

2017.09. 20

(参考資料2)

US-FDA のシステム (6システム) 査察対象内容について

ファルマ・ソリューションズ(株)

この文書は、米国 FDA が医薬品製造所の GMP 査察を行う場合のマニュアルである“COMPLIANCE PROGRAM GUIDANCE MANUAL PROGRAM 7356.002”に記載されている“PART III – INSPECTIONAL”の INVESTIGATIONAL OPERATIONS の項にある“C. System Inspection Coverage”の対訳文である。

現在の当該マニュアル(注1)は、2016年の11月にその期限が切れている。しかし、その後の内容変更の動きが見られないこと、およびこのリスクベースの査察方式は2002年以降、その文書の僅かな変更はあるものの、殆ど変更されずに現在に至っている。従って、現時点においてもなお、FDAで使用されていると考えられる。

一方、国内においても「平成18年(2006年)度分担研究報告書」(注2)で、この6システムの利用の提言がなされており、現時点ではPMDAならびに地方庁の医薬品製造所の評価システムとして採用がされている。従って、国内においてPMDAあるいは地方庁の査察を受け、医薬品製造を許可されている場合はFDAの6システム査察にも適合する、ということが期待される。

しかし、FDA文書と、上記の厚生労働科学研究版の作成した文書とは完全に同じものではない。それゆえ、FDAガイダンスの記述を把握しておくことは重要と考えられる。

注1: “COMPLIANCE PROGRAM GUIDANCE MANUAL PROGRAM 7356.002”;

<https://www.fda.gov/downloads/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/UCM125404.pdf>

注1: 「平成18年度分担研究報告書 規制管轄当局のGMP査察に関わる研究: 査察プロセスを簡便にするためのGMP査察の検討」, 分担研究者 檜山 行雄, 平成19年(2007)4月 (Web.公開版);

<http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/GMP2007.pdf>

----- * * * -----

C. System Inspection Coverage (システム査察の対象範囲)

QUALITY SYSTEM (品質システム)

Assessment of the Quality System is two phased. The first phase is to evaluate whether the Quality Control Unit has fulfilled the responsibility to review and approve all procedures related to production, quality control, and quality assurance and assure the procedures are adequate for their intended use. This also includes the associated recordkeeping systems. The second phase is to assess the data collected to identify quality problems and may link to other major systems for inspectional coverage.

品質システムのアセスメントは、2つのフェイズ(段階)からなっている。この最初のフェイズは、QCU (QA部門; Quality Control Unit) が、「製造、品質管理及び品質保証に関する全ての手順をレビューし、承認すること」、及び「その手順(方法)が目的とする用途に対して適切であることを保証すること」という責任を果たしているかどうかを評価するものである。これにはまた、それに関連する記録保管システム(recordkeeping systems)が含まれる。第二のフェイズは、品質の問題を特定するために収集されたデータをアセスメントすることであり、それは査察の対象範囲となる他の主要なシステムとリンクするものとなるであろう。

For each of the following, the firm should have written and approved procedures and documentation resulting therefrom. The firm's adherence to written procedures should be verified through observation whenever possible. These areas are not limited to finished products, but may also incorporate components and in-process materials. These areas may indicate deficiencies not only in this system but also in other major systems that would warrant expansion of coverage.

以下に述べるそれぞれについて、企業は文書化され、かつ承認された手順と、それらから生じる文書(文書化)を持つべきである。文書化された手順に対する企業の順守は、出来る限り(訳注: 査察中の)観察(observation)を通して確認すること。それらの対象領域は、最終製品に限定されるものではなく、原材料および工程中間製品もまた含まれる。それらの対象領域が、このシステムで欠陥を示すということは、査察対象となる他の主要なシステムでまた欠陥があるかもしれないということであり、査察対象範囲を拡大させるという正当な理由になる。

All areas under this system should be covered; however the depth of coverage may vary depending upon inspectional findings.

このシステムの下にある全ての領域をカバーすること。: しかしながら、対象とする深さは、査察での発見事項の状況に依存するであろう。

- Product reviews: at least annually; should include information from areas listed below as appropriate; batches reviewed, for each product, are representative of all batches manufactured; trends are identified; refer to 21 CFR 211.180(e).

製品のレビュー： 少なくとも年次の頻度での実施； 必要に応じて、以下にリストした領域からの情報を含めること；各製品についてのバッチのレビューは、製造を行った全てのバッチを代表するものであること。；21 CFR 211.180(e)を参照のこと。

訳注：21 CFR 211.180(e)の記述は、次の通りである。

(e)記録の保管と年次照査への利用

このパートで要求される記録書(written records)は、そこに記載されているデータが、少なくとも年次で行われる次の評価に使用できるように維持すること。：医薬品の規格の変更の必要性、および製造または管理手順の必要性を決定するための、各医薬品の品質基準の評価。

そのような評価についての手順書を作成して、これを遵守するとともに、以下の事項を記載すること：

- (1) 承認されか不適とされたかに係らず、バッチの代表的な数のレビュー、該当する場合は、そのバッチに関連する記録のレビューをすること
- (2) 苦情のあった、回収を行った、返却または救済した医薬品のレビュー、ならびにセクション 211.192にしたがって医薬品ごとに実施した原因調査結果のレビュー

- Complaint reviews (quality and medical): documented; evaluated; investigated in a timely manner; includes corrective action where appropriate.

クレームのレビュー (品質および医療関係)： 文書化の状況；評価の状況；タイムリーに調査されているか；該当する場合は是正措置を含める

- Discrepancy and failure investigations related to manufacturing and testing: documented; evaluated; investigated in a timely manner; includes corrective action where appropriate.

製造および試験に関するの不一致及び不適合の調査： 文書化の状況；評価の状況；タイムリーに調査されているか；該当する場合は是正措置を含める

- Change Control: documented; evaluated; approved; need for revalidation assessed.

変更管理：文書化； 評価； 承認； 再バリデーションの要求をアセスメントする

- Product Improvement Projects: for marketed products

製品改善プロジェクト： 市販品に関して

- Reprocess/Rework: evaluation, review and approval; impact on validation and

stability.

再加工 (Reprocess) / 再処理 (Rework) : 評価、レビューと承認、バリデーションと安定性へのインパクト。

訳注 : CGMPのSec. 211.115 Reprocessing (再加工) の項の記載は、次のようになっている。

(a)再加工の手順書の確立要求

基準または規格に適合しないバッチを再加工するシステムを述べた手順書を確立し、これに従うこと。その手順書は、再加工されたバッチが全ての確立された基準、規格、および特性に適合していることを保証するために、取るべきステップも含むこと。

(b)再加工に対するQCUの権限

再加工は、品質管理部門 (QCU) の照査および承認なしに実施してはならないこと

訳注 : 再加工および再処理は原薬GMPに存在している概念であり、製剤で適用される事例は無いか、あるいは非常に特殊な場合に限られるのではないかと思われる。原薬GMP (ICH Q7) では、定義は次のようになっている。

再加工

基準又は規格に適合しないものを含め、中間体・原薬を工程に戻し、設定された生産工程の一部である結晶化段階もしくはその他の適切な化学的又は物理的操作段階 (例えば蒸留、濾過、クロマト分離、粉碎等) を繰り返すこと。工程内管理試験により反応が不完全であることが示された場合、その後、当該工程を継続することは、通常の工程の一部と考え、再加工とは考えない。

再処理

基準又は規格に適合しない中間体・原薬について、許容できる品質を得るために、設定された生産工程とは異なる処理段階(例えば、異なる溶媒による再結晶)を行うこと。

- Returns/Salvages: assessment; investigation expanded where warranted; disposition.

(返品/救済) : アセスメント ; それが可能である場合には、拡大した調査内容 ; 廃棄

訳注 : CGMPには “Subpart K--Returned and Salvaged Drug Products” の項がある。

Sec. 211.204 Returned drug products. (返品および救済医薬品)

返品された医薬品は、識別表示を行い、保管すること。もし、当該返品される医薬品が、それが戻される前に、あるいは戻される途上に、取り扱われ、保管され、あるいは輸送された時の状態が、あるいは保管や輸送の結果として、その医薬品、医薬品の容器、カートン (紙箱) あるいは表示 (labeling) の状態が、当該医薬品の安全性、同一性 (identity)、力価 (strength)、品質 (quality) あるいは純度 (purity) に疑いを投げかけるものであったならば、当該医薬品は、検査、試験、あるいは他の調査が、

安全性、同一性、力価、品質、または純度について、適切な基準に合致していることが立証されない限り、その当該医薬品を廃棄すること。

再加工した医薬品が適切な基準、規格および特性に適合していることを前提として、医薬品を再加工して差し支えない。返品された医薬品の記録を保管管理し、その記録には次の事項を記載すること。;

- ・ 医薬品の名称と表示力価
- ・ 剤形
- ・ ロット番号 (または管理番号もしくはバッチ番号)
- ・ 返却理由
- ・ 返却された量
- ・ 処分の日付
- ・ 返却された医薬品の最終処分内容

返却された医薬品の理由から、他のバッチにも関係することが分かれば、§ 211.192 の要件にしたがって調査を実施すること。返却された医薬品の保管、試験、および再加工は文書とし、これに従うこと。

Sec. 211.208 Drug product salvaging. (医薬品の救済)

医薬品が、極端な温度、湿度、煙、煙霧、圧力、期間もしくは自然災害による放射線、火災、事故、または設備の不備など不適切な保管条件におかれた場合には、それを救済し、市場に返却してはならない。医薬品がそのような条件に置かれたに疑問がもたれる場合には、

- (a) (該当する場合には動物給餌試験を含む) その医薬品が同定、力価、品質および純度の適用可能な全ての基準を満たす、という試験室の試験および分析
- (b) 医薬品とそれに関連する包装が、災害または事故の結果、不適切な保管条件にさらされなかったという、施設の査察からの証拠がある場合のみ、行ってよい。

官能検査は、当該医薬品が真正性、力価、品質、および純度の適切な基準に適合している補助的な証拠としてのみ許容されること。このセクションの対象となる医薬品については、その名称、ロット番号、および処分などの記録を作成保管すること。

- **Rejects: investigation expanded where warranted; corrective action where appropriate.**

不合格: それが正当である場合には、拡大した調査内容; 該当する場合は是正措置

- **Stability Failures: investigation expanded where warranted; need for field alerts evaluated; disposition.**

安定性不適合: それが正当である場合には、拡大した調査内容; 評価を行った field alerts の必要性の内容

訳注: field alerts とは、医薬品製造現場での異常情報を FDA に連絡するシステムをいう。

- Quarantine products. 隔離した製品

訳注: Quarantineとは規格の不適合などにより、他と隔離する状態をいう。

- Validation: status of required validation/revalidation (e.g., computer, manufacturing process, laboratory methods).

バリデーション: 必要とされるバリデーション/再バリデーションの状況 (例えば、コンピュータ、製造プロセス、ラボでの試験方法)

- Training/qualification of employees in quality control unit functions.

QA部門の機能 (quality control unit functions) における従業員の訓練/適格性評価

FACILITIES AND EQUIPMENT SYSTEM (設備・機器システム)

For each of the following, the firm should have written and approved procedures and documentation resulting therefrom. The firm's adherence to written procedures should be verified through observation whenever possible. These areas may indicate deficiencies not only in this system but also in other systems that would warrant expansion of coverage. When this system is selected for coverage in addition to the Quality System, all areas listed below should be covered; however, the depth of coverage may vary depending upon inspectional findings.

以下に述べるそれぞれについて、企業は文書化され、かつ承認された手順と、それらから生じる文書 (文書化) を持つべきである。文書化された手順に対する企業の順守は、出来る限り (訳注: 査察中の) 観察 (observation) を通して確認すべきである。それらの対象領域が、このシステムで欠陥を示すかも知れないということは、査察対象となる他の主要なシステムでもまた欠陥があるかもしれないということであり、査察対象範囲を拡大させるという正当な理由になる。品質システムに加えて、このシステムを選定した時 (訳注: 簡略化査察は、品質システムと他の1システムの合計2システム) は、以下にリストした全ての領域をカバーすること; しかしながら、対象範囲の深さは、査察中の発見事項の状況により左右されるであろう。

1. Facilities (設備)

- cleaning and maintenance 清浄化と保全
- facility layout and air handling systems for prevention of cross-contamination (e.g. penicillin, beta-lactams, steroids, hormones, cytotoxics, etc.)

交叉汚染を防ぐための設備レイアウトと空調システム

(例えば、ペニシリン、beta-lactams、ステロイド、ホルモン、細胞毒性物質等)

- specifically designed areas for the manufacturing operations performed by the firm to prevent contamination or mix-ups
交叉汚染あるいは異種混同を避けるために、その企業で行っている製造作業のために特別に設計した区域
- general air handling systems 一般的な空調システム
- control system for implementing changes in the building
建物の変更を実施するための管理システム
- lighting, potable water, washing and toilet facilities, sewage and refuse disposal
照明、飲料水、洗浄およびトイレ施設、下水、及びゴミ処理 (refuse disposal)
- sanitation of the building, use of rodenticides, fungicides, insecticides, cleaning and sanitizing agents
建物のサニテーション (清掃と消毒)、殺鼠剤、殺真菌剤、殺虫剤、洗浄剤及びサニタイズ剤

2. Equipment 機器

- equipment installation and operational qualification where appropriate
該当する場合は、機器の据付時および稼働性能の適格性評価
- adequacy of equipment design, size, and location
機器のデザイン (設計)、サイズおよび設置位置の適切性
- equipment surfaces should not be reactive, additive, or absorptive
機器表面は、反応性がなく、additiveでなく(*)、または吸着性でないこと

* : additiveの意味は不詳。“表面に固着する”のような意味と思われる。
- appropriate use of equipment operations substances, (lubricants, coolants, refrigerants, etc.) contacting products/containers/etc.
製剤/容器/等と接触する機器運転用の物質 (潤滑剤、冷却材、保冷剤など)

- cleaning procedures and cleaning validation
清浄化の方法と、清浄化のバリデーション
- controls to prevent contamination, particularly with any pesticides or any other toxic materials, or other drug or non-drug chemicals
汚染を防ぐための管理。特に、殺虫剤あるいは何らかの毒性物質、または他の薬剤あるは非医薬用の化学物質
- qualification, calibration and maintenance of storage equipment, such as refrigerators and freezers for ensuring that standards, raw materials, reagents, etc. are stored at the proper temperatures
保管設備の適格性評価、校正および保全。例えば、標準品、原料、試薬等を適正な温度で保存することを保証するための、冷蔵庫や冷凍庫
- equipment qualification, calibration and maintenance, including computer qualification/validation and security
機器の適格性評価、校正および保全。これにはコンピュータの適格性評価/バリデーション及びセキュリティが含まれる
- control system for implementing changes in the equipment
機器の変更管理を実施するための管理システム
- equipment identification practices (where appropriate)
機器を識別するための実際の管理 (該当する場合)
- documented investigation into any unexpected discrepancy
想定外の不一致に対する文書化された調査

MATERIALS SYSTEM (原材料等システム)

For each of the following, the firm should have written and approved procedures and documentation resulting therefrom. The firm's adherence to written procedures should be verified through observation whenever possible. These areas are not limited to finished products, but may also incorporate components and in-process materials. These areas may indicate deficiencies not only in this system but also in other systems that would

warrant expansion of coverage. When this system is selected for coverage in addition to the Quality System, all areas listed below should be covered; however, the depth of coverage may vary depending upon inspectional findings.

以下の述べるそれぞれについて、企業は文書化され、承認された手順と、そこから生じる事項についての文書（文書化）の手順をもつこと。文書化された手順に対する企業の順守は、出来る限り（訳注：査察中の）観察（observation）を通して確認すること。これらの区域は最終製品に限定されるだけではなく、原材料および工程内中間製品もまた含まれる。それらの対象区域が欠陥を示すようであれば、このシステムに限らず、他のシステムでも欠陥を示す可能性があり、これは査察対象領域を拡張する正当な理由となる。品質システムに加えて、このシステムを選定した時（訳注：簡略化査察は、品質システムと他の1システムの合計2システム）は、以下にリストした全ての領域をカバーすること；しかしながら、対象範囲の深さは、査察中の発見事項の状況により左右されるであろう。

- training/qualification of personnel 職員の訓練／適格性評価
- identification of components, containers, closures
原材料、容器、栓の識別
- inventory of components, containers, closures
原材料、容器、栓の在庫（の管理）
- storage conditions 保管条件
- storage under quarantine until tested or examined and released
試験・検査されるまでの、および出荷までの、隔離された状態での保管
- representative samples collected, tested or examined using appropriate means
適切な方法を使用して採取し、試験し、あるいは検査される代表的サンプル
- at least one specific identity test is conducted on each lot of each component
少なくとも一つの特異的な確認試験が、各原料の各ロットで実施される
- a visual identification is conducted on each lot of containers and closures
容器及び栓の各ロットについて、目視確認（visual identification）が行われている
- testing or validation of supplier's test results for components, containers and closures
原料、容器および栓について、サプライヤーの試験結果を試験あるいはバリデーション

していること

- rejection of any component, container, closure not meeting acceptance requirements.
Investigate fully the firm's procedures for verification of the source of components.
許容要求事項に合致しない原料、容器、栓の不適。その原料の供給元に関して確認
(verification) の当該企業の方法を十分に調査する
- appropriate retesting/reexamination of components, containers, closures
原料、容器、栓の適切な再試験／再検査
- first in-first out use of components, containers, closures
原料、容器、栓の先入れ先出し (first in-first out) の適用
- quarantine of rejected materials
不適合品の隔離
- water and process gas supply, design, maintenance, validation and operation
水及びプロセスガスの供給、設計、保全、バリデーションおよび運転
- containers and closures should not be additive, reactive, or absorptive to the drug product
容器および栓は、医薬品を固着させたり、反応したり、あるいは吸着させないこと
- control system for implementing changes in the materials handling operations
物品の取扱い作業における変更の実施のための管理
- qualification/validation and security of computerized or automated processes
コンピュータ化された、または自動化されたプロセスの適格性評価／バリデーションおよびセキュリティ
- finished product distribution records by lot
ロットごとの最終製品の配送の記録
- documented investigation into any unexpected discrepancy
想定外の不一致への文書化された調査

PRODUCTION SYSTEM (製造システム)

For each of the following, the firm should have written and approved procedures and documentation resulting therefrom. The firm's adherence to written procedures should be verified through observation whenever possible. These areas are not limited to finished products, but may also incorporate components and in-process materials. These areas may indicate deficiencies not only in this system but also in other systems that would warrant expansion of coverage. When this system is selected for coverage in addition to the Quality System, all areas listed below should be covered; however, the depth of coverage may vary depending upon inspectional findings.

以下に述べる各々の事項について、企業は文書化され、かつ承認された手順と、それから生じる事項についての文書（文書化）を持つこと。文書化された手順に対する企業の順守は、出来る限り（訳注：査察中の）観察（observation）を通して確認すること。これらの区域は最終製品に限定されるだけではなく、原材料および工程内中間製品もまた含まれる。それらの対象区域が欠陥を示すようであれば、このシステムに限らず、他のシステムでも欠陥を示す可能性があり、これは査察対象領域を拡張する正当な理由となる。品質システムに加えて、このシステムを選定した時（訳注：簡略化査察は、品質システムと他の1システムの合計2システム）は、以下にリストした全ての領域をカバーすること；しかしながら、対象範囲の深さは、査察中の発見事項の状況により左右されるであろう。

- training/qualification of personnel
職員の訓練／適格性評価
- control system for implementing changes in processes
プロセスの変更の実施についての管理システム
- adequate procedure and practice for charge-in of components
製剤処方成分のチャージイン（装填？）の適切な方法と規範
- formulation/manufacturing at not less than 100%
100%以上の処方／製造 (*)

*：（訳注） CGMP Sec. 211.101 Charge-in of components.（原料の投入）

(a) (有効成分の100%以上の処方) バッチは、有効成分の表示量または所定量に対して100%未満にならないように処方すること

- identification of equipment with contents, and where appropriate phase of

manufacturing and/or status

内容物がある機器の識別、及びその場合の製造 及び/又は該当のフェイズ (段階)

- **validation and verification of cleaning/sterilization/ depyrogenation of containers and closures**
容器及び栓の清浄化/滅菌/脱パイロのバリデーションとベリフィケーション
- **calculation and documentation of actual yields and percentage of theoretical yields**
実収量の計算と文書化、及び論理収量に対する百分率
- **contemporaneous and complete batch production documentation**
同時的及び完全なバッチ製造の文書化
- **established time limits for completion of phases of production**
製造の各フェイズの完了に関する確立された時間限度
- **implementation and documentation of in-process controls, tests, and examinations (e.g., pH, adequacy of mix, weight variation, clarity)**
工程内管理、試験、及び検査の実施と文書化
(例えば、pH、混合の適切性、重量変動、澄明性)
- **justification and consistency of in-process specifications and drug product final specifications**
工程内管理の規格と製品の最終規格の論理性と一貫性
- **prevention of objectionable microorganisms in non-sterile drug products**
非無菌医薬品の特定微生物の防止
- **adherence to preprocessing procedures (e.g., set-up, line clearance, etc.)**
前処理手順の方法の順守 (例えば、セットアップ、ラインクリアランス等)
- **equipment cleaning and use logs**
機器の清浄化と使用ログ
- **master production and control records**
マスターの製造管理記録書

- batch production and control records
バッチ製造記録書
- process validation, including validation and security of computerized or automated processes
プロセス・バリデーション。これにはコンピュータ化プロセスおよび自動化プロセスを含む
- change control; the need for revalidation evaluated
変更管理；再バリデーションの必要性が評価されているか
- documented investigation into any unexpected discrepancy
想定外の不一致の文書化された調査

PACKAGING AND LABELING SYSTEM (包装・表示システム)

For each of the following, the firm should have written and approved procedures and documentation resulting therefrom. The firm's adherence to written procedures should be verified through observation whenever possible. These areas are not limited only to finished products, but may also incorporate components and in-process materials. These areas may indicate deficiencies not only in this system but also in other systems that would warrant expansion of coverage. When this system is selected for coverage in addition to the Quality System, all areas listed below should be covered; however, the depth of coverage may vary depending upon inspectional findings.

以下に述べる各々の事項について、企業は文書化され、かつ承認された手順と、それから生じる事項についての文書（文書化）を持つこと。文書化された手順に対する企業の順守は、出来る限り（訳注：査察中の）観察（observation）を通して確認すること。これらの領域は最終製品に限定されるだけでなく、原材料および工程内中間製品もまた含まれる。それらの対象区域が欠陥を示すようであれば、このシステムに限らず、他のシステムでも欠陥を示す可能性があり、これは査察対象領域を拡張する正当な理由となる。品質システムに加えて、このシステムを選定した時（訳注：簡略化査察は、品質システムと他の1システムの合計2システム）は、以下にリストした全ての領域をカバーすること；しかしながら、対象範囲の深さは、査察中の発見事項の状況により左右されるであろう。

- training/qualification of personnel
職員の訓練／適格性評価

- acceptance operations for packaging and labeling materials
包装材料およびレーベル材の受け入れ手順
- control system for implementing changes in packaging and labeling operations
包装材料およびレーベル材の受け入れ手順の変更の実施の管理手順
- adequate storage for labels and labeling, both approved and returned after issued
レーベル及び表示材料の適切な保管。両者とも、承認され、発行後回収されていること
- control of labels which are similar in size, shape, and color for different products
別の医薬品とサイズ、形状、及び色が類似するレーベルの管理
- finished product cut labels for immediate containers which are similar in appearance without some type of 100 percent electronic or visual verification system or the use of dedicated lines
外観が類似する直接容器の最終製品用カットラベルであって、あるタイプの全数電子的又は目視確認システムや専用ラインの使用を使用しないもの
- gang printing of labels is not done, unless they are differentiated by size, shape, or color
レーベルの一括印刷(gang printing ; 組版印刷)がされていない。ただし、サイズ、形状、あるいは色が異なっている場合を除く
- control of filled unlabeled containers that are later labeled under multiple private labels
充填され未表示の容器であって、その後に複数のプライベート (企業) ラベル (private labels) が貼付されるものの管理
- adequate packaging records that will include specimens of all labels used
使用した全てのレーベルの標品 (specimens) を含む、適切な包装の記録
- control of issuance of labeling, examination of issued labels and reconciliation of used labels
表示材料 (訳注: レーベルも含む) の発行、発行したレーベルの検査、及び使用したレーベルの数量照合 (reconciliation) の管理

- examination of the labeled finished product
表示を行った最終製品の検査
- adequate inspection (proofing) of incoming labeling
入荷した表示材料 (incoming labeling) の適切な検査 (プルーフイング ; 照合)
- use of lot numbers, destruction of excess labeling bearing lot/control numbers
ロット番号の使用、ロット/管理番号で生じた過剰な表示材料の破棄
- physical/spatial separation between different labeling and packaging lines
異なった表示および包装ライン間の物理的/空間的区分
- monitoring of printing devices associated with manufacturing lines
製造ラインに関連した印刷装置のモニタリング
- line clearance, inspection and documentation
ラインクリアランス、検査、および文書化
- adequate expiration dates on the label
レーベルへの適切な有効期限
- conformance to tamper-evident (TEP) packaging requirements (see 21CFR 211.132 and Compliance Policy Guide, 7132a.17)
不正開封防止包装要求 (21CFR211.132 および Compliance Policy Guide, 7132a.17 参照)
- validation of packaging and labeling operations including validation and security of computerized processes
コンピュータ化されたプロセスのバリデーションとセキュリティを含む包装及び表示作業のバリデーション
- documented investigation into any unexpected discrepancy
想定外の不一致が出た時の文書化された調査

LABORATORY CONTROL SYSTEM (ラボ管理システム)

For each of the following, the firm should have written and approved procedures and documentation resulting therefrom. The firm's adherence to written procedures should be verified through observation whenever possible. These areas are not limited only to finished products, but may also incorporate components and in-process materials. These areas may indicate deficiencies not only in this system but also in other systems that would warrant expansion of coverage. When this system is selected for coverage in addition to the Quality System, all areas listed below should be covered; however, the depth of coverage may vary depending upon inspectional findings.

以下に述べる各々の事項について、企業は文書化され、かつ承認された手順と、それから生じる事項についての文書（文書化）を持つこと。文書化された手順に対する企業の順守は、出来る限り（訳注：査察中の）観察（observation）を通して確認すること。これらの領域は最終製品に限定されるものではなく、原材料および工程内中間製品もまた含まれる。それらの対象区域が欠陥を示すようであれば、このシステムに限らず、他のシステムでも欠陥を示す可能性があり、これは査察対象領域を拡張する正当な理由となる。品質システムに加えて、このシステムを選定した時（訳注：簡略化査察は、品質システムと他の1システムの合計2システム）は、以下にリストした全ての領域をカバーすること；しかしながら、対象範囲の深さは、査察中の発見事項の状況により左右されるであろう。

- training/qualification of personnel
職員の訓練／適格性評価
- adequacy of staffing for laboratory operations
ラボの作業に関してのスタッフ（staffing）の適格性
- adequacy of equipment and facility for intended use
用途に関しての機器および設備の適切さ
- calibration and maintenance programs for analytical instruments and equipment
分析用装置および器具についての校正および保全
- validation and security of computerized or automated processes
コンピュータ化された手順や自動化された手順のバリデーションとセキュリティ
- reference standards; source, purity and assay, and tests to establish equivalency to current official reference standards as appropriate

参照基準品 ; 入手元、純度と定量、および、必要に応じて最新の公的参照基準品
試験

- system suitability checks on chromatographic systems (e.g., GC or HPLC)
クロマトグラムシステムについてのシステム適合性チェック (例えば、ガスクロある
いは液クロ)
- specifications, standards, and representative sampling plans
規格、基準、及び代表的なサンプルを採取するための計画
- adherence to the written methods of analysis
文書化された分析方法の順守
- validation/verification of analytical methods
分析方法のバリデーション/ベリフィケーション
- control system for implementing changes in laboratory operations
ラボの手順 (方法) の変更を実施するための管理システム
- required testing is performed on the correct samples
必要とする試験が、正しいサンプルについて行われている
- documented investigation into any unexpected discrepancy
想定外の不一致への文書化された調査
- complete analytical records from all tests and summaries of results
全ての試験の完全な分析の記録と、結果の要約
- quality and retention of raw data (e.g., chromatograms and spectra)
生データの質 (quality) と保持 (例えば、クロマトグラムとスペクトル)
- correlation of result summaries to raw data; presence of unused data
生データに対する結果の要約との相関 ; 未使用データの存在
- adherence to an adequate Out of Specification (OOS) procedure which includes
timely completion of the investigation
適切な規格外 (Out of Specification ; OOS) 結果の手順の順守。これには調査のタイ

ムリーな完了も含まれる。

- adequate reserve samples; documentation of reserve sample examination
適切な参考品 (reserve samples) ; 参考品検査の文書化
- stability testing program, including demonstration of stability indicating capability of the test methods
安定性試験プログラム。試験方法の安定性表示能力の証明を含む

D. Sampling (サンプリング) (訳者注: 問題があった場合、査察官が行う場合について)

Samples of defective product constitute persuasive evidence that significant CGMP problems exist. Physical samples may be an integral part of a CGMP inspection where control deficiencies are observed. Physical samples should be correlated with observed control deficiencies. Consider consulting your servicing laboratory for guidance on quantity and type of samples (in-process or finished) to be collected. Documentary samples may be submitted when the documentation illustrates the deficiencies better than a physical sample. Districts may elect to collect, but not analyze, physical samples, or to collect documentary samples to document CGMP deficiencies. Physical sample analysis is not necessary to document CGMP deficiencies.

欠陥製品のサンプルは、重大なCGMP違反が存在しているという説得力のある証拠となる。物理的なサンプル (physical samples) は、管理上の欠陥 (control deficiencies) が観察された場合のCGMP査察の総体的な一部を形作るものであろう。物理的サンプルは、観察された管理上の欠陥と関連させること。採集すべきサンプル (工程中間品あるいは最終製品) の量とタイプは、ガイダンスに記載されている、その査察官のサービス・ラボ (servicing laboratory) との相談を考慮すること。文書に関わるサンプル (documentary samples) は、文書が物理的なサンプル以上の欠陥を示している場合に、提出することになるであろう。FDAの地区事務所 (Districts) は、物理的サンプルを集め (しかし分析をしない) るか、またはCGMPの欠陥を文書化するために文書に関わるサンプル (documentary samples) を集めるかを、選択することになるであろう。物理的サンプルの分析は、CGMPの欠陥を文書化することは、必ずしも必要ではない。

When a large number of products have been produced under deficient controls, collect physical and/or documentary samples of products which have the greatest therapeutic significance, narrow range of toxicity, or a low dosage strength. Include samples of products of minimal therapeutic significance only when they illustrate highly significant CGMP deficiencies.

多数の製品を不十分な管理のもとで製造している場合は、文書に関わるサンプル、及び/又は、物理的サンプルを集めることになるが、これは、最も治療面での重要性が大きなもの、毒性が弱い範囲のもの (narrow range of toxicity)、あるいは低投与用量 (low dosage strength) のものとする。非常に重大なCGMPを示している場合のみ、最少の治療的的重大性 (minimal therapeutic significance) の製品のサンプルを包括させる。

For sampling guidance, refer to IOM, Chapter 4

サンプリングのガイダンスについては、IOM (Investigations Operations Manual) , Chapter 4 (*) を参照されたい。

* : (訳者注) <https://www.fda.gov/ICECI/inspections/IOM/default.htm> を参照のこと

E. Inspection Teams (査察チーム)

An inspection team (See IOM 502.4) composed of experts from within the District, other Districts, or Headquarters is encouraged when it provides needed expertise and experience. Contact ORA/Office of Medical Products and Tobacco Operations if technical assistance is needed (See also FMD 142). Participation of an analyst (chemist or microbiologist) on an inspection team is also encouraged, especially where laboratory issues are extensive or complex. Contact your Drug Servicing Laboratory or ORA/Office of Regulatory Science.

専門知識と経験を要する場合は、地区事務所、他の地区事務所又は本部 (Headquarters) からの専門家からなる査察チーム(IOM 502.4参照)が編成される。もし 技術的な助言が必要ならば、Medical Products and Tobacco OperationsのORA/Officeとコンタクトされたい(FMD 142も参照のこと)。査察チームへの分析担当者 (化学あるいは微生物学) の随行もまた推奨される。特に、ラボの問題が広範囲で複雑な場合は推奨されるものである。貴殿に割りあてられているDrug Servicing LaboratoryあるいはORA/Office of Regulatory Scienceとコンタクトをとられたい。

F. Reporting (報告) (この項 省略)

PART VI – REFERENCES, ATTACHMENTS. AND PROGRAM CONTACTS

REFERENCES

1. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as amended
2. Code of Federal Regulations, Title 21, Parts 210 and 211, as revised, including the General Comments (preamble)
3. Compliance Policy Guides Manual, Chapter 4 Human Drugs
4. Compressed Medical Gases Guideline
5. Guideline on General Principles of Process Validation
6. Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing
7. Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processes
8. Regulatory Procedures Manual, Part 8
9. Inspection Operations Manual (IOM)
10. Guide to Inspections of Dosage Form Drug Manufacturers-CGMPs
11. Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals
12. Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories
13. Guide to Inspections of High Purity Water Systems
14. Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes
15. Guidance to Industry (Draft) Investigation of OOS Test Results
16. 21 CFR Part 11 Electronic Records: Electronic Signatures
17. Compliance Policy Guide 7153.17 Enforcement Policy, Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures
18. Electronic Records Guide (4/21/98) (Electronic Signatures, 21 CFR Part 11 Answers to Frequently Asked Questions)

【参考資料】 (訳者による貼り付け)

- CDER GMP Guidelines のリスト (ISPE のサイト)
<http://www.ispe.org/gmp-resources/cder-gmp-guidelines>
- **(重要) Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices for Drugs**
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124740.htm>

(2017 年 9 月 15 日訳文再確認)