

製造環境の管理条件からの 一過的な逸脱に対する 海外での使用の用語とは？

Deviation? それとも **Excursion?**

2018.11.14作成

この資料の概要

- 医薬品の製造・保管そして輸送中の環境条件は、製品への品質リスクあるいは作業員への健康リスクに基づき、一定の基準が定められている
- この基準から一時的に外れた場合、これは「逸脱」の次の定義（原薬GMP）に該当する：
「逸脱：承認された指示又は設定された基準からの乖離」
- 上記の定義から、製造・保管の環境条件からの一時的に外れた場合は、逸脱管理の対象に該当するが、海外では“deviation”の用語ではなく、“excursion”の用語を使用している
- その事例や背景となる考え方を調査したので、報告する

医薬品GMPでの逸脱の概念

逸脱の用語の持つ2つの状態*

(原文) A deviation is a departure from standard procedures or specifications resulting in non-conforming material &/or processes, or where there have been unusual or unexplained events which have the potential to impact on product quality, system integrity or personal safety.

(参考訳：理解を容易にするために、意訳をしています)

逸脱は、次の2つの状態が存在する：

* : gmpsop.comのWeb site “GMP definition”の項
<https://www.gmpsop.com/gmpdefinitions.html> 2018.11.14アクセス

- ① 不適合の物品、及び／又は不適切な方法で生じる、
標準となる方法あるいは規格からの乖離（ズレ）。あるいは
- ② 製品品質、システム完全性、または職員の安全にインパクトを与える可能性をもつ、普通とは異なる事象あるいは説明できない事象

“deviation”ではなく、“**excursion**”を使用する事例

- 医薬品の製造・保管・輸送などの環境条件からの海外の逸脱管理の事例を調べてみると、特に温度に関しては、“deviation”ではなくて“**excursion**”を使用していた
- 上記については、次のような用語・概念が存在している
Temperature Excursion Management あるいは
Temperature Excursion (代表的事例のリンク埋め込み：2018.11.14現在)
- USP（米国薬局方）の<1116>（無菌操作法による製造環境の微生物制御とモニタリング）では、“deviation”と“**excursion**”は意識して使い分けられていた。これは前掲のスライド「逸脱の用語の持つ2つの状態」に一致するものであった。
- つまり、“**deviation**”は①であり、“**excursion**”は②であった

“deviation”／“excursion”の事例

- USPフォーラムで最近公表されたMKT（平均動力学的温度：Mean Kinetic Temperature）の論説（*）は、倉庫などに医薬品を保管中に、保管温度が管理温度範囲を超えた時にMKTを正しい使用を、事例によって説明したものである。
- この論説での本文中での用語使用回数：
 - ・ “excursion” : 56回
 - ・ “deviation” : 0回

* : Chris Anderson, Robert Seevers, Desmond Hunt, “The Use of Mean Kinetic Temperature to Aid Evaluation of Temperature Excursions: Proper and Improper Application,” (USP) Forum, 44(4) July 2018.

USP<1116> での“deviation”／“**excursion**”の事例 (1/5)

“deviation”の用法の**事例 1** (Material Flowの項) :

Deviation from the prescribed flow could result in increase in potential for microbial contamination.

(参考訳) 予め定められた動線からの**逸脱**は、微生物汚染の可能性の増大を生じさせるであろう。

“deviation”の用法の**事例 2** (Standard Operating Proceduresの項) :

Deviations from standard operating procedures should be noted and approved by responsible managers.

(参考訳) 標準作業手順書からの**逸脱**は、これを記録 (note) し、当該事項に責任を有する管理者の承認をすること。

- 上記の2つの事例は、逸脱の定義の①の事例に該当する

USP<1116> での“deviation”／“excursion”の事例 (2/5)

“excursion”の用法の事例 1 (SIGNIFICANT EXCURSIONSの項)

Excursions beyond approximately 15 cfu recovered from a single ISO 5 sample, whether from airborne, surface, or personnel sources, should happen very infrequently. When such ISO 5 **excursions** do occur, they may be indicative of a significant loss of control, when they occur within the ISO 5 critical zone in close proximity to product and components. Thus, any **excursion** >15 cfu should prompt a careful and thorough investigation.

(参考訳) 重大な一過的逸脱

空中浮遊、表面あるいは人という汚染源から、1つのISO 5からのサンプルで約15 cfu を超える**一過的逸脱**が起こることは、非常に希である。そのようなISO 5区域での**一過的逸脱**が生じた場合、製品や原料に近接したISO 5のクリティカルゾーンで生じた場合は、かなり大きな管理状態の喪失を意味している。それゆえ、15 cfuを超える如何なる**一過的逸脱**には、周到かつ十分な調査を直ちに始めること。

USP<1116> での“deviation” / “**excursion**”の事例 (3/5)

“excursion”の用法の**事例 2** (SIGNIFICANT EXCURSIONSの項)

In the case of an isolated single **excursion**, establishing a definitive cause probably will not be possible, and only general corrective measures can be considered. It is never wise to suggest a root cause for which there is no solid scientific evidence. (中略) Microbiologists should use practical scientific judgment in their approach to **excursions**.

(参考訳)

他とは切り離された単一の**一過的逸脱**の場合、明確な原因を確立することは恐らく不可能であり、それゆえ、ごく一般的なのは正方法を考えることになる。確かな科学的証拠が存在しないのに、根本原因を示唆することは、決して賢いものではない。(中略)微生物学者は、**一過的逸脱**へのアプローチには、現実的な科学的判断を行うこと。

USP<1116> での“deviation”／“**excursion**”の事例 (4/5)

“excursion”の用法の**事例 3** (CONCLUSIONの項)

Human-scale clean rooms present a very different picture.

(中略) Therefore, it is unreasonable to assume that samples producing no colonies, even in the critical zone or on critical surfaces, will always be observed. **Periodic excursions** are a fact of life in human-scale clean rooms; (後略)

(参考訳)

人が立ち入るクリーンルームは、非常に様々な形態が存在している。

(中略) それゆえ、クリティカルゾーン (critical zone) あるいは重要な表面 (critical surfaces) においてさえ、コロニーを生じないサンプルが常に観察されるということを想定することは、実情にそぐわない。**断続的な一過的逸脱**が起こることは、人の居るクリーンルームでは、紛れもない事実である。 ; (後略)

USP<1116> での“deviation”／“**excursion**”の事例 (5/5)

USP<1116>は、微生物環境モニタリングの理想の形も論じているものですが、「微生物環境モニタリングプログラムの設計と実施における重要因子」の中に次のような記述があります。（原文省略し、参考訳を表示）：

包括的な環境モニタリングプログラムが出現して以来、**悪化傾向や悪化へのズレ**（adverse trends or drifts）を捉えることへの応用が強調されている。最近の無菌操作法によるプロセッシング環境は、それがアイソレータ、ラブス、あるいは従来型のクリーンルームであろうとなかろうと、汚染は徐々に希なものとなっている。

この記述では、“drifts”という用語が注目されます。“drifts”の状態は、“deviation”として扱う状況と考えられます。なぜならば、“excursion”は、“ズレた”という状態ではないからです

“excursion”の単語のニュアンス

下記の記載を見ると「何か基本となるものがあって、それは変わらないけれども、一時的（一過的）に、それからズレる」という意味です

1. A short journey or trip, especially one taken as a leisure activity
(参考訳) 短い旅行、あるいは、お出かけ；特にレジャー活動など
2. A deviation from a regular activity or course.
(参考訳) 正規の活動あるいはコースからそれること
 - 2.1 archaic A digression.
(参考訳) (一般的には使用されない) 余談
3. (technical) A movement of something along a path or through an angle.
(参考訳) ある経路に沿っての、またはある角度をもつての動き

“excursion”の概念のまとめ (1/2)

- “excursion”は、“deviation”（逸脱）の中で、それが製品の品質に及ぼすインパクトが不明なもの、あるいは低い場合に適用される用語である
- 多くの場合、環境条件の管理幅からの一時的な逸脱の場合に適用される。その代表的なものは温度、菌数、微粒子であると考えられる
- これらの環境条件の管理幅からの一過的な逸脱は、製品品質に及ぼすリスクが低いものであり、定型的な処理パターンの構築が容易と思われる

“excursion”の概念のまとめ (2/2)

Deviation : 逸脱

① 不適合の物品、及び／又は不適切な方法で生じる、標準となる方法あるいは規格からの乖離（ズレ）

excursions : 一過的逸脱
 偏移的逸脱

② 製品品質、システム完全性、または職員の安全にインパクトを与える可能性をもつ、普通とは異なる事象あるいは説明できない事象

医薬品GMPの運営でのexcursionの用語の海外での事例を調べてみると、該当した事例は、環境管理でのアクション限度値（例えば、温度、湿度、微生物菌数、あるいは粒子数など）を偶発的に超える事例であった。

Excursion の用語の概念

今後への提案

1. 日本人は、欧米の人々と較べて、文化的基盤の相違から、リスク概念に異なりがあるため、使用する用語にギャップが生じている
2. 欧米での“excursion”は、“deviation”に相当するもののうち、製品品質へのリスクに低いものに使用されている。その代表が製造環境条件の管理値からの一過的な逸脱である
3. グローバルが前提の今日、この様な用語概念についても、欧米と軌を揃える必要がある

*Thank you for your kind
attention!*



GMPの逸脱管理における“Excursion”の細かな議論は、近い時期にネット上での公開を予定しています