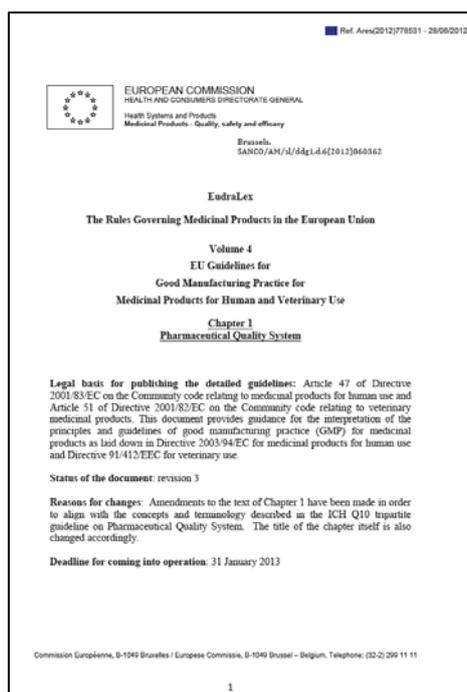




**EUROPEAN COMMISSION**  
**HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL**  
Health Systems and Products  
**Medicinal Products - Quality, safety and efficacy**

**EudraLex**  
**The Rules Governing Medicinal Products in the European Union**  
**Volume 4**  
**EU Guidelines for**  
**Good Manufacturing Practice for**  
**Medicinal Products for Human and Veterinary Use**  
**Chapter 1**  
**Pharmaceutical Quality System**  
(第1章 医薬品品質システム)



Status of the document: revision 3 (改定 第3版)

Deadline for coming into operation: 31 January 2013

(発効日：2013年1月31日)

# Chapter 1 Pharmaceutical Quality System

(表紙部分の記載)

**Legal basis for publishing the detailed guidelines:** Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

詳細なガイドライン (detailed guidelines) を公刊する法的基礎：

- ・ ヒト用医薬品に関する欧州委員会の法令のDirective 2001/83/ECの第 47 項
- ・ 動物用医薬品に関する欧州委員会の法令のDirective 2001/82/ECの第 51 項

この文書は、ヒト用医薬品に関するDirective 2003/94/EC、および動物用医薬品のDirective 91/412/EEC で制定されている医薬品のGMP (good manufacturing practice; 優良最小実践規範) の原則と指針の解釈に関するガイダンスを与えるものである。

**Status of the document:** revision 3 (文書の状況 : 改定 第3版)

**Reasons for changes:** Amendments to the text of Chapter 1 have been made in order to align with the concepts and terminology described in the ICH Q10 tripartite guideline on Pharmaceutical Quality System. The title of the chapter itself is also changed accordingly.

**変更理由 :** Chapter 1の文書の改定は、医薬品品質システムに関するICH Q10トリオのガイドランに述べる概念と用語に調和させるために行ったものである。そのため、この章のタイトルそれ自体もまた変更を行った。

**Deadline for coming into operation:** 31 January 2013 (発効日 : 2013年1月31日)

(表紙部分は、ここで終わり)

## 目 次

(英文の表記が無い項目は、訳者による内容の要約を記載したものである)

Principle (原則)	5
Pharmaceutical Quality System (医薬品品質システム)	6
1.1 (品質マネジメントの概念)	6
1.2 (ICH Q10 の位置づけ)	7
1.3 (医薬品品質システムを開発とその有効性の証明)	7
1.4 (医薬品品質システムが保証すべき事項)	8
(i) (製品実現)	8
(ii) (製品およびプロセスの知識)	8
(iii) (医薬品の設計および開発での GMP の考慮)	9
(iv) (作業の明確な規定と GMP の採用)	9
(v) (マネジメント上の責任の明確化)	9
(vi) (原材料の入手からサプライチェーンまでの必要な手配)	9
(vii) (外部委託を保証するプロセス)	10
(viii) (管理状態の確立と維持)	10
(ix) (製品とプロセスのモニタリングの結果への考慮事項)	11
(x) (中間製品の管理とバリデーション)	12
(xii) (継続的な改善の促進)	12
(xiii) (変更の予測的評価と実行前の承認の手順の存在)	12
(xiv) (変更後の製品品質へのインパクト評価の実施)	12
(xv) (逸脱や製品欠陥発生時の適切なレベルの根本分析の実施)	13
(xv) (Qualified Person による認証)	14
(xvi) (有効期間を通して品質が維持されるような取扱い)	14
(xvii) (自己点検と品質監査)	14
1.5 (上級経営陣の医薬品品質システムへの積極的参画)	14
1.6 (医薬品品質システムの定期的なマネジメントレビュー)	15
1.7 (医薬品品質システムの規定)	15
Good Manufacturing Practice for Medicinal Products	16
1.8 (GMP の基本的要求事項)	16
(i) (製造プロセスの必要事項)	16
(ii) (製造プロセスとその重要な変更のバリデーション要求)	17
(iii) (GMP に関わる施設の要件)	17
(iv) (指示と手順の明確化)	17
(v) (職員への訓練)	18
(vi) (製造中の作業の記録)	18

(vii) (逸脱に対する根本原因の調査) .....	18
(viii) (記録の取り出しやすい形での保管) .....	18
(ix) (GDP の考慮) .....	19
(x) (販売あるいは配送の経路からの回収) .....	19
(xi) (品質クレームに対する対応) .....	19
<b>Quality Control (品質管理) .....</b>	<b>19</b>
1.9 (品質管理の GMP 上の位置づけ) .....	19
(i) (適切な施設、訓練された職員および承認済手順) .....	20
(ii) (サンプリングを行う場合の要件) .....	20
(iii) (バリデートされた試験法) .....	20
(iv) (記録の要件と、逸脱の記録と調査) .....	20
(v) (最終製品の要件) .....	20
(vi) (規格に対する試験結果のレビューと関連製造記録のレビュー) .....	21
(vii) (QP 認証前の製品の出荷の禁止) .....	21
(viii) (参考品の保持) .....	21
<b>Product Quality Review (製品品質レビュー) .....</b>	<b>21</b>
1.10 (製品品質レビューの目的と実施頻度) .....	21
(i) (原材料レビュー) .....	23
(ii) (重要な工程内管理と最終製品の結果のレビュー) .....	23
(iii) (規格不適合の全てのバッチのレビュー) .....	23
(iv) (全ての逸脱および不適合の包括的レビュー) .....	23
(v) (変更管理のレビュー) .....	23
(vi) (販売承認書の変更事項のレビュー) .....	23
(vii) (安定性モニタリングのレビュー) .....	24
(viii) (返品・クレーム・回収のレビュー) .....	24
(ix) (以前に行った是正措置が適切であったかのレビュー) .....	24
(x) (新規あるいは変更した販売承認書のレビュー) .....	24
(xi) (関連する機器および用役の適格性確認の状態のレビュー) .....	24
(xii) (委託取り決めの取り決めが最新であるかのレビュー) .....	24
1.11 (是正措置予防措置の要否判断に対する評価と組織間の責任分担) .....	25
<b>Quality Risk Management (品質リスクマネジメント) .....</b>	<b>25</b>
1.12 (品質リスクマネジメントとは) .....	25
1.13 (品質リスクマネジメントの原則) .....	26
i) (最終的には患者の保護に結びつくリスク評価) .....	26
ii) (品質リスクマネジメントのレベルとリスクレベルの相応) .....	26

## Principle (原則)

The holder of a Manufacturing Authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation or Clinical Trial Authorisation, as appropriate and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by its distributors.

製造承認書の保有者は、

- ① 医薬品をその目的とする用途への適合を保証するように、
- ② 販売承認書（該当する場合は臨床試験承認書）の要求への適合が保証されるように、
- ③ 安全性、品質、あるいは効力が不適切なことによって患者に対してリスクを与えないことが保証されるように、

製造しなければならない。この品質の目標に到達させることは、上級経営陣（senior management：訳注参照）の責任であり、①企業内の様々な部門と全てのレベル（階層）のスタッフによる、②その企業へのサプライヤによる、そして③その流通・販売業者による、参画とコミットメント（誓約）を必要とする。

訳注：ICH Q10の「上級経営陣」の定義は次の通りである。；「企業又は製造サイトに対して、その企業又は製造サイトの資源を動員する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人（々）。（ISO 9000:2005に部分的に基づくICH Q10定義）」

To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented Pharmaceutical Quality System<sup>1</sup> incorporating Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the Pharmaceutical Quality System should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the holder of the Manufacturing Authorisation and for the Qualified Person(s).

この品質目標を確実に達成するために、医薬品品質システム<sup>1</sup>（Pharmaceutical Quality System；PQS：訳注参照）が存在しなければならない。このPQSは、GMPと品質リスクマネジメントを包含し、総合的に設計され、かつ正確に実行されなければならない。PQSは十分な文書化を行い、その有効性をモニターすること。PQSの全ての部分は、有能な職員、および適切かつ十分

な建物、機器および施設という、適正な資源的な裏付け（リソース）を持つこと。製造承認保持者およびQualified Person(s)は、これ以外の法的な責任も有している。

注1：Art 6 of Directives 2003/94/EC and 91/412/EEC require manufacturers to establish and implement an effective pharmaceutical quality assurance system. The term Pharmaceutical Quality System is used in this chapter in the interests of consistency with ICH Q10 terminology. For the purposes of this chapter these terms can be considered interchangeable.

Directives 2003/94/EC and 91/412/EECのArt 6は、効果的な医薬品品質保証システム（effective pharmaceutical quality assurance system）の確立と実行を、製造業者に要求している。この章では、医薬品品質システム（Pharmaceutical Quality System）の用語は、ICH Q10の用語と一致した意味で使用している。この章の目的のためには、これらの用語は相互に適用が可能なものである。

訳注：ICH Q10 の用語の定義の項は、次のような記載がある。： 医薬品品質システム(Pharmaceutical Quality System (PQS))：品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステム。（ISO 9000:2005に基づくICH Q10の定義）

The basic concepts of Quality Management, Good Manufacturing Practice and Quality Risk Management are inter-related. They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.

「品質マネジメント」、「GMP（最小製造実践規範）」および「品質リスクマネジメント」の基本的な概念は、相互に関連をもっている。それら（訳注：三つの文書）は、医薬品の製造と管理の相互関係と基本的な重要性を強調するために、ここに述べられている。

## Pharmaceutical Quality System（医薬品品質システム）

（訳者のコメント：以下の項番号の後に（括弧）内に書かれている日本語は、当該項の内容に基づいて訳者が作成したタイトルである）

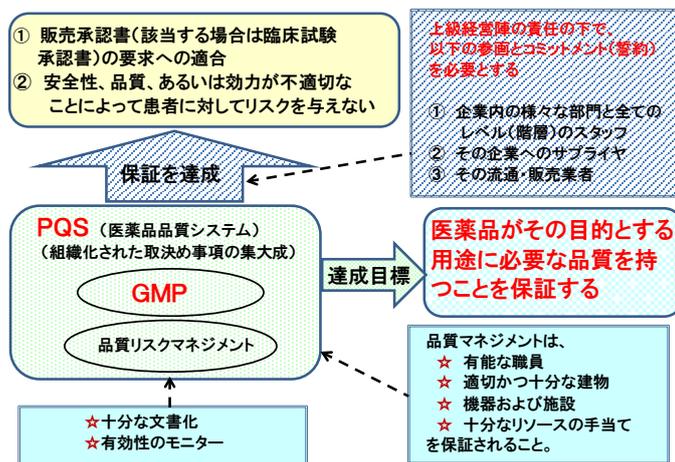
### 1.1（品質マネジメントの概念）

Quality Management is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Management therefore incorporates Good Manufacturing Practice.

品質マネジメントは、広い範囲にわたる概念であって、製品の品質に、個々に、あるいは集合

的に影響を与える全ての事項が対象となる。品質マネジメントシステムは、組織化された取り決め事項の集大成（the sum total of the organised arrangements）であって、医薬品がその目的とする用途に必要な品質を持つということを保証するのが目的である。それゆえ品質マネジメントは、GMPも包含するものである。

訳者注：「Principle；原則」および「1.1 項（品質マネジメントの概念）」の内容の要約は、下記の図で示すことができる。



## 1.2 (ICH Q10 の位置づけ)

GMP applies to the lifecycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, commercial manufacturing through to product discontinuation. However the Pharmaceutical Quality System can extend to the pharmaceutical development lifecycle stage as described in ICH Q10, which while optional, should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities. ICH Q10 is reproduced in Part III of the Guide and can be used to supplement the contents of this chapter.

GMPは、治験薬の製造にはじまり、技術移転、市販品の製造を経て、製品の終結（product discontinuation）に至るライフサイクルの段階に適用される。しかしながら、PQS（医薬品品質システム）は、ICH Q10に述べられているような医薬品開発のライフサイクル段階にも広げることが出来る。このICH Q10は、その採用が任意であるが、イノベーション（訳注参照）を促進し、医薬品の開発と製造活動の間のリンクを強化する。ICH Q10は、このガイドのPart IIIに再録されており、この章の内容を補足するために使用することが出来る。

訳注：「イノベーション」のICH Q10での用語定義は「新規な技術又は方法論の導入」である。

## 1.3 (医薬品品質システムを開発とその有効性の証明)

The size and complexity of the company’s activities should be taken into consideration

when developing a new Pharmaceutical Quality System or modifying an existing one. The design of the system should incorporate appropriate risk management principles including the use of appropriate tools. While some aspects of the system can be company-wide and others site-specific, the effectiveness of the system is normally demonstrated at the site level.

新たなPQSを開発する場合、あるいは既存の医薬品品質システムを改善する場合には、当該企業の規模と複雑さ（complexity）を考慮に入れること。そのシステムの設計は、適切なりスクマネジメントの原則（これには適切なツールの使用を含む）を包括すること。当該システムの幾つかの側面は、全社規模（company-wide）および他の製造所に特異的（site-specific）なものとする事も出来るが、そのシステムの有効性は、通常の場合には製造所レベルで証明が行われるものである。

#### 1.4 （医薬品品質システムが保証すべき事項）

**A Pharmaceutical Quality System appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:**

医薬品の製造に適切なPQS（製品品質システム）は、以下の事項を保証すること。：

##### (i) （製品実現）

**Product realisation is achieved by designing, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality attributes;**

製品実現（product realization: 訳注1参照）は、適切な品質特性を有する製品の恒常的な供給を可能とするシステムを、設計し（designing）、計画し（planning）、実行し（implementing）、そして継続的に改善（continuously improving：訳注2参照）することによって達成されること。

訳注1：「製品実現」はICH Q10に用語定義があり、「患者及び医療従事者のニーズ並びに規制当局（承認事項の遵守を含む。）及び内部顧客の要求事項を満たす適切な品質特性を有する製品の達成。（ICH Q10）」と記載されている。

訳注2：「継続的改善」はICH Q10に用語定義があり、「要求事項を満たす能力を高めるために繰り返される活動。（ISO 9000:2005）」とされている。各所にこの用語が見られるが、主要な記載は「4. 医薬品品質システムの継続的改善」の項にある。

##### (ii) （製品およびプロセスの知識）

**Product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;**

製品およびプロセスの知識は、ライフサイクルの全ての段階を通してマネージ（管理）すること。

訳注：ICH Q10 の用語定義に次の記載がある。：知識管理(Knowledge Management)：製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し、分析し、保管し、及び伝播するための体系的取り組み。(ICH Q10)

(iii) (医薬品の設計および開発での GMP の考慮)

Medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice;

医薬品は、GMPの要求を考慮した方法で設計し、開発をすること。

(iv) (作業の明確な規定と GMP の採用)

Production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;

製造作業および管理作業は、明確に規定し、かつGMPを採用する。

(v) (マネジメント上の責任の明確化)

Managerial responsibilities are clearly specified;

マネジメント上の責任 (managerial responsibilities) は、明確に規定すること。

(vi) (原材料の入手からサプライチェーンまでの必要な手配)

Arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is from the approved supply chain;

取り決めの範囲は、製造、適正な原料および包装材料の供給と使用、サプライヤの選定とモニタリング、およびそれぞれの供給が承認されたサプライチェーン（訳注）から行っていることの確認について行われるものであること。：

訳注：ICH Q10の「2.7項、(a)および(b)」にサプライチェーンについて、次の記述がある。

- (a) 外部委託の運用又は原材料供給者の決定に先立ち、相手方の業務を遂行する適性及び能力又は規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適性及び能力についても審査すること（例えば、監査、原材料の評価及び適格性確認）；
- (d) 入荷した成分及び原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実にするためにモニタリングを実施すること。

**(vii) (外部委託を保証するプロセス)**

Processes are in place to assure the management of outsourced activities.;

外部委託作業 (outsourced activities : 訳注参照) のマネジメントを保証するためのプロセスが適切に存在していること。

訳注 : ICH Q10には「2.7 外部委託作業及び購入原材料の管理」の項がある。この項の記載は以下の通りである。

医薬品品質システムは、本章で記述されている経営陣の責任も含め、あらゆる外部委託作業並びに購入原材料の質の監督及びレビューにまで及ぶものである。製薬企業は、外部委託作業及び購入原材料の質の監督を保証するためのプロセスが実施されていることを確実にする最終的な責任を負う。これらのプロセスは品質リスクマネジメントを取り入れ、以下のことを含まなければならない :

- (a) 外部委託の運用又は原材料供給者の決定に先立ち、相手方の業務を遂行する適性及び能力又は規定されたサプライチェーンを用いて原材料を供給する適性及び能力についても審査すること (例えば、監査、原材料の評価及び適格性確認) ;
- (b) 関与する当事者の品質関連活動に対する責任及び情報伝達プロセスを規定すること。外部委託作業については、このことは委託者と受託者間の契約書に含まれること ;
- (c) 受託者の業務遂行能力又は供給者からの原材料の品質をモニタリングし、及びレビューすること、また、あらゆる必要とされる改善を特定し、及び実施すること ;
- (d) 入荷した成分及び原材料について、それらが合意されたサプライチェーンを用い、承認された供給源からのものであることを確実にするためにモニタリングを実施すること。

EU GMPでは、Chapter 7に、Outsourced Activitiesの項が設けられている。

**(viii) (管理状態の確立と維持)**

A state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality.

製造プロセスの稼働性能 (訳注1 参照) および製品品質の効果的なモニタリング (訳注2 参照) および管理システムを開発し、それを使用することにより、管理状態にあることを確立し、かつ維持すること。

訳注1 : ICH Q10には、「3. 製造プロセスの稼働性能及び製品品質の継続的改善」が設けられている。また、各所に製造プロセスの稼働性能 (process performance) という用語が使用されている。

本項に直接かかわる記載は、「1.5.2 管理できた状態の確立及び維持」に次の記載がある。 : 製造プロセスの稼働性能及び製品品質に対する実効的なモニタリング及び管理システムを開発し、及び運用し、それにより継続する適切性及び製造プロセスの能力の保証を提供すること。品質リスクマネジメントはモニタリングシステム及び管理システムを特定することに役立ち得る。

訳注2：「製品品質の効果的なモニタリング」の一つとして、Quality Metricsがあげられる。

Russell Wesdyk 氏(CDER/OSP)の“Quality Metrics --- Why are we going... Where are we going...” (\*)には次のように述べられている。(下記の訳文ではqualityを「品質」とした。ただし、JISではqualityに「質」の訳語を用いる。これはシステムやサービスの場合にもqualityを使用するからである)

\*:<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM374192.pdf>

**What are Quality Metrics?** (Quality Metrics?とは何か)

• **An objective measure of the quality of a product or process**

(製品あるいはプロセスの品質に関する客観性のある指標)

-Quality is the fitness for intended use of the product, relevant to patients

(品質とは、患者に関する、当該製品の目的とする用途への適切性である)

-Product (and/or process) segmentation

(製品 (及び/又は) の区分け)

• **An objective measure of the quality of a site**

(医薬品製造所の品質の客観的指標)

-Quality is measure of site's ability to manufacture products fit for intended use

(目的とした用途に関して適した製品を製造する、当該製造所の能力の指標)

-Site segmentation (can include a build of product/process scores)

(製造所の区分け (製品/プロセスの構成を含めることが出来る) )

• **An objective measure of the effectiveness of systems associated with the manufacture of pharmaceutical products, including the pharmaceutical quality system**

(医薬品品質システムを含む、医薬品製造に関連するシステムの有効性の客観的指標)

-On site evaluation of quality systems

(品質システムに関する現地評価手段)

なお、Quality Metricsの更に詳細な情報に関しては、PDAの下記の文書を参考となる。

“Pharmaceutical Quality Metrics Updated September 2014, PARENTERAL DRUG ASSOCIATION POINTS TO CONSIDER,” *PDA J Pharm Sci and Tech* 2014, 68 535-545

ここには、Quality Metrics を遅行指標 (lagging indicators) としてではなく、先行指標 (leading indicators) として利用すべきとの議論が展開されており、興味深い資料となっている。

(ix) (製品とプロセスのモニタリングの結果への考慮事項)

The results of product and processes monitoring are taken into account in batch release, in the investigation of deviations, and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future.

製品とプロセスのモニタリングの結果は、バッチの出荷、逸脱の調査、および将来に生じるか

も知れない逸脱を避けるための予防措置 (preventive action) を採るという観点を考慮すること。

(x) (中間製品の管理とバリデーション)

All necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;

中間製品の必要な全ての管理、および他の工程内管理とバリデーションを行うこと；

(xii) (継続的な改善の促進)

Continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge.

プロセスおよび製品の知識の現在のレベルに適切な品質の改善の実行を通じて、継続的改善(訳注参照)を促進すること。

訳注(前出)：「継続的改善」はICH Q10に用語定義があり、「要求事項を満たす能力を高めるために繰り返し行われる活動。(ISO 9000:2005)」とされている。各所にこの用語が見られるが、主要な記載は「4. 医薬品品質システムの継続的改善」の項にある。

(xiii) (変更の予測的評価と実行前の承認の手順の存在)

Arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required;

以下の事項の全てに関して、取り決め (arrangements) が適切に存在すること。

- ・計画された変更の予測的評価と承認
- ・上記の評価と承認は実施前におこなうこと
- ・必要な場合には、行政通知 (regulatory notification) と承認 (approval) が考慮されること

(xiv) (変更後の製品品質へのインパクト評価の実施)

After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm the quality objectives were achieved and that there was no unintended deleterious impact on product quality;

ある変更を行った後に、その品質の目標が達成されたことの確認と、および製品品質についての意図しない有害なインパクトが存在していないことを確認するための評価が考慮されていること。；

(xv) (逸脱や製品欠陥発生時の適切なレベルの根本分析の実施)

An appropriate level of root cause analysis should be applied during the investigation of deviations, suspected product defects and other problems.

逸脱、疑われる製品欠陥、および他の問題の調査中に、適切なレベルの根本原因分析（訳注参照）を適用すること。

訳注：ICH Q10 では、根本原因の記載があるのは、次の1か所（下線部）である。

3.2.2 是正措置及び予防措置(CAPA)システム

製薬企業は、苦情、製品不合格、非適合、回収、逸脱、監査、当局の査察及び指摘事項についての調査並びに製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングからの傾向に起因する、是正措置及び予防措置を実施するためのシステムを有さなければならない。また、根本的原因を決定する目的で、調査プロセスに対する構造化された取り組みが用いられなければならない。 ICH Q9 に述べられているように、調査の労力、正式さ及び文書記録のレベルは、リスクレベルと相応ししなければならない。CAPA の方法論は、製品及び製造プロセスの改善並びに製品及び製造工程のより深い理解に結びつかなければならない。

This can be determined using Quality Risk Management principles. In cases where the true root cause(s) of the issue cannot be determined, consideration should be given to identifying the most likely root cause(s) and to addressing those. Where human error is suspected or identified as the cause, this should be justified having taken care to ensure that process, procedural or system-based errors or problems have not been overlooked, if present.

これは品質リスクマネジメントの原則を用いて決定することが出来る。その問題の真の根本原因が決定出来ない場合には、最もそれらしい根本原因（単数あるいは複数）を特定し、それを取りあげる（addressing）ことについて配慮すること。ヒューマンエラー（ヒトによる過誤）が疑われたり、あるいはそれが原因と特定されたりしたならば、プロセス、手順（procedural）、あるいはシステムに基づく過誤あるいは問題が、もしそれが存在したとしても、それを見落とさないという注意（care）をとることを正当化する理由を述べる（be justified）こと。

Appropriate corrective actions and/or preventative actions (CAPAs) should be identified and taken in response to investigations. The effectiveness of such actions should be monitored and assessed, in line with Quality Risk Management principles.

適切な是正措置／予防措置（corrective actions and/or preventative actions ; CAPAs）を、その調査結果に従って、特定し、実施すること。そのような措置の有効性は、品質リスクマネジメントの原則に沿って、モニターし、かつ評価を行うこと。

(xv) (Qualified Person による認証)

Medicinal products are not sold or supplied before a Qualified Person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;

医薬品は、Qualified Personが認証を行う以前には、販売も供給も行わないこと。Qualified Personは、各製造バッチが販売承認書の要求事項に従って、そして医薬品の製造、管理および出荷に関わる他の法令にしたがって製造・管理されていることの認証を行うこと。;

(xvi) (有効期間を通して品質が維持されるような取扱い)

Satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life;

品質がその有効期間 (shelf life) を通じて保持されるように、医薬品を保管し、配送し、そして、それに引き続き取り扱うということ、出来る限り保証するための、十分な取り決めが存在していること。

(xvii) (自己点検と品質監査)

There is a process for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Pharmaceutical Quality System.

自己点検および/または品質監査のための手順 (process) があること。これらのプロセスは医薬品品質システムの有効性と適応性を査定 (appraise) すること。

## 1.5 (上級経営陣の医薬品品質システムへの積極的参画)

Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place, adequately resourced and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organisation. Senior management's leadership and active participation in the Pharmaceutical Quality System is essential. This leadership should ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organisation to the Pharmaceutical Quality System.

上級経営陣は、以下の事項を保証することに最終的な責任を有する。(訳注参照)

- 有効な医薬品品質システムは、適切かつ十分なリソース (資源の裏付け) があること
- 役割 (roles)、責任 (responsibilities) および権限 (authorities) が規定され、組織全体を通して伝達され、実施されていること

医薬品品質システム (PQS) における上級経営陣のリーダーシップと積極的な参画 (participation) は、必須の要素である。このリーダーシップは、PQSに対する組織内の全てのレベル (階層) と製造所 (sites) のスタッフの支持とコミットメント (誓約) を確実にすること。

訳注：ICH Q10での上級経営陣の記載は次の通りである。

#### 2.1 経営陣のコミットメント

- (a) 上級経営陣は、品質目標を達成するために、医薬品品質システムが有効に機能していること、また、役割、責任及び権限が規定されており、会社全体にわたり伝達され実施されていることを確実にする最終責任を有する。

資源管理に関しては、次の記載がある。

#### 2.4 資源管理

- (a) 経営陣は、医薬品品質システムを実施し、維持し、及びその有効性を継続的に改善するために、十分でかつ適切な資源 (人的、財政的、物的、装置及び設備上のもの) を決定し提供しなければならない。
- (b) 経営陣は資源が特定の製品、プロセス又は製造サイトに対し、適切に適用されることを確実にしなければならない。

### 1.6 (医薬品品質システムの定期的なマネジメントレビュー)

There should be periodic management review, with the involvement of senior management, of the operation of the Pharmaceutical Quality System to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself.

製品、プロセスおよびシステムそれ自体の継続的改善に関する機会を特定するために、PQSの運営に関して、定期的なマネジメントレビューがあること (訳注参照)。この定期的なマネジメントレビューは、上級経営陣の関与があること。

訳注：ICH Q10のマネジメントレビューの記載は次の通りである。

#### 2.6 マネジメントレビュー

- (a) 上級経営陣は、医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするためマネジメントレビューを通じ、医薬品品質システムの統括管理に対して責任を有しなければならない。
- (b) 経営陣は、第3章及び第4章に記述されているとおり、製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムの定期的なレビュー結果を評価しなければならない

### 1.7 (医薬品品質システムの規定)

The Pharmaceutical Quality System should be defined and documented. A Quality Manual or equivalent documentation should be established and should contain a description of the quality management system including management responsibilities.

PQSは、明確に規定し、これを文書化すること。品質マニュアル（Quality Manual）（訳注1参照）あるいはそれに相当する文書類（documentation）を確立し、それには品質マネジメントシステム（経営陣の責任を含む）（訳注2）を含めること。

訳注1：ICH Q10では、品質マニュアルに次の記載がある。

#### 1.8 品質マニュアル

品質マニュアル又は同等の文書化された取り組みが確立され、その中には医薬品品質システムの記述を含まなければならない。それらの記述には以下のことを含まなければならない：

- (a) 品質方針（第2章参照）；
- (b) 医薬品品質システムの適用範囲；
- (c) 医薬品品質システムのプロセス並びにそれらの順序、関連性及び相互依存性の特定。プロセスマップ及びフローチャートは、医薬品品質システムのプロセスの視覚的な説明を容易にする有効なツールとなり得る；
- (d) 医薬品品質システムの中での経営陣の責任。（第2章参照）

（用語の定義の項）

品質マニュアル(Quality Manual)：

組織の品質マネジメントシステムを規定する文書。（ISO 9000:2005）

訳注2：ICH Q10には「品質マネジメントシステム」の用語が散見されるが、その説明はされていない。

## Good Manufacturing Practice for Medicinal Products

### 1.8 (GMPの基本的要求事項)

Good Manufacturing Practice is that part of Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation or product specification. Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:

GMP (Good Manufacturing Practice；優良最小実践規範)は、品質マネジメントの一部である。品質マネジメントは、その目的とする用途に適切な品質基準と、販売承認書 (Marketing Authorisation)、臨床治験承認 (Clinical Trial Authorisation；CTA) あるいは製品規格によって要求されているような品質基準を、恒常的にかつ制御できることを保証するものである。GMPは、製造と品質管理の両方に関わるものである。GMPの基本的要求事項は以下の通りである。：

#### (i) (製造プロセスの必要事項)

All manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of

experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications;

全ての製造プロセスは、明確に定義されており、その経験的観点から系統的にレビューされており、要求される品質をもつ製品を恒常的に製造できて、その規格に恒常的に適合することが立証されていること。；

(ii) (製造プロセスとその重要な変更のバリデーション要求)

Critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated;

製造プロセスの重要なステップとそのプロセスの重大な変更は、バリデートがされること。：

(iii) (GMPに関わる施設の要件)

All necessary facilities for GMP are provided including:

GMPの全ての必要な施設は、次の事項を含んでいること。：

- Appropriately qualified and trained personnel;  
適切な資格を有し、かつ訓練された職員；
- Adequate premises and space;  
適正な建物と空間；
- Suitable equipment and services;  
適切な機器と用役；
- Correct materials, containers and labels;  
誤りのない原料、容器およびラベル
- Approved procedures and instructions, in accordance with the Pharmaceutical Quality System;  
PQSに従った、承認済の手順と指示。
- Suitable storage and transport;  
適切な保管と移送；

(iv) (指示と手順の明確化)

Instructions and procedures are written in an instructional form in clear and

unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;

指示と手順は、明確でかつ曖昧さのない言葉で記載すること。これはもしあるならば、特に施設（facilities）について適用されること；

(v) (職員への訓練)

Procedures are carried out correctly and operators are trained to do so;

手順（Procedures）は正しく行われ、職員はそのようにすることについての訓練を受けること；

(vi) (製造中の作業の記録)

Records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected.

記録は、ヒトの手により、および／または、記録用の計器により、製造中にとること。これは、規定された手順（procedures）と指示（instructions）が要求している全てのステップが実際に行われ、かつ製品の量（quantity）および質（quality）が期待されたようであったことを証明するためのものであること。

(vii) (逸脱に対する根本原因の調査)

Any significant deviations are fully recorded, investigated with the objective of determining the root cause and appropriate corrective and preventive action implemented;

重大な逸脱は十分に記録し、根本原因（root cause）を決定する目標をもって調査を行い、適切な是正措置および予防措置を行う。（訳注参照）

訳注：「1.4医薬品品質システムが保証すべき事項」の（XV）項ならびに訳注参照

(viii) (記録の取り出しやすい形での保管)

Records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced are retained in a comprehensible and accessible form;

製造（配送を含む）の記録は、トレースすべきバッチの完全な履歴の把握を可能とするものであること。そして、その記録は判り易くかつ利用しやすい形で保持すること。

(ix) (GDP の考慮)

The distribution of the products minimises any risk to their quality and takes account of Good Distribution Practice;

製品の配送はその品質に対するリスクを最小とし、GDP (Good Distribution Practice) を考慮すること。

(x) (販売あるいは配送の経路からの回収)

A system is available to recall any batch of product, from sale or supply;

システムは、販売あるいは配送（の経路）から、当該製品のバッチを回収することを可能にするものであること。

(xi) (品質クレームに対する対応)

Complaints about products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent reoccurrence.

製品についてのクレームはこれを調べ、品質欠陥 (quality defects) の原因を調査し、欠陥のある製品について適切な措置と再発防止の措置を行うこと。

## Quality Control (品質管理)

### 1.9 (品質管理の GMP 上の位置づけ)

Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory. The basic requirements of Quality Control are that:

品質管理は、GMPの一部であって、品質管理のGMPの部分は、以下のことに関わりを持つ。

- 1) サンプリング、規格および試験
- 2) 必要な試験および関連する試験を実際に行うこと、
- 3) その品質が、適正である (to be satisfactory) と判定されるまで、次のことを保証する組織、文書化および出荷手順をもつこと
  - ① それら原材料を使用のために出庫させないこと
  - ② 販売もしくは供給 (supply) のために、製品を出荷させないこと

品質管理の基本的な要求事項は、次の通りである。：

(i) (適切な施設、訓練された職員および承認済手順)

Adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for sampling and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;

原料 (starting materials)、包装材料 (packaging materials)、中間製品 (intermediate)、バルク製品 (bulk) および最終製品 (finished products)、そして該当する場合はGMPの目的に關しての環境条件のモニタリングに關して、適切な設備、訓練された職員、および承認された手順 (approved procedures) が利用可能であること。：

(ii) (サンプリングを行う場合の要件)

Samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products are taken by approved personnel and methods;

原料、包装材料、中間製品、バルク製品および最終製品のサンプリングは、(資格要件を満たしている) 承認された職員が、承認された方法により行うこと。；

(iii) (バリデートされた試験法)

Test methods are validated;

試験方法はバリデートされていること。：

(iv) (記録の要件と、逸脱の記録と調査)

Records are made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and testing procedures were actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated;

記録はヒトの手 (manually) により、および/または、記録用機器により行うこと。その記録は、必要なサンプリング、検査および試験手順の全てが、実際に行ったことを証明するものであること。如何なる逸脱 (any deviations) も十分に記録し、調査をすること。；

(v) (最終製品の要件)

The finished products contain active ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the Marketing Authorisation or clinical trial authorisation, are of the purity required, and are enclosed within their proper containers and correctly

labelled;

最終製品は、販売承認書（Marketing Authorisation）および臨床試験申請（clinical trial authorisation; CTA）の定性的および定量的な組成に適合する原薬を含み、必要な純度を持ち、かつ適正な（proper）容器と正しい表示をもって梱包（enclose）されていること。

(vi) （規格に対する試験結果のレビューと関連製造記録のレビュー）

Records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished products is formally assessed against specification. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

検査の結果は記録を作成すること。かつ、原材料、中間製品、バルク製品および最終製品の結果は、規格に対して正式に評価すること。製品の評価は、関連する製造関係文書のレビューと評価、および規定されて手順（procedures）からの逸脱のアセスメントを包括していること。

(vii) （QP 認証前の製品の出荷の禁止）

No batch of product is released for sale or supply prior to certification by a Qualified Person that it is in accordance with the requirements of the relevant authorisations in accordance with annex 16;

製品のバッチは、Qualified Personが annex 16 にしたがって関連する承認書（authorisations）の要求に一致しているかの認証をする前に、販売（sale）または供給（supply）のための出荷をしないこと。

(viii) （参考品の保持）

Sufficient reference samples of starting materials and products are retained in accordance with Annex 19 to permit future examination of the product if necessary and that the sample is retained in the final pack.

Annex 19に従って、原材料および製品の十分な参考品（reference samples）の量を保存すること。この参考品は、もし必要な場合には製品の更なる試験（future examination）を可能にするためであり、その（訳注：製品の）サンプルは最終包装の形で保持されていること。

## Product Quality Review （製品品質レビュー）

### 1.10 （製品品質レビューの目的と実施頻度）

Regular periodic or rolling quality reviews of all authorised medicinal products, including

export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

品質レビュー（quality reviews：訳注参照）は、承認を受けた全ての医薬品（これには輸出のみの製品を含む）について、正式に定められた定期的あるいはローテーションの形式で行うものであり、かつ以下の事項を確認する目的で行うこと。

- ・既存プロセスの恒常性（consistency of the existing process）
- ・原材料（starting materials）および最終製品の両方に対する現行規格の適切性
- ・製品およびプロセスの改善に関する特定

そのようなレビューは、通常、年次で実施し、文書化すること。実施にあたっては、以前のレビューを考慮し、少なくとも以下の事項を含むこと。：

訳注：ICH Q10には、レビューに関わる項目としては「3.2.4 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー」がある。その中で「品質のレビュー」の部分は比較的記述が少ないが、実施にあたっては、ICH Q10に記載される「マネジメントレビュー」の視点が重要である。

### 3.2.4 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のマネジメントレビュー

マネジメントレビューは、製造プロセスの稼働性能及び製品品質がライフサイクルにわたり管理されていることを保証しなければならない。企業の規模及び複雑さに応じて、マネジメントレビューは、種々の役職の経営陣による一連のレビューであることが可能で、適切な品質問題をレビューのために上級経営陣へ上げる、適時で有効な情報伝達及び上申プロセスを含まなければならない。

(a) マネジメントレビューシステムは以下のことを含まなければならない：

- (1) 当局の査察及び指摘事項、監査並びに他の評価の結果並びに規制当局に対して行われたコミットメント；
- (2) 以下のことを含む定期的な品質レビュー：
  - (i) 製品品質に関する苦情及び回収のような顧客満足度の計測；
  - (ii) 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングの結論；
  - (iii) 是正措置及び予防措置から生じる変更を含む、製造プロセス及び製品の変更の有効性。
- (3) 前回のマネジメントレビューからのあらゆるフォローアップ措置。

(b) マネジメントレビューシステムは、以下のような適切な措置を特定しなければならない：

- (1) 製造プロセス及び製品への改善；
- (2) 資源の提供、訓練及び／又は再配置；
- (3) 知識の獲得及び伝播。

（表の記載は省略）

## (i) (原材料レビュー)

A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances.

製品に使用される原料（包装材料を含む）のレビュー。特に、新たな入手先からの原材料と、その中でとりわけ原薬のサプライチェーンのトレーサビリティ（遡及性）のレビュー

## (ii) (重要な工程内管理と最終製品の結果のレビュー)

A review of critical in-process controls and finished product results.

重要な工程内管理と最終製品の結果のレビュー

## (iii) (規格不適合の全てのバッチのレビュー)

A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation.

確立された規格に不適合となった全てのバッチと、その調査結果のレビュー

## (iv) (全ての逸脱および不適合の包括的レビュー)

A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventive actions taken.

全ての重大な逸脱（deviations）あるいは不適合（non-conformances）、それに関連する調査、およびその結果として取られた是正措置および予防措置の有効性のレビュー

## (v) (変更管理のレビュー)

A review of all changes carried out to the processes or analytical methods.

プロセスおよび分析法で行われた全ての変更のレビュー

## (vi) (販売承認書の変更事項のレビュー)

A review of Marketing Authorisation variations submitted, granted or refused, including those for third country (export only) dossiers.

提出した、承諾された（granted）あるいは却下された（refused）販売承認書のレビュー。これには、第三国（輸出のみ）への添付書類（dossiers）も含む。

(vii) (安定性モニタリングのレビュー)

A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends.

安定性モニタリングプログラムの結果と、悪化傾向 (adverse trends) の有無のレビュー

(viii) (返品・クレーム・回収のレビュー)

A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time.

品質に関わる全ての返品・クレーム・回収と、その時点で行った調査のレビュー

(ix) (以前に行った是正措置が適切であったかのレビュー)

A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions.

製品プロセスまたは機器について以前に行った是正措置が適切であったかのレビュー

(x) (新規あるいは変更した販売承認書のレビュー)

For new marketing authorisations and variations to marketing authorisations, a review of post-marketing commitments.

新たな販売承認書および販売承認書の変更 (variations) に対して、製造販売後の検討事項 (訳注参照) のレビュー

訳注：PMDAが発出している資料では、“post-marketing commitments”を「製造販売後の検討事項」としているため、訳文ではこの用語を使用した。ただし、単語の持つ意味から考えると、もう少し意味を強めて「製造販売後の企業が行うべき誓約事項」とすべきと思われる。内容的には、販売承認を得るにあたって、様々な理由から販売承認申請者が当局に対して、販売承認後の時点で行うことを約束した事項である。

(xi) (関連する機器および用役の適格性確認の状態のレビュー)

The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc.

関連する機器および用役の適格性確認の状態。例えば空調、水、圧縮空気など

(xii) (委託取り決めの取り決めが最新であるかのレビュー)

A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are

up to date.

Chapter 7に規定されているような委託の取り決めが最新であることを保証するためのレビュー

#### 1.11 (是正措置予防措置の要否判断に対する評価と組織間の責任分担)

The manufacturer and, where different, marketing authorisation holder should evaluate the results of the review and an assessment made as to whether corrective and preventive action or any revalidation should be undertaken, under the Pharmaceutical Quality System.

There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self-inspection.

Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

製造業者、および（製造業者ではない場合には）販売承認保持者は、「レビューの結果」と、PQSの下で、是正措置および予防措置あるいは再バリデーションが行われたかどうかに関して行われた「アセスメント」を評価（evaluate）すること。

それらの措置に関する継続的なマネジメントとレビューが存在すること。そして、それらの手順の有効性は、自己点検（self-inspection）中に確認すること。

品質レビューは、科学的に正当性を示すことが出来る場合には、例えば、固形製剤、液剤、無菌製剤というように、製品のタイプ毎にグループ化してもよい。

Where the marketing authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the product quality review.

販売承認保持者が製造業者でない場合には、各組織（企業）の間に、適切な技術協定書（technical agreement）が存在すること。この技術協定書は、製品品質レビューをつくりあげる際の、各組織間のそれぞれの責任分担を明確に規定すること。

### Quality Risk Management (品質リスクマネジメント)

#### 1.12 (品質リスクマネジメントとは)

Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.

品質リスクマネジメントは、医薬品の品質に対するリスクをアセスメント（assessment）し、制

御 (control) し、コミュニケーションし、そしてレビュー (review) する系統だったプロセスである。品質リスクマネジメントは、①将来に向かってと、②過去の事象を遡及的にとの、両方に適用することが出来る。

### 1.13 (品質リスクマネジメントの原則)

The principles of quality risk management are that:

品質リスクマネジメントの原則は、次のようなものである。：

#### i) (最終的には患者の保護に結びつくリスク評価)

The evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient

品質に対するリスクの評価 (evaluation) は、科学的知識、当該プロセスでの経験、そして最終的には患者の保護に関連付けに基づくべきである。

#### ii) (品質リスクマネジメントのレベルとリスクレベルの相応)

The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process is commensurate with the level of risk

品質リスクマネジメントの調査の労力、正式さ及び文書記録のレベルは、リスクレベルと相応すること。

Examples of the processes and applications of quality risk management can be found inter alia in ICH Q9 which is reproduced in Part III of the Guide.

品質リスクマネジメントのプロセスとその適用の事例は、特に、このガイドのPart IIIに再録されているICH Q9で見ることが出来る。

(2012年10月12日邦訳；2015年1月5日再確認；2015年1月17日訳注を追加)