影響を評価することは、追加の試験またはその後のバッチの試験(例えば、追加の製造過程試験または追加の安定性試験)を伴うことがある。本ガイダンスで特定されている品質システム要素は、実施され維持されていれば、製造業者が変更を管理し、製造における継続的な改善を実施するのに役立つ。

Under a quality systems approach, procedures should be in place to ensure the accuracy of test results. Test results that are out of specification may be due to testing problems or manufacturing problems and should be investigated. Any invalidation of a test result should be scientifically sound and justified.

品質システム・アプローチの下では、テスト結果の正確性を保証するための手順を整備する必要がある。仕様外のテスト結果は、テストの問題または製造上の問題が原因である可能性があるため、調査する必要がある。テスト結果の無効化は科学的に正当で正当化されるものとする。

To maintain quality, the Agency recommends that prior to completion of manufacturing, the manufacturer should consider storage and shipment requirements to meet special handling needs (in the case of pharmaceuticals, one example might be refrigeration).

品質を維持するために、Agency は製造の完了前に製造業者が特別な取扱いの必要性を満たすために貯蔵と出荷の要件を考慮するよう勧告する(医薬品の場合、一例は冷蔵かもしれない)。

Under a quality system, trends should be continually identified and evaluated. One way of accomplishing this is the use of statistical process control. The information from trend analyses can be used to continually monitor quality, identify potential variances before they become problems, bolster data already collected for the annual review, and facilitate improvement throughout the product life cycle. Process capability assessment can serve as a basis for determining the need for changes that can result in process improvements and efficiency (see IV.D.1.).

品質システムの下では、傾向は継続的に特定され評価されるものとする。これを実現する1つの方法は、統計的プロセス管理の使用である。傾向分析からの情報は、品質を継続的に監視し、それらが問題になる前に潜在的な差異を識別し、年次レビューのためにすでに収集さ

Contains Nonbinding Recommendations

れたデータを強化し、そして製品ライフサイクルを通して改善を促進するために使用できる。プロセス能力評価は、プロセスの改善と効率をもたらす可能性のある変更の必要性を判断するための基礎として役立つ (IV.D.1 を参照)。

4. Address Nonconformities 不適合への対処

A key component in any quality system is handling nonconformities and/or deviations. The investigation, conclusion, and follow-up must be documented (§ 211.192). To ensure that a product conforms to requirements and expectations, it is important to measure the process and the product attributes (e.g., specified control parameters, strength) as planned. Discrepancies may be detected during any stage of the process or during quality control activities. Not all discrepancies will result in product defects; however, it is important to document and handle discrepancies appropriately. A discrepancy investigation process is critical when a discrepancy is found that affects product quality (CGMP also requires this; see § 211.192).

品質システムの重要な要素は、不適合や逸脱を処理することである。調査、結論、および追跡調査は文書化されなければならない (§211.192)。製品が要件および期待に確実に準拠するようにするためには、計画通りにプロセスおよび製品属性（例えば、特定の制御パラメータ、強度）を測定することが重要である。食い違いは、プロセスの任意の段階または品質管理活動中に検出される可能性がある。すべての不一致が製品の欠陥につながるわけではない。ただし、不一致を適切に文書化して処理することが重要である。食い違い調査プロセスは、食い違いが製品品質に影響を与えることが判明した場合に重要である (CGMP もこれを要求する。§211.192 参照)。

In a quality system, it is important to develop and document procedures that define who is responsible for halting and resuming operations, recording non-conformities, investigating discrepancies, and taking remedial action. Under a quality system, if a product or process does not meet requirements, it is essential to identify and/or segregate the product so that it is not distributed to the customer. Remedial action can include any of the following:

品質システムでは、業務の停止と再開、不適合の記録、不具合の調査、および是正措置の実行の責任者を定義した手順を作成し文書化することが重要である。品質システムのもとでは、製品またはプロセスが要件を満たさない場合、それが顧客に配布されないように製品を識別および/または分離することが不可欠である。修復処置には、以下のいずれかを含めることができる。

- Correct the non-conformity
- With proper authorization, allow the product to proceed with justification of the conclusions regarding the problem's impact
- Use the product for another application where the deficiency does not affect the products' quality
- Reject the product

- 不適合の修正
- 適切な承認を得て、問題の影響に関する結論の正当化を促進するために製品を認可
- 欠陥が製品の品質に影響を与えない場合、他の用途に製品を使用
- 製品の拒否

The corrected product or process should also be re-examined for conformance and assessed for the significance of the non-conformity (see, e.g., § 211.115). If the non-conformity is significant, based on consequences to process control, process efficiency, product quality, safety, efficacy, and product availability, it is important to evaluate how to prevent recurrence (see IV.D.4.). If an individual product that does not meet requirements has been released, the product can be recalled.¹⁸ Customer complaints must be reviewed and then investigated if a discrepancy is identified (§ 211.198).

Contains Nonbinding Recommendations

修正された製品またはプロセスはまた、適合性について再検討され、不適合性の重要性について評価されるものとする（例えば、§211.115 参照）。プロセス管理、プロセス効率、製品の品質、安全性、有効性、および製品の入手可能性への影響に基づいて不適合が重大である場合は、再発防止方法を評価することが重要である（IV.D.4 を参照）。要件を満たさない個別の製品がリリースされた場合は、その製品を回収することができる。顧客の苦情を検討し、矛盾が特定されたかどうかを調査する必要がある（§211.198）。

¹⁸ See 21 CFR Part 7. 21 CFR Part 7 参照

The following table shows how the CGMP regulations correlate to specific elements in the quality systems model. Manufacturers should always refer to the specific regulations to ensure that they are complying with all regulations.

次の表は、CGMP 規制が品質システムモデルの特定の要素とどのように関連しているかを示している。製造業者は、特定の規制を常に参照して、それらがすべての規制に準拠していることを確認する必要がある。

| 21 CFR CGMP Regulations Related to Manufacturing Operations 製造業務に関連する 21 CFR CGMP 規制 | |
|---|---|
| Quality System Element 品質システム要素 | Regulatory Citations 規制の引用箇所 |
| 1. Design and Develop Product and Processes 製品とプロセスの設計と開発 | Production: § 211.100(a) |
| 2. Examine Inputs 入力調査 | Materials: §§ 210.3(b), 211.80 – 211.94, 211.101, 211.122, 211.125 |
| 3. Perform and Monitor Operations 操作の実行と監視 | Production: §§ 211.100, 211.103, 211.110, 211.111, 211.113 |
| | QC criteria: §§ 211.22(a-c), 211.115(b), 211.160(a), 211.165(d), 211.188 |
| | QC checkpoints: §§ 211.22 (a), 211.84(a), 211.87, 211.110(c) |
| 4. Address Nonconformities 不適合への対処 | Discrepancy investigation: §§ 211.22(a), 211.100, 211.115, 211.192, 211.198 Recalls: 21 CFR Part 7 |

D. Evaluation Activities 評価活動

As in the previous section, the elements of a quality system correlate closely with the requirements in the CGMP regulations. See the table at the end of the section for the specifics.

前のセクションと同様に、品質システムの要素は、CGMP 規制の要件と密接に関連している。詳細については、セクション末尾の表を参照すること。

1. Analyze Data for Trends 傾向分析データ

Quality systems call for continually monitoring trends and improving systems. This can be achieved by monitoring data and information, identifying and resolving problems, and anticipating and preventing problems.

品質システムは、継続的な傾向のモニタリングとシステムの改善が要求される。これは、データと情報のモニタリング、問題の特定化と解決、および問題の予測と防止により実現でき

Contains Nonbinding Recommendations

る。

Quality systems procedures involve collecting data from monitoring, measurement, complaint handling, or other activities, and tracking this data over time, as appropriate. Analysis of data can provide indications that controls are losing effectiveness. The information generated will be essential to achieving problem resolution or problem prevention (see IV.D.3.).

品質システムの手順には、モニタリング、測定、苦情処理、他の作業等によるデータの収集、必、期間の経過したデータの適宜なトラッキングが含まれる。データ分析ではコントロールの有効性を失わせる指示を与えることができる。生成された情報は、問題解決または問題予防を実現するのに欠かせないものである（IV.D.3を参照）。

Although the CGMP regulations (§ 211.180(e)) require product review on at least an annual basis, a quality systems approach calls for trending on a more frequent basis as determined by risk. Trending enables the detection of potential problems as early as possible to plan corrective and preventive actions. Another important concept of modern quality systems is the use of trending to examine processes as a whole; this is consistent with the annual review approach. Trending analyses can help focus internal audits (see IV.D.2.).

CGMP 規制 (§211.180 (e)) では少なくとも年 1 回のベースでプロダクト・レビューを要求されるが、品質システムアプローチではリスクに応じてそれ以上の頻度に基づき傾向を定義することを要求する。傾向は潜在的な問題の検出により、早期の是正処置および予防処置を計画することができる。現代の品質システムの別の重要な概念として、全体としてプロセスを調べるために傾向分析を使用することである。これは年次レビューアプローチと一致している。傾向分析は内部監査に焦点を置くことに有用である。（IV.D.2を参照）。

2. Conduct Internal Audits 内部監査の実施

A quality systems approach calls for audits to be conducted at planned intervals to evaluate effective implementation and maintenance of the quality system and to determine if processes and products meet established parameters and specifications. As with other procedures, audit procedures should be developed and documented to ensure that the planned audit schedule takes into account the relative risks of the various quality system activities, the results of previous audits and corrective actions, and the need to audit the complete system. Procedures should describe how auditors are trained in objective evidence gathering, their responsibilities, and auditing procedures. Procedures should also define auditing activities such as the scope and methodology of the audit, selection of auditors, and audit conduct (audit plans, opening meetings, interviews, closing meeting and reports). It is critical to maintain records of audit findings and assign responsibility for follow-up to prevent problems from recurring (see IV.D.3.).

品質システム・アプローチでは、品質システムが効果的に実装され、維持されていることを評価し、プロセスとプロダクトが確立されたパラメータと仕様に合致しているかを判断するために、監査が計画的に期間をおいて実施されることを要求する。他のプロシージャと同様に、監査プロシージャは、さまざまな品質システム活動の関連するリスク、前回の監査と修正アクションの結果、完全なシステム監査の必要性を考慮した監査スケジュールの計画の確認するために開発され、文書化される。プロシージャでは、監査人の目的の証拠収集、責任、監査プロシージャの面で教育が施されていることが記述されている。プロシージャはまた、監査の範囲と方法論、監査人の選任、監査の実施（監査計画、オープン・ミーティング、インタビュー、クローズ・ミーティングおよびレポート）等監査活動を定義する。監査結果の記録を維持し、問題の再発を防ぐフォローアップの責任を割り当てることは重要である。（IV.D.3を参照）。

The quality systems model calls for managers who are responsible for the areas audited to take timely action to resolve audit findings and ensure that follow-up actions are completed, verified, and recorded. (FDA's policy is to refrain from both reviewing and copying reports or records that result from internal

Contains Nonbinding Recommendations

audits per Compliance Policy Guide 130.300.¹⁹)

品質システムモデルでは、その監査領域の責任者であるマネージャに対し、監査結果の解決にタイムリーに対応し、フォローアップの対応が完全で、確認され、記録されていることを保証することを要求する。（FDAのポリシーは、Compliance Policy Guide 130.300.¹⁹に基づき、内部監査のレビューとレポートあるいは記録の複写を控えることである。）

¹⁹ See Reference #8. Reference #8 参照

3. Quality Risk Management 品質リスク・マネジメント

Effective decision-making in a quality systems environment is based on an informed understanding of quality issues. Elements of risk should be considered relative to intended use of a product, and in the case of pharmaceuticals, patient safety and ensuring availability of medically necessary drug products. Management should assign priorities to activities or actions based on an assessment of the risk including both the probability of occurrence of harm and of the severity of that harm. It is important to engage appropriate parties in assessing the risk. Such parties include customers, appropriate manufacturing personnel, and other stakeholders. Implementation of quality risk management includes assessing the risks, selecting and implementing risk management controls commensurate with the level of risk, and evaluating the results of the risk management efforts. Since risk management is an iterative process, it should be repeated if new information is developed that changes the need for, or nature of, risk management.

品質システム環境における効果的な意思決定は、品質問題についての知識のある理解に基づいている。リスクの要素は、製品の意図された用途、そして医薬品の場合には、患者の安全性と医学的に必要な医薬品の入手可能性を確実にすることに関連して考慮されるものとする。マネジメントは、危害の発生の可能性とその危害の重大性の両方を含むリスクの評価に基づいて、活動または行動に優先順位を割り当てるものとする。リスクの評価に適切な関係者を関与させることが重要である。このような関係者には、顧客、適切な製造担当者、およびその他の利害関係者が含まれる。品質リスク・マネジメントの実施には、リスクの評価、リスクのレベルに見合ったリスク・マネジメント統制の選択および実施、そしてリスク・マネジメントの取り組みの結果の評価が含まれる。リスク・マネジメントは反復的なプロセスであるため、リスク・マネジメントの必要性またはリスク・マネジメントの性質を変える新しい情報が開発された場合は、繰り返す必要がある。

In a manufacturing quality systems environment, risk management is used as a tool in the development of product specifications and critical process parameters. Used in conjunction with process understanding, quality risk management helps manage and control change.

製造品質システム環境では、リスク・マネジメントは製品仕様および重要なプロセスパラメータの開発におけるツールとして使用される。プロセスの理解と併せて使用される品質リスク・マネジメントは、変更の管理と管理に役立つ。

4. Corrective Action 是正処置

Corrective action is a reactive tool for system improvement to ensure that significant problems do not recur. Both quality systems and the CGMP regulations emphasize corrective actions. Quality systems approaches call for procedures to be developed and documented to ensure that the need for action is evaluated relevant to the possible consequences, the root cause of the problem is investigated, possible actions are determined, a selected action is taken within a defined timeframe, and the effectiveness of the action taken is evaluated. It is essential to document corrective actions taken (CGMP also requires this; see § 211.192).

Contains Nonbinding Recommendations

是正措置は、システムの改善に用いられる反応性の高いツールで、重大な問題が再発しないことを確かめるものである。品質システムもCGMP規制も是正措置を重要視する。品質システム・アプローチでは、因果関係との関連を評価するアクションの必要性、問題の根本的原因の調査、可能なアクションの決定、規定のタイムフレーム内での選択アクションの実行、アクションの効果の評価を確認するプロセスの開発および文書化が要求される。講じられる是正措置の文書化は不可欠である（CGMPにおいても要求されている；§211.192 参照）。

It is essential to determine what actions will reduce the likelihood of a problem recurring. Examples of sources that can be used to gather such information include the following:

- Nonconformance reports and rejections
- Returns
- Complaints
- Internal and external audits
- Data and risk assessment related to operations and quality system processes
- Management review decisions

問題の再発の可能性を減じるアクションの決定は不可欠である。当該情報の収集に使用されるソースのサンプルには、以下の事項があげられる。

- 不適合報告書および不合格
- 返品
- 苦情
- 内部および外部監査
- オペレーションおよび品質システムプロセスに関連するデータおよびリスクアセスメント
- マネジメントのレビュー決議

5. *Preventive Actions* 予防措置

Being proactive is an essential tool in quality systems management. Succession planning, training, capturing institutional knowledge, and planning for personnel, policy, and process changes are preventive actions that will help ensure that potential problems and root causes are identified, possible consequences assessed, and appropriate actions considered.

事前のアクションは、品質システム管理において不可欠なツールである。後継者育成、教育、制度上知識の捉え方、および要員の計画、ポリシー、プロセスの変更は、潜在的な問題と根本的な原因を特定し、可能性のある因果関係を査定し、適切なアクションの検討を手助けする予防措置である。

The selected preventive action should be evaluated and recorded, and the system should be monitored for the effectiveness of the action. Problems can be anticipated and their occurrence prevented by reviewing data and analyzing risks associated with operational and quality system processes, and by keeping abreast of changes in scientific developments and regulatory requirements.

選択された予防措置は評価され、記録されるものであり、システムはアクションの有効性について監視されるものとする。データのレビュー、オペレーションおよび品質システムプロセスに関連するリスク分析、科学の発展と規制要件による変化に迅速に対応することにより、問題を予測し、その発生を防ぐことができる。

6. *Promote Improvement* 改善の促進

The effectiveness and efficiency of a quality system can be improved through the quality activities described in this guidance. Management may choose to use other improvement activities as appropriate. It is critical that senior management be involved in the evaluation of this improvement process (see IV.D.3.).

Contains Nonbinding Recommendations

品質システムの実効性と効率性は、本ガイダンスで説明されている品質活動を通じて改善することができる。マネジメントは適宜、別の改善活動を用いてもよい。シニア・マネジメントがこの改善プロセスの評価に関与することが重要である（IV.D.3を参照）。

The following table shows how the CGMP regulations correlate to specific elements in the quality systems model for this section. Manufacturers should always refer to the specific regulations to make sure they are complying with all regulations.

下記の表は、本セクションの品質システムモデルの特定要素に対応するCGMP規制を示したものである。製造業者は、特定の規制を常に参照し、すべての規制への対応を保証するものとする。

| 21 CFR CGMP Regulations Related to Evaluation Activities | |
|--|--|
| Quality System Element 品質システム要素 | Regulatory Citation 規制の引用箇所 |
| 1. Analyze Data for Trends 傾向分析データ | Annual Review: § 211.180(e) |
| 2. Conduct Internal Audits 内部監査の実施 | -- |
| 3. Risk Assessment リスク・アセスメント | |
| 4. Corrective Action 是正処置 | Discrepancy investigation: §§ 211.22(a), 211.192 |
| 5. Preventive Action 予防処置 | — |
| 6. Promote Improvement 改善の促進 | § 211.110 |

V. CONCLUSION 結論

Implementation of a *comprehensive quality systems model* for human and veterinary pharmaceutical products, including biological products, will facilitate compliance with 21 CFR parts 210 and 211. The central goal of a quality system is the consistent production of safe and effective products and ensuring that these activities are sustainable. Quality professionals are aware that good intentions alone will not ensure good products. A robust quality system will promote process consistency by integrating effective knowledge-building mechanisms into daily operational decisions. Specifically, successful quality systems share the following characteristics, each of which has been discussed in detail above:

生物学的製品を含むヒトおよび動物用医薬品のための包括的な品質システムモデルの実施は、21 CFR パート 210 および 211 に準拠することを促進する。品質システムの主要な目的は、安全で効果がある製品の一貫した生産とこれらの活動の持続可能性を保証することである。品質の専門家は、善意だけでは良い製品を保証できないことを認識している。堅牢な品質システムは、知識を構築するメカニズムを日常の運用の決定に効果的に統合して、プロセスの一貫性を促進する。具体的には、成果のある品質システムは下記の特徴が共通している。いずれも、上記に述べた詳細で論議されたものである。

- Science-based approaches
- Decisions based on an understanding of the intended use of a product
- Proper identification and control of areas of potential process weakness
- Responsive deviation and investigation systems that lead to timely remediation
- Sound methods for assessing and reducing risk
- Well-defined processes and products, starting from development and extending throughout the product life cycle

Contains Nonbinding Recommendations

- Systems for careful analysis of product quality
- Supportive management (philosophically and financially)

- 科学的アプローチ
- 製品の使用目的の理解した上での判断
- プロセスの潜在的な弱点領域の適切な特定化と管理
- 迅速な逸脱対応とタイムリーな修正に繋がるシステム調査
- リスクの評価と軽減のための確実な方法
- 開発の開始から製品のライフサイクルにわたって十分に定義されたプロセスおよび製品
- 製品品質を入念に分析するためのシステム
- サポート体制の充実したマネジメント（倫理的および財務的）

Both good manufacturing practice and good business practice require a robust quality system. When fully developed and effectively managed, a quality system will lead to consistent, predictable processes that ensure that pharmaceuticals are safe, effective, and available for the consumer.

適正製造基準と公正な商慣行の両方とも、堅牢な品質システムが必要である。入念な開発と有効に管理がなされた場合、医薬品が安全で、効果があり、消費者に販売されることを保証する品質システムは、一貫性のある、予測可能なプロセスとなる。

Contains Nonbinding Recommendations

USEFUL REFERENCE MATERIALS

1. 1978 Preamble to the Good Manufacturing Practice Final Regulations – *Federal Register* Docket No. 73N-0339] <http://www.fda.gov/cder/dmpq/preamble.txt>
2. CPGM 7356.002 Compliance Program – Drug Manufacturing Inspections http://www.fda.gov/cder/dmpq/compliance_guide.htm
3. *Quality Planning and Analysis*, 3rd Ed. by J.M. Juran, F.M. Gryna (McGraw-Hill, New York, N.Y. 1993)
4. *ANSI/ISO/ASQ Q9000-2000: Quality management systems – Fundamentals and vocabulary*, (American Society for Quality, 2000)
5. *Guideline of General Principles of Process Validation*, May 1987 – <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>
6. FDA Compliance Policy Guide 7132c.08 *Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval*, updated 03-12-2004 – http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgdrg/cpg490-100.html
7. *Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing Current Good Manufacturing Practice* – September 2004. See also the draft guidance on investigating *Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production*.
8. FDA Compliance Policy Guide Sec. 130.300, *FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections*, (CPG 7151.02) http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpggenl/cpg130-300.html
9. *Criteria for Performance Excellence, Business* (Baldrige National Quality Program, NIST 2003) http://baldrige.nist.gov/PDF_files/2003_Business_Criteria.pdf
10. *ANSI/ISO/ASQ Q9001-2000: Quality management systems – Requirements* (American Society for Quality, 2000)
11. *ANSI/ISO/ASQ Q9004-2000: Quality management systems – Guidelines for performance improvement* (American Society for Quality, 2000)
12. *ANSI/ISO 17025-1999: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* (American Society for Quality, 1999)
13. *CMMI-SE/SW, V1.1: Capability Maturity Model Integration for Systems Engineering and Software Engineering, Staged Representation* (Software Engineering Institute, Carnegie Mellon University, 2002) <http://www.sei.cmu.edu/pub/documents/02.reports/pdf/02tr002.pdf>
14. The Balanced Scorecard Institute: <http://balancedscorecard.org>
15. *Guidance for Developing Quality Systems for Environmental Program (EPA QA/G-1, Nov 2002)* <http://www.epa.gov/quality/qs-docs/g1-final.pdf>
16. *Guidance for Industry Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (U.S. Department of Health and Human Services/ Food and Drug Administration, August 2001) .

Contains Nonbinding Recommendations

17. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles (World Health Organization Technical Report Series, No. 908, 2003)
<http://www.who.int/medicines/library/qsm/trs908/trs908-4.pdf>
18. *Procedures For The Implementation of The Federal Managers' Financial Integrity Act (FMFIA)*; (FDA Staff Manual Guide 2350.1)
19. *Managing the Risks from Medical Product Use: Creating a Risk Management Framework* (U.S. FDA, 1999) <http://www.fda.gov/oc/tfrm/1999report.html>
20. *Framework for Environmental Health Risk Assessment – Final Report, Vol.1* (Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management, 1997)
<http://www.riskworld.com/Nreports/1997/risk-rpt/pdf/EPAJAN.PDF>
21. *Report on FDA Quality System Framework for Pharmaceutical Product Regulation Activities*; (Quality System Framework Subcommittee, December 2003)
22. *Tutorials for Continuous Quality Improvement* (Clemson University, 1995)
<http://deming.eng.clemson.edu/pub/tutorials/>
23. *Variation Risk Management – Focusing Quality Improvement in Product Development and Products* by Anna C. Thornton (John Wiley and Sons, Inc.; Hoboken, New Jersey, 2004)
24. *Guidance for Industry for the Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products –*
<http://www.fda.gov/cder/guidance/cmc2.pdf>
25. Chapter 3, “Quality Management in the American Pharmaceutical Industry,” in *Pharmaceutical Quality*, Ed. by R. Prince (DHI Publishing, River Grove, IL, 2004)

Contains Nonbinding Recommendations

GLOSSARY 用語集

To gain a common understanding of a quality systems approach, the following terms are used throughout the guidance.

品質システム・アプローチの共通の理解を得るために、以下の用語がガイダンスを通して使用されている。

Annual Review – An evaluation, conducted at least annually, that assesses the quality standards of each drug product to determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or control procedures

年次レビュー - 少なくとも1年に1回行われる評価で、各医薬品の品質基準を評価して、医薬品仕様の変更または製造または管理手順の必要性を判断する。

CAPA – Corrective and preventive action: A systematic approach that includes actions needed to correct (“correction”), prevent recurrence (“corrective action”), and eliminate the cause of potential nonconforming product and other quality problems (preventive action) (21CFR 820.100)

CAPA - 是正および予防措置：是正（「是正」）、再発防止（「是正措置」）、潜在的な不適合製品およびその他の品質問題の原因の排除（予防措置）に必要な措置を含む体系的なアプローチ（21CFR 820.100）

Continual Improvement – Ongoing activities to evaluate and positively change products, processes, and the quality system to increase effectiveness

継続的改善 - 有効性を高めるために、製品、プロセス、品質システムを評価し積極的に変更するための継続的な活動

Correction – Repair, rework, or adjustment relating to the disposition of an existing discrepancy

修正 - 既存の不一致の処置に関する修理、手直し、または調整

Corrective Action – Action taken to eliminate the causes of an existing discrepancy or other undesirable situation to prevent recurrence

是正措置 - 既存の食い違いやその他の望ましくない状況の原因を取り除き、再発を防ぐための措置

Customer – A person or organization (internal or external) that receives a product or service anywhere along the product’s life cycle

顧客 - 製品のライフサイクルのどこかで製品またはサービスを受ける個人または組織（内部または外部）

Discrepancy – Datum or result outside of the expected range; an unfulfilled requirement; may be called non-conformity, defect, deviation, out-of-specification, out-of-limit, out-of-trend

不一致 - データまたは予想範囲外の結果。満たされていない要件 不適合、欠陥、偏差、仕様外、限界外、トレンド外と呼ばれることがある

Harm – Damage to health, including the damage that can occur from the loss of product quality or availability

危害 - 製品の品質または供給の喪失から生じうる損害を含む健康への損害

Non-conformity – A deficiency in a characteristic, product specification, process parameter, record, or procedure that renders the quality of a product unacceptable, indeterminate, or not according to specified requirements

不適合 - 特性、製品仕様、プロセスパラメータ、記録、または手順が不完全で、製品の品質が

Contains Nonbinding Recommendations

許容できない、不明確、または特定の要件に従っていない

Preventive Action – Action taken to eliminate the cause of a potential discrepancy or other undesirable situation to prevent such an occurrence

予防措置 - 潜在的な矛盾やその他の望ましくない状況の原因を排除してそのような事態を防止するために講じられた措置

Product/Service – The intended results of activities or processes; products/services can be tangible or intangible

製品/サービス - 活動またはプロセスの意図された結果。製品/サービスは有形または無形にすることができる

Quality – A measure of a product's or service's ability to satisfy the customer's stated or implied needs

品質 - 顧客の明示的または黙示的なニーズを満たすための製品またはサービスの能力の尺度

Quality Assurance – Proactive and retrospective activities that provide confidence that requirements are fulfilled

品質保証 - 要求事項が満たされているという確信を提供する積極的かつ遡及的な活動

Quality Control – The steps taken during the generation of a product or service to ensure that it meets requirements and that the product or service is reproducible

品質管理 - 要件を満たし、製品またはサービスが再現可能であることを確認するために、製品またはサービスの生成中に実行される手順

Quality Management – Accountability for the successful implementation of the quality system

品質管理 - 品質システムの成功裡の実施に対する説明責任

Quality Objectives – Specific measurable activities or processes to meet the intentions and directions as defined in the quality policy

品質目標 - 品質方針で定義された意図と方向性を満たすための特定の測定可能な活動またはプロセス

Quality Plan – The documented result of quality planning that is disseminated to all relevant levels of the organization

品質計画 - 品質計画の文書化された結果は、組織のすべての関連レベルに配布される。

Quality Planning – A management activity that sets quality objectives and defines the operational and/or quality system processes and the resources needed to fulfill the objectives

品質計画 - 品質目標を設定し、運用および/または品質システムプロセスとその目標を達成するために必要なリソースを定義する管理活動

Quality Policy – A statement of intentions and direction issued by the highest level of the organization related to satisfying customer needs. It is similar to a strategic direction that communicates quality expectations that the organization is striving to achieve.

品質方針 - 顧客ニーズの満足に関連する最高レベルの組織によって発行された意図と方向の声明。それは、組織が達成しようとしている品質の期待を伝える戦略的な方向性に似ている。

Quality System – Formalized business practices that define management responsibilities for

Contains Nonbinding Recommendations

organizational structure, processes, procedures, and resources needed to fulfill product/service requirements, customer satisfaction, and continual improvement

品質システム - 製品/サービスの要件、顧客満足、および継続的改善を達成するために必要な組織構造、プロセス、手順、およびリソースに対する管理責任を定義する正式なビジネス慣行

Quality Unit – A group organized within an organization to promote quality in general practice

品質単位 - 一般的な実践において品質を向上させるために組織内で組織されたグループ

Risk – The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm

リスク - 危害の発生確率とその危害の重大度の組み合わせ

Risk Assessment – A systematic process for organizing information to support a risk decision that is made within a risk management process. The process consists of the identification of hazards and the analysis and evaluation of risks associated with exposure to those hazards.

リスクアセスメント - リスク・マネジメントプロセス内で行われるリスク決定をサポートするために情報を体系化するための体系的なプロセス。このプロセスは、危険の特定、およびそれらの危険へのばく露に関連するリスクの分析と評価から成ります。

Risk Management – The systematic application of quality management policies, procedures, and practices to the tasks of assessing, controlling, communicating, and reviewing risk

リスク・マネジメント - リスクの評価、管理、伝達、およびレビューのタスクに対する品質管理ポリシー、手順、および慣行の体系的な適用

Senior Management – Top management officials in a firm who have the authority and responsibility to mobilize resources

上級管理職 - リソースを動員する権限と責任を持つ企業のトップ管理職員

Stakeholder – An individual or organization having an ownership or interest in the delivery, results, and metrics of the quality system framework or business process improvements

利害関係者 - 品質システムフレームワークまたはビジネスプロセスの改善の成果、結果、および測定基準に対する所有権または関心を持っている個人または組織。

Verification – Confirmation, through the provision of objective evidence, that specified requirements have been fulfilled. (Reference: The ASQ Auditing Handbook, 3rd edition, ASQ Quality Audit Division, J.P. Russell, Editor)

検証 - 客観的証拠の提供を通じて、特定の要件が満たされていることの確認。(参考: ASQ 審査ハンドブック、第3版、ASQ 品質審査部、J. P. ラッセル、編集者)

Validation – Confirmation, through the provision of objective evidence, that the requirements for a specific intended use or application have been fulfilled. (Reference: The ASQ Auditing Handbook, 3rd edition, ASQ Quality Audit Division, J.P. Russell, Editor)

検証 - 客観的証拠の提供を通じて、特定の意図された使用またはアプリケーションの要件が満たされていることの確認。(参考: ASQ 審査ハンドブック、第3版、ASQ 品質審査部、J. P. ラッセル、編集者)