

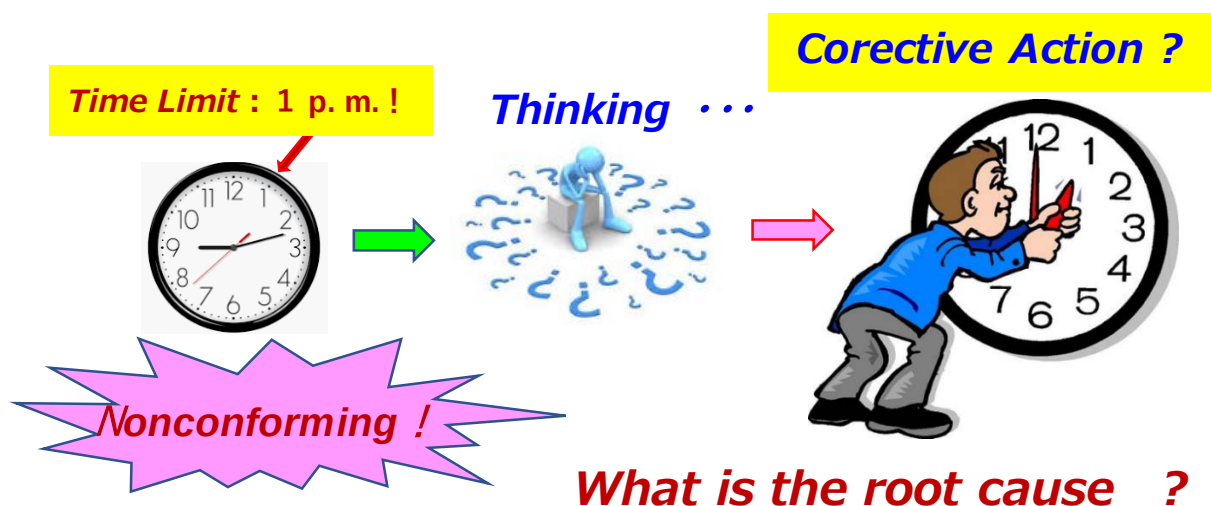
教育用資料：

逸脱管理に関わる「用語」の雑学（シリーズ その2）

逸脱管理の基本的事項（是正措置・予防措置）

目 次

プロローグ.....	2
1. 逸脱管理での CAPA 位置づけ.....	3
2. 根本原因とは.....	4
3. 根本原因の手掛かりを得るための調査ツール	6
4. 根本原因であるとの説明を述べる.....	9
5. CAPA の用語の定義.....	12
6. 米国の医療機器規則（21 CFR 820.Sec.100）にみる CAPA の処理	16
7. CGMP での CAPA 概念.....	19
8. CGMP での CAPA の処理をどの様に進めるか.....	28
9. 調査報告書の作成.....	31
10. まとめ.....	35



プロローグ

時の流れは速いもので、このシリーズの“その1”を2018年11月に公開してから約1年半経過してしまいました。当初の予定では1年間程で“その2”を公開する予定でしたが、想定外の仕事の対応に追われて、かなり遅れしてしまいました。

“その1”で予告させて頂いた用語の雑学的解説の項目は、その一部を別な形で資料を、下表のように[ホームページ](http://www.ph-s.com/technology/index.html) (<http://www.ph-s.com/technology/index.html>) に公表させて頂いています。

「その1」で今後の検討予定であった用語と、その後の状況

用語の雑学の掲載予定項目	その後の状況
「一過的逸脱」Excursion	2018年11月：製造環境の管理条件での一過的逸脱に対する用語 パワポ形式での説明資料として作成し、米国での状況を報告させて頂きました。Excursion が、環境での管理範囲を一時的に超える場合に使用される用語であることを、ご紹介いたしました。
「規格外結果」OOS result	2019年11月：修正版_OOS と OOT の Phase 1 初期調査 OOS への対応に詳しい葛城様より解説資料をご提供頂き、それを当社ホームページに掲載させていただきました。
クラス分類 Classification	2019年1月：【対訳】PIC/S ガイダンス GMP の欠陥のクラス別け PIC/S より、GMP の欠陥のクラス別けのガイドラインが公開されましたので、対訳版として当社ホームページに掲載させていただきました。
「是正措置」CA	今回、この資料でご報告させていただきます。
「予防措置」PA	
「計画的逸脱」（臨時措置）Planned Deviation	今後、掲載予定（時期未定）です。この両者は対の関係にありますが、主として「計画的逸脱」（臨時措置）の近年の考え方をご紹介いたします。「計画的逸脱」（臨時措置）は、「変更管理」の一部として取扱うことが、一般的な考え方になってきています。
「計画外逸脱」（逸脱）Unlanned Deviation	
Assessment と Evaluation の差異	これらの項目は、今後、掲載予定（時期未定）です。 逸脱管理を行う上で、社内でのやり取りで、しばしば交わされる用語を、雑談の“話のネタ”的に解説することを計画しております。
もぐら叩き	
直ちに	
重大な逸脱	
異常	

今回は、「是正措置；CA」と「予防措置；PA」について記載いたしました。逸脱管理での対応には「CAPA」が要求されます。そこでGMP管理における“オーソドックスなCAPA対応”とは、如何なるものなのかということで調査を致しましたので、ご紹介させていただきます。

調べてみると意外なことに、医療機器の品質システムとの深い関係がありました。今日のUSFDAの医薬品のGMP査察方式である6システム査察は、医療機器のガイダンスのQSITシステム（1999年8月公表）の影響を大きく受けたことは良く知られていますが、このCAPAへの対応も同様であったようです。医薬と医療機器の中間に位置するコンビネーション製品の存在もあり、医療機器のCAPAについてのより深い理解は、今や医薬品GMPでも必須になっています。

1. 逸脱管理での CAPA 位置づけ

近年の US-FDA や MHRA の GMP 査察での指摘を集計した論説を見ると、医薬品の GMP 査察での問題事項として、逸脱発生後の是正措置・予防措置（CAPA；corrective and preventive actions、あるいは corrective actions and preventive actions）への不十分な対応が、指摘の上位にあります。しかし、医薬品 GMP において、重大な逸脱が発生した場合の CAPA への展開の海外事例を集めて分析しても、各事例をカバーする CAPA の統一的な考え方が判らなくなります。ここで大切なのは、その様に自分が“感じた”原因は何処にあるのかです。

さて少し基本的なことになりますが、US-FDA の CGMP 規則には、CAPA という用語のみならず、corrective action(s) や preventive action(s) という用語さえも含まれていません。ただ、それと同じ考え方は示されています。その一方で PIC/S GMP（PE 009-14：Part I：1 July 2018）には、是正措置（corrective action）の用語は収載されています。

日本では、現在の（2020 年 4 月時点）の GMP 省令の本文には是正措置・予防措置の用語はありませんが、GMP 事例集にはこの用語の記載があります。この辺りの背景も含めて、この資料では、CAPA システムの基本的な考え方を整理して行きたいと思います。

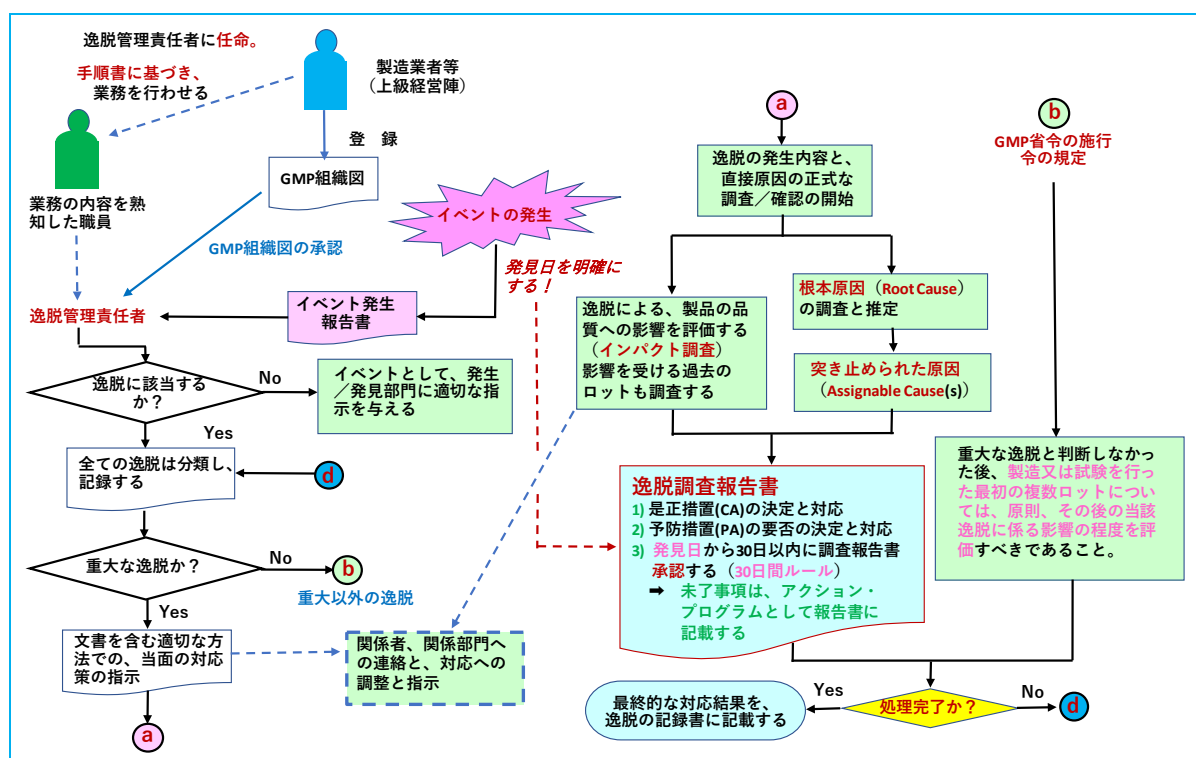


図1 GMP 省令に基づく一般的な逸脱管理の処理フロー

CAPA は逸脱管理の処理のサブシステム位置付けられます。逸脱管理の基本的な流れは、図1のとおりです。この図1の基本となる流れは GMP 省令と関係通知に記載されている内容となっていますが、そこに“イベント”管理の考え方、および近年の海外当局による指摘にみる考え方を入れて、フロー図にしてあります。

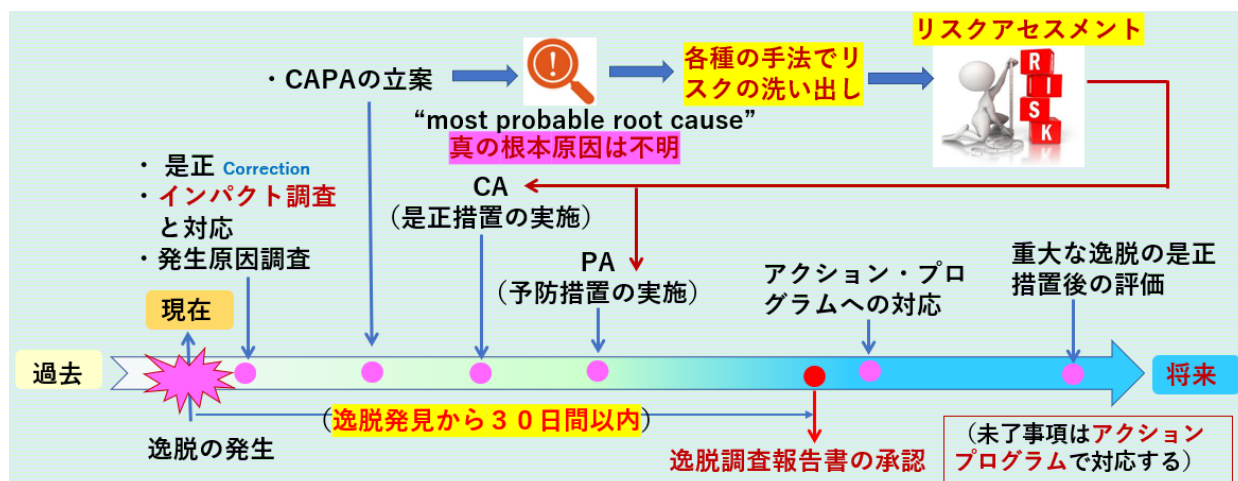


図2 逸脱管理処理の時間的な流れ

図 2 は、逸脱管理の処理を、より一般的に、かつ時間的要素を組み入れて整理した図です。図 1 と図 2 を見ると明らかなように、CAPA の実施の手前には「**根本原因 (root cause(s)) の推定**」という大きな壁が立ちはだかっています。

2. 根本原因とは

根本原因の言葉のもつ意味については、このシリーズの“その1”の「2.7 逸脱管理を病気に例えてリスクマネジメントを考える」をお読みいただければと思います。

その上記の例え話の内容を、端的にまとめたものが図3です。逸脱で発生した事象は「現象」であり、その現象（この事例で体温の異常な発熱）を引き起こした原因を考えるものです。この図のように、「現象」を引き起こした直接的原因の把握は比較的可能です。しかし、直接原因を生じさせた、その原因（根本原因）を特定することは、容易ではありません。

ここでは根本原因を推定するための、もう少し具体的な方法論を述べてみたいと思います。

そこで、海外の文献調査を行うために、もう一度基本に立ち戻って、海外での“root cause”の考え方を確認してみましょう。　こういう時には [Wikipedia](#) での記載が便利ですので、内容の確認をしておきましょう：

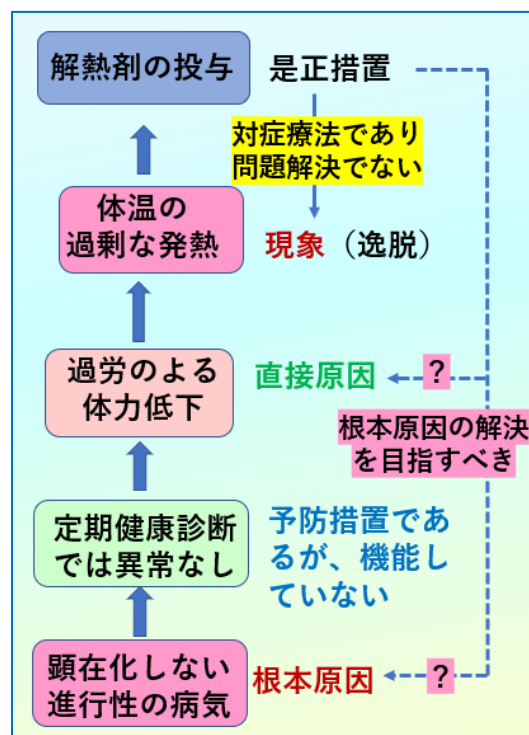


図3 根本原因を病気に例えて

A root cause is an initiating cause of either a condition or a causal chain that leads to an outcome or effect of interest. The term denotes the earliest, most basic, 'deepest', cause for a given behavior; most often a fault. The idea is that you can only see an error by its manifest signs. Those signs can be widespread, multitudinous, and convoluted, whereas the root cause leading to them often is a lot simpler.

A "root cause" is a "cause" (harmful factor) that is "root" (deep, basic, fundamental, underlying, initial or the like).

The term "root cause" appeared in professional journals as early as 1905.[1]

Fantin (2014) describes the root cause as the result of the drill-down root cause analysis required to discover which is the process that is failing, defining it as "MIN Process" (meaning a process that is Missing, Incomplete or Not followed).[2]

For example, projects may fail due to unrealistic expectations.[3]

（参考訳）根本原因は、問題とする結果（outcome）あるいは影響（effect）を導くところの状態あるいは原因の連鎖の、最初の原因である。この用語は、ある起ったベヘービア（behavior；動態：多くの場合、これは障害／誤りであるが）についての、最も初期の、最も基本的な、“最も深い”原因を意味する。

（中略）“根本原因”は、“根っこ”（深く、基本的で、基礎的で、下層にあり、最初であり、あるいはそれと同様な事項）となる“原因”（有害因子）である。“根本原因”（root cause）の用語は、**1905** 年のような早い時期に専門誌にみることが出来る。（以下略）

上記の記述は、あまり新しい情報を含んでいませんが、それでも、“root cause”という用語が 20 世紀の始めころから使われ始めたことがわかります。

インターネットで“root cause”という用語を、画像として検索してみた所、**図 4**のような画像がありました。ここに書かれているのは「5W1H」であり、根本原因を考えるための一つの方法を示しています。「5W1H」自体は広く用いられる方法ですので、根本原因を考えることは、その根本原因を探る方法にとらわれないことが判ります。

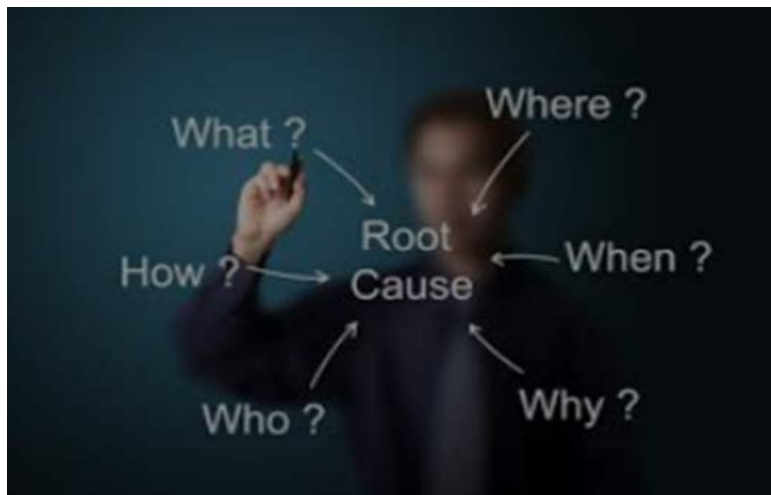


図 4 根本原因の画像例（ネットより）

3. 根本原因の手掛かりを得るための調査ツール

根本原因を考える方法は色々であり、図5はそのような方法の幾つかを示しています。

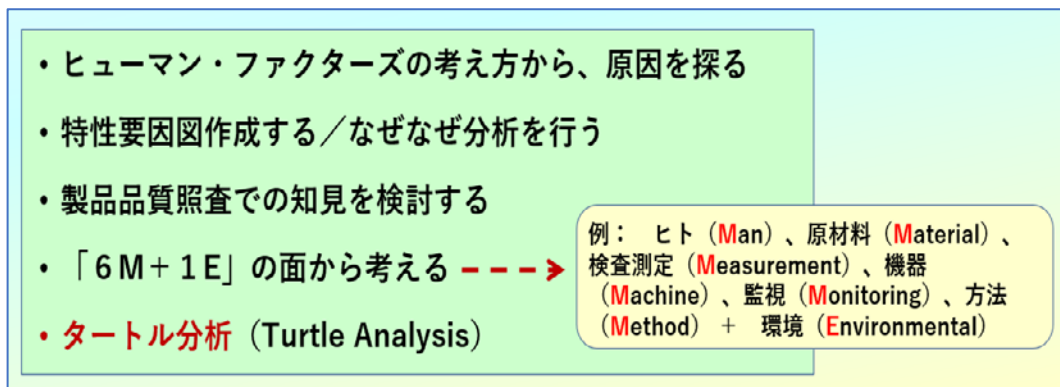


図5 根本原因を考えるツールの事例（その1）

このうち良く利用されるのは、「ヒューマン・ファクターズ（ヒトの過誤）」、「なぜなぜ分析」、そして「6E+1E」です。「タートル分析」というのは、製薬業界ではあまり聞き馴れない言葉ですが、自動車産業で良く用いられる問題解決の手法です。この手法は製造工程の問題を、管理者や第三者の立場で考える方法として優れている方法と思われます。その作成されている図を見ると、管理システム上の問題を特定することには、優れた方法と思われます。ただ現時点で、医薬品の製造での利用の報告は把握出来ておりません。

医薬品の根本原因分析の良く使われている使用事例として、「なぜなぜ分析」があります。判り易い分析方法ですが、ひとつ留意すべき点として、「何回まで、“なぜなぜ”を繰り返すか？」という問題があります。「なぜなぜ」を深く繰り返すと、最後は「全ては社長の責任」ということになり、現実との大きな乖離が起こります。このような時は、それまでの議論を踏まえて、特性要因図にまで立ち戻って、その根本原因を再考する必要があります。

また「ヒューマン・ファクターズ（ヒトの過誤）」からの分析を行った場合には、CAPA 対策を考えると、その結論は「改善策は無人化・自動化」となる傾向が強くなります。なお、ヒトの体力・注意力そして心理状態は、各人で、またその時々での変動が激しく、現実的な対策が立てにくい問題もあります。

最近（2020年2月）に発表された Mark Durivage 氏の報告「効果的な是正措置予防措置の段階」（資料1：英文）では、“CAPA Phases”（CAPA の対応のフェイズ）の項に根本原因のアプローチとして、次のページのような紹介がされています。（緑字が原文。青字が参考訳。なお、リンクのある部分は、青字で下線を付しています。）

資料1 : [Mark Durivage, \(Quality Systems Compliance LLC\), “The 10 Phases Of An Effective CAPA,” PHARMACEUTICAL ONLINE, Guest Column | February 5, 2020](#)

（リンク有り：Accessed 5th April 2020.）



4) Investigation/Root Cause Analysis

調査／根本原因の分析

Several of the most common tools/methods for performing investigations to determine the root cause of a problem include but are not limited to:

ある問題の根本原因（root cause）を決定するために、その調査を行うための最も一般的なツール／方法の幾つかは次のものが含まれる。但しこれだけに限定されるものではない：

- [Brainstorming](#) ブレンストーミング （リンク有り）
- [The 5 whys](#) 5 W 1 H （リンク有り）
- [Flowcharting](#) フローチャート
- [Fishbone diagrams](#) 特性要因図
- [Affinity diagrams](#) アフィニティ・ダイアグラム（親和図法）（リンク有り）
- [Is/Is Not](#) ある・ない分析 （リンク有り）
- [TRIZ \(Theory of Inventive Problem-Solving\)](#) トゥリーズ法 （リンク有り）
- [Physics of Failure](#) 故障物理 （リンク有り）

末尾の3項目は、筆者も初めて目にする名称です。理解していないことをご説明することは出来ませんので、それぞれのリンクでご確認を下さい。（それぞれのリンクは、2020年4月7日時点です）

もう一つ、根本原因を考えるツールをご紹介します（資料2）。

資料2: Cameron Faulconer, “[10 Worst Containment Engineering Mistakes](#),” PHARMACEUTICAL ONLINE, Article | March 27, 2019

（タイトルにリンクの埋め込み：Accessed 2th Feb. 2020）



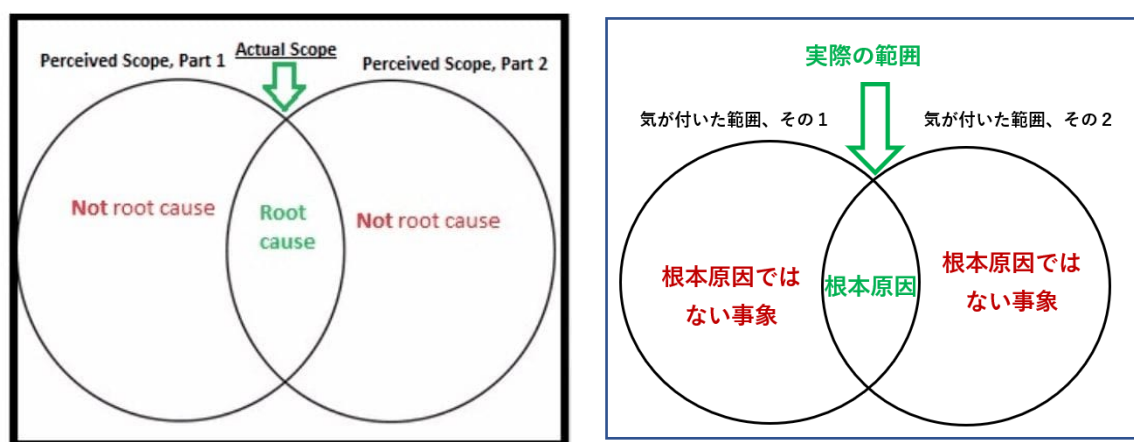
【Cameron Faulconer 氏の提案する根本原因の探り方】

1. Improper diagnoses of an issue resulting in an improper solution.

不適切なソリューション（解決策）をもたらす、問題の不適切な診断

Occasionally, the scope of the actual problem is misdiagnosed. Once actions are taken in accordance with the perceived scope, the problem is likely left unresolved. This concept is explained in the visual Venn diagram below:

時として、実際の問題の範囲が誤って診断されることがある。ひとたび、気が付いた範囲に従って対応（アクション）が実行されてしまうと、その問題は恐らくは未解決のままの残されてしまう。この概念は、下に示した視覚的なベン図式で説明がされる。



While the perceived scope may share aspects with the actual scope of the problem, the actions the engineer takes towards resolving the issue may partially solve the problem, not solve the problem at all, or exacerbate the issue.

認識された範囲は、その問題の実際の範囲とある側面を共有する場合はあるが、技術者（エンジニア）がその問題を解決するために取るアクションは、問題を部分的に解決する場合や、問題をまったく解決しない場合や、あるいは問題を悪化（issue.suds）させる場合がある。

——— * * * ———

上記のベン図式は2つの要素しか書かれていませんが、幾つかの“Not root cause”を重ね合わせて行くことで、「最も可能性の高い根本原因」（most probable root cause）を得られるということを示唆しています。

4. 根本原因であるとの説明を述べる

根本原因の推定は非常に難しい問題を含んでいますが、それ以上に「選定された根本原因」が妥当であることを、社内関係者の協力や、更には査察官や監査者に充分な理解（同意？）を得ることは、これもまた非常に難しいことです。図6に、それに対する試案を示しました。

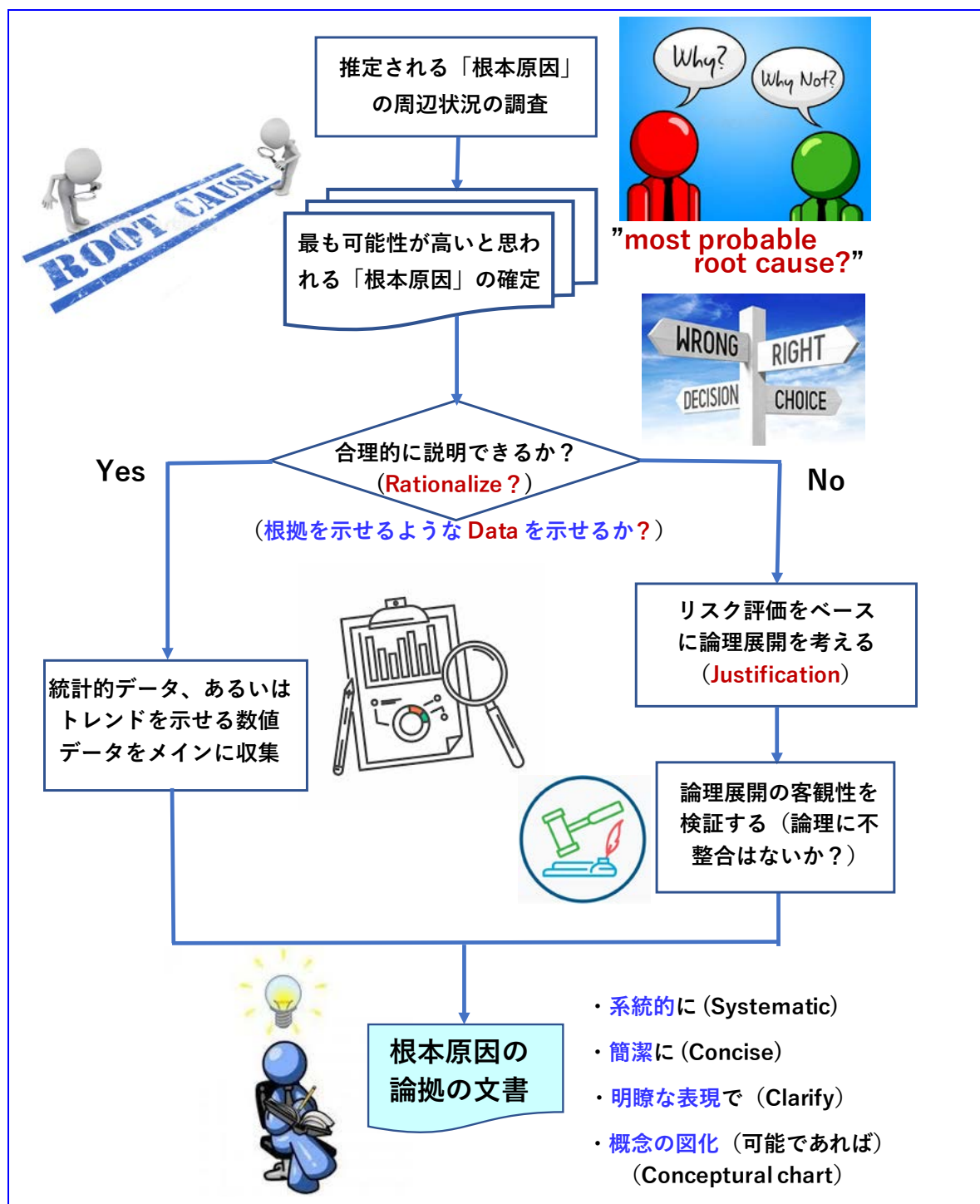


図6 特定された要因を根本原因として客観的に説明するには（試案）

図6の処理の流れは、あとでご説明するとして、今はとりあえず眺めておくだけとして下さい。先に話を、CAPAの確定をするまでの時間的制約に目を向けてみたいと思います。

実際に重大な逸脱が発生し、それを調査し、その作成した調査報告書が承認されるまでの時間的な余裕は30日間ですから、殆ど時間的余裕がありません。

この「30日間」が、暦日（Calendar day）ではなく、営業日（Business day）であるとする意見もあります。というのは、FDA警告状（Warning Letter）の回答期限は、それを受領した時点から「営業日で15日間」だからです。話が本筋から離れますが、この回答期間に合わなかったならば、「[Import Alert 99-32](#)（リンクあり）」が発出されると言われています。それが原薬工場に出された場合は、その工場の原薬を米国に輸出できないのみならず、Import Alert 99-32を出された企業の原薬を購入製造した企業の製品の輸出もできません。

さてこの「30日間」は何に由来するのでしょうか。US-FDAがOOS（規格外結果）についてBarr社と裁判となった時に、最初の段階の裁判ではFDAが敗訴しています。その敗訴の理由はFDAがいう「直ちに」という概念に、期間的な要素が抜けていたからです。最終的にこのOOS論争は、FDAがBarr社に勝訴します。しかし、この一連の裁判過程で反省を踏まえて、**FDAは内部的に「直ちに」という期間を30日間と決めました**（文書化はされず、暗黙の内部了解事項のようです）。

話を元に戻すと、「逸脱状態を発見した日から、調査報告書の承認までの期間が30日間」というのは、US-FDAの視点からは「直ちに」対応すべき重要な事項なのです。FDAの取扱いが営業日（Working (Business) days）であるとしても、社内的には暦日（Calendar day）として扱って対処して行くことが、想定外の事態が発生した時のリスク回避になると考えられます。

勿論、是正（correction）は、逸脱状態によるネガティブ・インパクトを最小限に抑え込むために、逸脱の発見直後に直ちに行う必要があります。しかし、是正措置（corrective action (s)）や予防措置（preventive action (s)）が調査報告書の承認時点で未了の場合は、当然考えられます。この場合は、調査報告書に完了時期を明確にした“行動計画”（action plane）を記載してCAPAを進めます。

ちなみに“action plane”を辞書で調べると、“a detailed set of instructions to follow in order to solve a problem or achieve something”（問題を解決するため、あるいは何かを達成するために従うべき指示（複数形）の詳細な一組のセット）と記載されています。

また、ある種の逸脱に対しては、予防措置が非現実的な事例があります。例えば、手作業ラインでのヒューマンファクター（いわゆるヒューマン・エラー）の場合です。この場合には是正措置は行えても、予防措置が行えない可能性（非現実的となる）があります。

ここで「是正（correction）」と、「是正措置（corrective action (s)）」という2つの用語に注目して下さい。これについては、次の項で詳しくご説明しますが、「是正（correction）」は逸脱（医

療機器分野では“不適合”の用語）が発見された時点で、直ちに行うべき事項を意味します。

だいぶ回り道を致しましたが、上記のことを踏まえて、改めて図6をご参照下さい。まず難しいのは、ここまで述べて来たように「根本原因」の確定です。真の根本原因を突き止めることは非常に難しいことです。なにが「真の根本原因」であるかを示すことは、現実には不可能に近いと思います。

その一方で、CAPA という逸脱管理のサブシステムでは「最も可能性のある根本原因」（以下、単に「根本原因」と表記します）を前提として、是正措置や予防措置を立案し、実施します。その根本原因を是正し、防止するためには、社内関係者の協力やリソース（経営資源：資金、人材、物品、そして時間）の投入を必要とします。つまり、根本原因はその解決が可能であるような「現実味」のある事項を該当させることが必要となります。根本原因を突き詰めて「会社の品質文化が問題である」、あるいは「経営姿勢が問題である」と位置付けしても、現実として、それを前提に逸脱管理のCAPAを運営することは出来ません。

何れにしても、十分な検討をして、妥当と思われる事項を「根本原因」と位置づけます。海外の資料でみるとこの根本原因を“**most probable root cause**”（FDA 警告状での表現例）、あるいは“**reportable root cause**”という表現をした報告が見られます。ここで“reportable”とは、「報告出来る」あるいは「報告する価値がある」という意味です。この確定された根本原因に対して様々な対策を実施して行くことが必要になってきます。

次に必要なことは、「なぜそれが根本原因であるのか」と第三者に理解してもらえるような報告書を作成することです。この報告書はCAPAの関係者が、外部のヒト（査察当局あるいは監査者など）に、あるいは、何年も後に社内のヒトが逸脱資料を読んで、その根本原因の推定過程が妥当であると理解してもらえるような記述をすることが必要です。恐らく、ある事項をなぜ根本原因と位置付けたかを、合理的に説明を可能とする（rationalize）こと、言い換えると、客観的データ（例えば、数値データ）でそれを論証することは難しいと思います。しかし、それが可能であれば、最も良い説明方法と言えます。

現実には、CAPA 対応の関係者間の議論を通してあげられた事項を、更に議論をして、論理的な説明を可能とする（justify）することが、事例の殆どになると予想されます。現実的には“リスク”という面から、根本原因の位置付けの論理を展開して行くことになります。この時に、その論理展開が、十分な客観性を持つことに留意することが重要になります。

根本原因の推定理由の説明は、A4サイズで1頁程度、その根本原因推定に関わる概念図を入れても、2頁は超えないように注意をします。留意点は、系統的（順序立てて）、簡潔に（一つの文章を短く、主語を明確に）、明瞭な表現で（曖昧な、あるいは遠まわしの表現を避ける）、そして可能であれば、推定した根本原因を位置付ける概念説明図を添付することが望まれます。

5. CAPA の用語の定義

プロローグの項で少し触れたように、CAPA の概念の始めは医用機器の管理システムにありました。調べた限りでは、米国の CAPA のまとまった概念は、1999 年 8 月公開の [QSIT（医療機器の品質システム査察ガイド）](https://www.fda.gov/files/Guide-to-Inspections-of-Quality-Systems.pdf) (<https://www.fda.gov/files/Guide-to-Inspections-of-Quality-Systems.pdf>) が最初の公的な資料でした（図 7）。

US-FDA は、医療機器分野でこの QSIT による査察システムを採用して大きな成果をあげ、これを医薬品分野にも取り入れ、現在の医薬品 GMP 査察で「6 システム査察」（注）が行われることになりました。

（注）FDA の 6 システム査察については、次の資料をご参照下さい。

[【対訳】US-FDA のシステム（6 システム）査察の枠組みについて](#)

[【対訳】US-FDA のシステム（6 システム）査察対象内容について](#)

（リンク埋め込み：Accessed 8 April 8, 2020）

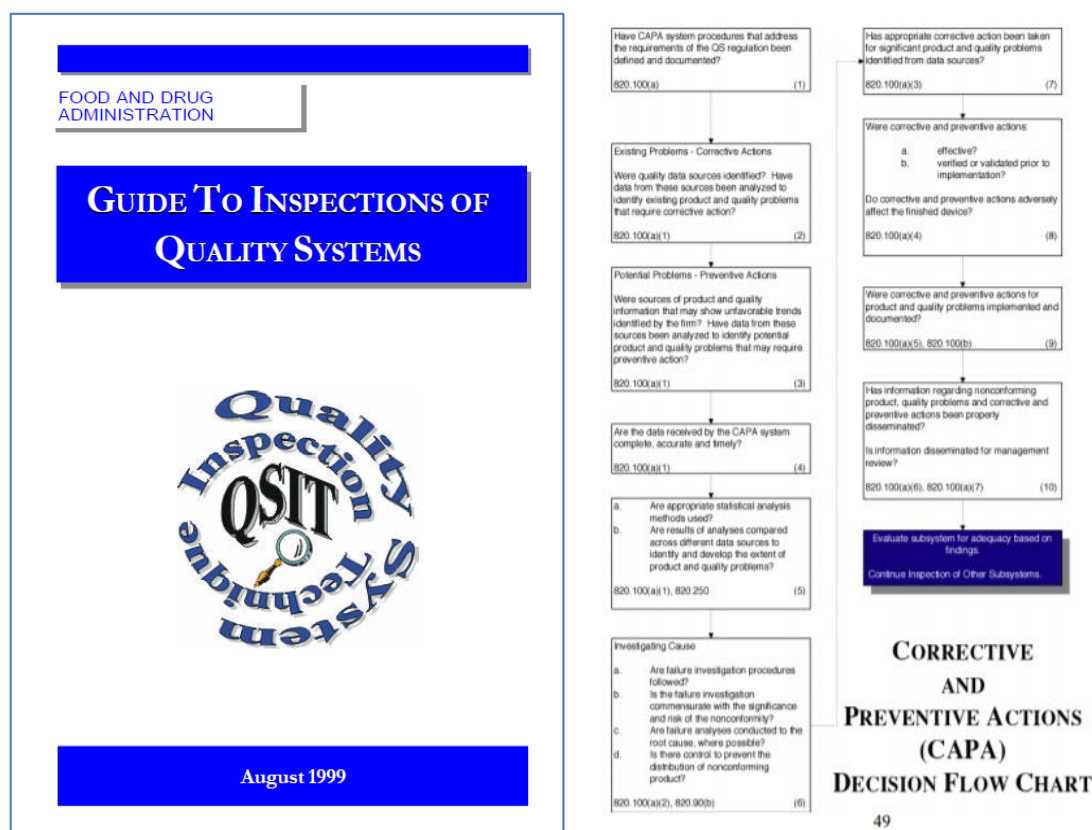


図 7 QSIT System (1999 年 8 月) 医療機器の品質システムの査察ガイドの表紙と、処理の流れを述べた図

さて、CAPA システムを述べているのは QSIT の 47～68 頁です。その 49 頁には“Corrective and Preventive Actions (CAPA) Decision Flow Chart”の図があり、21 CFR Part 820.100 に従った処理の流れを示しています。なお“21 CFR Part 820”とは「米国連邦規則第 21 条第 820 章」を意味しています。

CAPA の処理流れ図が、現状の 21 CFR Part 820.100 の内容が現在の条文と同じかを知るために、文字を拡大して読んでみました。しかし記載が質問文の形式になっているために、1999 年当時の 21 CFR Part 820.100 条文が、現時点（2020 年 4 月）と同じかは不明でした。

いずれにしても CAPA のシステムの理解は、21 CFR Part 820.100 条文の理解が重要です。そのため、その条文で使われている用語の概念を理解することが必要です。

[Joseph Tartal \(US-FDA の CDER に所属\)](#) という方が、2014 年に “Corrective and Preventive Action Basics” というプレゼンを公表

(リンクあり。Accessed 8th April 2020) されています。

これは CAPA のサブシステムを勉強するうえで良い教材となります。これを[対訳した資料](#) (図 8) も公表されております。

この資料から基本的用語を抜粋し、さらに別の資料 (資料 3) で補った用語の比較を表 1 に示します。



図 8 Joseph Tartal (US-FDA : CDER) “Corrective and Preventive Action Basics” (2014 年) の[対訳資料](#)

資料 3 : Sanjay Kumar Jain, Dr. Rajesh Kumar Jain, “Investigations and CAPA: Quality system for continual improvement in pharmaceutical industry,” *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Volume 2; Issue 6; No. 2017; pp. 47-54.

表 1 の「定義」とし記載した事項は ISO での定義であり、医用機器や医薬品関係の法令に記載されているものではありません。また、「備考 (資料 3)」は医薬品関係の資料です。なお、医薬品関係の CAPA の記載をしている資料を調べてみると、資料によって、かなり考え方が振れていることが判ります。

「是正」と「是正措置」の違いは表 1 の記述で良く理解が出来ます。「是正措置」はある意味、「是正」の対応の水平 (横) 展開するとの意味であることに、抵抗感はないと思います。恐らく、多くのヒトが迷うのは「是正措置」と「予防措置」の違いだと思います。

表 1 の是正措置と予防措置の欄を比較すると、**是正措置が「検出された」**(＝発生した／発見した) 問題事項であるのに対して、**予防措置は「可能性のある」**(＝実際には起こっていないが、問題が起るかもしれない) 状態に対して行うことであるとされています。

表1 CAPAに関わる用語の定義

用 語	定 義	備 考 (資料3)
Correction 是 正	action to eliminate a detected nonconformity. 検知された不適合を取り除くこと 1. A correction can be made in conjunction with a corrective action. 是正は、是正措置に関連して行うことが出来るものである 2. A correction can be, for example, rework or regrade 是正は、例えば、再加工(rework) や再等級付け(regrade)が出来る ISO 9000:2005(E)	Immediate action taken to correct the existing non-conformity to avoid further damage 更なるダメージを避けるために、既存の不適合を修正するために直ちにとるべき措置
Corrective Action 是正措置	action to eliminate the cause of a detected non-conformity or other undesirable situation. 検知された不適合あるいは他の望ましくない状態の原因を取り除くこと 1. There can be more than one cause for a nonconformity. 不適合については1つ以上の原因が存在する可能性がある 2. Corrective action is taken to prevent recurrence. 是正措置は、再発を防ぐためにとられる 3. There is a difference between correction and corrective action. 「是正」と「是正措置」の間には差異が存在している ISO 9000:2005(E)	Action taken to eliminate the cause of detected non-conformity or other undesirable situation to avoid recurrence of non - conformity. 不適合の再発を避けるために、検出された不適合又は他の望ましくない状態の原因を取り除く措置 編者注：QSIT(p.50)の NOTE に書かれている記載は、下記の通りであり、上記に近い。： Corrective action taken to address an existing product or quality problem should include action to: - Correct the existing product nonconformity or quality problems and; - Prevent the recurrence of the problem.
Preventive Action 予防措置	action to eliminate the cause of a potential non-conformity or other undesirable situation 可能性のある不適合、あるいは他の望ましくない状況の原因を取り除くことである 1. There can be more than one cause for a potential nonconformity. 可能性のある不適合は、1つ以上の原因が存在する可能性がある 2. Preventive action is taken to prevent occurrence. 予防措置は、発生を防ぐためにとられるものである ISO 9000:2005(E)	Action taken to eliminate the cause of potential non - conformity or other undesirable potential situation to avoid occurrence of potential non - conformity. 可能性のある不適合の再発を避けるために、「可能性のある不適合」または「他の望ましくない可能性のある状況」の原因を取り除くために、とるべき措置

この「可能性のある」（＝実際には起こっていないが、問題が起るかもしれない）という記述が、理解を難しくさせています。実際に重大な逸脱（医療機器では「重大な不適合」）が起った場合は、CAPAの実施を求められます。是正措置まではスムーズに行くものの、予防措置の段階で「何をするのか？」と判らなくなってしまう。日本国内では一般的な処理パターンは、既に考えられる対策事項は、再発防止策を含め「是正措置」として実施済です。

この表1でいう「可能性のある逸脱の発生」というのは、発生した重大な逸脱に直接的に関わる事項を指すと思われます。それであれば、国内のかんりの製薬工場の現状は、予防措置は「是正措置として既に対応している」という状態になっているといえます。我々は「是正措置と予防措置の区別」をもう少し深く考える必要があると思われます。

医薬品のGMP関係の米国の資料でしたが、予防措置に関して「なるほど・・・」という説明がされているものがありました。予防措置とは、逸脱（不適合）の「再発の兆候を事前に察知し、警鐘を鳴らすことで、進行している事態を注目させ、必要であれば対応措置を行い、再発を防ぐ仕組み」というものでした。具体的には“Alert Level”（警戒措置レベル）のような条件設定を設けて、これを運営する仕組みであると述べていました。この考え方は、適用可能な事例がかなりあると思います。

しかし結論としては、是正措置と予防措置の間の明確な境界線は引けない（デシジョンツリーのような図での表現は無理がある）と言えます。大きな枠組みの中で、各社が基本的な考え方を定め、それに基づいてどの様に定義するかが必要となります。そして、個々の事例を検討して、柔軟に対応することが求められます。

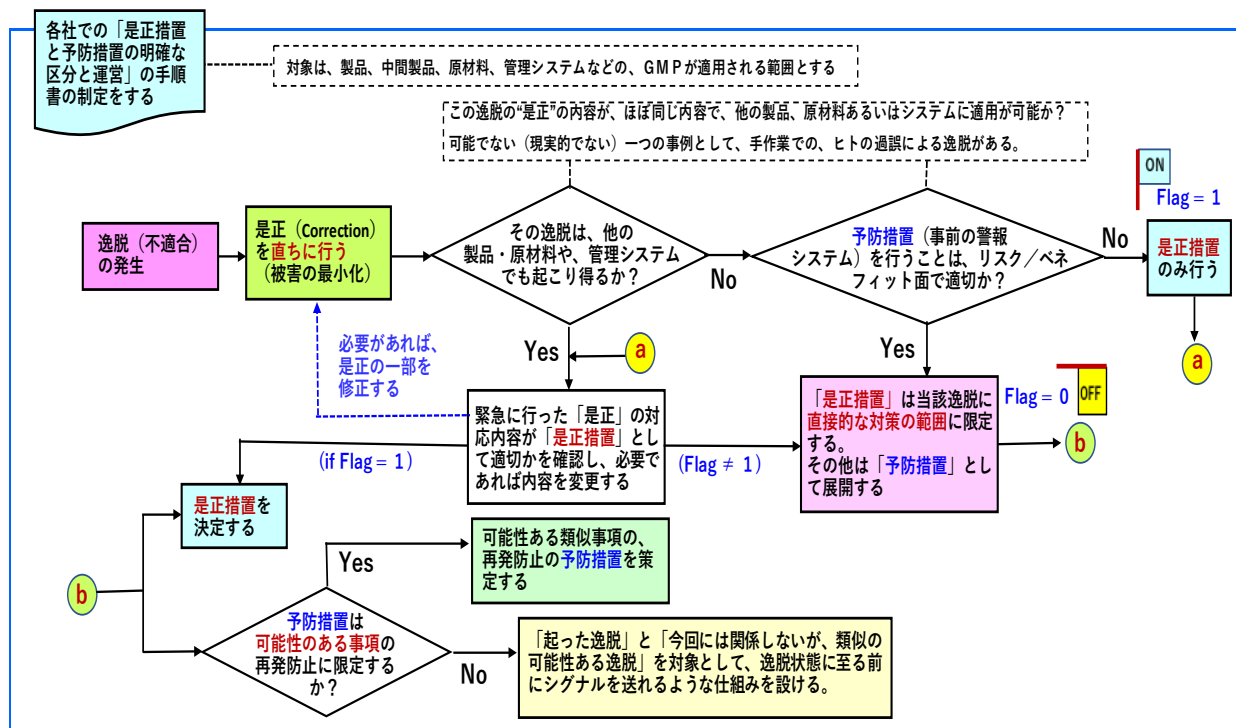


図9 是正、是正措置および予防措置の切り分け（試案）

6. 米国の医療機器規則（21 CFR 820. Sec. 100）にみる CAPA の処理

CAPA の考え方が医薬品 GMP からではなく、医療機器の品質システムから始まったことは冒頭のプロローグで少し触れましたが、その条文と参考訳を確認しておきましょう。以下に対訳文を付しましたが、これでは医薬品 GMP に関わる者には判りにくいので、**図 9** にこの内容を質問形式で記載しました。この**図 9**の方が判り易いかも知れません。ただし、筆者は医療機器の品質システムの専門家ではないので、参考訳の正確性に疑問が残ります。出来る限り原文での参照をお願いいたします。

——— * * * ———

21 CFR 820 Quality System Regulation（医療機器の）品質システム規則

Sec. 820.100 Corrective and preventive action 是正措置と予防処置

- (a) Each manufacturer shall establish and maintain procedures for implementing corrective and preventive action. The procedures shall include requirements for:

各製造業者は、是正措置および予防措置を行うための手順を確立し、維持すること。その手順は次の要求を含むこと：

- (1) Analyzing processes, work operations, concessions, quality audit reports, quality records, service records, complaints, returned product, and other sources of quality data to identify existing and potential causes of nonconforming product, or other quality problems. Appropriate statistical methodology shall be employed where necessary to detect recurring quality problems;

「製品の不適合」や「その他の品質上の問題」に関わる既知の、あるいは潜在的な原因を特定するために、次の事項を分析する：プロセス、作業手順、特例（concessions）、品質監査報告書、品質記録、サービス記録、クレーム、戻り品（returned product）、及び品質データのその他の情報源。必要な場合には品質上の問題の再発を検知するために、適切な統計学的方法を使用すること；

- (2) Investigating the cause of nonconformities relating to product, processes, and the quality system;

製品、プロセス、および品質システムの不適合の原因を調査する；

- (3) Identifying the action(s) needed to correct and prevent recurrence of nonconforming product and other quality problems;

不適合製品や他の品質上の問題の再発を是正し、予防するために必要な措置（単数または複数）を特定する；

- (4) Verifying or validating the corrective and preventive action to ensure that such action is effective and does not adversely affect the finished device;

その様な措置が、最終化された医療機器（finished device）に有効であり、かつ悪影響を与えな

いことを確実にするための是正および予防の措置を、ベリファイ（確認）するかバリデートする；

- (5) Implementing and recording changes in methods and procedures needed to correct and prevent identified quality problems;

特定された品質上の問題を是正し予防に必要とされる方法と手順で、変更を行い、そして記録する；

- (6) Ensuring that information related to quality problems or nonconforming product is disseminated to those directly responsible for assuring the quality of such product or the prevention of such problems; and

品質上の問題や不適合となった製品に関係する情報は、そのような製品の品質の保証や、そのような問題の予防に、直接的な責任を負う部門／ヒトに周知することを確実なものとする；そして

- (7) Submitting relevant information on identified quality problems, as well as corrective and preventive actions, for management review.

是正措置・予防措置は勿論のこと、特定された品質上の問題についての関連情報をマネジメントレビューに提出する。

- (b) All activities required under this section, and their results, shall be documented.

このセクションで要求されている全ての活動は、その結果と共に文書化すること。

———— * * * ————

上記の法令を読む限りは、医薬品 GMP との間に大きな差異を感じません。 医薬品 GMP と医療機器の品質システムの関係は、次の項で検討いたしますが、米国の CGMP の中に CAPA の用語は見られないのですが、同じような考え方を述べている記載はあります。

なお、コンビネーション製品は、医療機器と医薬品の2つの分野をつなぐ製品といえます。この米国のコンビネーション製品の CGMP の最終ガイダンス（注）の “3. What CGMP responsibilities apply to specific manufacturers and facilities, and how should CGMP compliance be coordinated across facilities?” の項には、CAPA が CGMP に包括されることを述べています。

注：Guidance for Industry and FDA Staff: Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products, FINAL GUIDANCE, January 2015.

<https://www.fda.gov/media/90425/download> Accessed 4/14 April.



図 9 21 CFR 820 Quality System Regulation Sec. 820.100

品質システム規則（医療機器の規則と予防処置）

2020.04.08 作図

グローバルで見た場合、医療機器は ISO の影響が非常に強い分野です。その ISO の中心は欧州にあることはご承知の通りです。日本の GMP は導入にあたっては WHO の GMP をベースとしましたが、米国の CGMP の影響を強く受けました。そして現在では PIC/S GMP の影響を強く受けています。その PIC/S GMP は、EU-GMP と殆ど同じです。

この CAPA というテーマのみならず、コンビネーション製品の出現も加わって、医療機器と医薬品の品質保証の基本的な管理の考え方は、今後、ますます同じ方向に向かって行くものと思われま

7. CGMP での CAPA 概念

医薬品 GMP の視点から CAPA のことを論じた報告は、2013 年に David Barr 氏が報告（資料 4）しています。CAPA に関わる文献調査をすると、2013～2014 年前後はヒットする件数が多い感じを受けます。この頃に CAPA への関心が高まっていたと思われます。

資料 4 : David Barr, “Corrective and Preventive Actions: A Key to Pharmaceutical Quality,” IVT (Institute of Validation Technology) Network, **Nov 25, 2013**

<https://www.ivtnetwork.com/article/corrective-and-preventive-actions-key-pharmaceutical-quality>

Accessed 4th March 2020

少し長くなりますが、その報告では、医薬品 GMP での CAPA の位置付けを的確に述べていますので、以下に参考訳（原文は英文）の引用を致します。

是正措置および予防措置（corrective actions and preventive actions ; CAPAs）は、医薬品品質システムの非常に重要な部分の一つである。医薬品の製造及び／又は試験での失敗を含め、ひとたび弱点が発見されたならば、その原因（複数または単数）についての調査を開始すること。既存製品の不適合あるいは品質上の問題を是正する（是正措置：corrective actions）ため、そしてその問題の再発を防ぐ（予防措置：preventative actions）ための措置をとること。FDA 査察官および法令規制順守部（compliance officers）は、しばしば、“band-aid approach,”（バンドエイド・アプローチ）と称されるような直接的な問題にのみ対処するやり方を、問題点として取り上げている。このようなやり方は、しばしば警告状の発出を招くものである。

CAPA システムの目的は、情報を収集して、分析し、製品および品質の問題を調査し、そしてその再発を防ぐために、適切でかつ効果的な是正措置および／または予防措置をとることである。とるべき是正措置および予防措置を、ペリファイあるいはバリデートすることが必要であり、自社の責任を有する部門に対して是正措置および予防措置の調整（communicate）を行い、関連するマネジメントレビューの情報を提供する。それらの処置を文書化することは、製品および品質の問題を効果的に取り扱い、その再発を防止し、失敗を防止あるいは最小化するために必須のものである。

（中略）

CAPAs は、医薬品の cGMPs (21 CFR 210 and 211)では明確にその名称が挙げられていないが、CAPAs と同様な要求事項は存在している。CAPAs の期待（expectation）が、医薬品の cGMP にあることは明瞭である。医療

機器の法規制（21 CFR 820）に掲げられている CAPA 要求と同様な事項は、21 CFR 211（例えば、21 CFR 211.160 and 211.192）で要求として存在している。

——— ＊ ＊ ＊ ———

実際に US-FDA による医薬品製造施設の査察で、CAPA がどの様に問題となるかを、FDA の警告状（Warning Letter）を参照してみましょう。この警告状（[Warning Letter 320-20-31](#)）は、2020 年 3 月 25 日付で注射剤を製造しているインドの企業に対して発出されたものです。以下に転載した内容は、警告状の記載の大部分となります。少し長くて恐縮ですが、GMP において CAPA の位置付けや、企業としての対応を考えるうえで参考になります。なお、参考訳を青字で記載しています。また“(b)(4)”は伏字（抹消した文字列）を示しています：

Your firm failed to thoroughly investigate any unexplained discrepancy or failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications, whether or not the batch has already been distributed (21 CFR 211.192).

貴社は、それが既に出荷されたバッチであるか否かに関わりなく、「解明されていない不一致」あるいは「規格に不適合であったバッチや処方成分」について、十分な調査を行っていない (21 CFR 211.192)。

Your facility manufactures (b)(4) injectable products. Your firm failed to conduct adequate investigations, including timely implementation of effective corrective action and preventive action (CAPA) plans.

貴社は (b)(4) 注射剤を製造している。貴社は適切な調査を行うことに欠陥がある。これには効果的な是正措置および予防措置（CAPA）の計画のタイムリーな実施もふくまれる。

Failed Sterility Testing 無菌試験の不適合

You did not adequately investigate root causes and implement CAPA to address deficiencies regarding your sterility testing (b)(4). For example, in February 2019, you investigated the sterility failure of (b)(4) injection batch (b)(4). You determined the most probable root cause of this sterility failure was the “lack of robust (b)(4) integrity testing and possible non-integral drug product vials.” You also stated that the source of the microbial contamination may have been a faulty (b)(4). This batch was rejected. However, you continued to use the same (b)(4) and performed sterility testing for a substantial number of additional batches before you made corrections, including replacing the suspect (b)(4).

貴社は無菌試験(b)(4)に関しての欠陥に対処するために、根本原因を適切に調査しておらず、またCAPAを実施していない。例えば、2019年2月に、貴社は(b)(4)注射剤の無菌試験の不適合を調査した。貴社は「(b)(4)完全性試験の頑健性の欠如」と「容器完全性に欠如がある製品バイアルであった可能性」をこの無菌試験の最も可能性のある根本原因 (most

probable root cause) として決定した。貴社はまた、その微生物汚染の原因が、完全性が不十分な(b)(4)であると述べている。このバッチは廃棄されている。しかしながら、貴社は同じ(b)(4)の使用を続け、その是正を行う前にかなりの数の追加バッチの無菌試験を行っている。これにはその疑われている(b)(4)も含まれている。

Your response stated that you will implement automated (b)(4) integrity testing, which is planned for July 2020.

貴社の回答書は、自動化した(b)(4)完全性試験を行うこと、そしてそれが2020年7月に計画されていると述べている。

Previously, you lacked an automated integrity test, and instead relied on a visual check that was insufficient on its own to reliably detect (b)(4).

以前に貴社は、完全性自動試験(器)に能力不足（訳注：時間的制約によるものか？）があるので、その代わりに、目視検査（これは(b)(4)について信頼性を以って検出するには、不十分であったが）によるとしている。

You also indicated that, effective January 2020, you would inspect sterility test samples for integrity before introduction to the sterility (b)(4).

また、貴社は、無菌試験(b)(4)を行う前に、無菌試験サンプルをその容器の完全性について検査すると述べている。

The timeliness of the CAPA to resolve these significant root causes was insufficient. Your response did not adequately address the delay in CAPA implementation. Your response also indicated that you had made revisions to the investigation and that these revisions were completed on September 27, 2019. However, your response lacked the revised investigation and the status of your CAPA progress.

それ等の重要な根本原因を解決するためのCAPAの時間枠が、不適當（訳注：対応が遅すぎる）である。貴社の回答書はCAPAの実施の遅れについて、適切に言及していない。貴社回答書はまた、その調査報告書に対する改訂を行わねばならないこと、そしてそれらの改訂が2019年9月27日までに完了することを提示した。しかしながら、貴社回答書は、その改訂した調査報告と、貴社のCAPAの進捗の状態についての報告を欠いている。

Environmental Monitoring Program 環境モニタリングプログラム

You did not adequately investigate serious deficiencies in microbiology laboratory conditions and practices.

貴社は、微生物ラボの状態とその実態の重大な欠陥を適切に調査していない。

Among the deficiencies were excessive occurrences of negative control plate

contamination, high levels of contamination in environmental monitoring (EM) samples of the sterility test **(b)(4)**, and disregarded EM data because of delayed plate readings. More specifically:

とりわけ、陰性対照カンテン平板培地の汚染、無菌試験**(b)(4)**の環境モニタリング(EM)サンプルの高い汚染レベル、および判定遅れ（訳注：規定の培養日数を超えた）のカンテン平板培地の読み取りのために生じたEMデータの廃棄の発生頻度が、特に高い。更に、具体的に言えば：

- You did not thoroughly investigate negative environmental trends observed in the **(b)(4)** used to support sterility testing. Repeated recoveries were observed in the **(b)(4)**, including excessively high levels (e.g., **(b)(4)**, too-numerous-to-count (TNTC) CFU/m³), in some cases, over a three month period.

貴社は、無菌試験（訳注：の環境の適切性）を裏付けるために使用される、**(b)(4)**で観察されたネガティブな（訳注：好ましくない）環境状態のトレンドを十分に調査していない。**(b)(4)**での高い菌数回収が続いており、これには、ある事例では、3ヶ月間にわたっての非常に高い菌数レベル（例えば、**(b)(4)**, too-numerous-to-count (TNTC：菌数過多で測定不能) CFU/m³というような）も含まれる。

- You did not adequately investigate numerous instances over a one year period of microbial growth on negative control plates. These plates were used to support the EM program in both your production and laboratory areas.

貴社は、一年間以上にわたる陰性対照カンテン平板培地での、（訳注：汚染による）微生物生長に関する多くの事例を、適切に調査をしていない。それらのカンテン平板培地は、貴社の製造区域およびラボ区域の両方での環境モニタリングプログラムを行うために使用されるものである。

- You invalidated microbial results without adequate scientific justification. Between September 26 and December 23, 2018, your biological quality laboratory allowed EM and testing plates used for monitoring your facility to be incubated beyond the days established in procedures. You attributed this recurring issue to a lack of qualified personnel. These plates included but are not limited to EM of the **(b)(4)**, negative control plates, and product bioburden analysis. The testing results were repeatedly invalidated as the counts were considered unreliable, although the risks posed by the potentially valid contamination findings and related impact were not sufficiently addressed. Approximately **(b)(4)** batches were made during this period.

貴社は、適切な科学的な論理的正当性の説明（scientific justification）をすることなく、微生物試験結果を無効とした（invalidated）。2018年9月26日～2018年12月23日までの間、貴社の（微生物品質ラボは、施設のモニタリングに使用する環境および（無菌）試験用のカンテン平板培地を、手順書で定められた日数を超えて培養することを許可した。貴社は繰り返される

この問題を、適格性が評価された職員の欠如（訳注：存在して居ない）が原因であるとした。これらのカンテン平板培地は、(b)(4)の環境モニタリング、陰性対照カンテン平板培地、および製品のバイバーデン（訳注：生菌数）が含まれるが、これに限られるものではない。その試験結果は、繰返し、無効と判定された。というのは、その菌数が信頼のおけないものだからである。しかしながら、もしかしただけならば、正当性を持つ微生物汚染の発見であったことのリスク、およびそれに関わるインパクトのリスクは、充分に取り上げられなかった。この期間中に約(b)(4)のバッチが製造された。

Your investigation into the extended incubation of plates indicates that they were being read on a “(b)(4)” basis.

カンテン平板培地の培養期間を延長したことに対する調査は、それらが“(b)(4)”ベースで読み取れることを示した。

While you indicate you were reading plates (b)(4), you lacked documentation of earlier readings performed before the extended incubation times. The investigation also discusses the commingling of media plates in the same bag that were overgrown to the point that one plate may have contaminated another plate.

貴社はカンテン平板培地(b)(4)が読み取れることを示しているが、その延長した培養時間前に行うべき早い時点（訳注：手順書に規定された期間）での、菌数読み取り値の文書化が欠落している。その調査報告書はまた、同じバック（袋）に（訳注：複数のバッチの）培地カンテン平板培地を混在させ、それがああるカンテン平板培地から他のカンテン平板培地に汚染を起こさせて、菌数が読み取れなくなったことを議論している（*）。

*：この文章は、理解を容易とするために意識をしている。この文章から汚染菌はカビであり、そのカビが培地カンテン平板培地の全体を覆って、菌数が読み取れなくなっていることが推測される。

Laboratory data accuracy deficiencies were also cited in our September 2018 inspection.

ラボのデータの正確性の欠陥は、2018年9月に行った我々の査察でも指摘をしている。

In your response, you indicated there are ongoing investigations to address the root causes of the recurring growth on negative control plates. You indicated that you have taken initial measures such as adding a new media vendor and improving incubator maintenance.

貴社回答では、陰性の対照カンテン平板培地での繰返される菌の生長の根本原因に対処するために、継続的な調査を行っているとして述べている。貴社は、新たな培地供給業者を加えるとか、培養器の保全方法を改善するといった、最初に立ち戻っての対策を示した。

Regarding the significant adverse environmental monitoring trends in your sterility testing (b)(4), your response stated that no additional EM excursions had occurred in your (b)(4)

since you initiated your CAPA. The CAPA steps included addition of a (b)(4) to the (b)(4), better disinfection of supplies, slower (b)(4) movements, and retraining.

貴社の無菌試験(b)(4)での環境モニタリングの重大な悪化傾向に関して、貴社の回答書は、貴社がCAPAを開始して以降、貴社の(b)(4)で、環境モニタリングの更なる一過的逸脱 (excursions) が生じていないと述べている。そのCAPAのステップは、「(b)(4) へ (b)(4)を加えること」、「供給する物品の消毒をより行うこと」、「ユックリと(b)(4)動くこと」および「再訓練」が含まれていた。

You also stated that you are improving overall laboratory capabilities and investigations systems.

貴社はまた、ラボの能力および調査システムの全体を改善していると述べた。

However, your response did not fully address how deficient laboratory controls, inadequate investigations, and delays in implementing CAPA compromised your firm's microbiological control program.

しかしながら、貴社の回答は、「欠陥のあるラボの管理」、「不適切な調査」および「CAPAの実施の遅れ」が、貴社の微生物学的管理プログラムを、大きな危険にさらしたのかのリスクを、充分に取り上げていない。

In response to this letter, provide the following:

この警告状の回答は、次の事項を提出すること：

- A comprehensive assessment of your overall system for investigating deviations, discrepancies, complaints, out of-limit results, out-of-specification results, and failures. Provide a detailed action plan to remediate this system.

逸脱 (deviations)、喰い違い (discrepancies)、クレーム (complaints)、管理限度値外 (out of-limit results)、規格外結果 (out-of-specification results) および不適を調査することについてのシステム全体の包括的評価。このシステムを修正するための詳細な対処計画 (action plan) を提示すること。

Your action plan should include, but not be limited to, significant improvements in investigation competencies, scope determination, root cause evaluation, CAPA effectiveness, quality assurance oversight, and written procedures. Address how your firm will ensure all phases of investigations are appropriately conducted.

貴社の対処計画には、次の事項を含めること。ただし、これに限定されるものではない：

調査に関わるコンピテンシーの著しい改善 (significant improvements in investigation competencies)、対処範囲の決定 (scope determination)、根本原因の評価 (root cause evaluation)、CAPAの有効性 (CAPA

effectiveness）、品質保証の監視（quality assurance oversight）、および手順書（written procedures）。

調査の全てのフェイズ（段階）が適切に行われることを、貴社がどの様に確実なものとするかに、言及すること。

- An assessment and remediation plan for your CAPA program. Provide a report that evaluates whether your firm effectively conducts root cause analysis, ensures CAPA effectiveness, regularly reviews investigations trends, implements improvements to the CAPA program when needed, ensures appropriate quality assurance decision rights, and is fully supported by executive management.

貴社のCAPAプログラムの評価と改善。 次のことについて、貴社が「どのように評価しているか」の報告書を提示すること：「根本原因分析を効果的に行っているか」、「CAPAの有効性を確かめているか」、「調査結果のトレンドの定期的なレビュー」、「必要な場合にはCAPAプログラムに対しての改善」、「適切な品質保証決定権限が保証されていること」そして「高位の経営陣（executive management）によって十分な支援がされていること」。

- A complete assessment of documentation systems used throughout your manufacturing and laboratory operations to determine where documentation practices are insufficient. Include a detailed CAPA plan that comprehensively remediates your firm's documentation practices to ensure you retain attributable, legible, complete, original, accurate, contemporaneous records throughout your operation.

文書化の規範のどこが不十分であるかを調べるために、貴社の製造およびラボの作業を通して使用される文書化システムの完全な評価。

- A comprehensive, independent assessment of your laboratory practices, procedures, methods, equipment, documentation, analyst competencies, and resources. Regarding the latter, the assessment should address the adequacy of qualified staff needed to produce reliable results within appropriate timelines as well as your practices for managing the tracking of samples and timely reading of test results. Based on this review, provide a detailed plan to remediate and evaluate the effectiveness of your laboratory system.

貴社の以下のことに関しての包括的で独立した（訳注：第三者による？）評価：ラボの実務（practices）、手順（procedures）、方法（methods）、機器（equipment）、文書化（documentation）、分析担当者のコンピテンシー（analyst competencies）およびリソース（resources：資源）。

その後者（訳注：分析担当者のコンピテンシーと、リソース？）については、その評価に、適切な時間枠の範囲内で、信頼性のある結果を得るために必要な適格性評価されてスタッフの適格性を上げること。そして「サンプルのトラッキング（追跡）」（tracking of samples）と「試験結果のタイムリーな読み取り」（timely reading of test results）を管理するための貴社の

実務状況を取り上げることは、勿論である。

- Your revised investigations regarding the sterility failure and the loss of environment control in the sterility testing **(b)(4)**. The updated investigations should include, but not be limited to:

無菌性の不適合と、無菌試験**(b)(4)**での環境管理状態の喪失に関する貴社の調査報告書の改訂。その改訂した調査報告は、次の事項を含むこと。但し、これに限定されるものではない：

- o A final summary of all factors that may have compromised **(b)(4)** integrity, corrective actions, and your requalification results.

(b)(4)の完全性、是正措置および貴社の再適格性評価の結果を損なう可能性を持つ全ての因子の最終的な要約。

- o Further explanation of the potential product container-closure integrity root cause that appears to have been ruled out as a cause of the sterility failure. Provide a detailed summary of the defect and deviation rates that are relevant to container-closure integrity from your batch records over the last two years. In addition, explain the atypical manufacturing conditions that could impact container-closure integrity.

製品の容器-栓完全性の（訳注：不適合の）可能性があるとした根本原因の更なる説明。

というのは、この根本原因は、無菌性の不適合の原因として排除されていることは明らかである。過去2年間にわたっての貴社のバッチ記録からの容器-栓の完全性に関係している欠陥と逸脱比率（defect and deviation rates）の詳細な要約の提供すること。

更に、容器-栓の完全性が悪影響を及ぼすであろう所の、非定型的な製造条件を説明すること。

- A summary of your completed negative control plate investigations that were ongoing at the close of the inspection.

貴社が完了したとする陰性対照カンテン平板培地の調査の要約。

これは、査察のクローズ時点では、まだ調査が継続中であった。

- Your response concerning extended incubation of media plates leading to the invalidation of EM results. Include a summary worksheet that documents the date that each plate was read, the date each plate was scheduled to be read, and the difference in the number of days between the actual date and the scheduled date. Clarify if you read and document microbial plates samples more than once during the incubation period and whether you document the results each time. Also provide your investigation for the TNTC result documented in PR#2466588. Include the methods used for bioburden,

dilutions, and counting of microbes.

環境モニタリング結果を無効としたことに繋がった、カンテン培地平板の培養期間の延長に関わる貴社の回答。これには、以下の事項を含む、要約化したワークシート（作業工程表）を含めること。

- ・各平板を読み取った日付
- ・各平板を読み取ることを計画していた日付
- ・「実際に読み取った日付」と「予定した読み取りをする日付」の間の日数の差異

次の点を明確にすること：

- ・培養期間中に1度以上、微生物試験カンテン培地平板を読み取り、文書化したか。
- ・各時点でその結果を文書化したか

PR#2466588で記載しているTNTC（菌数過多）の結果についての貴社の調査結果もまた提出すること。バイオバーデン、希釈そして微生物菌数の計測に使用した方法も含めること。

———— * * * ————

上記の警告状では、CAPA（Corrective Action and Preventive Action）という用語が数多く出ています。そこで、改めて医薬品企業に対して出している警告状をUS-FDAのサイトで大雑把に調べてみますと、2019年以降に発行された警告状では一般的に1～2回ほどのCAPAの用語が使われていました。2015年～2017年に発行された警告状では、幾つかピックアップして読んだ限りでは、CAPAの用語は使われていませんでした。その境目となる2018年では、3件ほどの事例を読んだのですが、CAPAの用語は使われていませんでした。

どうも、2019年以降の警告状では意識してCAPAの用語を使用しているように思われます。

興味のある方は、“Warning Letters 2019”（注）の“Office of Manufacturing Quality”の警告状の内容と、その前後の年代の警告状をご確認下さい。

注：<https://www.fda.gov/drugs/warning-letters-and-notice-violation-letters-pharmaceutical-companies/warning-letters-2019> Accessed April 11, 2020.

8. CGMP での CAPA の処理をどの様に進めるか

CAPA について長々とお説明してきましたが、それでは CAPA を具体的にどのように処理するかということが、残されたこの資料の内容になります。これに関しては、Mark Durivage 氏の 2 つの論説が大変参考になります。その一つは、既に前の方で資料 1 として引用しています。そして CAPA のテーマを扱ったもう一つの論説（資料 5）も大変参考になります。何れも“SMART Approach”という方法を紹介したものです。

資料 1 : [Mark Durivage, \(Quality Systems Compliance LLC\), “The 10 Phases Of An Effective CAPA,” PHARMACEUTICAL ONLINE, Guest Column | February 5, 2020](#)

（リンク有り : Accessed 5th April 2020.）

資料 5 : [Mark Durivage, \(Quality Systems Compliance LLC\), “A SMART Approach To CAPA Effectiveness Checks,” BIOPHARMACEUTICAL ONLINE, Guest Column | March 9, 2020](#) （リンク有り : Accessed 23th March 2020）



Mark Durivage 氏

“SMART” アプローチとは、記憶に残り易い、アピール性の高いネーミングだと思います。詳細は是非、オリジナルの資料（英文）を読んで頂きたいのですが、まずは原文を参照しようという興味を持っていただけるように、要点のみをご紹介します。

CAPA の処理は、図 10 に示したように、10 の段階（フェーズ）があります。この 10 の段階の全体を通して、対応を考える際の考慮すべき事項は、「改善」と「マネジメントレビュー」です。

逸脱（不適合）が起ったならば、問題点を特定して、CAPA が開始されます。まずは発見された問題のインパクトのリスクを考えて、その問題を是正（“是正措置”ではない！）もしくは、そのインパクトが拡大するように“封じ込め”をします。

次に、詳しい状況を調査し、根本原因を特定します。特定された根本原因に対して、CAPA を考えて行くことになります。“SMART” アプローチとは、この CAPA を客観的に評価できるような仕組みをつくる手法です。言い換えると、「CAPA を計画した段階で、その CAPA の実施した後の実効性を評価する方法を、予め決めておくことのアプローチ」ということになります。

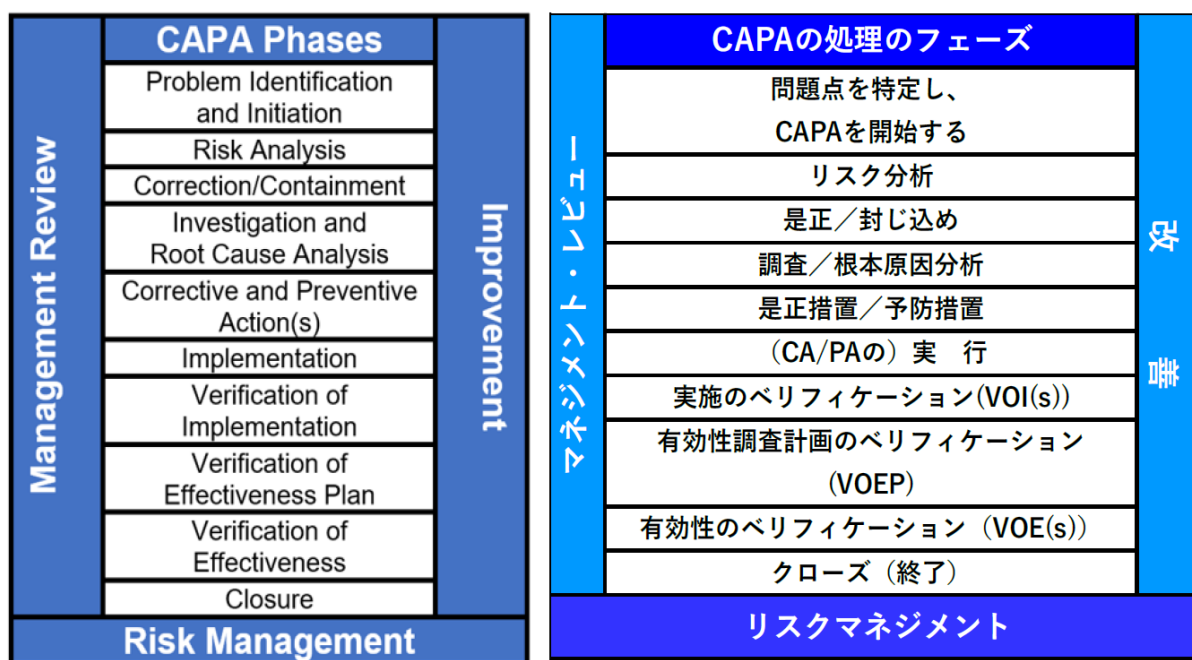


図 10 CAPA の処理での、10 の段階

“SMART” アプローチの考え方は、George T. Doran が、1981 年 11 月刊行の Management Review において、“SMART” と名付け用語を、最初に用いたとのことです。有名なピーター・Peter Drucker's のマネジメント論は、SMART をゴールとして使用するものという紹介がされています。

現在では、SMART 方法論は通常、ビジネスの世界で年間賞与に関連した職員の目標達成と関連を持っていますが、これを CAPA の有効性調査計画のベリフィケーション計画（**VOEP : Verification of Effectiveness Plan**）活動に対しても適用するものです。

その大きな理由は、最初の CAPA の立案した計画が不適切であったために、有効性のベリフィケーション（**VOE : Verification of Effectiveness**）段階で、CAPA が止まってしまうことが多くみられるからだそうです。

ここで「**ベリフィケーション**」という用語に注意して下さい。GMP でいうベリフィケーションは、単なる「確認」ではなく、特別な意味をもっています。ベリフィケーションは「検査や、特定の要求事項が満たされるという客観的証拠を提供することにより、確認をすること。」（注）であること注意して下さい。

注：ISPE の次のサイトを参照のこと。： https://www.ispe.gr.jp/ISPE/04_cop/pdf/pharmaceutical_02_ja.pdf

(Accessed 4th, March 2020)

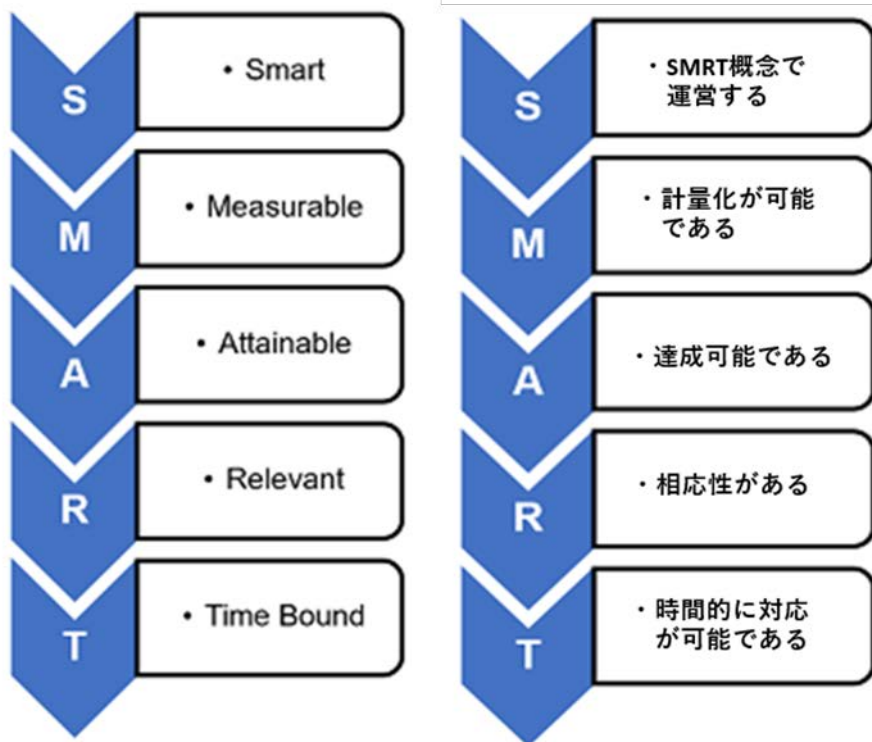


図 12 Smart アプローチ

SMART VOEP を制定し、評価する場合は、以下に述べる質問を考慮する必要があります。

- **Specific**— Is the VOEP unambiguous, clear, and focused?
Specific（明確である）— VOEPは一義的であり、明瞭であり、そして焦点を絞り込んだものであるか？
- **Measurable**— Is quantifiable data being used to assess the VOEP?
Measurable（測定が可能である）— VOEPを評価するための定量的データが存在するか？
- **Achievable** — Is the VOEP feasible or practical? •
Achievable（達成可能である）— VOEPは実行容易か、あるいは現実的なものであるか？
- **Relevant** — Is the VOEP appropriate for the level of risk?
Relevant（相応性がある）— そのVOEPは、リスクレベルが適切であるか？
- **Time bound** — Does the VOEP have a realistic deadline?
Time bound（時間的限界が適合する）— そのVOEPは現実的なデッドラインをもっているか？

Mark Durivage 氏は、次のような事例をあげています（原文は省略）。

——— * * * ———

関連する質問に関しては、妥当性があり、かつ現実的なものに、置き換えることは許される。

VOEP's (有効性調査計画のベリフィケーション) の記述事項の例として、次のものが含まれる：

- ・この問題が、直近の（訳注：連続する3回の）生産ロットで再発していない。
- ・この問題が、直近の3ヶ月間で再発していない。
- ・初回通過歩留まりは、2020年第二四半期中に、90%から99%以上に増加する。
- ・廃棄率は、3ヶ月間にわたって5%（例えば、15%が10%に）まで減少する。

有効性のベリフィケーションのフェイズ（段階）は、判断基準をレビューし、クローズに先立って、VOEP (有効性調査計画のベリフィケーション) で、予め定められていた証拠（エビデンス）（訳注：への適否）を文書化するプロセスである。プロセスのバリデーションと同様に、もし予め決定された許容判断基準に合致しないのであれば、そのCAPAは不適合となる。有効性のベリフィケーションが不適合となった場合、そのCAPAは有効でないとしてクローズし、新たなCAPAをオープンさせる。新たなCAPAは、その古いCAPAを参照していることを、確実なものとする。

————— * * * —————

Mark Durivage氏は、**資料5**において、上記の説明の続きとしてチェック形式などの資料を提示しています。是非、原典をご確認の上、各社の事情に合わせてその内容を取り込んで、今後のCAPAの活動のご参考にされることをお勧めいたします。

9. 調査報告書の作成

CAPAの報告はなにか特別な書式が、存在するのであろうか？ そんな疑問が、この資料を作成していて、頭をよぎりました。現在、日本国内では逸脱管理の一部分としてCAPAが位置付けられています。しかし、逸脱管理の対応の中心がCAPAに移った場合は、これまでのような定型様式の空欄を埋める方式では済まないことになります。

既に述べたように、FDA警告状の最近の傾向から考えると、逸脱（不適合）の焦点はCAPAとなり、CAPAに特化した報告書が要求される可能性が高いと思われます。海外の資料を色々と調べた所、既にご紹介した**資料3**に報告書についての、その様な説明がありました。以下では、その関係部分を要点の形で抜粋いたします。詳しくは、原典をご参照下さい。

なお、CAPAの実施後の報告書とするために、**一部の文章表現を、過去形**としています。

資料3 : Sanjay Kumar Jain, Dr. Rajesh Kumar Jain, “Investigations and CAPA: Quality system for continual improvement in pharmaceutical industry,” *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Volume 2; Issue 6; No. 2017; pp. 47-54.

<http://www.pharmacyjournal.in/download/118/2-6-21-513.pdf>

Accessed 04/03 2020.

————— * * * —————

【資料3の要点】（調査報告書の項）

調査報告書の内容が貧弱であるために、企業はしばしば失敗をする。特に行政の査察においてである。報告書は、発見事項を時間的に記述し、それをみれば一目瞭然のように記載する必要がある。そのためには、次のような事項に留意する必要がある。：

- ・ **事実に忠実であること（Stick to facts）**：事実であり、文書で裏付けられる情報を書く。
- ・ **個人のコメントを避ける（Avoid personal comment）**：個人的なコメントを避ける。
- ・ **記述はシンプルとする（Keep your language simple）**：
記述はシンプルとし、かつ短く、簡潔なものとする。
- ・ **曖昧な単語を避ける（Avoid vague words）**：
例えば“一般に”とか“恐らく”のような曖昧な用語を避ける。
- ・ **時系列とする（Chronological Order）**：調査報告書は、発見事項、実験の詳細、および推論について、時系列で記述する。

品質問題についての調査報告書は次のような内容の項目を持つと良い。

1. 品質上の問題の明確化（Quality issue definition）

基準に照らして、何か問題であるかを明確にする。例えば

- ・ 何をみつけたのか？（What was observed?）
- ・ 誰がみつけたのか？（Who had observed?）
- ・ 何時見つけたのか？（When was observed?）
- ・ 何処で起こったのか？（Where did it happen?）
- ・ どのようにして起こったのか？（How did it happen?）

2. 目的（Objective）

調査を行った目的を次のように述べる。

- ・ 根本原因／最も可能性のある根本原因の特定（To identify the root cause / most probable root cause）
- ・ インパクトアセスメントの実施（To perform the impact assessment）
- ・ 推奨されたCAPA（To recommend CAPA）

3. 実施範囲（Scope）

調査の実施範囲を明確とする。問題となったバッチだけか、同じ製品の他のバッチも含むのか、あるいは他の製品も含むのか、といったことを明確にする。

4. 調査チームの構成（Investigation Team）（略）

5. 仮説検証を予定した事項 (Hypothesis)

調査の一環として、検証をするべき仮説事項を記載することがある。この検証すべき事項とは、調査開始時点での「知識に基づく推測」であり、「具体的かつ検証が可能な予測」であり、あるいは「新たな調査の出発点となるような証拠や理由付けの基礎」となる事項である。この仮説の確認調査を行うことで、仮説が支持できるもの（確認されたもの）か、仮説に反するもの（確認出来ないもの）であるかという結果が得られる。多くの場合、仮説は次のように記載される：

"If ____ [I do this] ____, then ____ [this] ____ shall be the expected outcome."

(Fill in the blanks with the appropriate information from evidence and reasoning.)

“もし____（私がこれを）____（とするならば、これは）____という期待する結果が得られるであろう”

（下線部のブランクを、証拠と理由付けからの情報を記載して行く）

6. レビューした文書 (Documents to be reviewed) （略）

7. 調査ツール (Investigation tools)

調査チームが採用した調査ツールを記載する：例えば

- FMEA (Failure Mode and Effect Analysis)
- 特性要因図 (Cause and Effect Diagram (Fish Bone Diagram/ Ishikawa Diagram))
- なぜなぜ分析 (Why – Why analysis)
- 故障の木ダイアグラム (Fault tree Diagram)

8. 調査での発見事項 (Investigation Findings)

調査チームは、調査結果を以下の様に組みなおしをする：

- GMP文書のレビューを通しての発見事項の議論
- その発見事項を議論し、その影響を推論する
- 仮説検証に基づいて計画した実験の結果を議論し、結論を導き出す
- 処置途上にある事項について、更に対応を計画する

可能である場合、対応のプロトコールに結びつくガイダンスの参照をすること。

9. インパクトの評価 (Impact Assessment) （略）

10. 根本原因 (Root Cause(s)) （略）

11. 当該バッチについての記述（Batch Disposition）（略）**12. 是正措置・予防措置（Corrective Action and Preventive Action (CAPA)）（略）****13. 是正措置を発動させる可能性を持つ状況（Potential sources of corrective actions）**

以下に述べるような事態があれば、困った事態（untoward event）の発生が発生した後に、是正措置（corrective actions）を開始させる可能性をもっている：製薬業界の「困った事態」としては、次のようなものが挙げられる：顧客からの苦情の発生、逸脱、バッチの逸脱、製品回収、法令への不適合、規格外結果（OOS）、内部監査での不具合観察事項など。

ひとたび品質上の問題が報告されたならば、法令の要求に従って調査をし、根本原因を特定し、再発を避けるための是正措置を決定する（Reactive approach：**訳注参照**）。

訳注：“Reactive approach”とは、Proactive Approach（先取的取り組み）に対比される用語である。

「問題が起きてから対処する」との意味である。日本語としては「事後対応」の意味である。

14. 予防措置を発動させる可能性をもつ状況（Potential sources of preventive action）

次に述べるような事態があれば、それを評価し、かつレビューをすることで、品質上の問題や困った事態（untoward event）の発生が未然に防がれるようにする「先取的な取り組み」が可能である。

- ・ 各医薬製品の年次製品品質レビュー文書：
「重要プロセスパラメータ（Critical Process Parameter：CPP）」および「重要品質特性（Critical Quality Attribute：CQA）」の悪化傾向は、その根本原因を特定し、不適合が報告されるより前に、措置をとること
- ・ マネージメントレビュー会合（Management Review meetings）
- ・ 連続的プロセス・ベリフィケーション（Continued Process verification）
- ・ 品質リスクマネジメント（Quality Risk Assessment）
- ・ 他の企業に対して発出された483観察事項／警告状のレビュー
- ・ 他の製造所で報告された不適合状態の観察事項
- ・ 悪化傾向（Out of Trend results）

（資料3の引用終わり）

10. まとめ

日本の医薬品 GMP で「逸脱管理」の概念が普及し始めたのは、何時からか？」と問われれば、それはやはり、日本の GMP 省令に「逸脱管理」が規定された改正薬事法（2002 年：平成 14 年）からという答えになります。既にこの時点で日本国内のかなりの数の会社は、逸脱管理という運営はされておりました。またその時点で、是正措置や予防措置という用語も勿論あり、それを逸脱管理の中に規定いた会社もかなりありました。

今になって振り返ると、医療機器の査察方式である QSIT（1999 年 8 月）は読んだものの、Corrective Actions や Preventive actions という単語は、「是正・予防」という日本語の単語概念にとらわれて、「判ったような気持ち」になっていたとの反省があります。今回の資料調査の結果は、医療機器分野の CAPA 概念は、医薬品分野より遥かに洗練されていることが判りました。

多くの論文や資料をみても、またこの資料においても、全ての逸脱に対して CAPA を行うべきか否かは、言及がありませんでした。

勿論、是正措置はとれても予防措置がとれない（非現実的なものとなる）もあります。それは例外として議論の対象外としても、「重大な」逸脱（不適合）については、当然、CAPA の実施は求められます。その一方で中程度や軽微な逸脱に対して、そのすべてに CAPA は出来ませんので、何処かで「線引き」が必要になります。

このような時には、発生した逸脱（不適合）を単発の独立した事象としてみないで、同じ様な逸脱が起っていないか、他の事象との共通性（根底でつながる面）は無い、あるいはこの事象が更に深刻化して再発する可能性は無い、など多角的に判断をすることが必要になります。

近年の US-FDA の医薬品製造工場に出された警告状のトレンドをみると、2019 年以降には CAPA、Corrective Actions そして Preventive actions の単語が見られるようになります。US-FDA の法規制の方向性が、明らかに変化したことが推測されます。残念ながらその背景まで調べ切れていないのですが、恐らく法規制や社会・経済構造の変化というグローバルな潮流の一部であると思われます。

やはり広い視野をもち、全体の流れの中で個々の問題を捉え、そして解決して行くことが重要であることを、改めて感じました。

(2020.04.15 稿了)