

続 事例に学ぶ

# CAPAと その実践

#483 から Warning Letter 発出までの  
経過を読み解く

著 古澤久仁彦

じほう



# 目 次

<b>第1章 CAPA実践に関する基礎知識</b> .....	1
<b>1 CAPA, #483, Warning Letterとは</b> .....	2
1.1 CAPAとは .....	2
1.2 #483とは .....	2
1.3 Warning Letterとは .....	7
<b>第2章 FDAが求める適切なCAPAの考察</b> <b>～#483からWarning Letter発出までの経過を読み解く</b> ..	11
<b>1 データインテグリティ関連の不備</b> .....	12
1.1 データインテグリティの基本 .....	12
1.2 ドイツの製薬企業のCMO部門へのWarning Letter .....	14
1.3 日本の医薬品製造受託企業に対する品質試験室でのWarning Letter① .....	20
1.4 日本の医薬品製造受託企業に対する品質試験室でのWarning Letter② .....	24
1.5 査察事例から読み取れること .....	32
1.6 FDAが求めるデータインテグリティとセキュリティとは (EMAもほぼ同様) .....	32
1.7 データインテグリティ確保のために準備する項目 .....	34
1.8 根本原因の調査とFDAが求める (期待する) CAPA .....	39
<b>2 品質部門の責務, 役割</b> .....	40
2.1 品質システムの確立 .....	40
2.2 ドイツの製薬企業のCMO部門へのWarning Letter .....	40
2.3 メキシコの製薬企業へのWarning Letter .....	45
2.4 GMPの理解度が不足していることによるWarning Letter .....	46
2.5 台湾のバイオ医薬品企業へのWarning Letter .....	47
<b>3 受託製造業者としての責任</b> .....	51
3.1 委受託関係の認識 .....	51
3.2 米国の医薬品製造受託企業へのWarning Letter .....	51
3.3 アイルランドのOTC医薬品製造受託企業へのWarning Letter .....	61

<b>4 繰り返される観察事項・警告書の発出</b> .....	63
4.1 繰り返される違反への指摘 .....	63
4.2 グローバルに製造所を保有する製薬企業へのWarning Letter .....	65
4.3 製造所買収後の統一QMS不備に対するWarning Letter .....	68
4.4 ジェネリック医薬品メーカーにおける無菌医薬品製造でのWarning Letter .....	69
4.5 タイ・中国の製造所で連続して同様の違反を指摘したWarning Letter .....	70
4.6 日本のバイオ原薬企業へのWarning Letter .....	72
4.7 中国の原薬製造所へのWarning Letter .....	76
4.8 グローバル品質マネジメントポリシー制定の例 .....	77
<b>5 品質システム／ガイダンス内容の把握が不十分</b> .....	79
5.1 インドのジェネリック医薬品メーカーへのWarning Letter .....	79
<b>6 CGMPコンサルタント起用の推奨</b> .....	81
6.1 製造所の人的能力とCAPA .....	81
6.2 日本の原薬製造所へのWarning Letter .....	82
<b>7 ラベル不備に関する事項</b> .....	98
7.1 スペインのOTC医薬品メーカーへのWarning Letter .....	98
<b>8 収去したサンプル分析結果の不備</b> .....	103
8.1 収去されたサンプルの分析結果を踏まえたWarning Letter .....	103
<b>9 品質契約に関する不備</b> .....	105
9.1 品質契約書の理解度、重要性の認識が低いと判断されたWarning Letter .....	105
<b>10 洗浄バリデーションに関する不備</b> .....	106
10.1 洗浄バリデーションに関する査察の着眼点 .....	106
10.2 米国のジェネリック医薬品メーカー製剤工場へのWarning Letter .....	106
<b>11 無菌性保証の不備</b> .....	118
11.1 無菌性保証不備による韓国の製薬企業へのWarning Letter .....	118
<b>12 逸脱、苦情処理</b> .....	123
12.1 苦情調査を怠り回収に追い込まれた事例 .....	123

<b>13 工程管理の不備</b> .....	129
13.1 工程全体にかかわる事項 .....	129
13.2 インドの医薬品製造所へのWarning Letter .....	129
13.3 精製水管理に欠陥があるとされた米国の液剤製造所へのWarning Letter .....	136
<b>14 バリデーション関連の不備</b> .....	140
14.1 日本の製造所における分析法バリデーション不備によるWarning Letter .....	140
14.2 米国製薬企業におけるプロセスバリデーション不備によるWarning Letter .....	143

### 第3章 GDPに関連するWarning Letterの例 ～ Drug Supply Chain Security Act (DSCSA) .....

<b>1 米国のヘルスケア企業へのWarning Letter</b> .....	148
1.1 Warning Letterが発出された背景 .....	148
1.2 #483～Warning Letter発出までの経過 .....	148

### 第4章 品質リスクマネジメントプロセスからCAPAへの展開 .....

<b>1 ICH QトリオとCAPA</b> .....	170
1.1 ICH Q9, Q10とCAPAの位置づけ .....	170
1.2 リスクマネジメントとCAPAの相互関係 .....	171
<b>2 リスク分析に基づくCAPAの実施</b> .....	174
2.1 根本原因調査の重要性とCAPAのフロー .....	174
2.2 CAPA計画時のリスクマネジメント .....	177
2.3 CAPAの計画とリスク分析によくある課題 .....	178
2.4 根本原因調査とリスクマネジメント .....	178
2.5 FDAの狙い .....	179

<b>索引</b> .....	180
-----------------	-----

# 1 データインテグリティ関連の不備

## 1.1 データインテグリティの基本

“データインテグリティ”のシステム欠陥は、電子データのみならず紙のデータを含めた包括的なデータの見直しが要求されることになるが、“コンピュータの不正アクセスを防ぐ手段が講じられていない”との#483では、査察時の観察事項の細目の記述がなされることが多い。また、#483を受け取った製造所は、コンピュータの不正アクセスに対してのみ集中してCAPAを立案して報告することが非常に多いとFDAは言及している。

FDAは、査察時に品質試験室のコンピュータ管理を実際に観察して、共通のパスワードを使用している操作を見て、#483を発出している。コンピュータ管理に関連して、データの管理にも問題があるのではないかと懸念を示しているのが背景にある。

製造所が提出するCAPAについて、FDAは表面的な改善を期待しているのではなく、データインテグリティを保証できるようにCAPAを行うことを期待している。査察された製造所が、#483のCAPAとして指摘された細目にもみ注力して回答しても、予測可能・潜在的リスクが残る場合、FDAはWarning Letterを発出することになる。この場合のWarning Letterでは、細目の違反事項に加え、FDAは非常に親切な対応を行うことが多い。データインテグリティに関する警告では、短い文章で述べるのではなく、詳細にわたり行うべきことを指示することがある。この中には、従業員への聞き取り、過去の試験室記録の見直し等具体的な作業も含まれ、非常に実利的でデータインテグリティを満たすための指針ともとれる。

データインテグリティに関してWarning Letterに表される条項は、基本的に下記のような文章が記載されている。

原文	意訳
<p>Data Integrity Remediation</p> <p>Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of the drugs you manufacture. We acknowledge that you are using a consultant to audit your operation and assist you in meeting FDA requirements. In response to</p>	<p>データインテグリティの改善</p> <p>貴社の品質システムは貴社が製造する医薬品の安全性、有効性、そして品質を支持するデータの正確さと完全性を十分に保証していない。FDAは貴社の業務を査察して、貴社がFDAの要求を満たすのを助けるためにコンサルタントを使っていることを認めた。このWarning Letter</p>

原文	意訳
<p>this letter, provide the following.</p> <p>A. A comprehensive investigation into the extent of the inaccuracies in data records and reporting. Your investigation should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A detailed investigation protocol and methodology that ensures all laboratory equipment and systems are covered by the assessment. Also describe all other parts of your manufacturing operation that will be assessed for data integrity and documentation practices and justify any exclusion.</li> <li>• An assessment of the extent of data integrity deficiencies at your facility. Identify omissions, alterations, deletions, record destruction, non-contemporaneous record completion, and other deficiencies. Interview employees to identify the nature, scope, and root cause of data inaccuracies.</li> </ul> <p>B. A current risk assessment of the potential effects of the observed failures on the quality of your drugs. Your assessment should include analyses of the risks to patients caused by the release of drugs affected by a lapse of data integrity, and risks posed by ongoing operations.</p> <p>C. A management strategy for your firm that includes the details of your global CAPA plan. Your strategy should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A comprehensive description of the root</li> </ul>	<p>に応じて、以下を提供すること。</p> <p>A. データ記録と報告の不正確さの程度に関する包括的な調査。次のことが含まれること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• すべての実験装置およびシステムが評価の対象となることを保証する詳細な調査計画とその方法。また、データインテグリティと文書化の手順について評価される製造業務の他のすべての部分についても説明すること。いかなる除外も正当であることを説明すること。</li> <li>• 貴社の施設におけるデータインテグリティ不備の程度を評価すること。欠落（漏れ）、変更、削除、記録の破壊、記録の同時性がなく作成されたこと、その他の欠陥を特定すること。従業員にインタビューして、データの不正確さの性質、範囲、および根本的な原因を特定すること。</li> </ul> <p>B. 査察で観察された事項が、医薬品の品質に及ぼす潜在的な影響の現在のリスク評価。評価には、データインテグリティ欠如の影響を受けた医薬品を出荷することにより引き起こされた患者へのリスク、および進行中の作業によってもたらされたリスクの分析を含めること。</p> <p>C. グローバルCAPA計画の詳細を含む貴社の管理戦略。戦略には次の事項を含むこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• データインテグリティが失われる根</li> </ul>

# 11 無菌性保証の不備

## 11.1 無菌性保証不備による韓国の製薬企業へのWarning Letter

FDAが韓国の製薬企業を査察した際、無菌医薬品の製造工程（バイアル充填工程等）で、無菌性の保証不備が疑われる違反が観察された例を紹介する。

Warning Letter 320-18-28 January 26, 2018

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm594395.htm>

### 【Warning Letterでの指摘事項】

原文	意訳
<p>1. Your firm failed to establish and follow appropriate written procedures that are designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, and that include validation of all aseptic and sterilization processes (21 CFR 211.113 (b)).</p> <p>Poor Aseptic Behavior</p> <p>On May 23, 2017, our investigator observed multiple poor aseptic practices during the set-up and filling of (b) (4) batch (b) (4).</p> <p>For example, during the aseptic filling of vials, an operator used restricted access barrier system (RABS) (b) (4) to remove a jammed stopper by reaching over exposed sterile stoppers in the stopper bowl. The RABS (b) (4) disrupted the unidirectional airflow over the stopper bowl, creating a risk for</p>	<p>1. 貴社は、無菌医薬品の微生物汚染を防ぐために設計・制定された適切な文書化された手順を確立し、それに従うことを怠った。それには、無菌および滅菌プロセスのバリデーションを含む（(21 CFR 211.113 (b))）。</p> <p>未熟な無菌化操作</p> <p>2017年5月23日、われわれの査察官は、(b) (4) バッチ (b) (4) の設定および充填中に、複数の不適切な無菌操作を観察した。例えば、バイアルの無菌充填中に操作者は、制限アクセスバリアシステム (RABS) (b) (4) を通過して、ストッパーが入ったボウル内の露出した滅菌ストッパーを乗り越えて詰まったストッパーを除去した。RABS (b) (4) を通してのストッパーボウル上のラミネアフローを妨げ、微生物汚染のリスクを生じた。オペレータが詰まったストッパーを取り除いた</p>

原文	意訳
<p>microbial contamination. After the operator removed the jammed stopper, the filling line was restarted, but the affected stoppers were not cleared.</p>	<p>後、充填ラインは再開されたが、影響を受けたストッパーは取り除かれなかった。</p>

バイアルの無菌充填中に作業者が、ISO 5区域に介入して作業したが、作業の影響調査も行われなかった。それ以上に、このような無菌操作で避けるべき作業が行われている状況に、FDAは懸念を示した。

### 【製造所へ手交された#483】

原文	意訳
<p>Observation #2 Procedures designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile are not established and followed. During set-up and filling batch 17B4C11 of CTP-13 on May 2017.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. An operator was observed to perform an intervention during filling to remove a jammed stopper by reaching over the exposed stoppers in the stopper (B) (4) with the Restrictive Access Barrier system (RABS) (b) (4)</li> <li>2. During set-up, the operators were observed to reach over exposed sterile surface including the stopper (B) (4) and the chutes of the stopper (B) (4) with their hands and arms.</li> <li>3. The (B) (4) to the RABS was left open unnecessarily while operators obtained new wipes for sanitization at the (B) (4) of</li> </ol>	<p>観察事項2 無菌医薬品に対して微生物汚染を防ぐように設計された手順は確立されておらず、また従っていない。 2017年5月のCTP-13のセットアップおよび充填バッチ17B4C11について。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. あるオペレータが、無菌環境保全のためシステム (RABS) (b) (4) 内で、蓋 (封印) ストッパー (B) (4) 工程で、システム内に手を伸ばして詰まったストッパーを取り除くことが観察された。</li> <li>2. セットアップ中に、オペレータはストッパー (B) (4) とストッパー (B) (4) の供給シュートを含む滅菌済みのストッパーの上に手、腕を伸ばしているのが観察された。</li> <li>3. オペレータが機器セットアップの (B) (4) で消毒のために新しい拭き取り治具を取りに行く間、RABS (B) (4) は不必要に開いたままにされた。</li> </ol>



## 2 リスク分析に基づくCAPAの実施

### 2.1 根本原因調査の重要性とCAPAのフロー

FDAは従来の“発生した逸脱・事故を適切に処理するGMP”から、“リスクベースの手法で、逸脱・事故の発生を未然に防ぎ、予防もしくはその影響を最小限にするGMP”へとコンセプトを変更している。このことで、前述の逸脱後のCAPA実施よりも、リスク分析に基づくCAPAの実施が求められている。

ここで、CAPAの計画時、留意・注意が必要なことは、FDAは逸脱が発生した場合、根本原因を究明、影響（リスク）評価して、その根本原因を排除して、再発が防止できることをCAPAとしている。しかしながら、現実的には、逸脱・事故の発生の対応としてのCAPAに終始していることが多い。本書の第2章および第3章で複数紹介してきたように、FDAの発出した#483, Warning Letterでは、CAPAの対応が不十分であるとの記述が多くみられる。その重要性を示すため、再度以下に事例を紹介する。

Warning Letter: 320-15-06 January 30, 2015

<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/apotex-research-private-limited-437669-01302015>

#### 【Warning Letterでの指摘事項】

原文	意訳
<p>4. Your firm failed to follow written procedures applicable to the quality control unit (21 CER 211.22 (d)) and your quality control unit failed to review and approve all drug product production and control records to determine compliance with all established, approved written procedures before a batch is released or distributed (21 CER 211.192) .</p> <p>For example:</p> <p>a. Your procedure titled “Quality Unit</p>	<p>4. 貴社は、品質管理部門に適用される文書化された手順 (21 CER 211.22 (d)) に従わず、バッチがリリースまたは配布される前に、確立され承認されたすべての手順書の遵守を決定するためにすべての医薬品製造および管理記録を見直し承認していなかった (21 CER 211.192)。</p> <p>例えば:</p> <p>a. 「品質部門の責任」というタイトル (#GPOL-004, 2013年7月9日付) の</p>

原文	意訳
<p>Responsibility” (#GPOL-004 dated 07/09/2013) states that “any deviation shall be investigated to discover possible causes and prevent possible reoccurrence.” Although your written procedure clearly describes the protocols for handling deviations, your quality unit management indicated to our investigator that there were no deviation reports, no OOS investigations, nor any evaluations to address the possible root cause (s) of the deviations/OOSs. Among other failures, your quality unit did not follow your procedures for conducting investigations into the examples listed in citation #1 of this letter.</p>	<p>手順書には、「すべての逸脱は、可能性のある原因を究明して、再発を防止するために調査しなければならない」と記載されている。手順には明確に逸脱を処理するためのプロトコルについて記述があるにもかかわらず、貴社の品質管理部門は、逸脱/OOSの根本原因の評価、逸脱報告、OOS調査報告はないと査察官に表明した。貴社の品質部門は、このWarning Letterの#1に記載されている逸脱の例示の調査を手順どおりに行っていないかった。</p>
<p>Conclusion</p> <p>The foregoing examples are of serious CGMP violations demonstrating that your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of the data generated at your facility to ensure the safety, effectiveness, and quality of the drug products you manufacture. We found that your quality system failed to ensure the adequate investigation and resolution of quality failures, you failed to investigate OOS results, failed to contemporaneously document</p> <p>The violations cited in this letter are not intended to be an all-inclusive list of violations that exist at your facility. You are responsible for investigating and determining</p>	<p>結論</p> <p>上記の例は重大なCGMP違反であり、貴社の品質システムが貴社の施設で生成されたデータの正確性と完全性を適切に保証して製造した医薬品の安全性、有効性、品質を保証していないことを示している。貴社の品質システムでは、品質障害の適切な調査と解決を確実にすることができない。貴社はOOS結果を調査することに失敗したと同時に、文書化することに失敗した。</p> <p>このWarning Letterで指摘されている違反は、貴社の施設に存在するすべての違反を網羅したリストではない。貴社は、上記で特定された違反の原因を調査して特定し、それらの再発およびその他の</p>