

逸脱、苦情処理及び回収



逸脱



逸脱

【定義】

GMPの対象となっている活動に関する特定の要件からの一時的な乖離

【逸脱管理】

逸脱の発生について許可する内部の組織及び責任 (許可=authorize)

- ISO22716 2.14 deviation (逸脱) の定義は、おそらく deviation control (逸脱管理) の内容
- 逸脱の定義は、to deviate from ~ の部分

逸脱管理

13.1 所定の要件からの逸脱は、決定を裏付ける十分なデータで許可すること。

13.2 逸脱が再発するのを防止するため、是正措置を行うこと。

- ISO22716では具体的な逸脱管理の方法について指定がない。

→ 要求事項を満たす手順を作成する必要がある。

医薬品GMPにおける逸脱管理

医薬品GMPにおける逸脱管理

第15条 製造業者等は、製造手順等からの逸脱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。

逸脱、苦情処理及び回収

8

医薬品GMPにおける逸脱管理

第15条

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。**

- 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。

逸脱、苦情処理及び回収

9

医薬品GMPにおける逸脱管理

- 逸脱管理責任者(あらかじめ指定した者)
 - 逸脱の記録、評価、対策の実施(指示)
- 品質管理責任者(品質部門)
 - 逸脱管理責任者による評価及び対策の確認(必要に応じ、再指示、追加指示)
- 責任技術者(製造管理者)
 - 品質部門の確認の報告受領(必要に応じ、再指示、追加指示)

逸脱、苦情処理及び回収

10

医薬品GMP施行通知(抜粋)

- **記録すべき逸脱＝全ての逸脱**
 - 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**全ての逸脱**
- **対策を実施すべき逸脱＝重大な逸脱**
 - 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**

- 平成17年3月30日付け 薬食監麻初第0330001号

逸脱、苦情処理及び回収

11

医療機器QMSにおける逸脱管理

医療機器QMSにおける逸脱管理

第60条(不適合製品の管理)

製造業者等は、製品要求事項に適合しない製品(以下、「不適合製品」という。)について、意図に反した使用若しくは操作又は製造所からの出荷を防ぐよう識別表示がなされ、管理されているようにしなければならない。

- 2 製造業者等は、不適合製品の処理に係る管理及びそれに関連する責任及び権限を手順書に定めなければならない。

医療機器QMSにおける逸脱管理

第60条(不適合製品の管理)

- 3 製造業者等は、次に掲げる方法のいずれかにより、不適合製品を処理しなければならない。

- 一 発見された不適合を除去するための措置を採ること。
- 二 特別採用の下で、使用若しくは操作の許可、工程の次の段階に進むことの許可又は製造所からの出荷の決定を行うこと。
- 三 本来の意図された使用若しくは操作又は適用ができないようにするための措置を採ること。

- 4 製造業者等は、法令の規定等に適合している場合においてのみ、特別採用による製造所からの製品の出荷がなされるようにしなければならない。

医療機器QMSにおける逸脱管理

第60条(不適合製品の管理)

- 5 製造業者等は、不適合製品の特別採用を行った場合においては、当該特別採用を許可した職員を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。

- 6 製造業者等は、不適合の内容の記録及び当該不適合に対して採られた措置(特別採用を含む。)の記録を作成し、これを保管しなければならない。

- 7 製造業者等は、不適合製品に修正を行った場合においては、修正後の製品の製品要求事項への適合性を実証するための再検証を行わなければならない。

医療機器QMSにおける逸脱管理

第60条(不適合製品の管理)

- 8 製造業者等は、受渡しの後又は使用若しくは操作がなされた後に不適合製品を発見した場合においては、その不適合による影響又は起こり得る影響に対して適切な措置を採らなければならない。

- 9 (略)

- 10 (略)

出荷後に発見した逸脱への対応も要求事項として明記

医療機器QMSにおける逸脱管理

第63条(是正措置)

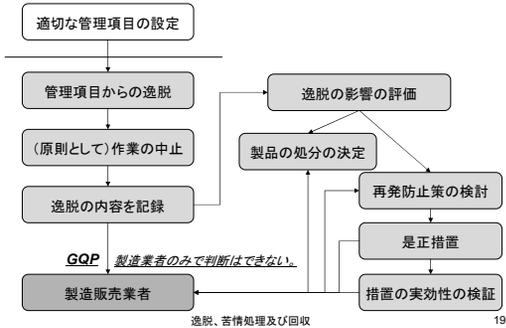
製造業者等は、発見された不適合による影響に照らし、適切な是正措置を採らなければならない。

- 2 製造業者等は、次に掲げる要求事項を規定した是正措置手順書を作成しなければならない。

- 一 不適合の照査
- 二 不適合の原因の明確化
- 三 不適合が再発しないことを確保するための措置の必要性の評価
- 四 所要の是正措置の明確化及び実施
- 五 是正措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った是正措置の結果の記録
- 六 採った是正措置及びその実効性についての照査

化粧品における逸脱管理(例)

おおまかなフロー



19

手順等作成のポイント

1. 製造販売業者との連絡は誰が行うか？
2. 逸脱の内容評価は誰が行うか？
3. 製品の採用等の許可は誰が行うか？
4. 是正措置案は誰が策定するか？
5. 是正措置は誰が決定するか？
6. 是正措置結果は誰が確認、評価するか？
7. 逸脱管理の完了は誰が判定するか？
8. 逸脱管理の終点はどこか？

逸脱、苦情処理及び回収

20

1. 製販業者との連絡
取決めによる
(責任技術者、品質管理責任者、逸脱管理責任者)
2. 逸脱内容の評価
(例) 逸脱管理責任者
(できるだけ客観的評価が可能な者が望ましい。)
3. 製品採用許可
(例) 逸脱管理責任者 又は
品質管理責任者
4. 是正措置の立案
(例) 逸脱管理責任者
(できるだけ客観的評価が可能な者が望ましい。)

逸脱、苦情処理及び回収

21

5. 是正措置の決定
(例) 品質管理責任者が確認、
製造販売業者の確認を得た上で、
責任技術者が決定
 - 措置の決定は製造販売責任者の意見を反映させた後決定する必要がある。
 - 措置案は、品質部門の確認を受けることが望ましい。
 - 必要に応じ、会議で諮ることもできる。
(会議の位置づけは、総則等で規定しておく。)

逸脱、苦情処理及び回収

22

6. 是正措置結果の確認、評価
(例) 逸脱管理責任者
(できるだけ客観的評価が可能な者が望ましい。)
7. 逸脱管理の完了の判定
(例) 品質管理責任者が確認
製造販売業者に報告、了解を得る
責任技術者が完了を判定

逸脱、苦情処理及び回収

23

8. 逸脱管理の終点
(例) 工程の見直し
手順書等の改訂
<必要に応じ、中間報告>
教育訓練
数ロットの検証
(直ちに是正効果の影響が判定できないとき)
完了報告
 - ・ マネジメント・レビューへのインプット

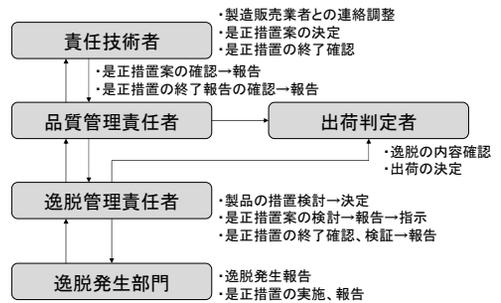
逸脱、苦情処理及び回収

24

逸脱管理責任者

- 専任であることがベスト。
- 品質管理責任者等が兼務する場合は、客観的立場からの評価がなされること及び意志決定について、複数の者の確認等がなされることを確保すること。

逸脱管理組織(例)



逸脱の例



逸脱の重大性の判断

- 一律に示すことは困難
製造所ごとに適切と思われるレベルを設定すること。
- 製造販売業者との逸脱レベルのすりあわせは重要。
取決め書やその附属書で、重大—軽微、事前報告—事後報告等のレベルを示しておくことが望ましい。

逸脱の例(工業連合会Q&Aより)

重大な逸脱

- 生産工程上の逸脱
 - 手順書と異なった方法で作業が行われたとき
 - 工程管理値が著しく外れたとき
 - 管理規定による管理項目が設定値を外れたとき
 - 作業中に機器の故障、停電等が発生したとき
 - 中間製品、製品等の移動・保管中に異常が発生したとき

逸脱の例(工業連合会Q&Aより)

重大な逸脱

- 品質検査における逸脱
 - 手順書と異なった方法で試験検査が行われたとき
- ユーティリティに関する逸脱
 - 作業環境が生産環境管理に係る文書に示す規定値を外れた場合
(粉じん、落下細菌、そ属昆虫の侵入 等)

重大でない逸脱

- 工業連合会のモデル手順では、重大でない逸脱については製造作業記録等に記録し、逸脱管理処理は行わないとしている。
- ISO22716、医薬品GMP等では、逸脱についてレベル分けをしていない。
→ 少なくとも、逸脱としての記録はすべき。
是正措置の軽重で差をつけるべき。

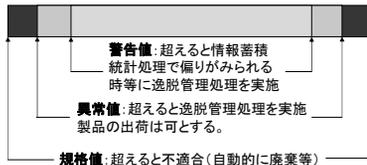
逸脱の例(工業連合会Q&Aより)

重大でない逸脱

- 生産工程上の逸脱
 - 管理規定による管理項目(生産時の管理対象パラメータの設定値等)において、設定値から10%以下の外れで品質に影響を与えないことが確認されている場合
 - 管理規定による管理項目よりも上位設定の管理基準にもとづいて作業がなされた場合

逸脱管理における推奨事項(管理値)

- あらかじめ管理値ごとに規格値、異常値(社内規格・Action Level)、警告値(Alert Level)等を設定しておくことが望ましい。(製品標準書、製造指図・記録書等に明記)
- 各値の設定は、生産実績等合理的根拠に基づくことが望ましい。



逸脱の例(工業連合会Q&Aより)

重大でない逸脱

- 生産工程上の逸脱
 - 製造工程における原料投入において同一温度設定下での投入順序から外れた場合
- (追加コメント)
- 投入順序が原料の混合・溶解上重要な意味を持つ場合は重大な逸脱と判定すべき
 - なぜ発生したか、教育訓練は必要か等の分析は重要

逸脱の例(工業連合会Q&Aより)

重大でない逸脱

- 生産工程上の逸脱
 - 生産に関する時間制限を外れる場合
(設定された時間制限からの逸脱について正当な理由にもとづく説明がなされる場合)
- (追加コメント)
- なぜ発生したか、現在の制限は適当か、教育訓練は必要か等の分析は重要

逸脱の例(工業連合会Q&Aより)

重大でない逸脱

- 生産工程上の逸脱
 - 製品、原料等について、先入れ、先出しの原則から外れた場合
- (追加コメント)
- ロット(バッチ)の指示がなされていて、守られていないのは重大な逸脱
 - 原則から外れることが指示によるものであれば、指図書において記載すべき。(→重大な逸脱ではない。)

逸脱の例(工業連合会Q&Aより)

重大でない逸脱

- 品質検査、ユーティリティに関する逸脱例
 - 校正期限を超過した機器の使用において、機器保証が標準品等で確認できる場合

(追加コメント)

- 校正外れの機器の使用(事後に判明した場合含む。)は重大な逸脱
- 標準品等による保証、校正済機器による参考品の再検査による確認等を行い、回収等の措置不要と判断することは可(その記録を残すことが重要)

苦情処理



原則

14.1.1 このガイドラインの適用範囲内の製造所に伝達された欠陥製品に関する全ての苦情は、適宜照査、調査及び追跡を行うこと。

14.1.3 委託業務の場合は、委託者及び受託者は苦情を管理する手続きに関して合意すること。

製品に対する苦情

- 権限所有者による苦情の一括管理
- 製品の欠陥に関する苦情は、発生時の詳細な情報と追跡調査情報とをあわせて保管
- 関連するバッチに対する追跡調査
- 再発防止措置
- 他のバッチへの影響の点検
- 定期的な苦情の照査(欠陥の傾向及び再発)

権限所有者

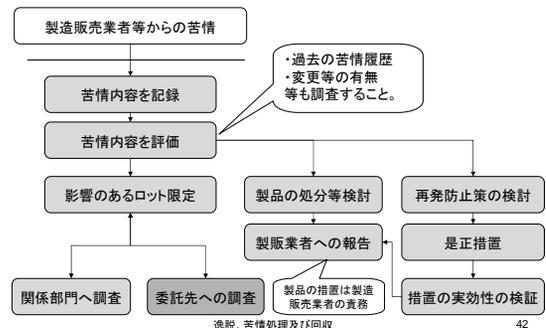
- authorized personnel
苦情処理責任者

【参考】医薬品GMP施行通知

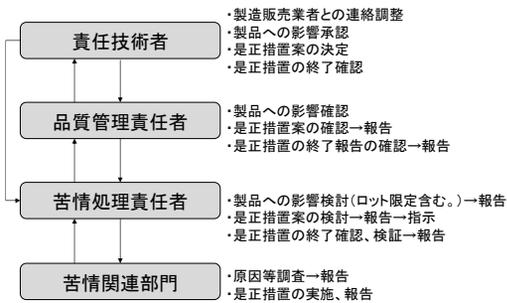
業務の内容を熟知した職員をあらかじめ当該業務の責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。

→ 同様に担当者を決めておくことが望ましい。

おおまかなフロー



苦情処理組織(例)



逸脱、苦情処理及び回収

43

記録すべき内容(1)

【参考】医薬品GMP施行通知

- 苦情内容
 - 対象製品の名称、剤型、包装形態及びロット番号又は製造番号
 - 苦情の発生年月日、場所、申出者の住所及び氏名
 - 苦情の内容及び申出の経緯
- 原因究明の結果
 - 調査結果(調査した市場名、流通状況、使用状況等)
 - 参考品の調査結果
 - 試験検査記録の調査結果
 - 製造記録、保管記録及び衛生管理記録の調査結果

逸脱、苦情処理及び回収

44

記録すべき内容(2)

【参考】医薬品GMP施行通知

- 原因究明の結果に基づく判定
- 改善(是正)措置の状況
 - 苦情処理に係る是正措置
フローは逸脱処理と同じでも構わない。
 - ・逸脱処理手順と苦情処理手順をリンク
又は
 - ・是正措置手順書を作成
 - 記録の一括保存には留意すること。

逸脱、苦情処理及び回収

45

14.2.5 苦情の定期的な照査

- 同様の苦情が何度も起こっていないか。
- 同じ原因による苦情はないか。
- 是正措置をした部分で再度苦情が発生していることはないか。

分析(統計的処理 等)し、記録に残す。

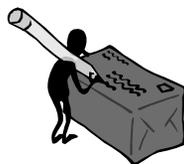
必要に応じ、是正措置を行う。

マネジメントレビューとして行うのも一つの方法

逸脱、苦情処理及び回収

46

回収措置



回収措置

- 日本の薬事法においては、回収措置は、製造販売業者の責務。(国内流通品の場合)
 - 製造販売業者を兼ねる場合は、GQPに基づく回収手順に製造業者として実施する事項を加えることでも良い。(但し、文書の関連付けには留意)
 - 製造業のみで手順を作成するときは、製造販売業者との関係、保管、回収の定期的評価等を重視すること。

逸脱、苦情処理及び回収

48

14.3 製品の回収

- 14.3.1 権限所有者は、回収措置を調整すること。
(製販業者との取決め)
- 14.3.2 製品の回収作業は、迅速かつ時宜を得た方法で開始できるようにしておくこと。(製販業者との取決め)
- 14.3.3 監督官庁への届出(国内流通品のみの場合適用除外を宣言)
- 14.3.4 回収された製品の識別、保管(製造販売業者からの指示による保管に適用)
- 14.3.5 製品の回収措置の定期的評価
(例えば、マネジメントレビュー)

記録

【参考】医薬品GMP施行通知

- 回収処理記録
 - 回収対象製品の製造販売業者名
 - 製造販売業者からの指示内容
 - 回収対象製品の名称、剤型、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号
 - 回収の結果