

---

Contract Manufacturing Arrangements for Drugs:  
Quality Agreements  
Guidance for Industry  
U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration

医薬品の受託製造契約 : 品質協定  
業界向けガイダンス  
米国保健社会福祉省  
食品医薬品局

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)  
Center for Veterinary Medicine (CVM)  
November 2016  
Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

---

## Contract Manufacturing s for Drugs: Quality Agreements

### Guidance for Industry

#### 医薬品の委託製造の協定 : 品質協定

#### 業界向けガイダンス

*Additional copies are available from:*

*Office of Communications, Division of Drug Information*

*Center for Drug Evaluation and Research*

*Food and Drug Administration*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4<sup>th</sup> Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353*

*Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

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

*and/or*

*Office of Communication, Outreach and Development*

*Center for Biologics Evaluation and Research*

*Food and Drug Administration*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010*

*Email: [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

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

*and/or*

*Policy and Regulations Staff, HFV-6*

*Center for Veterinary Medicine*

*Food and Drug Administration*

*7519 Standish Place, Rockville, MD 20855*

<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)**

**November 2016**

**Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)**

## 訳者注 : 【用語の定義】

特に “Drug”, “Drug product” 及び “active pharmaceutical ingredients (APIs)” の区別について

このガイダンスの主たる対象は、そのタイトルにあるように、医薬品であり、使用される用語は、**21 CFR 210: Section 210 § 210.3 Definitions.**の概念に従っていると考えられる。用語の定義は、法令やガイダンスの内容を深く理解するうえで重要である。しかし、標記の3つの用語については、§ 210.3 の用語定義だけでは、矛盾が出てしまう箇所がある。そのため、21CFR314.3 の定義の記載も参照し、解釈の正確性を試みた。

**PART 314** は、新薬申請のための文書である。しかし、上記の用語定義に従って、機械的に単語を置き換えると、文章全体に矛盾が出てしまうのである。それでも訳者の力量不足のために、十分に用語の関連性を理解できなかった。この文書を読まれる方は、その点を留意して原文を検討して、矛盾の出ない状況に基づく解釈をお願いしたい。

なお、各ガイダンスにおける用語の定義は、重要であるので、その部分の参考訳も示した。

### 21 CFR 210: Section 210 § 210.3 Definitions. 用語の定義 (GMP 関係)

- (a) The definitions and interpretations contained in section 201 of the act shall be applicable to such terms when used in this part and in parts 211, 225, and 226 of this chapter.

法 Section 201 に含まれる定義および解釈は、この Part (**Section 210**) ならびに、この chapter の 211, 225, 及び 226 で使用するとき、その様な用語に対して、(訳注：以下の様な解釈を以って) 適用する。

- (b) The following definitions of terms apply to this part and to parts 211, 225, and 226 of this chapter.

以下の用語の定義は、この part ならびにこの chapter の part 211, 225 および 226 に適用する。

- (1) **Act** means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as amended (21 U.S.C. 301 et seq.).

**Act** (法)とは、連邦食品・医薬品・化粧品法 (21 U.S.C. 301 et seq) の 改正法をいう。

- (2) **Batch** means a specific quantity of a drug or other material that is intended to have uniform character and quality, within specified limits, and is produced according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture.

**Batch** (バッチ) とは、規定された限度範囲内で、均一な特性と品質 (quality) を持つことを目的とした原料 (drug) または他の物質 (other material) の特定の量を意味しており、同一の製造サイクル中に、単一の製造指図 (single manufacturing order) に従って製造されたものである。

- (3) **Component** means any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in such drug product.

**コンポーネント** (component) とは、医薬品 (drug product) の製造に使用することを目的とした成分を意味しており、当該医薬品に現れていないものも含む。(訳注：例えば固形剤の製造で、練合する際に使用された水分であり、最終的に乾燥により失われるものなど。「処方成分」が概念的に近いように思われる)

- (4) **Drug product** means a finished dosage form, for example, tablet, capsule, solution, etc., that contains an active drug ingredient generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients. The term also includes a finished dosage form that does not contain an active ingredient but is intended to be used as a placebo.

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

**医薬品** (drug product) とは、例えば錠剤、カプセル剤、溶液等の最終投与剤形 (finished dosage form) であつて、一般に、活性を持つ薬剤成分 (active drug ingredient) を含むが、不活性成分との関連で、必ずしも、そうでないものも含む。また、この用語は、有効成分を含まず、プラセボとして使用されることを目的とした、最終化された剤形も含む。

- (5) Fiber means any particulate contaminant with a length at least three times greater than its width.

**繊維** (fiber) とは、長さが幅の少なくとも3倍以上の粒子状汚染物をいう。

- (6) Nonfiber releasing filter means any filter, which after appropriate pretreatment such as washing or flushing, will not release fibers into the component or drug product that is being filtered.

**非繊維放出性フィルター** (nonfiber releasing filter) とは、洗浄やフラッシングなどの適切な前処理を行った後、ろ過される成分または医薬品に繊維を放出しないフィルターをいう。

- (7) Active ingredient means any component that is intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, or to affect the structure or any function of the body of man or other animals. The term includes those components that may undergo chemical change in the manufacture of the drug product and be present in the drug product in a modified form intended to furnish the specified activity or effect.

**有効成分/主成分** (active ingredient) とは、病気の診断 (diagnosis)、治療 (cure)、軽減 (mitigation)、治療 (treatment)、または予防 (prevention) において薬理活性またはその他の直接的な効果を提供すること、または、ヒトないし他の動物の体の構造または機能に影響を与えることが意図されている成分を意味する。この用語は、医薬品の製造において化学変化を起可能性があり、かつ特定の活性または効果をもたらすことを意図した、改変された形態で医薬品中に存在する可能性がある成分が含まれる。

- (8) Inactive ingredient means any component other than an active ingredient.

**不活性成分** (inactive ingredient) とは、有効成分以外の成分をいう。

- (9) In-process material means any material fabricated, compounded, blended, or derived by chemical reaction that is produced for, and used in, the preparation of the drug product.

**加工中の原材料** (in-process material) とは、医薬品の調合のために、製造され、使用される所の、調製され (fabricated)、調合され (compounded)、あるいは化学反応によって誘導された原材料を意味する。

- (10) Lot means a batch, or a specific identified portion of a batch, having uniform character and quality within specified limits; or, in the case of a drug product produced by continuous process, it is a specific identified amount produced in a unit of time or quantity in a manner that assures its having uniform character and quality within specified limits.

**ロット**とは、バッチ、またはバッチの特定の識別された部分を意味し、指定された制限内で均一な特性と品質を持っている；または、連続プロセス (continuous process) によって製造された医薬品の場合、それは、指定された制限内で均一な特性と品質を持つことを保証する方法で、単位時間または数量で製造された特定の識別された量である。

(訳注：ロットとバッチの数量サイズ概念は、日本と逆の概念となっていることに注意が必要である。)

- (11) Lot number, control number, or batch number means any distinctive combination of letters, numbers, or symbols, or any combination of them, from which the complete history of the manufacture, processing, packing, holding, and distribution of a batch or lot of drug product or other material can be determined.

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

「ロット番号 (lot number)」、「管理番号 (control number)」または「バッチ番号 (batch number)」とは、バッチの製造、加工、梱包、保管、および流通の完全な履歴を示す、文字、数字、または記号の特徴的な組み合わせ、又は、それらの組み合わせを意味する。そしてそれは、医薬品またはその他の原材料のバッチまたはロットを決定できる。

- (12) Manufacture, processing, packing, or holding of a drug product includes packaging and labeling operations, testing, and quality control of drug products.

医薬品の製造 (manufacture)、加工 (processing)、梱包 (packing)、または保管 (holding) には、医薬品の包装およびラベル付け作業 (packaging and labeling operations)、試験 (testing)、および品質管理 (quality control) が含まれる。

- (13) The term medicated feed means any Type B or Type C medicated feed as defined in § 558.3 of this chapter. The feed contains one or more drugs as defined in section 201(g) of the act. The manufacture of medicated feeds is subject to the requirements of part 225 of this chapter.

薬用飼料 (medicated feed) という用語は、法 (the act) の § 558.3 で定義されているタイプ B またはタイプ C の薬用飼料を意味する。そのフィードには、法の section 201(g) で定義されている 1 つ以上の薬物が含まれている。薬用飼料の製造は、本章の part 225 の要件に従う。

- (14) The term medicated premix means a Type A medicated article as defined in § 558.3 of this chapter. The article contains one or more drugs as defined in section 201(g) of the act. The manufacture of medicated premixes is subject to the requirements of part 226 of this chapter.

薬用プレミックス (medicated premix) は、本章第 § 558.3 に定義される Type A の薬用物品を意味する。当該物品は、法 (the act) の section 201 (g) に定義される 1 つ又は複数の薬物を含む。薬用プレミックスの製造は、本章の part 226 の要件に従う。

- (15) Quality control unit means any person or organizational element designated by the firm to be responsible for the duties relating to quality control.

品質管理部門 (quality control unit : 訳注 QCU との略号も使われる) とは、品質管理 (quality control) に関する職務 (duties) に責任を持つために、会社が指定した人 (person) 又は 組織的要素 (organizational element) をいう。

- (16) Strength means: 強度 (訳注：“力価”と訳される場合がある) とは、次のことを意味する:

- (i) The concentration of the drug substance (for example, weight/weight, weight/volume, or unit dose/volume basis), and/or

原薬 (drug substance) の濃度 (例えば、重量/重量、重量/容量、または単位用量/容量ベース)、および/または

- (ii) The potency, that is, the therapeutic activity of the drug product as indicated by appropriate laboratory tests or by adequately developed and controlled clinical data (expressed, for example, in terms of units by reference to a standard).

薬効/力価 (potency)、すなわち、適切な実験室試験 (ラボテスト)、または適切に開発され、かつ管理された臨床データによって示される医薬品の治療活性 (therapeutic activity) (例えば、標準品 (standard) を参照することによる単位 (units) で表される)。

- (17) Theoretical yield means the quantity that would be produced at any appropriate phase of manufacture, processing, or

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

packing of a particular drug product, based upon the quantity of components to be used, in the absence of any loss or error in actual production.

**理論収量** (theoretical yield) とは、特定の医薬品の製造、加工、または梱包の適切な段階で、使用される成分の量に基づいて、その製造される量 (quantity) であり、実際の生産 (actual production) において、如何なる損失 (loss) や、誤差 (error) が無い場合において、生産されるその量をいう。

(訳注) “Sec. 211.103 Calculation of yield.” の項があり、以下の記載がある。[73 FR 51932, Sept. 8, 2008]

Actual yields and percentages of theoretical yield shall be determined at the conclusion of each appropriate phase of manufacturing, processing, packaging, or holding of the drug product. Such calculations shall either be performed by one person and independently verified by a second person, or, if the yield is calculated by automated equipment under § 211.68, be independently verified by one person.

(参考訳)

実収量及び理論収量のパーセンテージは、医薬品の製造、加工、包装又は保持の各適切な段階の終了時に決定するものとする。このような計算は、1人が行い、2人目が独立して検証するか、または、収量が§211.68の自動化装置によって計算される場合は、1人が独立して検証するものとする。

(18) Actual yield means the quantity that is actually produced at any appropriate phase of manufacture, processing, or packing of a particular drug product.

**実収量** (actual yield) は、特定の医薬品の製造、加工又は包装のいずれかの適切な段階において、実際に生産される量をいう。

(19) Percentage of theoretical yield means the ratio of the actual yield (at any appropriate phase of manufacture, processing, or packing of a particular drug product) to the theoretical yield (at the same phase), stated as a percentage.

**理論収率** (percentage of theoretical yield) とは、(同じ段階での) 理論収率に対する (特定の医薬品の製造、加工又は包装のいずれかの適切な段階における) 実収率の割合をいい、百分率で表示される。

(20) Acceptance criteria means the product specifications and acceptance/rejection criteria, such as acceptable quality level and unacceptable quality level, with an associated sampling plan, that are necessary for making a decision to accept or reject a lot or batch (or any other convenient subgroups of manufactured units).

**許容基準** (acceptance criteria : 合格基準) とは、ロットまたはバッチ (または、製造単位のその他の便利なサブグループ) の受入または拒否を決定するために必要な、製品規格および受入可能品質レベル (acceptable quality level) や、受入不可能品質レベル (unacceptable quality level) などの、受入/拒否の基準と、関連するサンプリング計画とをいう。

(21) Representative sample means a sample that consists of a number of units that are drawn based on rational criteria such as random sampling and intended to assure that the sample accurately portrays the material being sampled.

**代表サンプル** (representative sample) とは、無作為抽出 (random sampling) のような合理的な基準に基づいて抽出された多数の単位からなるサンプルを意味し、サンプルが抽出される物品 (material) を、正確に描写していることを保証することを目的としている。

(22) Gang-printed labeling means labeling derived from a sheet of material on which more than one item of labeling is printed.

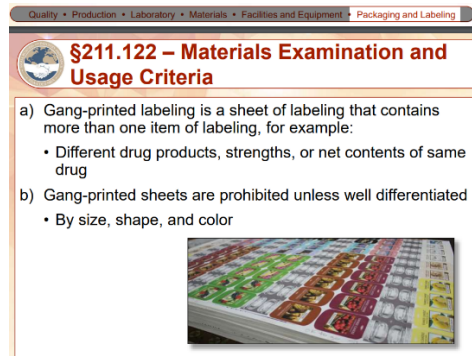
ゲング-プリン トラベル (Gang-printed labeling) とは、複数のラベル項目が印刷されたシート素材からとられるラベリング (ラベル表示) を意味する。

訳注: “gang” とは、「一群の、一団の」という意味であり、右図のように、一つのシート上に複数種のラベルを配列したものである。右の図のスライドの説明は次の通りである:

a) ゲング-プリントラベルは、一つのシートに、1種類を超えるラベルのシートを含むものである。例えば:

- 各種の医薬品、同じ医薬品の力価、あるいは内容量違い

b) ゲング-プリントのシートは、十分に分別しない限り、使用を避けるべきである。例えば、サイズ、形状そして色ごとに。



<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Packaging---Labeling.pdf> Accessed 2023/03/17

\*\*\*

なお、関連する用語の定義は、以下の条項にもあり、参考訳を加えて、以下に示した:

[Code of Federal Regulations] [Title 21, Volume 5] [CITE: 21CFR314.3]

TITLE 21--FOOD AND DRUGS

CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

SUBCHAPTER D - DRUGS FOR HUMAN USE

PART 314 -- APPLICATIONS FOR FDA APPROVAL TO MARKET A NEW DRUG

Subpart A - General Provisions

Sec. 314.3 Definitions.

**Dosage form** is the physical manifestation containing the active and inactive ingredients that delivers a dose of the drug product. This includes such factors as:

**剤形 (Dosage form)** とは、医薬品の投与量を与える所の、活性成分および不活性成分を含む物理的な形状のことである。これには、以下の要素などが含まれる。

(1) The physical appearance of the drug product;

医薬品の物理的外観;

(2) The physical form of the drug product prior to dispensing to the patient;

患者に調剤される前の医薬品の物理的形態;

(3) The way the product is administered; and

製品が投与される方法; 及び

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

(4) The design features that affect frequency of dosing.

投与頻度に影響を与える設計上の特徴。

**Drug product** is a finished dosage form, e.g., tablet, capsule, or solution, that contains a drug substance, generally, but not necessarily, in association with one or more other ingredients.

**製剤 (Drug product)** は、例えば錠剤、カプセル、溶液などの最終投与剤形であり、一般的に、必ずしもそうではない場合もあるが、1つ以上の他の成分と関連して、医薬品を含んでいるものである。

**Drug substance** is an active ingredient that is intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure or any function of the human body, but does not include intermediates used in the synthesis of such ingredient.

**医薬品 (Drug substance)** とは、疾患の診断、治癒、緩和、治療、予防において薬理活性またはその他の直接的な効果をもたらすこと、あるいは人体の構造または機能に影響を与えることを目的とした有効成分であり、当該成分の合成に用いられる中間体は含まれないものとする。

(参考資料の掲載 : ここまで)

\*\*\*

## 目次

<b>I. INTRODUCTION</b>	はじめに	10
<b>II. DEFINING THE WHO AND WHAT OF CONTRACT MANUFACTURING</b>		
	受託製造の「何」を「誰」とを、定義する	14
<b>III. RESPONSIBILITIES OF PARTIES INVOLVED IN CONTRACT MANUFACTURING</b>	受託製造に関与する当事者の責任	16
<b>IV. DOCUMENTING CGMP ACTIVITIES IN QUALITY AGREEMENTS</b>		
	品質協定書における CGMP 活動の文書化	21
A. What Is a Quality Agreement?	品質協定とは何であるか?	22
B. Elements of a Quality Agreement	品質協定の要素	23
1. Manufacturing Activities	製造活動	24
a. Quality unit activities	品質部門の活動	25
b. Facilities and equipment	施設・設備	27
c. Materials management	原材料マネジメント	28
d. Product-specific considerations	固有な製品への考慮事項	29

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。



e. Laboratory controls ラボの管理.....	30
f. Documentation 文書化.....	32
2. Change Control Associated With Manufacturing Activities 製造活動に伴う変更管理.....	32
<b>V. ILLUSTRATIVE SCENARIOS 例示的なシナリオ .....</b>	<b>34</b>
A. Owners and Contract Facilities Are Both Responsible for CGMP	
委託者と受託施設の両者が、CGMP に対して責任を負う .....	34
Case 1: Facilities and Equipment Maintenance and Upkeep at Contract Facility	
受託施設での、施設および設備の維持管理	
Case 2: Documenting Steps in the Manufacturing Process	
製造プロセスの手順を文書化する	
B. CGMPs Apply to all Contract Facilities, Including Analytical Testing Laboratories	
CGMP は、分析試験ラボを含む、すべての受託施設に適用される。 .....	37
Case 3: Unreliable Data in Laboratory Records and Test Results	
ラボの記録と試験結果の信頼できないデータ	
Case 4: Contracted Analytical Testing Laboratory and Method Validation	
受託分析試験ラボとメソッド バリデーション	
C. Owners and Contract Facilities Perform Change Control Activities	
委託者と受託施設が変更管理活動を実施する .....	39
Case 5: Approving or Rejecting Changes That Affect Product Quality and CGMP Compliance	
製品の品質と CGMP 準拠に影響を与える変更の承認または却下	
<b>VI. RECOMMENDATIONS 推奨事項.....</b>	<b>40</b>

# Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry<sup>1</sup> 医薬品の委託製造の協定 : 品質協定 業界向けガイダンス<sup>1</sup>

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality and the Office of Compliance in the Center for Drug Evaluation and Research in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research, the Center for Veterinary Medicine, and the Office of Regulatory Affairs at the Food and Drug Administration.

本ガイダンスは、医薬品評価研究センターの医薬品 品質室 および コンプライアンス室が、食品医薬品局（FDA）の生物製剤評価研究センター（CBER）、獣医学センター（CVM）および Office of Regulatory Affairs（ORA : 訳注参照）の協力を得て作成したものである。

訳注：“ORA” という部署名に該当する定着した邦語は無いと思われる。ウィキペディアは「統制問題事務局」としている。ORA は FDA のリードオフィスである。

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA office responsible for this guidance as listed on the title page.

本ガイダンスは、このテーマに関する食品医薬品局（FDA または Agency）の現在の考え方を示すものである。如何なる人に対しても権利を確立するものではなく、FDA や一般市民を拘束するものでもない。適用される法令や規制の要件を満たすのであれば、代替のアプローチを使用することができる。代替のアプローチを検討する場合は、タイトルページに記載されている本ガイダンスを担当する FDA オフィスに連絡されたい。

## I. INTRODUCTION はじめに

This guidance describes FDA’s current thinking on defining, establishing, and documenting manufacturing activities of the parties involved in contract drug manufacturing subject to current good manufacturing practice (CGMP) requirements. In particular, we describe how parties involved in contract drug manufacturing can use quality agreements to delineate their manufacturing activities to ensure compliance with CGMP.

このガイダンスは、CGMP（current good manufacturing practice : 参考訳 : 適正製造実践規範）の要件の対象となる医薬品受託製造の関係者の製造活動の定義、確立、および文書化に関する FDA の現在の考え方を説明するものである。特に、医薬品受託製造の関係者（parties involved in contract drug manufacturing）が CGMP の遵守を確実にするために、その製造活動を明確に記述する（delineate their manufacturing activities）ために、品質協定（quality agreements）を利用して、製造活動を明確にする方法について説明

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

する。

For purposes of this guidance, we use certain terms with the following specific meanings:

本ガイダンスの目的から、幾つかの用語を以下のような特定の意味で使用している。

- Current Good Manufacturing Practice (CGMP) refers to requirements in the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), section 501(a)(2)(B), for all drugs and active pharmaceutical ingredients (APIs). For finished human and animal drugs, the term includes applicable requirements under 21 CFR parts 210 and 211. For biologics, the term includes additional applicable requirements under 21 CFR parts 600-680.

適正製造実践規範 (CGMP) とは、連邦食品医薬品化粧品法 (FD&C 法) 第 501 条 (a)

(2) (B) における、全ての医薬品及び、医薬品原薬 (APIs : active pharmaceutical ingredients) に対する要求事項を指す。ヒト及び動物用の最終化医薬品 (finished human and animal drugs) については、21 CFR part 210 及び 211 に基づく適用要件 (訳注: いわゆる “CGMP” 該当部分) を含む。生物製剤 (biologics) については、21 CFR パート 600-680 に基づく追加の適用要件を含む。ヒト及び動物用の最終医薬品については、その用語は、21 CFR parts 210 及び 211 の下で適用される要求を含んでいる。

- Commercial manufacturing refers to manufacturing processes that result in a drug or drugs intended to be marketed, distributed, or sold.

“商業的製造 (commercial manufacturing)” とは、市場に出荷する (marketed)、流通させる (distributed)、あるいは販売する (sold) ことを目的とした医薬品または薬剤をもたらす所の製造工程をいう。

訳注: “Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices” (Revision 1 : January 2011) には、次のような記載がある:

**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.

参考訳: 商業製造プロセス (**Commercial manufacturing process**): 商業製品 (すなわち、市販、流通、販売される、または販売を意図する医薬品) をもたらす製造工程。本ガイダンスにおいて、商業的製造工程という用語は、臨床試験又は治療用 IND 資料を含まない。

- Commercial manufacturing does not include research and development activities, manufacturing of material for investigational new drug studies (e.g., clinical trials, expanded access), or manufacturing of material for veterinary investigational drugs. Although this guidance does not explicitly apply to the manufacture of investigational, developmental, or clinical trial materials, FDA believes that quality agreements can be

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

extremely valuable in delineating the activities of all parties involved in contract research and development arrangements. Many of the principles described in this guidance could be applied in pre-commercial stages of the pharmaceutical life cycle.

商業生産には、研究および開発の活動、治験用新薬研究用の材料の製造（例えば、臨床試験、拡大アクセス（“expanded access” 訳注参照）、あるいは動物用の治験用薬（veterinary investigational drugs）の物質（material）の製造は含まれない。このガイダンスは、調査（investigational）、開発（developmental）、または臨床試験の物質（clinical trial materials）の製造に対して、明確に適用されない（does not explicitly apply to）としている訳ではないが、FDA は、委託の研究および開発の取り決めに関与するすべての関係者の活動を描写する（delineating）上で、品質協定が非常に価値を持つと考えている。このガイダンスで説明されている原則の多くは、医薬品ライフサイクルの市販前段階（pre-commercial stages）に適用できる。

訳注：“expanded access” は「拡大アクセス」と訳されている。欧米での人道的見地から実施される未承認薬アクセス制度欧米では、「Expanded Access Program」あるいは「Compassionate use」制度として、代替治療薬の存在しない致命的な疾患等の治療のために人道的見地から未承認薬の提供を行う制度を整備。「拡大治験」との用語も使用されている。

- Manufacturing includes processing, packing, holding, labeling operations, testing, and quality unit operations.

製造には、加工（processing）、包装（packing）、保管（holding）、ラベル表示作業（labeling operations）、テスト（testing）、および品質部門（quality unit）の各業務が含まれる。

- A manufacturer is an entity that engages in CGMP activities, including implementation of oversight and controls over the manufacture of drugs to ensure quality.<sup>2</sup>

製造業者（manufacturer）とは、品質を確保するための医薬品の製造に対する監視（oversight）と管理（controls）の実施を含む、CGMP 活動に携わる法人（entity）である<sup>2</sup>。

- <sup>2</sup> See section 501 of the FD&C Act, as amended by the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (Public Law 112-144, title VII, section 711).

FDA 安全と革新に関する法律 (Public Law 112-144, title VII, section 711) によって改定された FD&C 法の section 501 を参照されたい。

(訳注) この法令は、処方せん薬のユーザーフィー法 (PDUFA) や、ジェネリック薬のユーザーフィー法 (GDUFA) など関連法規を包含した法律である。2012年6月26日に成立した。  
(ネットからの要約の転記)

- Quality unit is defined as synonymous with the term quality control unit.<sup>3</sup>  
品質部門（quality unit）とは、品質管理部門（quality control unit）という用語と同義語として定義されている<sup>3</sup>。

- <sup>3</sup> For quality control unit, see 21 CFR 210.3.

品質管理部門については、21 CFR 210.3 を参照されたい。

This guidance covers commercial manufacturing of the following categories of drugs: human drugs, veterinary drugs, certain combination products, biological and biotechnology products, finished products, APIs, drug substances, in-process materials, and drug constituents of combination drug/device products.<sup>4</sup> This guidance does not cover the following types of products: Type A medicated articles and medicated feed, medical devices, dietary supplements, or human cells, tissues, or cellular or tissue-based products regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR part 1271.

このガイダンスは、次のカテゴリーの医薬品の商業的製造を対象としている: ヒト用医薬品、(human drugs)、動物用医薬品 (veterinary drugs)、特定のコンビネーションプロダクト (combination products : 下記訳注参照)、生物学的製品およびバイオテクノロジー製品 (biological and biotechnology products)、最終製品 (finished products)、原薬 (APIs)、drug substances (訳注: APIs との法的な位置づけの違いは不明。API 以外の薬物か?)、インプロセス物質 (in-process materials : 訳注「工程途上の物質」との意味であるが、適切な用語が見当たらない) 及び、コンビネーション医薬品/医療機器製品 (drug constituents of combination drug/device products) の医薬品部分 (drug constituents)<sup>4</sup>。このガイダンスは、次のタイプの製品を対象としていない: タイプ A の薬用製品 (medicated articles) および薬用飼料 (medicated feed)、医療機器 (medical devices)、栄養補助食品 (dietary supplements)、またはヒト細胞、組織 (human cells, tissues)、または公衆衛生法第 361 条のみに基づいて規制されている細胞または組織ベースの製品および 21 CFR の part 1271 (訳注: タイトル名称: Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products)。

訳注: “combination products” とは、「医療機器と医薬品 (生物製品を含む) を組み合わせた製品」を意味する。日本においては、これが医薬品とするか、あるいは医療機器とするかは、当該製品の申請時に関係する公的機関との調整によって決定される。

**4** Combination product manufacturers can apply this guidance to their quality agreements because they are subject to requirements under 21 CFR part 211 and/or 21 CFR part 820 (see 21 CFR 4.3). In addition to facilitating compliance with requirements under 21 CFR part 211, manufacturers can use quality agreements with contract facilities to demonstrate compliance, in part, with 21 CFR 820.50 (purchasing controls) and with 21 CFR 820.80(b) (receiving acceptance activities) for combination products.

コンビネーションプロダクト (combination product) の製造業者は、21 CFR part 211 及び/又は 21 CFR の part 820 (21 CFR 4.3 を参照) に基づく要件の対象となるため、このガイダンスを品質協定に適用できる。21 CFR パート 211 に基づく要件への順守を促進することに加えて、製造業者は、業務委託施設との品質協定を使用して、部分的には 21 CFR 820.50 (購買管理: purchasing controls) および 21 CFR 820.80(b) (受け入れ活動: receiving acceptance activities) のコンビネーションプロダクトへの法令要件への適合 (compliance) を実証することができる。

In general, FDA’s guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities.

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

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.

一般に、FDA のガイダンス文書は、法的強制力のある責任を確立するものではない。その代わりに、ガイダンスはトピックに関する当局の現在の考え方を説明しており、特定の規制または法定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である。FDA ガイダンスでの “should” という用語の使用は、何かを示唆 (suggested) または推奨 (recommended) することを意味しており、要求事項ではない。

## II. DEFINING THE WHO AND WHAT OF CONTRACT MANUFACTURING

### 受託製造の「何」を「誰」とを、定義する

This guidance describes how contract manufacturing operations fit within the larger scheme of pharmaceutical quality systems. It also presents the Agency’s current thinking on the roles and manufacturing activities of the parties involved in contract manufacturing arrangements. Specifically, this guidance addresses the relationship between owners and contract facilities. For purposes of this guidance, we define owners as manufacturers of APIs, drug substances, in-process materials, finished drug products, including biological products, and combination products. The term owner does not apply to retail pharmacies, drug stores, supermarkets, discount warehouse stores, or other retailers who purchase finished drug products to sell over the counter as a store brand. For purposes of this guidance, we define contract facilities as parties that perform one or more manufacturing operations on behalf of an owner or owners. 5

このガイダンスは、委受託製造業務が医薬品品質システムよりも大きなスキーム（枠組み）にどのように適合するかを説明している。また、委受託製造契約に関与する当事者の役割と製造活動に関する、当局の現在の考えも示している。具体的には、このガイダンスは、委託者（owners : 訳注1 参照）と受託施設（contract facilities : 訳注2 参照）との関係を扱っている。このガイダンスの目的に関しては、「委託者」を原薬（APIs）、薬物（drug substances）、工程内原材料（in-process materials）、最終製剤（finished drug products : including biological products（生物学的製剤を含む））、およびコンビネーションプロダクト（combination products）の製造業者と定義している。「委託者」（owner(s)）との用語は、小売り薬局（retail pharmacies）、ドラッグストア（drug stores）、スーパーマーケット（supermarkets）、ディスカウントウェアハウスストア（discount warehouse stores）、またはストアブランドとして店頭で販売するために完成した医薬品を購入するその他の小売業者（other retailers who purchase finished drug products to

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

sell over the counter as a store brand) には適用されない。このガイダンスでは、委託先の施設を委託者に代わって 1 つ、または複数の製造作業を行う当事者と定義している **5**。

**訳注 1**：“owner(s)” という用語に「委託者」という概念は含まれない。しかし、このガイダンスの内容から考えて、またこの文書の読み手の理解上の利便を考えて、この用語を使用した。

**訳注 2**：“facilities” を「施設」と訳したが、この文書の後半に「複数の site（製造所）を統括する存在としての facilities」というような文章が見られる。したがって、“facilities” は「機関」と訳す方が適切な可能性がある。

**5** A contract facility may also be an owner depending on its role (e.g., when the contract facility is using a subcontractor).

受託施設は、その役割（受託施設が下請け業者を利用している場合など）によっては、委託者になることもある。

Drug manufacturing encompasses many discrete operations and activities. One manufacturer may perform all operations and activities or may engage an outside party or parties to perform some or all of the operations and activities under contract. Contract facilities perform a variety of manufacturing operations and activities, including but not limited to:

医薬品の製造には、多くの個別の操作や活動（discrete operations and activities）が含まれる。一つの製造業者が全ての業務と活動を行うこともあれば、業務と活動の一部または全部を、外部の関係者に委託して行うこともある。受託施設（contract facilities）は、様々な製造業務および活動を行う。それには、次のようなものを含むが、これだけに限定されない。

- Formulation 製剤化
- Fill and finish 充填および最終化
- Chemical synthesis 化学合成
- Cell culture and fermentation, including for biological products  
細胞培養および発酵（生物学的製剤を含む）
- Analytical testing and other laboratory services  
分析試験および、その他のラボラトリー サービス
- Packaging and labeling 包装とラベリング
- Sterilization or terminal sterilization 滅菌または最終滅菌

However, agreements between owners and contract facilities sometimes do not clearly define the CGMP-related roles and manufacturing operations and activities of each of the parties.

When all parties clearly understand their CGMP-related roles and manufacturing responsibilities, the owners who use contract facilities, contract facilities that provide services to owners, and, ultimately, patients who take the drugs manufactured under these arrangements

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

may benefit in many ways. Contracting can enhance speed and efficiency, provide technological expertise, and expand capacity.

しかしながら、委託者と受託施設（の契約）は、各当事者の CGMP 関連の役割と製造の作業及び活動は、往々にして明確に規定していない。すべての当事者が CGMP 関連の役割と製造責任を明確に理解すれば、受託施設を利用する委託者、委託者にサービスを提供する受託施設、そして最終的には、これらの取り決めの下で製造された医薬品を服用する患者は、多くの点で利益を得ることができる。製造委託は、スピードと効率を高め、技術的な専門知識を提供し、生産能力を拡大することができる。

We encourage entities that engage in manufacturing related solely to drug distribution (e.g., distributors, brokers, private label distributors, own label distributors) to follow the recommendations in this guidance document, as appropriate. Our focus here, however, is on the roles and manufacturing activities of the owner and contract facility.

我々（訳注：FDA）は、流通のみに関連する製造に従事する事業者（例えば、販売業者（distributors）、仲介業者（brokers）、プライベートブランド販売業者（private label distributors：訳語不明。自己のブランドで販売する販売業者？）、自社ブランド販売業者（own label distributors））が、必要に応じて本ガイダンス文書の勧告に従うことを推奨する。しかし、この文書では、委託者と受託施設の役割と製造活動に焦点を当てる。

### III. RESPONSIBILITIES OF PARTIES INVOLVED IN CONTRACT MANUFACTURING 受託製造に関与する当事者の責任

Each party engaged in the manufacture of a drug is responsible for ensuring compliance with CGMP for the manufacturing activities it performs.<sup>6</sup> For both owners and contract facilities that conduct manufacturing operations, CGMP “includes the implementation of oversight and controls over the manufacture of drugs to ensure quality, including managing the risk of and establishing the safety of raw materials, materials used in the manufacturing of drugs, and finished drug products.”<sup>7</sup> Drugs not manufactured in compliance with CGMP are adulterated.<sup>8</sup>

医薬品の製造に携わる各当事者は、実施する製造活動の CGMP への法令順守を確保する責任がある<sup>6</sup>。製造業務を行う委託者と受託施設の両方にとって、CGMP は「原材料、医薬品の製造に使用される材料、および完成した医薬品のリスク管理と安全性の確立を含む、品質を確保するための医薬品の製造に関する監督と管理の実施を含む」<sup>7</sup>。CGMP に準拠して製造されていない医薬品は、不良医薬品（adulterated）に該当する<sup>8</sup>。

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。



6 Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act; 21 CFR parts 210 and 211; and 21 CFR part 600.

7 Section 501 of the FD&C Act as amended by the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (Public Law 112-144, Title VII, section 711).

8 Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act.

The FD&C Act also prohibits any person from introducing or delivering for introduction an adulterated or misbranded drug into interstate commerce.<sup>9</sup> In addition, it prohibits anyone from the “doing of any... act with respect to, a... drug ... if such act is done while such article is held for sale... after shipment in interstate commerce and results in such article being adulterated or misbranded.”<sup>10</sup>

FD&C（食品医薬品化粧品）法はまた、州際通商（interstate commerce）に、粗悪品または不正ブランドの薬物を導入すること、または導入のために提供することを禁止している<sup>9</sup>。

すなわち、「薬物に関するいかなる...行為も...その行為が、当該物品が州際通商での出荷後...販売のために保管されている間に行われ、当該物品が不純物または不当表示される結果になる場合。」<sup>10</sup> という条文によっている。

9 Section 301(a) of the FD&C Act.

10 Section 301(k) of the FD&C Act.

FDA’s regulations recognize that owners commonly use contract facilities to perform some drug manufacturing activities.<sup>11</sup> When an owner uses a contract facility, the owner’s quality unit is legally responsible for approving or rejecting drug products manufactured by the contract facility, including for final release.<sup>12</sup> The regulations require that the quality unit’s responsibilities and procedures be in writing and that they be followed.<sup>13</sup>

FDA の規則は、委託者（owners）が通常、受託施設（contract facilities）を使用して、一部の医薬品の製造活動を実施することを承認（recognize）している<sup>11</sup>。委託者（owner）が受託施設を使用する時、委託者の品質部門（owner’s quality unit）は、法的には受託施設によって製造された医薬品の適・不適（approving or rejecting）についての責任を負う。これには市場出荷（final release）も含まれる<sup>12</sup>。法規制は、品質部門の責任と手順を書面で定め、それに従うことが義務付けされている<sup>13</sup>。

11 21 CFR 200.10(b) and 211.22(a).

12 Ibid. （同上）

13 21 CFR 211.22(d).

Owners can use a comprehensive quality systems model to help ensure compliance with CGMP. A comprehensive quality systems model anticipates that many owners will use contract facilities and calls for quality agreements between owners and contract facilities. Quality agreements

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

should clearly describe the materials or services to be provided, quality specifications, and communication mechanisms between the owner and contract facility. See guidance for industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations.<sup>14</sup>

委託者は、CGMP への準拠を保証するために、包括的な品質システム モデル (comprehensive quality systems model) を使用することが出来る。包括的な品質システム モデルでは、数多くの委託者 (owners) が受託施設 (contract facilities) を使用することが予想され、委託者と受託施設の間で品質協定を締結することが求められる。品質協定は、提供される物品またはサービス (materials or services)、品質規格 (quality specifications)、および委託者と受託施設間の通信メカニズム (communication mechanisms between the owner and contract facility) を明確に説明する必要がある。業界向けガイダンス「医薬品 CGMP 規則に対する品質システムアプローチ」(Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations) を参照されたい<sup>14</sup>。

<sup>14</sup> We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA Drugs guidance Web page at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

Owners and contract facilities can review FDA guidance documents for recommendations on achieving compliance with CGMP. Various FDA guidance documents describe how quality management principles relate to contract manufacturing operations, including some of the roles and manufacturing activities of contract manufacturing parties.<sup>15</sup>

委託者と受託施設は、CGMP の遵守を達成するための推奨事項を、FDA ガイダンス文書で確認 (review) することができる。様々な FDA ガイダンス文書は、品質マネジメントの原則が、製造委託先の役割や製造活動の一部を含む製造委託業務にどのように関連するかを説明している<sup>15</sup>。

<sup>15</sup> See, e.g., guidance for industry Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics.

The following three ICH guidances for industry contain relevant and valuable CGMP recommendations with respect to contract manufacturing arrangements:

以下の3つの ICH 業界向けガイダンスには、受託製造の取り決めに関して、関連するそして価値ある CGMP の推奨事項が含まれている。

- Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients  
医薬品原薬に関する適正製造基準ガイダンス
- Q9 Quality Risk Management 品質リスクマネジメント
- Q10 Pharmaceutical Quality System 医薬品品質システム

ICH guidance for industry Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients recommends that owners evaluate contract facilities to ensure that

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

contractor sites comply with CGMP for specific operations.<sup>16</sup> It also recommends that owners have approved written agreements with contractors that define the manufacturing responsibilities in detail, including the quality measures, of each party. The written agreements should also define considerations for subcontracting; describe how changes to processes, equipment, methods, and specifications will be managed; and permit the owner to audit its contractor's facilities for compliance with CGMP.

ICH の業界向けガイダンス Q7 「医薬品原薬の適正製造基準ガイダンス」では、委託者が受託施設を評価し、受託施設が特定の業務について CGMP に準拠していることを確認することを推奨している<sup>16</sup>。また委託者は、受託業者との間で、各当事者 (each party) の品質対策 (quality measures) を含む製造責任を詳細に定義した契約書 (written agreements) を承認することを推奨する。また、契約書では、下請けに関する考慮事項を定義し、工程、設備、方法、仕様の変更をどのように管理するかを記述する；そして委託者が受託業者の施設を CGMP に準拠しているか監査することを許可する必要がある。

<sup>16</sup> In ICH Q7, the term company is used rather than owner and is used to refer to an API manufacturer.

ICH guidance for industry Q9 Quality Risk Management offers a systematic approach to quality risk management as part of an effective quality system. It discusses quality risk management principles such as risk assessment, risk communication, and risk review and provides examples of tools that can be used to make effective and efficient risk-based decisions in, for example, auditing and arranging quality agreements with contract manufacturers.

ICH 業界向けガイダンス Q9 品質リスクマネジメント (Quality Risk Management) は、効果的な品質システムの一部としての品質リスクマネジメントの体系的なアプローチを提供する。リスクアセスメント (risk assessment)、リスクコミュニケーション (risk communication)、リスクレビュー (risk review) などの品質リスクマネジメントの原則について説明し、例えば、監査や製造委託先との品質協定の手配などにおいて、効果的かつ効率的にリスクに基づいた意思決定を行うために使用できるツールの例を示している。

ICH guidance for industry Q10 Pharmaceutical Quality System states that, as part of a pharmaceutical quality system, the owner is ultimately responsible for ensuring that “processes are in place to assure the control of outsourced activities and quality of purchased materials.”<sup>17</sup> It indicates that these processes should incorporate quality risk management and include the following critical activities:

ICH の業界向けガイダンス Q10 医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System) は、医薬品品質システムの一部として、委託者 (owner) は「外注活動の管理及び購入物品の品質を保証するためのプ

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

プロセスが整備されている (processes are in place to assure the control of outsourced activities and quality of purchased materials.)」を保証する最終責任を負うと述べている<sup>17</sup>。このことは、それらのプロセスが、品質リスクマネジメントを取り入れ、以下の重要活動を含むべきであることを示している。

<sup>17</sup> In ICH Q10, the term company is used rather than owner.

- Assessing the suitability and competence of potential contractors before outsourcing operations or selecting material suppliers. This could be accomplished through audits, material evaluations, or other qualification criteria.

業務を外部委託する前に、あるいは物品の供給業者を選定する前に、その候補となっている受託製造業者の適合性 (suitability) と能力 (competence) を評価する。これは、監査 (audits)、物品評価 (material evaluations)、またはその他の適格性評価の判断基準 (qualification criteria) によって達成できる。

- Defining the manufacturing responsibilities and communication processes for quality-related activities of the involved parties. For outsourced activities, these should be in a written agreement.

関係者 (involved parties) の品質関連活動の製造責任 (manufacturing responsibilities) とコミュニケーション プロセス (communication processes) を定義する。アウトソーシングされた活動の場合、これらは書面による合意 (written agreement) であることが必要である。

- Monitoring and reviewing the performance of the contract facility and identifying and implementing any needed improvements.

受託施設の能力 (performance) をモニタリングし、かつレビューすることで、必要な改善を特定して、それを実施する。

- Monitoring incoming ingredients and materials to ensure they are from approved sources using the agreed-upon supply chain.

合意に基づくサプライ チェーンを使用して、それらが承認された供給源 (approved sources) から供給されていることを確実なものとするために、入荷する原料と物品 (incoming ingredients and materials) を監視する。

FDA encourages parties engaged in contract manufacturing to implement quality management practices. This guidance is intended to build upon the quality risk management principles and recommendations outlined above and to illustrate key points in developing and executing quality agreements that describe and support contract manufacturing arrangements.

FDA は、委託製造に携わる関係者が品質のマネジメントの慣行 (quality management practices) を実施

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

することを奨励している。このガイダンスは、上記で概説した品質リスク マネジメントの原則と、上記の推奨事項について概説し、委受託製造の取り決めを説明および支援する品質協定を作成し、そして実行する際の重要なポイントを説明することを目的としている。

#### IV. DOCUMENTING CGMP ACTIVITIES IN QUALITY AGREEMENTS 品質協定書における CGMP 活動の文書化

If an owner employs a contract facility for all or part of the manufacturing (including processing, packing, holding, or testing) of a drug or drug product, the owner's quality unit is responsible for approving or rejecting the contract facility's product or service.<sup>18</sup> The contract facility is also required to comply with statutory CGMP and applicable CGMP regulations, including requirements for its quality unit.<sup>19</sup> CGMP regulations require that quality unit activities and procedures be in writing, and that these procedures be followed.<sup>20</sup>

もし委託者が、原薬 (drug : 訳注 “薬物”) あるいは医薬品 (drug product) の製造 (これには、加工、包装、保管、または試験を含む) の全てまたは一部について、受託施設を使用するのであれば、委託者の品質部門 (quality unit) は、受託施設の製品またはサービスの承認あるいは拒否に対する責任を負う<sup>18</sup>。また、受託施設は、その品質部門 (quality unit) に対する要件を含め、法定 (statutory) の CGMP および該当する CGMP 規制を遵守しなければならない<sup>19</sup>。CGMP 規則は、品質部門の活動は、文書化を行うべきこと、かつ、その手順に従うことを要求している<sup>20</sup>。

18. Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act; 21 CFR 211.22(a).
19. 21 CFR 210.2(b); 21 CFR 211.22(a).
20. 21 CFR 211.22(d).

Implementing a written quality agreement can facilitate compliance with CGMP and, in particular, with 21 CFR 211.22(d), which states that quality unit activities and procedures should be in writing. FDA recommends that owners and contract facilities establish a written quality agreement to describe their respective CGMP-related roles, responsibilities, and activities in drug manufacturing. It is important to note that quality agreements cannot be used to delegate statutory or regulatory responsibilities to comply with CGMP. The following sections describe the Agency's current thinking regarding the documentation of agreed-upon manufacturing activities in a quality agreement, as well as the basic elements of a quality agreement.

書面による品質協定を実施することで、CGMP、特に 21 CFR 211.22(d)の「品質部門の活動と手順は書面で行うべきであると述べている」ことへの準拠を促進できる。FDA は、委託者と受託施設が、医薬品製造におけるそれぞれの CGMP 関連の役割、責任、および活動を説明する書面による

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

品質協定 (written quality agreement) を確立することを推奨している。品質協定 (quality agreements) は、CGMP に準拠するための法定 (statutory) のまたは規制上 (regulatory) の責任を委任するために使用できないことに注意することが重要である。以下のセクションでは、品質協定における合意された製造活動の文書化、および品質協定の基本要素に関する当局の現在の考えを説明する。

## A. What Is a Quality Agreement? 品質協定とは何であるか?

A quality agreement is a comprehensive written agreement between parties involved in the contract manufacturing of drugs that defines and establishes each party's manufacturing activities in terms of how each will comply with CGMP. In general, the quality agreement should clearly state which party — the owner or the contract facility or both — carries out specific CGMP activities. It should cover activities mentioned in section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act and, as applicable, those in 21 CFR parts 210, 211, 600-680, 820, and 1271, as well as all other applicable statutory or regulatory requirements. Representatives from each party's quality unit and other relevant stakeholders should participate actively in the drafting of quality agreements.

品質協定 (quality agreement) は、医薬品の委受託製造に関与する当事者間の包括的な書面による合意であり、各当事者の製造活動を、それぞれが CGMP にどのように準拠するかという観点から定義および確立するものである。一般に、品質協定には、委託者 (owner)、受託施設 (contract facility)、またはその両方のどちらが、特定の CGMP 活動を実施するかを明確に記載する必要がある。FD&C 法 (食品医薬品化粧品法) の section 501(a)(2)(B) で言及されている活動、および該当する場合は 21 CFR part 210、211、600-680、820、及び 1271 の活動、ならびにその他の該当するすべての活動をカバーする必要がある。各当事者の品質部門の代表者、およびその他の関連する利害関係者は、品質協定の起草に積極的に参加する必要がある。

Quality agreements should not cover general business terms and conditions such as confidentiality, pricing or cost issues, delivery terms, or limits on liability or damages. FDA recommends that quality agreements be separate documents, or at least severable, from commercial contracts such as master services agreements or supply agreements. Quality agreements may be reviewed during inspections.<sup>21</sup>

品質協定は、機密保持 (confidentiality)、価格やコストの問題 (pricing or cost issues)、納品条件 (delivery terms)、責任や損害賠償の制限 (limits on liability or damages) など、一般的なビジネス条件をカバーすべきではない。FDA は、品質協定をマスターサービス契約や供給契約のような商業契約とは別の文書とするか、少なくとも分離できるようにすることを推奨する。品質契約は査察の際に見直されるこ

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

とがある<sup>21</sup>。

<sup>21</sup> See section 704 of the FD&C Act.

## B. Elements of a Quality Agreement 品質協定の要素

A quality agreement describes the owner's and the contract facility's roles and manufacturing activities under CGMP. A well-written quality agreement will use clear language. It will define key manufacturing roles and responsibilities. It will establish expectations for communication, providing key contacts for both parties. It will specify which products and/or services the owner expects from the contract facility and who has final approval for various activities. Most quality agreements contain the following sections:

品質協定には、委託者と受託施設の役割、および CGMP に基づく製造活動が記述される。良く書かれた品質協定とは、明確な言葉を使用することになる。それはコミュニケーションに対する期待を確立するものであり、両当事者（訳注：委託者と受託施設）の主要な連絡先を提供するものとなる。委託者が、受託施設に期待する製品 および/または サービスと、さまざまな活動の最終承認者を指定する。ほとんどの品質協定には、次のセクションが含まれている。

- Purpose/Scope— to cover the nature of the contract manufacturing services to be provided  
目的/適用範囲 — 提供される委受託製造のサービスの性質をカバーするため
- Definitions — to ensure that the owner and contract facility agree on precise meaning of terms in the quality agreement  
定義 — 委託者と受託施設が品質協定の用語の正確な意味に同意することを保証するため
- Resolution of disagreements — to explain how the parties will resolve disagreements about product quality issues or other problems  
意見の不一致の解決 — 当事者が製品品質の問題またはその他の問題に関する意見の不一致をどのように解決するかを説明する。
- Manufacturing activities — to document quality unit and other activities associated with manufacturing processes as well as control of changes to manufacturing processes  
製造活動 — 製造プロセスに関連する品質部門およびその他の活動、ならびに製造プロセスの変更管理を文書化する。
- Life cycle of, and revisions to, the quality agreement  
品質協定のライフサイクルと改訂

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

The owner may consider including the contract facility’s established processes and procedures as part of the quality agreement (for example, by incorporating certain standard operating procedures by reference). Doing so could reduce the risk of misinterpretation or error during manufacturing. The quality agreement should explain how the contractor will report manufacturing deviations to the owner, as well as how deviations will be investigated, documented, and resolved in compliance with CGMP. Quality agreements should state that manufacturing services provided by contract facilities (including laboratories) will comply with CGMP.

委託者は、契約施設の確立されたプロセスと手順を、品質協定の一部として含めることを検討する場合があります（例えば、参照により特定の標準的な運用手順を組み込むことにより）。そうすることで、製造中の誤解やエラーのリスクを減らすことができます。品質協定は、「受託業者が製造上の逸脱を委託者に報告する方法」、および「CGMP に従って逸脱を調査、文書化、および解決する方法」について説明する必要があります。品質協定には、委託施設（ラボを含む）によって提供される製造に関わるサービスが CGMP に準拠することを記載する必要があります。

From a CGMP perspective, manufacturing activities are the most important element in a quality agreement. The most critical pieces are quality and change control, as described in the following sections.

CGMP の観点から、製造活動は品質協定の最も重要な要素である。次のセクションで説明するように、最も重要な要素は品質 (quality) と変更管理 (change control) である。

## 1. Manufacturing Activities 製造活動

Quality agreements may document each party’s roles and manufacturing activities with a variety of formats — charts, matrices, narratives, or a combination of these. Regardless of the format, a quality agreement should clearly document which party is responsible for specific activities. No party to a quality agreement may delegate any of its responsibilities to comply with CGMP through the quality agreement or any other means. The quality agreement should cover all of the activities for ensuring compliance with CGMP. Depending on the scope of the contract manufacturing services to be provided, the quality agreement should indicate whether the owner or contract facility (or both) will handle specific activities related to each of the following topics:

品質協定は、各当事者の役割と、製造活動を様々な形式(チャート、マトリックス、説明、または

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。



これらの組み合わせ) で文書化する場合がある。その形式に関わらず、品質協定では、その特定の活動の責任者を、明確に文書化する必要がある。品質協定の如何なる当事者であっても、品質協定または、その他の手段を通じて CGMP に準拠する責任を委任することはできない。品質協定は、CGMP への準拠を保証するための全ての活動をカバーする必要がある。提供される受託製造サービスの範囲に応じて、品質協定は、委託者または受託施設 (またはその両方) が、次のトピックのそれぞれに関連する特定の活動を処理するかどうかを、示す必要がある :

#### a. Quality unit activities 品質部門の活動

The section of a quality agreement that addresses each party's quality unit activities should define in detail how the parties will work together to ensure that products are manufactured in compliance with CGMP. Note that assigning quality control or other activities to either the owner or contract facility in the quality agreement does not relieve either party from compliance with applicable CGMP requirements.

各当事者の品質部門の活動に対応する品質協定のセクションでは、製品が CGMP に準拠して製造されることを保証するために、当事者がどのように協力するかを詳細に定義する必要がある。品質管理またはその他の活動を品質協定で、委託者または受託施設のいずれかに割り当てても、いずれの当事者も該当する CGMP 要件への準拠から解放されるわけではないことに注意されたい。

In particular, this section of the quality agreement should be clear with respect to product release. Contract facilities are responsible for approving or rejecting the product or results of their manufacturing operations (e.g., test results, finished dosage forms, or in-process materials).<sup>22</sup> In addition, owners are responsible for approving or rejecting drugs manufactured by the contract facility,<sup>23</sup> including for final release. In all cases, the owner must not introduce or deliver into interstate commerce, or cause to be introduced or delivered into interstate commerce, any drugs that are adulterated or misbranded.<sup>24</sup>

特に、品質協定のこのセクションは、製品出荷に関して明確にする必要がある。受託施設は、製品またはその製造作業の結果 (例えば、試験結果、最終化した剤形、または工程途上の物品) を、承認または拒否する責任がある<sup>22</sup>。更に、委託者は、受託施設によって製造された医薬品を、最終出荷 (final release) を含め、承認または拒否する責任がある<sup>23</sup>。全ての場合において委託者は、不良とされた (adulterated) 又は不当表示 (misbranded) された医薬品を、州際通商に導入または配送してはならず、また導入あるいは配送させることも、してはならない<sup>24</sup>。

**22.** 21 CFR 211.22(a).

23. Section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act; 21 CFR 211.22(a).
24. See section 301(a) of the FD&C Act.

Within its quality unit activities, a quality agreement should describe how and when the owner and contract facility will communicate with each other, both verbally and in writing. This includes identifying appropriate contact personnel within the owner's and contract facility's organization.

品質部門の活動の中で、品質協定は、委託者と受託施設が口頭と書面の両方で相互に通信する方法と時点を説明する必要がある。これには、委託者および受託施設の組織内で適切な連絡担当者を特定することが含まれる。

Quality agreements should also cover audits, inspections, and communication of findings. The agreement should allow owners to evaluate and audit contract facilities to ensure CGMP compliance for specific operations. This provision should cover both routine quality audits and for-cause audits. The agreement should also set owner and contract facility expectations regarding FDA inspections (pre-approval, routine surveillance, and for-cause) with consideration for the nature of the products to be manufactured and/or services to be provided. It should include the parties' agreed-upon provisions for communicating inspection observations and findings, as well as relevant FDA actions and correspondence.

品質協定は、監査、査察、および発見事項 (findings : 訳注参照) の伝達についてもカバーすべきである。その協定書では、委託者が委託施設を評価と監査し、特定の業務における CGMP 遵守を確認できるようにすべきである。この規定は、「定期的な品質監査 (routine quality audits)」と「原因究明監査 (for-cause audits)」の両方をカバーする必要がある。協定書はまた、製造される製品 および/または 提供されるサービスの性質を考慮し、FDA 査察 (承認前 (pre-approval)、定期監視 (routine surveillance)、及び原因究明 (for-cause)) に関して委託者および受託施設に期待することを設定すべきである。また、査察の観察事項 (observations : 訳注参照) 及び発見事項 (findings)、関連する FDA の措置 (actions) や対応 (correspondence) を伝えるための、当事者の合意した規定 (parties' agreed-upon provisions) を含めるべきである。

**訳注 :** この“findings”や“observations”の用語は、US-FDA の公的な文書では、主として FDA 査察時に FDA 査察官が気付いた「CGMP 上、あるいは品質や患者安全性の観点から発見された問題ある事項」の意味で使用される。

なお、未確認の段階であり、確定的ではないが、FDA 483 が出された場合、その時点では“observations”の用語が適用され、その事項が FDA 警告状 (警告書) で引用された段階で、“findings”が使用されているように感じられる。

つまり、FDA 483 段階ではまだ査察官の見解であるため“observations” (観察事項) の用語

が用いられる。しかし、警告状（警告書）となった段階では、それが FDA の公式見解となるので“findings”が用いられるものと推測される。

Because contract facilities often provide services to multiple owners, the quality agreement should address when, how, and what information the contractor will report to owners about objectionable conditions observed during inspections and audits of the contract facility.

受託施設は複数の委託者にサービスを提供することが多いので、品質協定は、受託施設の査察や監査で観察された好ましくない状況（objectionable conditions）について、受託者（contractor）が、委託者（owners）に対して、何時、どのように、どんな情報を報告するかについて述べるべきである。

## b. Facilities and equipment 施設・設備

This section of a quality agreement should identify the specific site(s) where the contract facility will perform manufacturing operations, including the address of and specific services to be provided at each site. It should indicate which party will be validating processes and qualifying and maintaining equipment and applicable systems relevant to the contracted operations. These include information technology and automated control systems, environmental monitoring and room classification, utilities, and any other equipment and facilities that must be maintained to perform the contracted manufacturing operations in compliance with CGMP. The agreement also should identify which party will approve equipment validation, qualification, and maintenance activities. In addition, it should indicate how the parties will communicate information about preventing cross-contamination and maintaining traceability when a contract facility processes drugs for multiple owners.

品質協定のこのセクションでは、受託施設（訳注：この対訳文書 15 頁目の注 2 参照）が製造作業を行う特定のサイト（製造所）を特定する必要がある。これには、各サイトの住所と提供される特定のサービスが含まれる。どの当事者がプロセスを検証し、契約した業務に関連する機器と適用可能なシステムを認定および保守するかを示す必要がある。これらには、「情報技術（information technology）と自動制御システム（automated control systems）」、「環境モニタリングと部屋の清浄度クラス」、ユーティリティ（用役）、及び「CGMP に準拠した受託製造業務を実行するために維持する必要があるその他の機器と設備」が含まれる。協定書では、また、機器のバリデーション、適格性評価、および保守活動を承認する当事者も特定する必要がある。さらに、受託施設が複数の委託者のために医薬品をプロセス処理する場合に、交叉汚染

(cross-contamination) の防止とトレーサビリティ (データの適及性の確保) の維持に関する情報を、当事者がどのように伝達するかを示す必要がある。

### c. Materials management 原材料マネジメント

This section of a quality agreement should indicate which party will establish specifications for components as well as which party will establish processes for auditing, qualifying, and monitoring component suppliers. It should also identify which party will conduct required sampling and testing in compliance with CGMP. This section of the quality agreement should address how the parties will ensure appropriate inventory management, including labeling, label printing, inventory reconciliation, and product status identification (e.g., quarantine). The agreement should address how the contract facility will prevent mix-ups and cross-contamination.

品質協定のこのセクションでは、どちらの当事者がコンポーネント (訳注: 処方に関わる原材料) の規格を確立するか、またどちらの当事者がコンポーネント サプライヤーの監査、認定、および監視のプロセスを確立するかを示す必要がある。また、CGMP に準拠して必要なサンプリングとテストを実施する当事者を特定する必要がある。品質協定のこのセクションでは、当事者が適切な在庫管理 (inventory management) を確保する方法について説明する必要がある。これにはラベル付け (labeling)、ラベル印刷 (label printing)、在庫調整 (inventory reconciliation)、製品のステータスの識別 (product status identification) (例えば隔離 (quarantine) など) が含まれる。協定書では、受託施設が取り違えや相互汚染をどのように防止するかについて言及する必要がある。

FDA does not expect the agreement to contain a complete description of the supply chain for each component. However, the agreement should define responsibility for physical control of materials at different points in the manufacturing process. For example, the quality agreement should cover responsibilities for proper conditions for storing and transporting or shipping materials. It should define each party's roles in storage and transport — whether from the contract facility back to the owner or to another contract facility for further operations. This includes defining activities for monitoring or validating shipping conditions as appropriate.

FDA は、協定書に各コンポーネント (処方成分と包装材料) のサプライチェーンの完全な説明が含まれることを期待していない。しかしながら、ただし、協定書では、製造プロセスの様々な時点での原材料 (materials) の物理的管理 (physical control) の責任を明確に定める必要がある。例えば、品質協定は、原材料 (materials) の保管および輸送 (storing and transporting) ま

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

たは、出荷 (shipping) のための適切な条件に対する責任をカバーする必要がある。保管と輸送における各当事者の役割を定義する必要があります。これは、受託施設から委託者に戻るか、さらなる作業 (operations) のために別の契約施設に戻るかに関係なく行う必要がある。これには、必要に応じて出荷条件を監視または検証するための活動の定義が含まれる。

#### d. Product-specific considerations 固有な製品への考慮事項

A comprehensive quality agreement may address specific considerations related to individual products. The owner and contract facility might opt to include this information in an appendix, or directly in the body of the quality agreement. In either case, if included, this section of the quality agreement should include the parties' expectations of each other regarding:

包括的な品質協定は、個々の製品に関連する特定の考慮事項に、対処が必要な場合がある。委託者と受託施設は、この情報を付属書の項に含めるか、品質協定書の本文に直接含めることを選択する必要が発生する場合がある。いずれの場合においても、これが含まれるのであれば、品質協定のこのセクションには、以下に述べた該当事項の、当事者間の相互の期待を含める必要がある。

- **Product/component specifications** 製品/コンポーネント (処方成分) の規格
- **Defined manufacturing operations, including batch numbering processes**  
定義された製造作業手順。これにはバッチ番号付けのプロセスを含む。
- **Responsibilities for expiration/retest dating, storage and shipment, and lot disposition**  
有効期限/リテスト (retest) の日付、保管と出荷、及びロットの廃棄に関する責任
- **Responsibilities for process validation, including design, qualification, and ongoing verification and monitoring**  
プロセス・バリデーションの責任。これには、設計、適格性評価、継続的確認、およびモニタリング (監視) が含まれる
- **Provisions to allow owner personnel access to the contract facility when appropriate**  
該当する場合にあっては、委託者側の職員が受託施設にアクセスできるようにするための規定の条項

The quality agreement also should indicate how owners will transfer knowledge, such as

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

product and process development information, to contract facilities to ensure a drug can be manufactured in compliance with CGMP, and conversely how contract facilities should share with owners product quality information gained throughout the product life cycle. This applies to knowledge about all drugs, including drugs subject to an approved application (e.g., new drug application) and nonprescription drug products marketed under an over-the-counter drug monograph.

また品質協定は、委託者が例えば、製品およびプロセス開発情報のようなナレッジ (knowledge : 訳注参照) を、受託施設にどのように移転するかを示すべきである。これは、などの知識を受託施設に伝達することで、CGMP に準拠して医薬品を製造できることを保証するためである。それとは逆に、それとは逆に受託施設は、当該製品のライフサイクルを通じて得られた、委託者の製品品質に関わる情報を委託者と共有 (share) するべきである。これは全ての医薬品についてのナレッジに対して適用されるものである。これには承認申請を受ける医薬品 (例: 新薬申請)、及び over-the-counter drug monograph の下で市販される非処方箋薬 (nonprescription drug products : 訳注 いわゆる OTC 薬) が含まれる。

訳注 : ここでの “knowledge” は、ICH Q10 に規定する概念である。その概念を要約するならば、「ある事項に関して、集積された、科学的及び論理的、そして実務的な経験が整理され、体系化された知識の総体」を意味している。

Owners that hold an approved drug application should be aware of application and approval requirements that could affect manufacturing activities. Both parties to a quality agreement should share relevant information to ensure compliance with CGMP and other applicable requirements of the FD&C Act.

承認済みの医薬品申請を保持している委託者は、製造活動に影響を与える可能性のある申請と承認の要件を認識しておく必要がある。品質協定の両当事者は、CGMP およびその他の FD&C 法の適用要件への準拠を確実なものとするために、関連情報を共有するべきである。

#### e. Laboratory controls ラボの管理

The owner and contract facility should both have access to adequate laboratory facilities for testing of their drugs. A quality agreement will help each party meet this need by defining roles and responsibilities for laboratory controls. We recommend the following elements:

委託者と受託施設は、共にその医薬品の試験のために適切な実験施設に対してアクセス

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

(access : 訳注 “利用可能とする” までの意味を持つか? ) を利用できる必要がある。品質協定は、ラボ管理 (laboratory controls) に関する役割と責任を定義 (defining roles and responsibilities for laboratory controls) することにより、各当事者がこの必要性を満たすのを助けるものである。我々は、以下の要素を推奨する。

- Procedures delineating controls over sampling and testing samples

サンプリング及びサンプルの試験に関する管理方法を明確にした手順書

- Protocols and procedures for communicating all laboratory test results conducted by contract facilities to the owner for evaluation and consideration in final product disposition decisions

最終製品の廃棄決定 (disposition decisions) における評価と考慮のため、受託施設によって実施されたすべての実験室試験結果を所有者に伝達するための手順と手順。

- Procedures to verify that both owner and contract facilities accurately transfer development, qualification, and validation methods when an owner uses a contract facility for laboratory testing

委託者がラボ試験に受託施設を使用する場合、委託者と受託施設の双方が開発 (development)、適格性評価 (qualification)、およびバリデーション (validation) の方法を正確に移転することを確認 (verify) するための手順

- Routine auditing procedures to ensure that a contract facility’s laboratory equipment is qualified, calibrated, and maintained in a controlled state in accordance with CGMP

受託施設のラボの実験装置が CGMP に従って適格であり、校正され、管理された状態に維持されていることを保証するための定期的な監査手順

- Designation of responsibility for investigating deviations, discrepancies, failures, out-of-specification results<sup>25</sup> and out-of-trend results in the laboratory, and for sharing reports of such investigations

ラボにおける逸脱 (deviations)、不一致 (discrepancies)、不具合 (failures)、規格外結果 (out-of-specification results)<sup>25</sup>、及び悪化傾向結果 (out-of-trend results) の調査 (investigating)、並びにその調査報告書の共有のための責任の所在。

**25** Refer to the guidance for industry Investigating Out-of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production.

## f. Documentation 文書化

The quality agreement should define expectations between the contract facility and the owner to review and approve documents. It also should describe how changes may be made to standard operating procedures, manufacturing records, specifications, laboratory records, validation documentation, investigation records, annual reports, and other documents related to products or services provided by the contract facility. The quality agreement should also define owners' and contract facilities' roles in making and maintaining original documents or true copies in accordance with CGMP. It should explain how those records will be made readily available for inspection.

品質協定では、受託施設と委託者の間で文書を確認 (review) して承認 (approve) することを期待することを明確にすべきである。また、受託施設が提供する製品またはサービスに関連する標準操作手順 (standard operating procedures)、製造記録 (manufacturing records)、規格 (specifications)、ラボでの記録 (laboratory records)、バリデーション文書 (validation documentation)、調査記録 (investigation records)、年次報告書 (annual reports)、及びその他の文書を、どのように変更するかの方法 (how changes may be made to) についても説明する必要がある。

品質協定では、CGMP に従って元々の文書 (original documents) または真のコピー (true copies) を作成および維持する際の、委託者および受託施設の役割も定義する必要がある。これらの記録が、以下にして査察のために容易に利用できるようにする方法を説明する必要がある。

The quality agreement also should indicate that electronic records will be stored in accordance with CGMP and will be immediately retrievable during the required record-keeping time frames established in applicable regulations.

また、品質協定には、電子記録 (electronic records) が CGMP に従って保存され、適用される規制で定められた記録保持期間中に、直ちに取り出せる (be immediately retrievable) ことも示されている必要がある。

## 2. Change Control Associated With Manufacturing Activities 製造活動に伴う変更管理

Either an owner or a contract facility may initiate changes to processes, equipment, test methods, specifications, and other contractual requirements. Both parties should discuss changes and address them in the quality agreement. There are some changes that owners should review



and approve before they are implemented and other changes contractors may implement without notifying the owner. How all changes are managed should be outlined in the agreement, including allocation of responsibilities for conducting validation activities as needed before implementing changes. Additionally, both parties should be aware of those changes that need to be submitted to FDA in a supplement or annual report. The owner and contract facility should carefully consider and agree on the types of changes to report to each other and to FDA and the need for approval from each party's quality unit and FDA, as applicable. The quality agreement should address expectations for reporting and approving changes to the following:

委託者または受託施設の何れかが、プロセス、機器、試験方法、規格、およびその他の契約要件の変更を開始できる。両当事者 (both parties) は変更について話し合い、品質協定でそれらに対処する必要がある。委託者 (owners) が実装前に確認して承認する必要がある変更や、その他の変更 (受託業者が委託者に通知せずに実装できる) がある。全ての変更をどのように管理するかを、契約で概説する必要がある。これには、変更を実施する前に、必要に応じてバリデーション活動を実施するための責任の割り当てを含め、すべての変更をどのように管理するかを含む。さらに両当事者 (both parties) は、追補 (supplement) または年次報告書 (annual report) で FDA に提出する必要がある変更について認識しておく必要がある (訳注: 各国で運営ルールが異なるので、運営には注意が必要である)。委託者と受託施設は、相互に報告する変更の種類と、FDA に報告する変更の種類、および該当する場合は各当事者の品質部門と FDA からの承認の必要性について慎重に検討し、合意する必要がある。品質協定では、次の変更の報告と承認に対する期待に対処する必要がある。

- Components and/or their suppliers 処方成分 および/または そのサプライヤー
- Establishment locations 事業所所在地
- Manufacturing processes 製造プロセス
- Products or product types that use the same production line, equipment train, or facility  
同じ生産ライン、機器列、または施設を使用する製品または製品タイプ
- Testing procedures 試験手順
- Major manufacturing equipment 主要な製造設備
- Shipping methods 輸送方法
- Lot numbering scheme ロット番号の付与方式
- Container closure systems 容器-栓システム
- Tamper evidence features 改ざん防止機能
- Product distribution 製品の配布

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

Various unexpected events, such as manufacturing deviations, complaints, product recalls, adverse event reports, master label changes, field alert reports, and biological product deviation reports, may necessitate changes to processes and procedures. Process improvement projects, process capability analyses, and trending reports may also necessitate changes to processes and procedures. The quality agreement should include the owner's and contract facility's expectations for reporting and communication in case of unexpected events and related changes.

製造面の逸脱 (manufacturing deviations)、苦情 (complaints)、製品回収 (product recalls)、有害事象報告 (adverse event reports)、マスター ラベルの変更 (master label changes)、フィールド アラート報告 (field alert reports)、生物学的製品の逸脱報告 (biological product deviation reports) など、様々な予期しない出来事によって、プロセスや手順の変更 (changes) が必要になる場合がある。プロセス改善プロジェクト (process improvement projects)、プロセス能力分析 (process capability analyses)、および傾向レポート (trending reports) も、プロセスと手順の変更を必要とする場合がある。品質協定 (quality agreement) には、予期せぬ出来事や関連する変更が発生した場合の報告とコミュニケーションに対する委託者と受託施設の期待を含める必要がある。

## V. ILLUSTRATIVE SCENARIOS 例示的なシナリオ

The following hypothetical scenarios illustrate common problems in contract manufacturing arrangements and depict ways in which both owners and contract facilities can affect product quality. These scenarios also demonstrate FDA's current thinking regarding potential ways to resolve problems. The examples provided are not intended to encompass all drug manufacturing problems related to arrangements between owners and contract facilities. Rather, they provide industry and other stakeholders with patterns FDA investigators frequently encounter and analyses of the facts within these patterns.

以下の架空のシナリオは、委託・受託製造契約における一般的な問題を示し、委託者と受託施設の両者が、製品の品質に影響を与える可能性がある方法を示している。これらのシナリオは、問題を解決するための潜在的な方法に関する FDA の現在の考え方も示している。提供されている例は、委託者と受託施設の間取り決めに関連するすべての医薬品製造の問題を網羅することを意図したものではない。むしろ、業界やその他の利害関係者に、FDA の調査員が頻繁に遭遇するパターンと、これらのパターン内の事実の分析を提供する。

### A. Owners and Contract Facilities Are Both Responsible for CGMP

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

## 委託者と受託施設の両者が、CGMP に対して責任を負う

### Case 1: Facilities and Equipment Maintenance and Upkeep at Contract Facility

#### 受託施設での、施設および設備の維持管理

An FDA inspection of a contract facility that manufactures an injectable drug product for an owner reveals significant objectionable conditions at the contract facility. Most of the objectionable conditions relate to deficient maintenance of facilities and equipment used to manufacture the injectable drug product. Equipment is broken. Pipes are tarnished, and seals are leaking. In addition, the facility design does not adequately prevent contamination. A quality agreement between the contract facility and the owner states that the owner is responsible for upgrades and maintenance of the facilities and equipment used to manufacture the owner's product. The owner has failed to provide upgrades and perform maintenance, and the contract facility continues to manufacture the product under non-CGMP conditions with risk of contamination.

委託者のために注射用医薬品を製造する受託施設の FDA 査察は、その受託施設で重大な“好ましくない状態 (objectionable conditions)”にあることを明らかにした。好ましくない状態のほとんどは、注射剤の製造に使用される設備および機器の不十分なメンテナンスに関連している。機器は損傷している。パイプは変色しており、シール (seals) は漏れている。さらに、施設の設計は、汚染を適切に防止するものとなっていない。受託施設と委託者の間の品質協定では、委託者は、委託者の製品を製造するために使用される施設と機器のアップグレードとメンテナンスに責任を有すると述べられている。委託者はアップグレードの提供とメンテナンスの実施に失敗し、受託施設は汚染のリスクを伴う非 CGMP 条件下で製品を製造し続けている。

### Case 2: Documenting Steps in the Manufacturing Process

#### 製造プロセスの手順を文書化する

A contract facility is manufacturing a prescription drug product for an owner. FDA has approved an application from the owner for this drug. On inspection, FDA observes that the contract facility's batch records do not accurately reflect the actual manufacturing process because the batch records do not document the addition of reclaimed powder. Despite the fact that the batch records are inaccurate and are therefore not compliant with CGMP, the contract facility claims that its batch records comply with expectations set out

in the quality agreement with the owner.

ある受託施設は、委託者ために要処方薬 (prescription drug product) を製造している。FDA は、この薬の委託者 (owner) からの申請を承認している。査察の際に FDA は、その受託施設のバッチ記録が、実際の製造プロセスを正確に反映していないことを確認した。というのは、そのバッチ記録書が再生粉末 (reclaimed powder) の追加を記録していなかったためである。バッチ記録書が不正確であり、したがって CGMP に準拠していないという事実にもかかわらず、当該受託施設は、そのバッチ記録書が委託者との品質協定で設定された期待に準拠していると主張している。

In the cases described above, the owners and contract facilities appear to be in violation of CGMP. A quality agreement cannot exempt owners or contract facilities from statutory or regulatory responsibilities to comply with applicable CGMP, regardless of whether the quality agreement specifically discusses those CGMP requirements. In case 1, the contract facility violates CGMP requirements by continuing to manufacture on outdated or poorly designed equipment, even though the quality agreement says that the owner is responsible for maintenance and upkeep of the equipment. In case 2, the contract facility violates CGMP by using a batch record that does not accurately reflect the manufacturing process, even though the batch record is consistent with what was set out in the quality agreement.

上記の事例では、委託者と受託施設は、CGMP に違反していることは明白である。品質協定は、それが、CGMP 要件を明確に論じているか否かに関わらず、適用される CGMP に適合させるという法定上または規制上の責任から、委託者及び受託施設を免除することを許していない。事例 1 では、受託施設は、委託者が機器の保守と維持の責任を負うと品質協定に記載されているにもかかわらず、時代遅れまたは設計が不十分な機器 (outdated or poorly designed equipment) で製造を続けることにより、CGMP 要件に違反している。事例 2 では、バッチ記録書が品質協定で設定されたものと一致していても、製造プロセスを正確に反映していないバッチ記録書を使用しているため、受託施設は CGMP に違反している。

At the same time, the owner remains responsible for ensuring its products are made in compliance with CGMP even when a quality agreement assigns a particular manufacturing activity to the contract facility. After finding problems at a contract facility, such as the ones described in the cases above, FDA might determine that it is appropriate to inspect the owner. The owner could also be in violation of CGMP related to its failure to oversee the contract facility's manufacturing activities.

同時に、委託者は、品質協定によって特定の製造活動が受託施設に割り当てられている場合でも、製品が CGMP を順守して製造していることを保証する責任を負っている。上記の事例で説明されているような問題を受託施設で発見した後、FDA は委託者を査察することが適切であると判断する場合がある。委託者は、委託施設の製造活動を監督していないことに関連しても、CGMP に違反している可能性もあるだろう。

## B. CGMPs Apply to all Contract Facilities, Including Analytical Testing Laboratories

CGMP は、分析試験ラボを含む、すべての受託施設に適用される。

### Case 3: Unreliable Data in Laboratory Records and Test Results

ラボの記録と試験結果の信頼できないデータ

In this scenario, an owner contracts with a facility for analytical testing services. The contract facility repeatedly reports passing results in its CGMP records when actual analyses indicated failures. The contract facility also fails to report accurate results to the owner, who is the finished drug product manufacturer. When FDA inspects the owner, it finds that despite having a written procedure requiring a site audit of contract facilities every 2 years, the owner has not audited the analytical testing facility.

このシナリオでは、委託者が、分析試験受託サービスの施設と契約している。この受託施設は、実際の分析で不合格 (failures) が示された場合、その CGMP 記録に結果が合格であるとの報告を繰り返し報告している。その受託施設 (訳注: 試験の受託ラボ) は、最終医薬品 (finished drug product) の製造業者である委託者 (owner) に、正確な結果を報告することが出来ていない。FDA が委託者を査察したところ、2年毎に委託施設のサイト監査 (site audit) を要求する手順書があるにもかかわらず、委託者がその分析試験受託施設を監査していないことがわかっている。

### Case 4: Contracted Analytical Testing Laboratory and Method Validation

受託分析試験ラボとメソッドバリデーション

An owner contracts with a facility to perform stability testing and other analyses of its newly approved drug. FDA approval and a quality agreement with the owner require the drug to be manufactured using these processes, which are described in the owner's new drug application (NDA). The contract facility uses an analytical method contained in the NDA but gets several out-of-specification results. Also, the facility's duplicate sample

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

analyses occasionally point to possible unacceptable variations in drug concentration. The facility investigates the varying results and concludes that the failures are related to the sample preparation techniques but does not clearly identify the problem. Despite this, the contract facility continues to use the noncompliant method to test the product. When FDA inspects the contract facility, it finds that the facility failed to fully investigate the problems and implement corrective actions. The contract facility claims that because it used the owner's analytical method as specified in the product application, it is not responsible for investigating and implementing corrections related to it.

委託者は、新たに承認された医薬品の安定性試験やその他の分析を実施するために委託施設と契約します。FDA はそれを承認し、委託者との品質協定 (quality agreement) では、委託者の新薬申請書 (new drug application : NDA) に記載されているこれらのプロセスを使用して医薬品を製造する必要がある。受託施設は、NDA に含まれる分析方法を使用するが、幾つかの規格外の結果 (out-of-specification) が得られた。また、当該施設の反復のサンプル分析 (facility's duplicate sample analyses) は、薬物濃度の許容できない変動 (unacceptable variations) の可能性を指摘する可能性がある。当該受託施設は様々な結果を調査し、その失敗 (failures) はサンプルの調製テクニックに関連していると結論付けたが、その (訳注 : 具体的な) 問題点を明確に特定していない (does not clearly identify the problem)。それにもかかわらず、受託施設は、製品の試験をするのに、法令に準拠していない方法 (noncompliant method) を使用し続けた。FDA が受託施設を査察すると、当該施設がその問題を十分に調査せず、そして是正措置を講じていないことが明らかになった。受託施設は、その製品への適用で規定されていた委託者の分析方法を使用したのであり、それに関連する調査および是正の実施について責任を負わないと主張している。

In both of the cases above, FDA might conclude that the contract facilities are responsible for violating CGMP applicable to the laboratory activities they perform. FDA could also conclude that the owners are responsible for CGMP violations. Analytical testing laboratories are responsible for operating in compliance with CGMP regardless of quality agreements they may have with owners. They must employ adequate controls to ensure that data and test results are reliable and maintained in accordance with CGMP requirements. It is the owner's responsibility to review this information from the contract facility to decide whether to approve or reject product for release and distribution. **26**

上記の事例の何れにおいても、FDA は、受託施設が実施するラボ室活動に適用される CGMP に違反する責任があると結論付ける可能性がある。FDA はまた、委託者が CGMP 違反に責任があると結論付ける可能性もある。分析ラボ (Analytical testing laboratories) は、委

託者との品質協定 (quality agreements) に関係なく、CGMP に準拠して運営することに責任を負っている。彼らは、データと試験結果が信頼できて、CGMP 要件に従って維持されることを保証するために、適切な管理を採用しなければならない。契約施設からのこの情報を確認して、製品の出荷 (release) と流通 (distribution) を承認するか、拒否するかを決定するのは、委託者の責任である<sup>26</sup>。

<sup>26</sup> See, for example, §§ 211.22(a), 211.68, 211.180, 211.188, and 211.194(a).

No matter who tests the products, the owners' quality units are ultimately responsible for ensuring that the products are manufactured in accordance with CGMP. A quality agreement does not change that. FDA could cite the owners in cases 3 and 4 further for failing to evaluate, qualify, audit, and monitor their contract facilities.

誰が製品の試験を行うにしても、製品が CGMP に従って製造されていることを確認する最終的責任 (ultimately responsible) は、委託者の品質部門 (owners' quality units) にある。品質協定がそれを変えるものではない。FDA は、それらの受託施設の評価、適格性、監査、監視を怠ったとして、ケース 3 および 4 の委託者をさらに追及することもあり得る。

## C. Owners and Contract Facilities Perform Change Control Activities

委託者と受託施設が変更管理活動を実施する

### Case 5: Approving or Rejecting Changes That Affect Product Quality and CGMP

Compliance 製品の品質と CGMP 準拠に影響を与える変更の承認または却下

A contract facility informed the owner about obvious powder segregation issues. The contract facility had attempted to correct the problem by making changes to the equipment, but then determined that the issues could not be fixed without process redesign and component changes. Under their quality agreement, the contract facility could not implement these changes without the owner's approval. The owner refused to approve the recommended changes, so the contract facility continued manufacturing the product using the flawed process and is therefore not compliant with CGMP.

受託施設は、明らかな粉体分離の問題について委託者に通知した。受託施設は、その機器に変更を加えることで当該問題を是正しようとしたが、プロセスの再設計とコンポーネントの変更を行うことをしないと、問題を是正できないと判断した。品質協定 (quality agreement) の下では、受託施設は委託者の承認を得ることなしに、これらの変更を実施することはできなかった。委託者は推奨された変更の承認を拒否したため、受託施設は欠陥のあるプロセス (flawed

必ず、原文に基づき、内容を理解されて下さい。訳文は、必ず誤訳、誤謬そしてタイプミスがあります。  
訳文は、原文を読まれる際の参考までに添付しております。

process) を使用して製品の製造を続け、それゆえに、CGMP に準拠していないものとなった。

Case 5 illustrates the responsibilities of both owners and contract facilities when change control issues are in question. Owners may be reluctant to approve changes recommended by contract facilities, even if changes are necessary to continue manufacturing the drug in compliance with CGMP.

ケース 5 は、変更管理の問題が発生した場合の、委託者と受託施設双方の責任を示している。その変更が、CGMP に準拠して医薬品を製造し続けるために必要な変更であったにも関わらず、委託者が、受託施設側が推奨した変更に乗り気でなかった可能性がある。

## VI. RECOMMENDATIONS 推奨事項

Owners and contract facilities can draw on quality management principles to carry out the complicated process of contract drug manufacturing by defining, establishing, and documenting their activities in drug manufacturing operations, including processing, packing, holding, labeling operations, testing, and quality control operations. Accordingly, FDA recommends that owners and contract facilities implement written quality agreements as tools to delineate manufacturing activities for ensuring compliance with CGMP.

委託者 (owners) と受託施設 (contract facilities) は、医薬品製造業務の活動を規定し (defining)、確立し (establishing)、そして文書化する (documenting) ことで、委託受託の医薬品製造 (contract drug manufacturing) を行うための品質マネジメントの原則を導き出すことが可能となる。これには、製造プロセス処理 (processing)、包装、保管、ラベル表示 (labeling operations)、試験そして品質管理 (quality control) の作業 (operations) が含まれる。したがって、FDA は、委託者と受託施設が、CGMP への準拠を確保するための製造活動を説明するためのツールとして、書面による品質協定を実施することを推奨している。

(EOF : 2023 • 03 • 18 了)