

Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices

業界向けガイダンス
プロセスバリデーション：
一般的原則と実践

Additional copies are available from:

*Office of Communications
Division of Drug Information, WO51, Room 2201
10903 New Hampshire Ave.
Silver Spring, MD 20993
Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714
druginfo@fda.hhs.gov*

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
and/or

*Office of Communication, Outreach and Development, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448
(Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800*

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
and/or

*Communications Staff, HFV-12
Center for Veterinary Medicine
Food and Drug Administration
7519 Standish Place,
Rockville, MD 20855
(Tel) 240-276-9300*

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

**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)**

January 2011

**Current Good Manufacturing Practices (CGMP)
Revision 1 Contains Nonbinding Recommendations**

目次

I. INTRODUCTION	はじめに	3
II. BACKGROUND	背景	7
A. Process Validation and Drug Quality	プロセスバリデーションと医薬品の品質	8
B. Approach to Process Validation	プロセスバリデーションへのアプローチ	8
III. STATUTORY AND REGULATORY REQUIREMENTS FOR PROCESS VALIDATION	プロセスバリデーションに関する法令上の要求事項	11
IV. RECOMMENDATIONS	推奨	15
A. General Considerations for Process Validation	プロセスバリデーションの一般的な考慮事項	15
B. Stage 1 — Process Design	プロセス設計	17
1. <i>Building and Capturing Process Knowledge and Understanding</i>	プロセスのナレッジと理解の構築と獲得	17
2. <i>Establishing a Strategy for Process Control</i>	プロセス制御の戦略の確立	20
C. Stage 2 — Process Qualification	プロセスの適格性評価	22
1. <i>Design of a Facility and Qualification of Utilities and Equipment</i>	施設の設計とユーティリティおよび設備の適格性	22
2. <i>Process Performance Qualification</i>	プロセス性能の適格性評価	24
3. <i>PPQ Protocol</i>	プロセス性能適格性評価プロトコル	26
4. <i>PPQ Protocol Execution and Report</i>	PPQ プロトコルの実行と報告	28
D. Stage 3 — Continued Process Verification	継続的プロセス確認	30
V. CONCURRENT RELEASE OF PPQ BATCHES	PPQ バッチの同時的出荷	33
VI. DOCUMENTATION	文書化	35
VII. ANALYTICAL METHODOLOGY	分析の方法論	36
GLOSSARY	用語集	37
REFERENCES		39

Guidance for Industry¹

Process Validation: General Principles and Practices

業界向けガイダンス

プロセスバリデーション：一般的原則と実践

1 : This guidance has been prepared by the Division of Manufacturing and Product Quality, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), in cooperation with CDER's Office of Pharmaceutical Sciences, the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), the Office of Regulatory Affairs (ORA) and the Center for Veterinary Medicine (CVM) at the Food and Drug Administration. このガイダンスは、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）の医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation and Research : CDER）の製造・製品品質部門（Division of Manufacturing and Product Quality）が、CDER の Office of Pharmaceutical Sciences、Center for Biologics Evaluation and Research（Center for Biologics Evaluation and Research : CBER）、Office of Regulatory Affairs（Office of Regulatory Affairs : ORA）、Center for Veterinary Medicine（Center for Veterinary Medicine : CVM）と協力して作成したものである。

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.

このガイダンスは、このトピックに関する米国食品医薬品局（FDA）の現在の考え方を表している。このガイダンスは、如何なる人に対しても、如何なる権利をも創出または付与するものではなく、また、FDAまたは一般市民を拘束するものでもない。もし適用される法規制の要件を満たすのであれば、代替手段を使用することができる。代替方法について相談したいのであれば、このガイダンスの実施を担当するFDAスタッフに連絡をされたい。適切なFDAスタッフがわからない場合は、この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をされたい。

I. INTRODUCTION はじめに

This guidance outlines the general principles and approaches that FDA considers appropriate elements of process validation for the manufacture of human and animal drug and biological products, including active pharmaceutical ingredients (APIs or drug substances), collectively referred to in this guidance as drugs or products. This guidance incorporates principles and approaches that all manufacturers can use to validate manufacturing processes.

このガイダンスは、FDA がヒトおよび動物用の医薬品および生物学的製剤の製造におけるプロセスバリデーションの適切な要素とみなす一般原則およびアプローチを概説する。なお、これには医薬品原薬（API）または製剤用原料（drug substances）を含んでおり、原薬あるいは製品について、このガイダンスを共同で参照できるものである。このガイダンスは、すべての製造業者が製造プロセスのバリデーションに使用できる原則とアプローチが組み込まれている。

This guidance aligns process validation activities with a product lifecycle concept and with existing FDA guidance, including the FDA/International Conference on Harmonisation (ICH) guidances for industry, *Q8(R2) Pharmaceutical Development*, *Q9 Quality Risk Management*, and *Q10 Pharmaceutical Quality System*.² Although this guidance does not repeat the concepts and principles explained in those guidances, FDA encourages the use of modern pharmaceutical development concepts, quality risk management, and quality systems at all stages of the manufacturing process lifecycle.

このガイダンスは、製品ライフサイクル概念（product lifecycle concept）と、次のような既存のFDAガイダンスとの、プロセスバリデーション活動とその方向性が調整されたものとなっている：

- ① FDA/International Conference on Harmonisation (ICH) guidances for industry;
- ② *Q8(R2) Pharmaceutical Development* ;
- ③ *Q9 Quality Risk Management*;
- ④ *Q10 Pharmaceutical Quality System*.

このガイダンスは、上記のガイダンス類²で述べられている概念や原則を繰り返しているものではなく、FDAは、製造プロセスのライフサイクルのすべての段階で、最新の医薬品開発概念、品質リスクマネジメント、品質システムを使用することを促すものである。

- ² To make sure you have the most recent version of a guidance, check the CDER guidance page at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, the CBER guidance page at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, or the CVM guidance page at <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

The lifecycle concept links product and process development, qualification of the *commercial manufacturing process*,³ and maintenance of the process in a state of control during routine commercial production. This guidance supports process improvement and innovation through sound science.

このライフサイクルの概念は、製品及びプロセスの開発、*商業生産プロセス（commercial manufacturing process）*の適格性評価³、そして日常的な商業生産におけるプロセスの管理された状態（state of control）の維持につながるものである。このガイダンスは、堅実な科学的根拠（sound science）に基づいて、プロセスの改善（improvement）と革新（innovation）を支援する。

- ³ In this guidance, the term *commercial manufacturing process* refers to the manufacturing process resulting in *commercial product* (i.e., drug that is marketed, distributed, and sold or intended to be sold). For the purposes of this guidance, the term *commercial manufacturing process* does not include clinical trial or treatment IND material.

このガイダンスでは、商業生産プロセス (commercial manufacturing process) という用語は、商業製品 (commercial product) (すなわち、市販され、配布され、販売された、または販売した、またはそれを意図した医薬品) をもたらす製造工程を指す。本ガイダンスでは、商業的製造プロセス (commercial manufacturing process) という用語には、臨床試験や治験のIND (新薬申請) の物品 (material) 資料は含まれない。

This guidance covers the following categories of drugs:

このガイダンスは、以下のカテゴリの医薬品を対象としている：

- Human drugs ヒト用医薬品
- Veterinary drugs 動物用医薬品
- Biological and biotechnology products 生物学的製品およびバイオテクノロジー製品
- Finished products and active pharmaceutical ingredients (APIs or drug substances)⁴
最終医薬品および活性を持つ医薬品成分 (APIまたは製剤原料)⁴
- The drug constituent of a combination (drug and medical device) product
コンビネーション (医薬品と医療機器を組み合わせた) 製品から構成される医薬品

⁴ Separate current good manufacturing practice (CGMP) regulations for drug components such as APIs (drug substances) and intermediates have not published as of the date of this guidance, but these components are subject to the statutory CGMP requirements of section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)). Process validation for APIs is discussed in the FDA/ICH guidance for industry, *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (ICH Q7), available on the Internet at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. Section XII of ICH Q7 describes in detail the principles for validating API processes.

APIs (drug substances : 原薬)および中間体 (intermediates) に関しては、このガイダンス発出時点では、別のCGMP (current good manufacturing practice)として公表されていない。しかし、それらの原料 (components) は、次の法令が適用される： Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (21 U.S.C. 351(a)(2)(B))のsection 501(a)(2)(B)のCGMP 規則。FDA/ICH guidance for industry, *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (ICH Q7) に述べられており、APIs (原薬) のプロセスバリデーションは、以下のインターネットのアドレスから入手が可能である。<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. ICH Q7のSection XII of ICH Q7 は、API processesをバリデートする原則の詳細を述べている。

This guidance does not cover the following types of products:

このガイダンスは、以下の種類の製品を対象としてない：

- Type A medicated articles and medicated feed タイプAの薬用物品および薬用飼料
- Medical devices⁵ 医療用機器⁵

- Dietary supplements 栄養補助食品
- Human tissues intended for transplantation regulated under section 361 of the Public Health Service Act⁵ 公衆衛生法 第361条に規定される移植用のヒト組織⁶

⁵ Guidance on process validation for medical devices is provided in a separate document, Quality Management Systems – Process Validation, edition 2, *See infra* note 6.

医療用機器のプロセスバリデーションについてのガイダンスは、別の文書“Quality Management Systems – Process Validation, edition 2”に述べられている。以下の注6を参照のこと。

⁶ See the FDA guidance for industry, *Validation of Procedures for Processing of Human Tissues Intended for Transplantation*, available on the Internet at

FDA guidance for industry, *Validation of Procedures for Processing of Human Tissues Intended for Transplantation*,を参照のこと。これは以下のインターネットのアドレスから入手可能である。

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

This guidance does not specify what information should be included as part of a regulatory submission. Interested persons can refer to the appropriate guidance or contact the appropriate Center in determining the type of information to include in a submission.

本ガイダンスは、規制当局への提出物の一部としてどのような情報を含めるべきかを規定するものではない。提出物に含めるべき情報の種類を決定する際には、適切なガイダンスを参照するか、適切なセンターに問い合わせをされたい。

This guidance also does not specifically discuss the validation of automated process control systems (i.e., computer hardware and software interfaces), which are commonly integrated into modern drug manufacturing equipment. This guidance is relevant, however, to the validation of processes that include automated equipment in processing.

また、このガイダンスでは、最新の医薬品製造装置に一般的に組み込まれている自動化されたプロセス制御システム（コンピュータのハードウェアとソフトウェアのインターフェース）のバリデーションについては特に触れていない。しかし、このガイダンスは、そのプロセス処理に自動化された機器を含むプロセスのバリデーションに関連するものである。

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.

このガイダンスを含むFDAのガイダンス文書は、法的に強制力をともなう責任を確立するものではない。その代わりに、ガイダンス類は、あるトピックに関するFDAの現在の考え方を説明しているものであり、特定の規制や法律上の要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ見なされるべきものである。FDAのガイダンスで“*should*”という言葉が使われているのは、何かを提案し

たり推奨したりするが、要求ではないということを意味している。

II. BACKGROUND 背景

In the *Federal Register* of May 11, 1987 (52 FR 17638), FDA issued a notice announcing the availability of a guidance entitled *Guideline on General Principles of Process Validation* (the 1987 guidance).⁷ Since then, we have obtained additional experience through our regulatory oversight that allows us to update our recommendations to industry on this topic. This revised guidance conveys FDA's current thinking on process validation and is consistent with basic principles first introduced in the 1987 guidance.

1987年5月11日の連邦官報（52 FR 17638）で、FDAは「*Guideline on General Principles of Process Validation*」（1987年ガイダンス）と題したガイダンスが利用可能となったことを発表した⁷。それ以来、我々（FDA）は規制の監視を通じて更なる経験を得て、このトピックに関する産業界への我々FDAの提言を更新することができた。この改定したガイダンスは、プロセスバリデーションに関するFDAの現在の考え方を伝えるものであり、1987年のガイダンスで最初に導入した基本原則と一致している。

⁷ The 1987 guidance was prepared by a working group that included representation from the Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Since that time, CDRH elected to reference a process validation guidance prepared in cooperation with the Global Harmonization Task Force (GHTF). The principles and recommendations in that document, *Quality Management Systems – Process Validation*, edition 2 (available on the Internet at <http://www.ghtf.org/sg3/sg3-final.html>) are also useful to consider for drug manufacturing processes.

1987年のガイダンスは、Center for Devices and Radiological Health（CDRH）の代表者を含むワーキンググループによって作成された。それ以降、CDRHは、GHTF（Global Harmonization Task Force）と協働で作成したプロセスバリデーションガイダンスを参照することにした。文書「*Quality Management Systems - Process Validation*, edition 2」（インターネットで入手可：<http://www.ghtf.org/sg3/sg3-final.html>）に記載されている原則と推奨事項は、医薬品の製造プロセスを検討する上でも有用である。

The revised guidance also provides recommendations that reflect some of the goals of FDA's initiative entitled “Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century — A Risk-Based Approach,” particularly with regard to the use of technological advances in pharmaceutical manufacturing, as well as implementation of modern risk management and quality system tools and concepts.⁸ This revised guidance replaces the 1987 guidance.

また、“Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century — A Risk-Based Approach”（「21世紀の医薬品CGMP - A Risk-Based Approach」）と題したFDAのイニシアチブの目標の一部を反映した推奨事項を提供している。特に、医薬品製造における技術的進歩の利用や、最新のリスクマネジメントや品質システムのツールや概念⁸の導入に関して推奨している。この改定版は、1987年に発行されたガイダンスに置き換わるものである。

- 8 See “Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century — A Risk-Based Approach: Second Progress Report and Implementation Plan,” available at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswersonCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm071836.htm>.

FDA has the authority and responsibility to inspect and evaluate process validation performed by manufacturers. The CGMP regulations for validating pharmaceutical (drug) manufacturing require that drug products be produced with a high degree of assurance of meeting all the attributes they are intended to possess (21 CFR 211.100(a) and 211.110(a)).

FDAは、製造業者が行うプロセスバリデーションを査察し、評価する権限と責任を持っている。医薬品（drug）製造のバリデートすることに関するCGMP規制は、その医薬品が持つことを意図されている全ての属性に合致することの高度の保証を以って製造されることが要求されている(21 CFR 211.100(a) and 211.110(a))。

A. Process Validation and Drug Quality プロセスバリデーションと医薬品の品質

Effective process validation contributes significantly to assuring drug quality. The basic principle of quality assurance is that a drug should be produced that is fit for its intended use. This principle incorporates the understanding that the following conditions exist:

効果的なプロセスバリデーションは、医薬品の品質保証に大きく貢献する。品質保証の基本原則は、意図された用途に適した医薬品を製造することである。この原則には、次のような条件が存在するという理解が組み込まれている。：

- Quality, safety, and efficacy are designed or built into the product.
品質、安全性、有効性が、製品について設計されているか、または組み込まれている。
- Quality cannot be adequately assured merely by in-process and finished-product inspection or testing.
品質は、工程内試験および最終製品の検査や試験だけでは、十分に保証できない。
- Each step of a manufacturing process is controlled to assure that the finished product meets all quality attributes including specifications.
製造プロセスの各ステップは、最終製品が製品規格を含む全ての品質属性を満たすように管理されている。

B. Approach to Process Validation プロセスバリデーションへのアプローチ

For purposes of this guidance, *process validation* is defined as the collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality product. Process validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process. This guidance describes process validation activities in three stages.

このガイダンスでは、プロセスバリデーション (*process validation*) を次のように定義する：
そのプロセスの設計段階から商業生産に至るまでのデータの収集及び評価により、そのプロセスが一貫して高品質な製品を提供できるという科学的根拠を確立すること。プロセスバリデーションは、製品及びプロセスのライフサイクルにわたって行われる一連の活動が含まれる。このガイダンスでは、プロセスバリデーション活動を3つの段階に分けて説明する。

- **Stage 1 – Process Design**: The commercial manufacturing process is defined during this stage based on knowledge gained through development and scale-up activities.
ステージ1ープロセス設計：商業生産のためのプロセスを、開発やスケールアップの活動を通して得られたナレッジ (knowledge) に基づき定義する。
- **Stage 2 – Process Qualification**: During this stage, the process design is evaluated to determine if the process is capable of reproducible commercial manufacturing.
ステージ2ープロセスの適格性評価：このステージ中に、プロセス設計を評価し、そのプロセスが再現性を以って商業的な製造が出来るか否かを調べる。
- **Stage 3 – Continued Process Verification**: Ongoing assurance is gained during routine production that the process remains in a state of control.
ステージ3ー継続的プロセス確認：プロセスが「管理された状態 (state of control)」を維持していることを、日常的な生産を通じて、同時的な保証 (ongoing assurance) が得られる。

This guidance describes activities typical of each stage, but in practice, some activities might occur in multiple stages.

このガイダンスでは、各ステージの代表的な活動について説明しているが、実際には、複数のステージで行われる幾つかの活動がある。

Before any batch from the process is commercially distributed for use by consumers, a manufacturer should have gained a high degree of assurance in the performance of the manufacturing process such that it will consistently produce APIs and drug products meeting those attributes relating to identity, strength, quality, purity, and potency. The assurance should be obtained from objective information and data from laboratory-, pilot-, and/or commercial-scale studies. Information and data should demonstrate that the commercial manufacturing process is capable of consistently producing acceptable quality products within commercial manufacturing conditions.


製造プロセスから得られたバッチが消費者によって使用されるために商業的に流通する前に、製造業者は、同一性 (identity)、濃度 (strength: 強度?)、品質 (quality)、純度 (purity) 及び力価 (potency) に関する属性を満たすAPIs (原薬) 及び医薬品を恒常的に製造するような、製造工程の性能について高度な保証を得るべきである。この保証は、実験室規模 (laboratory scale)、パイロット規模 (pilot


scale)、及び/又は 商業規模 (commercial scale) の調査からの情報およびデータから得るべきである。情報及びデータは、商業的製造プロセスが、商業的製造条件の範囲以内で容認し得る品質 (acceptable) の製品を恒常的に製造できることを示すべきである。

A successful validation program depends upon information and knowledge from product and process development. This knowledge and understanding is the basis for establishing an approach to control of the manufacturing process that results in products with the desired quality attributes. Manufacturers should:

成功裏のバリデーションプログラムは、製品およびプロセスの開発から得られる情報と知識が不可欠である。この知識と理解は、望ましい品質特性を有する製品を生み出す製造プロセスの管理手法を確立するための基礎となる。製造業者は、以下を行うべきである：

- Understand the sources of variation
バラツキの原因を理解する
- Detect the presence and degree of variation
バラツキの存在とその程度を検出する
- Understand the impact of variation on the process and ultimately on product attributes
プロセスへの変動 (variation) の影響の理解。最終的には製品特性への変動 (variation) の影響の理解。
- Control the variation in a manner commensurate with the risk it represents to the process and product
そのリスクが、プロセス及び製品に与えるリスクに見合った方法で変動を管理する。

Each manufacturer should judge whether it has gained sufficient understanding to provide a high degree of assurance in its manufacturing process to justify commercial distribution of the product. Focusing exclusively on qualification efforts without also understanding the manufacturing process and associated variations may not lead to adequate assurance of quality. After establishing and confirming the process, manufacturers must maintain the process in a state of control over the life of the process, even as materials, equipment, production environment, personnel, and manufacturing procedures change. 

各製造業者は、製品の商業的流通を正当化の理由を説明 (justify) するために、その製造プロセスが高度の保証を提供することに対して、十分な理解が得られているか否かを判断すべきである。製造プロセスとそれに伴う変動 (variations) を理解せずに、適格性評価の取り組みだけに集中することは、十分な品質保証に繋がらない可能性がある。プロセスを確立して確認した後、製造業者は原料 (materials)、設備 (equipment)、生産環境 (production environment)、職員 (personnel)、及び製造手順 (manufacturing procedures) が変化しても、当該プロセスの存続期間中 (over the life of the process)、「管理されている状態 (state of control)」に維持しなければならない 。

- 9 The statute and regulations described in section III of this guidance explain the requirement that the methods and facilities used for the manufacturing of drugs be operated and administered under control sufficient to assure that the identity, strength, purity, and quality of a drug are as they purport or are represented to possess. このガイダンスのセクション III に述べられている法令および規制は、医薬品の製造に使用される方法および施設が、医薬品の同一性 (identity)、力価 (strength)、純度 (purity)、および品質 (quality) が、それら医薬品が所有すると称している、または表示されている通りのものであることを保証するのに十分な管理の下で運営および管理されているという要件を説明している。

Manufacturers should use ongoing programs to collect and analyze product and process data to evaluate the state of control of the process. These programs may identify process or product problems or opportunities for process improvements that can be evaluated and implemented through some of the activities described in Stages 1 and 2.

製造業者は、プロセスの管理されている状態 (state of control) を評価するために、製品及びプロセスのデータを収集し、分析する継続的なプログラムを使用すべきである。これらのプログラムは、「プロセスあるいは製品の問題」又は「Stages 1 及び Stages 2 に述べられている幾つかの活動を通して、評価および実施することが出来るプロセスの改善の機会」を特定できる可能性をもっている。

Manufacturers of legacy products can take advantage of the knowledge gained from the original process development and qualification work as well as manufacturing experience to continually improve their processes. Implementation of the recommendations in this guidance for legacy products and processes would likely begin with the activities described in Stage 3.

レガシー製品 (訳注：古くに開発され、現在でも続いている製品) の製造業者は、そのプロセスを継続的に改善する (continually improve) ために、(訳注：これまでの) 製造経験と共に、最初 (original) のプロセス開発及び適格性評価の作業から得られたナレッジ (knowledge) を活用することができる。レガシーな製品及びプロセスに対する本ガイダンスの推奨事項の実施は、Stage 3 で説明した活動から始まると思われる。

III. STATUTORY AND REGULATORY REQUIREMENTS FOR PROCESS

VALIDATION プロセスバリデーションに関する法令上の要求事項

Process validation for drugs (finished pharmaceuticals and components) is a legally enforceable requirement under section 501(a)(2)(B) of the Act (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)), which states the following:

医薬品 (最終医薬品およびその処方原料) のプロセスバリデーションは食品・医薬品・化粧品法第501条 (a)(2)(B) (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) に基づく法的拘束力のある要件であり、そこには次のように記載されている：

A drug . . . shall be deemed to be adulterated . . . if . . . the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current

good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirements of this Act as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess.

(訳注：法令の条文であり、正確に翻訳が出来なかったため、訳文を省略する。内容を結論的に記載すれば、食品・医薬品・化粧品法の要件や、CGMPの要件を満たしてなければ、その医薬品は「不良医薬品」とされる、というものである。)

FDA regulations describing current good manufacturing practice (CGMP) for finished pharmaceuticals are provided in 21 CFR parts 210 and 211.

最終医薬品の現行の適正製造基準（CGMP）を記述しているFDA規則は、21 CFR Part 210 及び211に記載されている。

The CGMP regulations require that manufacturing processes be designed and controlled to assure that in-process materials and the finished product meet predetermined quality requirements and do so consistently and reliably. Process validation is required, in both general and specific terms, by the CGMP regulations in parts 210 and 211. The foundation for process validation is provided in § 211.100(a), which states that “[t]here shall be written procedures for production and process control *designed to assure* that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess...” (emphasis added). This regulation requires manufacturers to design a process, including operations and controls, which results in a product meeting these attributes.

CGMP規則は、次のことを要求している：製造プロセスは、工程途上の物品（訳注：後段に“加工助剤”の事例の記載あり）と最終医薬品が、予め定められた品質要求に合致し、そしてそれが恒常的であり信頼できるものであることが保証されるように、設計し、管理される。CGMP規則のparts 210 及び211により、プロセスバリデーションは、一般的意味を持つ用語と、特定の意味を持つ用語の両方で、要求されている。プロセスバリデーションは、（CGMP規則の）§ 211.100(a)に規定されており、そこでは、次のように述べられている： 「製造およびプロセス管理については、医薬品が標榜し、または保有していると記述している真正性、力価、品質、および純度を持つことを **保証できるように設計された**、製造およびプロセス管理のための手順書があること。そのような手順書には、このサブパートでの要件すべてが組み込まれていること。これら手順書は、如何なる変更をも含めて、適切な部門が起案し、レビューし、承認すること。そして、品質管理部門（QCU）がレビューし、承認もすること。」（訳注：この§ 211.100(a) 項の全体の参考訳を掲載した。斜体部分がこのガイダンスでの強調部分である。）。

この規則は、その製品が持つべきとされる特性が得られるように、（操作と管理を含めて）プロセスを設計することを製造業者に要求している。

Other CGMP regulations define the various aspects of validation. For example, § 211.110(a), *Sampling and testing of in-process materials and drug products*, requires that control procedures “. . . be established to monitor the output and *to validate* the performance of those

manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product” (emphasis added). Under this regulation, even well-designed processes must include in-process control procedures to assure final product quality. In addition, the CGMP regulations regarding sampling set forth a number of requirements for validation: samples must represent the batch under analysis (§ 211.160(b)(3)); the sampling plan must result in statistical confidence (§ 211.165(c) and (d)); and the batch must meet its predetermined specifications (§ 211.165(a)).

その他のCGMP規則は、バリデーションの様々な側面を定義している。例えば、§ 211.110(a)の *Sampling and testing of in-process materials and drug products* (工程途上の物品 (訳注：後段に“加工助剤”の事例の記載あり) および医薬品のサンプリングと試験) の項は、次のように述べている：「医薬品バッチの均一性および真正性を保証するため、バッチごとの中間製品の適切なサンプルについて実施する工程内管理法、試験法または検査法を述べた手順書を作成し、それを遵守すること。そのような管理手順書は、工程中間製品や医薬品の特性の変動の原因となっているかもしれない製造工程の性能をモニターし、**バリデートをする** ために制定すること。そのような工程管理の方法は、該当する場合には、以下のものが含まれるが、これに限定されるものではない。」 (訳注：この§ 211.110(a)項の全体の参考訳を掲載した。斜体部分がこのガイダンスでの強調部分である。なおこの後に(1)~(6)までの項が箇条書きに続く)。この規則の下では、よく設計されたプロセスであっても、最終製品の品質を保証するために、工程内管理の手順を含めなければならない。それに加えて、サンプリングに関するCGMP規則は、バリデーションのための多くの要件を定めている。：

- ・ サンプルは、分析中のバッチを代表していなければならない (§ 211.160(b)(3)) ；
- ・ サンプリング計画は、統計的信頼性をもたなければならない (§ 211.165(c)及び(d)) ；
- ・ バッチは、その所定の規格に適合せねばならない (§ 211.165(a)) 。

In addition to sampling requirements, the CGMP regulations also provide norms for establishing in-process specifications as an aspect of process validation. Section 211.110(b) establishes two principles to follow when establishing in-process specifications. The first principle is that “. . . in-process specifications for such characteristics [of in-process material and the drug product] shall be consistent with drug product final specifications . . .” Accordingly, in-process material should be controlled to assure that the final drug product will meet its quality requirements. The second principle in this regulation further requires that in-process specifications “. . . shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate.” This requirement, in part, establishes the need for manufacturers to analyze process performance and control batch-to-batch variability.¹⁰

サンプリング要件に加えて、CGMP規則はプロセスバリデーションの一環として、工程内規格を確立するための規範 (norms) を提示している。211.110(b) 項は、インプロセス規格を確立する際に、従うべき2つの原則を定めている。第一の原則は、次の通りである：

“(工程途上の原料及び医薬品の) そのような特性についての工程内規格は、医薬品の最終規格

を持つ...と一致すべきである”。

従って、工程途上の原料は、最終医薬品がその品質要求に合致することが保証されるように管理すべきである。第二の原則は、工程内規格は、「...可能であれば、以前に許容されたプロセスの平均値およびプロセスの変動性の推定値から導き出さなければならない。そして必要に応じて適切な統計的手順を適用して決定しなければならない」としている。この要件は、部分的ではあるが、製造業者がプロセスの性能を分析し、バッチ間の変動性を管理する必要性を定めたものである。¹⁰

¹⁰ The Agency further explains this principle in the preamble to the final rule on “Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding” (43 FR 45013 at 45052, September 29, 1978) (available on the Internet at <http://www.fda.gov/cder/dmpq/preamble.txt>).

FDAは、“Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding” (43 FR 45013 at 45052, September 29, 1978) (siteの記述略) の最終規則の序文で、この原則を更に説明している。

The CGMP regulations also describe and define activities connected with process design, development, and maintenance. Section 211.180(e) requires that information and data about product quality and manufacturing experience be periodically reviewed to determine whether any changes to the established process are warranted. Ongoing feedback about product quality and process performance is an essential feature of process maintenance.

CGMP規則は、また、プロセスの設計、開発、維持に関連する活動についても記述し、そして定義している。セクション211.180(e)は、確立されたプロセスへの変更が必要かどうかを判断するために、製品の品質や製造経験に関する情報やデータを定期的に見直しすることを求めている。製品の品質とプロセスの性能に関する継続的なフィードバックは、プロセスの維持に不可欠な機能である。

In addition, the CGMP regulations require that facilities in which drugs are manufactured be of suitable size, construction, and location to facilitate proper operations (§ 211.42). Equipment must be of appropriate design, adequate size, and suitably located to facilitate operations for its intended use (§ 211.63). Automated, mechanical, and electronic equipment must be calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance (§ 211.68).

さらに、CGMP規則は、医薬品を製造する施設は、適正な作業を促進するために、適切なサイズ、構造、および場所であることを要求している (§ 211.42)。自動的、機械的、そして電子機器は、適切な性能を保証するために設計された記載によるプログラム (written program) に従って、校正、検査、又はチェックしなければならない (§ 211.68)。

In summary, the CGMP regulations require that manufacturing processes be designed and controlled to assure that in-process materials and the finished product meet predetermined quality requirements and do so consistently and reliably.

要約すると、CGMP規制は、工程途上の物品 (訳注：後段に“加工助剤”の事例の記載あり) と最終製品が所定の品質要求を満たし、それが一貫して信頼できるものであることを保証するために、製造プロセスを設計し制御することを求めている。

IV. RECOMMENDATIONS 推 奨

In the following sections, we describe general considerations for process validation, the recommended stages of process validation, and specific activities for each stage in the product lifecycle.

以下のセクションでは、プロセスバリデーションの一般的な考慮事項、プロセスバリデーションの推奨段階、および製品ライフサイクルの各段階における具体的な活動について述べる。

A. General Considerations for Process Validation

プロセスバリデーションの一般的な考慮事項

In all stages of the product lifecycle, good project management and good archiving that capture scientific knowledge will make the process validation program more effective and efficient. The following practices should ensure uniform collection and assessment of information about the process and enhance the accessibility of such information later in the product lifecycle.

製品のライフサイクルのすべての段階において、科学的ナレッジ（訳注：ICH Q10の用語としての“知識”）を取り込んだ優れたプロジェクト・マネジメントと優れたアーカイビング（訳注：データや情報を体系的に整理・格納し、容易に利用可能とすること）は、プロセスバリデーションプログラムをより効果的かつ効率的にする。以下に述べる実施方法は、プロセスに関する情報の均一な収集と評価を確保し、製品ライフサイクルの後半でそうした情報へのアクセス性を高めることができる。

We recommend an integrated team approach¹¹ to process validation that includes expertise from a variety of disciplines (e.g., process engineering, industrial pharmacy, analytical chemistry, microbiology, statistics, manufacturing, and quality assurance). Project plans, along with the full support of senior management, are essential elements for success.

プロセスバリデーションには、統合的なチームアプローチ¹¹を推奨する。これは、様々な分野（プロセス工学、工業薬剤学、分析化学、微生物学、統計学、製造、品質保証など）の専門家を、チームに含めるものである。成功のためには、プロジェクト計画と上級経営陣（senior management）の全面的な支援が不可欠である。

¹¹ This concept is discussed in more detail in FDA’s guidance for industry, *Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations*, available at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. この概念は、FDA’s guidance for industry, *Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations*,（アドレス省略）で、より詳細に議論がされている。

Throughout the product lifecycle, various studies can be initiated to discover, observe, correlate, or confirm information about the product and process. All studies should be planned and conducted according to sound scientific principles, appropriately documented, and approved in

accordance with the established procedure appropriate for the stage of the lifecycle.

製品のライフサイクルを通じて、製品やプロセスに関する情報を発見し、観察し、相互関連を調べ、確認するために、様々な調査を開始することができる。すべての調査は、健全な科学的原則に基づいて計画・実施され、適切に文書化され、ライフサイクルの段階に応じて確立された手順に従って承認されなければならない。

The terms *attribute(s)* (e.g., quality, product, component) and *parameter(s)* (e.g., process, operating, and equipment) are not categorized with respect to *criticality* in this guidance. With a lifecycle approach to process validation that employs risk based decision making throughout that lifecycle, the perception of criticality as a continuum rather than a binary state is more useful.

本ガイダンスでは、属性 (*attribute(s)*) (例：品質、製品、処方原材料)、及びパラメータ (*parameter(s)*) (例：プロセス、操作、機器) という用語は、このガイダンスでは、重要さ (*criticality*) に関しての分類をしていない。そのライフサイクルを通してのリスクベースの意思決定を採用するプロセスバリデーションのライフサイクルアプローチでは、重要さ (*criticality*) を2二元的な状態 (*binary state*：訳注 「有用であるか」、「有用でないか」という2つの区分) ではなく、連続的なものとして認識することがより有効である。

All attributes and parameters should be evaluated in terms of their roles in the process and impact on the product or in-process material, and reevaluated as new information becomes available. The degree of control over those attributes or parameters should be commensurate with their risk to the process and process output. In other words, a higher degree of control is appropriate for attributes or parameters that pose a higher risk. The Agency recognizes that terminology usage can vary and expects that each manufacturer will communicate the meaning and intent of its terminology and categorization to the Agency.

すべての属性及びパラメータは、プロセスにおける役割、製品又は工程途上の原材料への影響の観点から評価するべきであり、新しい情報が得られた場合には再評価するべきである。それらの属性又はパラメータに対する管理の程度は、プロセス及びプロセス出力に対するそれらのリスクに見合ったものとすべきである。言い換えれば、より高いリスクをもたらす属性又はパラメータに対しては、より高度な管理が適切である。FDAは、用語の使用方法が異なる可能性があることを認識しており、各製造業者が「その用語及び分類の意味」及び意図を当局に伝えることを期待している。

Many products are single-source or involve complicated manufacturing processes. Homogeneity within a batch and consistency between batches are goals of process validation activities.

Validation offers assurance that a process is reasonably protected against sources of variability that could affect production output, cause supply problems, and negatively affect public health.

多くの製品は、シングルソース (訳注：唯一の供給源?) であったり、複雑な製造プロセスを必要としたりする。バッチ内の均質性 (*homogeneity within a batch*) とバッチ間の恒常性 (*consistency between*

batches) が、プロセスバリデーション活動のゴールである。バリデーションは、生産量に影響を与えたり、市場供給上の問題を引き起こしたり、そして公衆衛生に悪影響を及ぼしたりする変動原因に対して、合理的に保護されていることを保証するものである。

B. Stage 1 — Process Design プロセス設計

Process design is the activity of defining the commercial manufacturing process that will be reflected in planned master production and control records. The goal of this stage is to design a process suitable for routine commercial manufacturing that can consistently deliver a product that meets its quality attributes.

プロセスデザインは、計画されたマスター製造及び管理記録書に反映させることになる、商業的製造プロセスを規定する活動である。この段階の目標は、品質属性を満たす製品を一貫して提供できる日常的な商業生産に適したプロセスを設計することである。

1. Building and Capturing Process Knowledge and Understanding

プロセスのナレッジと理解の構築と獲得

Generally, early process design experiments do not need to be performed under the CGMP conditions required for drugs intended for commercial distribution that are manufactured during Stage 2 (process qualification) and Stage 3 (continued process verification). They should, however, be conducted in accordance with sound scientific methods and principles, including good documentation practices. This recommendation is consistent with ICH *Q10 Pharmaceutical Quality System*.¹² Decisions and justification of the controls should be sufficiently documented and internally reviewed to verify and preserve their value for use or adaptation later in the lifecycle of the process and product.

一般的に、初期のプロセス設計の実験は、Stage 2 段階（工程の適格性評価）およびStage 3 段階（継続的工程の確認）で製造される商業流通を目的とした医薬品に要求されるCGMP条件で実施する必要はない。しかし、実験は、適切な文書化を含む堅実な科学的手法及び原則に基づいて実施すべきであり、これにはGMPも含まれる。この推奨はICH *Q10 Pharmaceutical Quality System*¹²とも一致するものである。管理（controls）の決定とその論理的正当性（justification）は、十分に文書化し、内部で検討され、管理の決定と正当化は、内部で検討され、プロセスや製品のライフサイクルの後半で使用または適応（adaptation）させるために、その価値を確認し保存すべきである。

¹² Available at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

Although often performed at small-scale laboratories, most viral inactivation and impurity clearance studies cannot be considered early process design experiments. Viral and impurity clearance studies intended to evaluate and estimate product quality at commercial scale should have a level of quality unit oversight that will ensure that the studies follow sound scientific

methods and principles and the conclusions are supported by the data.

小規模なラボで実施されることが多いが、多くのウイルス不活化及び不純物のクリアランス調査は、初期のプロセス設計のための実験とは見なされない。商業規模での製品品質の評価・推定を目的としたウイルスおよび不純物のクリアランス試験は、試験が健全な科学的手法と原則に従っていて、かつその結論がデータによって裏付けられていることを保証する品質部門 (quality unit) の監視のレベルを持つべきである。

Product development activities provide key inputs to the process design stage, such as the intended dosage form, the quality attributes, and a general manufacturing pathway. Process information available from product development activities can be leveraged in the process design stage. The functionality and limitations of commercial manufacturing equipment should be considered in the process design, as well as predicted contributions to variability posed by different component lots, production operators, environmental conditions, and measurement systems in the production setting. However, the full spectrum of input variability typical of commercial production is not generally known at this stage. Laboratory or pilot-scale models designed to be representative of the commercial process can be used to estimate variability.

製品開発に関わる活動は、そのプロセス設計段階に対する重要なインプット (訳注：プロセス設計に必要とされる情報) であり、例えばその目的とする剤型、品質特性および、一般的な製造経路などがある。製品開発活動から得られるプロセスの情報は、プロセス設計段階で活用することができる。工程設計では、商業生産用の製造装置の機能性と限界を考慮する必要がある。また、生産環境 (production setting) において、様々な原料、製造に従事する作業員、環境条件および計測システム (measurement systems) によって引き起こされる変動に対する影響の大きさ (contributions) を予測すべきである。しかながら、商業生産に典型的な入力変動の全スペクトルは、この段階では一般に知られていない。変動性を推定するためには、商業的規模のプロセスを代表するように設計されたラボスケールまたはパイロットスケールのモデルを使用することができる。

Designing an efficient process with an effective process control approach is dependent on the process knowledge and understanding obtained. Design of Experiment (DOE) studies can help develop process knowledge by revealing relationships, including multivariate interactions, between the variable inputs (e.g., component characteristics¹³ or process parameters) and the resulting outputs (e.g., in-process material, intermediates, or the final product). Risk analysis tools can be used to screen potential variables for DOE studies to minimize the total number of experiments conducted while maximizing knowledge gained. The results of DOE studies can provide justification for establishing ranges of incoming component quality, equipment parameters, and in-process material quality attributes. FDA does not generally expect manufacturers to develop and test the process until it fails.

効果的なプロセス管理手法を用いての、効率的なプロセスを設計は、そのプロセスのナレッジ (knowledge：訳注 ICH Q10の持つ概念での) と理解に依存する。実験計画法 (DOE) は、変数のインプ

ット（例えば、原料の特性¹³、あるいはパタメータ）と、その結果生じたアプトット（例えば、工程途上の物品、中間製品、あるいは最終製品）の間の相互関係（多変量の相互作用（multivariate interactions）を含む）によってプロセスのナレッジ（process knowledge）を開発することに役立つ。リスク分析というツールは、DOE調査のために潜在的な変数を選定するために使用することができ、得られるナレッジを最大化しつつ、実施する実験の総数を最小限に抑えることができる。DOE調査の結果は、受入原料の品質、装置のパラメータ、およびインプロセス物品の品質属性の範囲を設定するための論理的正当性についての説明可能な理由（justification）を提供する。FDAは通常、メーカーがプロセスを開発し、それが失敗するまでテストするまでのことを期待していない。

¹³ “*Component* means any ingredient [raw material] intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in such drug product” (§ 210.3(b)(3)).

「コンポーネント（*component*）は、医薬品の製造に使用することを目的とした成分（*ingredient*） [raw material：原料]を意味しており、その様な医薬品中に現れないものを含む」 (§ 210.3(b)(3)).

（訳注：下線部の意味は、例えば錠剤を製造するのに、途中で粉体の練合という段階で精製水を使い、その水が最終的な成分として残らない場合でも、その精製水は「原料」と見做す、という意味である。）

Other activities, such as experiments or demonstrations at laboratory or pilot scale, also assist in evaluation of certain conditions and prediction of performance of the commercial process. These activities also provide information that can be used to model or simulate the commercial process. Computer-based or virtual simulations of certain unit operations or dynamics can provide process understanding and help avoid problems at commercial scale. It is important to understand the degree to which models represent the commercial process, including any differences that might exist, as this may have an impact on the relevance of information derived from the models.

ラボやパイロットスケールでの実験やデモンストレーションのような、その他の活動も、特定の条件の評価や、商業用生産プロセスの性能の予測に役立つ。それらの活動は、商業用製造プロセスのモデル化やシミュレートに使用できる情報も提供する。特定の単位操作やダイナミクス（訳注：力学的な条件評価）のコンピュータベースのシミュレーションあるいは仮想シミュレーションは、プロセスの理解と、商業的生産規模での問題を回避するのに役立つ。モデル（複数形）が、そのモデル間に存在しているかもしれない違いを含め、商業用プロセスをどの程度まであらわしているかの度合いについての理解は、重要である。というのは、それらは、モデルから導かれた情報の信頼性に影響を与える可能性をもつからである。

It is essential that activities and studies resulting in process understanding be documented. Documentation should reflect the basis for decisions made about the process. For example, manufacturers should document the variables studied for a unit operation and the rationale for those variables identified as significant. This information is useful during the process qualification and continued process verification stages, including when the design is revised or the strategy for control is refined or changed.

プロセスの理解につながる活動や調査は、文書化することが不可欠である。文書化は、プロセスに関する決定の根拠 (basis for decisions) を反映すべきである。例えば、製造業者は、ある単位操作について検討した変数と、重要であると判断した変数の根拠を文書化すべきである。この情報は、設計が修正された場合や、制御のための戦略 (strategy for control) が改良又は変更された場合を含め、プロセスの適格性評価及び継続的なプロセス確認の段階で有用である。

2. Establishing a Strategy for Process Control プロセス制御の戦略の確立

Process knowledge and understanding is the basis for establishing an approach to process control for each unit operation and the process overall. Strategies for process control can be designed to reduce input variation, adjust for input variation during manufacturing (and so reduce its impact on the output), or combine both approaches.

プロセスのナレッジと理解は、各単位作業とプロセス全体のプロセス制御のアプローチを確立するための基礎となる。プロセス制御の戦略は、インプットのバラツキを低減するように設計するか、製造中のインプットのバラツキを調整する（及び、アウトプットへのそのインパクトを減少させるようにする）か、あるいはその両方のアプローチを組み合わせるように設計することが出来る。

Process controls address variability to assure quality of the product. Controls can consist of material analysis and equipment monitoring at significant processing points (§ 211.110(c)). Decisions regarding the type and extent of process controls can be aided by earlier risk assessments, then enhanced and improved as process experience is gained.

プロセスの制御は、製品の品質を保証するために変動性に対処することである。制御は、重要な加工点 (processing points) でのマテリアル分析 (訳注：in-processing materialの分析) や機器のモニタリングで構成させることが出来る (§ 211.110(c))。プロセス制御の種類と程度に関する決定は、初期段階のリスクアセスメント (earlier risk assessments) によって助けられ、その後、プロセスの経験が得られるにつれて強化され、改善される。

FDA expects controls to include both examination of material quality and equipment monitoring. Special attention to control the process through operational limits and in-process monitoring is essential in two possible scenarios:

FDAは、マテリアルの品質の検査と、機器のモニタリングの両方を含む管理を期待している。以下の2つの可能性があるシナリオでは、作業面での限度値 (operational limits) と工程内モニタリング (in-process monitoring) をとおしてのプロセスの制御に対して、特別な注意をはらうことが、必須の事項である。

1. When the product attribute is not readily measurable due to limitations of sampling or detectability (e.g., viral clearance or microbial contamination) or 製品の属性が、サンプリングや検出可能性の制限のために容易に測定できない場合 (例：ウイルスのクリアランスや微生物汚染) ；

2. When intermediates and products cannot be highly characterized and well-defined quality attributes cannot be identified.

中間体や製品の特性が十分に把握できず、定義された品質特性を特定できない場合。

These controls are established in the master production and control records (see § 211.186(a) and (b)(9)).

これらの制御（管理）は、マスター製造記録及び管理記録書（master production and control records）で確立される（§ 211.186(a)及び(b)(9)参照）。

More advanced strategies, which may involve the use of process analytical technology (PAT), can include timely analysis and control loops to adjust the processing conditions so that the output remains constant. Manufacturing systems of this type can provide a higher degree of process control than non-PAT systems. In the case of a strategy using PAT, the approach to process qualification will differ from that used in other process designs. Further information on PAT processes can be found in FDA’s guidance for industry on PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.¹⁴

より先進的な戦略は、プロセス分析技術（process analytical technology : PAT）の使用を含むことがあり、出力が一定になるようにプロセス条件を調整するためのタイムリーな分析と制御ループを含めることができる。このタイプの製造システムは、非-PATシステムよりも高度なプロセス制御が可能である。PATを用いた戦略の場合、プロセスの適格性評価へのアプローチは、他のプロセス設計で用いられるものとは異なるであろう。PATプロセスに関する更なる詳しい情報は、FDAの業界向けガイダンス「PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance」¹⁴に記載されている。

¹⁴ Available at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. Other references that may be useful include ASTM E2474-06 “Standard Practice for Pharmaceutical Process Design Utilizing Process Analytical Technology” and ASTM E2476-09 “Standard Guide for Risk Assessment and Risk Control as it Impacts the Design, Development, and Operation of PAT Processes for Pharmaceutical Manufacture.”

(参考訳を省略)

The planned commercial production and control records, which contain the operational limits and overall strategy for process control, should be carried forward to the next stage for confirmation.

計画された商業用の製造管理記録書（これは、プロセス制御のための操作用度値と全体的な戦略を含む）は、確認のために次の段階に引き継ぐべきである。

C. Stage 2 — Process Qualification プロセスの適格性評価

During the process qualification (PQ) stage of process validation, the process design is evaluated to determine if it is capable of reproducible commercial manufacture. This stage has two elements: (1) design of the facility and qualification of the equipment and utilities and (2) process performance qualification (PPQ). During Stage 2, CGMP-compliant procedures must be followed. Successful completion of Stage 2 is necessary before commercial distribution.¹⁵ Products manufactured during this stage, if acceptable, can be released for distribution.

プロセスバリデーションのプロセスの適格性評価（PQ）段階中に、プロセス設計を評価し、再現性のある商業的製造（reproducible commercial manufacture）が可能かどうかを判断する。この段階は2つの要素がある。：

- (1) 施設の設計と設備・ユーティリティーの適格性評価；
- (2) プロセス性能適格性評価（process performance qualification；PPQ）。

ステージ2では、CGMPに準拠した手順に従う必要がある¹⁵。この段階で製造された製品は、もし許容基準に適合すれば、流通のために出荷することができる。

¹⁵ As discussed in section III of this guidance, process validation (including process qualification) is legally enforceable under section 501(a)(2)(B) of the Act. FDA regulations require that process validation procedures be established and followed (§ 211.100) before a batch can be distributed (§§ 211.22 and 211.165).

このガイダンスのsection IIIで議論されているように、プロセスバリデーション（プロセス適格性評価を含む）は、連邦食品医薬品化粧品法（FD&C Act）のセクション501(a)(2)(B)に基づいて法的に規制される。FDAの規則は、バッチが配送できるようになる（§§ 211.22 and 211.165）前に、プロセスバリデーション手順が確立され、それに従うことを要求している（§ 211.100）。

1. Design of a Facility and Qualification of Utilities and Equipment

施設の設計とユーティリティーおよび設備の適格性

Proper design of a manufacturing facility is required under part 211, subpart C, of the CGMP regulations on *Buildings and Facilities*. It is essential that activities performed to assure proper facility design and commissioning precede PPQ. Here, the term *qualification* refers to activities undertaken to demonstrate that utilities and equipment are suitable for their intended use and perform properly. These activities necessarily precede manufacturing products at the commercial scale.

製造施設の適切な設計は、*Buildings and Facilities*（建物と設備）に関するCGMPのpart 211, subpart Cの下に要求されている。PPQの前に、適切な施設設計と試運転を保證するための活動を行うことが、不可欠である。ここで適格性評価（qualification）という用語は、ユーティリティーや機器が意図された用途に適しており、適切に機能することを実証するために行われる活動を指している。これらの活動は、必然的に製品を商業規模で製造する前に行われる。

Qualification of utilities and equipment generally includes the following activities:

ユーティリティーや機器の適格性評価には、一般的に以下の活動が含まれる。

- Selecting utilities and equipment construction materials, operating principles, and performance characteristics based on whether they are appropriate for their specific uses.
特定の用途に適しているかどうかに基づき、ユーティリティーおよび機器の構成材料 (equipment construction materials)、動作原理 (operating principles)、および性能特性 (performance characteristics) を選択すること。
- Verifying that utility systems and equipment are built and installed in compliance with the design specifications (e.g., built as designed with proper materials, capacity, and functions, and properly connected and calibrated).
ユーティリティーシステムおよび機器が設計仕様に従って構築され、および設置されていることを確認 (verifying) すること (例えば、適切な材質、キャパシティ、機能を備えた設計通りに構築され、適切に接続および校正されていること)。
- Verifying that utility systems and equipment operate in accordance with the process requirements in all anticipated operating ranges. This should include challenging the equipment or system functions while under load comparable to that expected during routine production. It should also include the performance of interventions, stoppage, and start-up as is expected during routine production. Operating ranges should be shown capable of being held as long as would be necessary during routine production.
ユーティリティー・システムおよび機器が、想定される運転範囲において、プロセス要件に従って動作することを確認する。これには、定常生産時に想定される負荷と同程度の負荷がかかっている状態で、機器又はシステムの機能を試すことが含まれる。また、日常の生産時に想定されるような介入、停止、および起動の実行も含めるべきである。運転範囲は、通常の生産時に必要とされる時間的長さを維持できることを示すべきである。

Qualification of utilities and equipment can be covered under individual plans or as part of an overall project plan. The plan should consider the requirements of use and can incorporate risk management to prioritize certain activities and to identify a level of effort in both the performance and documentation of qualification activities. The plan should identify the following items:

ユーティリティー及び機器の適格性評価は、個別の計画の下で、あるいはプロジェクト全体の計画の一部として行うことができる。この計画では、使用上の要件を考慮し、特定の活動に優先順位を付け、適格性評価活動の実施と文書化の両方において努力のレベルを特定するために、リスクマネジメントを組み込むことができる。その計画は、以下の項目を特定すべきである：

1. the studies or tests to use,
使用のための調査や試験、

2. the criteria appropriate to assess outcomes,
結果を評価するための適切な判断基準
3. the timing of qualification activities,
適格性評価の活動のタイミング
4. the responsibilities of relevant departments and the quality unit, and
関連部門および品質部門の責任、および
5. the procedures for documenting and approving the qualification.
適格性評価を文書化し、承認するための手順。

The project plan should also include the firm's requirements for the evaluation of changes. Qualification activities should be documented and summarized in a report with conclusions that address criteria in the plan. The quality control unit must review and approve the qualification plan and report (§ 211.22).

また、プロジェクト計画には、変更の評価に関する当該企業の要件を含めるべきである。適格性評価は文書化し、その計画の判断基準に対応した結論を含む報告書にまとめるべきである。品質部門（QCU）は、適格性評価の計画および報告書をレビューし、承認しなければならない（§ 211.22）。

2. Process Performance Qualification プロセス性能の適格性評価

The process performance qualification (PPQ) is the second element of Stage 2, process qualification. The PPQ combines the actual facility, utilities, equipment (each now qualified), and the trained personnel with the commercial manufacturing process, control procedures, and components to produce commercial batches. A successful PPQ will confirm the process design and demonstrate that the commercial manufacturing process performs as expected.

プロセス性能適格性評価（process performance qualification：PPQ）は、Stage 2 の第 2 番目の要素であるプロセス適格性評価である。PPQは、実際の施設、ユーティリティー、機器（それぞれが適格評価済である）、そして訓練を受けた要員を、商業生産プロセス、管理手順、および原料と組み合わせで商業用バッチを製造するものである。PPQが成功すると、プロセス設計が確認され、商業生産プロセスが期待通りに機能することが実証される。

Success at this stage signals an important milestone in the product lifecycle. A manufacturer must successfully complete PPQ before commencing commercial distribution of the drug product.¹⁶ The decision to begin commercial distribution should be supported by data from commercial-scale batches. Data from laboratory and pilot studies can provide additional assurance that the commercial manufacturing process performs as expected.

この段階での成功は、製品ライフサイクルにおける重要なマイルストーンを意味する。製造業者は、医薬品の商業的流通を開始する前に、PPQを成功させなければならない¹⁶。商業的流通を開始する決定は、商業規模のバッチのデータによって裏付けられるべきである。実験室やパイロット試験のデータは、商業生産プロセスが期待通りに機能することの、付加的保証を提供することが出来る。

¹⁶ See section III of this guidance, Statutory and Regulatory Requirements for Process Validation.

このガイダンスのsection III “Statutory and Regulatory Requirements for Process Validation” を参照のこと。

The approach to PPQ should be based on sound science and the manufacturer’s overall level of product and process understanding and demonstrable control. The cumulative data from all relevant studies (e.g., designed experiments; laboratory, pilot, and commercial batches) should be used to establish the manufacturing conditions in the PPQ. To understand the commercial process sufficiently, the manufacturer will need to consider the effects of scale. However, it is not typically necessary to explore the entire operating range at commercial scale if assurance can be provided by process design data. Previous credible experience with sufficiently similar products and processes can also be helpful. In addition, we strongly recommend firms employ objective measures (e.g., statistical metrics) wherever feasible and meaningful to achieve adequate assurance.

PPQ へのアプローチは、堅実な科学と、製造業者の製品及びプロセスに関する総合的な理解度及び実証可能な管理に基づくべきである。PPQ における製造条件の設定には、すべての関連した調査（設計実験、実験室、パイロット、及び商用バッチなど）からの蓄積データを用いるべきである。商業的プロセスを十分に理解するためには、製造業者はスケールの効果を考慮する必要がある。しかし、プロセス設計データで保証できる場合は、通常、商業生産規模での全運転範囲を検討する必要はないと考えられる。また、十分に類似した製品やプロセスに関する過去の信頼できる経験も参考になる。さらに、十分な保証を得るためには、実現可能で、それが意味のあるのであれば、客観的な測定方法（例：統計学的な計量化数値：statistical metrics）を採用することを、製造業者に強く推奨する。

In most cases, PPQ will have a higher level of sampling, additional testing, and greater scrutiny of process performance than would be typical of routine commercial production. The level of monitoring and testing should be sufficient to confirm uniform product quality throughout the batch. The increased level of scrutiny, testing, and sampling should continue through the process verification stage as appropriate, to establish levels and frequency of routine sampling and monitoring for the particular product and process. Considerations for the duration of the heightened sampling and monitoring period could include, but are not limited to, volume of production, process complexity, level of process understanding, and experience with similar products and processes.

ほとんどの場合、PPQでは、通常の商業生産よりも高いレベルのサンプリング、追加試験、およびプロセス性能の精査が行われる。モニタリング及び試験のレベルは、バッチ全体を通して均一な製

品品質を確認するのに十分なものとすべきである。精査、試験、及びサンプリングのレベルのレベルを高めることは、必要に応じて工程の確認段階（verification stage）まで継続し、特定の製品及び工程のための定期的なサンプリング及びモニタリングのレベル及び頻度を確立すべきである。高められたサンプリング及び監視期間の期間に関する考慮事項には、生産量、プロセスの複雑さ、プロセスの理解のレベル、及び類似の製品及びプロセスに関する経験が含まれるが、これだけに限定されるものではない。

The extent to which some materials, such as column resins or molecular filtration media, can be re-used without adversely affecting product quality can be assessed in relevant laboratory studies. The usable lifetimes of such materials should be confirmed by an ongoing PPQ protocol during commercial manufacture.

カラム樹脂（column resins）や分子ろ過媒体（molecular filtration media）などの一部の材料が、製品の品質に影響を与えることなく再利用できるかどうかは、関連するラボ調査で評価することができる。このような材料の使用可能な寿命は、商業生産中の継続的な PPQ プロトコルによって確認すべきである。

A manufacturing process that uses PAT may warrant a different PPQ approach. PAT processes are designed to measure in real time the attributes of an in-process material and then adjust the process in a timely control loop so the process maintains the desired quality of the output material. The process design stage and the process qualification stage should focus on the measurement system and control loop for the measured attribute. Regardless, the goal of validating any manufacturing process is the same: to establish scientific evidence that the process is reproducible and will consistently deliver quality products.

PAT を使用する製造プロセスでは、異なる PPQ アプローチが必要となる場合がある。PAT プロセスは、プロセス途中での物品（訳注：後段に“加工助剤”の事例の記載あり）の属性を、リアルタイムで測定し、タイムリーな制御ループの中でプロセスを調整して、プロセスがアウトプットする物品の望ましい品質を維持するように設計されている。プロセス設計段階とプロセスの適格性評価段階では、測定された属性の測定システムと制御ループに焦点を当てるべきである。いずれにしても、製造工程をバリデートする所のゴールは同じであり、その工程が再現可能である：そのプロセスが再現性を持ち、恒常的に高品質な製品を提供できるという科学的な証拠を確立することである。

3. PPQ Protocol プロセス性能適格性評価プロトコル

A written protocol that specifies the manufacturing conditions, controls, testing, and expected outcomes is essential for this stage of process validation. We recommend that the protocol discuss the following elements:

プロセスバリデーションのこの段階では、製造条件、管理、試験、及び期待される結果を規定した

文書化されたプロトコルが不可欠である。プロトコルでは、以下の要素について議論することを推奨する。

- The manufacturing conditions, including operating parameters, processing limits, and component (raw material) inputs.

操作パラメータ、プロセス処理の限度値、コンポーネント（原料）のインプットを含む製造条件。

- The data to be collected and when and how it will be evaluated.

収集するデータ、及びその評価をいつ、どのように行うか。

- Tests to be performed (in-process, release, characterization) and acceptance criteria for each significant processing step.

各重要な処理段階ごとに、実施する試験（工程内、出荷時、特性評価）および許容基準。

- The sampling plan, including sampling points, number of samples, and the frequency of sampling for each unit operation and attribute. The number of samples should be adequate to provide sufficient statistical confidence of quality both within a batch and between batches. The confidence level selected can be based on risk analysis as it relates to the particular attribute under examination. Sampling during this stage should be more extensive than is typical during routine production.

サンプリング計画。これには、次のものが含まれる：サンプリング箇所、サンプル数、各単位操作及び属性についてのサンプリングの頻度。サンプル数は、バッチ内及びバッチ間の両方で品質の十分な統計的信頼性を与えるのに適切なものとするべきである。選定される信頼性レベルは、検査（試験）対象の特定の属性に関連するリスク分析に基づくことができる。この段階でのサンプリングは、通常の生産時よりも広範囲に行うべきである。

- Criteria and process performance indicators that allow for a science- and risk-based decision about the ability of the process to consistently produce quality products. The criteria should include:

高い品質の製品を恒常的に生産することに対するそのプロセスの能力について、科学的およびリスクに基づいた判断を可能にする所の、判断基準及びプロセス性能指標。基準は以下を含むべきである。

- A description of the statistical methods to be used in analyzing all collected data (e.g., statistical metrics defining both intra-batch and inter-batch variability).

収集したすべてのデータを分析する際に使用する統計的手法の説明（例：バッチ内変動とバッチ間変動の両方を定義する統計的指標）。

- Provision for addressing deviations from expected conditions and handling of nonconforming data. Data should not be excluded from further consideration in terms of PPQ without a documented, science-based justification.¹⁷

予想される条件からの逸脱に対処するための規定、および不適合データの取り扱い。科学的根拠に基づく文書化された正当な理由がない限り、PPQの観点からデータを除外してはならない¹⁷。

17 For additional guidance regarding out-of-specification results, see FDA's Guidance for Industry, *Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production*, available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070287.pdf>

- Design of facilities and the qualification of utilities and equipment, personnel training and qualification, and verification of material sources (components and container/closures), if not previously accomplished.
施設的设计、ユーティリティーと設備の適格性評価、職員の訓練と適格性評価、および原材料の供給源（原料と容器・栓）の確認（以前に行われていない場合）。
- Status of the validation of analytical methods used in measuring the process, in-process materials, and the product.
プロセス、工程途上の物品（訳注：後段に“加工助剤”の事例の記載あり）、および製品の測定に使用される分析方法のバリデーションの状況。
- Review and approval of the protocol by appropriate departments and the quality unit.
適切な部門および品質部門（quality unit）によるプロトコルのレビューと承認。

4. PPQ Protocol Execution and Report PPQ プロトコルの実行と報告

Execution of the PPQ protocol should not begin until the protocol has been reviewed and approved by all appropriate departments, including the quality unit. Any departures from the protocol must be made according to established procedure or provisions in the protocol. Such departures must be justified and approved by all appropriate departments and the quality unit before implementation (§ 211.100).

PPQプロトコルの実行は、プロトコルが品質部門を含むすべての適切な部門でレビューされ、承認されるまで、それを開始すべきではない。プロトコルから如何なる相違（departures）も、そのプロトコルの制定された手順あるいは規定に従って行わなければならない。その様な相違（departures）は、実施する前に、すべての適切な部門および品質管理部門が正当性を認め、承認しなければならない（§ 211.100）。

The commercial manufacturing process and routine procedures must be followed during PPQ protocol execution (§§ 211.100(b) and 211.110(a)). The PPQ lots should be manufactured under normal conditions by the personnel routinely expected to perform each step of each unit operation in the process. Normal operating conditions should include the utility systems

(e.g., air handling and water purification), material, personnel, environment, and manufacturing procedures.

PPQプロトコルの実施中は、商業的製造プロセス及び日常的な手順に従わなければならない（§ 211.100(b)及び211.110(a)）。PPQのロットは、そのプロセスにおける各単位操作の各ステップを行うことが日常的に予想される要員によって、通常の条件下で製造しなければならない。通常の操作条件には、ユーティリティー・システム（空気処理や水の精製など）、原材料、人員、環境、製造手順が含まれるべきである。

A report documenting and assessing adherence to the written PPQ protocol should be prepared in a timely manner after the completion of the protocol. This report should:

記載されているPPQプロトコルの遵守状況を文書化し、評価した報告書を、プロトコル終了後に適時 (timely manner) に作成しなければならない。この報告書は以下の通りである。

- Discuss and cross-reference all aspects of the protocol.
プロトコルのすべての側面について説明し、相互に参照する。
- Summarize data collected and analyze the data, as specified by the protocol.
プロトコルの規定に従って、収集したデータを要約し、データを分析する。
- Evaluate any unexpected observations and additional data not specified in the protocol.
想定外の観察結果やプロトコルに記載されていない追加データを評価する。
- Summarize and discuss all manufacturing nonconformances such as deviations, aberrant test results, or other information that has bearing on the validity of the process.
逸脱 (deviations)、異常な試験結果 (aberrant test results)、あるいはプロセスの有効性 (validity) に関係するその他の情報など、すべての製造上の不適合を要約し、議論する。
- Describe in sufficient detail any corrective actions or changes that should be made to existing procedures and controls.
是正措置や既存の手順および管理に加えるべき変更を十分に詳細に記述すること。
- State a clear conclusion as to whether the data indicates the process met the conditions established in the protocol and whether the process is considered to be in a state of control. If not, the report should state what should be accomplished before such a conclusion can be reached. This conclusion should be based on a documented justification for the approval of the process, and release of lots produced by it to the market in consideration of the entire compilation of knowledge and information gained from the design stage through the process qualification stage.
次の事に関して、明確な結論を述べる：
① そのプロセスがプロトコルで定められた条件に合致することをデータが示しているか。

② そのプロセスが管理された状態（state of control）にあると考えられるか。

そうでない場合は、そのような結論に達する前に何を達成すべきかを報告書に記載すること。この結論は、そのプロセスの承認についての文書化された論理的妥当性の説明（justification）に基づくものであって、設計段階からプロセスの適格性評価段階までに得られたナレッジ（訳注：ICH Q10の観点での知識）と情報の集大成（entire compilation）についての考察をした上で、市場へと、それによって製造したロットを出荷する。（訳注：下線部の訳文に問題あり）

- Include all appropriate department and quality unit review and approvals.
すべての適切な部門および品質部門のレビューと承認を含む。

D. Stage 3 — Continued Process Verification 継続的プロセス確認

The goal of the third validation stage is continual assurance that the process remains in a state of control (the validated state) during commercial manufacture. A system or systems for detecting unplanned departures from the process as designed is essential to accomplish this goal.

Stage 3 のバリデーション段階のゴールは、商業用生産を通して、プロセスが管理された状態（バリデートされた状態）を維持していることを継続的に保証することである。このゴールを達成するためには、設計通りのプロセスからの予期せぬ逸脱（訳注：いわゆる普通の意味での“逸脱”）を検出するシステムが不可欠である。

Adherence to the CGMP requirements, specifically, the collection and evaluation of information and data about the performance of the process, will allow detection of undesired process variability. Evaluating the performance of the process identifies problems and determines whether action must be taken to correct, anticipate, and prevent problems so that the process remains in control (§ 211.180(e)).

CGMP要件の遵守、特にプロセスの性能に関する情報やデータの収集と評価により、望ましくないプロセスの変動を検出することができる。プロセスの性能を評価することにより、問題が特定され、プロセスが制御され続けるように、問題を是正し、予測し、予防するための措置を起すか否かを、決定する（§ 211.180(e））。

An ongoing program to collect and analyze product and process data that relate to product quality must be established (§ 211.180(e)). The data collected should include relevant process trends and quality of incoming materials or components, in-process material, and finished products. The data should be statistically trended and reviewed by trained personnel. The information collected should verify that the quality attributes are being appropriately controlled throughout the process.

製品品質に関連する製品及びプロセスのデータを収集し、分析する継続的なプログラムが確立しな

なければならない（§ 211.180(e)）。収集されるデータは、関連するプロセスの傾向と、入荷する材料や原料、プロセスの途上にある物品（in-process material）、そして最終製品の品質を含むべきである。データは、訓練された職員によって統計的なトレンドがとられ、レビューされるべきである。収集された情報は、品質特性がプロセス全体を通じて適切に管理されていることを確認すべきである。

We recommend that a statistician or person with adequate training in statistical process control techniques develop the data collection plan and statistical methods and procedures used in measuring and evaluating process stability and process capability¹⁸.

統計学者又は統計的工程管理技術について十分な訓練を受けた職員が、工程の安定性及び工程能力の測定・評価に使用するデータ収集計画及び統計的方法・手順を策定することを推奨する¹⁸。

¹⁸ Some references that may be useful include the following: ASTM E2281-03 “Standard Practice for Process and Measurement Capability Indices,” ASTM E2500-07 “Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment,” and ASTM E2709-09 “Standard Practice for Demonstrating Capability to Comply with a Lot Acceptance Procedure.” This is not a complete list of all useful references on this topic. Many industry standards, books, and guides on these topics are available.
有益と思われる参考文献としては、以下のものがある。：ASTM E2281-03「Standard Practice for Process and Measurement Capability Indices」、ASTM E2500-07「Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment」及びASTM E2709-09「Standard Practice for Demonstrating Capability to Comply with a Lot Acceptance Procedure」。この資料の引用は、このテーマに関するすべての有用な文献の完全なリストではない。これらのトピックに関する多くの業界標準、書籍、ガイドがある。

Procedures should describe how trending and calculations are to be performed and should guard against overreaction to individual events as well as against failure to detect unintended process variability. Production data should be collected to evaluate process stability and capability. The quality unit should review this information. If properly carried out, these efforts can identify variability in the process and/or signal potential process improvements.

手順書には、傾向分析や計算をどの様に行うかを記載し、個々の事象に対する過剰反応や、意図しないプロセスの変動を検出できないことを防ぐ必要がある。プロセスの安定性及び能力を評価するために、生産データを収集すべきである。品質部門がこの情報をレビューするべきである。もしそれを適切に実施すれば、これらの努力は、プロセスの変動性を特定することが可能であり、そして／あるいはプロセス改善の可能性のシグナルになり得るものである。

Good process design and development should anticipate significant sources of variability and establish appropriate detection, control, and/or mitigation strategies, as well as appropriate alert and action limits. However, a process is likely to encounter sources of variation that were not previously detected or to which the process was not previously exposed. Many tools and techniques, some statistical and others more qualitative, can be used to detect variation, characterize it, and determine the root cause. We recommend that the manufacturer use quantitative, statistical methods whenever appropriate and feasible. Scrutiny of intra-batch as

well as inter-batch variation is part of a comprehensive continued process verification program under § 211.180(e).

優れたプロセス設計・開発では、重大な変動源 (sources of variation) を予測し、適切な検出、制御、及び/又は緩和戦略、並びに適切なアラート及びアクション限度値を設定すべきである。しかしながら、プロセスは、以前には検出されなかった、あるいはプロセスが以前には晒されなかった変動源に遭遇する可能性が高い。多くのツールやテクニック（幾つかは統計学的なものであり、その他の多くは定性的なもの）が、変動の検出、その特徴づけ、そして根本原因の決定に使用することが出来る。そのツールが適切かつ実行が容易であるならば、常に定量的であり、かつ統計的手法を使用することを推奨する。バッチ内変動と共にバッチ間変動の精査は、§ 211.180(e)に基づく包括的な継続的プロセス確認プログラムの一部である。

We recommend continued monitoring and sampling of process parameters and quality attributes at the level established during the process qualification stage until sufficient data are available to generate significant variability estimates. These estimates can provide the basis for establishing levels and frequency of routine sampling and monitoring for the particular product and process. Monitoring can then be adjusted to a statistically appropriate and representative level. Process variability should be periodically assessed and monitoring adjusted accordingly.

FDAは、変動性についての意味のある推定値を算出するのに十分なデータが得られるまで、プロセスの適格性評価段階で確立したレベルで、プロセスパラメータ及び品質属性のモニタリング及びサンプリングを継続することを推奨する。これらの推定値は、特定の製品及びプロセスのための定期的なサンプリング及びモニタリングのレベル及び頻度を確立するための基礎とすることが出来る。その後、モニタリングは統計的に適切かつ代表的なレベルに調整することができる。プロセスの変動性は定期的に評価し、それに応じてモニタリングを調整すべきである。

Variation can also be detected by the timely assessment of defect complaints, out-of-specification findings, process deviation reports, process yield variations, batch records, incoming raw material records, and adverse event reports. Production line operators and quality unit staff should be encouraged to provide feedback on process performance. We recommend that the quality unit meet periodically with production staff to evaluate data, discuss possible trends or undesirable process variation, and coordinate any correction or follow-up actions by production.

バラツキはまた、次のような事項のタイムリーな評価によって検出できる：欠陥クレーム、規格外の発見、プロセス逸脱レポート、工程の歩留まり変動 (process yield variations)、入荷原料の記録 (incoming raw material records) および副作用報告 (adverse event reports)。品質部門は製造部門のスタッフとの定期的な会合をすることを推奨する。その会合のテーマは、可能性をもつトレンドの悪化、あるいは望ましくないプロセスの変動について議論し、生産での是正あるいはフォローアップ措置に関する事項についてである。

Data gathered during this stage might suggest ways to improve and/or optimize the process by altering some aspect of the process or product, such as the operating conditions (ranges and set-points), process controls, component, or in-process material characteristics. A description of the planned change, a well-justified rationale for the change, an implementation plan, and quality unit approval before implementation must be documented (§ 211.100). Depending on how the proposed change might affect product quality, additional process design and process qualification activities could be warranted.¹⁹

この段階で収集されたデータは、プロセスを改善及び／又は最適化する方法を示唆するかもしれない。例えば、運転条件（範囲及びセットポイント）、プロセス制御、原料、又はプロセスの途上にある物品の特性といった事項に対してである。計画された変更の説明、変更に対する十分に正当化された合理的（データに基づく）根拠（well-justified rationale）、実施計画（implementation plan）、実施前の品質部門の承認を、文書化しなければならない（§ 211.100）。提案された変更が製品品質にどのような影響を与えるかによっては、追加のプロセス設計及びプロセスの適格性評価活動を行う正当な理由になる可能性がある¹⁹。

¹⁹ Certain manufacturing changes may call for formal notification to the Agency before implementation, as directed by existing regulations (see, e.g., 21 CFR 314.70 and 601.12).

特定の製造上の変更は、既存の規制（21 CFR 314.70および601.12など）の指示に従って、実施前にFDA当局に正式な通知が必要となる場合がある。

Maintenance of the facility, utilities, and equipment is another important aspect of ensuring that a process remains in control. Once established, qualification status must be maintained through routine monitoring, maintenance, and calibration procedures and schedules (21 CFR part 211, subparts C and D). The equipment and facility qualification data should be assessed periodically to determine whether re-qualification should be performed and the extent of that re-qualification. Maintenance and calibration frequency should be adjusted based on feedback from these activities.

施設、ユーティリティー、および機器の保全（メンテナンス）は、プロセスを管理状態に維持する上でのもう一つの重要な側面である。適格性が確立されたならば、日常的なモニタリング、保全、および機器校正手順とスケジュールを通して、適格性となっている状態を維持しなければならない（21 CFR part 211, subparts C and D）。機器及び施設の適格性評価データは、再適格性評価を行う必要があるかどうか、及びその程度をどのようにするかを決定するために、定期的に評価しなければならない。保全及び校正の頻度は、それらの活動からのフィードバックに基づいて調整すべきである。

V. CONCURRENT RELEASE OF PPQ BATCHES PPQ バッチの同時的出荷

In most cases, the PPQ study needs to be completed successfully and a high degree of assurance

in the process achieved before commercial distribution of a product. In special situations, the PPQ protocol can be designed to release a PPQ batch for distribution before complete execution of the protocol steps and activities, i.e., concurrent release. FDA expects that concurrent release will be used rarely.

ほとんどの場合、製品の商業的流通の前に、PPQ調査を成功させ、プロセスに高度な保証を得る必要がある。特殊な状況の下では、PPQプロトコルは、そのプロトコルのステップと活動が完了する前に、PPQバッチを流通のために出荷（すなわちconcurrent release：同時的出荷）できるように設計することが出来る。FDAは同時的出荷が使用されることは、稀であると期待している。

Concurrent release might be appropriate for processes used infrequently for various reasons, such as to manufacture drugs for which there is limited demand (e.g., orphan drugs, minor use and minor species veterinary drugs) or which have short half lives (e.g., radiopharmaceuticals, including positron emission tomography drugs). Concurrent release might also be appropriate for drugs that are medically necessary and are being manufactured in coordination with the Agency to alleviate a short supply.

同時的出荷は、需要が限られている医薬品（希少疾病用医薬品、マイナーユースおよびマイナー種の動物用医薬品など）や半減期の短い医薬品（ポジトロン・エミッション・トモグラフィー用医薬品を含む放射性医薬品など）を製造する場合など、様々な理由で使用頻度の低いプロセスに適している場合がある。また、同時的出荷は、医療上必要な医薬品で、供給不足を解消するために当局と連携して製造される医薬品にも適しているかもしれない。

Conclusions about a commercial manufacturing process can only be made after the PPQ protocol is fully executed and the data are fully evaluated. If Stage 2 qualification is not successful (i.e., does not demonstrate that the process as designed is capable of reproducible performance at commercial scale), then additional design studies and qualification may be necessary. The new product and process understanding obtained from the unsuccessful qualification study(ies) can have negative implications if any lot was already distributed. Full execution of Stages 1 and 2 of process validation is intended to preclude or minimize that outcome.

商業生産プロセスに関する結論は、PPQプロトコルが完全に実行され、データが完全に評価された後にのみ、それを出すことが可能である。もしStage 2の適格性評価が成功しなかった場合（すなわち、設計されたプロセスが商業規模で再現可能な性能を有していることを証明できなかった場合）、追加の設計研究および適格性評価が必要となる可能性がある。不合格となった適格性評価試験（単数または複数）から得られた新しい製品およびプロセスの理解は、プロセスバリデーションのStage1段階とStage2段階を完全に実施するのは、このような結果を回避すること、または最小化することを目的としている。

Circumstances and rationale for concurrent release should be fully described in the PPQ

protocol. Even when process performance assessment based on the PPQ protocol is still outstanding, any lot released concurrently must comply with all CGMPs, regulatory approval requirements, and PPQ protocol lot release criteria. Lot release under a PPQ protocol is based upon meeting confidence levels appropriate for each quality attribute of the drug.

同時出荷の状況と根拠は、PPQプロトコルに十分に記述するべきである。PPQプロトコルに基づくプロセス性能評価が未完了であっても、同時に出荷されるロットは、すべてのCGMP、規制当局の承認要件、およびPPQプロトコルのロット出荷の判断基準に適合していなければならない。PPQプロトコルの下でのロット出荷は、医薬品の各品質属性に適した信頼水準を満たしていることに基づいている。

When warranted and used, concurrent release should be accompanied by a system for careful oversight of the distributed batch to facilitate rapid customer feedback. For example, customer complaints and defect reports should be rapidly assessed to determine root cause and whether the process should be improved or changed. Concurrently released lots must also be assessed in light of any negative PPQ study finding or conclusions and appropriate corrective action must be taken (§§ 211.100(a), 211.180(e), and 211.192). We recommend that each batch in a concurrent release program be evaluated for inclusion in the stability program. It is important that stability test data be promptly evaluated to ensure rapid detection and correction of any problems.

発売が認可とされ、それが使用する場合には、顧客からの迅速なフィードバックを容易するために、流通させたバッチを注意深く監視するシステムを伴うべきである。例えば、顧客からの苦情や欠陥の報告は、根本原因を特定し、プロセスを改善または変更すべきかどうかを迅速に評価するべきである。同時に出荷されたロットは、否定的なあらゆるPPQ調査の所見や結論に照らして評価し、適切な是正措置を取られなければならない (§ 211.100(a), 211.180(e), 211.192)。同時出荷プログラムの各バッチを安定性プログラムに含めるために評価することを推奨する。あらゆる問題の迅速な検出と修正を確実にするために、安定性試験データが迅速に評価されることが重要である。

VI. DOCUMENTATION 文書化

Documentation at each stage of the process validation lifecycle is essential for effective communication in complex, lengthy, and multidisciplinary projects. Documentation is important so that knowledge gained about a product and process is accessible and comprehensible to others involved in each stage of the lifecycle. Information transparency and accessibility are fundamental tenets of the scientific method. They are also essential to enabling organizational units responsible and accountable for the process to make informed, science-based decisions that ultimately support the release of a product to commerce.

プロセスバリデーションのライフサイクルの各段階における文書化は、複雑で長期にわたる多分野

のプロジェクトにおいて、効果的なコミュニケーションを図るために不可欠である。文書化は、製品及びプロセスに関して得られたナレッジを、ライフサイクルの各段階に關与する他の人々がアクセス可能とし、理解できるようにするために重要である。情報の透明性とアクセス可能性は、科学的手法の基本的な考え方である。また、それは、プロセスに責任を持つ組織が、情報に基づいた科学的な判断を行い、最終的に製品の商業的な出荷をサポートするためにも不可欠なものである。

The degree and type of documentation required by CGMP vary during the validation lifecycle. Documentation requirements are greatest during Stage 2, process qualification, and Stage 3, continued process verification. Studies during these stages must conform to CGMPs and must be approved by the quality unit in accordance with the regulations (see §§ 211.22 and 211.100). Viral and impurity clearance studies, even when performed at small scale, also require quality unit oversight.

CGMP が要求する文書の程度及び種類は、バリデーションのライフサイクルの中で変化する。文書化の必要性が最も高いのは、Stage2段階の工程適格性評価とStage3段階の継続的な工程確認である。これらの段階における調査は、CGMPに適合していなければならず、規則（§ 211.22及び§ 211.100参照）に従って品質部門の承認を得なければならない。ウイルス及び不純物のクリアランス試験は、たとえ小規模で実施される場合であっても、品質管理部門の監視（quality unit oversight）が必要である。

CGMP documents for commercial manufacturing (i.e., the initial commercial master batch production and control record (§ 211.186) and supporting procedures) are key outputs of Stage 1, process design. We recommend that firms diagram the process flow for the full-scale process. Process flow diagrams should describe each unit operation, its placement in the overall process, monitoring and control points, and the component, as well as other processing material inputs (e.g., processing aids) and expected outputs (i.e., in-process materials and finished product). It is also useful to generate and preserve process flow diagrams of the various scales as the process design progresses to facilitate comparison and decision making about their comparability.

商業生産のためのCGMP文書（すなわち、最初（initial）の商業用マスターバッチ製造・管理記録（§ 211.186）、及びその支援手順）は、Stage 1のプロセス設計の重要なアウトプットである。我々は、企業がフルスケールプロセスのプロセスフローを図化（diagram）することを推奨する。プロセスフロー図は、各単位操作、プロセス全体におけるその配置、モニタリングと管理点、及び原料（component）、並びに他のプロセス途上で物品（すなわち、加工助剤：processing aids）のインプット及び予想されるアウトプットを記述する必要がある。また、プロセス設計の進捗に合わせて、様々なスケールのプロセスフロー図を生成して保存しておくことは有用であり、これは比較可能性（comparability）についての判断と決定を容易とする。

VII. ANALYTICAL METHODOLOGY 分析の方法論

Process knowledge depends on accurate and precise measuring techniques used to test and

examine the quality of drug components, in-process materials, and finished products. Validated analytical methods are not necessarily required during product- and process-development activities or when used in characterization studies. Nevertheless, analytical methods should be scientifically sound (e.g., specific, sensitive, and accurate) and provide results that are reliable. There should be assurance of proper equipment function for laboratory experiments.

プロセスのナレッジは、医薬品成分、工程途上の物品（in-process materials：訳注：別の箇所での引用に、事例として加工助剤：processing aidsの記載がある）、および最終製品の品質を試験・検討するために使用される正確で精密な測定技術に依存する。バリデートされた分析法は、製品やプロセスの開発活動や、特性評価調査に使用する場合には必ずしも必要ではない。それでもなお、分析法は科学的に堅実であり（例えば、特異性、感度、正確性）、そして信頼性のある結果が得られるべきである。

Procedures for analytical method and equipment maintenance, documentation practices, and calibration practices supporting process-development efforts should be documented or described. New analytical technology and modifications to existing technology are continually being developed and can be used to characterize the process or the product. Use of these methods is particularly appropriate when they reduce risk by providing greater understanding or control of product quality. However, analytical methods supporting commercial batch release must follow CGMPs in parts 210 and 211. Clinical supply production should follow the CGMPs appropriate for the particular phase of clinical studies.

プロセス開発の取り組みを支援する分析法及び装置の保守、文書化の実施、校正の実施に関する手順を、文書化または述べなければならない。新しい分析技術、及び既存技術の改良は継続的に開発されており、プロセス又は製品の特性評価に使用することができる。これらの方法の使用は、製品品質の理解や管理をより大きく深めることで、リスクを低減する場合に特に適している。しかしながら、商業的なバッチ出荷をサポートする分析方法は、パート210および211のCGMPに従わなければならない。臨床供給品の製造は、臨床試験の特定の段階に適したCGMPに従うべきである。

GLOSSARY 用語集

Capability of a process: Ability of a process to produce a product that will fulfill the requirements of that product. The concept of process capability can also be defined in statistical terms. (ISO 9000:2005)

プロセスの能力： ある製品の要件を満たす所の製品を生産するプロセスの能力。プロセス能力の概念は、統計的な用語で定義することもできる。(ISO 9000:2005)

Commercial manufacturing process: The manufacturing process resulting in commercial product (i.e., drug that is marketed, distributed, and sold or intended to be sold). For the purposes of this guidance, the term *commercial manufacturing process* does not include

clinical trial or treatment IND material.

商業用生産プロセス： 商業用製品（すなわち、市場、流通、販売される、または販売を意図した医薬品）をもたらす製造工程。本ガイダンスでは、商業的製造プロセスという用語には、臨床治験または治療のIND（新薬申請）の製品は含まれない。

Concurrent release: Releasing for distribution a lot of finished product, manufactured following a qualification protocol, that meets the lot release criteria established in the protocol, but before the entire study protocol has been executed.

同時的出荷： 適格性評価プロトコルに従って製造され、プロトコルで設定されたロット出荷基準を満たしている最終製品のロットを、流通のために出荷すること。しかし、この段階では、調査を行っているプロトコル全体が完了する前の段階である場合。

Continued process verification: Assuring that during routine production the process remains in a state of control.

継続的プロセス確認： 日常的な生産の間に、プロセスが管理された状態（state of control）であることを、保証すること。

Performance indicators: Measurable values used to quantify quality objectives to reflect the performance of an organization, process or system, also known as *performance metrics* in some regions. (ICH Q10)

パフォーマンス（性能）指標： 組織、プロセス、あるいはシステムのパフォーマンスを映し出すために、品質目標を定量化するために用いられる測定可能な値で、地域によってはパフォーマンスメトリクスとも呼ばれる。(ICH Q10)

Process design: Defining the commercial manufacturing process based on knowledge gained through development and scale-up activities.

プロセスデザイン： 開発やスケールアップで得られた知見に基づき、商業生産プロセスを定義すること。

Process qualification: Confirming that the manufacturing process as designed is capable of reproducible commercial manufacturing.

プロセス適格性評価： 設計された製造プロセスが、再現性のある商業生産が可能であることを確認すること。

Process validation: The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products.

プロセスバリデーション： プロセス設計段階から商業生産に至るまでのデータを収集・評価し、プロセスが一貫して高品質な製品を提供できるという科学的根拠を確立すること。

Quality: The degree to which a set of inherent properties of a product, system, or process fulfils requirements. (ICH Q9)

品質： 製品、システム、またはプロセスの一連の固有の特性が、要求事項を満たす度合いのこと。(ICH Q9)

State of control: A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10)

管理された状態： 一連の管理が、プロセスの継続的な性能及び、製品品質を恒常的に保証している状態のこと。(ICH Q10)

REFERENCES

FDA, (CBER), *Validation of Procedures for Processing of Human Tissues Intended for Transplantation*, guidance for industry, May 2002.

FDA, (CDER), *Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production*, guidance for industry, October 2006.

FDA, (CDER, CVM, and ORA), *PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*, guidance for industry, September 2004.

FDA, (CDER, CBER, CVM, and ORA), *Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations*, guidance for industry, September 2006.

FDA/Global Harmonization Task Force (GHTF; medical devices), *Quality Management Systems – Process Validation*, edition 2, guidance, January 2004.

FDA/ICH, (CDER and CBER), *Q7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients*, guidance for industry, August 2001.

FDA/ICH, (CDER and CBER), *Q8(R2) Pharmaceutical Development*, guidance for industry, November 2009.

FDA/ICH, (CDER and CBER), *Q9 Quality Risk Management*, guidance for industry, June 2006.

FDA/ICH (CDER and CBER) *Q10 Pharmaceutical Quality System*, guidance for industry, April 2009.

ASTM E2474-06 Standard Practice for Pharmaceutical Process Design Utilizing Process Analytical Technology.

ASTM E2476-09 Standard Guide for Risk Assessment and Risk Control as it Impacts the Design, Development, and Operation of PAT Processes for Pharmaceutical Manufacture.

ASTM E2281-03 Standard Practice for Process and Measurement Capability Indices.

ASTM E2500-07 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment.

ASTM E2709-10 Standard Practice for Demonstrating Capability to Comply with a Lot Acceptance Procedure.

(EOF: 03 July 2021)