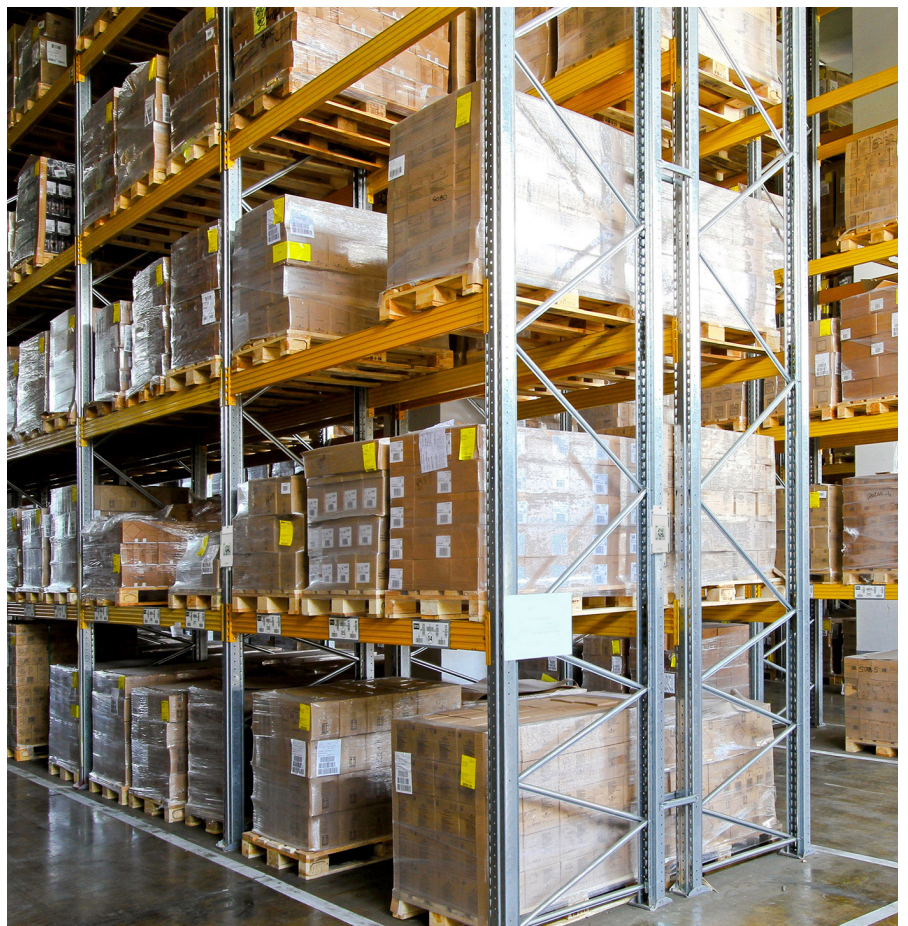


GMP保管倉庫マッピング - ライフサイエンス保管施設における バリデーションの手順付きガイドライン

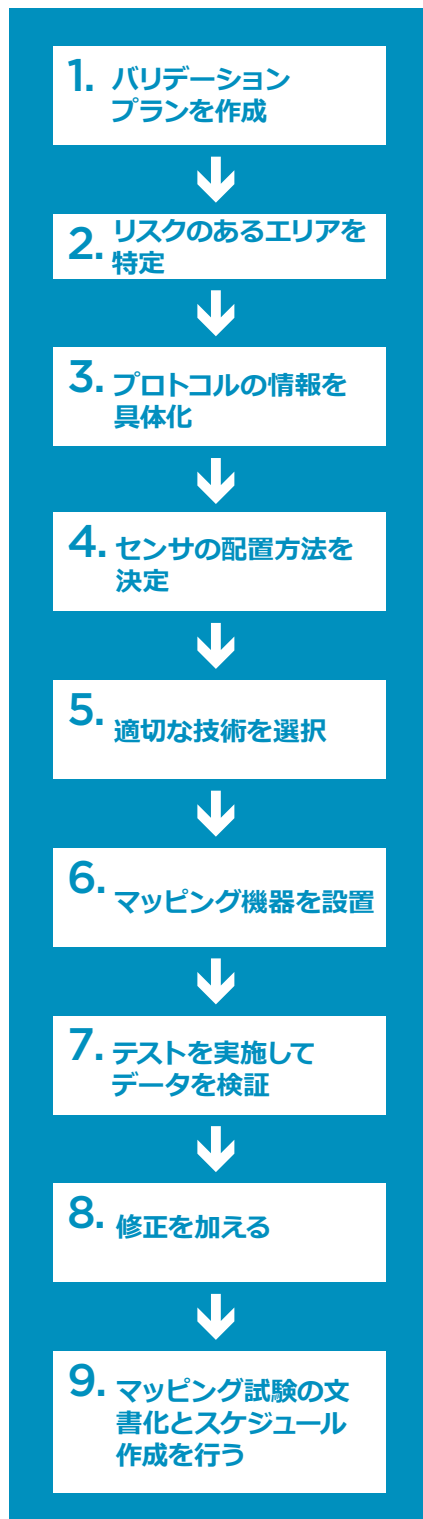
米国、カナダ、EU、日本、オーストラリアおよび中国の適正製造基準（GMP）の規制当局は、倉庫保管と流通の慣行をより重視するようになってきています。この傾向が加速している理由は、規制当局の考え方が「試験による品質保証」から「設計による品質保証」へと変化し、製品の品質と患者の安全に対するリスクに重点が置かれるようになったためです。その他の要因としては、製造のグローバル化による保管施設の需要の増大、温度の影響を受けやすいバイオ医薬品の増加、技術の変化などが挙げられます。

これらの国の規制当局は、環境の影響を受けやすいライフサイエンス製品を保管する倉庫において、温度と相対湿度のプロファイルを「マッピング」することを求めています。本手順付きガイドでは、国際的に認められているGMP（最近公開または改訂された多数のGMPを含む）に準拠するように倉庫をマッピングする方法を説明します（関連する規制およびガイダンス文書へのリンクについては、本書の末尾を参照してください）。このガイドは、GMPに準拠した環境で、温度と湿度の影響を受けやすい製品の保管と流通に携わる組織が使用することを目的としており、北米と欧州におけるヴァイサラの豊富な導入実績が活かされています。ヴァイサラのソリューションは、世界の150を超える国々で使用されています。



手順付きガイドライン - 倉庫マッピング試験の適正基準

ヴァイサラは、倉庫またはその他の規制対象の保管スペースのマッピングを適切に行うために、以下の9つのプロセスを推奨しています。



これらの9つのステップは、適切なマッピングプランの設計および実行に役立ちます。このステップに沿うことで、バリデーションの最も重要な要素を網羅することができます。特に、温度と湿度が製品の品質にリスクをもたらす場所を把握できます。また、規制査察官に対してGMPに準拠していることを示す際にも大きな役割を果たします。

ステップ 1: バリデーションプランを作成

バリデーションプラン、またはバリデーションマスタープランは、企業が施設、機器、プロセスのあらゆる側面の要件を満たしてGMPに準拠した環境を維持する上で、企業の決定事項を規定するために使用する文書です。このプランは、検証可能なデータに基づいて論理的根拠のある、リスクベースのアプローチを取っている必要があります。また、環境の影響を受けやすい製品や材料をどこに保管するか、指定された保管要件を満たすように環境を制御できるかどうかに焦点を当てている必要があります。

このプランは、規制当局が企業の目標と方法の論理的根拠を評価するための起点にもなります。

バリデーションマスタープランは、以下の条件を満たしている必要があります。

- バリデーションの目的を示す。
- 品質、計測などの作業グループの、プロセスにおける役割と責任を特定する。
- プロセス、機器、スペースなどのバリデーション活動を特定する。
- 温度または湿度の逸脱が発生した場合の企業の対応を含む、文書と手順を作成する。
- バリデーションのスケジュールを決定する。
- 温度の逸脱などの有害な事象について特に、管理者による承認プロセスを指定する。
- 変更管理手順を作成して、ラックのメンテナンス、新規構築、再構成などの変更により再バリデーションが必要になる時期を明確にする。

規制に関する注記：GMPでは、温度と湿度を、製品ラベルに印刷されている、または原材料のサプライヤーによって提供される、保管に関する推奨値の範囲内に維持することを求めています。これらの推奨値は、既知の化学的性質と安定性試験から得られたものです。

ステップ 2: リスクのあるエリアを特定

倉庫または保管スペースをマッピングするためにまず必要なのは、許容範囲を超えた温度と湿度の変動によって、製品の品質がリスクに曝される可能性のあるエリアを特定することです。スペースの制御や変動性には多くの要因が影響しています（相対湿度は温度に依存するため、温度の変動は湿度にも影響します）。以下のそれぞれの要因を考慮することは、リスクの特定に役立ちます。

- スペースの大きさ。大規模な倉庫は、小規模な保管エリアとは制御の負担が異なり、HVACシステムの必要性が高く、場所によって温度と湿度の変動が大きくなる可能性があります。
- 空気を十分に循環させることができる、ディフューザーまたはファンの能力。
- 床と天井付近の暖かい空気との温度勾配。
- ホットスポットやコールドスポットを生み出す、スペースヒータ、エアコン、ファンなど。

- 空気の流れを妨げるラック、棚、パレットのレイアウト。
- HVAC制御センサの位置。たとえば、サーモスタットを温熱源または冷熱源付近に配置すると、スペースの温度が過度に変動する原因となることがあります。
- 屋根や外壁、窓、搬出入ドックなど、温熱源または冷熱源付近の場所。
- 製品や機器の移動が頻繁に行われる、通行量の多いエリア。
- 季節による気温変化や異常気象。

規制に関する注記：リスクを特定するアプローチの妥当性を十分に確認することで、GMP準拠を達成できます。対処手順で考慮事項が多いほど、論理的根拠がより確かなものになります。

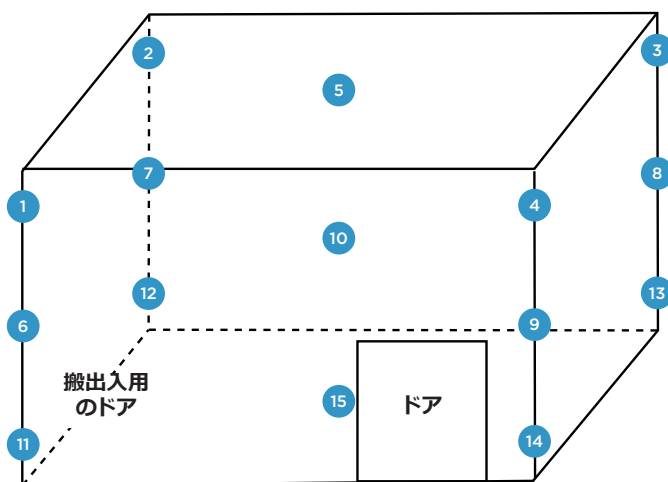


図 1：小規模なスペースの三次元マッピングでは、15台のセンサを均等に配置するのが一般的なパターンです。

ステップ 3: 手順の情報を具体化

リスクがあるエリアを特定したら、それぞれの決定事項について妥当性を確認した上で、以下の事項を記載したマッピング試験のプロトコルを作成します。

- 温度、相対湿度、計測間隔など、生成されるデータの種類。5分間隔でデータを生成すると、トレンドを評価したり倉庫の設定を変更したりするためのデータがより多く得られます（ステップ8を参照）。温度と湿度が比較的安定していることが確認された場合、最終的には15分間隔でマッピングを実施すれば十分です。
- 使用するセンサの数（「ステップ4：センサの配置方法を決定」を参照）。
- センサの位置を示す概要図または図。
- 試験の実施期間。一連のテストは、論理的根拠と手順によって裏付けられます。1つのテストは、通常の作業時間中から週末にかけて、2日間で実施します。搬出入ドックのドアを開ける作業など、倉庫でのさまざまな活動について説明するために、正当性が同程度の別のプロトコルによって、1つのテストを2週間かけて実施するように指定することもできます。
- データロガーの校正要件。
- スペース全体での長期間にわたる変動の許容範囲。これは、保管されている製品によって異なります。
- 温度または相対湿度の逸脱の許容範囲。
- レポートの要件。

規制に関する注記：手順を作成したら、一貫してそれに従います。手順を変更した場合は、理由を文書化します。

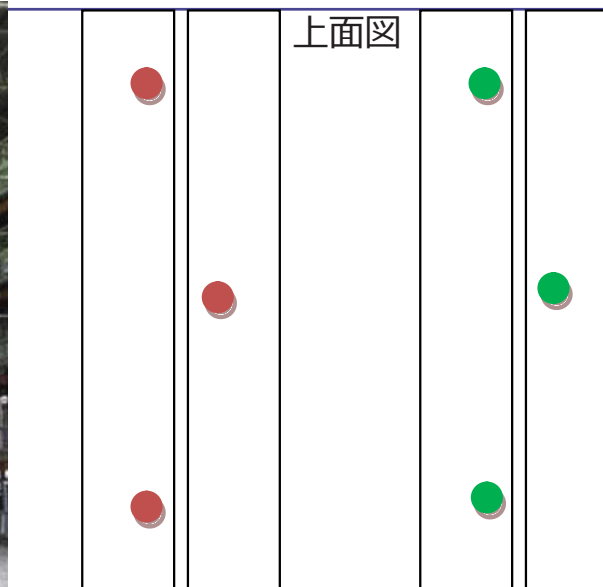


図 2：ラックの中央に配置されたセンサは、製品の温度をより厳密に反映します。この例では、30m×30m×15mの倉庫に置かれたダブルラックにそれぞれ9台のセンサが配置されています。

ステップ 4: センサの配置方法を決定

特定のスペースをマッピングするために、何台のセンサが必要でしょうか。また、どこに設置すればよいでしょうか。簡単な答えはありませんが、センサは、温度の均一性を評価できるよう適切に配置する必要があります。大きなリスクのあるエリアでは特に、環境を把握するのに十分な台数のセンサを使用することが推奨されています。

センサは、スペースの三次元の全方向（上下、左右、前後）に均一なパターンで配置する必要があります。温度の低いエリアや高いエリアが存在すると思われる場所、さらに制御センサやモニタリングセンサの付近にも、センサを追加します。温度センサと相対湿度センサの配置は、ステップ2で特定したリスクに応じて決定します。

ウォークインチャンバーや小規模な倉庫では、多くの場合、15台のセンサを三次元に配置してマッピングを行います（図1を参照）。プロトコルには、センサ間の距離に関するガイドライン（6m以下など）を含める必要があります。

大規模な倉庫のマッピングでは、センサを30m程度離して設置し、以下の要因による影響を受ける脆弱なエリアに特殊センサを設置します。

- 外壁、太陽光、窓、照明からの熱または冷氣
- 入口、通行、またはHVACシステムによる空気循環や通気
- 断熱が不十分なエリアで発生する極端な高温または低温
- スペースヒータとエアコンの局所的な効果

棚が空であるか製品が置かれているかによって、気流や温度勾配が変わることを見込んでおきます。高さのあるラックはより広範囲の温度勾配による影響を受けるため、上下方向により多くのセンサを設置する必要があります。

センサは、設置に便利な開放的なエリア（ラックの外側や通路など）に取り付けることができます。ただし、有効性より利便性を優先してはなりません。製品が曝される状態をセンサで計測する必要があります。

1回の試験で倉庫全体をマッピングするのに十分な数のセンサがない場合は、1回につき1つの区画をマッピングすることができます。区画単位でのマッピングには時間がかかります。また、スペースの区画単位でのマッピングによって生じる不確実性を補正するために、各区画のマッピング時間の延長が必要になることもあります。決定する際には、区画単位でのマッピングによる機器費用の削減額とプロジェクトの完了までに必要な追加時間を算出して比較してください。

相対湿度の高低が製品の品質に悪影響を与える可能性がある場合、温度だけでなく相対湿度のマッピングも行う必要があります。相対湿度センサの台数と位置を決定するには、2つのアプローチがあります。



湿度センサの配置密度の決定

1つ目のアプローチは、比較的少数の湿度センサを倉庫全体に配置して使用することです（湿度センサ6台につき1台）。この場合は、温度の均一性を根拠として、湿度もその範囲内にあると主張することになります。このアプローチは、季節が異なっても温度マッピングで一貫した結果が得られているという履歴に基づいて使用する必要があります。この履歴を基に、湿度計測に関する知識のある専門家が査察官や検査官に対して、すべてのデータポイントで湿度計測を行う必要はないという有効な主張を行うことができます。この戦略に従い、湿度センサの台数を削減する決定をする場合は、これらの少数の湿度センサを、空気循環が不十分なエリア、HVACファンやディフューザーの間、温度の変動が最も大きい場所に配置することが重要です。

湿度に関する考慮事項

相対湿度センサは、温度センサと比較すると、時間経過とともに精度が低下する、つまり「ドリフト」しやすい傾向があります。ドリフトの原因には、不適切な設計や校正、飽和水蒸気や化学物質蒸気による汚染などが考えられます。再校正時に1つでも読み値の逸脱が見られる場合、使用する湿度センサの数を削減するかの決定には注意が必要です。初めから湿度センサの台数を削減する方法を採ると、非準拠の状態になるリスクが生じます。1台のセンサが故障したり仕様から外れたりした場合に、その1台のセンサが湿度計測全体に占める比率が大きいためです。温度データによって相対湿度データを補完する場合、その専門知識を持つ従業員が査察官または検査官と面談する必要があります。プロセスを合理化し、虚偽申告の可能性を減らすには、検査中に必要となるやり取りの回数を最小限に抑えるのが理想的です。

相対湿度に関する懸念がある場合、より正当性の高いマッピング戦略として、温度と湿度の両方の計測値を記録するデータロガーを使用して、すべての場所で温度と湿度を追跡するという方法があります。その際には、安定性があり定期的に校正されている、高品質のデータロガーを使用することが重要です。

温度と相対湿度の統合センサを使用したマッピングには、温度から湿度を推定する場合には得られない、いくつかの利点があります。すべてのセンサ位置で温度と湿度の両方のマッピングを行うと、保管スペース全体のより定量的なマップを提示できるため、詳細な説明なしで簡単に検査官や査察官の理解が得られます。また、湿度のデータポイントが増えることにより、相対湿度の逸脱をより簡単に特定できます。

規制に関する注記：マッピング試験を問題なく実施し、GMPに準拠した保管スペースでリスク管理を行うには、計測パラメータの関係を理解することが不可欠です。

ステップ5:適切な技術を選択

機器は、マッピング用に設計されたものを使用します。機器の設定とデータのダウンロードには、センサに付属しているソフトウェアを使用します。ソフトウェアは、21 CFR Part 11（連邦規則第21条第11章）と同等の国際規格（欧州委員会Annex 11（附属書11）など）のすべての要件、および欧州連合GMP第4巻に記載されている要件を満たす、表とグラフ形式のレポートを生成できる必要があります。

データロガーを選択する際には、以下の特長があることを確認します。

- 誤差の要因が最小限に抑えられている、つまり計測の不確かさが低い。
- 計測範囲における精度が高い。たとえば、ヴァイサラ DL2000 データロガーは、+20~+30°Cの範囲で±0.1°Cの精度、10~80%RHの範囲で±1%RHの湿度精度を示します。
- 小さな温度変化に対する感度（高分解能）。応答が速いほど、データポイントと計測時間をより密接に関連付けることができます。
- 長期安定性（特に、相対湿度センサの場合）。低品質の機器には、すべての試験の前後に校正が必要になります。
- 計測範囲内について、トレーサブルな校正が、国際的に認められた標準（米国立標準技術研究所（NIST）の標準など）との比較が切れ目のなく行われる機器で実施されている。
- 校正記録が明確かつ包括的で、アクセスが可能である。

規制に関する注記：GMPでは、自動化、機械化、電子化された機器を校正、点検、チェックする手順を文書化することが求められています（[21 CFR 211.68](#)）。[ISO/IEC 17025:2017](#)「試験所および校正機関の能力に関する一般要求事項」などの国際規格は、校正のベストプラクティス基準として認められています。

ステップ 6: マッピング機器を設置

リスクのあるエリアを特定し、センサの配置を決定したら、マッピング機器を設置して、保管スペースのテストを実施します。この初回テストの目的は、状態の変動が見られる場所、および温度と湿度が均一で製品の保管に適している場所を判断することです。以下のチェックリストを使って、それぞれのステップを文書化します。

- 機器が校正済みである。誰がいつ校正を行ったか、次の校正日はいつかを文書に記載します。これにより、データロガーが校正済みの計測範囲で動作していることを確認できます。
- 機器がバリデーション済みである。据付時/運転時適格性評価（IQ/OQ）は、通常、マッピングシステムのサプライヤーによって提供されます。
- マッピングソフトウェアへのアクセスが保護および認証されている。アクセス権限によって、アプリケーションの使用が許可されるユーザーを制限します。

- ソフトウェアでハードウェアとファームウェアのモデル、バージョン、シリアル番号が読み取られ記録されている。
- 倉庫エリアとデータロガーの位置が正確に記述されている。概要図または図を使うと、以降のマッピング試験でセンサ配置の一貫性を保つのに役立ちます。
- 一定のサンプリング周期が決められている。間隔は通常、5～15分です。
- 試験の実施期間が決められている。すべてのデータロガーは、同時に開始および終了するように設定します。
- データロガーが監査証跡ファイルにリンクされており、トレーサビリティが確保されている。これは、データの信頼性を示すために不可欠な要件です。
- データロガーが機能し、所定の位置に配置されている。

規制に関する注記：GMPでは、校正済みの機器と校正記録を使用することが求められています。電子形式のデータを収集した場合、これらの記録は [21 CFR Part 11](#)、[EC Annex 11](#)、および欧州連合GMP第4巻に規定されている電子記録に関する規制を満たしている必要があります。



ステップ 7: テストを実施してデータを検証

テストの評価に使用するレポート情報を構築する必要があります。テストが完了すると、データロガーから安全なファイルが読み取られ、記録したデータが表示されます。その後計算が行われ、マッピング試験レポート用に選択された結果がグラフ化されます。テスト文書には通常、図3に示す以下の情報が記載されます。

- 日時を含む生データ。
- 最低温度、最高温度、平均温度などの統計値。
- テスト期間中のすべてのセンサのグラフ。
- 機器の設定。
- 校正情報。
- テストの日時。
- プリントアウトしたレポートで、レビュー担当者と承認者が署名するためのスペース。

各センサのトレンドデータを1つのグラフにまとめて、概要を示すことができます。許容可能な最小限度や最大限度などの線を事前に設定しておく、分析に役立ちます。

グラフ形式の概要は、リスクの高い場所、特に問題が散発的に発生する場所を特定するのに役立ちます。たとえば、温度の急上昇が見られる場合、搬出入用のドアが開いていた時間に関連している可能性があります。

このような変動は、職場の日常業務に潜むリスクを示しているか、バッファゾーンの必要性を示唆していることがあります。

規制に関する注記：非常に詳細なレポートを提示すると、追加の質問を受ける可能性があるため、データをまとめたグラフと明確な結論を提示することをお勧めします。

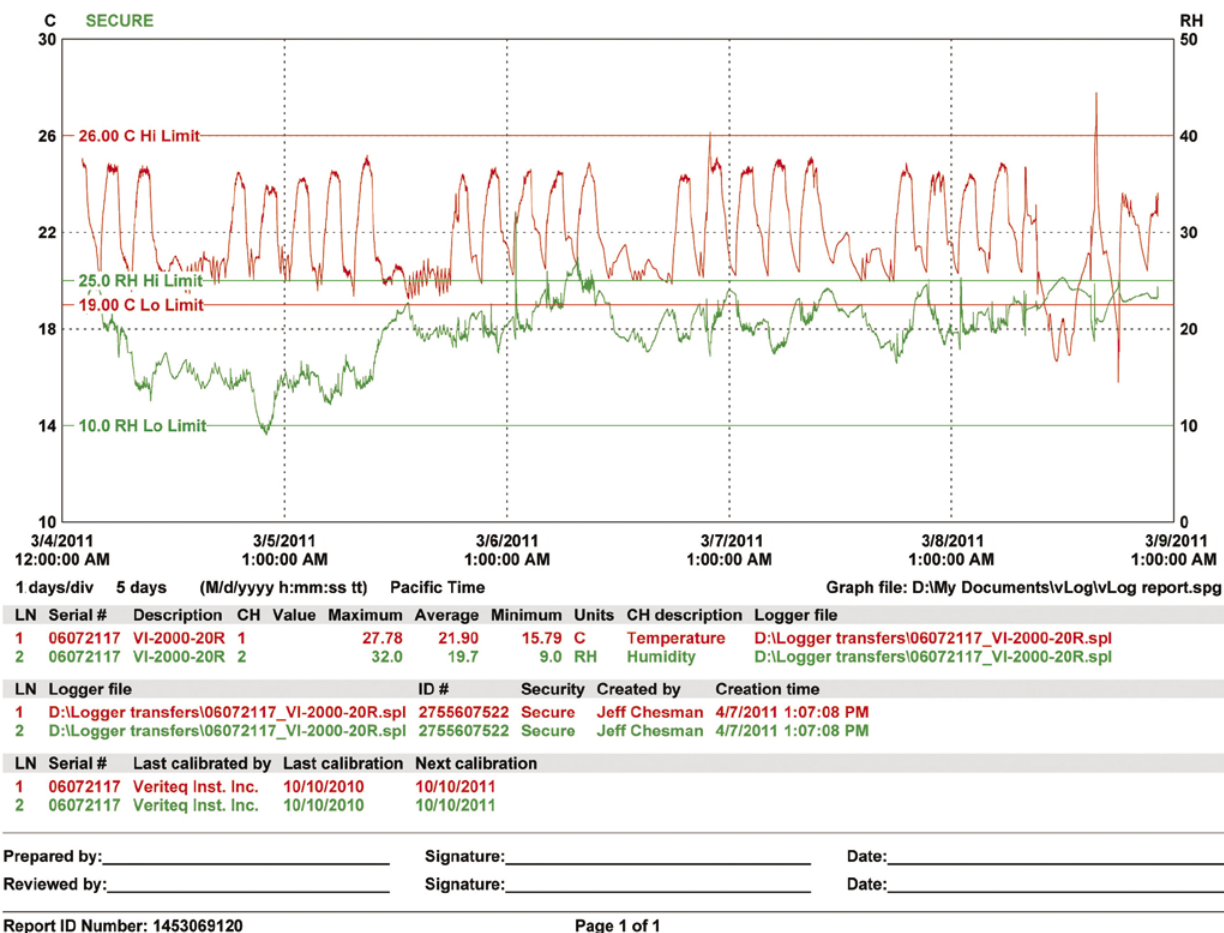


図 3: マッピングレポートでは、最高値と最低値を示すと、閾値を迅速に視覚化できます。

ステップ 8: 修正を加える

初回テストの結果を使用して、製品が許容範囲を超えた状態に曝される可能性のある場所を特定します。次に、収納ラックやHVACシステムなどの調整を行って、この変動を修正します。または、単に製品を保管しない場所を決定します。たとえば、倉庫の中二階の部分は、HVAC制御が効果的に行われなため、原材料や完成品の保管が禁止されることがよくあります。このような場所を指定し、記載して、バリデーションプランを修正します。また、初回のマッピングテストの結果を踏まえて、バリデーション手順を修正します。

規制に関する注記：新規に委託する倉庫の修正については、検査記録に記載する必要はありません。ただし、バリデーションマスタープランが承認されたら、その後に行われるすべての変更をプランに記載する必要があります。

ステップ 9: マッピング試験の文書化とスケジュール作成を行う

倉庫内の環境変動の調整を行ったら、承認のためにマッピング試験を実施して文書化します。

マッピングの実施期間

初回のマッピングテストと同様に、決まったルールはありません。論理的根拠とプロトコルによって、1回の長期間の試験、または一連の短期間の試験を行う理由を裏付けることができます。いずれの場合でも、倉庫内でさまざまな作業活動（製品の搬出入、移動など）が行われる期間と、活動がほとんど行われない週末などの期間に、環境の計測を行うことが重要です。

スペースのマッピングを行う頻度

3か月ごとにマッピングを行うことを求める手順があれば、1年に1回またはそれ以下の頻度が妥当である根拠を示しているプロトコルもあります。バリデーションマスタープランでは、倉庫の適格性評価の実施後における保管状態の変動要因を見込んでおく必要があります。倉庫の建設、主要なHVACの変更、これらに類似する環境の変更があった場合、追加のマッピ

ングが必要です。季節による変化や異常気象によって、倉庫をより頻繁にマッピングしたり、より「季節に合った」温度を考慮してテストのスケジュールを立て直すことが妥当とされる場合があります。たとえば、通常、気温が最も高くなる7月にマッピング試験を行うことを求めるバリデーションプランがあるとします。しかし、7月が季節外れの涼しさとなった場合は、8月に暑くなるまでマッピングを延期した方がよい可能性があります。バリデーションプランには、異常気象に対応できるだけ柔軟性が必要です。所在地の気候によっては、夏に気温が30°Cを超えるときや、冬に気温が0°Cを下回るときにマッピングを行うことをプランで求めることも考えられます。

規制に関する注記：有用な記録を維持することは、GMPを満たす上で不可欠です。記録は安全に保管し、レビューのために簡単に取り出せるようにしておく必要があります。また、記録に欠損がなく、監査証跡を提供できることも必要です。記録には、紙媒体、電子形式、またはこれらの組み合わせを使用できます。電子記録の場合は、21 CFR Part 11 または EC Annex 11 の要件を満たしていることが必要です。



まとめ

倉庫のマッピング試験を適切に行うために鍵となるのは、バリデーションプランとプロトコルを作成し、各ステップの妥当性を確認することです。

プランとプロトコルに変更があった場合は文書化します。

倉庫内のリスクがあるエリアを特定し、センサの配置とマッピングの実施期間を決定します。

タスクに適した信頼性の高い技術を選択します。

制御された環境でマッピングを行えるように、保管スペースに変更を加えます。

マッピング試験を文書化してスケジュールを設定し、倉庫環境の変化を説明できるようにします。

安全でアクセス可能な方法で記録を保持します。

一貫してプロトコルに従っていることを文書で示し、定期的に手順の再評価を行います。

規制およびガイダンス

倉庫のマッピングに関する規制では、環境が制御された状態にあり、そこに保管されている製品に適していることを示す、文書化された証拠が求められています。さらに規制当局と第三者機関は、強制力を持たないガイダンス文書を発行して、現行の規制の適用に関して、規制よりも詳細な情報を提供しています。しかし、このようなガイダンス文書でさえ、技術の進歩に後れを取ることがあります。こうした進歩に足並みを揃えるように、世界中

の規制当局と業界関係者はGMPの解釈の見直しを行い、新しいガイダンス文書を作成しています。そのため、基準の変更を常に把握しておくことが不可欠です。

リソースへのリンク

医薬品規制調和国際会議：

- [ICH Q7 - 原薬GMPのガイドライン \(GMP Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients\)](#)
- [ICH Q9 - 品質リスクマネジメント \(Quality Risk Management\)](#)
- [ICH Q10 - 医薬品品質システム \(Pharmaceutical Quality System\)](#)

米国薬局方：

- [USP Chapter 1079 医薬品の適正な保管と流通基準 \(Good Storage and Distribution Practices for Drug Products\)](#)
- [USP Chapter 1118 監視装置 - 時間、温度、湿度 \(Monitoring Devices - Time, Temperature, and Humidity\)](#)

国際製薬技術協会：

- [ISPE 適正基準ガイド - 温度制御チャンバーのマッピングおよびモニタリング \(Controlled Temperature Chamber Mapping and Monitoring\)](#)

非経口製剤研究協会：

- [PDA技術レポート No. 52 - 医薬品サプライチェーンの適正流通基準に関するガイダンス \(Guidance for Good Distribution Practices for the Pharmaceutical Supply Chain\)](#)

欧州委員会：

- [人用医薬品の適正流通基準に関するECガイドライン \(EC Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use\)](#)
- [EudraLex 第4巻、適正製造基準 - 人用および動物用医薬品、附属書11：コンピューターシステム \(Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 11: Computerized Systems\)](#)

医薬品査察協定および医薬品査察共同スキーム：

- [PIC/S GMP ガイドライン第I部：医薬品の適正流通基準 \(GMP\) ガイドライ](#)

[ン、3.19 項 \(PIC/S GMP Guide Part I: Guide to GMP for Medicinal Products Section 3.19\)](#)

- [PIC/S GMP ガイドライン第II部：医薬品の適正流通基準 \(GMP\) ガイドライン、7.42 項および10.1 項 \(PIC/S GMP Guide Part II: Guide to GMP for Medicinal Products Sections 7.42 and 10.1\)](#)

カナダ保健省：

- [GUI 0069：医薬品の保管・輸送時の温度管理ガイドライン \(Guidelines for Temperature Control of Drug Products During Storage and Transportation\)](#)

米国食品医薬品局：

- [21 CFR Part 210 薬剤の製造、加工、梱包、または保管における現行適正製造基準 \(cGMP in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs\)](#)
- [21CFR Part 211 製薬最終製品に対する現行適正製造基準 \(cGMPs for Finished Pharmaceuticals\)](#)
- [21 CFR Part 820 品質システム規制 \(Quality System Regulation\)](#)
- [21CFR Part 600 生物製剤 \(Biological Products\)](#)
- [21 CFR Part 111 栄養補助食品の製造、梱包、ラベルの貼付、保管のための現行適正製造基準 \(cGMPs in Manufacturing, Packaging, Labeling, or Holding Operations for Dietary Supplements\)](#)
- [21 CFR Part 11 電子記録/電子署名 \(Electronic Records; Electronic Signatures\)](#)
- [21世紀に向けた医薬品の現行適正製造基準：リスクに基づいたアプローチ \(Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach\)](#)

ASTM (旧米国試験材料協会)：

- [ASTM E2500 医薬品およびバイオ医薬品製造システムおよび機器の仕様、設計、および検証のための標準ガイド \(Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment\)](#)

Ref. B211170JA-B ©Vaisala 2021

本文書は著作権保護の対象となっており、すべての著作権はヴァイサラと関連会社によって保有されています。無断複写・転載を禁じます。本文書に掲載されているすべてのロゴおよび製品名は、ヴァイサラまたは関連会社の商標です。私的使用その他法律によって明示的に認められる範囲を超えて、これらの情報を使用（複製、送信、頒布、保管等を含む）をすることは、事前に当社の文書による許諾がない限り、禁止されます。技術的仕様を含め、すべての仕様は予告なく変更されることがあります。

VAISALA

詳細は以下よりお問い合わせください。
www.vaisala.com/contactus

www.vaisala.com