



逸脱管理について

平成29年10月19日
奈良県医療政策部薬務課振興係

2

本日の内容

- 参照通知等
- GMP省令第15条について
 - ・ 第1項
 - ・ 第2項
- 重大な逸脱と判断しなかった場合
 - ・ 事例集15-1
 - ・ 参考事例
- 規格外の試験結果が発生した場合
 - ・ その他留意事項
- 指摘事例

参照通知等

- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和三十五年法律第百四十五号)：医薬品医療機器等法
- 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号)：GMP省令
- 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて(平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号)：改正逐条解説

参照通知等

- GMP事例集(2013年版)について(平成25年12月19日付け事務連絡)：事例集
- 平成17年度厚生労働科学研究「医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針」：GMP指針
- 奈良県GMP手順書ガイドライン(平成27年10月)：ガイドライン

GMP省令第15条（逸脱の管理）

■ (逸脱の管理)

第十五条 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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 逸脱の内容を記録すること。
- 二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。
 - イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。
 - ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。
 - ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。
- 2 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号ハにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号ロの記録とともに、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。

GMP省令第15条第1項

▶ (逸脱の管理)

第十五条 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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

7

GMP省令第15条第1項

▶ 逸脱とは・・・

「**承認された指示または設定された基準からの乖離**」（原薬GMPガイドラインの用語集で定義）

▶ 対象となる範囲・・・

「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法に係る**すべての逸脱**について適用されるものであること」（改正逐条解説第3章第3の15（3））

→製造管理及び品質管理の方法に係る**すべての逸脱について、対応が必要。**

GMP省令第15条第1項

▶ あらかじめ指定した者・・・

「**業務の内容を熟知した職員**をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の規定に基づく文書において適切に規定しておくこと」(改正逐条解説第3章第3の15(2))

▶ GMP省令第6条第4項

製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。

→あらかじめ**逸脱管理責任者を任命し、組織図等に規定しておく。**

GMP省令第15条第1項第1号

▶ (逸脱の管理)

第十五条 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、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 逸脱の内容を記録すること。

GMP省令第15条第1項第1号

- ➡ 一 逸脱の内容を記録すること。

逸脱発生報告書			
報告年月日		発生年月日	
製品名		製造番号	
逸脱の概要			

軽微～重大
に関わらず、
すべての逸
脱が対象

GMP省令第15条第1項第2号

▶ (逸脱の管理)

- ニ **重大な逸脱が生じた場合**においては、次に掲げる業務を行うこと。
- イ 逸脱による製品の**品質への影響を評価**し、**所要の措置を採ること**。
- ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により**報告**すること。
- ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の**確認**を受けること。

GMP省令第15条第1項第2号

- ➡ 逸脱が重大であるかどうかは、品質への影響を評価して判断する。
- ➡ そのため、あらかじめ評価基準を規定しておく。
- ➡ 品質への影響の大きさにより、重大な逸脱、中程度の逸脱、軽微な逸脱などのランクを規定しておく。

GMP省令第15条第1項第2号

ランクの例

クラスⅠ：（重大な逸脱）製品に影響があることが明らかであるもの。

クラスⅡ：（中程度の逸脱）製品への影響が否定できないもの。

クラスⅢ：（軽度の逸脱A）製品への影響がないことが明らかであるが、是正措置が必要であるもの。

クラスⅣ：（軽度の逸脱B）製品への影響がなく、今後の同様の逸脱発生状況を見守る必要があるもの。

クラスⅤ：（ごく軽微な逸脱）製品への影響がなく、是正措置も不要であるもの。

（クラスⅠ～Ⅲについては、必ず是正措置を行うものである。）

GMP省令第15条第1項第2号

イ 逸脱による**製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。**

→適切な処理が行えるように、あらかじめランクごとに対応方法を規定しておく。

GMP省令第15条第1項第2号

ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、**品質部門に対して文書により報告すること。**

ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、**品質部門の確認を受けること。**

→イの評価及び所要の措置は、重要な業務であるため、**品質部門への報告、品質部門による確認を求めているものであること。**（改正逐条解説第3章第3の15（5））

GMP省令第15条第2項

➡ (逸脱の管理)

- 2 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号八により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号口の記録とともに、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。

GMP省令第15条第2項

▶ 製造管理者又は責任技術者が第5条第1項第2号の業務を適切に遂行することができるように、製造管理者又は責任技術者への報告を求めているものであること。（改正逐条解説第3章第3の15（6））

→製造管理者は、品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。（GMP省令第5条第1項第2号）

重大な逸脱と判断しなかった場合

- ▶ **重大な逸脱と判断しなかった後、製造又は試験を行った最初の複数ロットについては、原則、その後の当該逸脱に係る影響の程度を評価すべき**であること。（改正逐条解説第3章第3の15（7））
- ▶ **重大な逸脱と判断しない根拠**については、あらかじめ評価方法が規定されているか、また、重大な逸脱と判断しなかった事例について、その根拠・評価内容、措置内容が適切か確認してください。

重大な逸脱と判断しなかった場合

- ▶ 逸脱に係る影響の程度を評価するロット数については、**逸脱の内容により適宜判断する必要がある**。なお、逸脱の原因が明らかであり、かつ、品質への影響が明らかに当該ロットに限定できる場合は、その後の影響の評価を行わなくてよい場合もある。
- ▶ 評価するロット数及び評価を行わないとする根拠が適切か確認してください。

事例集 15 - 1

- ▶ **【問】 GMP 15 - 1（逸脱管理）** 日常の工程管理等により時系列的に集積された変動実績に関し、統計学的に設定された管理幅からの「逸脱」がみられた場合でも、製品の規格幅と比較して狭い範囲によって当該管理幅が設定されていることから、製品規格から外れるおそれのないときは、どのように対応すればよいか。

事例集 15 - 1

- ▶ **【答】自主規格については、あらかじめ承認規格に適合するために設定するものか、または、工程のバラツキや平均値等のトレンド等を速やかに把握し、より安定な工程を確保する目的で設定するものかを明確にしておくこと。設問の場合、自主規格を逸脱した原因を究明し、その原因に対して対策を講じ、その効果を確認すること。必要な場合には「管理幅」等を再検討する等必要な措置を採り、逸脱の内容とともにそれらの記録を残すこと。**

事例集 15 - 1

- ▶ **＜推奨＞ 発生した全ての逸脱についてリスト化を行い、新たな逸脱が起きた場合の過去の逸脱との関連、再発の可能性の確認や、是正措置を立案した場合の進捗管理等に活用することが望ましい。**

重大な逸脱と判断しなかった事例

▶ <背景>

製造機器に対する作業前点検の実施が行われていなかった。当該ロットの製造時には、機器は問題無く作動し、その後の工程管理値等にも問題がみられなかったとして、作業担当者は、重大な逸脱と判断せず、製造記録の備考欄に「作業前点検未実施」とのみ記載した。

重大な逸脱と判断しなかった事例

▶ <確認事項>

- ①逸脱ランクの判断は適切だったか。
- ②品質への影響に対する評価は適切だったか。
 - ・指図通りに作動していなかった恐れ、不良率の増加の有無、逸脱管理責任者・品質部門の確認の有無、逸脱管理手順に基づいているか
- ③是正措置、原因究明、予防措置は必要なかったか。
 - ・機器の点検実施、他ロットへの影響評価、教育訓練の必要性、手順書・記録様式等の見直し
等

重大な逸脱と判断しなかった事例

▶ <改善事項>

- ・ 軽微な逸脱を含め、逸脱事例は手順に基づく対応が必要。（製造記録中で安易に逸脱処理の記録のみを行っているケースが散見される。）
- ・ 重大な逸脱に限らず原因究明、改善措置等が必要な場合も。
- ・ 重大な逸脱と判断しなかった事例についても、重大な逸脱事例と同様に、評価内容、原因究明、是正措置、予防措置の記録及び品質部門、製造管理者への確認、報告することが望ましい。

重大な逸脱と判断しなかった事例

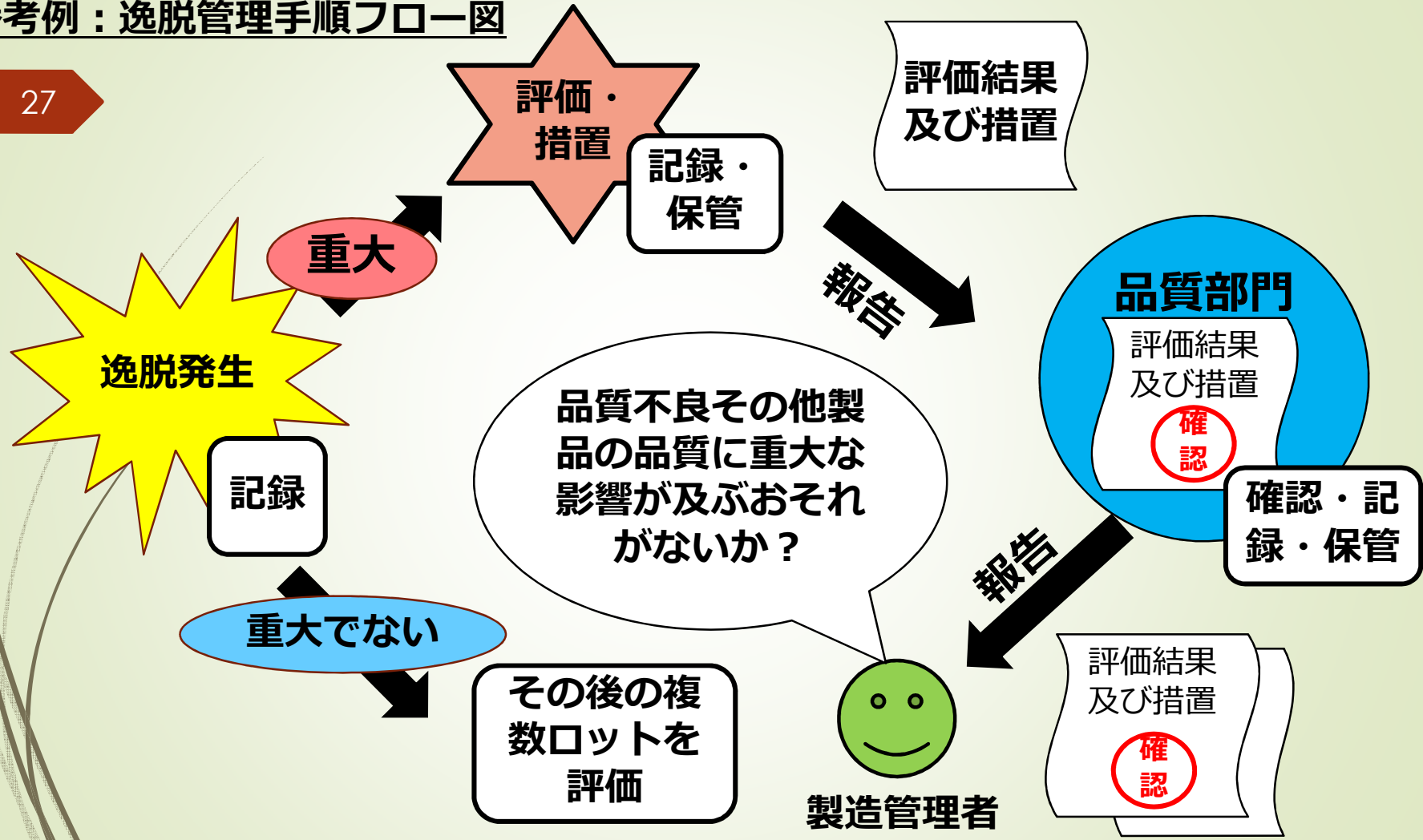
▶ こんなケースありませんか？

- ・ 日常点検記録（温湿度、差圧、使用機器等）で管理幅から外れている。
- ・ 試験判定前の原料を使用した。
- ・ 原料、中間製品の試験ステータス表示が漏れていた。
- ・ 不良率の増加。

等

参考例：逸脱管理手順フロー図

27



規格外の試験結果が発生した場合

- 規格外の試験検査結果が得られた場合の、試験検査室での過誤等（設備器具の不具合、標準品及び試薬試液の規格の適合性、手順ミス等）の有無の**初期評価**、同一検体を用いての**追加試験検査**、採取方法や採取した検体に問題があったときの**検体の再採取及び再試験検査等を規定しておく**。

（事例集 8 - 1 2）

規格外の試験結果が発生した場合

- ▶ **また、再試験検査等を行う場合においては、その理由及び試験検査結果の取扱いについて記録を作成し、保管する。（GMP指針 10.10）**
- 試験検査室での逸脱が無かったか原因調査を行うことで不適切な再試験検査等の実施を防止し、改善措置及び再発防止策を講じることが出来る。

その他の留意事項

- ▶ 製品の品質への影響を否定できない重大な逸脱に関しては、製品が出荷される前までに、品質部門が製品品質への影響を評価し、出荷の可否について適切に判断する必要がある。
- ▶ 逸脱が生じた場合は、当該事象に対する措置を行うだけでなく、**原因を究明し対策（是正措置及び予防措置）を実施し、他の製造品目への影響を含め再発防止に努める必要があります、また、当該再発防止策の実効性を確認することも重要である。**

その他の留意事項

- ▶ 逸脱に関する処理は製造業者内で評価され、必要な措置が行われるものであるが、製造販売業者との取り決めの内容を反映し、**どのような逸脱を製造販売業者に連絡するかの手順を作成しておく必要がある。**また、重大な逸脱が生じた場合には、手順に従い**速やかに製造販売業者に連絡を行うことが求められる。**
- ▶ すべての逸脱は品質部門で管理することが望ましい。

指摘事例 1

▶ <指示事項>

逸脱の管理に関する手順において、軽度の逸脱については製造記録又は試験記録に記載することで対応できる手順となっているが、当該手順では逸脱管理責任者が全く関与しない恐れもあり好ましくないため逸脱を記載した製造記録等を逸脱管理責任者が確認し、確認した旨の記録を記載されたい。

(軽度の不備)

指摘事例 1

▶ <背景>

逸脱の管理に関する手順において、軽度の逸脱については所定の様式ではなく、製造記録又は試験記録に記載することで対応できる手順となっていた。当該記録に対する逸脱管理責任者の確認方法が明確にされておらず当該手順では逸脱発生部署内で逸脱処理が完了し、逸脱管理責任者が全く関与しない恐れがある。

指摘事例 1

▶ <ポイント>

全ての逸脱は、逸脱管理責任者が記録するよう求められている。そのため、逸脱の内容について逸脱管理責任者が確認を行い確認記録を作成することが必要である。また、重大な逸脱が生じた場合においては、逸脱管理責任者は逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採り、その記録を作成することとされていることから、これらに関する結果及び指図等についても逸脱管理責任者が記録することが必要である。

指摘事例 2

➤ <指示事項>

原料受入時に破損、汚染があった場合について、
逸脱等の記録を作成されたい。

(軽度の不備)

➤ <背景>

原料受入時に破損、汚染があった場合については
返品等の処理を行っていたが、逸脱等の記録を作成
していなかった。

指摘事例 2

▶ <ポイント>

外装の破損、汚染があった場合、原料（内容物）の品質への影響が否定できないことから返品等の措置記録を作成する必要がある。逸脱管理として扱うことで、製品品質の照査、供給者管理の実施の面からも改善措置を講じやすい。

指摘事例 3

▶ <指示事項>

試験結果判定前の原料をPVに使用した逸脱処理について、適切にバリデーション記録に記録されたい。
また、原料の物性（品質）は製品品質へ影響する変動要因であるため、バリデーション承認は逸脱処理が完了した後に行われたい。（軽度の不備）

指摘事例 3

■ <背景>

やむを得ない事情で、試験判定前に原料を使用する必要があったため逸脱処理を行っていた。しかし、バリデーションの評価に影響を与えないとの理由から、バリデーション実施結果への記録をせず、逸脱処理完了前にバリデーション実施結果の承認を行っていた。

指摘事例 3

▶ <ポイント>

原料の物性（品質）は製品品質へ影響する変動要因であると考えられるため、逸脱処理が適切に完了していることを確認し、バリデーション実施結果の承認を行う必要がある。

原則、バリデーション実施の際に生じた逸脱について、処理完了前にバリデーション実施結果の承認を行わない。

ご静聴ありがとうございました。