

プロセスバリデーションの要件は、820.100 項で以下のように概説されている。

「その機器が元の設計または当該の設計で承認された変更に適合するように、製造仕様および処理手順書を確立、導入、管理する。」

バリデーションは、工程手順の確立および導入のみならず、確実に仕様と合致させるために必要な工程管理内容の判断に不可欠な要素である。

820.100 項 (a) (1) の内容は以下の通りである。

[P.24]

「機器、部品、包装の設計基準が承認された仕様に必ず正しく反映されるよう、管理手法を確立すること。」

バリデーションは、機器や製造工程の仕様が、承認された設計特徴に合致する機器の生産に適切であることを保証する基本的な管理法である。

VII. 予備的考察

製造業者は、プロセスバリデーション調査を計画および実施する際に、製品の品質に影響するすべての要素を検討する。その要素としては、例えば、部品の仕様、空気および水処理システム、環境管理、装置の機能、工程管理作業などがあり、製品および製造技術によって大きく異なる場合がある。プロセスバリデーションの手法には、あらゆる場合に適する万能なものはないが、多くの状況では以下の品質活動に取り組むべきである。

研究開発 (R&D) の段階では、物理的、化学的、電気的、性能などの特性から、望ましい機器を慎重に定義する (注3)。製品名や規制に基づいた仕様に製品特性が反映されることが重要である。

開発中に行われた変更の記録によって、後に将来の問題に対する解決法を特定するために用いられるトレーサビリティがもたらされる。

製品の最終用途を、製品 (および部品) の特性や仕様の開発における決定要素とする。安全性および有効性に影響を及ぼす製品の関連する側面をすべて考慮する。その側面は性能、信頼性、安定性などである。許容可能なばらつきを生じさせる特性ごとに、容認される範囲または限界を設定する (注4)。その範囲は、容易に測定できる表現で示すこと。

[P.25]

許容される仕様の妥当性を、初期の開発生産段階で、信頼できる科学的根拠に基づいた製品の検査および試験によって証明する。

注3 例えば、圧縮錠の場合、物理的特性はサイズ、重量、硬度、およびキャッピング (訳注：錠剤成分相互の接着が十分でないため、錠剤の上部表面が帽子のように欠落すること) や割裂などの欠陥がないこと、など。化学的特性は、量的剤形／強度などで、性能特性は、バイオアベイラビリティなど (崩壊・溶出に反映される)。血液用チューブの場合、物理的特性は外径と内径、長さ、色調など。化学的特性は、原材料の配合組成など。機械的特性は、硬度や抗張力などで、性能特性は、生体適合性や耐久性など。

注4 例えば、経口、点眼、注射用などの製剤の pH が、必ず許容範囲にあるようにするため、狭い設定範囲内の pH であることが判明した場合に限り、ロットを発売することによって規格が作成されと考えられる。機器では、ペースメーカーリードの電気抵抗に関する仕様を、抵抗が規定範囲内にある場合に限りリードが容認されるように作成する。

仕様が許容されると判明したら、いかなる仕様の変更も、変更管理手順書に従って行うことが重要である。

VIII. プロセスバリデーションの要素

A. 予測的バリデーション

予測的バリデーションには、まったく新しい製品を導入する前、または一貫性や同一性といった製品の特性に影響しかねない製造工程が変更された場合に、企業が払うべき配慮が含まれる。予測的バリデーションにおいて重要な要素は以下の通りである。

1. 装置と工程

装置や工程は、常に製品が仕様に合致するよう設計および／または選定する。これは、例えば工学的設計、生産作業、品質保証の各担当をはじめ、高品質の製品の保証に関与する当該グループすべてが参加して行う。

a. 装置：据え付けの適格性調査

据え付けの適格性の調査は、工程装置や補助システムが、設定された制限および許容範囲で一貫して稼動できるという信頼性を確立する。工程装置が設計または選定されたら、工程に要する作業範囲内で、十分稼動できることを証明するために評価および試験を行う（注5）。バリデーションのこの段階には、装置設計の調査、較正・メンテナンス・調整要件の決定、および工程や製品に影響する可能性のある装置の不可欠な特徴の特定が含まれる。この試験から得られた情報を利用して、装置の較正、メンテナンス、モニタリング、管理を網羅する手順書を作成する。

[P26]

所定の装置 1 台の適格性を査定するのに、通常、装置納入業者の説明または他の製品の製造経験だけに頼るのは十分ではない（注6）。理論的および実践的に正しい工学原理と考察が、査定の最初のステップである。

機器の適格性の査定では、「最悪の場合」を含めた実際の生産条件を模倣することが重要である。

検査や試験は、信頼性が高く有意義な結果を保証するため、十分な回数繰り返す。検査またはその試みに許容基準をすべて満たさなければならない。検査やその試みで、当該装置が仕様範囲内で機能しないことが判明した場合、その不備の原因を特定するために評価する。修

注5 測定される可能性のある装置の性能特性には、射出成形機の温度と圧力、配合機の速度の一貫性、包装機の温度・速度・圧力、滅菌チャンバの温度と圧力が含まれる。

注6 装置の適格性は、望ましい製品特質を実現するための使用方法に基づいて査定することが重要である。これは、米国薬局方の精製水の生成に用いられた純水器に例証される。ある企業がその水を利用して局所用医薬品の溶液を調合した。当該の溶液は、その用途からして、好ましくない微生物が含まれていてはならないものであった。しかし当該の溶液は、病原性微生物に汚染されていることが判明した。この問題の原因は明らかに、純水器の性能を微生物学的見地から査定していなかったことである。よく知られていることだが純水器は微生物が発生しやすく、特に流速が遅く、純水器が適当な間隔で注水、清浄されていない場合には発生しやすい。従ってその要素を考慮に入れること。しかしこの場合、企業は装置自体の説明（つまり新調、洗浄の時期を知らせる「注水」[すなわち伝導性] バロメータ）に頼った。望ましい製品特性を考慮しつつ、企業は、使用前試験を踏まえたそのような手順の必要性を、その装置が許容される純水を生成できる期間、流速、温度、生水の質、使用頻度、脱イオン化する樹脂の表面積などの要因を考慮に入れて判断するべきであった。

正を行い、必要に応じた追加試験運転を実施し、装置が仕様範囲内で機能することを証明する。運転ごとおよび1回の運転の中で認められた装置の変動性は、この後に行われる、工程の性能の適格性調査における試験運転数を決定する根拠として活用できる（注7）。

機器の構成や性能特性が確立し、適格とされたら、それを文書化する。据え付けの適格性調査には、関連するメンテナンス手順、修理部品の一覧表、各装置の較正方法の確認も含まれる。その目的は、あらゆる修理を、修理後に加工された原料の性質を変化させない方法で行えることを確認することである。また、不注意による不良品の製造を防止するため、特殊な修理後洗浄および較正の要件を作成する。適格性確認段階の計画立案によって、間違った交換部品の使用につながる可能性のある緊急修理時の混乱を回避することができる。

[P.27]

b. 工程：性能の適格性調査

性能の適格性調査の目的は、厳しい試験によって工程の効率性と再現可能性を証明することにある。バリデーションのこの段階では、前提として、工程の仕様が確立済みであり、また検査や他の試験法によって基本的に許容されることも証明されている。さらに、当該の装置は据え付け調査に基づいて許容可能と判定されている。

各工程は、必要事項に従業員が理解できるよう、十分具体的に定義および説明すること。

重要な製品の品質に影響を及ぼすほど変動する可能性がある工程については試験を実施する（注8）。

工程を検査してその適切性を査定する場合、試験の状況は、「最悪の場合」も含めた実際の生産条件を模倣することが重要である。試験は、有意義で一貫性のある結果が得られるよう、十分な回数まで繰り返すこと。

各製造工程について、適格性の確認と妥当性の証明を適切に行う。製品、工程、装置の間の類似性に頼って然るべき試験を行わないのは危険である（注9）。

[P.28]

この例では、再バリデーションは、新たな装置の据え付けの適格性確認と、新しい配合機を使用することを意図した工程の稼動適格性確認から構成される。

注7 1981年12月2日に承認されたAAMIの医療機器の産業用エチレンオキシド滅菌に関するガイドライン(Guideline for Industrial Ethylene Oxide Sterilization of Medical Devices)は、「性能の適格性調査は、3回以上の順調な検証運転を含むものとし、各回とも許容基準を満たしていることが必要である(5.3.1.2.)」としている。

注8 埋め込み型ペースメーカーの金属製ケースの電気メッキ作業では、明確化、説明、試験を行うべき重要な工程として、電流密度と温度の確立と管理が含まれる。これは、電解質の組成を正常に保ち、メッキされる金属の清浄度を維持するために必要である。一方、無菌充填包装による注射用溶剤の生成作業では、明確化および試験を行うべき重要な無菌充填包装の工程として、容器/密閉具の滅菌および脱パイロジェン、溶剤・充填包装装置・製品接触面の滅菌、容器の充填包装および密閉が含まれる。

注9 例えば、圧縮錠の製造では、企業は、どちらのタイプも性能特性が類似しているため、顆粒形成配合の時間と手順を変更する必要はないという誤った認識により、あるタイプの顆粒形成配合機(granulation blender)を別のタイプの切り替えることもある。しかし、その配合機は実質的に異なり、それまでの配合機に使用されていた手順で新しい配合機を使用すると、含量均一性の低い顆粒が形成される結果になる可能性がある。すなわちこれは、錠剤の効能が著しく異なる原因になりかねない。この状況は、品質保証システムによってまず装置の変更を確認し、配合機の性能試験を行い、工程の再バリデーションを実施して然るべき変更を開始すれば、回避されるかもしれない。

c. 製品：性能の適格性調査

本ガイドラインの目的では、製品性能の適格性調査は機器にのみ適用される。この段階は、生産前の品質保証業務とみなす。

ある工程の妥当性が正しく証明されたという結論を出す前に、当該の工程が最終製品に悪影響を及ぼしていないことを実証する必要がある。可能な場合、製品性能の適格性試験には実際の使用状況を模倣した性能試験を含める。製品性能の適格性試験は、日常の生産に使用されるものと同一タイプの生産装置、手法、手順で製造された製品を用いて実施する。そうしなければ、認定された製品は生産品を代表するものではなく、その製造工程が予め決められた仕様や品質特質を満たす製品を製造するという証拠として利用できない（注10）。

別の例として、針が閉塞しているとの苦情を受けた製造業者がインスリン用シリンジのリコールを実施した。調査の結果、針は製造中の潤滑剤として採用されたシリコンオイルによって塞がっていることが判明した。また、シリコンオイルの除去に用いられた方法は一部分にのみ有効であることも明らかになった。シリンジの目視査察では、その洗浄方法は効果的であるように思われたが、実際は異なっていた。

実際の生産品で製品性能の適格性が正しく確認されたら、以下を含む正式な技術審査を実施する。

- 承認された製品仕様と実際に適格性が確認された製品の比較。
- 承認された仕様の遵守状態を判断するために用いた試験方法の妥当性の判定。

[P.29]

- 仕様の変更管理プログラムの適切性の判定。

2. 時宜を得た再バリデーションを保証するシステム

品質保証システムでは、製品の有効性または製品の特性に影響を与える可能性のある梱包、剤形、装置、工程が変更された、また製品の特性が変更された時は必ず、再バリデーションを義務付けるようにする。また、原材料の供給において変更が行われた場合は、製造業者は、微妙で害を及ぼすおそれのある原材料の性質の違いに配慮する。原材料の違いが有害であると判断されると、工程の再バリデーションの必要性が示唆される。

再バリデーションを開始すべき種類の変更を発見する 1 つの方法は、変動する可能性のある性質を測定できる試験や分析方法を利用することである。通常、そのような試験や分析方法は、単なる合否にとどまらない特定の結果をもたらすことから、製品および工程の仕様におけるばらつきの発見や、工程の管理不全の判断が可能になる。

品質保証手順では、再バリデーションが必要な状況を定める。それは、当初のバリデーション調査で認められた装置・工程・製品の性能に基づく場合がある。製品、工程、装置、人事異動の確認および再バリデーションの要不要と実施時期の判断を行う責任者を指定することが望ましい。

注10 例えば、心臓弁の製造業者が、弁固定部が使用中に破損したという苦情を受けた。同製造業者の調査から、原料および寸法規格はすべて合致していたが、生産時の機械処理によってワイヤ形態を支える弁の上に微小の擦過が起きていたことが判明した。その擦過が金属疲労を引き起こし破損につながった。実際の使用状況で生産ユニットの包括的な疲労試験を実施していれば、工程の不備を発見できたかもしれない。

再バリデーションの程度は、変更の性質や、その変更によって妥当性を証明済みの生産の各側面がどのような影響を受けるかによる。状況の変化というだけでは、工程のゼロからバリデーションしなす必要はないかもしれない。しかし変更の性質を慎重に査定し、潜在的波及効果や、再バリデーションの一部とみなす必要があるものは何かを判断することが重要である。

3. 文書化

バリデーションプログラムを文書化し、その文書を適正に保持することは不可欠である。日常の製造に用いられている工程は、機器の適格性、工程の性能の適格性、工程との互換性を確認するための製品／梱包試験から得られたデータを含むすべてのバリデーション文書の審査に基づいて、承認および公表する。

日常の生産では、工程の詳細（時間、温度、使用装置など）を適切に記録し、発生した変更をすべて記録することが重要である。保守点検記録は、特定の製造ロットに関する不具合調査に役立つ。また、バリデーションのデータ（および特定の試験データ）によって、製品または装置の特性において予想される差異が決まる場合もある。

[P.30]

B. 回顧的プロセスバリデーション

十分な市販前のプロセスバリデーションを経ずに市販されている製品もあるだろう。その場合、当該製品に関して蓄積された試験データと、使用された製造手順の記録を検討することによって、工程の適切性をある程度検証できる場合がある。

また回顧的バリデーションは、新製品または変更後の工程に関する、市販前に行われる予測的バリデーションの増補に有用である。そのような場合、製品の市販を正当化するには、予備の予測的バリデーションで十分であった。新たに生産ロットに関するデータが収集されたため、工程の適切性における信頼性の構築に、そのデータを利用することができるようになっている。反対に、そのようなデータから、工程への信頼性の低下と、それに比例した補正的変更の必要性が示唆される。

比率や結果が十分明確である場合に限り、試験データは有効であると考えられる。予測的バリデーションと同様に、試験結果が単に合否しか示さないのであれば、各ロットが仕様に適合しているというだけでは工程の査定には不十分である。一方で、特定の結果を統計学的に解析することが可能であり、どんなデータの分散が予想されるか決めることもできる。例えば、時間、温度、湿度、装置の設定など工程の運転特性を記載した記録を保持することが重要である（注11）。仕様との合致を証明するために、試験データを使用する時は必ず、試験方法に、試験結果の客観性と正確性を保証する能力が備わっていることが重要である。

IX. 製品試験の受容性

医薬品または医療機器が、個別に、または一時的に製造されることもある。その状況に関連

注11 例えば、的確で精密であることが判明している記録装置で収集した、滅菌時間と温度のデータから、それまでに処理された荷物に工程パラメータが確実に伝達されたということを立証することができた。装置の回顧的な適格性確認は、記録されたデータが、チャンバの中では終始一様であった状況に相当していることや、製品ロード設定、人事実務、初期の温度、他の変数が早期の運転中に適切に管理されていたことを証明するために実施され得る。

する予測的または回顧的バリデーションの概念は、適用が限られる場合がある。そのため、製造および組立工程で得たデータを製品試験と併用して、瞬間的な運転で仕様および品質特性にすべて合致する最終製品が生み出されたことを実証する場合がある。そのような評価データおよび製品試験は、予測的バリデーションへの依存度が高い通常の状況よりも試験範囲が幅広いと見られる。

オーストラリアにおける QMS 査察に関する調査報告

訪問日：平成 19 年 3 月 9 日

訪問先：オーストラリア厚生省 Therapeutic Goods Administration (TGA)

オーストラリア キャンベラ市

訪問者：浅井英規、中村宗弘

面談者：Dr. Mark Dovety, TGA Manufactures Assessment Branch, Assistant Secretary
Dr. Keith M Smith TGA Manufactures Assessment Branch, Quality System
Manager

Dr. Dragna Milic TGA Manufactures Assessment Branch, Audit Manager

1. 調査内容

オーストラリア厚生省で医療機器規制を担当する Therapeutic Goods Administration (TGA) を訪問し、オーストラリアにおける QMS 査察の状況を調査した

2. 調査結果

1) QMS 要求事項

オーストラリアでは、医療機器の QMS に関する規制として 2003 年に発効した、ISO 13485:2003, Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes に完全に合致した、オーストラリア規格 AS/NZS ISO 13485:2003 を採用している。

2) QMS 調査機関

QMS 適合性を含む製造業者の評価を行う組織として、TGA の一部門として、Manufacturer Assessment Branch (MAB)を置いている。MBA としても品質マネジメントシステムを確立し、監査主体としての管理を実施している。

ベースとして以下の内容を取り入れている。

ISO17021:2005

GHTF/SG4 ガイダンス

また、MBA は、オーストラリア厚生省等の外部監査を受けている。

オーストラリア自体では、第三者認証機関の認証を実施していないが、欧州との MRA、カナダとの MOU により、欧州のカナダが認証している第三者認証機関による監査を受け入れている。

3) 査察の対象と方法

① 市販前審査

基本的に、市販前の承認条件に QMS の適合性の評価が行われる。

但し、MBA によって、すべて監査されるわけではなく、欧州との MRA、カナダ

との MOU により、欧州のカナダが認証している第三者認証機関による QMS 適合性評価を受け入れている。このため、実際に MBA が直接評価する製造業者は、能動埋め込み医療機器、精子の通過阻止による避妊法、移植避妊機器、医療機器の滅菌剤、人口心臓弁、眼内レンズ等の製造業者、及び、欧州との MRA にもとづく評価が行われていない機器の製造業者に関してはすべて実施され、その他の製造業者に関しては、ランダムに 20% を上限として実施される。

3) 認証期限とサーベイランス監査

認証期限は、5 年間であり、基本的に 5 年に一回のフル監査が実施される。

また、製造業者は、その間に 16－20 ヶ月に一度のサーベイランス監査を受ける。

この期間は、前回の監査の状況及び機器のリスクによって検討され、前回の監査で指摘等ある場合には、次回サーベイランス監査までの期間が短くなる。

4) 監査員

監査員は、技術的な内容（化学、マイクロバイオロジー、薬学、物理等）に関する認定に加えて、監査員としての初期教育、6 か月ごとの定期的な教育を受け能力の維持を図っている。

以上



Medical Device Conformity Assessment and Quality Management System Audits

Mr Keith M Smith
Quality System Manger

Dr Dragana Milic
Manager, Medical Devices Audit Team

Manufacturer Assessment Branch (MAB)



Summary

- Supply in Australia
- TGA Conformity Assessment
- TGA Application Audit
- MAB Governance and Structure
- MAB's Quality System
- TGA Auditors
- QS Standards
- A QMS audit



Supply in Australia

- Manufacturer must meet the obligations of the Conformity Assessment Procedures as defined in Therapeutic Goods Regulations.
- Sponsor must provide evidence that manufacturer has met their obligations
 - A Sponsor is an importer or an Australian supplier
- Supply permitted when product details are entered in the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG)
 - Product Register



TGA Conformity Assessment

- What type of CA is required for supply in Australia?
 - Determined by classification rules (GHTF based)
 - In accordance with the CA procedures as defined in regulations
- When is TGA required to be the 3rd party certifier?
 - Devices incorporating medicinal, microbial, or recombinant substances, derivatives of blood or human plasma, or animal substances.
 - Australian Manufacturers
- Sponsor may apply to enter a product in the ARTG if the manufacturer passes conformity assessment



TGA Application Audit

- A desk audit of documentation, including:
 - Assessment / Audit reports from other regulators
 - The Manufacturer's own QMS documentation.
- Used when TGA is not required to be the 3rd party certifier.
- Entered in the ARTG if application pass the application audit



TGA Application Audit

- Application audits are conducted on a selection of applications, not all.
 - Mandatory selections include: AIMDs, Barrier & Implantable Contraceptives, Silicone Breast Prosthesis, Disinfectants for medical devices, Prosthetic heart valves, IOLs, Intra-ocular Visco-elastic Fluids, Class III devices not assessed under the EU/EFTA MRA
 - Other selections include: Where other information is available to warrant selection or on a random basis up to 20% of applications.



Remainder of applications

- Entered in the ARTG if the Sponsor is able to provide evidence of the assessment that was performed by a recognised European Notified Body for CE marking
 - Application rejected if the evidence cannot be provided
 - Alternatives include the manufacturer obtaining a CE mark or a Conformity Assessment Certificate from the TGA.



Conformity Assessment Options

- Determined by Classification Rules and include:
 - Design and QMS (inc design control)
 - Type Examination and QMS (without design control)
 - QMS (inc design control)
 - QMS (without design control)
 - QMS (final inspection and test)



Assessment for Conformity Assessment

- **Product Assessment**
 - Dossier Assessment
 - Assessment and tests against Standards used to verify conformity with the Essential Principles (GHTF)
 - Assessment performed by the Medical Devices Assessment Section of the Office of Devices Blood and Tissues (MDAS/ ODBT)

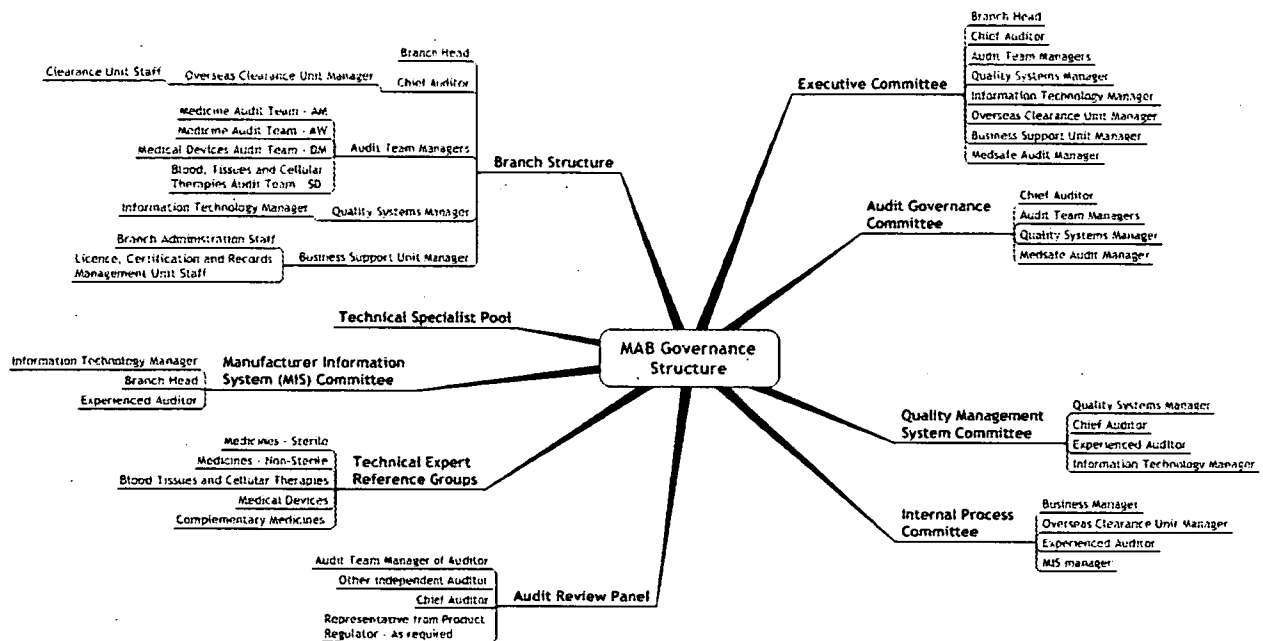


Assessment for Conformity Assessment

- **Quality Management System Assessment**
 - ISO 13485: 2003 with or without Design Control
 - Assessment performed by the Manufacturer Assessment Branch (MAB)



MAB Governance and Structure



11

Copyright MAB TGA March 2007



MAB's Quality System

- Compliant with ISO 17021:2005 (Guide 62)
- Includes GHTF SG4 guidelines
- Branch Manual, procedures, forms and guidance documents
- Maintained by a QS Manager
- Internal reviews - internal audits and management review
- External reviews
 - Department of Health and Ageing, Audit and Fraud Branch
 - Australian National Audit Office
 - Commercial certification body (proposed)

12

Copyright MAB TGA March 2007



TGA Auditors

- Tertiary qualifications - engineering, microbiology, chemistry, physics, pharmacy
- Experience - middle management in industry
- Initial training - including external QMS Lead Auditor training course, trainee audits and final observed sign-off audit
- Ongoing - including 6 monthly devices stream training meetings, seminars
- Strict conflict of interest rules



QS Standards

- ISO 13495:2003 adopted as AS/NZS ISO 13485:2003 and may be used for demonstrating the QMS requirements of the Regulations (Conformity Assessment Procedures)
 - ISO 13485/8:1996 – is still used by some manufacturers to meet previous QMS requirements during a transition period ending 4 October, 2007
 - ISO 13485/8:1996 not used for conformity assessment under new QMS requirements.



A QMS audit

- Selection of the audit team
 - auditors formally “qualified” for specific types of audits with specific areas of expertise noted
 - audit team must include someone with experience in assessing the technology involved
 - technical experts, e.g. from MDAS or TGA Laboratories also formally “qualified” and may be included in the audit team
 - particularly for high risk devices
 - initial audit most of the time undertaken by a 2 person audit team



Audit preparation

- Appointment for the audit made
 - Can be unannounced
- Audit duration dependent on the type of product, size of organisation and the applicable manufacturing standard
- Quality Manual briefly reviewed
 - initial audit not conducted if not complete
- Initial audit of high risk and complex devices and or drug/device combination require further, usually significant audit preparation



Audit preparation

- Strategy for follow up of technical documentation during audit determined
- Audit plan prepared
- Critical subcontractors may be included



The Audit

- Opening meeting with management
- Assessment by seeking objective evidence of compliance
- All requirements will be audited for evidence that specified requirements are defined, have been implemented and are effective in meeting quality objectives (including regulatory requirements)
- Particular attention to critical requirements, e.g. design control and process validation



The Audit

- Compliance with regulatory requirements included in the audit. For example:
 - Technical documentation included in QS
 - Check that manufacture is consistent with the Technical Master File including compliance with Essential Principles
 - If applicable, verify that design processes are consistent with Design Dossier and risks properly managed
 - Review procedures for reporting adverse incidents
 - Control of labels



Specific Questions: Production and Servicing Issues

- Risk Based Approach to Auditing
- Compliance with statutory & regulatory requirements
- Control over subcontractors
 - Specifications
 - Materials
 - Acceptance criteria
- Validation of processes
 - computerised systems for production
 - sterilisation processes must be validated before initial use



Exit Meeting

- Findings presented to management
- Discussion encouraged to ensure that report is understood and that there have been no misunderstandings
 - Audit report is provided to the manufacturer after internal review by MAB Audit Team Managers
- Requirements for response discussed
 - required within 4 weeks from date of report (target 2 weeks)
 - Objective evidence (e.g. copies of documents, photos) required for “major” nonconformities



Audit Reporting

- Audit report includes:
 - an overview of the audit – what was covered, positive and negative findings
 - Non-conformities with references to the relevant standard
- Reviewed by Audit Team Manager before sending to the manufacturer



Classification of Non-conformities

- **Major:**
 - Impede certification
 - Objective evidence required to close out
 - Follow up at next audit
- **Minor:**
 - Do not impede certification
 - Corrective action described in response
 - Follow up at next audit



Classification of Non-conformities

Major non-conformity:

- Produces, or may produce, a product which does not comply with regulatory requirements; and/or
- indicates a Major deviation from the quality management system standard; and/or
- indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches; and/or