

変更管理，逸脱管理，OOS/OOT に関連した 文書類の見直し

脇坂 盛雄 (株) ミノファージェン製薬

まずは、改正 GMP 省令と逐条解説から下記の 3 つについてどのように記載されているのかを確認する。その後、各管理のフローと注意事項、最後にそれぞれの事例を紹介する。

- 1 変更管理
- 2 逸脱管理 又は 予知 (CAPA) 管理
- 3 OOS/OOT 管理

1 変更管理

改正 GMP 省令

(承認事項の遵守)

第三条の二

法第十四条第一項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第十四条第一項若しくは同条第十五項又は法第十九条の二第一項の承認を受けた事項（以下「承認事項」という。）に従って製造しなければならない。

第三条の三

原料、資材及び製品の規格又は製造手順等が承認事項と相違することのないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させること。

第八條

第十四条の変更・管理に関する手順
(変更の管理)

第十四条

製造業者等は、原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について変更を行う場合においては、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 当該変更による製品品質及び承認事項への影響を評価すること。

二 前号の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡し、確認を受けること。

2 前項の変更を行った製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、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 製品品質への影響を再確認し、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価を行うこと。

二 製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合においては、当該製品に係る製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡すること。

三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

逐条解説

4. 第 3 条の 2 (承認事項の遵守) 関係

(1) 「承認事項」とは、医薬品又は医薬部外品について、法第 14 条第 1 項若しくは第 15 項 (法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。以下同じ。) 又は法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受け

た事項をいうものであること。なお、成分及び分量又は本質、製造方法、規格及び試験方法等について、日本薬局方等の公定書、原薬等登録原簿等が参照されている場合には、それらの内容も承認事項に含まれることから、当該公定書、原薬等登録原簿等の改正、変更等について留意が必要であること。

(2) 上記の承認を受けた医薬品又は医薬部外品に係る製品は、その承認事項に従って製造することを要するものであること。なお、承認事項のうち、製品の成分若しくは分量又は性状若しくは品質が異なる場合には、法第 56 条の規定に違反することになりうるものであること。

(3) 法第 14 条第 15 項の承認事項の軽微な変更を行う場合には、同条第 16 項及び施行規則第 48 条の規定により、当該変更をした後 30 日以内に届出が行われることとされており、当該届出が行われるまでの間における承認事項の遵守については、GMP 省令第 3 条の 2 ただし書により免除しているものであること。

8. 第 5 条（製造管理者）関係

③ 第 5 条第 1 項第 3 号関係

製造管理者は、原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の規格並びに製造手順等が承認事項と相違することのないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させるものであること。

22. 第 14 条（変更の管理）関係

① 第 14 条第 1 項第 1 号関係

当該変更による製品品質及び承認事項への影響の評価を要するものであること。承認事項が変更されることに伴う変更の場合には、変更後の承認事項に従っているかどうか（GMP 省令第 3 条の 2 参照。）注）についての評価を要するものであること。

注）（承認事項の遵守）

第三条の二 法第十四条第一項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第十四条第一項若しくは同条第十五項（又は法第十九条の二第一項の承認を受けた事項（以下「承認事項」という。）に従って製造しなければならない。

ただし、法第十四条第十五項の軽微な変更を行う場合においては、同条第十六項の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。

② 第 14 条第 1 項第 2 号関係

上記①の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び外国製造医薬品等特例承認取得者への事前の連絡及び確認を要するものであること。なお、当該製造販売業者への事前の連絡及び確認については、GQP 省令第 7 条第 5 号注）の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。

注）（製造業者等との取決め）

第七条 医薬品の製造販売業者は、製造業者等における製造管理及び品質管理の適正かつ円滑な実施を確保するため、製品の製造業者等と次に掲げる事項を取り決め、これを品質管理業務手順書等に記載しなければならない。五 製造方法、試験検査方法等についての変更が当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者

① 第 14 条第 2 項第 1 号関係

製品品質への影響（製品品質に好ましくない又は意図しない影響が生じていないかどうか等）を再確認し、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価を要するものであること。

ア. 製造業者等において当該変更の品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価に要する製品のロット数、製造期間等をあらかじめ定めた上で、当該評価を行うことが可能となり次第、遅滞なく製品品質への影響を再確認することが求められる。

⇒

改正 GMP 省令により、現在ある変更管理の SOP に下記を追加並びに確認する事項

- 1) 変更内容の製造販売承認書記載事項への影響（軽微変更／一部変更申請）の確認を行うこと。該当すればその対応を行う。
- 2) 製造販売業者にその変更について連絡し確認を得、必要な対応を行うこと。製造販売会社がその変更が軽微変更／一部変更申請に係るのか判断し、その判断に従って対応する。また変更が終了した場合遅滞なく製造販売業者に連絡する。
- 3) 事前に製造販売業者と必要事項を取り決めておくこと
- 4) 変更管理を確実にを行うため PDCA の確認を行い遅滞ないようにする。
- 5) 変更実施後、変更の目的が問題なく達成できたかの検証を遅滞なく行う。
- 6) 変更を行う場合、全ての関連する文書等の変更も併せて行う。
- 7) 変更が承認され、SOP が改訂され実施する場合には教育訓練を行いその記録を残す。
- 8) 当初の計画に変更が生じた場合はそれについても確認を行うことを SOP に明記しておく。
- 9) 変更管理ではないが、今の製造方法並びに試験検査方法が承認書に従っていること、それを定期的（毎年）確認しておくことが SOP に定められていることが前提になる。もし、今の時点で齟齬あれば、齟齬対応の変更管理を行う。

変更管理のフローと確認事項

1) 変更提案の品質面の確認

(1) バリデーション並びに PV 実施

・PV1～3 ロット実施

3 ロット行うことがよいが、原則 3 ロットとなっているのはそこまでする必要がない場合は 1～2 ロットでもよい。一部変更申請がある場合は 3 ロットが無難だがこれも原則 3 ロットなので 3 ロット必要でない説明ができればよい。

GMP ではデータ数 3 がよくてくる。これは n

= 1 だと 1 個のデータ。 $n = 2$ だと平均値が求められる。 $n = 3$ だとバラツキが求められるので、これまでのデータからバラツキが説明できれば $n = 3$ でなくてもよい。

・コンカレントで行う

変更の影響が少ないので、コンカレントで評価ポイントを追加して行う。

・PQ で行う

変更の箇所の影響するところだけを確認し、問題なければコンカレントで評価する。

どれを選択するかは、製剤の特徴と変更ポイントから判断する。ただ、バリデーションを行わない場合は、なぜ行わないかについて根拠を基に論理的に説明する。後日査察時に当局の査察官が見て追加説明を求められないまた疑問に思われない視点で記録に残す。これは記録を残す場合の基本になる。

(2) 安定性試験の実施

・加速試験 ($40^{\circ}\text{C} \times 75\%$)

・長期安定性モニタリング ($25^{\circ}\text{C} \times 60\%$)

加速試験で判断するか、長期の結果も得てから判断するかを決める。安定性試験の評価を行わない場合はなぜ行わないかを根拠を基に論理的に説明した記録を残す。

2) レギュレーション面の確認

(1) 軽微変更または一部変更申請に該当するかの確認

製造販売承認書の整備が必要な場合は製販に確認する。その前に自らも確認しておく。

3) 製造販売業者への確認

製造販売承認書に関わる変更は製造販売業者に連絡を取る。それ以外の変更についても、品質取決め書の内容に従って文書により連絡する。文書により承諾を得てから実施する。製造販売承認書の手当てが必要な場合はその手続きを終えてからの実施になる。

4) 変更の実施

変更時には SOP や記録類などの改訂を合わせて実施する。また SOP 類が変更になったときは教育訓練を実施し、その終了を確認してから実施する。

山口県の製造所で SOP が改訂されずに変更を実施

していたが、QAは絶対にそれを認めてはいけない。

5) 変更の妥当性の確認

変更前にバリデーションなどで問題ないことを確認しているが、その変更が適切だったかを検証する。検証するには二つの方法がある。

- ① 変更後の3～5ロットを評価する
- ② 製品品質照査時に変更前と変更後の品質面の評価を行う。工程能力指数Cpkの活用など統計的な視点で評価を行い記録に残す。

6) 注意点

- (1) 原薬の出発物、製造方法、銘柄追加などの場合は不純物プロファイルを確認する。分離分析法がない場合は分離分析法を作成し、その試験法の分析バリデーションを実施後、現行品との比較を行う。投与量によっても異なるが、一般的には0.1%の新規不純物がないことを確認する。
- (2) 原薬の物性の違いが溶出性に影響を与える場合がある。原薬が溶ける溶媒で造粒を行っている場合は問題ないが、溶けない溶媒で懸濁造粒あるいは滑沢剤だけで混合している場合は、原薬の物性が溶出試験に与える影響を確認する。
- (3) 注射剤の原薬を変更する場合は、経年での不溶性異物が発生しないか確認する。
- (4) 原薬の中間体が医薬品に該当する場合は、中間品の製造場所のMFや外国製造所認定などについても確認する。
- (5) 海外の場合は製造所出荷してから空港までに一時的に保管している場合がある。その場合保管場所は外国製造所認定、製造販売承認書への記載などが必要になるのでその旨も確認する。
- (6) 固形剤で溶出試験がある製剤の変更時は、溶出プロファイルが変わる場合がある。承認書上は溶出試験だけであるが、「ジェネリック医薬品品質情報検討会」では、4液性の溶出プロファイルが日本薬局方外医薬品規格第四部に掲載された内容と変わっていないかを確認している。よって、変更時には4液性について溶出プロファイルを確認する。ただし、一番条件の悪い液で行えば分かる場合はその液だけでよい。

2 逸脱管理 & 是正予防 (CAPA) 管理

改正 GMP 省令

14 この省令で「是正措置」とは、検知された不適合（この省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。以下同じ。）その他の望ましくない状況の再発を防止するため、その原因となった状態を解消する措置をいう。

15 この省令で「予防措置」とは、生じ得る不適合その他の望ましくない状況の発生を未然に防止するため、その原因となり得る状態を解消する措置をいう。

(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、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

二 重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。

ロ 当該逸脱の原因を究明すること。

ハ 所要の是正措置及び予防措置をとること。

三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

(品質情報及び品質不良等の処理)

第十六条

二 当該品質情報に係る事項がその製造所に起因す

るものでないことが明らかな場合を除き、その原因を究明し、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の是正措置及び予防措置をとること。

三 前号の原因究明の結果並びに是正措置及び予防措置の記録を作成し、これを保管するとともに、品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により速やかに報告し、確認を受けること。

2 製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。また、当該品質情報に関連する製品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。

逐条解説

＜第1章 総則（第1条―第3条の2）

(14)「是正措置」とは、検知された不適合（GMP省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。以下同じ。）その他の望ましくない状況の再発を防止するため、その原因となった状態を解消する措置をいうものであること。

(15)「予防措置」とは、生じ得る不適合その他の望ましくない状況の発生を未然に防止するため、その原因となり得る状態を解消する措置をいうものであること。

23. 第15条（逸脱の管理）関係

(1) 医薬品の製造業者等の製造所において構造設備、手順、工程等からの逸脱が生じた場合にあるかじめ指定した者に行わせる業務について規定するものであること。なお、OOSが生じた場合における業務については、GMP省令第11条第1項第8号の規定によるものであること。あらかじめ指定した者については、逸脱が生じた場合における業務を熟知している職員を責任者としてあらかじめ指定し、

その職責及び権限を含め、同令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。

② 第15条第1項第2号関係

重大な逸脱が生じた場合において追加的に必要となる業務について規定するものであること。重大な逸脱であるかどうかについては、製造業者等において当該逸脱による品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて判断されるべきものであるが、例えば、当該逸脱により製品品質に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合、承認事項に従っていない又はそのおそれがある場合等は、重大な逸脱と考えるものであること。

ア. 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者への速やかな連絡を要するものであること。なお、当該製造販売業者への連絡については、GQP省令第7条第6号注）の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。

イ. 当該逸脱の原因を究明するとともに、その結果を踏まえて、所要の是正措置及び予防措置をとらなければならないものであること。

エ. 上記イ. の是正措置及び予防措置をとった上でなお同様の逸脱が再発する場合には、逸脱を生じた製造手順等の妥当性を再検証することを目的として、GMP省令第11条の3第1項第1号の規定による製品品質の照査を行うことが考慮されるものであること。なお、重大な逸脱と判断しなかった場合にあっては、当該逸脱に起因して最終製品又は原薬たる医薬品の有効期間又はリテスト日までの期間中にOOSを生じる可能性が否定できないときは、該当する製品ロットについて、当該逸脱による影響の程度を評価することを目的として、GMP省令第11条の2又は第21条の2の規定による安定性モニタリングを行う

こと等が望ましいものであること。

③ 第15条第1項第3号関係

上記①及び②の業務に係る記録の作成及び保管を要

するものであること。是正措置及び予防措置の記録については、当該措置の進捗スケジュールに沿って漸次を作成し、その時点での是正措置及び予防措置の内容について遅滞なく品質保証に係る業務を担当する組織への文書による報告及び確認が求められる。

(2) 品質保証に係る業務を担当する組織において、上記(1)①及び②ウ.の確認に関する記録の作成及び保管並びに製造管理者への文書による適切な報告を要するものであること。なお、これら記録の作成及び保管並びに報告は、重大な逸脱が生じた場合に限らないものであること。

① 品質保証に係る業務を担当する組織からの当該報告書を踏まえ、製造管理者により GMP 省令第 5 条第 1 項第 1 号、第 2 号及び第 4 号注)の業務が行われるものであること。

② 当該報告書を作成し、承認を行う業務については、品質保証に係る業務を担当する組織の職員のうち、逸脱の管理に関して熟知している職員を作成及び承認の責任者に選任し、その職責及び権限を含め、GMP 省令第 6 条第 4 項注)の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。

25. 第 17 条(回収等の処理)関係

ア. GMP 省令第 11 条第 1 項第 4 号に規定する試験検査が OOS となったことにより使用又は出荷に不適とされた原料、資材及び製品について、同項第 8 号の原因究明のため一定期間保管する場合が考えられるものであること。

30. 第 21 条の 2 (安定性モニタリング) 関係

② 第 21 条の 2 第 1 項第 2 号関係

当該医薬品(原薬たる医薬品)の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び OOS となった場合に当該医薬品(原薬たる医薬品)の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目について、試験検査の項目として選定を要するものであること。必ずしも当該原薬の規格の項目全てについて試験検査を行うことを要しないが、その選定の妥当性を示す

根拠も含めて、下記⑤の記録の作成が求められる。

(2) 上記(1)④の評価の結果から OOS 又はそのおそれ(例えば、有効期間又はリテスト日までの期間中に OOS を生じる可能性を示唆する傾向)がある場合には、当該原薬たる医薬品の製造業者等は、所要の措置(当該医薬品(原薬たる医薬品)に係る製造販売業者への速やかな連絡、医薬品(当該医薬品(原薬たる医薬品)を原料として使用した最終製品たる医薬品)の回収の判断に必要な情報の提供等)をとるとともに、当該措置に係る記録の作成及び保管を要するものであること。なお、当該製造販売業者への連絡、情報の提供等については、GQP 省令第 7 条第 6 号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。

⇒改正 GMP 省令により、現在ある逸脱管理/是正予防措置(CAPA)の SOP に下記を追加並びに確認する事項

- 1) 是正予防措置の SOP がいない場合は新規に作成する。
- 2) 重大な逸脱には製造販売承認書との齟齬が該当するのでそのことを SOP に記載する。
- 3) 逸脱が発生したら、その逸脱は製造販売承認書との齟齬に該当するかを確認する。
- 4) 重大な逸脱が発生した場合、製造販売会社、自社品であれば GQP に連絡し、指示を仰ぐことを記載する。
- 5) 逸脱が生じたとき、その逸脱が①他のロット②他の製品への広がりがないことを確認することを記載する。
(FDA の指摘事項では出荷したロットへの広がり調査も求めているので含めておくといふ)
- 6) 是正予防措置の進捗状況は把握する仕組みを盛り込む。
- 7) 評価の結果から有効期間中に OOS の恐れがあるかないかの確認を盛り込む。
- 8) 逸脱発生時に該当ロットが間違っ出て出荷されないよう保管を定める。
- 9) 用語の定義に「是正措置」「予防措置」を加える。

- 10) 逸脱が発生してからいつまでに完結するか時間制限を盛り込む。
- 11) CAPA についても終了期限を明確にして進捗管理を行う。

逸脱 & CAPA 管理のフローと確認事項

- 1) 逸脱を発見すると現場の責任者に報告する。
- 2) セミナーでどこまでを逸脱にするのが良いかとよく尋ねられるが、下記を伝えている。
 - (1) SOP からの逸脱
 - (2) 品質異常
 - (3) 規定された収率範囲外
 - (4) その他、作業者が普段と違うと気になったこと全て

全て上げて、検証して問題なければ良い。1/10 あるいは 1 件 / 20 件品質問題が見つかることがある。前の会社ではそれで大きな品質問題を何度も防げたことがある。
- 3) 製造所によっては、逸脱にしないけど、QA に報告するものと逸脱にするものを仕組みで分けている。そして当局の査察時には逸脱だけを報告している。これは隠していると思われる場合あるので要注意である。
- 4) 逸脱件数が少ないのは良いことだが、逸脱件数が少ないのは、報告が少ない場合があり、FDA 査察でも「逸脱、OOS が少なすぎる」との指摘を受けている。つまり報告が上がってこない仕組み／品質文化が問題である、あるいは隠しているのではないかとの懸念である。
- 5) 現場の責任者は生産を止め（止められない段階であれば、止められるところまで行ってから止める）、現場で必要な緊急対応を行うと共に、QA に直ちに報告する（後日必ず文書により報告する）。
- 6) 逸脱が製造販売承認書の軽微変更事項、一部変更申請事項に該当するか確認する。承認書との齟齬は重大逸脱になる。
- 7) 軽微変更事項の逸脱は逸脱処理で進めてよいが、一部変更申請事項は逸脱処理では対応しない。

い。当局相談事項になるかロットの出荷不適合になる。

- 8) 逸脱が報告されたらその逸脱の程度を下記から判断する
 - (1) その逸脱が健康に影響するか
 - (2) その逸脱がレギュレーション（製造販売承認書記載事項など）に反するか？
 - (3) その逸脱の原因が該当ロット内だけか、他のロット、他の製品にも広がっているか？
 - (4) 広がっている場合、
 - ・その影響のあるロットのステイタス（製造中、製品、物流在庫、出荷済など）を確認する。
 - ・もしまだ在庫があればそれを調査することも検討する。
 - (5) 逸脱の事象の悪さの程度を確認する。
 - (6) その逸脱による製品の欠品は生じないか確認する。欠品が生じると患者様／医療関係者に負担をかけることになり、重大な健康上の問題にもなりかねない。
 - (7) 欠品が生じる可能性がある場合は、欠品を回避するためには調査・検討にどの程度の余裕期間があるか確認する。
 - (8) 廃棄などの場合、そのコストはどの程度か確認する。これは品質問題というよりも経営問題で、即ち社としてどれだけの大きな問題になるかを把握し、必要ならタイムリーに経営層に伝える。
- 9) 逸脱は 3 ゲン（現場、現物、現実）、5 ゲン（+原理、原則）を基本とする。できれば、QA は現場に回答を文書で求めるだけでなく、QA が現場に直接赴いて 3 ゲン、5 ゲンを確認する。
- 10) 原因を調査し、品質に影響あればその範囲の特定を行う。
- 11) ロットの処置を決める。逸脱発生前までの製品の対応と生産再開時の対応を決める。
- 12) 製造販売承認書との齟齬がある場合は重要な逸脱となり、製造販売業者に文書にて連絡する。またそれ以外についても品質取決め書に従い連絡す

- る。
- 13) 当座の対応だけでなく抜本的な対応が必要な場合は、CAPA に登録して是正予防を行う。
- 14) CAPA では進捗状況を確認する。達成率、期日までに達成した率などを KPI (key performance indicator) として表すことにより進捗状況がわかる。QA の悩みに「なかなか現場が CAPA 対応してくれない」と嘆く相談をよく受ける。一番良い方法は、人は自分をボーナス評価や出世させてくれる人の顔を見て仕事をしている場合が多いので、工場長に組織ごとの KPI を紹介し、不十分な組織については工場長から「CAPA の対応の進捗もボーナス評価のひとつであるので、しっかり対応すること」「*** の組織は達成率が低い何が問題になっているのか？」と尋ねてもらうことである。
- 15) 逸脱が他のロット、他の製品、出荷した製品に影響していないかを根拠でもって確認し、もし広がりがあればその調査を進める。広がりがなければ根拠により論理的に広がりが無いことを説明し記録に残す。

3 OOS/OOT 管理

改正 GMP 省令

第十一条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる品質保証及び試験検査に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

八 第四号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。また、当該試験検査について、規格に適合しない結果となった場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

逐条解説

10. 第 7 条 (医薬品製品標準書) 関係

(ア) 承認事項の規格 (日本薬局方等の公定書又は

規格集の規格を参照している場合を含む。) について、製造業者等において管理上必要なものとして自主的に所定の規格より厳格な規格が設定される場合には、当該規格及び品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて当該規格の妥当性を示す根拠

(イ) 日本薬局方等の公定書又は規格集を参照している試験検査について、当該公定書又は規格集の規定に基づき、規定の試験法に代わる試験検査の方法が規定の試験法以上の真度及び精度がある場合であって当該試験検査の方法が用いられるときは、当該試験検査の方法及び品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて当該試験検査の方法の妥当性を示す根拠

(ウ) 承認事項及び日本薬局方等の公定書又は規格集に定められていない規格及び試験検査について、製造業者等において管理上必要なものとして自主的に設定する場合には、当該規格及び試験検査の方法並びに品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて当該規格及び試験検査の方法の妥当性を示す根拠

11. 第 8 条 (手順書等) 関係

③ 第 8 条第 1 項第 3 号関係

(ケ) 試験検査の結果の判定等に関する手順

(コ) 試験検査について、規格に適合しない結果 (いわゆる“Out of Specification”。以下「OOS」という。) となった場合における原因の究明、是正措置及び予防措置等に関する手順

⑭ 第 8 条第 1 項第 17 号関係

(2) 医薬品製品標準書及び GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書並びに同令第 2 章に規定する記録について、継続的に信頼性 (いわゆるデータ・インテグリティ) を確保するため、同令第 20 条第 2 項各号の業務の方法に関する事項を文書により定めることを要するものであること。この場合の継続的とは、それらの文書及び記録の作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続するとの趣旨であること。

15. 第 11 条（品質管理）関係

⑧ 第 11 条第 1 項第 8 号関係

（ウ）同じ検体について行われた試験検査において複数回の測定等の一部が OOS となった場合の判定に当たっては、当該データの適切な取扱いが求められる。

イ. 上記④の試験検査について OOS となった場合には、あらかじめ GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書に定めた手順に従って、当該 OOS の原因を究明し、その原因を解消して OOS の再発を防止するため所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。是正措置及び予防措置の記録については、当該措置の進捗スケジュールに沿って漸次に作成することが求められる。

（ア）上記イ. の原因の究明に関して、製品（中間製品を含む。）の試験検査の OOS について製造部門における製造工程（保管を含む。）、製造作業等に起因する場合のほか、原料又は資材の試験検査の OOS について当該原料又は資材の供給者に起因する場合、試験検査に係る業務を担当する組織又は外部試験検査機関における検体の取扱い、試験検査の方法等に起因する場合等があり得るものであること。

（イ）上記イ. の是正措置及び予防措置をとった上でなおも同様の OOS となることが頻発する場合には、GMP 省令第 11 条の 3 第 1 項第 1 号の規定による製品品質の照査を行うことが考慮されるものであること。

16. 第 11 条の 2（安定性モニタリング）関係 ②
第 11 条の 2 第 1 項第 2 号関係

上記①の医薬品（最終製品たる医薬品）の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び OOS となった場合に当該医薬品（最終製品たる医薬品）の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目について、試験検査の項目として選定を要するものであること。必ずしも最終製品の規格の項目全てに

ついて試験検査を行うことを要しないが、その選定の妥当性を示す根拠も含めて、下記⑤の記録の作成が求められる。

⑤ 第 11 条の 2 第 1 項第 5 号関係

（2）上記（1）④の評価の結果から OOS 又はそのおそれ（例えば、有効期間中に OOS を生じる可能性を示唆する傾向）がある場合には、最終製品たる医薬品の製造業者等は、所要の措置（当該医薬品（最終製品たる医薬品）に係る製造販売業者への速やかな連絡、医薬品（最終製品たる医薬品）の回収の判断に必要な情報の提供等）をとるとともに、当該措置に係る記録の作成及び保管を要するものであること。

17. 第 11 条の 3（製品品質の照査）関係

① 第 11 条の 3 第 1 項第 1 号関係

製造工程並びに原料、資材及び製品の規格の妥当性を検証することを目的として、定期的又は随時に、製品品質の照査を要するものであること。随時に行う製品品質の照査としては、例えば、ある製品（中間製品を含む。）の試験検査について OOS となることが頻発する場合において、当該製品の製造工程（保管を含む。）及び規格並びに使用する原料等の規格について妥当性を再検証することを目的として、随時に製品品質の照査を行うなどが考えられるが、そうした場合のみに限定されるものではない。

⇒改正 GMP 省令により、現在ある OOS の SOP に下記を追加並びに確認する事項

- 1) OOS の SOP を作成する（できれば OOT も盛り込む）。
- 2) 自主的な厳格な規格を上乗せで規定する場合は、その規定を外れた場合の処置についても SOP に記載しておく。
- 3) 公定書や規格集の試験法よりも真度と精度が上回っている代替試験法場合は、それで行った場合の品質の評価について明記しておく。代替試験法を採用する場合の基準や手順について明記しておく。なお、ここでは“日本薬局方等の公定書又は

- 規格集を参照している試験検査について”と記載されていることから、それに関係がない製造販売承認書の試験については、代替試験法はGMP省令と逐条解説では認めていない（2013年度GMP事例集では認めている）。ただ、それについては同様にSOPに規定し、一部変更申請を行う旨SOPに明記し、その承認が得られまでの限定した期間とする旨記載する。基本、代替試験法は行わない。
- 4) OOSが発生した場合のデータの取り扱いについて定めておく。
 - 5) OOSが製造や原料・資材に関係しているかを調査することを記載する。
 - 6) OOSが発生する場合はその原因を調査して、是正予防措置を行うことを記載する。
 - 7) 有効期間中にOOSが生じるリスク評価を記載する。
 - 8) OOSが頻発する場合は、その妥当性を確認することを記載する。
 - 9) 規格に適合しないあるいはその恐れがある場合には製造販売業者に文書にて連絡する。またこれについては取り決め事項に盛り込む。
 - 10) OOS記録を作成し責任者の判断により出荷の可否を判断する。
 - 11) OOSが発生してからいつまでに完結するかの日数制限を盛り込む。
 - 12) OOS/OOT発生時はトレンド評価を行う。
 - 13) 実施した試験検査は製造販売承認書との齟齬があったかを確認する。

OOS/OOT管理のフローと確認事項

- 1) OOS/OOTが発生すればまずは口頭で上司に報告し、遅滞なく文書にて報告する。
- 2) 試験器具、試験溶液は捨てずにラボエラー調査用に残しておく。
- 3) QCにてラボエラーチェックシートにてラボエラーの有無を確認する。
- 4) ラボエラーチェックシートの結果をQCで確認後、QAに報告する。

- 5) QAはその調査の妥当性を確認し必要であればQAがラボエラー調査を行う。その中には試験者へのインタビューも含む。試験者のラボエラー頻度が他の試験者に比べ明らかに多いかなども確認する。
- 6) ラボエラーが見つかり、それをQAが確認すれば、最初のデータは棄却し、再度同じ試験を実施する。ただし、ラボエラー原因を確認しその対策を実施後に行う。
- 7) 明確なラボエラーが見つからない場合は、工程調査とさらなるラボエラー調査をQAの指導下で行う。
- 8) ラボエラー調査には試験の溶液の確認、最初の希釈時から規格外になっているかどうか。面積値の計測は妥当か、標準品や検体の面積値が従来と同じかなども確認する。
- 9) 調査時には3H（初めて、変更、久しぶり）の有無も確認する。もし、あればそれがラボエラーの原因の確率が高まる。
- 10) 製造工程に問題があったかの調査も、できればQAが現場に行き、逸脱報告が出ていればその再確認、現場の記録の確認、現場の人へのインタビューをQA自らが現場の協力を得ながら行う。
- 11) 多くの場合、明確なラボエラーの根拠も見つからず、製造工程にも問題がない場合が多い。
- 12) OOSの起きた製品の特徴を把握する。ばらつきやすい製品か。均質性データはどうか。粒度別含量はどうか。不均一化工程（掻き落とし作業や混合機を木槌で叩いて壁に付着している粉を落とすなど、その後に均一化工程がない場合）がないかなども確認する。
- 13) 何も問題が見つからない場合は、サンプリングしたドラムなど他のドラムからサンプリングして調査のための試験を行ってロットの均質性を確認する。
- 14) 明確なラボエラーも見つからず、製造においても問題なく、かつロットの均質性にも問題ない場合は、リテストを実施する。

- 15) リテストは $n = 4 \sim 7$ で実施する。n 数はその状況を見て統計的な判断の元 n 数を決める。
- 16) 全ての値が合格した場合に適合とする。平均値を判定値に用いない。用いるデータはリテストを行う前に決めておく。
- 17) リテストの結果適合すれば、不明なラボエラーの可能性があったことになるので、さらなる確認、試験者の操作方法あるいは何か装置の問題だったかをその後についても注意して OOS が再発しないかをフォローする
- 18) 再サンプリングが認められるのは下記の場合だけである。
 - (1) サンプリングにエラーがあった場合（顆粒などのサンプリングは上層に粒子の大きいものが集まっているのでサンプリング時に注意する）
 - (2) 試料が不足している場合（今は再調査やりテスト用に十分な量を確保しておく）
 - (3) 試料が劣化する場合（水など）
- 19) 安易にサンプリングして試験し適合しても、「最初の箇所の問題があった。良い所からサンプリングして合格させたのではないか？」との質問に根拠でもって説明できない場合はリサンプリングすることは避けるのが良い。
- 20) OOS については定期的に層別して、装置別、人別、製品別、試験別に特異的な傾向があるかどうか確認し、もしあれば対策を行う。必要であれば CAPA に登録して確実に実施する。
- 21) 欧米の OOS のガイドラインを参考にすると良い。

実際の事例；

福井県の製造所の第三者委員会調査結果報告書(概要版)

2021 年 4 月 16 日より

https://www.kobayashikako.co.jp/news/2021/210416_surveyreport.pdf

1. 塩酸リルマザホンとリルマザホン塩酸塩の名称違い (変更管理)

水虫薬の原薬（イトラコナゾール）と睡眠導入剤（リルマザホン塩酸塩）が同じキャビネの A 行に置かれていた（上と下）との新聞報道があった。どうしてイとリが同じ A 行にあるのか？

推測として、リルマザホン塩酸塩は局外規（役目を終了し改訂されていない）収載品で、局外規の名称は塩酸リルマザホン→エ

日局では従来塩酸**は**塩酸塩に名称が変更になった。しかし、局外規は改訂されていないため、旧名称がそのまま残っている。添付文書の原薬の名称は塩酸リルマザホンからリルマザホン塩酸塩に名称が変更され、添付文書にはリルマザホン塩酸塩で掲載されている。もし、日局の名称変更に合わせて製造所内の名称をリルマザホン塩酸塩に変更していたら、頭文字はリで A 行となり、A 行のキャビネとは別になっていた。そうすれば、今回のコンタミ自体が発生しなかった。

公定書、改正 GMP 省令、ガイドラインなどが改訂された場合、製造所で扱っている製品の何を変更しないといけないかを考えて、変更提案を行う。

品質問題は先送りしようと思うとできる。しかし先送りしていると、いつか品質の地雷（筆者は品質問題を品質の地雷と呼ぶ）を後輩が踏んでしまう。

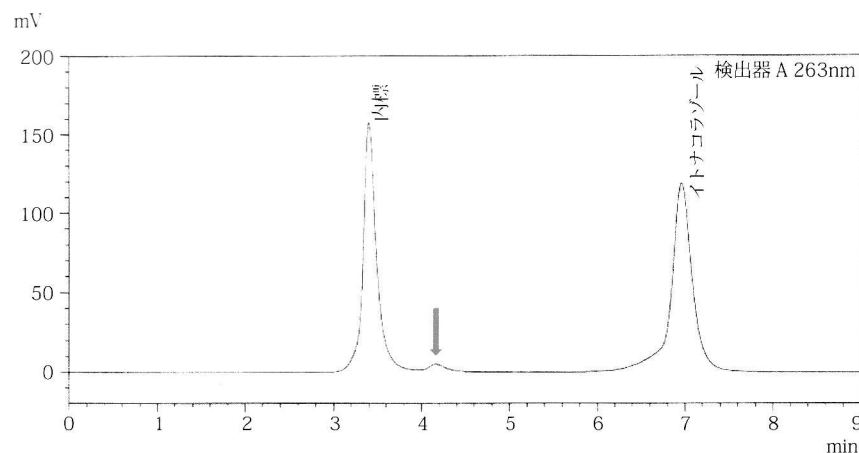
2. 未知（普段ない）ピークの報告（逸脱報告）

ロット番号 TOEG08 の定量試験における液体クロマトグラフィー試験の結果を確認したところ、他のイトラコナゾール錠 50mg では認められない未知ピークが存在することが確認された。

以下は、ロット番号 TOEG08 の液体クロマトグラフィー試験の結果である。

【ロット番号 TOEG08 の液体クロマトグラム】

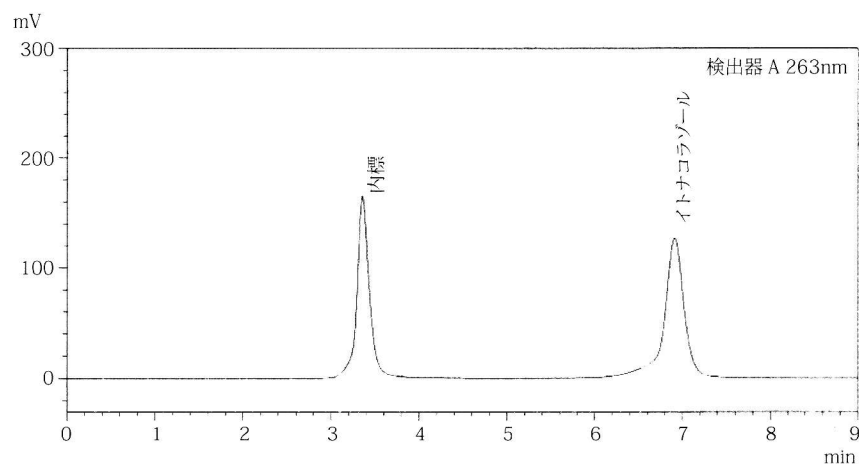
〈クロマトグラム〉



※赤矢印部分に不純物のピークが存在する。

【標準溶液の液体クロマトグラム】

〈クロマトグラム〉



報告書引用

・初回試験を実施した試験者は、含量が逸脱したことに気を取られ、未知ピークの存在には気付いていないが、初期調査及び再試験を実施した試験者は、未知ピークの存在に気付いていて試験実施責任者に口頭で報告した。しかし試験実施責任者は、

- ①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、
- ②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものではなかったことなどから、問題はないものと判

断し、ロット番号 TOEG08 は定量試験に合格した。

⇒微量であると思われたとのことだが、物質は UV 吸収の感度が違うので、微量かどうかは不明である。GC で検出器が FID であれば、物質の燃焼を見ているのではほぼ分子量に比例するが HPLC の UV 吸収では比例しない。化合物によってモル吸光係数は大きく異なる。試験の原理を少しでもわかっていたら、微量と安易に判断しなかった。フォトダイオードアレイ検出器があれば、UV スペクトルが測定でき、そのスペクトルからリルマザホンと推定することもできた。

⇒すべての検体で未知ピークが出ている。そのこと自

体が普段と違う。

⇒試験実施責任者は上司に報告しなかったようである。逸脱報告書は出されていなかったと思われる。文書で報告していれば QC 長, QA 長の確認もでき, 問題を発見できたかもしれない。

⇒CRM 訓練を徹底して行っていれば, この気付きを生かして, ミックスアップに気付いた可能性が高い。

感性の3要素①気付き, ②感動(興味), ③行動(原因究明)

感性を高めるにはこの3つが重要になる。今回は気付きがあった。それはとても素晴らしい。しかしそれを生かすことができなかった。未知ピークは何だろう? との興味を持つことである。そして未知ピークの原因究明ができるかどうか。この③がとても重要である。航空業界では人のミスを減らすために CRM 訓練を徹底して行っている。医薬品製造所もぜひ取り入れたい。

3. CRM (Cockpit Resource Management) 訓練 今 Crew

「ジャンボ機長の状況判断 一失敗しない決断と行動」坂井優基著より

飛行機事故を防ぐために設備はどんどん改善されました。しかし, どうしても人によるミスがなくなる。そこで CRM 訓練を徹底することで人のミスを減らした。

CRM 訓練で強調されること

- 1) 機長は, まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる
- 2) 機長以外の乗員は, 何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す
- 3) 機長は, 誰かが何かを言い出したならそれについて考える

ジャンボジェット機のミスは墜落に繋がるので, おかしいと思ったら, 無駄でもよいから確認する。特に, 副機長の行動がおかしいと思ったことは言わないと, 機長もミスをするので, 危ない。これはまさに逸脱の考えにも通じる。SOP からの逸脱/品質異常/収率逸脱でなくとも作業者が「普段と違う, おかしい」と思ったら報告し, 周りに尋ねることがとても大切になる。

その気づきの感性が大きな品質問題を防ぐ。逸脱報告

を減らす努力の前にたくさんの報告を先ずは出すことにつぎる。そして調査して何もなければ Happy。もし問題があれば CAPA を実施してロットの処理, 同じ問題を未然に防ぐことを着実に行えばよい。

3. OOS 処理の妥当性 (OOS)

報告書から

承認書記載 実際の手順

イトラコナゾール

溶解・噴霧造粒工程 『5kg』 『5.35kg』注1)

後混合工程 — 『0.5kg』注2)

規格値 95.0 ~ 105.0%

⇒

注1)

5.0kg を量り, データをプリントアウトした後, 追加の 0.35kg を量っていた。

注2)

該当ロットでは 0.85kg を量っていた。50mg/1錠だが, 実際 58.5mg/1錠になる。17%も割り増し仕込みが行われていた。割り増し仕込みは一般的に規格上限が限界である (ICHQ8, GMP 事例集より)。

報告書引用

	含量	粉碎方法	超音波抽出時の溶媒
初回試験 (バルク品)	92.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン + 移動相 (承認書)
初回試験 (包装品)	96.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン + 移動相 (承認書)
初期調査 (バルク品 n1)	97.3%	粉碎機	テトラヒドロフラン
初期調査 (バルク品 n2)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン
再試験 (バルク品)	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン

⇒ OOS の SOP に従い, 試験室エラーの可能性があり, 再試験検査 (n = 2) が行われている。

報告書引用

・ロット番号 TOEG08 の定量試験では, 初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その

後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。

・初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

⇒経験の浅い経験者の方が適切なデータを出していたことになる。それは SOP に忠実に行ったからである。

・SOP と異なる方法（抽出溶媒の変更）での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出がうまくいく」といったものであった。

⇒承認書の試験方法で評価するのが当たり前である。いつもの方法と違う試験を試験に問題があってもその試験方法で承認されている。承認書の重みが理解されていない。

⇒抽出溶媒を変更するなら、それが代替試験法に該当するので、試験法バリデーション、承認書方法との違い確認、変更提案など GMP の手続きが必要なのであるがそれがなかった。それを QC 長 & QA 長も気づかなかったのか、結果として容認している。

・なお、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉碎機を使用し、またテトラヒドロフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されるとの結果が確認されている。

・このように、「（試験室エラーの可能性があるが）製剤に問題がある可能性もある」場合にも再試験の実施が可能となっているため、逸脱処理をするのではなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。

・原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基

礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者としても自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。

⇒ OOS の SOP では“工程調査”が出てきていない。試験のやり直しだけでラボエラーとの判断をしている。明確なラボエラーが見つからない場合は、QC で試験繰り返してラボエラーにすることは決してしてはいけないことである。

⇒ QA が工程調査を自ら行い、製造記録を確認していたら、その製造では使わないロット番号があったことに気づくことができ、それは睡眠導入剤リルマザホン塩酸塩であることが容易にわかった。

⇒なお OOS 調査で製造工程の逸脱が見つかり、再逸脱報告を出して対応している製造所も多い。手間がかかるので、OOS で全て対応させる方が効率的である。

4. データの見方（逸脱 & OOS 時などデータを考察する場合にとっても重要）

報告書引用

該当ロットの前の 9 ロットのデータ

100.7	98.9	101.6	100.6	100.1	98.9	99.0
100.0	98.5					

平均 99.81

標準偏差 1.047

該当ロットの値 97.4

該当ロットの出現確率 $(99.81-97.4)/1.047 = 2.3(\sigma)$

正規分布表から <https://staff.aist.go.jp/t.ihara/normsdist.html>

97.4%以下が出現する確率 = 0.010724 ⇒ 1.07%

つまり、93 回に 1 回しか起きないことが起きている。つまりこのデータを問題ないとしたのは、1/93 が正しいデータだと判断したことになる。F 検定 / t 検定 / 分散分析でも $\alpha = 5\%$ で有意差ありと判断する。この場合は $\alpha = 1\%$ になり高度に有意差ありである。

QA & QC はデータが規格に入っているだけでなく、そのデータが統計／確率的にどんな意味を持っているか

を判断する必要がある。

5. 溶出試験の高い値

第三者委員会報告（概要版）より

「上記のとおり、ロット番号 TOEG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。もっとも、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。もっとも、品質管理部関係者が、溶出試験のトレンドの変化に着目し、製造工程における特異事象の有無を確認することはなかった。」

溶出試験結果（該当ロットの前9ロット）

(60 分平均) 80.7 78.9 80.9 80.4 80.2 75.5
78.3 78.0 79.6

平均 79.17 標準偏差 0.574 該当ロットの値 87.2
該当ロットのデータは約8%高く、出現確率(8.03/0.574
= 14.0σ) は 0.0000%以下

(90 分平均) 92.4 90.7 89.9 91.4 93.1 88.1
88.7 88.3 90.3

平均 90.32 標準偏差 0.591 該当ロットの値 97.8
該当ロットのデータは約7.5%高く、出現確率(7.48/0.591
= 12.7σ) は 0.0000%以下

つまり、100 万回に 1 回も起きない確率であった。

	含量	溶出試験 (60 分)	溶出試験 (120 分)
前9ロット平均	99.81	79.17	90.32%
該当ロット	97.4	87.2	97.8%
差	-2.4%	+8.03%	+7.48%

なぜ該当ロットは含量が低くて溶出試験の値が高いのか。そこに疑問を持ちたい。含量が2.4%低いから、溶出試験も2.4%低いはずである。品質管理において、3ゲン（現場、現物、現実）、5ゲン（原理、原則、追加工）の視点がとても重要である。ここでは原理・原則をおう

しい。減るはずの値が増えている。それも約8%も増えている。含量が2.4%低くて溶出が8%高いということは、合計約10%も増えている。この原因については概要版には記載されていない。どこまで考察されたかどうかともわからない。そこでネットからの情報で考察した。

溶出試験のUV測定時の波長と含量のHPLCの波長に差があるようである。

かつ、イトラコナゾールとリルマザホン塩酸塩のUVスペクトルのモル吸光係数にも違いがあり、その影響もあるようである。

溶出試験（イトラコナゾール）

https://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/a/o_itrakonazole_Cap-Tab_01.pdf

イトラコナゾールカプセル

「……紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により試験を行い、波長255nmにおける吸光度AT及びASを測定する。」

含量は第三者委員会報告（概要版）より、263nm測定UVスペクトル <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000676979.pdf>

感度比	255nm (溶出試験)	263nm (含量)
イトラコナゾール	約0.87 (1)	1 (とすると)
リルマザホン塩酸塩	約1.3 (1.49)	1 (とすると)

注) チャートから推測

	イトラコナゾール 計量	リルマザホン塩酸塩 計量 (1錠当たり)
前9ロット	58.5mg	0mg (コンタミなし)
該当ロット	53.5mg	5mg (コンタミあり)
(イトラコナゾール5mgがリルマザホン塩酸塩を誤って計量)		

よって測定波長263nm(含量)⇒255nm(溶出試験)により、含量が低く出て溶出試験で高くでたのは含量と溶出試験の測定波長の違いと両化合物のモル吸光係数(感度)の違いで溶出試験では、イトラコナゾールの

感度低下 & リルマザホン塩酸塩の感度上昇の結果のようである。溶出試験は分離分析の HPLC 法（含量）でなく紫外可視吸光度測定法のため、255nm でリルマザホン塩酸塩の感度が高くなり、その結果その高くなった値がイトラコナゾールの値に加わったのである。

含量と溶出試験の測定波長の違いがあり、イトラコナゾールは溶出試験の波長では感度は低下し、一方リルマザホン塩酸塩は感度が上昇している。約比率は 49% Up している。

含量が低いのに溶出試験が高いことに違和感持てばなにかおかしいことが該当ロットに起きていると推測できた。製造記録を調査すれば、すぐにコンタミに気付いた。

原理・原則で考えるための分析知識と統計的な知識をもつことがいかに重要かとの事例でもある。

富山県の製薬企業の第三者委員会報告（概略版）2021 年 3 月 3 日より

https://www.nichiiko.co.jp/company/press/detail/5087/1301/4541_20210303_01.pdf

OOS ロットの不適正な救済措置等に係る調査結果

類型 A 手順書上認められない再試験等

OOS の管理に関する手順書に反して、初回試験結果（OOS）を棄却し、初回試験と同一サンプルを用いた再試験又は別のサンプルを用いた試験（以下「再試験等」という。）の適合結果を採用して出荷した事例

⇒ OOS の SOP を守っていなかった可能性がある。問題は OOS の手順に従わずにデータの良いところ取りをしていたと思われる。かつ QC 長 & QA 長がこの問題点を見逃したか率先して実施していたのかもしれない。

類型 B 再加工処理

OOS ロットに対して、製造指図記録書に記載のない再加工処理を施した上で出荷試験を行い、規格適合結果を得て出荷した事例

⇒ 錠剤を粉碎して再度打錠することは製造販売承認書齟齬に該当する（軽微変更 & 一部変更申請のルールを理解していない）。リプロセスは逸脱処理でできるが、リワークはできない。リワークとは製造販売承認書に記載

されていない製造行為のことである。

類型 C 社内規格不適合品の出荷

承認規格には適合しているが、製品標準書において社内独自に設定した社内規格に適合しなかった OOS ロットにつき、当該社内規格に不適合であった場合に出荷することを認める手順等が製品標準書に定められていないにもかかわらず、出荷試験合格品として出荷した事例
⇒ 社内規格であっても原則出荷は禁止で出荷する場合は事前に SOP に記載することが求められているようである。PMDA の考え方と思われる。今回の改正 GMP 省令で求めている。

類型 D 良品選別後の出荷試験不実施

出荷試験のうち定量試験に不適合となったカプセル剤 OOS ロットにつき、ウェイトチェッカーを用いて良品選別を行ったのち、選別後の製造ロットにつき、定量試験／溶出試験を実施せず、選別前の定量試験の数値に重量補正による比例補正をかけた数値／選別前の溶出試験の数値を用いて規格適合品として出荷した事例

⇒ 最終試験は最終製品（薬機法の個装箱）を試験する。もし、中間品（錠剤／カプセルなどで包装する前）の試験結果で出荷する場合は中間製品と最終製品に差がないことの実際のデータ並びに包装工程でダメージを与えないことを説明するバリデーションが必要になる。

一般的には 3 ロット $n = 3$ で差がないことのデータを取り、変更管理をかけ、承認後 SOP を変更する。ウェイトチェッカーは製剤製造行為であり、それが終わった製品の試験が必要であるとの認識が不足していた。

当局の指摘事項（過去問）や実際の事例から学ぶことで、SOP の改訂や判断時のレベルを高める。それが品質保証の力になっていく。