

GMP/QMS事例研究会

テーマ：逸脱管理およびCAPAについて

2024年03月19日

株式会社環境技研 品質保証部
小嶋 哲輔

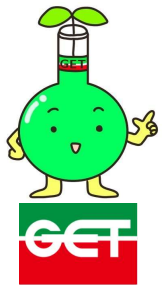


株式会社 環境技研

演者自己紹介

- 1996年3月 : 東京理科大学 卒業(理学部 応用化学科)
- 1996年4月 : 大正製薬株式会社 品質管理部(品質試験センター)入社
- 2014年8月 : 武州製薬株式会社 美里工場 入社(品質管理部 配属)
マッキンゼー アンド カンパニーの指導の下、
生産性向上・逸脱低減活動PJに参加
- 2017年4月 : 武州製薬株式会社 川越工場 品質管理部に配属
部長(品質管理責任者)として業務に従事
- 2020年10月 : 株式会社環境技研 入社(製品評価部に配属)
翌年から 品質保証部 部長(信頼性保証部門責任者)
として業務に従事

現在に至る

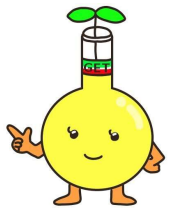


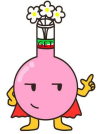
株式会社 環境技研 紹介

- 代表者名 : 小林 聖
- 設立 : 1972年6月10日
- 従業員数 : 約130名
- 医薬品試験受託企業数 : 約120社
- 主な業務内容 : 医薬品関連試験、
土壌・水質試験、排ガス測定、
作業環境測定、異物試験、工業原材料物性評価
- 所有最新機器 : 定量NMR、LC-ラマン、微生物同定システム、
オービトラップ型質量分析計(LC-MS/MS、GC-MS/MS)
無菌試験用アイソレーター



株式会社 環境技研





Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

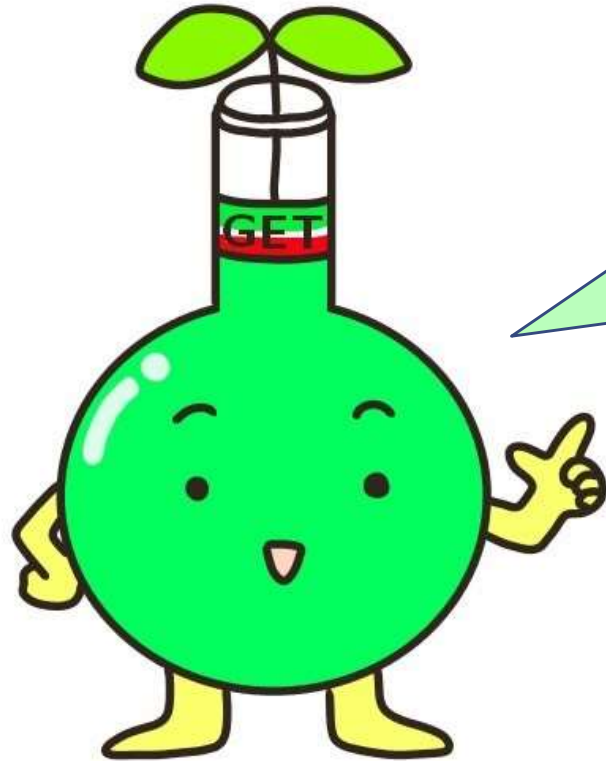
- 1-1.GMP省令における逸脱の規定
- 1-2.CAPAとは
- 1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定
- 1-4.逸脱管理に基づく継続的改善
- 1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

- 2-1.逸脱事例研究 事例A
- 2-2.逸脱事例研究 事例B
- 2-3.逸脱事例研究 事例C

その3. まとめ



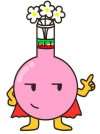


**GMP/QMS事例研究会ということで、
事例多めで講演しますが、
まずは原則について確認します。**

※なお、本講演の内容および規制事項に対する解釈に関しては、
演者の主観が含まれていることをご了承ください。

その1.逸脱管理／CAPA原則





Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

1-1.GMP省令における逸脱の規定

1-2.CAPAとは

1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定

1-4.逸脱管理に基づく継続的改善

1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

2-1.逸脱事例研究 事例A

2-2.逸脱事例研究 事例B

2-3.逸脱事例研究 事例C

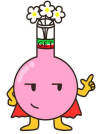
その3. まとめ



1-1.GMP省令における逸脱の規定

改正GMP省令 第15条 逸脱の管理	旧GMP省令 第15条 逸脱の管理
<p>製造業者等は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。</p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。</p> <p>イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。</p> <p>ロ 当該逸脱の原因を究明すること。</p> <p>ハ 所要の是正措置および予防措置をとること。</p> <p>三 前2号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>(略)</p>	<p>製造業者等は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 逸脱の内容を記録すること。</p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p>イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。</p> <p>ロ イに規定する評価の結果および措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>ハ ロの規定により報告された評価の結果および措置について、品質部門の確認を受けること。</p> <p>(略)</p>

改正後は逸脱時の手順がより詳細に規定され、QAへの報告および確認・製造販売業者への連絡・原因の究明・CAPAの実施が要求されています。



Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

1-1.GMP省令における逸脱の規定

1-2.CAPAとは

1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定

1-4.逸脱管理に基づく継続的改善

1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

2-1.逸脱事例研究 事例A

2-2.逸脱事例研究 事例B

2-3.逸脱事例研究 事例C

その3. まとめ

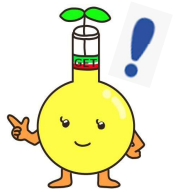


1-2.CAPAとは

- ・ 「CA」とは「**Corrective Action**」、Corrective=是正・修正・矯正
日本語では**是正措置**
- ・ 「PA」とは「**Preventive Action**」、Preventive=予防・防止
日本語では**予防措置**
- ・ CAPA=**是正措置・予防措置** となります。

GMPにおいては、是正措置=現物に対して是正・修正する措置 ではなく、**再発防止の措置** として使用されます。
是正するのは起こった事象（現物）に対してではなく、**根本原因** に対して行い、再発を防止するために行う対応が **是正措置** になります。

ちなみに、現物に対して行う措置（例えば、記載間違いのあった報告書を修正する、等の措置）は、**応急措置** や **修正** と表現されることが多いです（会社様によって異なる表現となります）。



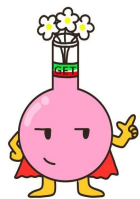
1-2.CAPAとは

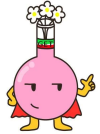
また **予防措置** = 再発を予防するために行う措置 ではなく、影響調査や範囲の調査を通じて**水平展開**を行うことで、未来に**起こり得る可能性のあった逸脱**（リスク）を減らす、**リスク低減の活動**のことを意味します。

例えば、報告書の間違いという逸脱に対し、システムを導入して自動化し、他の試験でも間違いが起らないように対策することが、予防措置の例となります

CAPAの定義や、どのような場合にCAPAを行う必要があるかに関しては、GMP省令の他、2022年度に改定されたGMP事例集にも多くの考え方が記載されています。

GMP省令・GMP事例集におけるCAPAの記載について確認してみましょう。





Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

1-1.GMP省令における逸脱の規定

1-2.CAPAとは

1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定

1-4.逸脱管理に基づく継続的改善

1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

2-1.逸脱事例研究 事例A

2-2.逸脱事例研究 事例B

2-3.逸脱事例研究 事例C

その3. まとめ



1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定

GMP省令 第二条 定義 14	GMP省令 第二条 定義 15
<p>この省令で「是正措置」とは、検知された不適合(この省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。以下同じ。)その他の望ましくない状況の再発を防止するため、その原因となった状態を解消する措置をいう。</p>	<p>この省令で「予防措置」とは、生じ得る不適合その他の望ましくない状況の発生を未然に防止するため、その原因となり得る状態を解消する措置をいう。</p>
<p>GMP事例集 GMP2-44(是正措置及び予防措置)</p>	
<p>[問]GMP省令第2条第14項及び第15項において規定される「状態を解消する措置」の適切性について、どのように判断すればよいか。</p>	<p>[答]例えば、品質リスクマネジメントの活用により、検知された不適合その他の望ましくない状況の再発等のリスクが許容可能な水準まで低減されていることを確認するといった方法が考えられる。また、同様の事象の再発がないこと等を確認することにより、措置の有効性について適切に評価を行うこと。</p>



1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定

その他、GMP省令・GMP事例集には、以下のような時にCAPAを実施することと記載されています。

GMP省令:逸脱(重大な場合)

品質情報(改善が必要な場合)

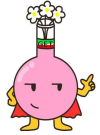
手順書および記録の管理(欠落/不正確/不整合があった場合)

規格外試験結果(OOS)

GMP事例集:上記の他、製品品質の照査(必要な場合)

本資料の最後にAppendixとして、GMP省令やGMP事例集でのCAPAの取扱いについて抜粋し掲載しましたので、そちらもご確認ください。





Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

1-1.GMP省令における逸脱の規定

1-2.CAPAとは

1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定

1-4.逸脱管理に基づく継続的改善

1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

2-1.逸脱事例研究 事例A

2-2.逸脱事例研究 事例B

2-3.逸脱事例研究 事例C

その3. まとめ



1-4.逸脱管理に基づく継続的改善

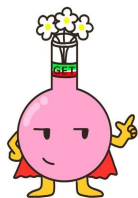
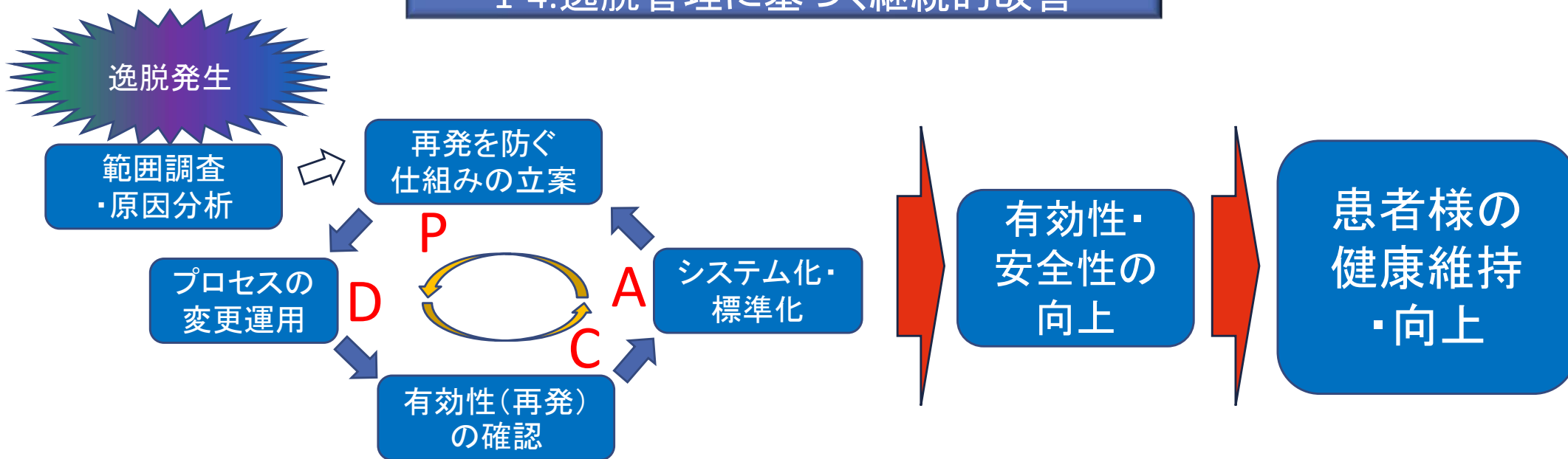
GMP事例集GMP3の3-3(医薬品品質システム)に以下の記載があります。

医薬品品質システムの設計については、**医薬品品質システムの要素**として定義されている機能があり、それらが**GMP活動を増強し、継続的改善を促進するようになっていること**等である。

医薬品品質システムの要素: 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、**是正措置及び予防措置(以下「CAPA」という。)システム、**変更マネジメントシステム、マネジメントレビュー)

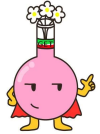
➡ **CAPAを、継続的改善に繋げる必要があります**

1-4.逸脱管理に基づく継続的改善



株式会社 環境技研

逸脱管理およびCAPAとは、逸脱を起点とし、プロセスやシステムの継続的改善を行うことにより、**高品質な医薬品を製造するシステムの設計**に繋げることで、エンドユーザーである**患者様**（化粧品であれば消費者様、ワクチンであれば使用者様）の**健康維持・向上**につなげる**PQS (Pharmaceutical Quality System)**の一つです。



Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

1-1.GMP省令における逸脱の規定

1-2.CAPAとは

1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定

1-4.逸脱管理に基づく継続的改善

1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

2-1.逸脱事例研究 事例A

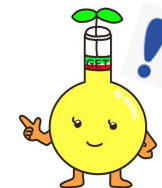
2-2.逸脱事例研究 事例B

2-3.逸脱事例研究 事例C

その3. まとめ



1-5.適切な逸脱管理のための提案



逸脱を適切に管理するために、以下のことに留意する必要があります。

①逸脱を起こしたことを責めない

→逸脱の報告をしてくれた人に対し、責めるような発言をすると、逸脱隠しやごまかしに繋がることとなります。

「なんで逸脱を起こしたんだ」ではなく、「逸脱を報告してくれてありがとう」というコミュニケーションを心がけましょう。

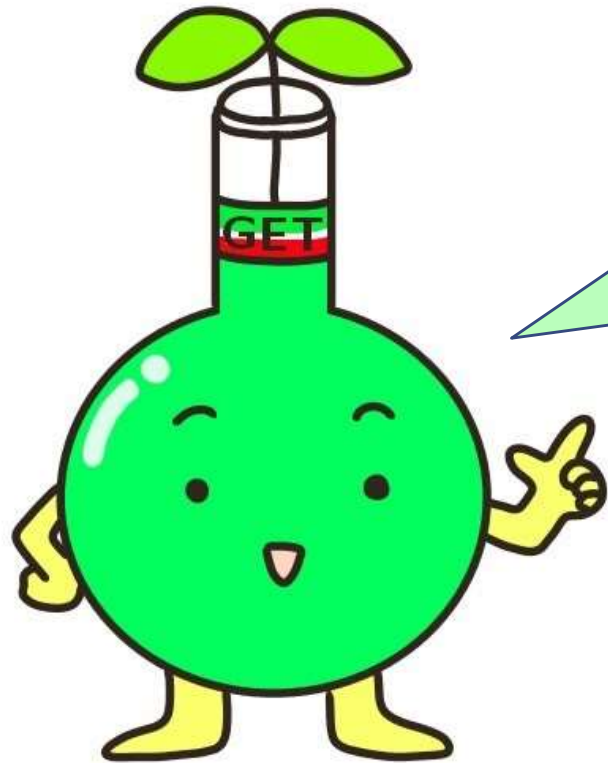
②現場をよく見る

→三現主義と言われますが、現場を見て状況を把握することは、根本原因追及のためには非常に重要です。特に重大な逸脱発生時には、現場に行き現状を確認しましょう。

③原因を人に帰属しない

→忙しかったり、心配事があったり、人は状況によりミスが多くなるものです。しかしながら逸脱の原因を単に「うっかりミス」に帰属してしまうと、改善の機会はそこで失われてしまいます。うっかりミスだとしても、うっかりしていても失敗しない仕組み作り(ポカヨケ)、システムによるダブルチェック、教育システムの充実、等を検討することで、逸脱を起点に改善を行う方向に原因および対策を落とし込みましょう。

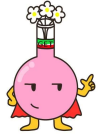




逸脱事例研究となります。

※なお、逸脱の事例に関しては、演者の現職での事例のみならず、他社での事例が含まれる他、脚色してあることをご了承ください。

その2.逸脱事例研究



Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

- 1-1.GMP省令における逸脱の規定
- 1-2.CAPAとは
- 1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定
- 1-4.逸脱管理に基づく継続的改善
- 1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

- 2-1.逸脱事例研究 事例A(製造)
- 2-2.逸脱事例研究 事例B
- 2-3.逸脱事例研究 事例C

その3. まとめ



2-1.事例研究 事例A 製造における金属フィルターのつまり

逸脱内容

製造工程の原薬(1種類)を水に溶かし金属フィルターでろ過する工程で、金属フィルターのつまりが発生し、製造を中止せざるを得ない状況となった。



工程調査結果

溶液を除去後、フィルターを確認したところ、フィルター全体に黒い物質が付着し、それが原因で詰まったことが判明した。

逸脱範囲・影響調査

工程でつまりが発生したのは今回が初めてであることから、範囲は当該ロットのみに限定された。また製造の初期段階で発生していることから、逸脱は当該ロット全体に及んでいることが推測された。影響としては製造不可のため、ロットアウトとなる。

原因調査 (Root Cause)

- ①原薬の受入検査の結果を確認したところ、全て適合していた。
但し、性状の規格が「白色から淡黄色の粉末」であるのに対し、いつもは微黄色～淡黄色であることが多いが、今回は白色の結果であった。

2-1.事例研究 事例A 製造における金属フィルターのつまり

- ②製造に供する前の原薬に対し、性状の観察および異物分析を実施。
- (1)溶解してから銀フィルターでろ過して顕微IR(反射)で測定。
 - (2)溶解してからPPフィルターでろ過してSEM-EDX(X線分析装置付き電子顕微鏡)で観察、測定。

拡大調査結果

- ・性状の観察の結果、いつもの原薬より明らかに白色であった。光の加減によってはわずかに青味を帯びているようにも見られた。
- ・(1)のIRでは特異なスペクトルを検出しなかった
- ・(2)の観察の結果、歪な球状の物質が観察された。一方で元素分析においてはCおよびO以外の特異な元素は検出されなかった。

→物質があるにも関わらず、IRでスペクトルが出ず、元素分析でも特異的な元素を検出しなかったことから、炭素単体の物質、すなわち活性炭のような物質が混入していることが推測された。

追加調査

原薬の製造業者に確認したところ、製造での精製工程で活性炭フィルターを使用していることが確認された。特に破れがあった等の情報は得られなかったが、現物を製造業者に送付し確認を依頼したところ、製造において活性炭が混入した可能性が高いとの見解が得られた。

(実際には、製造業者と長期間にわたる、根気強い交渉の苦労がありました…)



2-1.事例研究 事例A 製造における金属フィルターのつまり

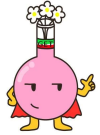
是正措置

- ・性状試験における限度見本の作成
→規格範囲内の結果であっても、限度見本を超える色調であった場合は責任者に報告
- ・製造業者への製造管理の徹底の依頼
- ・製造業者への緊急監査の実施、定期監査の期間見直し

予防措置

- ・他にリスクがある原料・原薬を抽出し、限度見本を水平展開
- ・当該逸脱事例に基づく再教育訓練の実施、異常時の責任者への報告をSOP化





Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

- 1-1.GMP省令における逸脱の規定
- 1-2.CAPAとは
- 1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定
- 1-4.逸脱管理に基づく継続的改善
- 1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

- 2-1.逸脱事例研究 事例A
- 2-2.逸脱事例研究 事例B(知識管理)
- 2-3.逸脱事例研究 事例C

その3. まとめ



2-2.事例研究 事例B 試験における誤った試液の使用

逸脱内容

作業員Aが実施した原料の純度試験_塩化物の試験において、本来はJPの<9.21>容量分析用標準液に記載の標準液を使用すべきところ、<9.41>試薬・試液に記載の試液を調製し使用していたことが判明。

逸脱範囲・影響調査

作業員Aが実施した試験の内、前作業員から技術移転を受けて実施した初期の試験は正しい標準液を使用していたが、逸脱発生前1年以内に実施した試験に関し全て誤った試液を使用していた。

また範囲の調査の結果、硫酸塩の純度試験やその他の各条記載の試験でも、同様の逸脱が発生していた。標準液と試液は濃度がわずかに異なるため、影響調査を実施。結果への影響はないことを確認した。

原因調査 (Root Cause)

- ①JP試験法における当該液の記載が分かりにくい表現であった。
(例)容量分析用標準液:0.01mol/L 塩酸 試薬・試液:0.01mol/L 塩酸試液
- ②技術移転後の知識管理(KM)が不十分な状態であった。



1.03 塩化物試験法

塩化物試験法は、医薬品中に混在する塩化物の限度試験である。

医薬品各条には、塩化物(Clとして)の限度をパーセント(%)で()内に付記する。

1. 操作法

別に規定するもののほか、医薬品各条に規定する量の試料をネスラー管にとり、水適量に溶かし、40 mLとする。これに希硝酸6 mL及び水を加えて50 mLとし、検液とする。別に医薬品各条に規定する量の0.01 mol/L塩酸をとり、希硝酸6 mL及び水を加えて50 mLとし、比較液とする。この場合、検液が澄明でないときは、両液を同条件でろ過する。

検液及び比較液に硝酸銀試液1 mLずつを加えて混和し、光を避け、5分間放置した後、黒色の背景を用い、ネスラー管の上方又は側方から観察して混濁を比較する。

検液の呈する混濁は、比較液の呈する混濁より濃くない。

<1.03> 塩化物試験法

(PMDA HP 第十八改正日本薬局方 より抜粋)

2-2.事例研究 事例B 試験における誤った試液の使用

応急措置(修正)

依頼元である製造業者、製造販売業者に連絡。影響調査により結果への影響がないことを説明した結果、依頼元から対応不要との連絡を受けたため、応急措置は不要となった。

是正措置

当該原料の試験SOPを改定し、「0.01mol/L塩酸」を「0.01mol/L塩酸（容量分析用標準液）」に表現を変更

予防措置

- ①他の原料の試験SOPも同様に改定
- ②「間違いやすい試薬・試液」の教育テキストを作成し、再教育訓練を実施。また配属時や定期的教育の対象に設定
- ③教育内容や連絡内容に関し忘れることが無いよう、教育／連絡リストを作成し公開



KMの重要性は増しております。
効果的なKMについては各社共通の
継続的な課題かと思えます。



2-2.事例研究 事例B 試験における誤った試液の使用

The image shows three overlapping educational text cards from Environmental Technical Co., Ltd. (GET). The cards are titled '間違しやすい試薬・試液' (Easily mistaken reagents/solutions), '硝酸について' (About Nitric Acid), and '炭酸ナトリウム(水和物について)' (About Sodium Carbonate (hydrated)).

間違しやすい試薬・試液

名称	注意
0.01mol/L塩酸 (硝酸)	・容量分析用標準液 ・調製の精度範囲が狭い(ファクターが必要) ・塩化物(硝酸塩)試験にはこちらを用いる
0.01mol/L塩酸試液 (硝酸試液)	・試液 ・日高の試験で単純にエタノールといえ(95) ・エタノール(99.5)は無水エタノールともいう
エタノール ・エタノールを薄める場合には注意が必要 ・エタノール、薄めた ・エタノール、希 (希エタノール)	・エタノール(99.5)を用いて製する ・エタノール(95)1容量に水1容量を加える

硝酸について

注意

・試液が指定される
・注意が必要！硝酸とアンモニア水の例を表示
・(米国)、EP(英国)の規格に適合した試薬

JPでは[K 8541、特級、濃度 69 ~ 70%、密度約 1.42 g/ml]と規定
・硝酸は、(1.38, 1.40, 1.42, 発煙硝酸)とあるので注意
JPでは[K 8085、アンモニア水、特級、密度約0.90、含量28 ~ 30%]と規定
・これは通常の関東化学特級品ではNG、成績書を確認する

炭酸ナトリウム(水和物について)

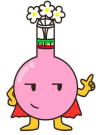
注意

「炭酸ナトリウム十水和物」 [K 8624、特級]
[K 8625、炭酸ナトリウム、特級]

作成した教育テキスト



株式会社 環境技研



Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

- 1-1.GMP省令における逸脱の規定
- 1-2.CAPAとは
- 1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定
- 1-4.逸脱管理に基づく継続的改善
- 1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

- 2-1.逸脱事例研究 事例A
- 2-2.逸脱事例研究 事例B
- 2-3.逸脱事例研究 事例C(DI違反)

その3. まとめ



2-3.事例研究 事例C Data Integrityに対する重大な違反

逸脱内容

作業員Bが実施したHPLCによる定量試験について、報告及び記録を残さずに再試験(試料溶液の再調製)をしたことが発覚した。

逸脱内容詳細

責任者Cが、判定を行うためにHPLCのクロマトを確認したところ、ベースラインの乱れが見られたため、作業員Bに確認したところ、本クロマトは2回目の注入のクロマトであり、1回目の注入時はさらにベースラインが乱れていたとのことであった。

責任者Cが1回目のクロマトの提出を依頼したところ、クロマトに記載の**日時が週末を挟む**ものであった。

作業員Bに溶液の安定性を確認したところ、「実は、**再調製**を行いました」とのことであった。

初回調製時の試験実施記録の提出を求めたところ、「実は、初回は試験実施記録に**記録をしていない**」とのことであった。

Data Integrityにおける**帰属性**、**同時性**、**正確性**、**完全性**に違反する逸脱であったため、直ちにQAおよび製造販売業者への連絡を行い、重大な逸脱として対応することとなった。



2-3.事例研究 事例C Data Integrityに対する重大な違反

逸脱範囲・影響調査

作業員Bがこれまでに実施した全てのクロマト分析について、本人へのインタビューおよびオーディットトレイルログの確認を実施。

報告しないで再試験をしたのは当該試験のみであることが確認できた。

初回試験の結果を元に計算した結果・2回目の試験結果とも規格内であったため、結果への影響は結果数値の修正のみであった。

原因調査 (Root Cause)

- ①クロマト分析における異常時の対応手順が無かった
- ②Data Integrityに関する教育および浸透不足 (Quality Culture醸成不足)
- ③結果が規格内であるため、作業員Bは再試験をしてもリスクはないものと思い込んだ
- ④サンプルの質量管理ができていなかったため、再秤量しても誰も分からない状態であった



2-3.事例研究 事例C Data Integrityに対する重大な違反

是正措置

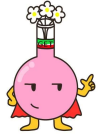
当該事象に対し個別対応では不十分として、是正措置を実施せず、予防措置を手厚く行うことで対応

予防措置

- ①SOPを改定し、クロマト分析における異常時の対応について明文化
- ②Data Integrityに関するSOPを新規制定し、再試験の禁止等を明文化
- ③②のSOPに基づき再教育訓練を実施
- ④オーディットトレイル確認時に再注入についてチェックするよう、SOPに明文化
- ⑤QAによるサンプルの質量管理を開始。またSOPに明文化

実際には製造業者様への直接謝罪および説明訪問等、非常に苦勞した思い出があります。
また⑤の対応により、QAの作業工数がとても増大しました・・・





Agenda

その1. 逸脱管理／CAPA原則

- 1-1.GMP省令における逸脱の規定
- 1-2.CAPAとは
- 1-3.GMP省令およびGMP事例集(2023年版)におけるCAPAの規定
- 1-4.逸脱管理に基づく継続的改善
- 1-5.適切な逸脱管理のための提案

その2. 逸脱事例研究

- 2-1.逸脱事例研究 事例A
- 2-2.逸脱事例研究 事例B
- 2-3.逸脱事例研究 事例C

その3. まとめ



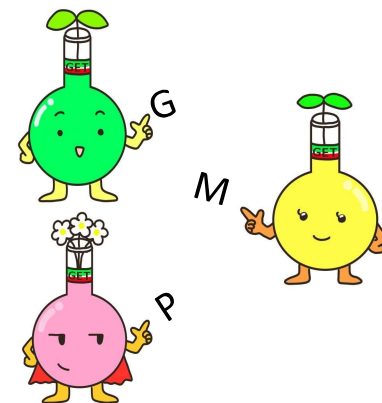
3.まとめ

逸脱管理はPQSの一つであり、起こった逸脱を起点にして継続的に改善するための仕組みであり、それはGMP三原則の一つである「**高い品質を保証するシステムを設計する**」にも通じます。

またCAPAとはCA（是正措置）とPA（予防措置）の組み合わせであり、逸脱等の不適合事項の**根本原因に対しアプローチし、計画的に改善**するPQSの一つです。

CAは同様の不適合が**当該業務に対して再発しないよう**に行う対応、PAは対策の水平展開を行うことで、不適合事項が他の業務において発生する**リスクを低減する活動**となります。

逸脱管理およびCAPAを適切に活用し、品質の継続的改善を行い、患者様等エンドユーザーの健康維持・向上に繋げていきましょう。



以上となります。ご清聴感謝いたします。

<参考資料>

- ①PMDA ホームページ内 第十八改正日本薬局方
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/jp/0192.html>
- ② PMDA ホームページ内 事務連絡 GMP事例集(2022年版)について
<https://www.pmda.go.jp/files/000246306.pdf>
- ③ PMDA ホームページ内 GMP事例集(2013年版)
<https://www.pmda.go.jp/files/000209158.pdf>



Appendix

予備資料：GMP省令/事例集における
CAPA要求事項



GMP事例集 CAPAの定義

GMP事例集 GMP3-4(医薬品品質システム)

[問]「品質方針を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示すこと。」とあるが、どのような項目を文書により定める必要があるのか。

[答]当該文書は、「医薬品品質システムに関するガイドライン」(平成22年2月19日 薬食審査発0219第1号/薬食監麻発0219第1号)(以下、Q10ガイドラインという。)及びPIC/SのGMPガイドラインにおける品質マニュアルに相当し、以下の項目を含む医薬品品質システムを記述したものである。

・品質方針

<略>

なお、品質マニュアルには医薬品品質システムの要素(製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、**CAPAシステム**、変更マネジメントシステム、マネジメントレビュー)を含む必要があり、これら要素の基本的考え方を以下に示す。

<略>

2. CAPAシステム

製品及び製造プロセスの改善並びにより深い理解に結びつくよう、根本原因を特定するために、調査プロセスに対する構造化された取組み。

品質方針および品質マニュアルに医薬品品質システムの要素を規定すること、またその中にCAPAシステムに関する事項も含めることが規定されています。



GMP事例集 CAPA要求事項

GMP事例集 GMP3の3-3(医薬品品質システム)

[問]「実効性の有る医薬品品質システムを構築し」とあるが、実効性のある医薬品品質システムとはどのようなものを指すのか。

[答]その製造業者等においてGMP省令の医薬品品質システムの参考となるQ10ガイドラインの経営陣のコミットメントに規定される責任を全うするよう品質マニュアル等で定められ、運用されている必要がある。また、定められた品質方針や品質目標、社内体制については、製造業者等から関連する全従業員に周知され、適切な情報伝達システムが整備されていること。医薬品品質システムの設計については、医薬品品質システムの要素(製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、**是正措置及び予防措置**(以下「CAPA」という。))システム、変更マネジメントシステム、マネジメントレビュー)として定義されている機能があり、それらがGMP活動を増強し、継続的改善を促進するようになっていること等である。なお、具体的な手順や手法については、製造業者等で適切に設定し運用すること。

CAPAを医薬品品質システムとして構築すること、またその活用により継続的改善を促進することが定義されています。また具体的な手順については各社で適切に設定(作成)することとされています。



GMP事例集 CAPA要求事項

GMP事例集 GMP3の3-11(医薬品品質システム)

[問]「定期的に医薬品品質システムを照査し」とは、具体的に何を指すのか。



「定期的なPQSの照査」がマネジメントレビューであることが明文化されています。またCAPAの状況についてインプットすることも規定されています。

[答]「定期的に医薬品品質システムを照査し」とは、Q10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおけるマネジメントレビューのことをいう。

マネジメントレビューとは、医薬品品質システムが継続して適切かつ実効的であることを確認するために定期的に行うものである。製造業者等が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することになる。品質マニュアルにマネジメントレビュー会議の開催頻度、情報のインプット、製造業者等からのアウトプットについて記述すること。マネジメントレビューを確実に実施することも製造業者等の責務である。

インプットの例として以下が考えられる。

<略>

2. 医薬品品質システムの有効性評価

- ・苦情管理、逸脱管理、CAPA並びに変更管理の状況
- ・外部委託作業の状況
- ・リスクアセスメントの状況
- ・品質保証に係る業務の適切性



GMP事例集 CAPA要求事項

GMP事例集 GMP3の4-2(品質リスクマネジメント)

[問]CAPAを行っているが、品質リスクマネジメントが行われているといえるか。

[答]品質リスクマネジメントとは、製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセスをいう。CAPAが品質リスクマネジメントの一つではなく、CAPAを含めた品質システムの活動の中でこれらのプロセスを活用すべきである。



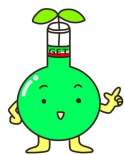
品質リスクマネジメント=CAPAの実施 ではなく、CAPAの実施にあたって品質リスクマネジメント手法を活用する旨が規定されています。



GMP事例集 CAPA要求事項

GMP11の3-2(製品品質の照査)

[問] 製品品質の照査はどのように行うべきか。



製品品質の照査は年次レビューと言われるものですが、1年に1回以上、自社で製造した製品に関し試験結果、異常逸脱、安定性モニタリング結果等を通して製造品質等の評価を行うものです。そこで見つかった問題についてはCAPA等を行うことが規定されています。

[答] 照査を行うに当たっては、手順に従い、次の事項に留意して実施すること。

なお、品質保証に関わる業務を担当する組織が製品品質の照査のすべての活動を実施する必要はなく、製造部門や試験検査に係る業務を担当する組織などが傾向分析を行った上で品質保証に関わる業務を担当する組織が最終的な照査承認を行うことでも差し支えない。

1. 少なくとも、年1回は実施すること。
2. 照査の結果については評価を行い、**是正措置、予防措置**又は再バリデーションの実施の必要性を検討すること。是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び内容について記録を作成すること。
3. リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化して実施する場合には、科学的な妥当性を示すこと。



GMP事例集 CAPA要求事項

GMP事例集 GMP11の3-6(製品品質の照査)

[問] 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。

[答] 照査の対象には、少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、製造所の実情に応じて製造業者等が適切な項目を設定して実施すること。

<略>

9. 工程又は装置に対して実施された**是正措置**の適切性についての照査



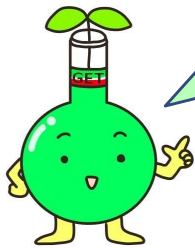
製品品質の照査の項目に、工程や装置に対して行われた是正措置の適切性について改めて照査することが求められています。



GMP省令/事例集 CAPA要求事項

第十一条 品質管理 八

第四号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。
また、当該試験検査について、規格に適合しない結果となった場合においては、その原因を究明し、
所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。



**規格に適合しない結果（OOS）が発生した場合、CAPAを行うこととなっています。
OOTの場合は明文化されていません。**



GMP省令/事例集 CAPA要求事項

第十五条 逸脱の管理 二

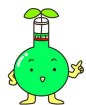
重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

- イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。
- ロ 当該逸脱の原因を究明すること。
- ハ 所要の是正措置及び予防措置をとること。

GMP事例集 GMP15-4(逸脱の管理)

[問] 製造手順等からの逸脱が生じた場合、全ての逸脱についてCAPAを実施する必要があるか。

[答] GMP省令第15条第1項第2号ハのとおり、**重大な逸脱**が生じた場合は、所要のCAPAをとること。それ以外の逸脱についても、影響調査の結果を踏まえCAPAを検討することが望ましい。いずれの場合においてもCAPAの実施後その有効性を評価すること。なお、CAPA実施の有無に係わりなく、生じた逸脱については、その影響調査結果を、GMP省令第15条第1項第1号により、品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告する必要がある。



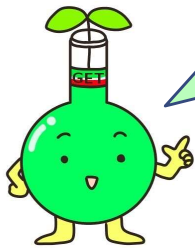
「重大な」逸脱が発生した場合、CAPAを行うこととなっています。また重大でないその他逸脱については、「CAPAを検討することが望ましい」となっています。また**有効性評価**を行うことも規定されています。

GMP省令/事例集 CAPA要求事項

第十六条 品質情報及び品質不良等の処理 二

製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

二 当該品質情報に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の是正措置及び予防措置をとること。



「品質情報（品質不良）」に基づきCAPAの実施が必要な例としては、顧客クレームや回収がそれにあたります。
その製造所起因で発生した場合、CAPAを行うこととなっています。



GMP事例集 CAPA要求事項

GMP事例集 GMP16-1(品質情報等)

[問]GMP省令第16条第1項の「品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)」とは、具体的に何を指すか。

[答]品質情報は、製造販売業者、使用者、医療機関、原材料等の供給者、他の製造業者及び海外における関連情報(当該製品や類似製品、製造プロセス等に係る海外規制当局や学会からの情報や当該製造業者が、海外の原薬たる医薬品に係る製品製造業者や製剤製造業者に対して当該品質情報に関する調査を依頼し、原因究明やCAPA等の結果の報告が得られた等の情報)等製造業者等で入手した品質等に関する情報であり、関連する情報は適切に入手できるようなシステムを確立すること。



GMP省令/事例集 CAPA要求事項

第十六条 品質情報及び品質不良等の処理 二

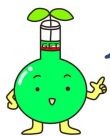
製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

二 当該品質情報に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の是正措置及び予防措置をとること。

GMP事例集 GMP16-7 (品質情報の処理)

[問]得られた品質情報に係る事項のうち、記録を作成すべき事項の範囲について示してほしい。例えば、市場から悪感発熱、湿しん等を生じたといった情報を得て、製造所において品質に係る試験検査を行ったところ異常がなかった事例等、結果的に製造所に起因するものでないことが明らかになった品質情報に係る事項については、GMP省令第16条でいう品質情報の内容、原因究明の結果及びCAPAの記録の作成の対象外と考えてよいか。

[答][答]製造所に起因しないことが明らかになったことを記録すること。なお、例えば、通常の試験検査の精度では検出しえない品質上の問題が原因である可能性もあり得ることから、特定ロットについての品質情報が集中していないか等、製造販売業者の品質保証部門とも連携を図り、原因究明を行っておくことは非常に重要である。また、設問の事例のように品質に係る試験検査を実施して原因を究明した場合には、原因究明の結果を記載した記録を作成し保管すること。



品質不良等がその製造所起因で発生した場合、CAPAを行うこととなっています。

GMP事例集 CAPA要求事項

GMP事例集 GMP16-5 (品質情報の処理)

[問]改正省令公布通知第3の24(1)②において、「当該品質情報に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかでない場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合には、所要の**是正措置及び予防措置**をとらなければならないものであること。」とあるが、原因がその製造所が使用する原料の供給業者にある場合どのような対応が必要か。

[答]必要な場合には、原料等の供給者等に対して原因究明及び改善等所要の指示を行うとともに、その結果を確認する必要がある。

GMP事例集 GMP16-6 (品質情報の処理)

[問]GMP省令第16条第1項第3号の「是正措置及び予防措置」の記録について、改正省令公布通知第3の24(1)③イに「**是正措置及び予防措置**の記録については、当該措置の進捗スケジュールに沿って漸次に作成し」とあるが、輸送容器の汚れ、ユーザー使用ミスによる破損等、当該製造所に起因するものでない事項ではあるものの当該製造業者等が何らかの措置をとった場合には、当該措置の状況を記録に記載すべきか。

[答]GMP省令第16条第1項第2号に明記されているとおり、当該製造所に起因するものでないことが明らかでない品質情報に係る事項である場合には、当該製造業者等として当該品質情報に係るCAPAを記載した記録を作成する必要はない。ただし、当該製造所が製造管理又は品質管理に必要と判断した結果実施した措置については、記録すること。

