

逸脱・CAPA・変更管理等における
データインテグリティ対応セミナー
～日米欧の規制要件に対応するためのイベント管理とは～

2024年5月17日

イーコンプライアンス
<http://eCompliance.co.jp>

Table of contents

1. FDA査察とイベント管理
2. 管理された状態とは
3. 品質システムにおける改善
4. CAPA
5. 変更管理
6. 逸脱管理
7. 品質情報および品質不良等の処理
8. データインテグリティ



FDAが査察を行う理由

粗悪な医薬品・医療機器・体外診断用医薬品の米国輸出を阻止し、米国における**患者・ユーザを保護**する。



FDA査察官に、この企業で設計・製造された医薬品・医療機器を米国に輸入しても安全で安心できるという印象を持ってもらうことが重要！

どんな企業がFDA査察官に安心感を与えるか

- 高いスキル・経験・洞察力をもった監査員が存在し、内部監査 (Self Inspection) が適切に実施されている。
- 内部監査の指摘に対して、CAPAを実行し、常に改善を図っている。
- 品質システムが有効に機能しており、その証拠が揃っている。
- FDA査察官の質問に自信 (根拠) をもって回答し、適切な資料で説明ができる。



- 継続的な改善が実施されている。
- 管理された状態においている。

FDAの査察の傾向

FDAの査察は、ある事象に対して記録の連携について質問がなされる。(プロセスリンクージ)

例) 苦情一覧表をチェック

ある顧客苦情に関して、

いつ、苦情を受け取ったか

原因調査を行ったか

有害事象報告の要否を判断したか

顧客へどのように回答したか

CAPAを実施したか

根本的な原因は何であったか

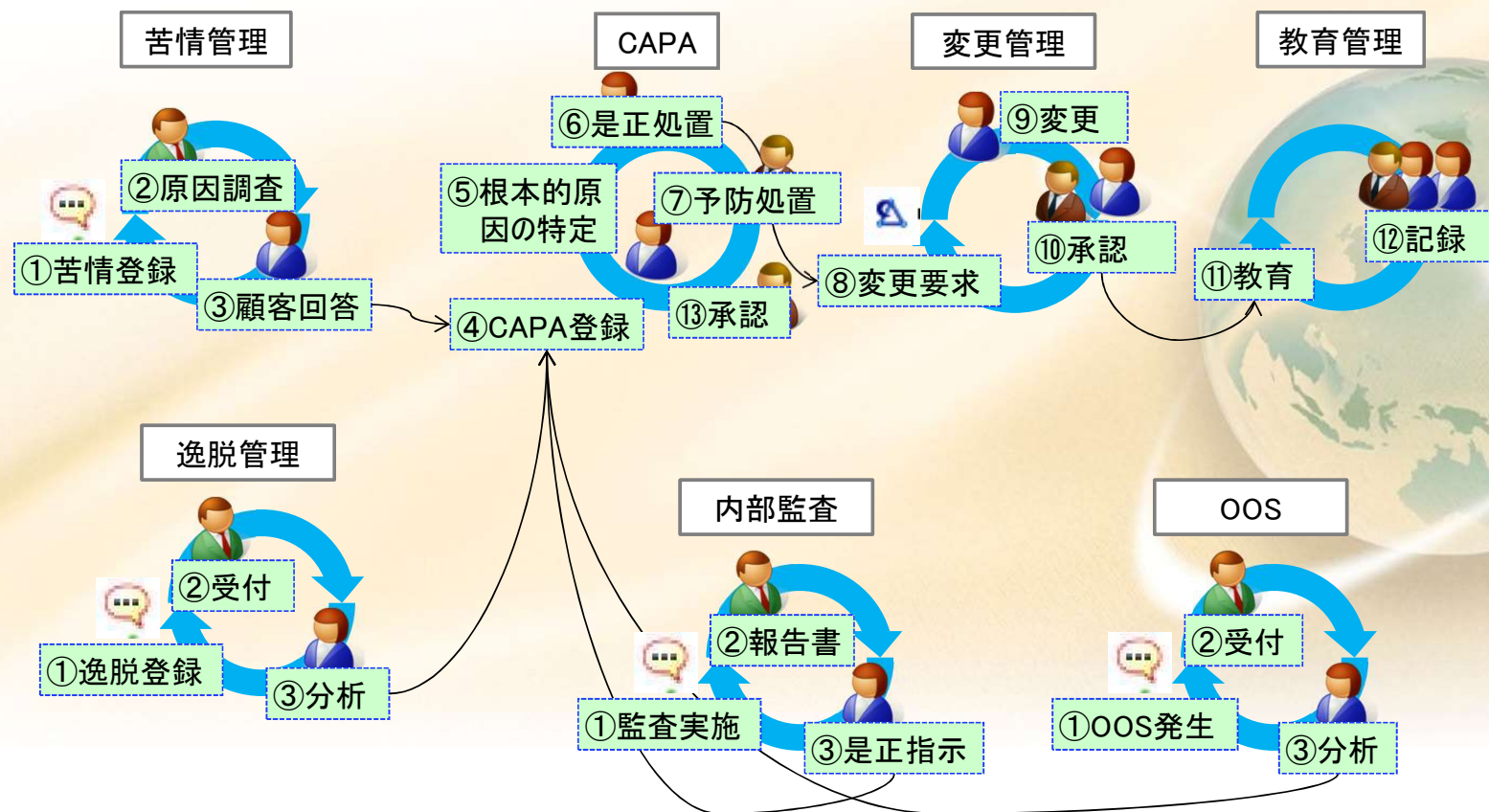
手順書(またはその他関連資料)の何を変更したか

変更後の手順書に関して、教育訓練をいつ、誰に実施したか



情報の連携が重要

イベント管理 ～情報の連携～



電子による査察

FDAの査察官の多くは、紙媒体よりは電子による査察を好む傾向にある。

電子による査察のメリットは、

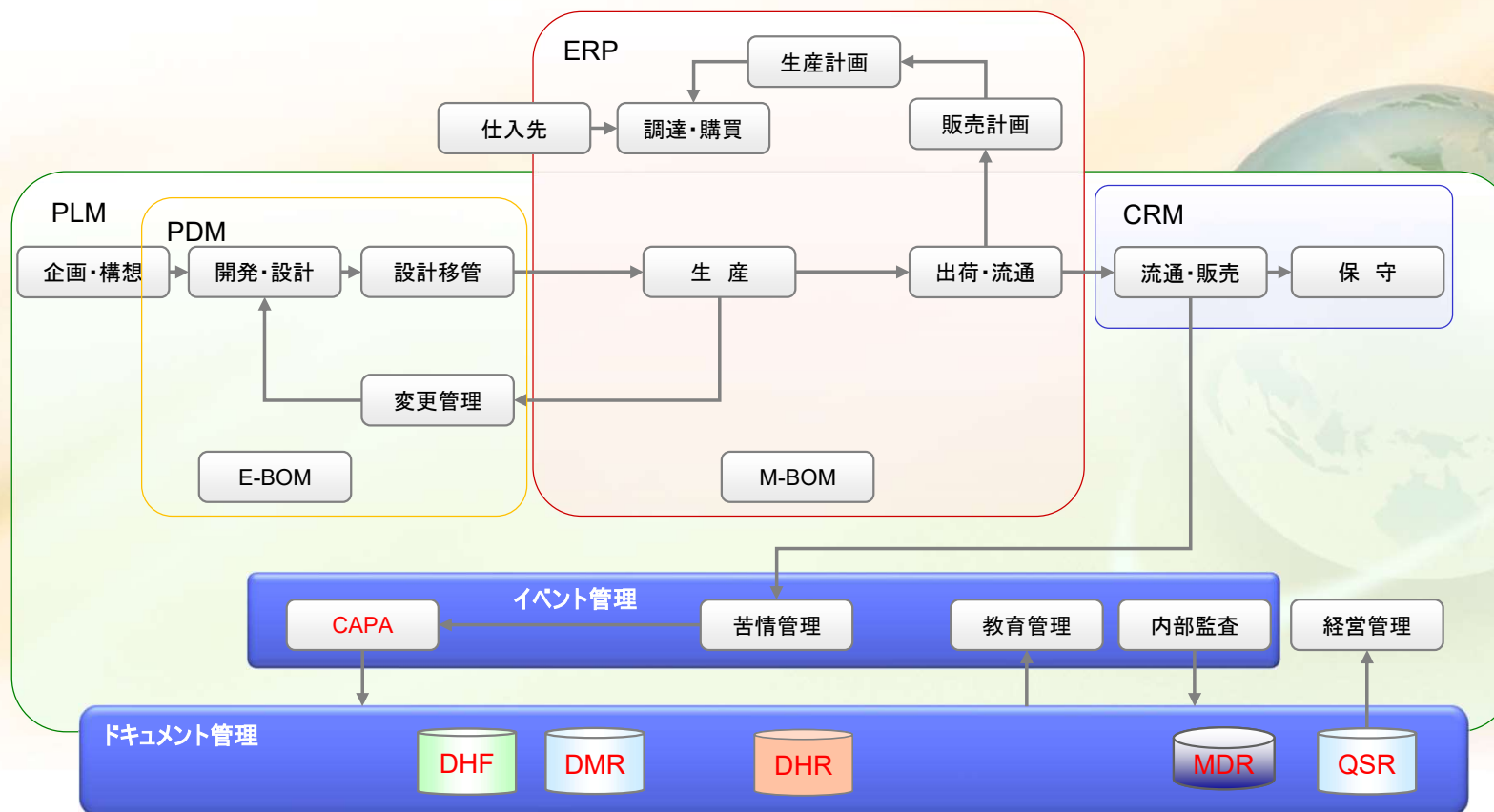
- 検索が容易である。(査察官が自ら検索できる)
- 自由な検索が可能である。
- 検索(資料の確認)に時間がかからない。
- 紙媒体に比べて、信頼性が高い。(バックデートできないなど)
- 監査証跡の確認
- 資料をコピーして持ち帰ることができる。



システム化が急務

情報の一元管理と、各種プロセスの漏れ、抜け等を防止するために、システムの導入検討は急がなければならないと言える。

イベント管理とドキュメント管理が重要（医療機器企業の場合）



CAPAシステム導入の目的

CAPAを導入することにより、以下の目的を達成する。

- FDA査察対応
- 品質管理業務全般の運用負荷軽減
- システム化による手順書遵守の厳格化
- 文書の体系的な管理および作成された文書・記録の適切な管理
- 体系的な品質管理システムの構築
 - 苦情管理
 - 逸脱管理
 - 変更管理
 - 監査(自己点検)管理
- 業務の標準化および業務手順書に従った進捗管理(タスク管理)

Table of contents

1. FDA査察とイベント管理
2. 管理された状態とは
3. 品質システムにおける改善
4. CAPA
5. 変更管理
6. 逸脱管理
7. 品質情報および品質不良等の処理
8. データインテグリティ



ハインリッヒの法則

- ハーバート・ウィリアム・ハインリッヒ(1886年～1962年)
- 一件の大きな事故・災害の裏には、29件の軽微な事故・災害、そして300件のヒヤリ・ハット(事故には至らなかったもののヒヤリとした、ハッとした事例)があるとされる。
- 重大災害の防止のためには、事故や災害の発生が予測された**ヒヤリ・ハットの段階で対処していくことが必要**である。



六本木ヒルズの回転ドア死亡事故

- 2004年3月、六本木ヒルズで6歳の男の子が回転ドアに挟まれて死亡した。
- 六本木ヒルズは、2003年4月のオープン直後から、回転ドアでの事故が多発し、死亡事故までの一年の間に、報告されただけでも**32件**もの事故があったという。
- 2003年12月には、6歳の女の子が頭と右ひざをドアに挟まれ、警備員らが助け出そうとしてもドアが動かず、4分後ようやく救出された。
- その時には、女の子の黒のタートルネックは血まみれになり、すぐに、病院へ搬送されたが、右耳の後ろを11針も縫った。



CAPAで大事なこと

- つまり、軽微な品質問題であったとしても頻回している場合には、CAPA(改善)を実行する必要がある。
- そのためには、統計的手法により、繰り返している軽微な品質問題に関する情報を収集しておかなければならない。

【例】

- 1ヶ月間に同じ軽微な苦情が3回繰り返している
- 軽微な逸脱が同じプロセスで3回繰り返しているなど。

ブロークン・ウィンドウ理論

「割れた窓を放置しておく、連鎖的にその場所で凶悪犯罪が起きる。」

フィリップ・ジンバルド教授の実験

車のナンバーを外し、ボンネットを開けて放置しても、1週間で何も起きなかった。

しかし、フロントガラスを割ったところ、10分後に2名の親子がバッテリーを持ち去って、続いてタイヤが持ち去られ、さらに落書きがされて、そして1週間後に完全に破壊された。



- 誰にも管理されていないと感じた場合には、そのものを略奪や破壊しても罪悪感が薄い
- 管理された状態 (State of Control) に置くこと

ブロークン・ウィンドウ理論

■ ニューヨークの地下鉄の治安回復

- 「落書きを消す」
- 1984年に開始し、91年に大半の落書きが消されてから犯罪発生数が減少を始めた。
- その後、軽犯罪の取り締まりを強化して、その結果、94年には凶悪犯罪がなんと半減した。

■ 札幌警察がブロークン・ウィンドウ理論を取り入れた。

- すすき野で違法駐車を徹底的に取り締まることから始めた。
- 1日700台あったものが1年後に200台まで減少。
- ぼったくり店も1/3に減少した。
- 犯罪率が12%減少した。

ボイルドフロッグ現象(ゆでガエル現象)

ゆでガエル現象



ボイルドフロッグ現象(ゆでガエル現象)から学ぶこと

- ゆっくりと進む環境変化や危機に対応することの難しさ、大切さを理解すること。
- ゆっくりと進む環境変化や危機に対して我々が鈍感なのは確かである。
- まだ間に合うと仕事を先延ばしにしているうちに、取り返しのつかない事態に陥ったり、徐々に陳腐化しているスキルや知識に頼って、学ぶことを避けているうちに、すっかり時代に取り残されて、社内のポジションを失ったりしてしまう。
- 環境変化や危機に気付いたら、すぐに対処するように心がけたい。

「管理された状態」とは

- この理論が示しているのは、カエルだけではなく人間も環境の緩やかな変化には鈍感であるということである。
- 常に同じ環境に置かれていると、だんだん環境が劣化していても気づかず、いずれカエルのように茹でられてしまう。
- だからこそ常にその環境の変化に機敏になる必要があるのである。
- 「**継続的な改善**」のためには、「**管理された状態**」を保つことが重要であると言える。

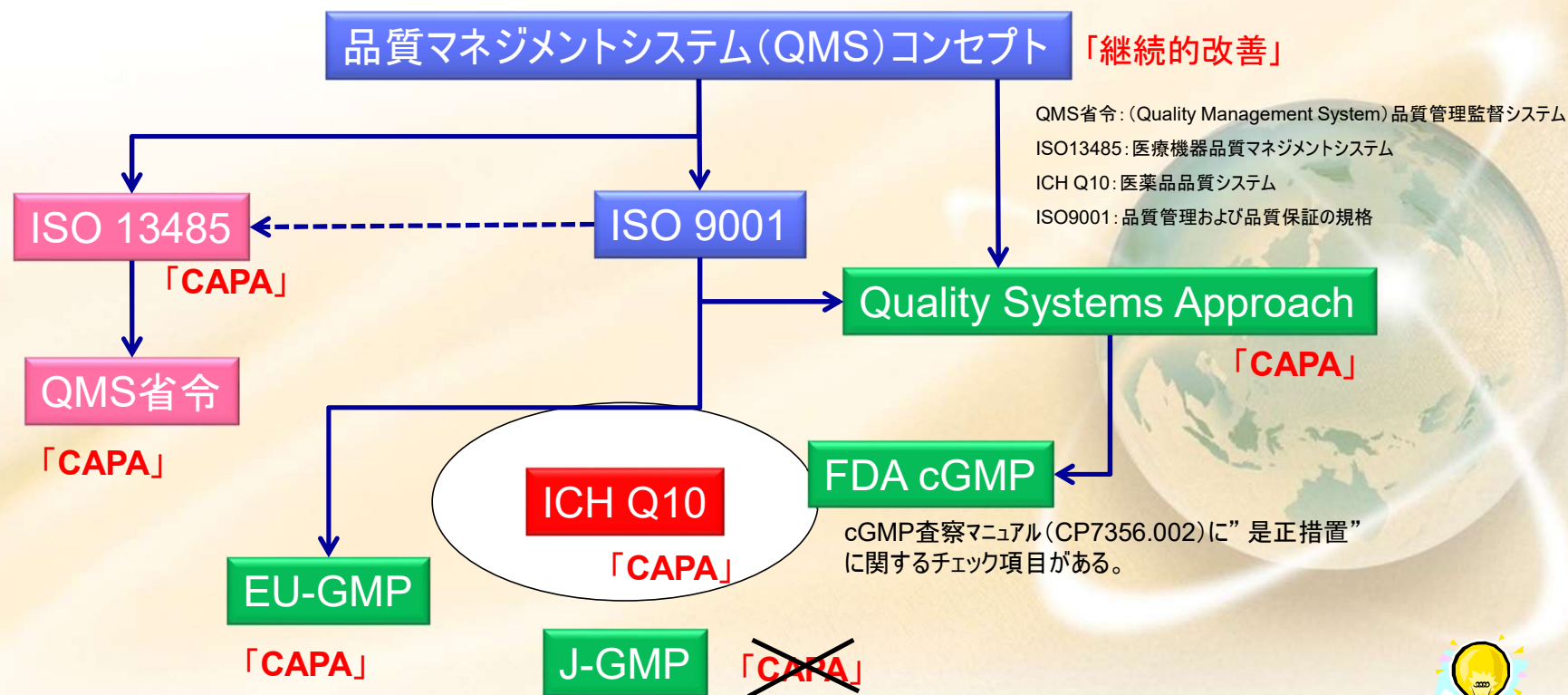
Table of contents

1. FDA査察とイベント管理
2. 管理された状態とは
3. 品質システムにおける改善
4. CAPA
5. 変更管理
6. 逸脱管理
7. 品質情報および品質不良等の処理
8. データインテグリティ

ICH Q10ガイドライン(医薬品品質システム)とCAPA

- これまでの日本のGMPではCAPA(是正措置・予防措置)は明確な規制要件とされていなかった。
- ICH Q10(医薬品品質システム)において、その目的の一つである『継続的改善の促進』のための必要なQMS要素の一つとしてCAPAが挙げられており、国内においてもその対応が必要となっていた。
- CAPAは各種不都合の再発防止というシステムの性質上、各種QMSと比較してもその範囲は広く、システムも複雑になりがちである。
- 適切なCAPAの運用を行う上で、その内容を関係者に周知徹底することが難しいのも実情である。

CAPAに関する動向（医薬品、医療機器）



- これまでの日本のGMPではCAPA(是正措置・予防措置)は明確な規制要件とされていなかった
- “改善”という言葉はGMP省令中にも記載あり⇒ 改善を突き詰めるとCAPAに至る！

GMP省令でCAPA(是正措置・予防措置)が定義された

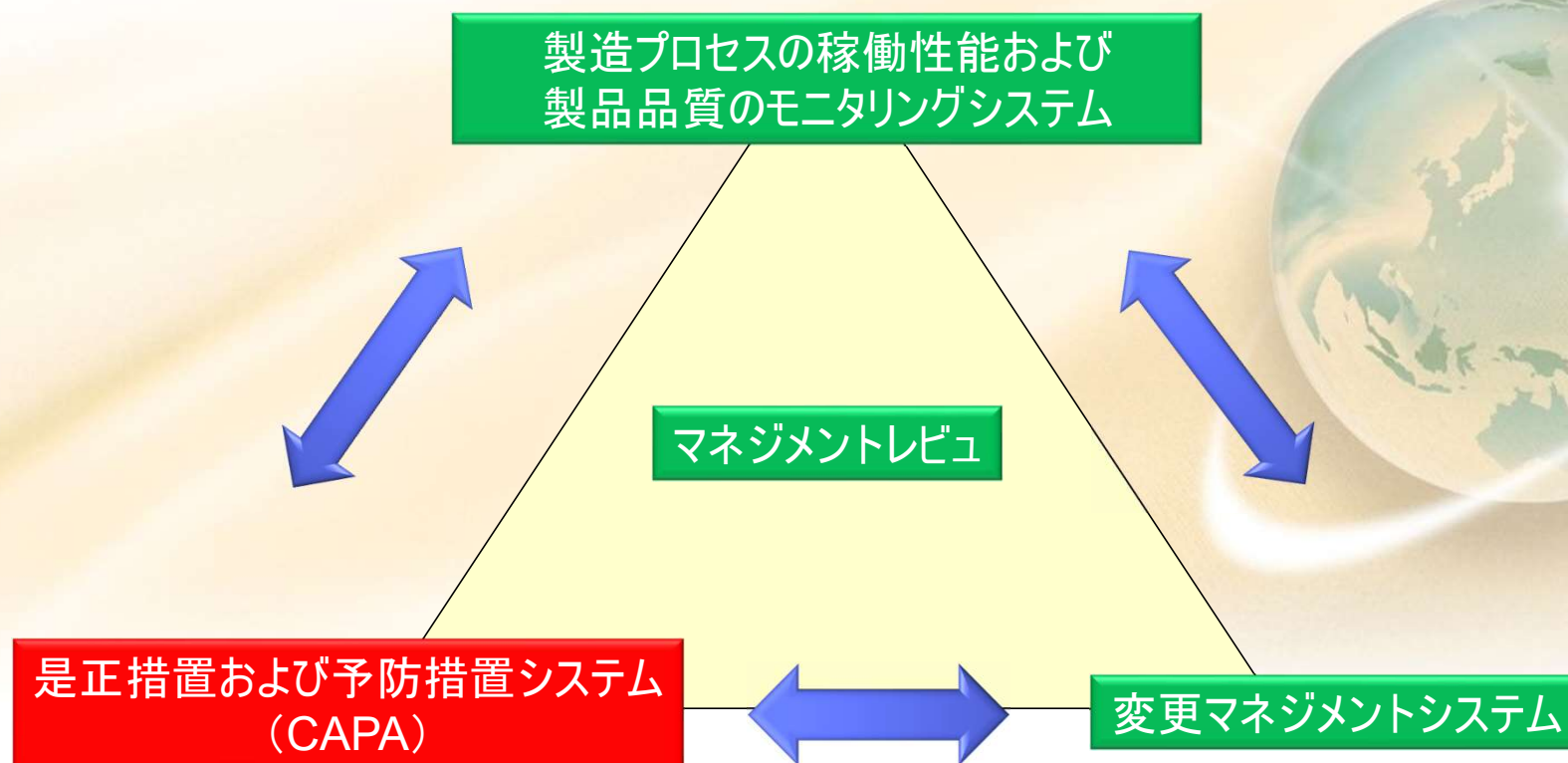
第2条 定義

- 14 この省令で「**是正措置**」とは、検知された不適合(この省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。以下同じ。)その他の望ましくない状況の再発を防止するため、その原因となった状態を解消する措置をいう。**リスク**
- 15 この省令で「**予防措置**」とは、**生じ得る不適合**その他の望ましくない状況の発生を未然に防止するため、その原因となり得る状態を解消する措置をいう。

- 
- 是正措置は、発生した問題の再発防止
 - 予防措置は、生じ得る不適合(=リスク)の未然防止

ICH Q10ガイドライン(医薬品品質システム:PQS)とCAPA

医薬品品質システムの4要素



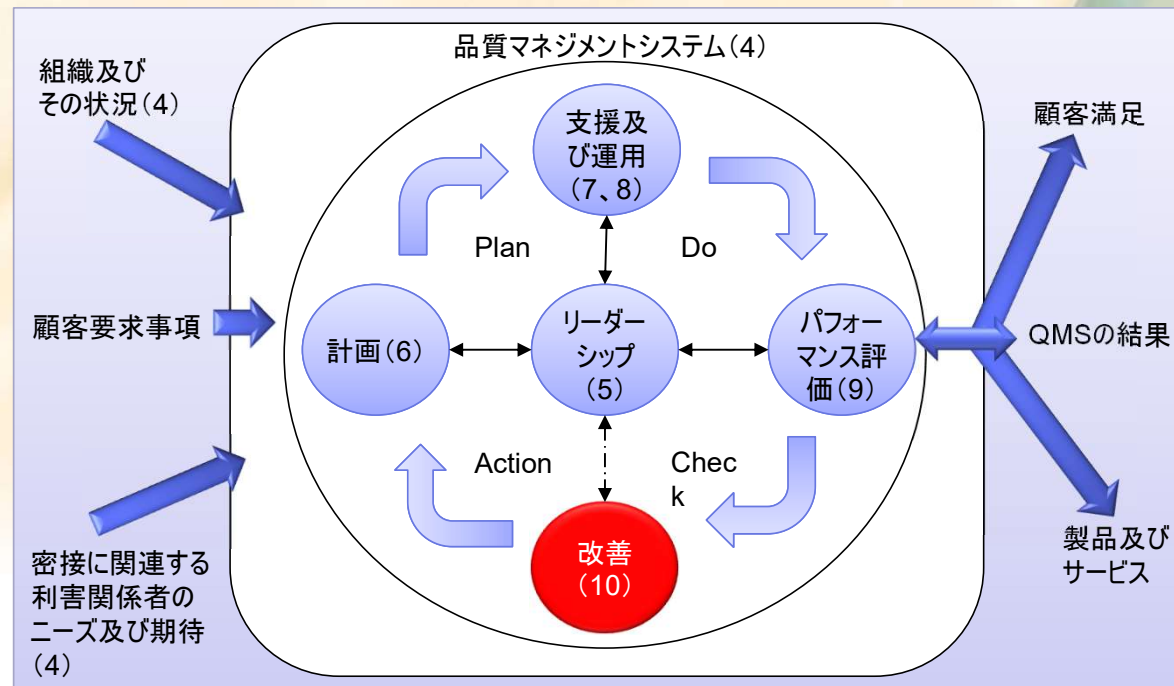
PDCAのサイクルと再発防止

- **企業のトップ以下が全員参加**で、PDCAのサイクル(Plan・Do・Check・Action)を回し続け、**企業全体がスパイラルアップするシステムを構築すること**
- そのためには、**内部監査と是正処置**が企業の体質の強化にとってきわめて重要である
- 企業体質を向上させるチャンスを自ら放棄するような**原因究明の省略は厳に慎まなければならない**
- 同じ不適合が何度も繰り返して起きることがないように**再発防止のシステム作り**が大切である
- 一概に単純な不適合だから単なる修正をするだけで良いとか、原因究明や再発防止をする必要がないと考えるのは企業のスパイラルアップのために得策ではない
- 単純な不適合こそ、原因究明や再発防止を怠ると、モグラ叩きのようにまた同じ不適合が繰り返されてしまい、PDCAのサイクルが回らなくなってしまう

PDCAにおける改善

■ CAPA(是正措置・予防措置)は、改善のことである

- 改善はPDCAのA(Action)である
- Plan(計画)、Do(実行)、Check(評価)、Action(改善)



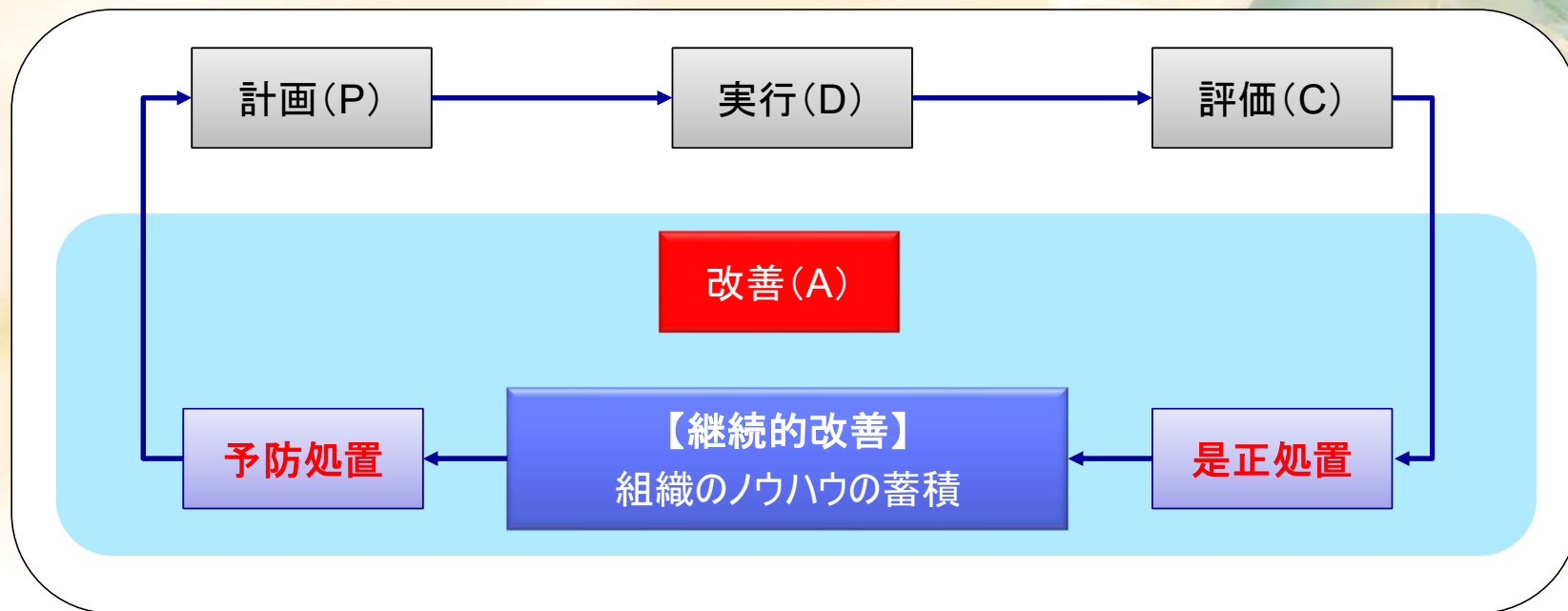
「カイゼン」からCAPAへ

- 「カイゼン」という日本語は世界でも通用する単語である。
1970年代に日本車が米国を席卷した。その理由は日本車は米国車に比べて価格が安いが故障が少ない。にもかかわらず燃費も良いのである。
- これを脅威に感じた米国の3大モーターズは、日本の品質管理について徹底的に研究をした。
 - その結果、学んだのはトヨタ自動車の「カイゼンシステム」だったのである。
- この「カイゼン」が海を渡って米国流にカスタマイズされた。
- カスタマイズされた「カイゼン」のためのシステムがCAPA (Corrective Action and Preventive Action) である。
 - CAPAは日本生まれの米国育ち
 - 「カイゼン」はボトムアップ、CAPAはトップダウン

CAPAの要点

■ CAPAにより継続的な改善を実施すること

● 品質システムの基本的な要求事項



是正・予防の継続的改善のサイクル

GMP省令 第11条 品質管理

第11条 品質管理

製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる品質保証および試験検査に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

(略)

四 採取した検体について、前号の文書に基づき、製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

(略)

八 第4号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。また、当該試験検査について、規格に適合しない結果となった場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置および予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

OOS

GMP省令 第15条 逸脱の管理

第15条 逸脱の管理

製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

一 （略）

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

（略）

ハ 所要の是正措置および予防措置をとること。

GMP省令 第18条 自己点検

第18条 自己点検

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。
- 二 自己点検の結果を品質保証に係る業務を担当する組織および製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

2 製造業者等は、前項第1号の自己点検の結果に基づき、製造・品質関連業務に関し
改善が必要な場合においては、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

GMP省令 第19条 教育訓練

第19条 教育訓練

製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造・品質関連業務に従事する職員に対して、製造管理および品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を品質保証に係る業務を担当する組織および製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。
- 四 教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

CAPA(是正措置・予防措置)が定義された

第20条 文書および記録の管理

2 製造業者等は、手順書等およびこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第8条第2項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

(略)

四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合またはその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の**是正措置および予防措置をとること。**

Table of contents

1. FDA査察とイベント管理
2. 管理された状態とは
3. 品質システムにおける改善
4. CAPA
5. 変更管理
6. 逸脱管理
7. 品質情報および品質不良等の処理
8. データインテグリティ

CAPAとは?

CAPA : Corrective Action and Preventive Action (是正処置・予防処置)



不具合の再発防止・未然防止に関する標準的な手法

CAPA は大きく2つに分類される

Corrective Action and Preventive Action

- Corrective Action → 是正処置
- Preventive Action → 予防処置

是正処置とは

ISO 9000:2015 (JIS Q 9000:2015)では、是正処置について以下のように定義している。

3.12.2 是正処置 (Corrective Action)

不適合の**原因を除去し、再発を防止**するための処置。



再発防止 (同じ場所で再度同じことが起きないようにする)



修正 (Correction) と是正 (Corrective Action) は違う！

修正とは

ISO 9000:2015 (JIS Q 9000:2015)では、修正について以下のように定義している。

3.12.3 修正 (Correction)

検出された**不適合を除去する**ための処置。

修正とは不適合の根本的原因の除去するのではなくて、不適合そのもの(直接的原因)だけを除去することなので、一般的には修正のことを応急処置・暫定処置または当面の処置などと呼ばれており是正処置の一部である

修正と是正処置の違い

- 修正とは、**直接的原因**を潰すこと。
- 是正処置とは、**根本的原因**を潰すこと。



- 修正が完了して、是正処置がスタートする。
- 是正処置は**再発防止**であり、不適合が生じた原因に対して対処する。
- 原因をしっかりと追及し、その発生源(**根本的原因**)を除去すること。

予防処置とは

ISO 9000:2015 (JIS Q 9000:2015)では、予防処置について以下のように定義している。

3.12.1 予防処置 (Preventive Action)

起こり得る不適合またはその他の起こり得る望ましくない状況の原因を除去するための処置。

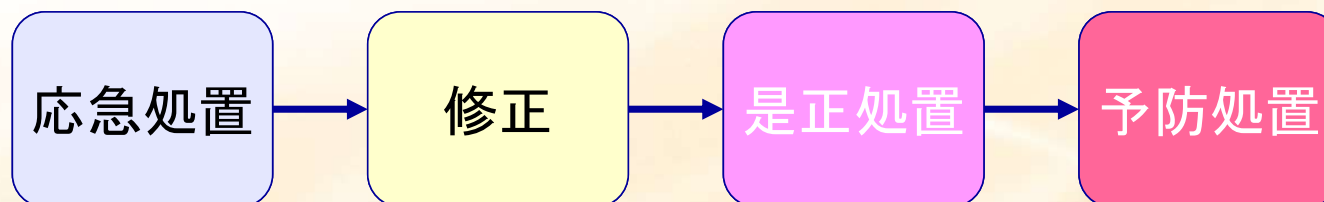


- **未然防止・先手管理** (まだ起こっていない場所で予測して防止する)
- 水平展開は予防処置ではない。

予防処置とはリスク管理のことである

- ISO-9001:2015では、箇条から「予防処置」が削除された。
 - 予防処置＝「起こりえる不適合」の未然防止
 - 「起こりえる不適合」＝「リスク」
 - ゆえに、予防処置＝リスク管理
- ISO-9001:2015では、「リスクおよび機会」という概念と「リスクベース思考」という概念が強調された。

応急処置→修正→是正処置→予防処置



【事例】 飲酒運転による事故

応急処置: 運転手等のけがの手当てをする。安全標識を立てる。

修正: 事故車を路肩に移動させる。

是正処置: 運転手の免許証をはく奪する

予防処置: 危険運転致死傷罪を新設する

CAPAの適用範囲(医薬品製造)

- OOS（品質確認試験、安定性試験、環境モニタリング試験）
- 自己点検の指摘事項
- 外部監査の指摘事項
- 逸脱
- 日常的でない事象、現象、事故
- 変更時、再バリデーション時の期待されない結果
- 年次照査時の逸脱、トレンド異常
- 品質等に関する情報及び品質不良等の処理
- 回収に至った原因の調査
- 教育訓練（実効性がなかった場合）

CAPA情報源（医療機器）

情報源	品質データ
マネジメントレビュー	マネジメントレビューにおけるアウトプット
設計・開発プロセス	設計変更、設計管理の進捗情報、逸脱
製造工程	受入れ活動の記録（コンポーネント、進行中のプロセスおよび完了した機器のテスト）、スクラップ、手直し、特別採用、キャリブレーション、メンテナンス記録
品質監査報告	監査指摘事項（社内・外部・サプライヤ・第三者監査）、前回までの是正記録、是正処置および予防処置
不適合報告	工程内不適合報告、不適合製品、工程不良率
サービス記録	返品、インストレーション（据付け）、修理報告、現地サービス
顧客	苦情、要望、およびその傾向分析結果、顧客の反応（例：市場調査、世論調査 等）
購買・アウトソース・仕入れ品 購入プロセス	アウトソース先からの不具合報告、不適合部材、購入品、および発生率の傾向分析結果
規制当局	FDAの指摘（483フォーム）、ワーニングレター、医療機器報告書（MDRs）、安全性監視報告書、厚生労働省通知など
その他の情報源	リスク分析／リスクマネジメント、データモニタリングプロセス（例：統計管理チャート、トレンド、実行チャート等） 治験有害事象、訴訟および他の法的行為、既刊文献、従業員の報告

原因の究明と再発防止が最重要

日航ジャンボ機墜落事故

- 1985年(昭和60年)8月12日に発生。
- 日本航空123便ボーイング747SR100型機(JA8119)羽田空港18:00発 伊丹空港行が、離陸12分後から32分間の迷走飛行の末、群馬県多野郡上野村の山中に墜落した。
- 搭乗員524名中520名が死亡した。
- 旅客機の単独事故としては、世界でも最大の犠牲者数を出した事故である。



PDCAのサイクルと再発防止

- 日航ジャンボ機の御巢鷹墜落事故で、いまだに究明できない謎のまま残っているのは、**事故の発端になったボーイング社による後部圧力隔壁の修理ミスが起きた理由**である。
- 修理ミス発生の経緯が究明されない背景には、航空事故における日米の刑事責任追及の仕方の違いがある。米国では故意か重大な過失がない場合、刑事責任を問わないが、日本ではその有無にかかわらず追及する。
- そのため、ボーイング社は捜査に当たった群馬県警の修理作業員に対する聴取を拒否した。そうした証言拒否の状況はいまだに続いている。
- その突破口になる可能性があるのが、「**司法取引**」である。
- **故意や重大な過失がない限り、率直な証言や証拠を得られるようにすれば**、御巢鷹事故で航空事故調や群馬県警などが苦汁を飲んだボーイング社の証言拒否のような事態は回避できるようになるだろう。
- 御巢鷹事故30年の教訓として、司法取引類似の制度を事故の分野にも導入する方策を本格的に検討する必要があるだろう。

根本的原因(Root Cause)を見極める

- なぜこのような事態を引き起こすようになったのか、その“**なぜ**”を見極める必要がある。
- 根本的原因として、**システム(仕組み)的な欠陥・弱点・不備・矛盾・曖昧さを追求すること。**
- 是正処置は、**個人的なものや製品単独なもの**に終わってしまっては、また再発するおそれがある。
- 組織のノウハウとして**システムに組み込む**ことによって、再発防止がなされる。
- 例えば、ある担当者がよく理解して確実に行うという是正であれば、その時点では再発防止となっても、**要員が代われれば再発する**かも知れない。
 - “**教育訓練を徹底させた**”などという是正処置はあり得ない。

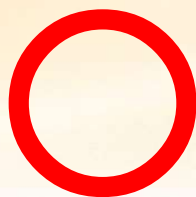


FDAは“教育訓練”を是正処置として認めない。

周知徹底、教育訓練は是正処置にはならない



このような事故が二度と起きないように、安全管理を徹底させます。



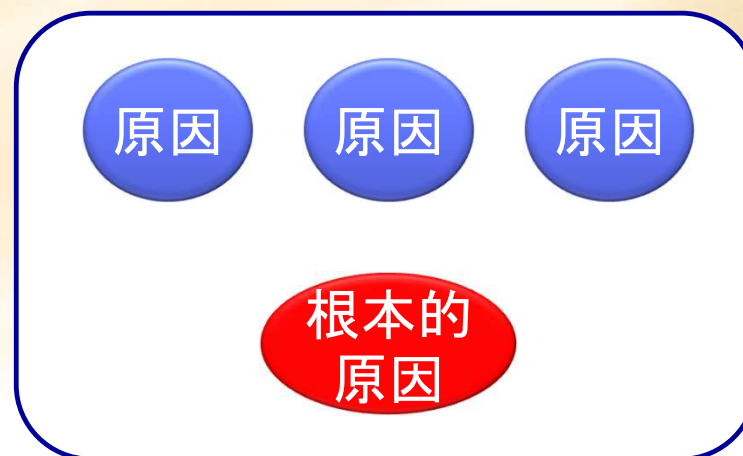
こういうことがないようなシステムに直して、再発防止を徹底していきます。



根本的原因 (Root Cause) を見極める

■ 原因ではあるが、根本的原因ではないもの

- 教育訓練が不足していた
- 理解 (認識) 不足であった
- ～と思っていた
- ～が出来ていなかった



是正処置(再発防止)のためには、根本的原因の特定が重要

- 発見された不適合事項に対して是正処置を実施する上で、最初に検討しなければならないことは、発生した不適合の原因を究明し、**真の原因(根本的原因)**を特定することである。
- しかし、いきなり真の原因(根本的原因)を特定するといっても、そう簡単に真の原因が見えてくるわけではない。



是正処置には必ず根本的原因(Root Cause)の除去がある。

根本的原因を除去するためにはあらゆる原因を究明しなければならない。原因を究明して特定することが是正処置には欠かせない行動ということである。

原因の究明なくして是正処置はあり得ない。

そして、特定された原因を除去することは、二度と同じ不適合やその他の望ましくない状況を起こさないようにすることである。

つまり再発防止をはかることである。

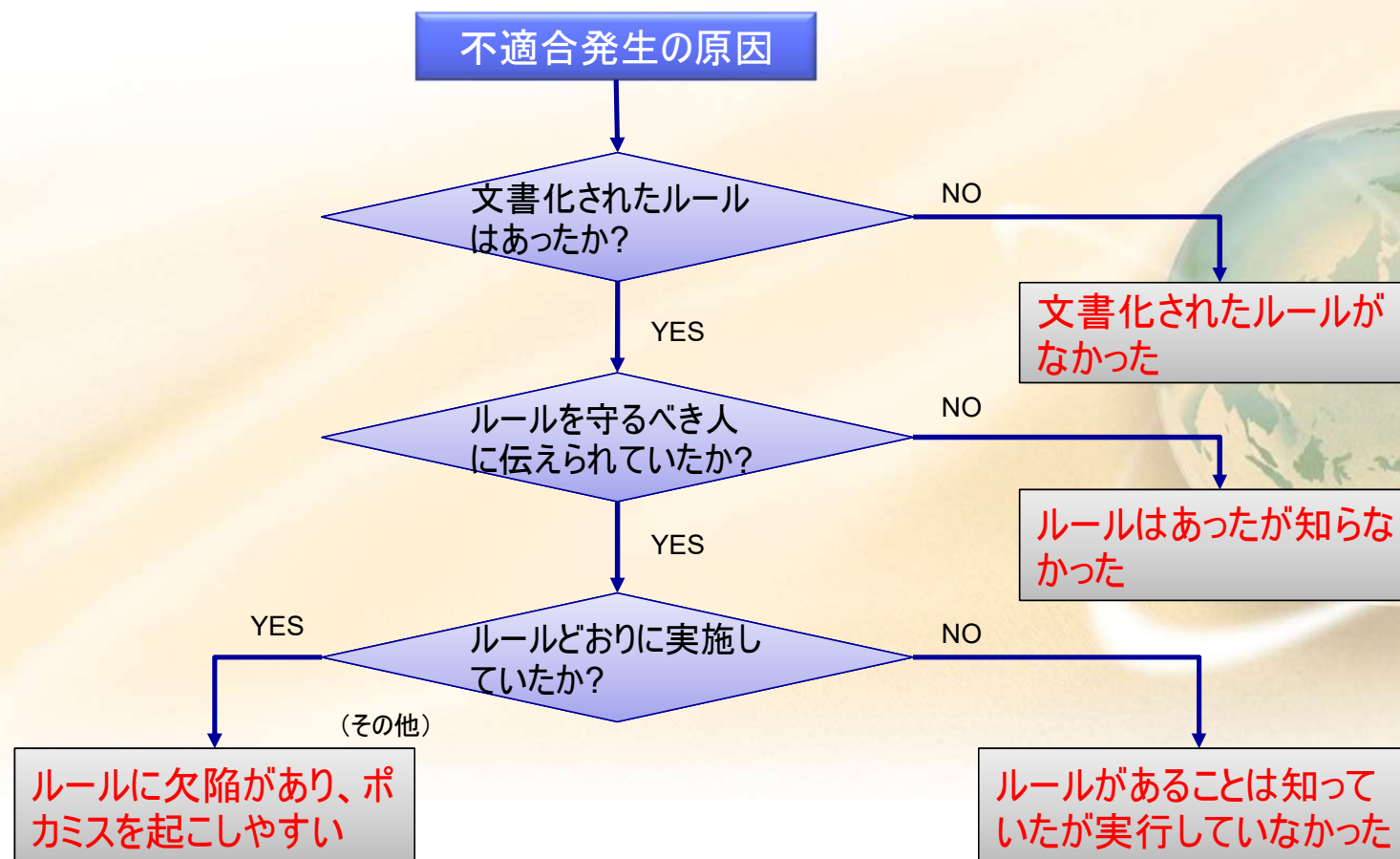
不適合発生の原因 ～システムの運用がなされていないこと(不実行)～

1. ルールが作られていないことに起因する場合
2. ルールが作られていても守るべき人に知らされていないことに起因する場合
3. ルールが守るべき人に知らされていても、守るべき人が守っていないことに起因する場合
4. ルールそのものが不具合を起こしやすいなどの欠陥に起因する場合



1. または2. に起因すると思われる不適合が全体の約20%程度
3. に起因すると思われる不適合は**全体の80%**
4. に起因すると思われる不適合がまれにある

不適合発生の原因分析フロー



原因調査 ～分析手法～

■ 分析手法

- 5Whys
 - KJ法
 - フィッシュボーン分析
 - 3人以上で討議
 - FTA
 - FMEA
- など。

ボーイング787型機の運航再開

2013年4月28日 朝日新聞記事

- 全日空(ANA)は28日、ボーイング787型機の運航再開に向け、国内で初めてとなる試験飛行をおこなった。改修を終えたバッテリーの確認のためで、2時間飛行したところ、問題はなかったという。同乗した伊東信一郎会長は「6月1日から定期便に投入したい」と表明した。
- 1月、バッテリーから発煙した全日空機が緊急着陸した。これが直接のきっかけになって、同型機は世界で運航が止まった。まだ、**原因は特定できていない**。ただ、**米国の当局は、バッテリーは改修されて多層的な安全装置を施されており、大事故は起きないとして、運航再開を許可した**。国土交通省も26日、これを追認した。
- ボーイングはバッテリーの耐熱性を高めて排煙機能付きの容器に収め、もし煙が出ても機内に充満しない改良をしたと説明している。
- 日本航空も6月の再開をめざし、近く試験飛行に入る予定だ。



CAPAの7段階

■ 効果的、完全遵守の是正・予防処置のプログラムは7段階のプロセスに分けられる。

- | | |
|----------------------------------|---------------|
| 1. <u>Identification</u> (問題の識別) | 問題の明確な定義 |
| 2. <u>Evaluation</u> (評価) | 重大性と影響の見積り |
| 3. <u>Investigation</u> (原因調査) | 問題の調査計画の立案 |
| 4. <u>Analysis</u> (分析) | 綿密な評価の実行 |
| 5. <u>Action Plan</u> (行動計画) | 必要なタスクのリストの作成 |
| 6. <u>Implementation</u> (処置の実施) | 行動計画の遂行 |
| 7. <u>Follow Up</u> (フォローアップ) | 効果の検証と評価 |

■ 各ステップは完全に文書化されなければならない！

- 適切な文書化は継続的品質向上計画の重要な履歴データを提供し、またFDAとISOの要求する規制要件を満たさなくてはならない。
- あらゆる製品にとって必須事項である。

CAPAフォーム

識別		
依頼者 [Feedback]	西暦 [2014/5/31]	日付 [2014/5/31]
CAPA要求 サービスマン(後継者) → 故障発生時の対応 故障発生 [2014/5/31]		
顧客名・企業名 [JPM]	発見者 [顧客(Customer)]	発見者 [顧客(Customer)]
情報源 [故障発生]	問題の内容 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。 The x - Y had broken when turned on by the customer.	
検出された事実(登録)		
文章 [文章]	文章種別 [文章]	文章番号又は文章名 [文章]
予期される影響/リスクの対処 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。		
緊急程度		
緊急対応開始日		

評価		
依頼者 [Feedback]	西暦 [2014/5/31]	日付 [2014/5/31]
CAPA要求 サービスマン(後継者) → 故障発生時の対応 故障発生 [2014/5/31]		
顧客名・企業名 [JPM]	発見者 [顧客(Customer)]	発見者 [顧客(Customer)]
情報源 [故障発生]	問題の内容 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。 The x - Y had broken when turned on by the customer.	
検出された事実(登録)		
文章 [文章]	文章種別 [文章]	文章番号又は文章名 [文章]
予期される影響/リスクの対処 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。		
緊急程度		
緊急対応開始日		
CAPA計画の承認 承認者 [承認者]		
承認者 [承認者]	承認者 [承認者]	承認者 [承認者]

調査		
依頼者 [Feedback]	西暦 [2014/5/31]	日付 [2014/5/31]
CAPA要求 サービスマン(後継者) → 故障発生時の対応 故障発生 [2014/5/31]		
顧客名・企業名 [JPM]	発見者 [顧客(Customer)]	発見者 [顧客(Customer)]
情報源 [故障発生]	問題の内容 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。 The x - Y had broken when turned on by the customer.	
検出された事実(登録)		
文章 [文章]	文章種別 [文章]	文章番号又は文章名 [文章]
予期される影響/リスクの対処 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。		
緊急程度		
緊急対応開始日		
原因調査の進捗 原因調査 [原因調査]		
原因調査 [原因調査]	原因調査 [原因調査]	原因調査 [原因調査]
原因調査 調査者 [調査者]		
調査者 [調査者]	調査者 [調査者]	調査者 [調査者]
分析 分析者 [分析者]		
分析者 [分析者]	分析者 [分析者]	分析者 [分析者]
CAPA計画 CAPA計画 [CAPA計画]		
CAPA計画 [CAPA計画]	CAPA計画 [CAPA計画]	CAPA計画 [CAPA計画]
CAPA計画 CAPA計画 [CAPA計画]		
CAPA計画 [CAPA計画]	CAPA計画 [CAPA計画]	CAPA計画 [CAPA計画]

分析		
依頼者 [Feedback]	西暦 [2014/5/31]	日付 [2014/5/31]
CAPA要求 サービスマン(後継者) → 故障発生時の対応 故障発生 [2014/5/31]		
顧客名・企業名 [JPM]	発見者 [顧客(Customer)]	発見者 [顧客(Customer)]
情報源 [故障発生]	問題の内容 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。 The x - Y had broken when turned on by the customer.	
検出された事実(登録)		
文章 [文章]	文章種別 [文章]	文章番号又は文章名 [文章]
予期される影響/リスクの対処 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。 (=不適合報告、苦情報告など)に明示されている場合は、登録記録は必要なし。		
緊急程度		
緊急対応開始日		
原因調査の進捗 原因調査 [原因調査]		
原因調査 [原因調査]	原因調査 [原因調査]	原因調査 [原因調査]
原因調査 調査者 [調査者]		
調査者 [調査者]	調査者 [調査者]	調査者 [調査者]
分析 分析者 [分析者]		
分析者 [分析者]	分析者 [分析者]	分析者 [分析者]
CAPA計画 CAPA計画 [CAPA計画]		
CAPA計画 [CAPA計画]	CAPA計画 [CAPA計画]	CAPA計画 [CAPA計画]
CAPA計画 CAPA計画 [CAPA計画]		
CAPA計画 [CAPA計画]	CAPA計画 [CAPA計画]	CAPA計画 [CAPA計画]

CAPAフォーム

CAPA管理			タイトル		
記事	西暦	日付			
記事者	Takahashi	2014/01/21			
CAPA要求					
デューティ(必須)	※担当者と同じ場合は省略				
担当者					
顧客名(企業名)	客先者識別				
顧客	(顧客(Customer))				
情報源					
内容					
問題の概要 (※不適合報告者、不適合報告者などに明示されている場合は、省略記載は必要なし)					
This is "Problem" when formed by the customer.					
経過された事実(経緯)					
数量	数量単位	数量単位を記入する			
予見される影響/リスクの対価(4倍)	(※不適合報告者、不適合報告者などに明示されている場合は、省略記載は必要なし)				
状況状況					
緊急処置開始日					
原因調査の結果判断					
原因調査					
確認者	日付	承認者	日付		
原因調査					
調査チーム					
調査責任者	所属				
調査担当者	所属				
分析方法					
考え得る原因群およびサポート候補					
調査結果およびデータ					
原因分析					
根本的原因は特定できたか					
根本的原因の特定					
対応資料	完了日				
原因調査結果の承認					
確認者	日付	承認者	日付		

行動計画

CAPA管理			タイトル		
記事	西暦	日付			
記事者	Takahashi	2014/01/21			
CAPA要求					
デューティ(必須)	※担当者と同じ場合は省略				
担当者					
顧客名(企業名)	客先者識別				
顧客	(顧客(Customer))				
情報源					
内容					
問題の概要 (※不適合報告者、不適合報告者などに明示されている場合は、省略記載は必要なし)					
This is "Problem" when formed by the customer.					
経過された事実(経緯)					
数量	数量単位	数量単位を記入する			
予見される影響/リスクの対価(4倍)	(※不適合報告者、不適合報告者などに明示されている場合は、省略記載は必要なし)				
状況状況					
緊急処置開始日					
原因調査の結果判断					
原因調査					
確認者	日付	承認者	日付		
原因調査					
調査チーム					
調査責任者	所属				
調査担当者	所属				
分析方法					
考え得る原因群およびサポート候補					
調査結果およびデータ					
原因分析					
根本的原因は特定できたか					
根本的原因の特定					
対応資料	完了日				
原因調査結果の承認					
確認者	日付	承認者	日付		

行動実施

CAPA管理			タイトル		
記事	西暦	日付			
記事者	Takahashi	2014/01/21			
CAPA要求					
デューティ(必須)	※担当者と同じ場合は省略				
担当者					
顧客名(企業名)	客先者識別				
顧客	(顧客(Customer))				
情報源					
内容					
問題の概要 (※不適合報告者、不適合報告者などに明示されている場合は、省略記載は必要なし)					
This is "Problem" when formed by the customer.					
経過された事実(経緯)					
数量	数量単位	数量単位を記入する			
予見される影響/リスクの対価(4倍)	(※不適合報告者、不適合報告者などに明示されている場合は、省略記載は必要なし)				
状況状況					
緊急処置開始日					
原因調査の結果判断					
原因調査					
確認者	日付	承認者	日付		
原因調査					
調査チーム					
調査責任者	所属				
調査担当者	所属				
分析方法					
考え得る原因群およびサポート候補					
調査結果およびデータ					
原因分析					
根本的原因は特定できたか					
根本的原因の特定					
対応資料	完了日				
原因調査結果の承認					
確認者	日付	承認者	日付		

フォローアップ

Table of contents

1. FDA査察とイベント管理
2. 管理された状態とは
3. 品質システムにおける改善
4. CAPA
5. 変更管理
6. 逸脱管理
7. 品質情報および品質不良等の処理
8. データインテグリティ



ICH Q10 変更マネジメントシステム

3.2.3 変更マネジメントシステム

イノベーション、継続的改善、製造プロセスの稼働性能および製品品質のモニタリングのアウトプットおよびCAPAは変更を推進する。

これらの変更を適切に評価し、承認し、および実施するために、企業は実効的な変更マネジメントシステムを有さなければならない。

一般的に、**最初の薬事申請以前**と、薬事申請への変更が各極の要件下で求められることがある**薬事申請後**とでは、変更マネジメントプロセスの正式さに相違がある。

変更マネジメントシステムは、**継続的改善**が適時、有効に行われることを確実にする。

それは、変更により意図しない結果にならないことを高度に保証しなければならない。

ICH Q10 変更マネジメントシステム

変更マネジメントシステムは、継続的改善が適時、有効に行われることを確実にする。それは、変更により意図しない結果にならないことを高度に保証しなければならない。変更マネジメントシステムは、必要に応じライフサイクルの各段階について以下のことを含まなければならない：

リスクベースド
アプローチ

(a) **品質リスクマネジメント**が提案された変更を評価するために利用されなければならない。

評価の労力および正式さのレベルは**リスクのレベルと相応**しなければならない；

(b) 提案された変更は、確立されている場合はデザインスペース並びに／または最新の製品および製造工程の理解を含め、承認事項との関連において評価されなければならない。薬事申請への変更が各極の要件下で求められているかを決定するための評価を行わなければならない。

ICH Q8で記述されているように、デザインスペース内での作業は（薬事申請内容の観点からは）変更とはみなされない。しかしながら、**医薬品品質システムの見地からは、すべての変更は企業の変更マネジメントシステムにより評価されなければならない；**

ICH Q10 変更マネジメントシステム

- (c) 提案された変更は、変更が技術的に正当化されることを保証するために、関連する分野(例: 医薬品開発、製造、品質、薬事および医事)から、適切な専門技術および知識で貢献する専門家チームにより評価されなければならない。
提案された変更に対する予測的評価基準が定められなければならない;
- (d) 変更が実施された後に、変更目的が達成されたことおよび製品品質へ悪影響のないことを確認するため、変更の評価が実施されなければならない。

第14条 変更の管理

第14条 変更の管理

製造業者等は、原料、資材若しくは製品の規格または製造手順等について変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該変更による製品品質および承認事項への影響を評価すること。
- 二 前号の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合またはそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者および法第19条の2第1項の承認を受けた者に対して連絡し、確認を受けること。
- 三 前2号の評価および確認の結果に基づき、当該変更を行うことについて品質保証に係る業務を担当する組織の承認を受けること。

(略)

第14条 変更の管理



- 製造業者は製販と連携し、製造所の手順等と製造販売承認事項の間に相違が生じないように管理。
- 承認書の記載事項に関わると思われる変更は事前に製販業者に連絡することが明記され、その方法や連絡する者、責任者まで決めておくことが求められる。
- “品質保証に係る業務を担う組織(QA)”が変更管理業務を管理する。

第14条 変更の管理

2 前項の変更を行った製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 二 製品品質への影響を再確認し、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価を行うこと。
- 二 製品品質または承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合には、当該製品に係る製造販売業者および法第19条の2第1項の承認を受けた者に対して連絡すること。
- 三 前2号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

- 
- 変更後に行う、製品品質への影響評価および変更の目的が達成されたことの確認のための評価を追加。
(ICHQ10ガイドラインの変更マネジメントに相当)

第14条 変更の管理

- 四 前号の承認を受けて変更を行うに際して、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置をとること。
- 五 前各号の業務の実施状況を、品質保証に係る業務を担当する組織および製造管理者に対して文書により報告すること。
- 六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

変更管理のフロー

(改正省令：一般的な変更管理フロー例) 赤字：追加事項

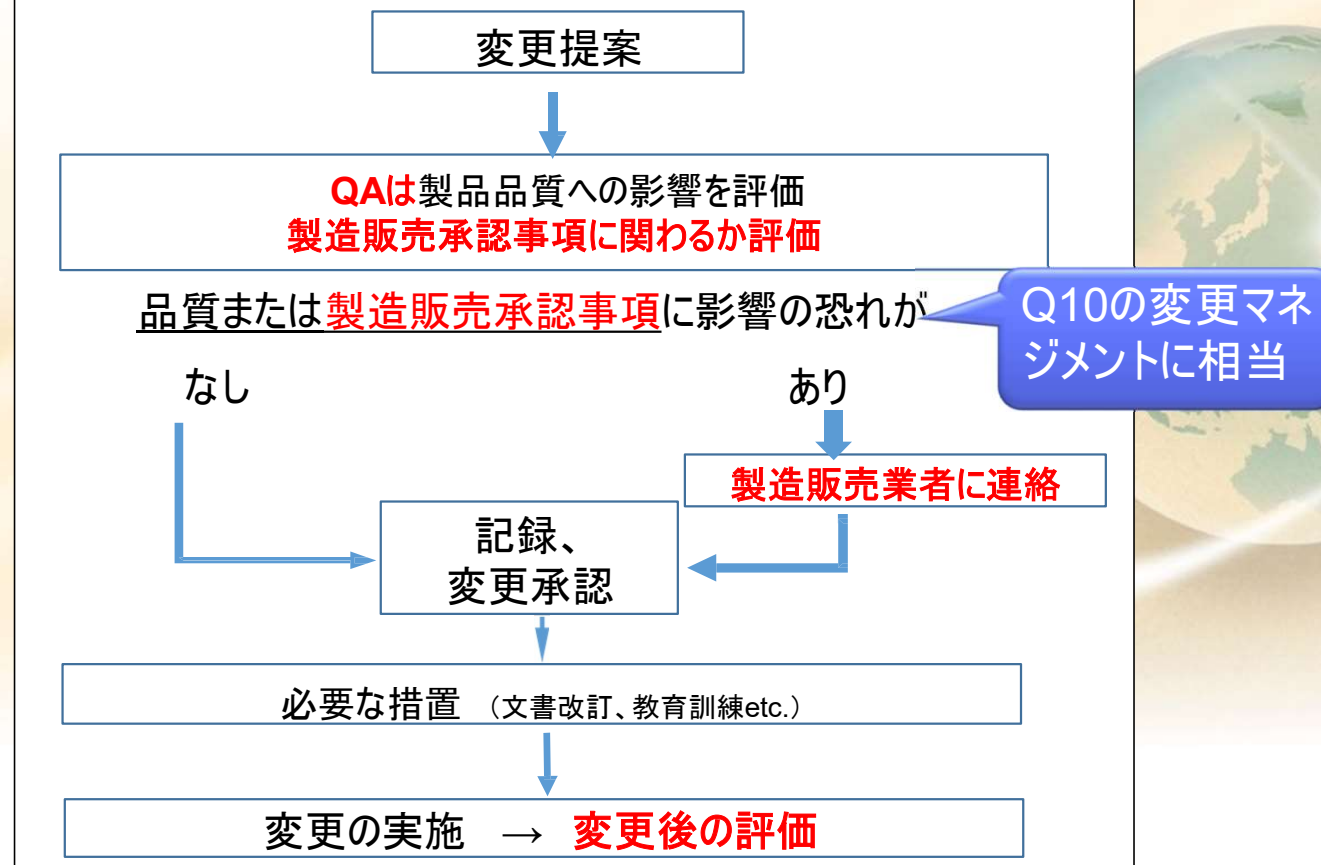


Table of contents

1. FDA査察とイベント管理
2. 管理された状態とは
3. 品質システムにおける改善
4. CAPA
5. 変更管理
6. 逸脱管理
7. 品質情報および品質不良等の処理
8. データインテグリティ



第15条 逸脱の管理

第15条 逸脱の管理

製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。

はじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行うことではない。

・逸脱の影響の範囲・程度を評価
・その結果に基づき逸脱の重大性を決定

一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

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

イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対してすみやかに連絡すること。

ロ 当該逸脱の原因を究明すること。

ハ 所要の是正措置および予防措置をとること。

旧GMP省令に記載なし

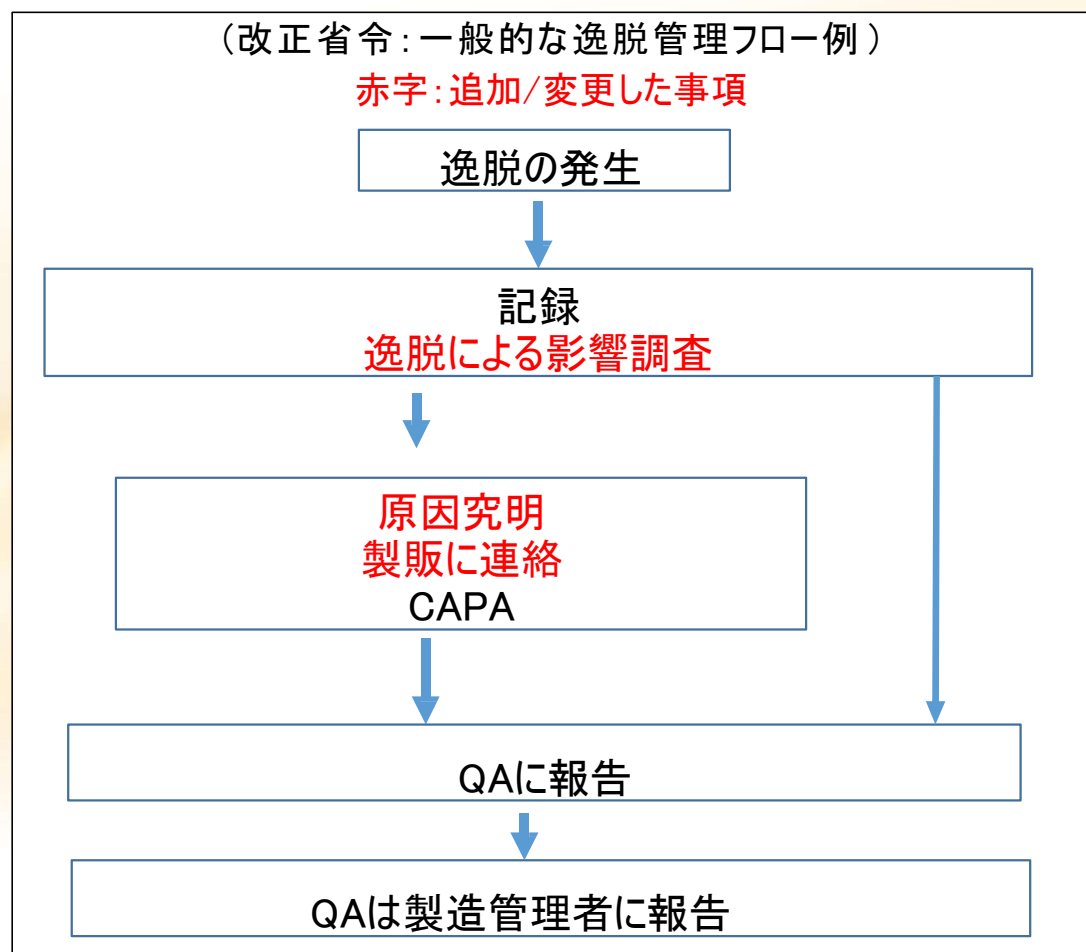
三 前2号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

第15条 逸脱の管理

2 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、前項第1号および第2号により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。



逸脱のフロー



変更管理、逸脱管理と教育訓練について

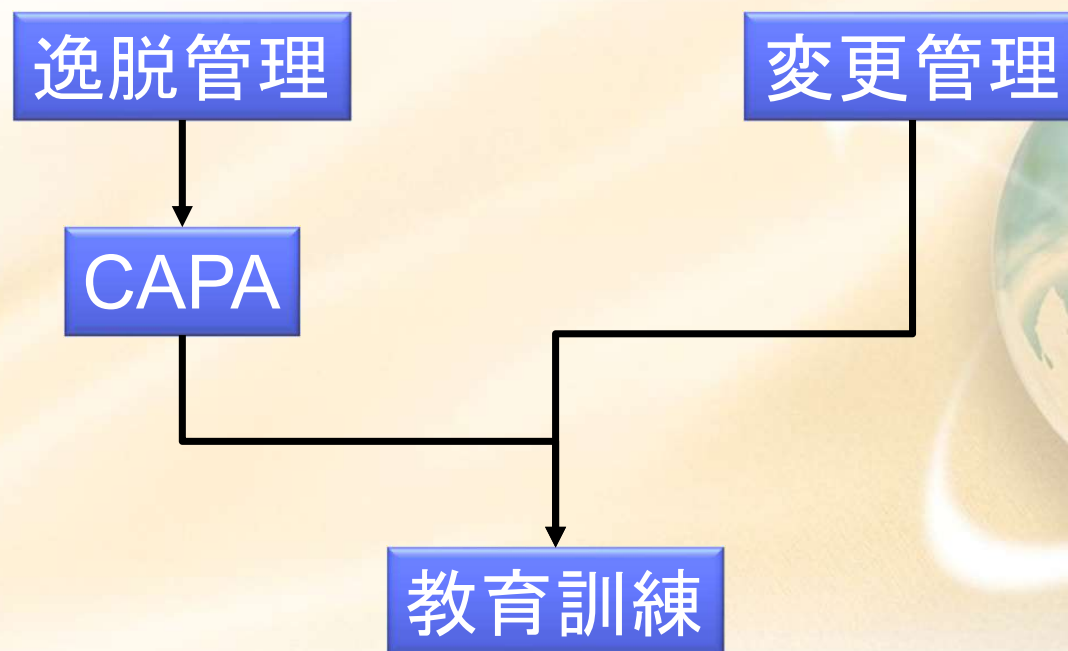


Table of contents

1. FDA査察とイベント管理
2. 管理された状態とは
3. 品質システムにおける改善
4. CAPA
5. 変更管理
6. 逸脱管理
7. 品質情報および品質不良等の処理
8. データインテグリティ



第16条 品質情報および品質不良等の処理

第16条 品質情報および品質不良等の処理

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

- 一 当該品質情報の内容を記載した記録を作成し、これを保管すること。
- 二 当該品質情報に係る事項がその製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の是正措置および予防措置をとること。
- 三 前号の原因究明の結果並びに是正措置および予防措置の記録を作成し、これを保管するとともに、品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書によりすみやかに報告し、確認を受けること。
- 四 前号の報告および確認の記録を作成し、これを保管すること。



■ 入手した全ての品質情報の記録を作成することが明示された。

第16条 品質情報および品質不良等の処理

- 2 製造業者等は、前項第3号の確認により品質不良またはそのおそれが判明した場合には、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。
- また、当該品質情報に関連する製品に係る製造販売業者に対するすみやかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。



■ 製造販売業者への報告が明示された。

第16条 品質情報および品質不良等の処理

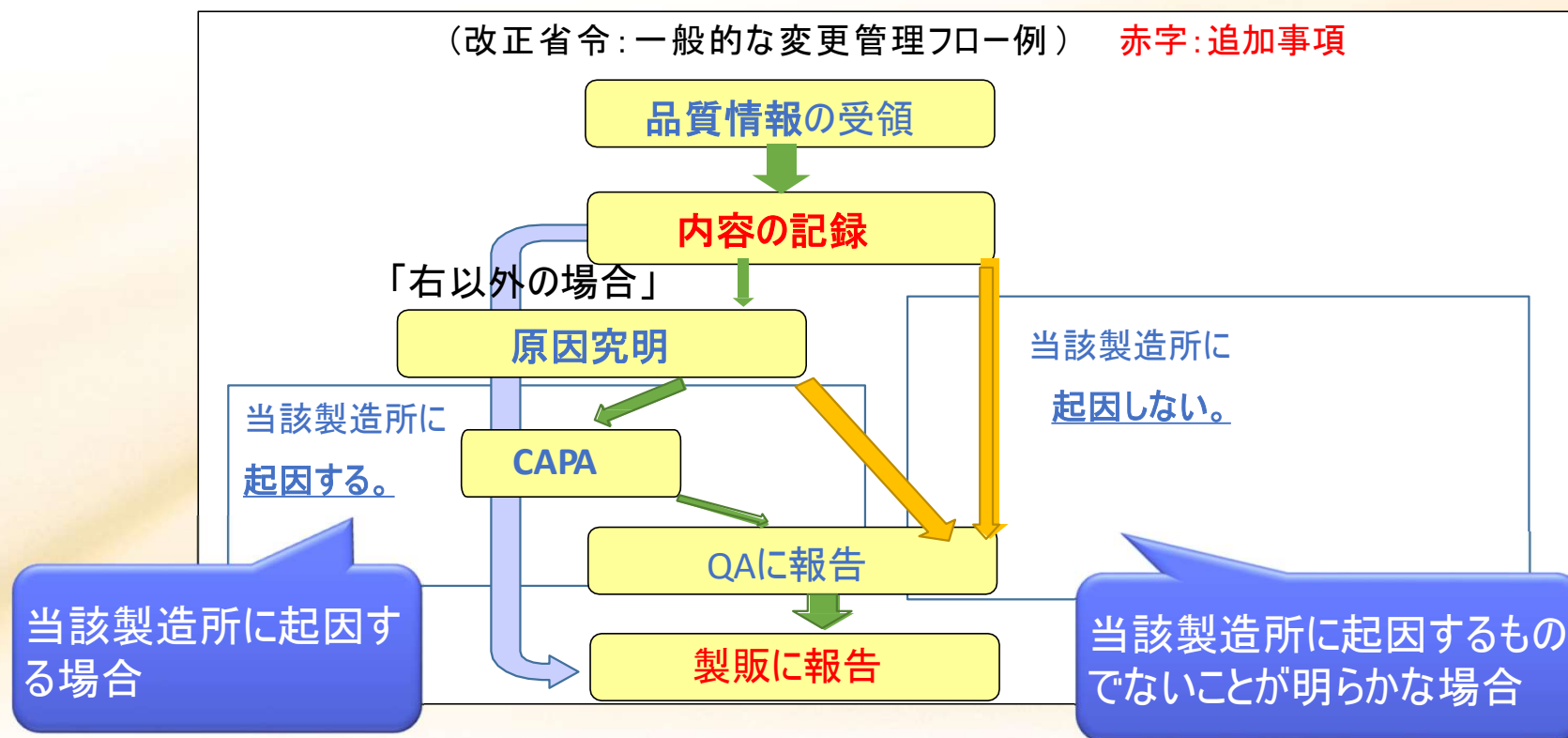


Table of contents

1. FDA査察とイベント管理
2. 管理された状態とは
3. 品質システムにおける改善
4. CAPA
5. 変更管理
6. 逸脱管理
7. 品質情報および品質不良等の処理
8. データインテグリティ



なぜデータインテグリティが重要か？

- 患者の安全性を確保するため。
- 製品品質を保証するため。



安全性および有効性に関するデータ

患者

データが信用できない場合、
規制当局は製品の出荷を
許可できない。
患者への安定供給を欠くこ
とになる。



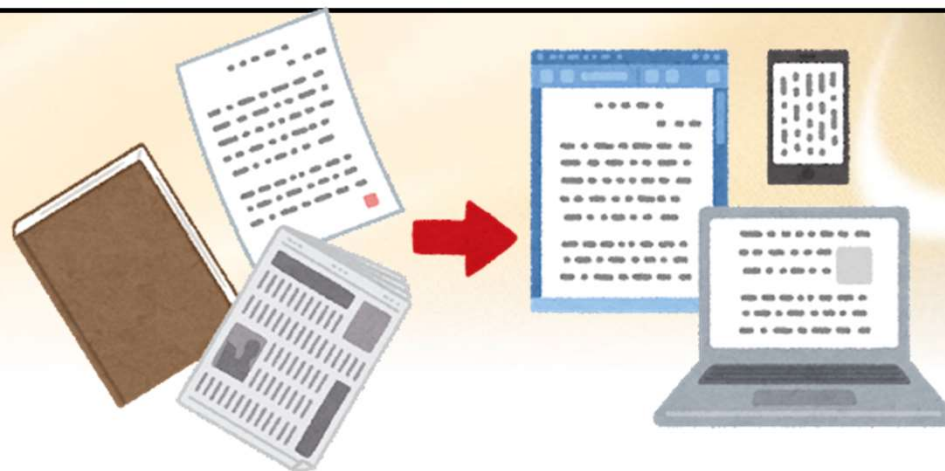
製品品質を保証するデータ

製品

データインテグリティの誤解

■ 電子記録

- 紙の記録の改ざんと電子の記録の改ざんは、どちらも患者の安全性にとって重大である。
- データインテグリティの原則は紙の記録および電子の記録の両者に等しく適用される。
- 例えば、電子データの改ざんと、紙記録のデータの改ざんでは、どちらも患者の安全性にとって重大である。



データインテグリティの誤解

■ 意図した変更

- 意図した変更は、悪意（不正）があるとは限らない。
- 例えば、SOPを誤解してデータを作成したり、変更する行為も意図した変更である。
- つまり日常的な間違っただけの行為である。作業者は正しいと思って作業しているのではあるが、教育が不十分であったり、長年同じ作業を実施する中で、思い込み、思い入れ、勘違いが生じるのである。
- そのため、ダブルチェックや再教育が重要となる。

西区 徳川
大阪市北区本町

はたしてセキュリティや監査証跡機能を付ければ電子記録は信頼できるのか？

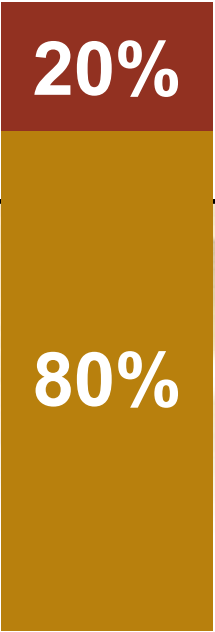
■ データインテグリティを脅かす事象の80%までがヒューマンエラー

- 転記ミス、入力ミス
- うっかりミス、ぽっかりミス、思い込み、勘違い

■ 残り20%は悪意はないが故意による変更

- 思い込み、勘違いによる変更

■ ごくわずかに不正がある(かも知れない...)



20%

故意による変更

80%

うっかりミス

21 CFR Part 11はもう古い

- セキュリティや監査証跡だけではデータインテグリティ保証には不十分である。
- データインテグリティを脅かす事象の80%は、ヒューマンエラー（転記ミス、計算ミス、操作ミス、入力ミス等）である。
- コンピュータシステムのセキュリティや監査証跡機能を付けても、ヒューマンエラーは防げない。
- 21 CFR Part 11はもう古い。
 - 電子記録にのみフォーカスしている。
 - ヒューマンエラーを対象にしていない。
 - セキュリティと監査証跡のみを要求している。

データインテグリティを脅かすリスクの例

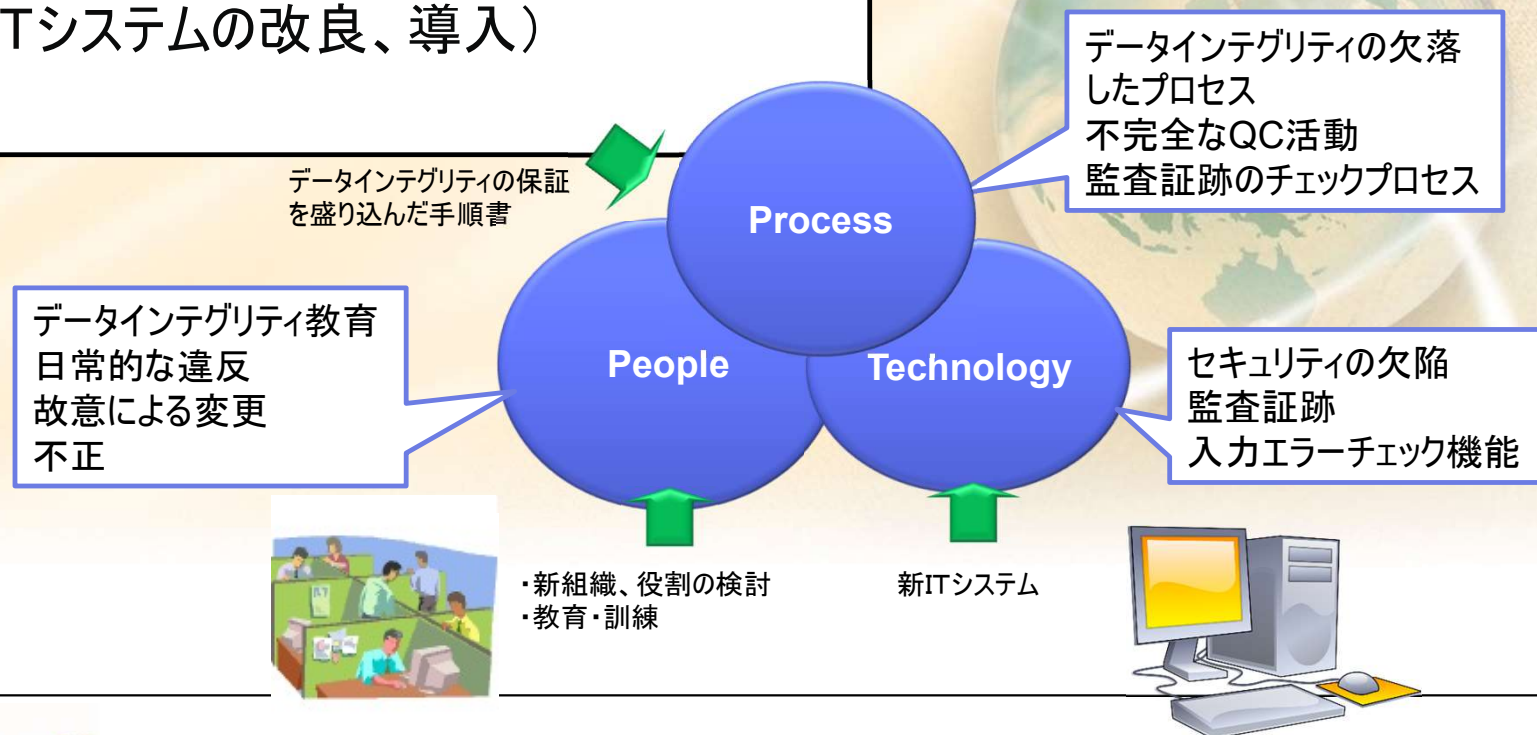
データインテグリティを脅かすリスクには以下のものなどがある。

- MS-Excelを使用したプロセス(セキュリティリスク・監査証跡リスクなど)
- データ入力(入力ミスなど)
- 転記(転記ミスなど)
- 計算(計算ミス、プログラムの不具合など)
- 分析(分析プログラムの不具合など)
- 保管(上書き・削除など)
- 教育(思い込み、勘違い、日常的な違反など)
- コンピュータシステムの時計の異常(正確なタイムスタンプ・監査証跡の欠如)

データインテグリティの保証

データインテグリティを保証するためには

- ① **Process** (SOPの構築)
 - ② **People** (要員の教育訓練)
 - ③ **Technology** (ITシステムの改良、導入)
- が必要。





20th Anniversary Established 2004 
We continue offering best-quality.