

平成 30 年度

GXP 研究会活動報告書

平成 31 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会

## 平成 30 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動報告について

岐阜県医薬品等 GXP 研究会は、医薬品等製造販売業者が遵守すべき製造販売後安全管理の基準（以下「GVP」という。）及び品質管理の基準（以下「GQP」という。）並びに医薬品等製造業者が遵守すべき製造管理及び品質管理の基準（以下「GMP」という。）に関する技術的対応策等を研究するため、平成 18 年 8 月に発足いたしました。

当研究会では、会員企業が直面する GMP 等に関する課題をテーマに、これまで労働安全衛生、GMP 省令施行通知の改訂、GMP 関連指摘事項の事例集作成、医薬品製造現場の衛生管理、安全管理情報の収集、逸脱・変更管理などに関する研究を行ってきたところです。

平成 30 年度は、「医薬品の適正流通基準（GDP）」「是正措置及び予防措置（CAPA）」「バリデーション」の 3 つをテーマとしました。

「医薬品の適正流通基準（GDP）」については、平成 28 年度にも研究活動を行い、各社の GDP 対応状況や PIC/S GDP ガイドラインの要求事項とのギャップについて取りまとめましたが、今年度は日本版 GDP ガイドラインの素案を基に、2 年経過後の対応状況や対応事例集の作成を行いました。平成 30 年 12 月には国内向け GDP ガイドラインが正式に発出され、製造販売業者等において GDP への対応がより求められていくことが予想されます。

「是正措置及び予防措置（CAPA）」については、現行 GMP 省令には明確に規定されていませんが、今後予定されている GMP 省令の改正において CAPA が盛り込まれる見込みです。また、高品質な医薬品等の製造を行っていくためには継続的改善が必要であり、そのために CAPA は非常に有効であると考えられます。そこで今年度は、各社の CAPA システムの構築の参考となるよう CAPA の手順書モデル及び CAPA 事例集の作成を行いました。

「バリデーション」については、現在、バリデーション基準に基づき運用されているところですが、PIC/S や ICH などの医薬品規制のグローバル化に伴い、リスクアセスメントや製品品質の照査の結果等、製品ライフサイクルを通して集積した知見を活用することが求められており、バリデーションに対するアプローチ方法は多様化しています。そこで今年度は、バリデーションに対する理解を深めていただくことを目的として、バリデーション事例を集積しました。

これらの研究成果を取りまとめた、本活動報告書が皆様の業務の参考としてご活用いただければ幸いです。

当研究会では、今後も会員企業が直面する課題等への技術的支援の一助となるよう、ご要望、ご意見を伺いながら、さらに研究を重ねていきたいと考えております。

最後になりましたが、県内の医薬品等関係業界の益々のご発展を祈念し、本年度の活動報告とさせていただきます。

平成 31 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会  
会長 中村 源次郎

# 目 次

まえがき	1
第 1 章 医薬品の適正流通基準（GDP）	2
(1) 目的	2
(2) 研究課題	2
(3) 参考・引用資料	2
(4) 研究結果	2
(5) まとめ	18
第 2 章 是正措置及び予防措置（CAPA）	20
(1) 目的	20
(2) 研究課題	20
(3) 参考・引用資料	20
(4) 研究結果	21
第 3 章 バリデーション	48
(1) 目的	48
(2) バリデーションの変遷（経緯）	48
(3) バリデーションの種類	49
(4) 研究結果	50
平成 30 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動履歴	91
あとがき	91
岐阜県医薬品等 GXP 研究会設置要領	92

## ま え が き

医薬品は、人の生命に直結しており、常に求められる品質に合致したものを市場に提供することが必須条件であります。そのため、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）をはじめ、医薬品の品質を管理・保証するための基準、通知等が数多く発出されています。

近年、GMP の実施に関する国際整合性の観点等から、国際的な協力や情報交換等の必要性がますます高まり、「規制当局間の国際協力の枠組み」として、PIC/S が発行する GMP ガイドラインが世界標準となりつつあります。日本でも PIC/S GMP ガイドラインと国内 GMP のギャップを埋める対応がとられ、GMP 省令も大幅に改正される予定です。

これらの状況を踏まえ、平成 30 年度の研究会は、「医薬品の適正流通基準（GDP）」、「是正措置及び予防措置（CAPA）」、「バリデーション」の 3 テーマを選定し、研究活動を行いました。GDP は公的な規制はまだありませんが、製薬業界や物流のグローバル化によりクローズアップされていること、CAPA は GMP 省令改正により条文が新設されると予測されること、バリデーションは PIC/S や ICH などのグローバル化に対応する必要があることから選定いたしました。

本活動報告書が今後の業務の参考になれば幸いです。

# 第 1 章 医薬品の適正流通基準（GDP）

## (1) 目的

医薬品の適正流通基準（GDP: Good Distribution Practice）は、流通経路の管理が保証され、医薬品の完全性が保持されるための手法、さらに、偽造医薬品が正規流通経路へ流入することを防止するための基準を定めたものである。

現在、GDP は欧米など各国で整備、改正が進んでいる。国内では厚生労働科学研究班にて平成 28 年度に PIC/S GDP の日本語訳案と国内向け GDP ガイドラインの素案が作成され、当研究会の専門部会でも平成 28 年度に「GDP について」の研究を行っている。また、平成 29 年度には厚生労働科学研究班によって国内向け GDP ガイドライン素案の実施状況調査・意見・提案募集が行われ、その調査結果や近年発生した偽造品流通問題も踏まえつつ、PIC/S の GDP ガイドライン全般に準拠した国内向け GDP ガイドラインとして、平成 30 年 12 月 28 日付の事務連絡「医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインについて」が正式に発出された。

当ガイドラインは現時点で GMP 省令や GQP 省令の様な法的拘束力は持たないと説明されているが、当研究会会員企業をはじめ、卸売販売業者及び製造販売業者に大きな影響を与えると思われる。なお、PIC/S GDP と異なり、国内向け GDP ガイドラインでは、原薬メーカーは対象外となっている。

本研究では医薬品の保管や輸送活動の足掛かりとなることを目指し、“品質確保（温度管理）”と“偽造品流通防止”という 2 つの観点の重要性から、以下の研究課題の検討を行った。

## (2) 研究課題

- 1) 国内向け GDP ガイドライン素案作成から 2 年経過後の各社対応状況調査
- 2) GDP ガイドライン 第 6、7、9 章 要求事項に対する事例調査
- 3) 製品等の輸送・保管時等の「温度管理」及び「偽造・すり替え防止対策」の対応事例集の作成

## (3) 参考・引用文献

- ・ PIC/S Guide to Good Distribution Practice (GDP) for Medicinal Products (PE 011-1) 【PIC/S GDP ガイドライン】
- ・ 「医薬品の適正流通基準（GDP）ガイドライン」説明会」資料  
（医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究班作成）

## (4) 研究結果

- 1) 国内向け GDP ガイドライン素案作成から 2 年経過後の各社対応状況調査  
当研究会では平成 28 年度に「GDP について」の研究を行っており、当時の

参加企業各社に対し、GDP 対応に関するアンケートを実施した経緯がある。そのアンケートの結果から、GDP ガイドラインの各項目の中でも「第 7 章 外部委託業務」及び「第 9 章 輸送」について、対応が進んでいない状況であることが確認できていた。

前回の研究から 2 年経過していることから、今年度の研究開始にあたり、再度各社の対応状況を調査するためのアンケートを実施した。

なお、国内向け GDP ガイドラインは以下の構成となっている。

国内向け GDP ガイドライン__目次	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 緒言</li> <li>・ 目的</li> <li>・ 適用範囲</li> <li>・ 第 1 章 品質マネジメント               <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 原則</li> <li>1.2 品質システム</li> <li>1.3 外部委託業務の管理</li> <li>1.4 マネジメントレビュー及びモニタリング</li> <li>1.5 品質リスクマネジメント</li> </ul> </li> <li>・ 第 2 章 職員               <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 原則</li> <li>2.2 一般</li> <li>2.3 責任者の任命</li> <li>2.4 教育訓練</li> <li>2.5 衛生</li> </ul> </li> <li>・ 第 3 章 施設及び機器               <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 原則</li> <li>3.2 施設</li> <li>3.3 温度及び環境管理</li> <li>3.4 機器</li> <li>3.5 コンピュータ化システム</li> <li>3.6 適格性評価及びバリデーション</li> </ul> </li> <li>・ 第 4 章 文書化               <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 原則</li> <li>4.2 一般</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 第 5 章 業務の実施(オペレーション)               <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 原則</li> <li>5.2 仕入先の適確性評価</li> <li>5.3 販売先の適確性評価</li> <li>5.4 医薬品の受領</li> <li>5.5 保管</li> <li>5.6 使用の期限が過ぎた製品の廃棄</li> <li>5.7 ピッキング</li> <li>5.8 供給</li> </ul> </li> <li>・ 第 6 章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収               <ul style="list-style-type: none"> <li>6.1 原則</li> <li>6.2 苦情及び品質情報</li> <li>6.3 返却された医薬品</li> <li>6.4 偽造医薬品 (Falsified medicinal products)</li> <li>6.5 医薬品の回収</li> </ul> </li> <li>・ 第 7 章 外部委託業務               <ul style="list-style-type: none"> <li>7.1 原則</li> <li>7.2 契約委託者</li> <li>7.3 契約受託者</li> </ul> </li> <li>・ 第 8 章 自己点検               <ul style="list-style-type: none"> <li>8.1 原則</li> <li>8.2 自己点検</li> </ul> </li> <li>・ 第 9 章 輸送               <ul style="list-style-type: none"> <li>9.1 原則</li> <li>9.2 輸送</li> <li>9.3 輸送の容器、包装及びラベル表示</li> <li>9.4 特別な条件が必要とされる製品</li> </ul> </li> <li>・ 用語集</li> </ul>

① アンケートの実施結果

(ア) GDP に関する以下の項目の取り組み状況（課題、対応計画案等）につき、回答願います。

\*)：取組率：対応を実施できている企業の割合。取組率の高い順に記載。

項目	取組率*	主な回答・対応事例 等
<p>【第5章関係】 自社内保管に関する基準・手順書などを作成していますか。(特に湿度管理)</p>	72%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自社内の保管は温湿度管理を実施しており、GMP として保管に関する手順書等も作成している。</li> <li>・ 配送センターの倉庫への入庫及び保管手順がある。</li> <li>・ 湿度については厳密な管理をしていない。(なりゆき管理、または管理していないという意見が多数)</li> <li>・ 危険物倉庫については、消防法の制限があり可燃物が設置できないため、昆虫トラップなどに苦慮している。</li> <li>・ 製品が液体で密封容器のため、湿度については管理していない。</li> </ul>
<p>【第3章関係】 自社内保管に関する設備の適格性評価やバリデーションをしていますか。</p>	67%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 倉庫の温湿度については、マッピングによるワーストポイントの確認(季節による変動含む)やモニタリングを実施している。</li> <li>・ 倉庫の新設や、設備の導入時には適格性評価を実施している。</li> <li>・ 自動倉庫システム、保冷库については適格性評価を実施している。</li> </ul>
<p>【第1章関係】 自社内保管に関してリスクアセスメントをしていますか。</p>	39%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自社内保管については GMP 範疇であり、リスクアセスメントを実施している。</li> <li>・ 一部の製品については個別で管理方法が規制(製品特性、顧客要望等)される場合があり、それらについてはリスクアセスメントを実施し、通常製品とは異なる保管方法を設定されている。</li> <li>・ 倉庫内環境の逸脱(温湿度等)が発生した場合は、リスクアセスメント等で製品評価を行う手順を設定している。</li> <li>・ 今後の課題としてとらえているが具体的施策ができていない。</li> </ul>

項目	取組率*	主な回答・対応事例 等
<p>【第3章、9章関係】 製品の輸送に関する設備の適格性評価やバリデーションをしていますか。</p>	39%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 取決め書等で一部規定しているが、GDP としての手順はない。</li> <li>・ 一部の製品／出荷先について、顧客要望で実施している。</li> <li>・ 低温管理が必要な製品は輸送トラックの適格性評価や、トラックにデータロガーを設置し、温度モニタリングを実施している。</li> <li>・ 製品の過酷試験、輸送試験を実施している。</li> <li>・ 社として今後の課題となっている。今後対応予定である。</li> </ul>
<p>【第1章、9章関係】 製品の輸送に関してリスクアセスメントをしていますか。</p>	33%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ リスクアセスメントを実施し、アセスメント結果より、輸送バリデーションを実施する品目もある（顧客要望等）。</li> <li>・ 輸送時の温度が異常値になった場合に製品のリスク評価を行っている。</li> <li>・ 輸出品、新製品等は実施している。</li> <li>・ 輸送に関しては、ほとんどまだ対応ができていない。</li> <li>・ 方面別に基本輸送ルートを調査し、通常そのルートを使用し運行する。</li> </ul>
<p>【第6章関係】 偽造・すり替えに対する予防的な取り組みはしていますか。</p>	33%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 密封容器の使用、個装箱の封緘、改ざん防止テープの使用、シュリンク包装等を行っている。ドラム容器の場合は本体と蓋を繋ぐ封緘を実施している。</li> <li>・ 特殊製品（向精神薬・毒薬）については、受渡時に確認印を押印する。</li> <li>・ 倉庫は夜間・休日施錠</li> <li>・ 配送センター内のアクセス制限。</li> <li>・ 製品の積載前に、トラック内に他の積載物が無いか確認する。</li> <li>・ 製品は基本的に段ボールで梱包し、開封の痕跡が残るようにしている。</li> <li>・ 段ボールを使用せず折り畳みコンテナを使用する場合、積載する梱包をまとめてラップ巻きする。</li> <li>・ よりセキュアな封緘、すり替え防止対応を求める顧客も目立っている。</li> </ul>



項目	取組率*	主な回答・対応事例 等
<p>【第3章関係】 原料の納入に関する設備の適格性やバリデーションをしていますか。</p>	28%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 倉庫に関するバリデーションは実施している。</li> <li>・ 原料を保管する倉庫のラック操作システムや温度モニタリングシステムについて実施している。</li> <li>・ 今後の課題である。</li> </ul>
<p>【第7章関係】 GDP に関する外部委託先のマネジメント・契約・監査等を行っていますか。</p>	17%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造販売業者にて実施している。</li> <li>・ 1次輸送業者の監査は実施している。2次受け、3次受けの業者は、直接監査を実施していない。</li> <li>・ 低温管理の必要な輸送業者に対して、取り決めを締結し、輸送業者としての適格性評価を実施している。</li> <li>・ 今後の課題であり、対応強化中。</li> </ul>
<p>【第7章関係】 GDP に関する外部委託先に自己点検等の規定がありますか。</p>	17%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常発生時の報告責任については品質契約として締結しているが、自己点検としては規定していない。</li> <li>・ 規定があるところ、無いところそれぞれある。</li> <li>・ 今後の課題となっている。</li> </ul>
<p>【第3章関係】 コンピュータ化したシステムを GDP に関する業務に利用していますか。</p>	17%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GMP 範疇での保管管理（製造管理を目的として）にコンピュータ化システムを使用している。</li> <li>・ 自社内の倉庫保管で使用している（原料倉庫のラック操作及び製品の在庫管理／ラック操作）。</li> </ul>
<p>【第2章関係】 GDP に関して従業員教育をしていますか。</p>	11%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 配送センターで業務をする従業員に実施している。</li> <li>・ 構内物流、出荷業務に関わる部署の所属員を中心に教育を行っている。</li> <li>・ 品質管理部門で対応している。</li> <li>・ 自社内保管については教育訓練を行っているが、外部委託先については実施していない。</li> <li>・ 今後、対応予定。</li> </ul>

項目	取組率*	主な回答・対応事例 等
<p>【第1章関係】</p> <p>製品品質照査やマネジメントレビューの項目に GDP に関する事項を含んでいますか。</p>	5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品品質照査やマネジメントレビューにおいて、流通に関する品質情報も対象範囲としている。</li> <li>・ 輸送過程の異常は逸脱処理として報告されるが、異常が発生していない場合や輸送に関するバリデーションの要否等は含めていない。</li> <li>・ 製品品質照査の項目には入れているが、マネジメントレビューとしては実施していない。</li> <li>・ 今後、対応予定である。</li> </ul>
<p>【第9章関係】</p> <p>製品の輸送に関する基準・手順書などを作成していますか。 (例えば GDP 管理手順書)</p>	0%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 今現在、GDP 管理基準書、GDP 管理手順書はまだ作成していない(工場出荷までの SOP のみ)。</li> <li>・ 輸送過程の異常を記録する SOP はある。</li> <li>・ 品目により個別に対応している事例はある。</li> <li>・ 海外輸出品についてはロガーを入れる手順があるが、国内は無い。</li> <li>・ GDP に関する基準は作成していないが、顧客要請に対応するための手順書を作成している。</li> </ul>

(イ) 平成 30 年度の研究活動において、GDP に関して検討(実態調査含む)してほしいことについて回答願います。

<GDP ガイドライン全般についての意見>

- ・ GDP ガイドラインについては法的拘束力がまだないものの、近い将来要件化されるものとして最低限行わなければならない項目、また問題点についてまとめることができたら良いと思う。
- ・ 日本国内の輸送業者における GDP 取り組み状況の実態調査
- ・ 日本版 GDP ガイドラインを受け、製造販売業者の取り組みについて(自主的な取り組みをどこまで実施するのか)。
- ・ GDP 対応について、許可要件に入っていないので弊社も含め対応していないところが多いと思う。考え方や方法論は色々と出ているが、製造所として最低限必要な対応が知りたい。
- ・ GDP に対する本気度も調査してほしい。GMP はやるが、GDP は・・・という会社が多いと思う。

<GDPに関する手順書についての意見>

- ・ GDP 手順書の作成
- ・ 輸送に関して、GDP の検討が進められていないので、参考になる基準・手順書（案）等の紹介があるといい。
- ・ どういった運用を行っているのか実施中の手順書について事例紹介を希望。
- ・ 運送会社及び車両の管理手順の事例を紹介いただきたい。
- ・ 手順書や取り決めの例、製造業／製販業での対応の違い等について検討していただけると嬉しい。

<輸送に関する意見>

- ・ 輸送温度による品質への各社の取り組み（例：気温の季節変動）。
  - ・ 輸送業者について、各社の方面別依頼先調査をお願いしたい。今後の参考にしたい。
  - ・ 9.2.1 において「温度逸脱などが輸送中に生じた場合の手順に従って・・・その旨を報告すること」とあるが、輸送中の積み替え時等において、温度逸脱が発生しているのが現状である。「●度以下で○時間以内であれば品質影響なし」をどのようなデータ取りを行って規定できるのか、USP 規定を踏まえ、各社の対応事例又は実施すべき取り組み内容について意見交換したい。
- ※USP 規定の一時的スパイク 24 時間以内（40℃まで：室温制御のもの）、40℃を超えるスパイクは製造販売業者の指示に従う。

<偽造・すり替え防止に関する意見>

- ・ 輸送トラックの混載便を使用する際の偽造・すり替え防止対策
- ・ 「すり替え」「横流し」の効率的な予防策について

<外部業者の管理に関する意見>

- ・ 輸送の外部委託に伴い、品質契約に含めるべき事項の整理
- ・ 輸送業者との取り決め（取り決め内容も含む）
- ・ 外部委託先への取決め書や監査を行う際の見本資料等があると参考になる。
- ・ 運送業者との取り決めを行う中で注意すべき点／必要な点を紹介いただきたい。

(ウ) その他、ご意見等。

- ・ 輸送（特に空輸、海運）において、製品の保管条件を一時的に逸脱することが明確な場合の具体的な対応及び許容範囲、異常処理の要否とタイミングについて、課題と考える。
- ・ ブラジルなど、特殊な気候条件での安定性試験を求められる場合における効果的／効率的な管理方法を知りたい。

## ② 考察

今回アンケートを実施した時点では、まだ国内向け GDP ガイドラインの発出がされていない状況であり、GDP に関する手順の作成、従業員等の教育訓練等、GDP 対応の取り掛かり部分について、各社ともまだ対応を進めていないことが確認できる結果であった。

また、GMP 範疇にも入る保管に関わる部分については対応率が高いが、平成 28 年度の結果と同様、「外部委託」と「輸送（特に温度管理関係）」、さらに昨今対応の重要性が増している「偽造・すり替え防止」についての対応に各社課題を抱えていることがわかった。

よって、アンケート（イ）、（ウ）の要望を全て網羅はできないが、「第 7 章 外部委託」、「第 9 章 輸送」及び第 6 章のうち、「偽造の疑いのある医薬品」に対する対応を今回の研究の重点項目として取り組むこととした。

## 2) GDP ガイドライン 第 6、7、9 章 要求事項に対する事例調査

研究結果 1) の結果より、GDP 対応において各社が課題と捉えている「第 6 章 苦情、返品、偽造の疑いがある医薬品及び回収」、「第 7 章 外部委託業務」及び「第 9 章 輸送」について、各社が実施されている対応事例を調査した。

### ① 第 6 章（苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収）関係

項目	対応事例又は対応案
6.1 原則	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 苦情品、返品についてそれぞれ SOP はあるが、体系だったひとつの GDP の管理に関する手順書はない。</li><li>・ 偽造品対策として、ホログラムシールの導入、アンプルの工夫、倉庫への出荷数の監視を実施している。</li><li>・ 現時点で GDP としての基準は作成しておらず、GMP における返品・回収の対応手順に準じる。</li></ul>
6.2 苦情	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 苦情品について SOP で規定している。クレームのシステムを導入し管理している（発生・原因究明・CAPA 等）。</li><li>・ 品質情報と返品という分類分け。品質情報でもアンプル破損とその他に分類分け。</li><li>・ 苦情の情報については毎月開催される製販三役会議／GMP 会議にて報告している。</li></ul>

項目	対応事例又は対応案
6.3 返却された医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 保管に関しては SOP に規定。</li> <li>・ 顧客都合／輸送トラブル（外装汚損など）で返送された製品は、品質試験を行って適合した場合に、在庫品となり再販可能となる。</li> <li>・ 記録を適切に残し、廃棄する際には 2 人以上で確認する。廃棄の方法も手順化し、再利用できない状態になるように破壊する。</li> <li>・ 「返品管理手順書」を作成し、それに基づき行うこととしている。</li> </ul>
6.4 偽造医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SOP で連絡ルートの規定をしているが、具体的な処理については弊社の工場 SOP では規定されていない。</li> <li>・ 入手した偽造品の組成解析。偽造品の分類分け。ラベルから偽造品原産国の類推を行っている。</li> </ul>
6.5 医薬品の回収	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SOP で規定。回収シミュレーションは定期的実施しているが、配送先、配送先の在庫数の確認の把握で実際に配送先と連携しては行っていない。</li> <li>・ 回収の模擬訓練を毎年行っている。</li> <li>・ GQP と手順書を作成し、これを基に運用していた。</li> </ul>

## ② 第 7 章（外部委託業務）関係

項目	対応事例又は対応案
7.1 原則	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1 次輸送業者との間で契約締結している。2 次輸送業者以降は、1 次輸送業者で管理を徹底するように求めている。</li> <li>・ 原材料・資材メーカー以外にも、試験委託先・運送業者・試験機器会社・クリーニング会社・清掃会社等も管理している。</li> <li>・ 「業務委託契約書」の取交しはしておりますが、流通に関する具体的な取決めはしていません。</li> <li>・ 国内の輸送業者とのみ取り決めに締結している。</li> </ul>
7.2 契約委託者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1 次輸送業者の評価を定期的にもしくは書面監査で行っている。また、輸送過程で異常があった場合は、その重大性に応じて臨時の実地監査を行っている。</li> <li>・ 試験委託先・運送業者・試験機器会社・クリーニング会社・清掃会社等との品質契約を締結し、監査スケジュールも作成している。</li> <li>・ 外部委託時、監査を実施しております。</li> </ul>
7.3 契約受託者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送バリデーション等で委託者に協力している。</li> </ul>

③ 第9章（輸送）関係

項目	対応事例又は対応案
9.1 原則	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 温度管理の必要な製品は、保冷車で輸送している。</li> <li>・ 輸送業者と品質契約等を締結しており、監査も行っている。</li> </ul>
9.2 輸送	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 海外製品には温度ロガーを入れ、温度逸脱の有無の調査や、輸送テストを行っている（一部の製品）。海外については輸送ルートの特定は難しいため、温度逸脱が起こった場合の担保として、安定性試験（苛酷条件）のデータを取得する検討をしている（一部の製品は実施済）。</li> <li>・ 国内についてはある程度ルートが確立されているため、ワーストケース（夏季・冬季）での輸送テストを行い、データを取得し、対応を検討中。</li> <li>・ 海外バルク包装品については温度ロガーを付けて輸送しており、輸送中の保管条件が維持されたかどうかの確認はできる。</li> <li>・ 必要性（顧客要望、保管条件など）に応じて専用便を利用している。トラック積載時に混載物の有無を確認すると共に、緩衝材等を利用して弊社の輸送製品の保護・区分けを行っている。</li> <li>・ 輸送記録を送付してもらっている。また、監査時にも確認している。</li> <li>・ 海外から輸入する製品（中間製品）について、温度ロガーを入れて輸送中の温度モニタリングを行った（但し1回のみ）。</li> <li>・ 低温管理品のみ輸送中の温度モニタリングを実施している。データは顧客要請に応じ提供している。</li> <li>※ただし、積み替え時期等において温度逸脱が発生しているがそれに対する考察ができていない。</li> <li>・ 製品毎に安定性試験（苛酷条件）を行い、予想される外部温度の上下限の設定を行う検討を行っている。</li> </ul>
9.3 容器、包装及びラベル表示	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送容器に卸売販売業までの記載は行っていない。</li> <li>・ 予め規定した包装形態で輸送している。予め規定した包装形態で安定性試験を実施している。</li> <li>・ 輸送前後で差がないことを確認している。</li> <li>・ 輸送試験を実施している。</li> </ul>
9.4 特別な条件が必要とされる製品	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 代表的な保冷車につき、10t車と4t車で温度マッピングを実施した事例がある。測定点は、庫内の前方/後方の四隅及び上面対角交点と下面対角交点の10点で実施した。</li> <li>・ 温度管理が必要なので、品質契約に盛り込んでいる。</li> </ul>

3) 製品等の輸送・保管時等の「温度管理」及び「偽造・すり替え防止対策」の対応事例集の作成

「2)」の事例作成を進めていく中で、医薬品の品質、有効性及び安全性に大きく影響を及ぼすと考えられる製品等の輸送・保管時等の「温度管理」及び「偽造・すり替え防止対策」については、GDP 対応を進めていく中で最もコアな要素となることが考えられた。

そのため、当該 2 項目についてはより詳細な対応事例や基準事例を作成することとした。

① 事例検討結果

(ア) 温度管理について

i. トラブル対応事例

【トラブル事例】	【対応事例】
落雷による停電により空調機停止。温度異常が発生。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・異常が発生した際に保管してあった製品について品質確認を実施（物性試験等）。</li> <li>・停電時に空調機が停止した際は、保管してある原料、製品の品質確認を品質管理責任者の指示により行った。</li> </ul>
低温管理温度製品にデータロガーを添付して出荷している中、管理温度外となる時間が長時間に渡った。	<p>数年前より低温管理温度製品にデータロガーを添付して出荷している中、管理温度外となる時間が長時間に渡った際に、品質（現時点ではなく、有効期限いっぱいまで）を担保できることを説明しきれていない。</p> <p>加速安定性試験結果及び追加試験結果（同様の温度超過）で説明し、先方における受入試験時に品質異常があれば連絡くださいとしている。</p>
温度管理を温度バリデーションで担保した容器に、担保時間を超えて保管したため、製品管理温度が低温側に逸脱した。	品質担保ができないため、当該製品を廃棄した。
試験の外部委託業者へ検体を送付後、同梱していた温度ロガーを確認したところ、1 時間 30 分ほど「-0.2~-0.1℃」となっていた（保冷車で輸送）。	輸送業者の取扱い不備が原因であったが、自社での輸送梱包の見直しを行った。

【トラブル事例】	【対応事例】
バルク受入試験の外部委託業者へ検体を送付後、同梱していた温度ロガーを確認したところ、3時間ほど「-1.6~0℃」となっていた（保冷車で輸送）。	当該品の保存条件（冷所（1℃~15℃））から逸脱した際の品質担保の根拠がないため、当該検体は廃棄し再サンプリング、検体送付を行った。
稼働中の部屋の空調を誤って切ってしまったことにより、包装前の中間製品を保管している部屋で温度逸脱(31.5℃)が発生。	逸脱対応として含量、類縁物質、pH を追加で n=3 測定し、トレンドと比較して異常がないことを確認した。
委託業者で温度記録紙の交換が出来ておらず、空白日（1日間）が発生した。 システムでは温度異常が発生すれば警報装置が発動し、24 時間連絡が入る。	設備の仕様等から限りなく温度異常が無かったことを究明し、書面に残した。 責任者による教育訓練実施を依頼した。
製品倉庫の温度が 32℃まで上昇した。	参考品或いは現物をサンプリングし、影響が考えられる項目を試験し影響を調べる。 倉庫空調にアラートレベルを設定し、管理範囲を超えないような手順を設定する。
輸送中の温度管理がなされていない。	出荷製品に温度データロガーを同梱し、納入先から返送して貰い解析する。（海外顧客から要望された例あり、国内製販業者からは経験無し） 或いは GDP 対応の輸送業者に委託する。

ii. 温度逸脱時の品質評価の基準・事例

【基準・対応事例】
製品：出荷試験の試験項目及び判定基準（製造途中品については、工程管理の基準） 原料：入荷時の原料規格項目及び判定基準
原薬の特性を基に判断する。
輸送時の温度については、出荷毎にレポート化しているのみであり、現時点では逸脱の対象としていない。 加速安定性試験の温度範囲内であれば、数時間から 100 時間近くとなることもあるが、時間に関わらず問題無いとしている。
文献等でも低温側に逸脱した場合は、問題なかったが、製品の基準からは、逸脱していたので、製品としては不適と判断された。



【基準・対応事例】
輸入品 1 品目について、42℃未満は品質が担保でき、42℃以上は 60 時間未満、という基準があるが、根拠データは不明（輸出元で担保）。
具体的な評価基準自体は特に設けていない為、超過時間の程度等、逸脱の状況を鑑みた上で都度判断を行っております。
温度が逸脱した場合は、現物或いは参考品からサンプリングし、品質評価を実施する。品質評価の実施にあたっては、安定性試験のデータから影響が予測される試験項目を選定する。
日局「室温」（1～30℃）で保管すると規定している製品について、夏期休業日に 30℃を越える恐れがあるため、以下の基準を適用できないかを検討しています。温度の積算（平均動態温度）を求め、USP における室温保存の条件を基に設定できないかを検討しています。

### iii. 温度管理のトラブル防止対策事例

【基準・対応事例】
落雷による停電時、設備担当者が各建屋の停電マニュアルに従い速やかに空調及び各停止機器を復旧し、温湿度を安定させる。空調運転時に湿度は一瞬上がるが温度変化はあまり見られない。 ※設備担当者は 24H 監視体制
より管理の厳しい倉庫へのアウトソーシング
取決め締結時に許容レンジ（温度・時間）を記入しようとする動きもあるが、許容レンジ（特に時間）を決めきれず、現時点で対応できていない。
使用者に対して直接配送が原則です。指定した搬送容器に製品を使用者ごとに収納して配送している。指定した容器は、毎年夏季と冬季に温度バリデーションを実施し、製品管理温度の維持時間を担保確認している。
倉庫、安定性試験室等は警報装置があり、停電、環境逸脱時は関係者へ電話が入る。
PC 管理されている温度記録については、停電時でも稼働する様にバッテリーを接続。
休日時の停電により、すぐに復旧できなくなり、温度異常が生じた際は、関係者にすぐさまメールが送られて、知らせが入る。
倉庫の管理温度にアラートレベルを設定し、管理範囲を超えないような手順を設定する。 夏の最も暑い時期に温度マッピングを実施し、適切な測定ポイントを設定する。

## (イ) 偽造・すり替え防止について

### i. 原材料入荷時

- ・納品書に基づいた原材料名、ロット、数量の確認
- ・外装の汚れ破れ、つぶれ、封印の有無等を確認（不正行為が無いか確認）。
- ・入荷時にシステムにより発行するラベル貼付（バーコード管理）。  
（入荷後のすり替え防止）
- ・保管エリアのセキュリティ管理（ID カード）（不正アクセス防止）。
- ・SOP に登録された原料外装写真との照合
- ・入荷時に COA を受領し QA 承認リストの品目・業者であることを確認している。
- ・運転手は入門時に登録カードを作成する。
- ・原料は、原料受渡伝票と現物の一致をシステムで各々確認している。  
原料の入った搬送容器はアンビタッチでとめられ簡単に開封できないようになっている。
- ・原料・資材の梱包単位の全てに受入表示ラベル貼付
- ・自社管理用のラベルを個体毎に貼り付けて、受入ロットやステータスが分かるように表示する。
- ・着荷時に運送業者と倉庫従業員で同時に現品確認して記録している。
- ・受入後の原材料はシステム管理された倉庫に入庫する（アカウント保有者のみ出庫可能）。

### ii. 製造工程

- ・製品のバーコード管理（品名・ロット・数量）
- ・製造エリアのセキュリティ管理
- ・製造作業者の ID 管理（作業権限）
- ・自動搬送・自動ラック保管
- ・アンプルを差別化する
- ・シュリンク包装、改ざん防止テープ等
- ・ラベル表示確認のみ
- ・関係者以外の立ち入りは部署別に制限されている。関係者以外は、記録に残される。
- ・オールファイバードラム製品の場合、封印にセキュリティーテープを使用する。  
（剥がすと跡が残る）
- ・金属レバー式のファイバードラムの場合、封印に自社ロゴ入りのインシュロックを使用する。
- ・包装資材は収支を記録している（使用数、破棄数等）。
- ・破棄する資材は工程内で破壊（破る等）し、再利用できない状態にしたうえで破棄手続きを行う。

### iii. 保管管理～製品出荷

- ・製品のバーコード管理（品名・ロット・数量）
- ・保管エリアのセキュリティ管理
- ・製造作業者の ID 管理（作業権限）
- ・偽造防止用ホログラムシール
- ・バルク製品：ドラムの封緘に専用ロックピンを使用
- ・より管理の厳しい倉庫へのアウトソーシング
- ・倉庫入出庫管理台帳
- ・インシュロック（ただし、顧客からの監査において、市販品であることから改竄防止のものとするよう指摘を受けている）
- ・製造業者の品質管理強化に伴い倉庫内に監視カメラをつける検討が本格化しているが、現時点で運用方法（常時監視等）が決まっていない。
- ・他の業者の関与はない。製造区域から販売区域への移動は、他の部署から隔離されている。
- ・保管庫の鍵の管理、各倉庫の施錠実施（昼休み）、部外者の入退記録、出荷から引渡しまでの作業完了するまで、作業員が常駐する。
- ・倉庫エリアは監視カメラ設置（ただし、常時モニター監視はしていない）。
- ・倉庫に鍵をする。製品にはラベル表示の他、ステータスボードを設置する。
- ・製品はシステム管理された倉庫に入庫している（アカウント保有者のみ出庫可能）。

### iv. 輸送・受け渡し

- ・工場に入る際に守衛所で手続きを行う（毎回同じ業者の場合は顔写真入りの許可証を発行）
- ・出荷品については、指定の配送業者と契約
- ・混載の無いチャーター便での輸送
- ・輸送業者との品質取り決め
- ・輸送業者の監査
- ・受け渡し結果受領（ただし、工場としては国内までであり、海外の輸送は本社）。よって、海外顧客まで確実に受け渡しされた結果までは把握していない。
- ・販売所間については、製品の入った輸送容器は、アンビタッチで封を施してある。開封時には容器の外観確認の手順により実施される。
- ・販売所から使用者までは、職員が搬送し受領者の確認（ネームプレート等）を行い記録している。新規納入先、経営母体変更は、公的文書（許可書等の写し）により確認する手順としている。原則、確認するまで初回納品ができない。また、定期的な確認も行っている。
- ・特薬品については、引渡し確認書を付け、製品引渡し工程ごとに署名と捺印を依頼し、各卸への納品受領印を頂き確認書を物流センターへ返却してもらう。

- ・出荷時、輸送トラックへの積み込みに立ち合い、品名ロットを照合する。また、積み込んだ状態を写真に残す。
- ・輸送業者への受け渡しエリアでは常時カメラ監視を行っている（全体＋重点箇所）。
- ・輸送業者への受け渡しエリアは電子的にアクセス制限している。
- ・輸送業者の従業員に対しては当社従業員が対面し、依頼した業者であることを確認した上で、作業時間限定でカードキーを貸し出している。

## ② 事例検討結果のまとめ

「温度管理」については、一概にベーシックとなる基準の作成を行うことは難しいと考えられ、各企業、自社の製品特性や輸送対象となる地域の気候に応じ、リスクを考慮した基準の設定を行うことが必要と考えられた。

「偽造・すり替え防止」については、原材料入荷から製品輸送・受け渡しまでの各段階に応じた、一般的な対応と望ましい対応を以下のとおり取り纏めた。

### 【原材料入荷時】

一般的な対応	より望ましい対応
<ul style="list-style-type: none"> <li>・納品書に基づき原材料名、ロット、数量を確認する。また、外装の汚れ、破れ、つぶれ、封印の有無等を確認し、その記録を残す。</li> <li>・COA等により、QAが承認リストの品目、業者であることを確認する。</li> <li>・運送業者と倉庫従業員で現物を確認し、記録を残す。</li> <li>・入荷後にシステム等で発行される自社管理用のラベルを貼付し、ロット等の情報やステータスが分かるよう表示する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SOPに原材料の外装写真を登録し、入荷時に照合を行う。</li> <li>・保管エリアのセキュリティ管理（IDカード等を利用した不正アクセス防止）。</li> <li>・受入後の原材料はシステム管理された倉庫で保管する。</li> <li>・納入業者との品質取決めを結び、管理する。</li> <li>・納入された原料の全容器からサンプルを採取し、同一性試験を実施する。 (PIC/S GMP Annex8)</li> </ul>

### 【製造工程】

一般的な対応	より望ましい対応
<ul style="list-style-type: none"> <li>・製造エリアのセキュリティ管理、立ち入り制限</li> <li>・包装資材等の収支を記録する。</li> <li>・改ざん防止テープ等の使用</li> <li>・破棄する資材は破壊し、使用できない状態にする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製造作業員の作業権限のID管理</li> <li>・偽造防止用のホログラムシール等の利用</li> </ul>

### 【保管管理～製品出荷】

一般的な対応	より望ましい対応
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品のバーコード等による管理（品名・ロット・数量）</li> <li>・ 保管エリアのセキュリティ管理（施錠等）</li> <li>・ 倉庫の入出庫については管理台帳で記録する。</li> <li>・ 製品のラベル表示、ステータス表示</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品保管のアウトソーシング（より管理の厳しい倉庫）</li> <li>・ 倉庫エリアへの監視カメラ設置</li> <li>・ 作業者の作業権限の ID 管理</li> </ul>

### 【輸送・受け渡し】

一般的な対応	より望ましい対応
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送業者との取決め締結</li> <li>・ 受け渡し結果の受領</li> <li>・ 出荷品のトラック積み込み立ち合い</li> <li>・ 輸送業者の工場入場の際の確認手続き</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 混載のないチャーター便での輸送</li> <li>・ 指定配送業者との契約、取決め、監査の実施</li> <li>・ 輸出品については空港の倉庫の管理、又は GDP 管理が充実した倉庫運営会社を利用する。</li> </ul>

### (5) まとめ

今回 GDP の研究を進めるにあたり、平成 28 年度に同テーマにて行った研究結果を基に、GDP を管理する手順書の作成、輸送業者との取決め、輸送時及び保管時の温度管理、また逸脱時の対応等、各社が抱えている問題点を含む現在の GDP への取り組み状況について再度 GXP 研究会メンバー各社にアンケート調査を依頼し、18 社より回答を得た。会社規模によっても対応・取り組みが異なるが、GMP の範疇での各対応は行っているものの GDP を管理する手順書を作成していない等、独立した対応はまだまだ進んでいない結果となった。

これは、本研究においてアンケートを実施した時点では、まだ国内向け GDP ガイドラインの発出予定が不透明であったこともあり、ガイドラインの発出に合わせて対応しようとする姿勢の表れであったと思われるが、先般国内向け GDP ガイドラインの説明会が開催され、また平成 30 年 12 月 28 日には事務連絡として国内向け GDP ガイドラインが正式に発出されたことから、今後 GDP への対応が加速していくものと思われる。

当研究班ではアンケート調査の結果、また GXP 研究会メンバー各社の対応状況や研究への要望事項を踏まえ、製品等の輸送・保管時の「温度管理」について、また「偽造・すり替え防止」の 2 点に絞り、GXP 研究会メンバーより情報を集め、対応事例を作成した。

まず「温度管理」についてはそれぞれの製品の管理温度は決められており、輸

送時には温度データロガーを同梱してモニタリングを行っているものの、逸脱が生じた場合の状況（逸脱温度・逸脱時間）が様々であるため品質評価の基準を設けることが難しいことが伺えた。そのため、その状況に応じて温度に影響を受けると考えられる項目の試験を実施し、異常がないかどうかを確認すること、また保管倉庫等では予防措置としてアラートレベルの設定、逸脱時の速やかな情報収集により、逸脱時間を極力少なくするなどの対応事例が得られた。

「偽造・すり替え防止」については、原材料の入荷時には運送業者の管理、保管管理システムの導入、またエリアへの立ち入り制限等により偽造・すり替え防止を行うこと。製造～製品の出荷においては様々な「封」の工夫、資材収支の強化やエリアへの立ち入り制限等により防止を図ること。また、輸送・受け渡しにおいては、入荷時の対応同様運送業者の管理及び取り決め、確認基準・手順の策定及び実施により偽造やすり替えの防止を図るといった対応事例が得られた。

国内向け GDP ガイドラインについては現時点では法的拘束力がないと説明されているが、近い将来要件化されることが確実と思われ、今回の当研究班の事例、また研究成果を参考にいただき、各社の状況に合った GDP 体制を構築し進めていく一助となれば幸いである。

## 第 2 章 是正措置及び予防措置（CAPA）

### (1) 目的

医薬品製造における不適合の発生率を減少させるためのシステムである CAPA（Corrective Action and Preventive Action）は、不良・不適合の原因を取り除く措置と、不適合の再発の原因を取り除くための措置であり、欧米の医薬品業界では広くこの概念が導入されている。

わが国の現行の GMP 省令では CAPA について明確に定義されていないが、QMS 省令や ICH Q10 には明確に定義がなされているほか、改正 GMP 省令において新たに盛り込まれる見込みのため、GMP に基づく医薬品製造を行う上でも CAPA は必須となる。

本研究班の企業で抱えている CAPA に関する問題について意見交換をしたところ、「CAPA 対応の期限管理に苦慮している」、「効率的かつ有効性の高い CAPA 効果確認方法を模索している」、「予防措置が後回しになっている」等の意見があった。

これらの意見を踏まえて、CAPA を導入するにあたっての手順や原因調査の進め方、報告書の書き方など具体例の作成を目指すこととした。

### (2) 研究課題

- 1) CAPA 手順書案の作成
- 2) CAPA 計画書・報告書事例の作成

### (3) 参考・引用資料

- 1) ICH Q10 医薬品品質システム
- 2) 「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（薬食審査発 0219 第 1 号、薬食監麻発 0219 第 1 号、平成 22 年 2 月 19 日付）
- 3) 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）：QMS 省令

#### (4) 研究結果

手順書モデルを作成するにあたり、本研究班の企業から手順書を持ち寄り、内容を検討した。また、各社の課題を意識し、様式に期限欄、措置確認欄、予防措置の要否の判定及び根拠欄を設けることとした。なお、掲載した事例は、あくまで例示であることから、各社の事情に合わせて業務の参考として活用していただきたい。

#### 研究課題 1) CAPA 手順書案の作成

×××× - ××

### CAPA 手順書

〇〇株式会社 〇〇工場

役割	氏名	署名	日付
作成者 (改訂者)			年 月 日
照査者			年 月 日
承認者			年 月 日



## 目次

1. 目的
2. 適用の範囲
3. 用語の定義
4. 責任及び権限
  - 4.1 品質保証部門責任者
  - 4.2 CAPA 管理責任者
  - 4.3 部署責任者
5. 手順
  - 5.1 不適合等の識別
  - 5.2 是正・予防措置の指示
  - 5.3 原因の調査
  - 5.4 是正・予防措置の計画立案
  - 5.5 是正・予防措置の実施
  - 5.6 措置活動のレビュー
  - 5.7 是正・予防措置の効果確認
  - 5.8 是正・予防措置の終了
6. 関連記録の保管

### 【添付資料】

- 別紙(1) 是正・予防措置計画書 (様式-1)
- 別紙(2) 是正・予防措置報告書 (様式-2)

## 1. 目的

本手順書は、当社が取扱う全ての製品に関する CAPA の手順を定める。

## 2. 適用の範囲

本手順書は、当社が取扱う全ての製品のライフサイクルに関わるプロセス（製品の企画からアフターサービス）の活動において発見された不適合及び品質問題に対して実施する是正措置、並びに不適合及び品質問題の発生を未然に防ぐための予防措置に適用する。

## 3. 用語の定義

### (1) 是正措置（Corrective Action）

検知された不適合又は他の望ましくない状況の原因を除去する措置。

### (2) 予防措置（Preventive Action）

起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を取り除くための措置。

## 4. 責任及び権限

### 4.1 品質保証部門責任者

CAPA における最高責任者として、以下を実行する。

- (1) 是正・予防措置指示書を承認する。
- (2) 是正・予防措置結果を判定する。
- (3) 予防措置の要否を判断する。
- (4) 是正・予防措置効果を確認する。

### 4.2 CAPA 管理責任者

CAPA における責任者として、以下を実行する。

- (1) 是正・予防措置指示書を作成する。
- (2) 是正・予防措置計画書を承認する。
- (3) 是正・予防措置結果を確認する。

### 4.3 部署責任者

CAPA における実施責任者として、以下を実行する。

- (1) 原因調査を行う。
- (2) 是正・予防措置計画書を作成する。
- (3) 是正・予防措置を実施する。
- (4) 是正・予防措置報告書を作成する。

## 5. 手順

当社における CAPA の管理手順を以下に定める。

### 5.1 不適合等の識別

CAPA における最初のステップでは、問題または潜在的問題を明確に定義しなければならないため、以下を明らかにする。

- (1) 経緯（情報源）
- (2) 問題の詳細な説明（影響範囲を含む）
- (3) 対象部署、部署責任者

### 5.2 是正・予防措置の指示

- (1) CAPA 管理責任者は、望ましくない状況を発見または情報を入手した場合、その内容を評価し、措置の必要性を判断する。
- (2) CAPA 管理責任者は、措置が必要と判断された場合、是正・予防措置指示書（様式-1）を作成し、対象部署に措置計画書の作成を指示する。

### 5.3 原因の調査

- (1) 部署責任者は、再発を防止するため、その原因調査を行う。
- (2) 原因調査を行う際には、関連プロセス、記録等の調査を行い、真の原因を特定する。

### 5.4 是正・予防措置の計画立案

- (1) 部署責任者は、特定した原因を除去するための措置を検討し措置計画書を作成する。
- (2) 措置計画書は、CAPA 管理責任者の承認を受ける。

### 5.5 是正・予防措置の実施

- (1) 部署責任者は、措置計画書に基づき措置を実施する。
- (2) 実施した措置内容を是正・予防措置報告書（様式-2）に記入し、CAPA 管理責任者に提出する。

### 5.6 措置活動のレビュー

- (1) CAPA 管理責任者は、是正・予防措置報告書の内容を確認し、確認結果を記録し、品質保証部門責任者に提出する。
- (2) 品質保証部門責任者は、措置結果の適切性を判定する。
- (3) 品質保証部門責任者は、措置結果が不適切な場合、部署責任者に再措置を指示する。
- (4) 措置結果が適切な場合、品質保証部門責任者は、予防措置の要否を判断する。
- (5) 予防措置が必要な場合、品質保証部門責任者は、CAPA 管理責任者に予防措

置を指示する。

(6) 品質保証部門責任者は、措置の効果を確認するための計画を立案する。

#### 5.7 是正・予防措置の効果確認

(1) 品質保証部門責任者は、是正・予防措置の有効性を確認し、是正・予防措置報告書に確認結果を記録する。

(2) 措置が有効でないと判断された場合、品質保証部門責任者は、部署責任者に再措置を指示する。

#### 5.8 是正・予防措置の終了

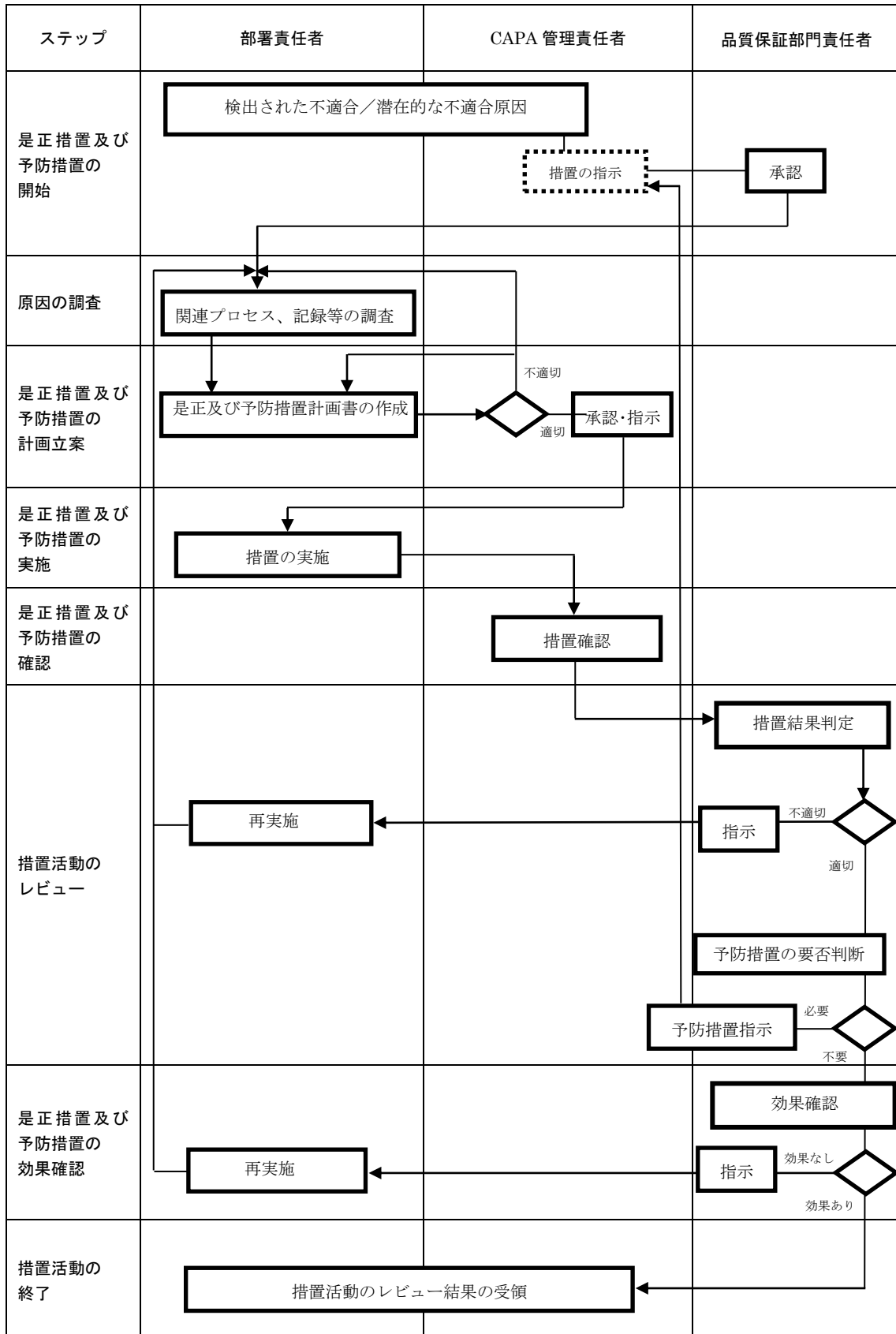
(1) 品質保証部門責任者は、是正・予防措置が有効と判断した場合、措置活動のレビュー結果の写しを部署責任者に回付する。

(2) 是正・予防措置計画書及び報告書は品質保証部門で保管する。

### 6. 関連記録の保管

本手順書に関連する記録類の保管は、文書管理規定に従う。

### 是正措置及び予防措置の手順のフロー



整理番号：CAPA

様式-1

### 是正・予防措置計画書

( 是正 ・ 予防 ) 措置指示書

【指示】

件名					
経緯	<input type="checkbox"/> バリデーション	<input type="checkbox"/> 自己点検	<input type="checkbox"/> 異常・逸脱	<input type="checkbox"/> 00S	<input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査
	<input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理）	<input type="checkbox"/> 回収	<input type="checkbox"/> 返品	<input type="checkbox"/> 製品品質照査	
	<input type="checkbox"/> 内部監査	<input type="checkbox"/> リスクマネジメント (リスクアセスメント)	<input type="checkbox"/> その他 ( )		
	関連する文書の文書番号又は整理番号				
対象部署				部署責任者	

No.	措置必要事項

措置計画提出期限

年 月 日

品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)
/ /	/ /

### 措置計画書

【計画】

原因			
No.	措置計画		対応期限
	文書改訂	必要・不要	文書名 《 》
	教育訓練	必要・不要	教育名 《 》

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
/ /	/ /

### 是正・予防措置報告書

( 是正 ・ 予防 ) 措置報告書

【報告】

件名			
部署名		部署責任者	
No.	措 置 内 容		完了日
	文書改訂	必要 ・ 不要	文書名 《 》
	教育訓練	必要 ・ 不要	教育名 《 》
			部署責任者 (作成)
			/ /

**措置結果確認**

【確認】

確認結果			CAPA管理 責任者
			/ /

**措置結果判定**

判定結果	適切 ・ 不適切 (再措置)	
【不適切の場合の指示事項】		
予防措置	必要 ・ 不要	
【要否判定根拠】		
効果の確認計画		
		品質保証部門 責任者
		/ /

**是正・予防措置効果確認結果**

	品質保証部門 責任者
	/ /

## 研究課題 2) CAPA 計画書・報告書事例の作成

「研究課題 1) CAPA 手順書案の作成」にて作成した手順モデルに基づき、仮想製薬企業である〇〇株式会社〇〇工場における CAPA 実施事例を作成した。

次頁より、本実施事例に係る各報告書事例を示す。

No.	件名	CAPA となった経緯
1	安定性試験恒温恒湿槽の湿度異常	バリデーション
2	2018 年度 自己点検の指摘対応	自己点検
3	異物混入	異常・逸脱
4	品質試験（乾燥減量）における規格上限超過	OOS
5	計測器の校正不合格	社外査察
6	外装ケースの縦ジワ	品質情報
7	ボトル液漏れ	返品
8	2018 年度 製品品質照査対応	製品品質照査
9	スクリーン装着間違い	リスクマネジメント



整理番号：CAPA 1

様式-1

## 是 正 ・ 予 防 措 置 計 画 書

( 是正 ・ 予 防 ) 措 置 指 示 書

【指示】

件名	安定性試験恒温恒湿槽の湿度異常			
経緯	<input checked="" type="checkbox"/> バリデーション <input type="checkbox"/> 自己点検 <input type="checkbox"/> 異常・逸脱 <input type="checkbox"/> OOS <input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査 <input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理） <input type="checkbox"/> 回収 <input type="checkbox"/> 返品 <input type="checkbox"/> 製品品質照査 <input type="checkbox"/> 内部監査 <input type="checkbox"/> リスクマネジメント <input type="checkbox"/> その他（                      ） （リスクアセスメント）			
	関連する文書の文書番号又は整理番号		バリ AA-001	
	医薬品安定性試験恒温恒湿槽の定期バリデーション（0Q）時に設定湿度75%のところ、98%となり、警報が発生した。プレーカーを落として再起動したが、湿度コントロールはできなかった。			
対象部署	AAAA		部署責任者	BBBB

No.	措 置 必 要 事 項
1	警報発生原因の調査
2	不具合の改善

**措置計画提出期限**

2018年10月15日

品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)
DDDD	CCCC
2018/10/05	2018/10/04

### 措置計画書

【計画】

原因	装置の制御センサの異常（メーカーの不良部品による不具合）
----	------------------------------

No.	措 置 計 画	対 応 期 限						
1	原因調査は実施済み	2018/10/31						
2	制御センサ及びモニタリングセンサの交換 再バリデーション（40℃75%RH）							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">文書改訂</td> <td style="width: 10%;">必要・<u>不要</u></td> <td style="width: 70%;">文書名《                      》</td> </tr> <tr> <td>教育訓練</td> <td>必要・<u>不要</u></td> <td>教育名《                      》</td> </tr> </table>	文書改訂	必要・ <u>不要</u>	文書名《                      》	教育訓練	必要・ <u>不要</u>	教育名《                      》	
文書改訂	必要・ <u>不要</u>	文書名《                      》						
教育訓練	必要・ <u>不要</u>	教育名《                      》						

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2018/10/15	2018/10/12

## 是正・予防措置報告書

( 是正 ・ 予防 ) 措置報告書

【報告】

件名	安定性試験恒温恒湿槽の湿度異常		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
2	制御センサ及びモニタリングセンサを交換した。(2018年10月15日) 再バリデーション(センサループ検査)を実施した。(2018年10月15日～16日) 40℃75%RHで運転し、モニタリングを行ったところ再発は無かった。 (2018年10月17日～30日)		2018/10/30
文書改訂	必要・ <u>不要</u>	文書名《	》
教育訓練	必要・ <u>不要</u>	教育名《	》
			部署責任者 (作成)
			BBBB
			2018/10/30

### 措置結果確認

【確認】

確認結果	バリデーション報告書を確認し、異常が無いことを確認した。	CAPA管理責任者
		CCCC
		2018/10/31

### 措置結果判定

判定結果	<u>適切</u> ・ 不適切(再措置)	
【不適切の場合の指示事項】		
該当なし		
予防措置	<u>必要</u> ・ 不要	
【要否判定根拠】		
他の設備も同様な異常が発生する可能性があるため、定期バリデーション時に他の設備もセンサループ検査を実施する。		品質保証部門責任者
効果の確認計画	センサループ検査結果を確認する。	DDDD
		2018/12/20

### 是正・予防措置効果確認結果

他の設備も異常は無いことが確認されたため、是正・予防措置は有効であったと判断する。	品質保証部門責任者
	DDDD
	2018/12/20

## 是正・予防措置計画書

( **是正** ・ 予防 ) 措置指示書

【指示】

件名	2018年度 自己点検 指摘対応				
経緯	<input type="checkbox"/> バリデーション	<input checked="" type="checkbox"/> 自己点検	<input type="checkbox"/> 異常・逸脱	<input type="checkbox"/> OOS	<input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査
	<input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理）	<input type="checkbox"/> 回収	<input type="checkbox"/> 返品	<input type="checkbox"/> 製品品質照査	
	<input type="checkbox"/> 内部監査	<input type="checkbox"/> リスクマネジメント (リスクアセスメント)	<input type="checkbox"/> その他 ( )		
	関連する文書の文書番号又は整理番号		自己点検 AA-001		
	<b>【2018年度 自己点検】 メジャー指摘#1</b> 落下菌モニタリングにおいて、シャーレの設置位置が手順書に明確に規定されていなかった。 よって、設置者によってシャーレ位置に差異が生じるリスクが考えられた。				
対象部署	AAAA		部署責任者	BBBB	

No.	措置必要事項
1	モニタリングポイントの妥当性評価
2	手順書改訂、教育訓練

**措置計画提出期限**

2018 年 4 月 1 日

品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)
DDDD	CCCC
2018/03/22	2018/03/21

### 措置計画書

【計画】

原因	手順書に設置位置は規定されていたが、作業者により認識・理解に差が生じる可能性がある表現となっていた。 (例) 造粒室 作業机上 など
----	---

No.	措置計画	対応期限
	既に環境微生物のモニタリングポイントのバリデーションを進めていることから、バリデーション結果に基づきモニタリングポイントを新規設定（手順化）する。	2018/08/31
1	<実施予定> バリデーション (完了予定：2018年7月31日)	
2	手順書改訂、教育訓練 (完了予定：2018年8月31日)	
	文書改訂 <b>必要</b> ・ 不要    文書名 《 環境モニタリング手順書 》 教育訓練 <b>必要</b> ・ 不要    教育名 《 環境モニタリング手順書の改訂に伴う教育訓練 》	

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2018/03/25	2018/03/25

## 是正・予防措置報告書

(  是正 ) ・ 予防 ) 措置報告書

【報告】

件名	2018年度 自己点検 指摘対応		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
1	環境微生物モニタリングポイントのバリデーション (完了日：2018年7月20日)		2018/08/27
2	手順書改訂、教育訓練 (完了日：2018年8月25日)		
環境モニタリング手順書 第5版：2018年8月26日発効			
文書改訂	必要 <input checked="" type="radio"/> 不要	文書名 《	》
教育訓練	必要 <input checked="" type="radio"/> 不要	教育名 《	》
			部署責任者 (作成)
			BBBB
			2018/08/27

### 措置結果確認

【確認】

確認結果	環境モニタリング手順書 (SOP#123) の改訂により落下菌サンプリングポイントが写真で示され、シャーレの設置箇所が明確化されたことを確認した。	CAPA管理 責任者
		CCCC
		2018/08/29

### 措置結果判定

判定結果	<input checked="" type="radio"/> 適切 ・ 不適切 (再措置)	品質保証部門 責任者
【不適切の場合の指示事項】	該当なし	
予防措置	必要 <input checked="" type="radio"/> 不要	品質保証部門 責任者
【要否判定根拠】	当該手順書は全製造エリアを適用範囲とすることから、予防措置は不要とする。	
効果の確認計画	3ヵ月後に連続5日間の実地確認を行い、シャーレの設置位置に日間差・作業者間差が無いことを確認する。 (開始日：2018年12月1日)	
		DDDD
		2018/08/31

### 是正・予防措置効果確認結果

本CAPAで改訂された手順の順守状況を実地確認した結果、シャーレは5日間連続で適切な位置に設置されており、日間差や作業者間差は認められなかった。従って、本CAPAは効果が得られたと判断した。	品質保証部門 責任者
	DDDD
	2018/12/08

### 是正・予防措置計画書

( 是正 ・ 予防 ) 措置指示書

【指示】

件名	異物混入				
経緯	<input type="checkbox"/> バリデーション	<input type="checkbox"/> 自己点検	<input checked="" type="checkbox"/> 異常・逸脱	<input type="checkbox"/> 00S	<input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査
	<input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理）	<input type="checkbox"/> 回収	<input type="checkbox"/> 返品	<input type="checkbox"/> 製品品質照査	
	<input type="checkbox"/> 内部監査	<input type="checkbox"/> リスクマネジメント	<input type="checkbox"/> その他（ （リスクアセスメント）		
	関連する文書の文書番号又は整理番号		逸脱AA-123		
	2017年3月20日 製品Aの生産中において付属部品に異物の付着を発見した。				
対象部署	AAAA		部署責任者	BBBB	

No.	措置必要事項	措置計画提出期限						
	<応急対応>	<b>2017 年 3 月 23 日</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">品質保証部門 責任者 (承認)</td> <td style="width: 50%;">CAPA管理 責任者 (作成)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DDDD</td> <td style="text-align: center;">CCCC</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2017/03/20</td> <td style="text-align: center;">2017/03/20</td> </tr> </table>	品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)	DDDD	CCCC	2017/03/20	2017/03/20
品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)							
DDDD	CCCC							
2017/03/20	2017/03/20							
1	生産中止 → 生産ライン上から製品を別取り							
2	付属部品の不合格置き場への移動と「不合格」表示							
3	付属部品メーカーへの連絡・対応協議							

### 措置計画書

【計画】

原因	付属部品メーカーでの製造工程上に問題があると考えられるため現地調査の上、判断する。				
No.	措置計画				対応期限
1	生産を中止し、ライン上から製品を別取りした。（2017年3月20日実施済み）				2017/03/30
2	問題のあった付属部品を不合格置き場へ移し、不合格表示を行った。  （2017年3月20日実施済み）				
3	付属部品メーカーの生産工場への現地調査及び協議  生産工程の確認、改善箇所の有無検討				
	文書改訂	必要	<input type="radio"/> 不要	文書名 《	》
	教育訓練	必要	<input type="radio"/> 不要	教育名 《	》

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2017/03/23	2017/03/23

## 是正・予防措置報告書

(  是正 ) ・ 予防 ) 措置報告書

【報告】

件名	異物混入		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
3	付属部品メーカーへの現地調査を実施。(2017年3月30日) インナーキャップの交換頻度が定められていなかったため、1日1回交換するよう指導した。  ただし、製造環境、検査方法に異常はなく、今回の異物混入は突発的に発生したものと判断した。		2017/03/30
文書改訂	必要 <input checked="" type="radio"/> 不要	文書名《	》
教育訓練	必要 <input checked="" type="radio"/> 不要	教育名《	》
			部署責任者 (作成)
			BBBB
			2017/03/30

### 措置結果確認

【確認】

確認結果	付属部品メーカーへ異物混入を低減させるため、インナーキャップの交換頻度の指導を行ったことを確認した。 また、現地調査結果から、今回の異物混入は突発的な発生と判断し、対象付属部品については再検品を行うことで使用可能と判断した。	CAPA管理 責任者
		CCCC
		2017/03/31

### 措置結果判定

判定結果	<input checked="" type="radio"/> 適切 ・ <input type="radio"/> 不適切 (再措置)	
【不適切の場合の指示事項】		
該当なし		
予防措置	必要 <input checked="" type="radio"/> 不要	
【要否判定根拠】		
他の付属部品についても同じメーカーに発注していることから、予防措置は不要と判断した。		
効果の確認計画		品質保証部門 責任者
今後1年間の生産時の状況を確認する。		DDDD
		2017/04/01

### 是正・予防措置効果確認結果

本件以降同様の事例の発生は無く、インナーキャップの交換頻度を定めたことは効果があったと判断する。	品質保証部門 責任者
	DDDD
	2018/04/03

## 是 正 ・ 予 防 措 置 計 画 書

( 是 正 ・ **予 防** ) 措 置 指 示 書

【指示】

件 名	品質試験（乾燥減量）における規格上限超過		
経 緯	<input type="checkbox"/> バリデーション <input type="checkbox"/> 自己点検 <input type="checkbox"/> 異常・逸脱 <input checked="" type="checkbox"/> OOS <input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査 <input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理） <input type="checkbox"/> 回収 <input type="checkbox"/> 返品 <input type="checkbox"/> 製品品質照査 <input type="checkbox"/> 内部監査 <input type="checkbox"/> リスクマネジメント <input type="checkbox"/> その他（                      ） （リスクアセスメント）		
	関連する文書の文書番号又は整理番号	OOS18-123	
	製品Aの乾燥減量試験において、試験値が規格上限超過が発生した(OOS)。試験状態調査をしたところ、試験条件（乾燥温度等）を間違えて実施していたことが判明した。試験担当者の思い込みが原因だった。		
対象部署	AAAA	部署責任者	BBBB

No.	措 置 必 要 事 項
1	試験担当者が、思い込みで試験条件を設定し試験を実施しないように、試験データシート等に試験条件を盛り込み、それを確認して取り掛かれるように、対策をとること。

**措置計画提出期限**

2018 年 5 月 27 日

品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)
DDDD	CCCC
2018/04/27	2018/04/27

### 措 置 計 画 書

【計画】

原因	主原因は、試験担当者が当該試験を実施した際、乾燥条件を105℃、5時間乾燥と思いこんでいた為だった。本来、この品質試験は60℃、4時間（減圧）で実施されるはずだった。
----	---

No.	措 置 計 画	対 応 期 限
1	本品目の製品試験手順書を見直して、試験担当者が実施すべき乾燥条件（乾燥温度、乾燥時間、条件等）がわかるように、試験データシートに盛り込み様式の見直し改訂を行う。	2018/06/15
2	上記1.での手順書改訂後に、作業関係者全員対象に教育を実施し再発防止を図る。	2018/06/15
	文書改訂 <b>必要</b> ・ 不要    文書名 《 製品試験手順書（製品A） 》 教育訓練 <b>必要</b> ・ 不要    教育名 《 上記製品試験手順書の改訂後教育 》	

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2018/05/15	2018/05/14

## 是正・予防措置報告書

( 是正 ・ **予防** ) 措置報告書

【報告】

件名	品質試験（乾燥減量）における規格上限超過		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
1	製品Aの製品試験手順書の見直しを行い、試験データシートに各品質規格ごとに乾燥条件（温度、時間等）を盛り込み、記載された条件をチェックしてから試験を開始する様式に改訂した。（2018年6月11日完了）		2018/06/11
2	上記1.にて改訂をした製品試験手順書について、作業関係者全員を対象とした手順書改訂後教育を実施し、再発防止を図った。（2018年6月11日完了）		2018/06/11
	文書改訂	必要・ <b>不要</b>	文書名《 》
	教育訓練	必要・ <b>不要</b>	教育名《 》
			部署責任者 (作成)
			BBBB
			2018/06/12

### 措置結果確認

【確認】

確認結果	1. 当該製品試験手順書が処置計画の通り、見直し改訂されたことを確認した。 2. 上記1.の製品試験手順書の改訂後教育が実施されたことを確認した。	
		CAPA管理 責任者
		CCCC
		2018/06/13

### 措置結果判定

判定結果	<b>適切</b> ・ 不適切（再措置）	
【不適切の場合の指示事項】		
該当なし		
予防措置	必要・ <b>不要</b>	
【要否判定根拠】		
適切に予防措置が対応されたことを確認したため。		
効果の確認計画		品質保証部門 責任者
当該品目の製品品質照査実施時（2019年1月～3月中）に、効果の確認を行うこととする。		DDDD
		2018/06/13

### 是正・予防措置効果確認結果

適切な予防措置が取られており、本事案の発生以降同様事例の発生は無く、再発防止対策が効果していることを確認した。	品質保証部門 責任者
	DDDD
	2019/01/31



### 是正・予防措置計画書

( **是正** ) ・ 予防 ) 措置指示書

【指示】

件名	計測器の校正不合格		
経緯	<input type="checkbox"/> バリデーション <input type="checkbox"/> 自己点検 <input type="checkbox"/> 異常・逸脱 <input type="checkbox"/> 00S <input checked="" type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査 <input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理） <input type="checkbox"/> 回収 <input type="checkbox"/> 返品 <input type="checkbox"/> 製品品質照査 <input type="checkbox"/> 内部監査 <input type="checkbox"/> リスクマネジメント <input type="checkbox"/> その他（                      ） （リスクアセスメント）		
	関連する文書の文書番号又は整理番号	社外AA-111	
	計測器校正報告書において、温湿度ロガーが温度許容範囲に収まらず、校正不合格であった。そのため、無効化（識別）の処置がなされ、当該計測器のその後の使用はなかったが、「不適合報告書」への処置内容の記載並びに試験検査記録等の分析・製品の品質に対する影響の評価がなされていなかった。		
対象部署	AAAA	部署責任者	BBBB

No.	措置必要事項
1	不合格計測器使用による影響の遡及措置を実施すること。
2	再発防止策を立案すること。

**措置計画提出期限**

2015 年 9 月 11 日

品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (指示)
DDDD	CCCC
2015/09/02	2015/09/02

### 措置計画書

【計画】

原因	計測器校正報告書が、合格・不合格の判定をした後に承認をもらってそのまま完結、ファイリングできてしまう様式になっており、不適合報告書へ繋がらなかった。
----	--

No.	措置計画	対応期限
1	<遡及措置> 品質記録への影響を調査。→滅菌バリデーション報告書の改版を行う。	2015/09/25
2	<再発防止策> 不合格時の影響調査を失念しないよう、計測器校正報告書の様式を変更する。	
	文書改訂 <b>必要</b> ・不要    文書名 《                      計測器校正報告書                      》	
	教育訓練 <b>必要</b> ・不要    教育名 《                      計測器管理教育                      》	

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2015/09/07	2015/09/07

## 是正・予防措置報告書

(  是正 ) ・ 予防 ) 措置報告書

【報告】

件名	計測器の校正不合格		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
1	<遡及措置> 前年のバリデーション報告書を調査し、校正不合格時点での数値で報告書内のデータを補正したところ、規格内に入ることを確認した。 (2015年9月9日完了)		2015/09/18
2	<再発防止策> 計測器校正報告書に、不合格時の対応として「計測器が関与した試験検査記録等の品質記録の調査結果」、「製品品質に対する影響の評価結果」の欄を追加。 (2015年9月18日完了)		
	文書改訂	必要・ <input checked="" type="radio"/> 不要	文書名《 》
	教育訓練	必要・ <input checked="" type="radio"/> 不要	教育名《 》
			部署責任者 (作成)
			BBBB
			2015/09/18

### 措置結果確認

【確認】

確認結果	計測器校正報告書に欄が追加されたことを確認した。	
		CAPA管理責任者
		CCCC
		2015/09/24

### 措置結果判定

判定結果	<input checked="" type="radio"/> 適切 ) ・ 不適切 (再措置)	
	【不適切の場合の指示事項】 該当なし	
予防措置	必要・ <input checked="" type="radio"/> 不要	
	【要否判定根拠】 当該手順書は各工場共通であるため、予防措置は不要と判断する。	品質保証部門責任者
効果の確認計画	次回校正不合格計測器発生時に適切に措置されることを確認すること。	DDDD
		2015/09/24

### 是正・予防措置効果確認結果

対策実施以降の校正不合格計測器発生時に、品質記録の調査・製品品質に対する影響の評価がなされたため、再発防止策に有効であったと判断する。	品質保証部門責任者
	DDDD
	2016/12/09

是正・予防措置計画書

( 是正 ・ 予防 ) 措置指示書

【指示】

件名	外装ケースの縦ジワ		
経緯	<input type="checkbox"/> バリデーション <input type="checkbox"/> 自己点検 <input type="checkbox"/> 異常・逸脱 <input type="checkbox"/> 00S <input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査 <input checked="" type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理） <input type="checkbox"/> 回収 <input type="checkbox"/> 返品 <input type="checkbox"/> 製品品質照査 <input type="checkbox"/> 内部監査 <input type="checkbox"/> リスクマネジメント <input type="checkbox"/> その他（                      ） （リスクアセスメント）		
	関連する文書の文書番号又は整理番号	苦情-123	
	製品Aにおいて、外装ケースに縦ジワが生じて苦情が発生した。外装ケースの角に縦ジワがあることを確認した。パレット積載時には目視確認を行っておりその時点ではシワはなく、フィルム巻き及び輸送中に生じたと推察した。		
対象部署	AAAA	部署責任者	BBBB

No.	措置必要事項
1	フィルム巻き付け後及び輸送時を見直し、シワ対策を行うこと。

**措置計画提出期限**  
2015 年 6 月 26 日

品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)
DDDD	CCCC
2015/06/12	2015/06/12

措置計画書

【計画】

原因	パレット積載時のフィルム締め付けすぎ及び輸送時の振動による負荷のためだった。		
No.	措置計画		対応期限
1	製造・保管・発送担当者に製品の取り扱い及び目視検査に細心の注意を払うよう教育訓練を実施する。		2015/07/22
2	フィルム巻き付けを従来より緩く、2重巻きから1重巻に変更し、作業手順書を改訂する。		2015/07/22
3	作業手順書の改訂に伴い、作業員へ教育訓練を実施する。		2015/07/22
	文書改訂	<u>必要</u> ・ 不要	文書名 《 出荷作業手順書 》
	教育訓練	<u>必要</u> ・ 不要	教育名 《 製品の取扱い及び目視検査についての教育訓練 出荷作業手順書の改訂に伴う教育訓練 》

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2015/06/22	2015/06/19

## 是正・予防措置報告書

( 是正 ・ 予防 ) 措置報告書

【報告】

件名	外装ケースの縦ジワ		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
1	製造・保管・発送担当者に製品の取り扱い及び目視検査に細心の注意を払うよう教育訓練を実施した。(2015年6月29日完了)		2015/06/29
2	フィルム巻き付けを従来より緩く、2重巻きから1重巻に変更した。(2015年6月29日完了) 出荷作業手順書を改訂した。(2015年6月29日完了)		
3	出荷作業手順書の改訂に伴う教育訓練を実施した。(2015年6月29日完了)		
	文書改訂	必要・ <u>不要</u>	文書名《 》
	教育訓練	必要・ <u>不要</u>	教育名《 》
			部署責任者 (作成)  BBBB  2015/06/30

### 措置結果確認

【確認】

確認結果	1. 措置計画の通り、製品の取り扱い及び目視検査の教育訓練が実施されたことを確認した。		CAPA管理 責任者  CCCC  2015/07/01
	2. フィルム巻き付けを2重巻きから1重巻に変更され、出荷作業手順書が改訂されたことを確認した。		
	3. 出荷作業手順書の改訂に伴う教育訓練が実施されたことを確認した。		

### 措置結果判定

判定結果	<u>適切</u> ・ 不適切(再措置)	品質保証部門 責任者  DDDD  2015/07/01
【不適切の場合の指示事項】 該当なし		
予防措置	必要・ <u>不要</u>	
【要否判定根拠】 フィルムを巻き付ける作業は本工程にしかないため、予防措置は不要と判断した。		
効果の確認計画	対策後、継続して適切な取扱い、縦ジワがないことを確認する。	

### 是正・予防措置効果確認結果

継続して適切な取扱い、縦ジワの発生がないことから是正措置は有効と判断する。	品質保証部門 責任者  DDDD  2016/01/31
---------------------------------------	---

### 是正・予防措置計画書

( **是正** ) ・ 予防 ) 措置指示書 【指示】

件名	ボトル液漏れ				
経緯	<input type="checkbox"/> バリデーション	<input type="checkbox"/> 自己点検	<input type="checkbox"/> 異常・逸脱	<input type="checkbox"/> 00S	<input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査
	<input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理）	<input type="checkbox"/> 回収	<input checked="" type="checkbox"/> 返品	<input type="checkbox"/> 製品品質照査	
	<input type="checkbox"/> 内部監査	<input type="checkbox"/> リスクマネジメント (リスクアセスメント)	<input type="checkbox"/> その他 ( )		
関連する文書の文書番号又は整理番号			苦情処理No. ABC123		
製品Aにおいて、キャップ締め込み後のボトルから液が漏れる苦情が発生した。合計5件					
対象部署	AAAA		部署責任者	BBBB	

No.	措置必要事項	措置計画提出期限						
1	容器またはキャップの設計を見直し、液漏れ対策を行うこと。	<b>2017 年 4 月 28 日</b> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">品質保証部門 責任者 (承認)</td> <td style="text-align: center;">CAPA管理 責任者 (作成)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DDDD</td> <td style="text-align: center;">CCCC</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2017/04/21</td> <td style="text-align: center;">2017/04/20</td> </tr> </table>	品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)	DDDD	CCCC	2017/04/21	2017/04/20
品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)							
DDDD	CCCC							
2017/04/21	2017/04/20							

### 措置計画書 【計画】

原因	容器をキャップピンで開口する際、容器のパーティングラインが裂け、そこから液漏れするものがあった。
----	--

No.	措置計画	対応期限
1	キャップピンが刺さる部分に容器のパーティングラインが当たらないよう、該当部分をオフセットに変更する。 なお、本対応は設計変更として実施する。  <実施予定項目> 1 金型の設計変更                      担当：製品開発部門 2 金型の作製（外部発注）              担当：製造部門 3 試作    担当：製造部門 4 試作品評価                                担当：製品開発部門	2017/09/30
	文書改訂    必要 <input type="radio"/> 不要 <input checked="" type="radio"/> 文書名 《                      》 教育訓練    必要 <input type="radio"/> 不要 <input checked="" type="radio"/> 教育名 《                      》	

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2017/05/15	2017/05/15

## 是正・予防措置報告書

(  是正 ) ・ 予防 ) 措置報告書

【報告】

件名	ボトル液漏れ		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
1	容器の設計変更 (2017年5月19日完了)		2017/09/14
2	金型の作製 ⇒ 受入確認で異常なし (2017年7月14日完了)		
3	試作 ⇒ 容器の成形性に問題なし (2017年7月31日完了)		
4	試作品評価 ⇒ 開口時の液漏れ発生なし (2017年8月21日完了)		
本変更に関する設計審査の終了 2017年9月14日			
文書改訂	必要	<input checked="" type="radio"/> 不要	文書名 《 》
教育訓練	必要	<input checked="" type="radio"/> 不要	教育名 《 》
			部署責任者 (作成)  BBBB  2017/09/19

### 措置結果確認

【確認】

確認結果	設計審査において液漏れ対策が適切に実施されたことを確認した。	CAPA管理 責任者  CCCC  2017/09/19
------	--------------------------------	---

### 措置結果判定

判定結果	<input checked="" type="radio"/> 適切 ) ・ 不適切 (再措置)	
【不適切の場合の指示事項】 該当なし		
予防措置	必要	<input checked="" type="radio"/> 不要
【要否判定根拠】 類似容器は他にないため、予防措置は不要と判断した。		品質保証部門 責任者
効果の確認計画	DDDD  2017/09/19	
6箇月間の返品発生状況から効果を判断する。		

### 是正・予防措置効果確認結果

対策後、液漏れに関する返品の発生がないことから効果はあったと判断する。	品質保証部門 責任者  DDDD  2018/03/31
-------------------------------------	---

## 是 正 ・ 予 防 措 置 計 画 書

( 是 正 ・ **予 防** ) 措 置 指 示 書

【指示】

件 名	2018年度 製品品質照査対応				
経 緯	<input type="checkbox"/> バリデーション	<input type="checkbox"/> 自己点検	<input type="checkbox"/> 異常・逸脱	<input type="checkbox"/> 00S	<input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査
	<input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理）	<input type="checkbox"/> 回収	<input type="checkbox"/> 返品	<input checked="" type="checkbox"/> 製品品質照査	
	<input type="checkbox"/> 内部監査	<input type="checkbox"/> リスクマネジメント (リスクアセスメント)	<input type="checkbox"/> その他 ( )		
	関連する文書の文書番号又は整理番号		製品品質照査 AA-001		
	製品Aの定量試験において、定量値が6ロット連続で低下傾向を示した（管理幅内）。 調査の結果、原薬Bの粒度分布との相関が認められたことから、造粒品における原薬の粒度別含量が変化し、混合均一性に影響を与えている可能性が示唆された。				
対象部署	AAAA		部署責任者	BBBB	

No.	処 置 必 要 事 項
1	原薬メーカーへの連絡、協議
2	必要に応じて、原薬の工程改善・出荷規格の再検討 等

**措置計画提出期限**

2018 年 7 月 31 日

品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)
DDDD	CCCC
2018/07/22	2018/07/21

### 措 置 計 画 書

【計画】

原因	原薬Bの粒度が徐々に増大していた。		
No.	措 置 計 画	対 応 期 限	
1	・原薬メーカーへの連絡 (完了予定：2018年8月)	2018/12/31	
2	(必要に応じて) ・原薬の製造工程・出荷規格に関する協議、見直し (完了予定：2018年12月)		
	文書改訂	必要・ <b>不要</b>	文書名《 》
	教育訓練	必要・ <b>不要</b>	教育名《 》

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2018/07/29	2018/07/28

## 是正・予防措置報告書

( 是正 ・ **予防** ) 措置報告書

【報告】

件名	2018年度 製品品質照査対応		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
1	原薬メーカーへの連絡（完了日：2018年8月10日） →連絡を行った。		2018/10/25
2	原薬の製造工程・出荷規格に関する協議、見直し（完了日：2018年10月25日） →原薬粒度の工程管理幅および出荷規格の協議を行い、見直す内容について合意を得た。 今後、C社と原薬Bの個別取決め書の改訂を進める。		
	文書改訂	<b>必要</b> ・ 不要	文書名《 C社 原薬B 個別取決め書 》
	教育訓練	必要 ・ <b>不要</b>	教育名《 》
			部署責任者 (作成) BBBB 2018/10/27

## 措置結果確認

【確認】

確認結果	原薬BについてC社と以下事項について合意し、個別取決め書の改訂を進めることを確認した。	CAPA管理責任者
	・ 製造工程における工程管理幅の見直し ・ 出荷規格の見直し	CCCC
		2018/11/05

## 措置結果判定

判定結果	<b>適切</b> ・ 不適切（再措置）	品質保証部門責任者
【不適切の場合の指示事項】	該当なし	
予防措置	必要 ・ <b>不要</b>	DDDD
【要否判定根拠】	本件は製品Aのトレンド分析結果に基づき実施したCAPAであることから、他製品には該当しない。	
効果の確認計画	①原薬Bの個別取決め書の改訂状況を確認する。 ②今後6ロットの定量試験結果をモニタリングし、定量値の低下傾向が改善されるかを追跡する。 (6ロット目の製造予定日：2019/01/15)	
		2018/11/09

## 是正・予防措置効果確認結果

①原薬Bの個別取決め書が改訂され、原薬粒度の工程管理幅および出荷規格が見直されたことを確認した。 ②改善後1ロット目から定量値は目標値付近を示し、以降5ロットにおいても異常トレンドは認められなかった。	品質保証部門責任者
以上2点より、本CAPAは適切に実行され、効果が得られたと判断した。	DDDD
2019/01/31	



## 是正・予防措置計画書

( 是正 ・ **予防** ) 措置指示書

【指示】

件名	スクリーン装着間違い				
経緯	<input type="checkbox"/> バリデーション <input type="checkbox"/> 自己点検 <input type="checkbox"/> 異常・逸脱 <input type="checkbox"/> 00S <input type="checkbox"/> 社外査察・監査・審査 <input type="checkbox"/> 品質情報（製造管理・品質管理） <input type="checkbox"/> 回収 <input type="checkbox"/> 返品 <input type="checkbox"/> 製品品質照査 <input type="checkbox"/> 内部監査 <input checked="" type="checkbox"/> リスクマネジメント <input type="checkbox"/> その他（                      ） <span style="margin-left: 100px;">（リスクアセスメント）</span>				
	関連する文書の文書番号又は整理番号		リスクマネジメントーAB123		
	リスク評価を行った結果、スクリーン装着間違いはリスク優先指数(RPN)が高い結果であった。				
対象部署	AAAA		部署責任者	BBBB	

No.	措置必要事項
	RPNを低くするリスク低減策を検討すること。 主幹部署はAAAAで、協力部署はYYYYとする。

**措置計画提出期限**

2016 年 12 月 20 日

品質保証部門 責任者 (承認)	CAPA管理 責任者 (作成)
DDDD	CCCC
2016/12/12	2016/12/12

### 措置計画書

【計画】

原因	直接原因となるのは、作業者の思い込みで異なるスクリーンを装着すること。根本原因は、装着後のスクリーンの確認をせず、作業開始前の稼動確認においてもスクリーンの型番・孔径を確認しないこと。
----	--

No.	措置計画	対応期限
1	現工程記録から製造指図記録書に変更する。	2017/01/31
2	稼動確認方法として朝一に使用機械（重要工程）の稼動確認を済ませる（ダブルチェック実施）。稼動確認の実施者と確認者を明記する。	
3	常時使用している使用頻度が高いスクリーンとあまり使用していないスクリーンを別々に保管する。	
4	思い込みを防ぐための教育訓練（稼動確認は、必ず製造指図記録書と照らし合わせて確認をする事）。	
	文書改訂 <input checked="" type="checkbox"/> 必要 ・ 不要	文書名 《 製造指図記録書 》
	教育訓練 <input checked="" type="checkbox"/> 必要 ・ 不要	教育名 《 製造指図記録書改訂に伴う教育訓練 》

CAPA管理 責任者 (承認)	部署責任者 (作成)
CCCC	BBBB
2016/12/21	2016/12/20

## 是正・予防措置報告書

( 是正 ・ **予防** ) 措置報告書

【報告】

件名	スクリーン装着間違い		
部署名	AAAA	部署責任者	BBBB
No.	措置内容		完了日
1	現工程記録から製造指図記録書に変更した。(2017年1月23日完了)		2017/01/23
2	稼働確認方法として朝一に使用機械(重要工程)の稼働確認を済ませ(ダブルチェック実施)、稼働確認の実施者と確認者を明記した。(2016年12月26日完了)		
3	常時使用している使用頻度が高いスクリーンとあまり使用していないスクリーンを別々に保管した。(2016.12.26完了)		
4	当該作業員への教育訓練を実施した(稼働確認は、必ず製造指図記録書と照らし合わせて確認をする事とした)。(2016年12月26日完了)		
	文書改訂	必要・ <b>不要</b>	文書名《 》
	教育訓練	必要・ <b>不要</b>	教育名《 》
			部署責任者 (作成) BBBB 2017/01/25

### 措置結果確認

【確認】

確認結果	<p>工程記録から製造指図記録書に変更されたこと、使用頻度が高いスクリーンとあまり使用していないスクリーンが別々に保管されていることを確認した。</p> <p>製造指図記録書改訂に伴う教育訓練が実施されたことを確認した。</p> <p>RPNが許容基準内になったことを確認した。</p>	CAPA管理 責任者 CCCC 2017/01/26
------	---	-------------------------------------

### 措置結果判定

判定結果	<b>適切</b> ・ 不適切(再措置)	
【不適切の場合の指示事項】 該当なし		
予防措置	必要 ・ <b>不要</b>	品質保証部門 責任者 DDDD 2017/01/26
【要否判定根拠】 適切に処置されていることから追加の予防措置は不要と判断する。		
効果の確認計画	1年後、継続して適切な記録が作成され、作業が継続していることを確認する。	

### 是正・予防措置効果確認結果

<p>継続して適切な記録が作成されており、スクリーン装着間違いは発生していない。また、RPNも許容基準内であることから、当該予防措置は有効であったと判断する。</p>	品質保証部門 責任者 DDDD 2018/01/31
---	-------------------------------------

## 第 3 章 バリデーション

### (1) 目的

バリデーションは、「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすること。」という基本概念に変更はないが、PIC/S や ICH などのグローバル化に対応するため、検証方法、検証項目、リスクアセスメントや製品品質の照査等の他の事項との連携も考慮するように内容は大幅に変わってきている。

このような状況の中で、今年度は現在のバリデーション基準におけるバリデーション事例を挙げ、各社の理解を深めると共に参考にさせていただくことを目的として研究を行った。

### (2) バリデーションの変遷（経緯）

わが国におけるバリデーションは、平成 5 年 4 月の薬事法改正により、GMP の位置づけが従来の製造業者の遵守すべき基準から製造業の許可要件になり、それに伴ってバリデーションが導入された。法的には「医薬品の製造管理及び品質管理規則」（平成 6 年厚生省令第 3 号、以下「管理規則」という。）において規定され、平成 8 年 4 月 1 日から施行された。

それに先立ち「バリデーション基準について」（平成 7 年 3 月 1 日薬発第 158 号）が厚生省薬務局長より各都道府県知事宛に通知された。その後、平成 12 年 6 月 30 日付け通知において一部が改正され、更に「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」（平成 17 年 3 月 30 日医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）第 3 章第 4「バリデーション基準」として改正された。

現在は、PIC/S の GMP ガイドラインとの整合性を図るその他の GMP 省令の運用の明確化を図る目的としての通知「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」（平成 25 年 8 月 30 日薬食監麻発 0830 第 1 号、以下「一部改正通知」という。）で改正された内容で運用されている。また、「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」において規定されている、いわゆる CSV もバリデーションとして扱われているが、この内容については、本研究会で過年度に検討されており、今年度は一部改正通知に規定されている内容について検討を行うこととした。

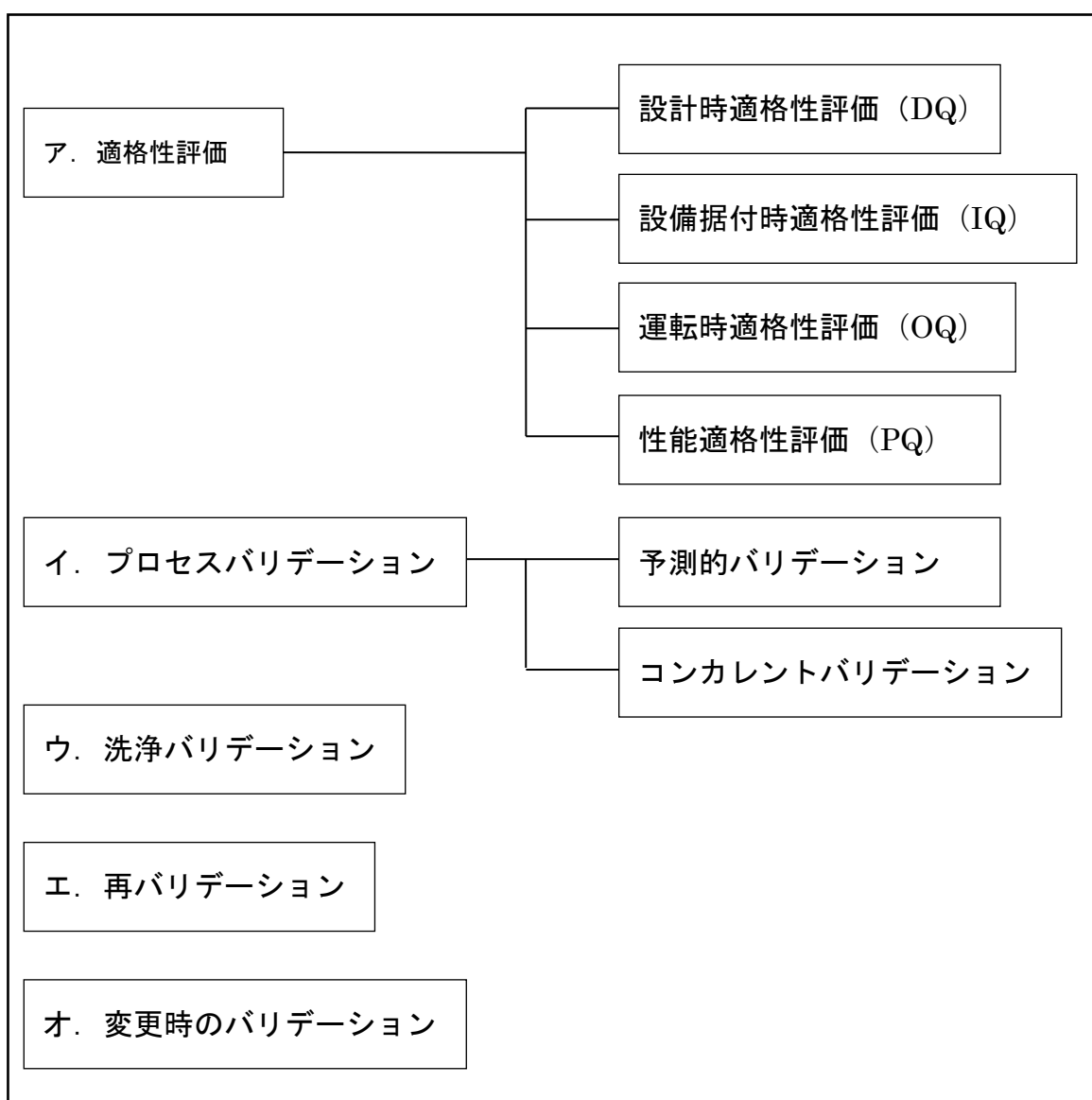
更に今年度にも GMP 省令の改正が予定されており、バリデーションについても変更される可能性があるが、考え方等の根幹部分は同様であろうと考えられるため、本年度の検討事項は十分参考になるものとする。

### (3) バリデーシヨンの種類

一部改正通知において、バリデーシヨンは大まかに次のように区分されている。

- ア. 適格性評価
- イ. プロセスバリデーシヨン
- ウ. 洗浄バリデーシヨン
- エ. 再バリデーシヨン
- オ. 変更時のバリデーシヨン

適格性評価及びプロセスバリデーシヨンについては更に以下の様に分けられている。各項目の詳細については、一部改正通知を参照していただきたい。



この他に、「製造を支援するシステム」に対して、製造用水供給システム及び空調システムへのバリデーションが必要とされている。空調システムへのバリデーションでは、医薬品の製造に最適な空調条件を規定し、その条件を維持することで、目標とする品質の医薬品を製造し、その結果を文書化して保管することが要求されている。その手法として「温度および湿度のバリデーション（温度マッピング）」がよく用いられている。

他にも、防虫防鼠を確認する手法としての「昆虫モニタリング」、ICH-Q2 で規定された「分析バリデーション」、コンピュータ化されたシステム全体を対象とした「コンピュータ化システムバリデーション」などがある。

バリデーションと似たような規定として「校正（キャリブレーション）」があるが、GMP 事例集の中で「校正とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて、製造行為中に使用される計測器の表す値と真の値との関係を求めることを言う。」と定義されている。定義からバリデーションは「設備や装置」を確認し、校正は「計測機器」を確認することになる。

#### (4) 研究結果

今年度は、バリデーション分類の内、プロセスバリデーション、分析バリデーション、洗浄バリデーション及びその他について、バリデーション計画書及び報告書において重視される項目（対象、目的、分類、検証項目、検証方法、期待される結果、検証結果及び結論）について事例を作成した。ただし、適格性評価については性能適格性評価を除き、新規設備、機械等の導入時に行われることが多く、検証範囲が多岐にわたるため今回は対象外とした。

また、再バリデーションについて一部改正通知前において定期的再バリデーションとされていたが、一部改正通知により名称から「定期的」がなくなった。ただし、通知の説明において「バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認する」よう言及されており、定期的に行うことになっている。

その頻度について、実施の必要性、実施時期及び実施項目は、製造頻度、製品品質の照査の結果等を考慮して決定するように記載されており、各社の事情に応じて決められ、また実際のバリデーションは適格性評価、プロセスバリデーション及び洗浄バリデーションを利用するため、対象外とした。

##### 事例について

プロセスバリデーション	【事例 1】～【事例 10】
分析バリデーション	【事例 11】～【事例 14】
洗浄バリデーション	【事例 15】～【事例 18】
その他	【事例 19】～【事例 23】

【事例 1】

対 象	〇〇〇錠 10mg
目 的	新規品目追加に伴い、連続 3 ロットにて設定された製造条件で規格を満たす製品が製造できることを検証する。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	① PTP 及びピロー外観 ② スリットの分割性 ③ PTP ポケット厚み ④ PTP 及びピローの気密性
検証方法	①～④工程検査手順に従う
期待される結果	① ポケット内に欠け錠がない、破れ、傷、穴あきがないこと。 ② 折り曲げた際に引っ掛かりなく切断可能なこと。 ③ 天面、側面、角部が 50 $\mu$ m 以上であること。 ④ リークしないこと。
検証結果	① 外観異常は認められなかった。 ② 引っ掛かりなく切断可能であった。 ③ すべてのポイントで 50 $\mu$ m 以上であった。 ④ リークは認められなかった。
結 論	設定された包装条件にて問題ないことが確認された。

<補足資料>

PV 実施にあたり、使用資材や過去の製造実績等から包装工程のリスク評価を実施した。評価結果から当該製品においては PV を実施することを決定した。

PV 実施に先立ち PQ を実施し製造条件を検討、PQ に基づき設定した製造条件にて 3 ロットの PV を実施した。

バリデーションを実施した包装資材、使用部品、製造条件、各評価項目を記載。(項目は一部抜粋、仮の記載)

包装資材	型番	厚み	幅	材質
容器フィルム	A001	0.3mm	200mm	PVC
蓋フィルム	B001	0.02mm	200mm	AL
ピロー	C001	0.05mm	150mm	AL

PVC：ポリ塩化ビニル、AL：アルミニウム

使用部品	名称
加熱板	AA
成形上下型	BBB
スリッター	CCC

設備	項目	標準値	管理幅	設定根拠
ブリストア	回転数	250rpm	230~270rpm	PQ 結果 より設定
	シール温度	250℃	240~260℃	
	スリッター温度	150℃	140~160℃	
ピロー	トップシール温度	150℃	135~165℃	
	トップシール圧力	0.40MPa	0.30~0.50MPa	

項目	試験方法	評価項目	検体数
PTP 外観	目視検査	ポケット内に欠け錠がない、破れ、傷、穴あきがないこと。	4 シート
スリットの分割性	分割試験	折り曲げた際に引っ掛かりなく切断可能なこと。	2 シート
PTP ポケット厚み	厚み測定	天面、側面、角部が 50μm 以上であること。	2 シート
PTP 気密性	リーク試験	水没させ、減圧下でリークしないこと。	20 シート
ピロー外観	目視検査	破れ、傷、穴あきがないこと。	4 ピロー
ピロー気密性	リーク試験	水没させ、減圧下でリークしないこと。	4 ピロー

【事例 2】

対 象	〇〇〇錠 20mg
目 的	錠剤印刷機変更に伴い、3 ロットについて、印刷及び検査条件の妥当性、錠剤外観の確認を行う。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	錠剤印刷及び錠剤検査の適格性を確認する。 ① 不良限度見本の排除 ② 良品外観確認 ③ 印刷性
検証方法	① 印刷前後で限度見本が排除されるかを確認する。 ② 印刷前後での良品外観を目視にて確認する。 ③ 経時確認で印刷後の錠剤を目視にて確認する。
期待される結果	① 不良限度見本がすべて排除されること。 ② 錠剤外観品質基準を満たすこと。 ③ 印刷かすれ等がなく、デザインを判読可能であること。
検証結果	① 3 ロットとも限度見本が排除された。 ② 良品錠はすべて外観品質基準を満たした。 ③ 印刷はかすれ等なく、判読可能であった。
結 論	上記結果より、印刷機の変更が問題ないことを確認した。



<補足資料>

- ① 印刷方法の変更に伴い（グラビア印刷からインクジェット印刷）、印刷機 A から印刷機 B へ変更する。
- ② 設備の適格性についてはすでに確認済みであり、3 ロットについて印刷及び検査条件の妥当性確認を実施する。

対象工程：印刷・検査工程

検証項目について：

- ① 印刷前に良品 2000 錠の外観を確認する。
- ② 不良限度見本は 1 文字欠け及び印字なしをあらかじめ作成し、印刷不良限度見本を流し、適切に排除できることを確認する。
- ③ 錠剤印刷を実施する。
- ④ 経時確認として 1 時間ごとに良品抜き取りをし、印刷かすれの発生がないかを確認する。
- ⑤ 印刷後の良品 2000 錠の外観を確認する。
- ⑥ 印刷後に再度不良限度見本を流し、適切に排除できることを確認する。

【事例 3】

対 象	〇〇〇点滴静注用 1g
目 的	当該製品のゴム栓を既存の〇〇製ゴム栓から××製ゴム栓へ変更するにあたり、製品 3 ロットについて、設定条件における製法の妥当性及び製品品質の確認を行う。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他（                      ）
検証項目	① リークテスト ② 密封性及び外観試験 ③ 製品品質試験
検証方法	① 検査指図記録書に従う。 ② 工程管理の管理規準及び試験方法に従う。 ③ 承認書の規格及び試験方法に従う。
期待される結果	① 不良発生率が 0.5%以下である。 ② バイアル内から空気の流出を認めず、常圧に戻したとき、バイアル内への水の浸入がないこと。バイアルに汚れ、大きなキズがないこと。キャップ巻締め状態が良好であること。 ③ 承認規格に適合すること。
検証結果	① 3 ロット（各ロット約 20,000 本）のリークテストの結果、不良発生率 0.5%以下であった。 ② 充てん開始時、中間時、終了時、3 ロット各 100 本を試験した結果、期待される結果を得た。 ③ 3 ロットの試験結果はいずれも承認規格に適合した。
結 論	設定した製造条件における製法の妥当性及び製品品質に問題ないことが確認できたことより、ゴム栓を変更することに問題ないと判断した。

【事例 4】

対 象	〇〇〇静注用 2g
目 的	当該製品の包装は、手作業で行っているが、自動包装機を使用する作業へ変更するにあたり、製品 1 ロットについて、製品品質の確認を行う。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他（                      ）
検証項目	① 外観検査（バイアル、キャップ、ラベル、印刷箱） ② ウェイトチェッカー ③ 収支（バイアル、添付文書）
検証方法	① 製品外観検査基準及び包装指図記録に従う。 ② 作業開始時・終了時・作業内 1 時間ごとに実施する。 ③ 作業終了時に各数量を確認する。
期待される結果	① バイアル及びキャップに外傷がないこと。ラベルに汚れがないこと。ラベル及び印刷箱の製造番号・使用期限の印字に擦れがないこと。印刷箱の組立状態が良好で汚れがないこと。バイアルが 10 本、添付文書が 1 枚挿入されていること。 ② 添付文書なし又は 2 枚入りの不良品ダミーがすべて系外排出されること。 ③ バイアル、添付文書ともに、（受入数＝使用数＋サンプリング数＋不良数＋残数）であること。
検証結果	① バイアル、キャップ、ラベルは 800 箱分、印刷箱は 200 箱にいて、致命不良、重不良、軽不良を認めなかった。 ② 各不良品ダミー 30 箱について、すべて系外排出された。 ③ バイアル 40,000 本、添付文書 4,500 枚について、収支誤差はなかった。
結 論	設定した包装条件における包装の妥当性及び製品品質に問題ないことが確認できたことより、自動包装機を使用することに問題ないと判断した。

【事例 5】

対 象	〇〇〇静注用 1g
目 的	当該製品を新規に製造するにあたり、製品 3 ロットを製造し、製法の妥当性及び恒常性を確認する。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	① 調製・ろ過工程（溶解、含量、pH、フィルター完全性） ② 充てん工程（含量） ③ 凍結乾燥工程（性状、pH、水分、含量） ④ 巻締め工程（外観、密封性）
検証方法	① 溶解：目視確認、含量：HPLC 測定、pH：pH 測定、フィルター完全性：フォワードフロー法 ② 充てん開始時・中間時・終了時の溶液濃度を測定する。 ③ 内容物を目視確認及び pH・水分・含量を測定する。 ④ 巻締め開始時・中間時・終了時のバイアル品の目視確認及び水没試験を行う。
期待される結果	① 溶解：澄明であること、含量：規定濃度の±3%内、pH：4.0～6.0、フィルター完全性；適合 ② 規定濃度の±3%内 ③ 目視：均一な凍結乾燥形状、pH：4.0～6.0、水分：1.0%以下、含量：93～107% ④ バイアルに汚れ、大きなキズがなく、キャップ巻締め状態が良好であること。バイアル内から空気の流出を認めず、常圧に戻したとき、バイアル内への水の浸入がないこと。
検証結果	① 溶解：澄明であった、含量：規定濃度の-0.3～1.1%、pH：5.1～5.3、フィルター完全性：適合 ② 開始時：規定濃度の-0.1～1.2%、中間時：規定濃度の-0.3～0.8%、終了時：規定濃度の-0.2～1.0% ③ 3 ロットの試験結果はいずれも社内規格に適合した。 ④ 3 ロットの試験結果はいずれも期待される結果であった。
結 論	設定した製造条件における製法の妥当性及び恒常性に問題ないことが確認できた。

【事例 6】

対 象	〇〇錠 10mg 100 錠入り
目 的	包装に使用するカートナー機の新規導入に伴い、現行機と同等の製品の製造が可能かを検証する。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	① 外観検査 ② 糊付け状態の確認 ③ 苛酷試験
検証方法	① 目視検査（工程の管理規準及び試験方法に従う） ② 開封検査 ③ ホットメルトの温度、溶着圧力、溶着時間、開放時間を重要パラメータとしてワーストケースを実施し、-15℃、40℃で 1 週間苛酷試験を行う。
期待される結果	① 外観不良が限度値以下であること。 ② 糊が接着面からはみ出さず均一に塗布されていること。 ③ 箱の封緘が保たれており異常がないこと。
検証結果	① 外観不良は限度値以下であった。 ② 糊は均一に塗布されていた。 ③ 箱の封緘が保たれており異常は無かった。
結 論	期待される結果を満足したため、バリデーション適合とする。新規導入されたカートナー機を用いることに問題ないと判断する。

【事例 7】

対 象	製品〇〇（フィルムコーティング錠）
目 的	仕込量を現行の 2 倍とするため、3 ロットについて製造方法、製造条件の妥当性及び製品品質の確認を行う。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他（      ）
検証項目	① 製造工程における工程試験 ② 含量均一性の確認 ③ 洗浄バリデーション ④ 品質試験結果
検証方法	① 製造指図書に従う。 ② 指標成分を選定し、その含量均一性を検証する。 ③ 対象設備、指標成分、ワーストケースとなる次製品の選定及び判定基準を設定する。 ④ 医薬品製造販売承認書による。
期待される結果	① 工程管理試験に適合する。 ② 平均±3σが承認規格内である。 ③ 判定基準に適合する。 ④ 承認規格に適合すること。
検証結果	① 工程試験結果は規格内であった。 ② 含量均一性試験結果は、期待される結果を得た。 ③ 洗浄方法は妥当であった。 ④ 試験結果はいずれも承認規格に適合した。
結 論	設定した製造方法、製造条件により従来の仕込量と同等の製品を製造することが可能であることが確認できたことより、この仕込量を追加することに問題ないと判断した。

<補足資料>

- ①パイロットスケール及び類似製品より製造設備、製造条件並びに工程管理値を設定した。
- ②含量均一性試験の指標成分については、群分け（造粒群、粉末群）ごとに原薬の特性、配合量を考慮して指標成分を選定する。
- ③洗浄バリデーションの指標成分については、洗浄溶媒（基本的に水）への溶解度、PDE（許容一日曝露量）、配合量、製造設備等を考慮して選定する。  
スワブ法を基本として、指標成分への溶解性、溶媒の安全性を考慮し、拭き取り溶媒、抽出溶媒を選定する。また、製造設備の拭き取り箇所は作業員と共に対象の製造設備を見て、洗浄しにくい部分、原薬が残りやすいと思われる部分を決定し、その部分を拭き取り箇所としている。

【事例 8】

対 象	日本薬局方「〇〇」
目 的	当該製品の原薬の供給先を追加する。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他（            ）
検証項目	① 製造方法 ② 自社と製造会社との品質試験結果 ③ 工程管理試験結果
検証方法	① 従来品の製造法と比較する。 ② 自社と製造会社の結果に対して有意差検定を行う。 ③ 設定された規格と比較する。
期待される結果	① 両社の製造方法に製品品質の影響を及ぼすほどの差はない。 ② 自社と製造会社の試験結果について、有意差がない。 ③ 工程管理規格内であり、従来品と差がない。
検証結果	① 製造方法はほぼ等しかった。 ② 自社と製造会社の結果に有意差は認められなかった。 ③ 試験結果はいずれも規格内であり、従来品と差がなかった。
結 論	新規原薬について品質管理及び製造管理結果に問題はなく、製品品質に問題ないことが確認できたことより、対象原薬を使用して製造しても問題ないと判断した。



<補足資料>

① 製造方法の比較

医薬品製造販売承認書に記載すべき内容だけでなく、開示できる範囲内で出発物質から最終製品までの反応の詳細を入手し、粒度・嵩密度等の製造時に影響を及ぼす規格についてもできるだけ比較する。

②原料試験結果の比較

奈良県薬事研究会「品質管理における統計解析ツール」(1998年10月10日)【原薬製造業者の試験成績が適正であることを自社試験データとの比較による確認】を参考に自社と原薬製造会社の結果について統計解析を行い「平均に有意差なし」を確認した。

品質比較データ

品名: 原薬A

	試験項目	含量試験		乾燥減量		強熱残分	
		B社	自社	B社	自社	B社	自社
1	ロット						
2	201801	99.6	98.5	0.10	0.08	0.07	0.00
3	201802	99.5	98.1	0.09	0.00	0.08	0.00
4	201803	99.7	98.5	0.10	0.18	0.07	0.00
5							
	自由度	2		2		2	
	確率(p), 両側	0.01		0.86		0.00	
	t <sub>0</sub> 値	13.98		0.20		22.00	
	t値	4.30		4.30		4.30	
	判定	平均に有意差なし		平均に有意差なし		判定不能	
	有意水準(両側)	5		5		5	

強熱残分: 自社試験結果が3ロット共に0.00%のため、「判定不能」としたが、試験結果を品質管理責任者が判断し、「差異がない」とした。

## 【事例 9】

対象	〇〇プaster
目的	当該製品の支持体を〇〇社製の A から B に変更するにあたり、製品 3 ロットについて設定条件の妥当性及び質量への影響を確認する。
分類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	① 支持体の厚さの測定 ② 製品厚さの測定 ③ 膏体厚さの算出 ④ 製品質量の測定
検証方法	① 工程管理の管理基準及び試験方法に従う。
期待される結果	① 支持体の厚さは設定値の $\text{〇〇} \mu\text{m} \pm \text{〇} \mu\text{m}$ である。 ② 支持体の厚さから算出される膏体厚さは $\square\square \mu\text{m} \pm \square \mu\text{m}$ である。 ③ 製品の質量は $\Delta\Delta\text{g} \pm \Delta\%$ で質量偏差試験に適合する。
検証結果	① 支持体の厚さは、測定箇所 1 ロット 90 箇所、3 ロット 270 箇所で $\text{〇〇} \mu\text{m} \pm \text{〇〇} \mu\text{m}$ であった。 ② 支持体の厚さから算出された膏体の厚さは $\square\square \mu\text{m} \pm \square \mu\text{m}$ であった。 ③ 製品の質量は $\Delta\Delta\text{g} \pm \Delta\%$ で質量偏差試験に適合した。
結論	今回支持体を A から B に変更したが支持体の厚さは規格に適合し均一で膏体の厚さ及び質量に影響がないことが確認できた。

## <補足資料>

### ① 支持体

弊社の支持体は和紙であり、坪量、厚さ、密度、透気抵抗等の納入仕様書を定めて抄造して頂き、試験成績表を製造ロットごとに提出して頂いている。抄造段階では大きなロールで抄造し弊社の要望に沿った幅及び長さのスリットして納入して頂いている。和紙の性質上漉きムラ、繊維の収束等が認められたことがあり（最近は改善されているが）、弊社において支持体の厚さの確認を実施している。

### ② 展延方法と膏体厚さ及び質量の調整

ホッパーと回転ドラムの中に支持体を通して支持体を駆動ローラーで引張り、支持体上に膏体を均一に展延し指定幅に裁断後質量を測定している。

膏体の厚さは製品の厚さから支持体の厚さを引いて算出している。

製品の厚さは、ダイヤルゲージにてホッパーを上下させホッパーと回転ドラムの隙間を調整して決定している。支持体の厚さが膏体の厚さの均一性及び製品の質量の均一性に影響を及ぼすため、検証項目としている。

### ③ 本試験は第 12 局質量偏差試験における判定基準を参考にして設定しており、試料平均からの偏差のみを用いて含量のばらつきを規定している。

【事例 10】

対 象	〇〇プラスター
目 的	当該製品のロットサイズ拡大変更にあたり、製品 3 ロットについて貯留時間延長に伴う貯留時間の妥当性及び製品品質への影響を生薬成分を指標に確認する。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他（                      ）
検証項目	① 貯留槽温度の測定 ② 貯留時間（＝展延時間）中、経時的に成分の定量
検証方法	① 工程管理の管理基準及び試験方法に従う。
期待される結果	① 貯留槽の温度は、設定温度±3℃の範囲内である。 ② 貯留時間（＝展延時間）中、成分の定量値の低下は認められない。
検証結果	① 貯留槽の温度を経時的に測定したが設定温度±3℃の範囲内であった。 ② 経時的（1ロット 1,000 枚毎に 25 サンプル）成分の定量を行ったが、値の低下は認められなかった。
結 論	ロットサイズの拡大に伴い貯留時間が延長されたが温度管理が適正に行われ、且つ製品品質には影響がないことが確認できたので、ロットサイズを変更することに問題はないと判断した。

## <補足資料>

### ① 製造方法

弊社のプラスターの製造方法はホットメルト型で練合時最大〇〇℃まで加熱し基剤を生成し△△℃に冷却後有効成分の生薬を添加練合し膏体とし貯留槽に移し展延作業を行う。

膏体の性質上膏体温度の低下で固化するので、展延作業の間貯留槽は△△℃（製品により異なる）で加熱・保温している。

### ② 生薬成分の温度への影響

定量を行っている生薬成分は加熱により低下することを確認している。ただし、製品試験にはその値を反映した定量値を設定している。

生薬を 90、100、110、120、130℃に加熱しその低下曲線を作成しているので、展延時間が延長されても貯留槽の設定温度が保たれ、生薬成分の定量値が展延開始時と展延終了時に低下していない、同量であることを確認している。

### ③ その他の試験項目

貯留時間の延長によるその他の試験項目として性状、粘着力試験等への影響も確認しているが、生薬成分を一つの指標として確認している。

【事例 11】

対 象	微生物試験 培地 製品 A
目 的	当該製品の総真菌数の試験で使用する培地を $\alpha$ 培地から $\beta$ 培地に変更するにあたり、試験結果の同等性の確認を行う。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	両培地の製品存在下での測定の適合性を確認する。 ① 製品 ② 真菌接種・製品無添加 ③ 真菌接種・製品添加 ④ 陰性対照
検証方法	製品 A の総真菌数 試験検査方法に従う。
期待される結果	① 両培地において同等の試験結果が得られる。 ② 両培地において、製品存在下における真菌 ( <i>Candida albicans</i> 及び <i>Aspergillus brasiliensis</i> ) 接種時の平均計測値は、製品が存在しない対照の計測値の 1/2 から 2 倍以内。
検証結果	① 両培地において同等の試験結果が得られた。 ② 両培地において、製品存在下における真菌接種時の平均計測値は、製品が存在しない対照の計測値の 1/2 から 2 倍以内であり、測定の適合性が確認できた。
結 論	両培地の試験結果の同等性の確認ができたため、培地の変更は問題ないと判断した。

真菌 *C. albicans* に関する培地同等性

	α 培地				β 培地			
	製品	真菌・製品無添加	真菌・製品添加	陰性対照	製品	真菌・製品無添加	真菌・製品添加	陰性対照
真菌	-	○	○	-	-	○	○	-
ペプトン緩衝液	-	○	-	○	-	○	-	○
製品	○	-	○	-	○	-	○	-
①	0	75	78	0	0	72	64	0
②	0	93	68	0	0	73	73	0
③	0	80	84	0	0	98	85	0
平均	0	83	77	0	0	81	74	0
回収率	-	-	92.8%	-	-	-	91.4%	-

n=3

*C. albicans* の回収率(試験菌の平均計測値/対照菌の計測値×100)は、α 培地で92.8%、β 培地で91.4%であり、同等の結果が得られた。また、それぞれの計測値は、対照の計測値の1/2~2倍以内だった。

真菌 *A. brasiliensis* に関する培地同等性

	α 培地				β 培地			
	製品	真菌・製品無添加	真菌・製品添加	陰性対照	製品	真菌・製品無添加	真菌・製品添加	陰性対照
真菌	-	○	○	-	-	○	○	-
ペプトン緩衝液	-	○	-	○	-	○	-	○
製品	○	-	○	-	○	-	○	-
①	0	34	30	0	0	33	31	0
②	0	32	30	0	0	35	30	0
③	0	35	28	0	0	32	30	0
平均	0	34	29	0	0	33	30	0
回収率	-	-	85.3%	-	-	-	90.9%	-

n=3

*A. brasiliensis* の回収率(試験菌の平均計測値/対照菌の計測値×100)は、α 培地で85.3%、β 培地で90.9%であり、同等の結果が得られた。また、それぞれの計測値は、対照の計測値の1/2~2倍以内だった。

【事例 12】

対 象	製品試験担当者 製品 A
目 的	当該製品の試験担当者を $\alpha$ から $\beta$ に変更するにあたり、試験結果の同等性の確認を行う。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	製品 5 ロットの試験担当者 $\alpha$ と $\beta$ の製品試験結果
検証方法	① 製品 A の試験検査方法に従う。 ② 製品試験結果を担当者 $\alpha$ と $\beta$ で比較し、担当者間で有意差がないこと及び規格内の値であることを確かめる。
期待される結果	① 全試験項目において、担当者間で有意差がない。 ② 全試験項目において、規格内の数値である。
検証結果	製品 A の 5 ロットにつき、両担当者が試験を行ったところ、両担当者共に全試験項目において、規格内の数値だった。 また、担当者間の試験結果を t 検定（等分散を仮定した 2 標本による検定）にかけたところ、全ての試験項目において有意差なしという結果が得られた。
結 論	全ての試験項目において、担当者間によって試験結果に有意な差は見られなかったため、担当者の変更は問題ないと判断する。



(1) 乾燥減量 (57.0~77.0%)

	担当者α	担当者β
1	66.98	66.82
2	66.81	66.54
3	66.43	66.19
4	66.52	66.17
5	66.77	66.13
平均	66.70	66.37
標準偏差	0.22	0.30

(2) 灰分 (4.0%以下)

	担当者α	担当者β
1	3.24	3.25
2	3.25	3.31
3	3.34	3.34
4	3.32	3.29
5	3.22	3.36
平均	3.27	3.31
標準偏差	0.05	0.04

t-検定: 等分散を仮定した2標本による検定

(1) 乾燥減量 (57.0~77.0%)

	担当者α	担当者β
平均	66.702	66.37
分散	0.05017	0.09035
観測数	5	5
プールされた分散	0.07026	
仮説平均との差異	0	
自由度	8	
t	1.980405005	
P(T<=t) 片側	0.041498339	
t 境界値 片側	1.859548038	
P(T<=t) 両側	0.082996677	
t 境界値 両側	2.306004135	

t境界値両側 > |t| であるため有意差なし

(2) 灰分 (4.0%以下)

	担当者α	担当者β
平均	3.274	3.31
分散	0.00278	0.00185
観測数	5	5
プールされた分散	0.002315	
仮説平均との差異	0	
自由度	8	
t	-1.1830334	
P(T<=t) 片側	0.135379176	
t 境界値 片側	1.859548038	
P(T<=t) 両側	0.270758351	
t 境界値 両側	2.306004135	

t境界値両側 > |t| であるため有意差なし

【事例 13】

対 象	分析法バリデーション
目 的	原薬 A の定量法（含量）の分析法バリデーション （HPLC による絶対検量線法を想定）
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他（                    ）
検証項目	①真度、②併行精度、③室内再現精度、④特異性、⑤直線性、 ⑥範囲
検証方法	① 純度既知の標準品の分析値を基準に、3 濃度（90、100、110%） × 各々3 回で実施した分析値と比較し、回収率を算出する。 ② 6 回繰り返し分析し、相対標準偏差を算出する。 ③ ②の分析と、別の日、別の人員、別の機器で同様に分析を実 施し、両者の結果を有意差検定する。 ④ クロマトから成分ピークと隣接するピークとの分離度を算出 する。またピークのシンメトリー係数を算出する。 ⑤ 試料溶液の濃度に対して、5 水準の濃度（80%、90%、100%、 110%、120%）の溶液を分析し、濃度と面積値の相関係数を算 出する。 ⑥ ①と⑤の結果を確認する。
期待される 結果	① 回収率が、各々100±5%であること ② 相対標準偏差が、1.0%以下であること ③ t 検定（ $\alpha=0.05$ ）の結果、有意差が無いこと ④ 分離度 1.5 以上、シンメトリー係数 3.0 以下であること ⑤ 相関係数が、0.999 以上であること ⑥ ①及び⑤の結果に問題が無いこと（範囲は 80～120%とする）
検証結果	全ての検証項目は期待される結果を満足していた。
結 論	原薬 A の定量法は適切である。

<補足資料>

- ・ 分析法バリデーションの検証項目と実施方法については、ICH Q2「分析法バリデーションに関するテキスト」に基づき設定した。
- ・ 期待される結果については、各々の試験法の特性と試験の目的に応じて必要なパラメータを設定すべきである。

【事例 14】

対 象	ビタミン〇〇錠
目 的	原薬の 1 成分が、局外規から日局に変更になった。 新たに局方標準品が規定された。 従来は水和物として定量していたが、無水物の標準品が規定されたため、日局標準品で定量し、水和物に換算した際の影響を検証する。
分 類	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション
	<input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	新旧標準品間の相関性
検証方法	① 二種類の標準品を用いて、該当成分の定量を 3 ロット各 3 回行う。 ② 繰り返しのある二元配置分散分析を行う。
期待される結果	新旧標準品間に有意差はなく、相関関係がある。
検証結果	新旧標準品間に有意差はなく、相関性があった。
結 論	日局標準品を用いて定量を行い、定量値を算出することは可能であると判断した。

<補足資料>

PP

	B1(旧St.)	B2(新St.)	合計	平均
A1	104.0	102.9	621.6	103.6
	103.9	104.1		
	103.2	103.5		
A2	103.5	103.9	625.7	104.3
	105.0	104.6		
	104.7	104.0		
A3	105.2	103.9	625.9	104.3
	103.8	104.3		
	104.1	104.6		
合計	937.4	935.8	1873.2	
平均	104.2	104.0		104.1

	B1	B2
A1	311.1	310.5
A2	313.2	312.5
A3	313.1	312.8

修正項	194937.7
ST	6.1000
SA	1.9633
SB	0.1422
SAB	2.1200
SA×B	0.0144
SE	3.9800

総平方和  
 要因Aの平方和  
 要因Bの平方和  
 要因ABの平方和  
 交互作用A×Bの平方和  
 誤差平方和

	S	φ	V	F0	P	F
A	1.96	2	0.98	2.96	0.090182	3.885294
B	0.14	1	0.14	0.43	0.524927	4.747225
A×B	0.01	2	0.01	0.02	0.978498	3.885294
E	3.98	12	0.33			
T	6.10	17				

点推定値	104.4
t(0.05)	2.17881283
ne	3
信頼区間幅	0.72445299
信頼下限	103.7
信頼上限	105.1

点予測値	104.4
予測区間幅	1.448906
予測下限	103.0
予測上限	105.8

- ・二種類の標準品を用いて3ロットの製品を各3回ずつ定量を行った。なお、順番は「繰り返しのある二元配置分散分析」の手法に従った。

5%の有意水準において、

B（標準品間）のバラツキ  $F_0: 0.43 < t(0.05): 2.18$  より有意差はない。

【事例 15】

対 象	〇〇〇注射液 100mg
目 的	新規品目の各製造工程における評価対象設備について、洗浄の適格性を確認する。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	洗浄方法の適格性確認
検証方法	① 目視検査 ② スワブ法
期待される結果	① 目視にて確認できる残留物が付着していないこと。 ② 残留許容量以下であること。
検証結果	① 目視確認の結果、いずれの設備においても残留物は確認されなかった。 ② 試験結果からいずれも残留許容量以下であった。
結 論	設定した洗浄手順で評価基準を満たすことを確認した。

## <補足資料>

下記手順にて洗浄バリデーションを実施する。

- ① 製品マトリクスを作成する。
- ② ワーストケース製品を選定する。(溶解度及び一日暴露許容量に基づく)
- ③ ワーストケース設備を選定する。(グルーピングした設備のうち、製品接触面積が大きく、洗浄しにくい設備とする) ⇒ ワーストケース設備についてはワーストケース製品にて洗浄バリデーションを3回実施し、新規製品については少なくとも1回洗浄バリデーションを実施する。(リスク分析結果による)
- ④ 原薬及び洗浄剤の残留許容量を算定する。(原薬：1000分の1最小治療用量法、一日暴露許容量法、10ppm法の最も厳しい基準値を採用する。洗浄剤：LD<sub>50</sub>を採用する。) ⇒ 製品マトリクスに基づき、ワーストケース製品の次に製造されるすべての製品のロットスケールを考慮し、残留許容量を設定する。
- ⑤ 検体採取方法を選定する。(主にスワブ法とするが、拭き取りが難しいポイントはリンス法を採用する)
- ⑥ 検体サンプリングポイント及び検体数を選定する。(製品接触面積が最も広い場所、残留物が多いと予測される場所。サンプリング数は最低3ポイントとし、付帯設備を含め設備ごとに規定する)
- ⑦ 分析法を選定する。(残留許容量以下の基準値を分析できる感度を持つ分析法とする) ⇒ 別途分析法及び回収率に関してバリデーション計画書／報告書を提示する。
- ⑧ サンプリング採取及び試験を実施する。
- ⑨ 文書化する。

【事例 16】

対 象	〇〇錠 10mg
目 的	〇〇錠 10mg の製造に用いる設備（秤量容器、混合タンク、攪拌翼、打錠機）について、洗浄バリデーションを行う。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他（                      ）
検証項目	① 目視確認 ② 定量試験（スワブ法により検体をサンプリングする）
検証方法	① 目視確認（洗浄バリデーション手順書に従う） ② 定量法（洗浄バリデーション手順書、試験手順書に従う）
期待される結果	① 目視により確認できる残渣がないこと。 ② 残留限度値以下であること。
検証結果	① 目視確認において、残渣は確認できなかった。 ② スワブ法により残留原薬の定量試験を実施したところ、攪拌翼から基準値を上回る原薬が検出された。
結 論	攪拌翼から基準値を超える原薬が検出された。期待される結果を満足しなかったため、バリデーション不適とする。 洗浄方法の見直しを行い、再度バリデーションを実施する。



【事例 17】

対 象	〇〇錠 10mg
目 的	〇〇錠 10mg の製造に用いる設備について洗浄バリデーションを行った結果不適となったため、一部洗浄方法を変更した。再度バリデーションを行う。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	① 目視確認 ② 定量試験（スワブ法により検体をサンプリングする）
検証方法	① 目視確認（洗浄バリデーション手順書に従う） ② 定量法（洗浄バリデーション手順書、試験手順書に従う）
期待される結果	① 目視により確認できる残渣がないこと。 ② 残留限度値以下であること。
検証結果	① 目視確認において、残渣は確認できなかった。 ② すべての対象設備において残留限度値以下であった。
結 論	期待される結果を満足したため、バリデーション適合とする。 〇〇錠 10mg の製造に使用する設備の洗浄方法を洗浄手順書に反映する。

#### <補足資料>

- ・ 残留限度値は次製品すべての場合で 0.1%基準、10ppm の両基準で算出したのち、最も限度値が厳しいものを採用した。
- ・ 視認できる限度値を確認するため、 $XX\mu\text{g}/100\text{cm}^2 \sim XXX\mu\text{g}/100\text{cm}^2$  の残渣を塗布したステンレス板を試験者 A、B、C の 3 名が視認できるか検証し、3 名とも残渣を視認できたのは  $XXX\mu\text{g}/100\text{cm}^2$  であった。
- ・ 予備試験として、検出限界・定量限界の設定と回収試験を実施した。  
定量試験の検出限界および定量限界は日局参考情報「分析バリデーション」に基づいて試験を実施し、設定した。設定した定量限界が設定した残留限度値を下回っていることを確認した。
- ・ 一度めの洗浄バリデーションで不適となったため、洗浄方法の再検討を実施した。  
改善された洗浄方法で再度バリデーションを実施し、新たな洗浄方法を製造機器の洗浄手順書に反映した。

【事例 18】

対 象	原薬製造設備の洗浄バリデーション
目 的	原薬製造設備の品目切り替え時の洗浄手順が妥当であることを検証する。(原薬 A から原薬 B への切り替え)
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input type="checkbox"/> その他 (                      )
検証項目	① 原薬 B への原薬 A の残留許容濃度の検討 ② 洗浄確認検査方法の検証 (定量限界、特異性、スワブ法回収率) ③ 洗浄手順の妥当性の検証
検証方法	① 対象物質の LD50 データから最大無作用量 (NOEL)、許容一日曝露量 (PDE) を算出し、次製品への残留許容濃度 (MAC) を求める。 ② 分析法バリデーションは ICH Q2A、Q2B を参考にする。スワブ回収率はテストピースを用いて実験を行い、回収率を求める。 ③ 予め設定した洗浄手順により洗浄を行い、②で検証した検査方法により残留濃度を評価する。また目視による確認を行う。これを 3 回行う。
期待される結果	① MAC が 10ppm 以上であれば判定基準は 10ppm とする。10ppm 未満であれば算出した結果を判定基準とする。 ② 定量限界は①で求めた限度値を算出する為に必要な検出感度を有すること。特異性があること。スワブにより適切に材質面から成分が回収出来ること。 ③ 原薬 B への原薬 A の残留濃度が、①で求めた限度値以下であること。また、目視にて残留が認められないこと。
検証結果	① MAC は 7.3ppm であった。 よって、洗浄確認時の判定基準は、7.3ppm とする。 ② 定量限界：0.2ppm、特異性：問題無し。スワブ法の回収率は 75% であった。以後の残留量の評価においては回収率の補正を行う。 ③ 3 回実施した結果、それぞれ残留濃度は 0.6、0.9、0.4ppm であり、判定基準 (7.3ppm 以下) を満足した。目視判定も問題は無かった。
結 論	設定した洗浄手順において、次製品への残留濃度は判定基準以下であることが確認出来た。 よって洗浄手順は妥当である。

<補足資料>

<洗浄バリデーションにおける混入許容濃度算出方法の説明資料>

LD50 から NOEL の推定については、以下の文献を参考にした。

●D.W.Layton, et.al.,Regulatory Toxicology and Pharmacology 7, 96-112 (1987).

NOEL から PDE の推定に必要な係数については、以下の資料を参考にした

●共用施設における異なる医薬品製造時のリスク特定において用いられる健康への影響に基づく曝露限界の設定に関するガイドライン

●ICH Q3C 残留溶媒ガイドライン

以下の条件での具体的な算出例を挙げる。

- ・原薬 A の LD50 = 700 mg/kg (経口、マウス)
- ・原薬 B の一日あたりの投与量 = 2.0 g/day
- ・原薬 B の製造ロットサイズ = 250 kg/lot

①まず NOEL (最大無作用量) を求める。

$$\begin{aligned} \text{NOEL} &= \text{LD50} \times \text{Factor} \\ &= 700 \times 1/2000 \\ &= 0.35 \text{ mg/kg/day} \end{aligned}$$

※Factor は経験値で、上記文献によると 1/1000~1/2000、弊社ではワースト値である 1/2000 を使用

②次に PDE (許容一日曝露量) を求める。

$$\begin{aligned} \text{PDE} &= \text{NOEL} \times \text{標準体重 (50kg)} / \text{SF (Safety Factor 安全係数)} \\ &= 0.35 \times 50 / (12 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1) \\ &= 0.0146 \text{ mg/day} \end{aligned}$$

※SF は、 $F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5$  の積である。ICH Q3 に以下の説明あり。

F1: 種間で外挿を行うための係数 (値は、2 から 12 の範囲内、マウスからヒトは 12)

F2: 個人間のばらつきを考慮した係数で、値は 10 で固定

F3: 短期間の反復投与毒性試験を考慮した係数で、値は 最大で 10

F4: 重篤な毒性、例えば、遺伝毒性を伴わない発がん性、神経毒性、催奇形性を有する場合に適用される係数 (1 から 10)

F5: 無影響量が設定されていない場合に適用される変数。LOEL しか得られない場合には、毒性の重篤度に応じて 10 までの係数を用いることができる。

③原薬 B への残留許容濃度 (MAC) を求める。

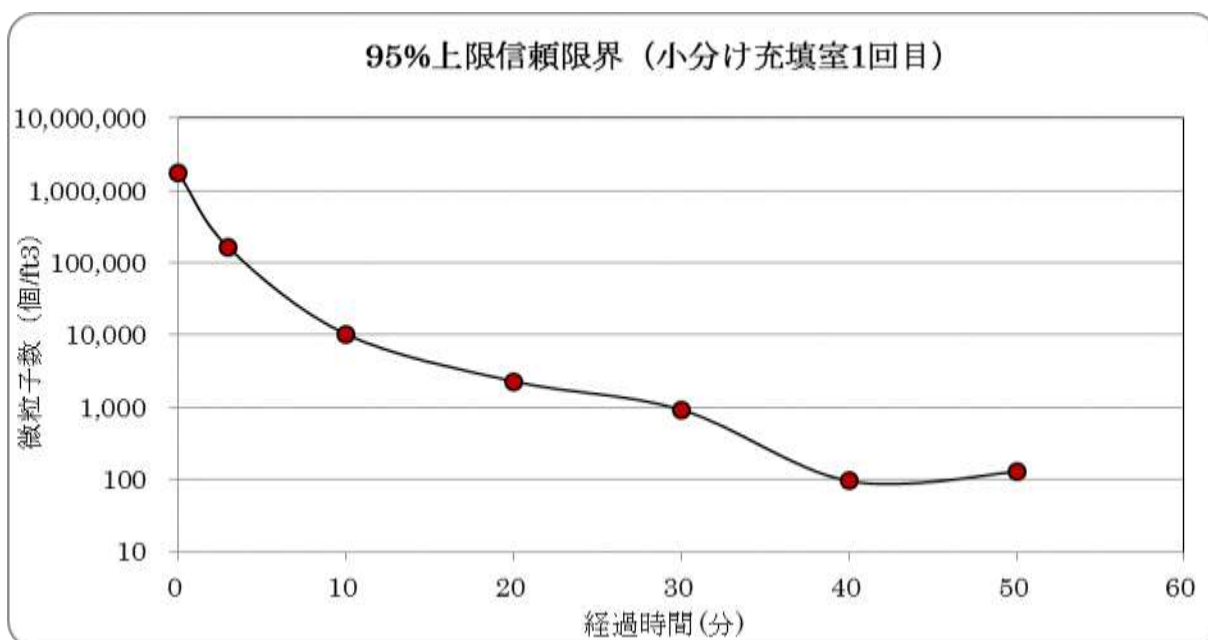
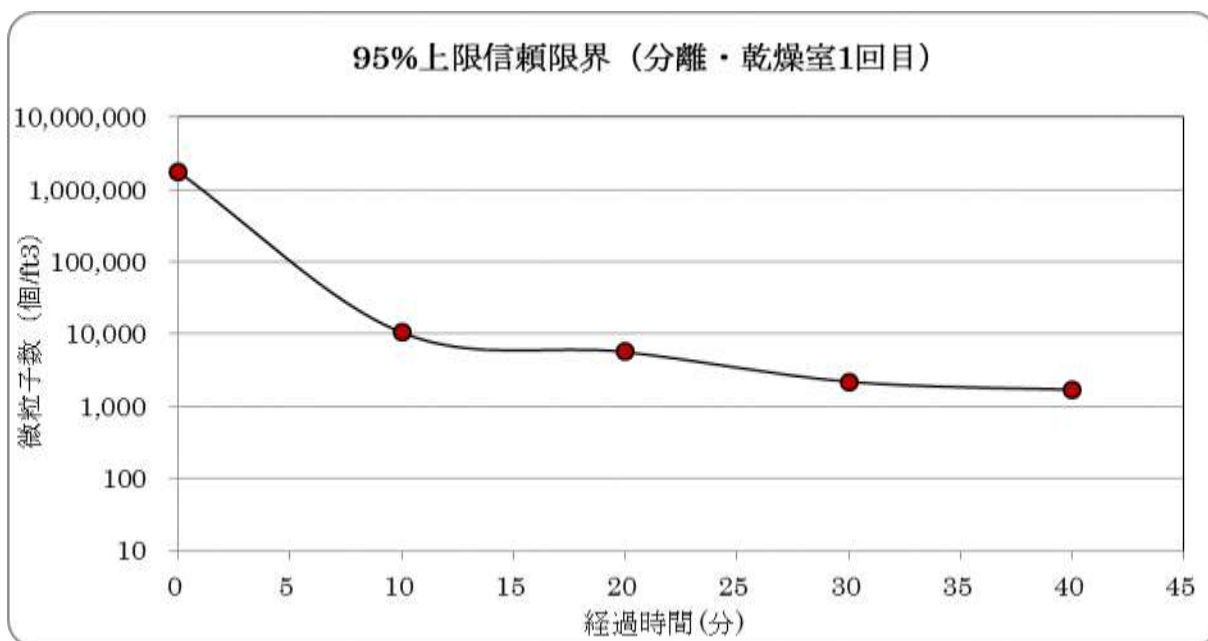
最大服用量 2.0g 中に 0.0146mg まで残留が許容されるので、ロットあたりの残留許容濃度は、  
残留許容量 =  $0.0146 \text{ mg} \times 250 \text{ kg/lot} / (2.0 \text{ g}/1000)$   
= 1825 mg/lot

$$\begin{aligned} \therefore \text{残留許容濃度} &= 1825 \text{ mg} / 250 \text{ kg} \\ &= \underline{\underline{7.3 \text{ mg/kg}}} = \underline{\underline{7.3 \text{ ppm}}} \end{aligned}$$

【事例 19】

対 象	空調設備の稼働性能適格性
目 的	クリーンルームの清浄度評価により空調設備の稼働性能を検証する。また、装置運転再開後の適切な待機時間を設定する。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> その他 (空調設備の稼働性能適格性)
検証項目	① 空調設備の稼働性能の確認 ② 運転再開した際の運転能力の確認
検証方法	① 空調設備の通常運転時にクリーンルームの清浄度を評価する。評価方法は JIS B9920 (クリーンルームの空気清浄度の評価方法) に従い、部屋の 6 箇所の微粒子数を測定する。 ② 空調を停止し、エアロゾル発生装置にて、クリーンルームの微粒子数を規格の 10 倍以上とした後、運転を再開し、微粒子数を経時的に測定する。各部屋にて 3 回ずつ繰り返す。
期待される結果	① 部屋内の 6 箇所の微粒子数が規格を満足すること。且つ 6 箇所の微粒子数の 95% 上側信頼限界が規格値を満足すること。 ② 微粒子数が平衡になる時間を測定するとともに、この時点の微粒子数が規格を満足していること。
検証結果	① 全てのクリーンルームの微粒子数は規格内 (JIS Class8 ≒ クラス 10 万) であり、95% 上側信頼限界も規格を満足していた。 ② 運転再開後 40 分で微粒子数が平衡に達し、その数値は①と同等であり規格を満足していた。
結 論	空調設備の運転能力は十分であった。また、運転再開後 40 分で室内は清浄になることが確認された。今後は、運転再開後 60 分後から部屋を使用可とする。(要 SOP 改訂)

<実際に得られたデータの例>



- ・ 本バリデーションは設備適格性確認が完了している前提である。
- ・ バリデーション実施前までは、空調設備運転開始後に毎回微粒子測定を行っていたが、バリデーション実施後は運転開始 60 分後から使用可とした。

【事例 20】

対 象	製造用水品質の年次照査
目 的	原薬製造用の製造用水の品質が良好で安定していることを確認する。またこの結果から現状の管理方法（サンプリング頻度）の妥当性を検証する。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> その他（製造用水）
検証項目	① 品質の推移（日局注射用水規格＋総好気性微生物） ② 統計解析により安定性を確認
検証方法	① 対象期間の全ての分析結果と、規格値を照合し、異常値の有無を確認する ② 各々の分析項目の工程能力指数（CPk）を算出する。
期待される結果	① 全ての分析結果が規格値を満足すること。 ② 工程能力指数（CPk）が 1.33 以上であり、高安定であること。高安定であれば、現状の週 1 回のサンプリング頻度から削減が可能か検討する。
検証結果	① 全ての分析値は規格を満足しており、異常値は認められなかった。 ② 全ての分析項目の CPk1.33 以上であり高安定であった。サンプリング頻度は、週 1 回から月 1 回に削減可能と考えられる。
結 論	製造用水の品質は良好で高安定であり、サンプリング頻度は月に 1 回で管理可能である。 今後も定期的に品質の推移を検証し、適切な管理状況であることを確認すること。

<実際に得られたデータ>

n = 46

製造用水種類	規格項目	規格	工程能力指数
W3	有機物全有機炭素量	3.0(mg/L)以下	9.527
	電気伝導率	2.1(μS/cm)以下	2.921
	pH	5.0~8.0	(上)10.046(下)2.959
	総好気性微生物	100(cfu/g)以下	5.507
W4(経路1)	有機体炭素	0.50(mg/L)以下	1.845
	導電率	2.1(μS/cm)以下	3.448
	エンドトキシン試験	0.25(EU/mL)以下	∞
	総好気性微生物	10(cfu/mL)以下	∞
W4(経路2)	有機体炭素	0.50(mg/L)以下	2.456
	導電率	2.1(μS/cm)以下	3.554
	エンドトキシン試験	0.25(EU/mL)以下	∞
	総好気性微生物	10(cfu/mL)以下	∞

- ・ この年は、毎週（年間 46 回 × 3 検体）サンプリングし、外部試験機関にサンプルを提出した。
- ・ 労務費、試験委託費が多く掛かっていた。
- ・ このバリデーションの結果、翌年以降は年に 12 回のサンプリングに削減し、業務を効率化した。
- ・ 年次照査は以後も続けており、問題は発生していない。



【事例 21】

対 象	製品保管冷蔵庫
目 的	製品 A を保管する製品保管冷蔵庫内の温度が基準値以内であることを確認する。 温度計を設置する冷蔵庫内のワーストポイントを確認する。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> その他（温度マッピング）
検証項目	冷蔵庫内の温度を測定する。 冷蔵庫内の温度のワーストポイントを決定する。
検証方法	温度ロガーを冷蔵庫内に設置し、温度を測定する。 温度ロガー設置場所：上部 4 箇所、下部 4 箇所、中央 1 箇所 測定時間：24 時間、測定間隔：15 分
期待される結果	全ての測定ポイントにおいて、1～10℃であることを確認する。 温度のワーストポイントを確認する。
検証結果	全ての測定ポイントにおいて、2～5℃であり、1～10℃の基準内であることが確認された。 冷蔵庫内の各ポイントにおいて、温度差はほとんどなかったが、その中で、ワーストポイントが $\alpha$ 及び $\beta$ であることが分かった。 外気温による影響は観測されなかった。
結 論	製品保管冷蔵庫の温度は基準値以内であり、製品を保管するのに問題がないと判断した。 ワーストポイントである $\alpha$ 及び $\beta$ を今後、温度の測定ポイントとする。

【事例 22】

対 象	製品倉庫温度マッピング
目 的	製品倉庫を新たに設置するあたり、高温が予想される夏場の温度マッピングを行う。 夏場の一番高温となるワーストポイントの特定を行う。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> その他（温度マッピング）
検証項目	① 製品倉庫内のワーストポイントの特定 ② 週間変動の把握
検証方法	① 最も高温となると思われる箇所を含む 15 点に温度ロガーを設置する。 ② 調査期間の測定結果より最高温度を把握する。
期待される結果	① 最も高温となるワーストポイントを特定すること。 ② 製品倉庫内の最高温度を把握すること。
検証結果	① ワーストポイントが特定できた。 ② すべてのポイントで 30℃以下であった。
結 論	外部に近いワーストポイントを今後のチェックポイントとした。

(実際のデータ例)

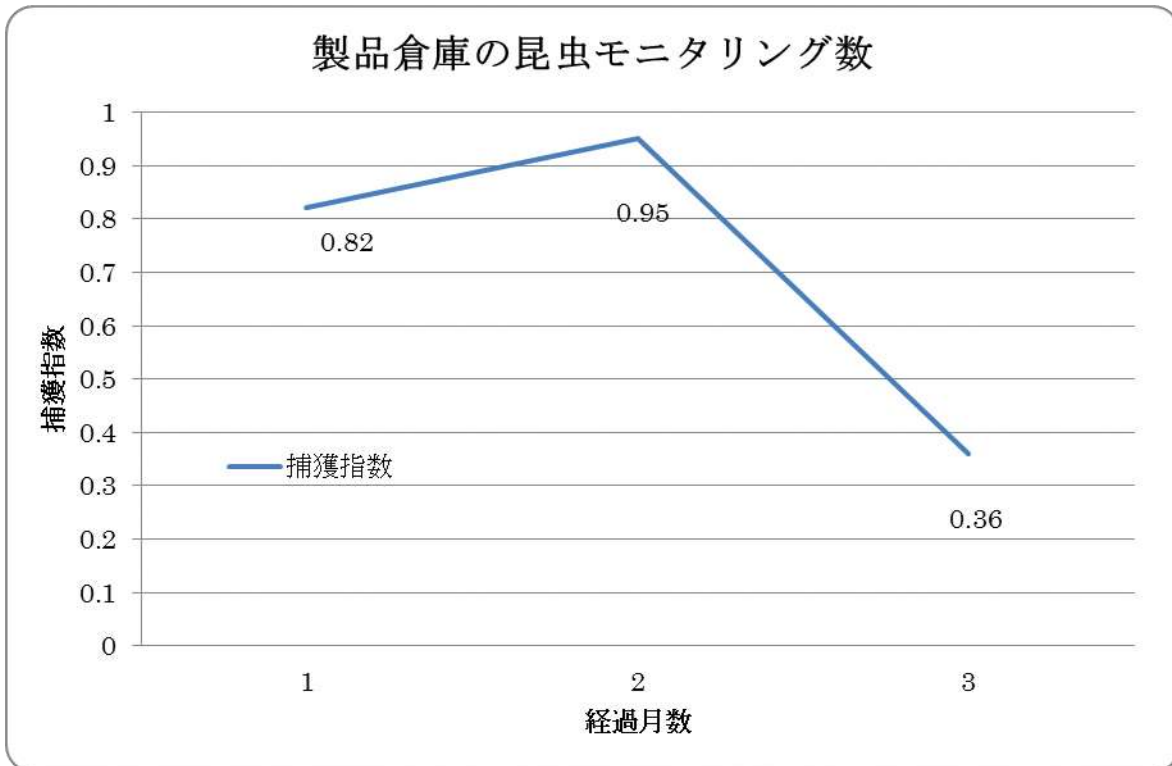
Point	最大 (°C)	最小 (°C)	平均 (°C)	差 (°C)	ポイント間			
					最大 (°C)	最小 (°C)	平均 (°C)	差 (°C)
①	27.0	25.0	25.7	2.0	27.0	23.5	25.3	3.5
②	26.0	25.0	25.5	1.0				
③	26.5	24.5	25.3	2.0				
④	25.5	25.0	25.3	0.5				
⑤	27.0	25.0	25.8	2.0				
⑥	25.0	24.0	24.4	1.0				
⑦	27.0	25.0	25.7	2.0				
⑧	24.5	23.5	23.8	1.0				
⑨	26.5	24.5	25.3	2.0				
⑩	25.5	24.5	24.8	1.0				
⑪	26.5	25.0	25.6	1.5				
⑫	26.5	25.0	25.7	1.5				
⑬	26.5	24.5	25.6	2.0				
⑭	26.0	24.5	25.2	1.5				
⑮	26.5	25.0	25.5	1.5				
屋外	37.0	27.5	31.8	9.5				

- ・ ①～⑮のすべてのポイントにおいて 30°C以下であった。
- ・ ⑤が外部に一番近い場所であり、ワーストポイントとして、今後のチェックポイントとした。

【事例 23】

対 象	製品倉庫の昆虫モニタリング
目 的	製品倉庫を新たに設置するに当たり、倉庫内の昆虫モニタリングを行い、昆虫の侵入を防ぐ。
分 類	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 変更時の再バリデーション <input type="checkbox"/> プロセスバリデーション <input type="checkbox"/> 分析バリデーション <input type="checkbox"/> 洗浄バリデーション <input checked="" type="checkbox"/> その他（昆虫モニタリング）
検証項目	① 倉庫内にトラップを設置する。（飛翔性昆虫、歩行性昆虫、鼠、貯穀害虫モニタリング） ② モニタリング調査。（種、数、侵入経路の調査） ③ 防虫対策。 ④ 継続調査、対策。
検証方法	① ライトトラップ（内部発生種、外部発生種が捕獲できる 150cm の高さ）、シートトラップ（歩行性昆虫、鼠）、フェロモントラップ（貯穀害虫）の設置をする。 ② トラップ回収後、種類、数を測定して、侵入経路を調査する。 ③ ②で測定された経路を対策する。 ④ 月に 1 回同様の調査を行い、対策をする。
期待される結果	① 侵入されている場所の特定ができる。 ② 種類、数から内部発生原因か、外部からの侵入が特定できる。 ③ 原因の対策を行い、内部発生、外部侵入の数を減らすことができる。 ④ 同様の調査、対策により継続的に内部発生、外部発生を減らし続けられる。
検証結果	① 出庫側床面と壁の隙間からチャタテムシが発生した。 ② 床面と壁立ち上がり部分に小さな亀裂が見られた。 ③ コーキング閉塞処理をすることにより、チャタテムシの侵入を減らすことができた。 ④ 継続的にチャタテムシを含む昆虫全般の数の減少が確認された。鼠に関しては、始終通して侵入は見られなかった。
結 論	昆虫の侵入経路を遮断することにより、捕虫数は減り、管理することが可能となった。

## 製品倉庫の昆虫モニタリング例



捕獲指数＝総捕獲数／（トラップ数×調査日数）

（例：捕獲指数 0.1＝（総捕獲数 12）／[（トラップ数 4）×（調査日数 30）]

- ・ 2 か月経過後多く見られたチャタテムシが増加傾向であったが、亀裂部分のコーキング閉塞処理により、減少した。
- ・ 月に 1 回継続して、昆虫モニタリングをしていくことにより、清浄を維持していく。

## 平成 30 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動履歴

平成 30 年 06 月 22 日	第 1 回 GXP 研究会（研究課題・研究方法の検討）
平成 30 年 07 月 25 日	第 2 回 GXP 研究会専門部会（各研究課題の検討）
平成 30 年 08 月 24 日	第 3 回 GXP 研究会専門部会（各研究課題の検討）
平成 30 年 09 月 25 日	第 4 回 GXP 研究会専門部会（各研究課題の検討）
平成 30 年 10 月 24 日	第 5 回 GXP 研究会専門部会（各研究課題の検討）
平成 30 年 11 月 22 日	第 6 回 GXP 研究会専門部会（各研究課題の検討）
平成 30 年 12 月 20 日	第 7 回 GXP 研究会専門部会（各研究課題の検討）

研究課題：A 班：医薬品の適正流通基準（GDP）

B 班：是正措置及び予防措置（CAPA）

C 班：バリデーション

## あ と が き

本年度の研究会では、「医薬品の適正流通基準（GDP）」、「是正措置及び予防措置（CAPA）」、及び「バリデーション」を課題として取り上げ、研究成果を本報告書に纏めました。本書が各企業様での管理面の参考になれば幸甚です。

昨今、幾つかの企業にて大きな不正が発覚し、社会問題になっております。企業倫理を遵守するための仕組みの構築及び企業風土の醸成がますます重要視されています。

本研究会に参加されている各企業様におかれましても、企業倫理を遵守頂きつつ、医薬品の安全性・品質を維持するために必要な GMP システムの強化発展に注力頂き、万全の体制を整えて頂くようお願いいたします。

## 岐阜県医薬品等 GXP 研究会設置要領

### (設 置)

第1 県内の医薬品等製造販売業者における製造販売後安全管理の基準（以下「GVP」という。）及び品質管理の基準（以下「GQP」という。）並びに医薬品等製造業者における製造管理及び品質管理の基準（以下「GMP」という。）に関する技術的対応策等を研究するため、岐阜県医薬品等 GXP 研究会（以下「GXP 研究会」という。）を設置する。

### (業 務)

第2 GXP 研究会は、次に掲げる事項について協議、研究する。

- (1) 医薬品等製造販売業者に対する GVP、GQP に関する技術的支援方法
- (2) 医薬品等製造業者に対する GMP に関する技術的支援方法
- (3) その他 GVP、GQP 及び GMP に関する事項

### (委 員)

第3 GXP 研究会は、別表に掲げる事業者をもって構成する。

### (会 長)

第4 GXP 研究会には会長を置き、岐阜県製薬協会会長をもってあてる。

- 2 会長は、GXP 研究会の会議の議長となる。
- 3 会長は、必要に応じて GXP 研究会に会員事業者以外の者の出席を求め、意見を聞くことができる。

### (招 集)

第5 GXP 研究会の招集は、必要に応じ、会長が行う。

### (部 会)

第6 GXP 研究会の専門的事項を調査研究させるため、専門部会を置くことができる。

### (庶 務)

第7 GXP 研究会の庶務は、岐阜県健康福祉部薬務水道課において処理する。

### (その他)

第8 この要領に定めるもののほか、GXP 研究会の運営に関し必要な事項は、会長が GXP 研究会に諮って定める。

### 附 則

この要領は、平成 18 年 8 月 2 日から施行する。

この要領は、平成 24 年 6 月 18 日から施行する。

この要領は、平成 27 年 6 月 24 日から施行する。

この要領は、平成 30 年 6 月 22 日から施行する。

<平成 30 年度 GXP 研究会 専門部会参加者名簿>

<A 班>

	伊藤 貴司	(住友化学株式会社岐阜プラント)
	加藤 美鈴	(岐阜県赤十字血液センター)
	小林 一郎	(株式会社 UNIGEN 岐阜工場)
	鈴木 至	(アスゲン製薬株式会社)
	近藤 巧二	(Meiji Seika ファルマ株式会社)
	松本 佳代	(エーザイ株式会社)
班長	森本 翔大	(田辺製薬吉城工場株式会社)

<B 班>

	伊藤 佳優	(日興製薬株式会社)
	大澤 肇	(アルプス薬品工業株式会社)
	大路 雅樹	(丸石製薬株式会社)
	桑子 純	(オオサキメディカル株式会社)
	庄野 陽祐	(武田テバファーマ株式会社)
	白木 敬大	(エア・ウォーター・ゾル株式会社)
班長	中村 弘揮	(一般財団法人岐阜県公衆衛生検査センター)
	林 剛司	(株式会社メニコネクト)

<C 班>

	大西 敏志	(株式会社秋田屋本店)
	大西 康晴	(株式会社日生化学工業所)
班長	加藤 久幸	(小林薬品工業株式会社)
	阪口 智矢	(武田テバファーマ株式会社)
	千賀 由香	(ツキオカフィルム製薬株式会社)
部会長	高橋 薫	(アピ株式会社)
	日向 靖成	(株式会社奥田又右衛門膏本舗)
	渡邊 理恵	(日本養蜂株式会社)

<オブザーバー>

	筑本 貴郎	(岐阜県保健環境研究所)
--	-------	--------------

<事務局>

	高橋 朱美	(岐阜県健康福祉部薬務水道課)
	安田 将典	(岐阜県健康福祉部薬務水道課)



平成 30 年度 GXP 研究会活動報告書

平成 31 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会

事務局：岐阜県健康福祉部薬務水道課

岐阜県岐阜市藪田南 2-1-1

電話 058-272-1111（内線 2586）