**講演テーマ**

試験検査室管理におけるOOS/OOT対応とサンプリング実施のポイント

～PMDAおよびFDAの査察での事例をもとに解説～

**（５）講演の趣旨、ポイント、習得できる知識など**

逸脱、OOS/OOT、変更管理、是正処置は査察時にGMPが適切に運用されているかの観点から必ず確認される重要な項目です。今回、OOS/OOTについて、考え方、仕組みを紹介し、実際にOOS/OOTが起きた時の、初動調査、製造工程調査、再試験、再サンプリングの方法並びに問題点を紹介します。また、よくある質問についても一緒に考えます。OOS/OOTが十分機能しなかったために製品回収に至った事例を紹介し、品質管理のどこに問題があったか、品質管理における様々な具体的な事例（教育訓練、認定制、バリデーション、ノウハウの継承、リスク防止など）を紹介します。

　また、品質管理にとって今一番課題のPIC/S GMPガイドラインのサンプリング問題についても考え方、対応方法、サンプリングに関して知っておくべき基本的な考え方についても紹介します。

　最近のPMDAとFDAの査察は試験室、OOSに関するデータ・インテグリティに関して指摘を行っており、それに伴うWarning Letterなど発出されています。日本の企業も大きな問題になっています。それについても最近の話題を紹介します。また、今問題になっている無通告査察の実態とその対応についても紹介します。

　品質管理を担当する方にとって有意義な時間になる時間になることを願います。

**（６）講演項目**

**初めに**

**無通告査察に備えて、試験検査室で注意すること**

　【１】試験検査室管理におけるOOS/OOT判断・調査・対応のポイント

　　１．OOS/OOTについて

　　　１）OOS/OOTの考え方

　　　２）OOS/OOTの仕組み

　　　３）OOTの導入について（工程能力指数｛CpとCpk｝の活用）

　　　４）海外製造所のOOS調査不備による欠品リスクの事例

　　２．ラボエラー調査

　　　１）ラボエラーチエックシート活用

　　　２）試験器具、溶液の試験終了時まで保管

　　　３）明確なラボエラーが断定できない時

　　　４） 安定性試験で含量が低下事例を考える
　　　　・ラボエラー有無
　　　　・過去の安定栄試験のデータ参照
　　　　・標準品と検体の面積値検証
　　　　・データ処理の確認
 ５）安定性モニタリングで溶出試験がOOS/OOTの対応事例
　　　６）強熱残分試験のOOSの対応事例
　　３．製造工程の調査

　　　１）該当ロットの逸脱確認

　　　２）最近のロットの試験結果の確認

　　　３）最近のインプロデータの確認

　　４．再試験実施の問題点

　　　１）再試験のための調査

　　　２）試験者数と試験数

　　　３）再試験の判定

　　５．再サンプリング時の問題点

　　　１）サンプリング時の問題有無

　　　２）再サンプリングのための調査

　　　３）再サンプリングの根拠

　　６．よくある質問

　　　１）OOSを考慮して最初にどの程度サンプリングするのか

　　　２）外部試験委託先のOOS/OOTの管理

　　　３）最初のデータを棄却するためにはどうするか

　　7．OOSが棄却できなかった時の対応

　　 １）原因究明

　　　２）是正対応（CAPA）

８．外部試験委託先のOOS/OOTの管理

　　　１）取決め事項作成

　　　２）試験委託先とOOS/OOT報告・判断

９．OOSで頭を悩ました事例

　　　１）事例１ A顆粒

　　　２）事例２ Bカプセルの溶出試験

　　　３）事例３ 品質再評価

　　　４）事例４ Cバルク（原薬）

10．査察時のOOS/OOTの確認

　　　１）プラントツアーでの査察時の質問

　　　２）OOS/OOTのSOPと実際の確認

　　　３）OOS/OOTの事例の確認

11．ラボエラーによる製品回収/欠品対応事例

　　　１）凍結乾燥製剤の製品回収（2005年）の事例

　　　２）標準品変更に伴う欠品リスクによる当局対応

12．安定性モニタリングの実施（25℃×60%）のOOS対応

　　　１）25℃×60%と承認当時保管条件空欄（成り行き室温）結果の相違時

　　　２）25℃×60％への対応

　　　３）製品回収の多い溶出試験の正しい理解（溶出試験での製品回収を防ぐ）

13．試験方法の変更

　　　１）製造販売承認書の視点

　　　２）GMP上の視点

　　　３）特異性と安定性試験時の視点

1. PIC/S GMPガイドラインのサンプリング対応

１．PIC/S-GMPガイドラインの位置づけ

２．PIC/S-GMPガイドライン　Annex８「サンプリング」

　　２．全梱包の原料確認試験の要求と統計的根拠に基づく受け入れ試験検査

　　３．製造所の実施状況とPIC/S　GMPガイドライン対応方針

　　４．全梱包の同一性の確認

　　　１）相手先製造所の品質保証体制の確認

　　　２）流通段階の保証（GDPの視点も含め）

　　　３）輸送中の一時保管場所での管理

　　　４）受け入れ時の保証

　　５．均質性の確認

　　　１）原料/製剤の均質性評価

　　　２）受け入時のロット毎の均質性の確認

　　　３）縮分による均質性の確認

　　６．確認試験の簡便法

　　　１）ラマン分光

　　　２）近赤外

　　　３）アルミピロー/金属容器など、非破壊検査ができない包装形態品の対応

　　７．まとめ（製造所の実際の方法案）

　　　１）計画案の作成

　　　２）ラマン分光/近赤外での検討

　　　３）均質性データの確認

　　　４）査察による製造所のコンタミ防止策確認

　　　５）輸送業者、方法の確認と取り決め

　　　６）サンプリングの削減について

　　８．サンプリングでの保証に関する基礎知識

　　　１）第１種の誤り/第２種の誤り

　　　２）様々なサンプリング方法

（ロット構成＆製造方法を考慮してサンプリング方法を定める）

３）OC曲線の理解

　　　３）抜き取り試験（JISA-9015）

　　　４）現場でのサンプリングの課題とその対応

　　　　　・意図的なサンプリングによる製品回収

　　　　　・現場でサンプリングを行う場合

　　　５）外観不良/異物は全工程（QCの抜き取り試験含め）で保証

【３】 PMDA＆FDAの査察とOOS等試験検査に関して

１．PMDA

・GMP不備による製品回収事例での指摘された問題点

　　・製造販売承認書との不一致

　　・GMP不備（他社のGMP適合性調査不備が既存品に影響）

・原料の使用期限管理不備

　　・OOT管理に不備があったと想定される事例

　　・洗浄バリデーションに不備があったことによる事例

・韓国原薬企業のPMDA不適合による既存品原薬使用した製品回収

・日本の原薬製造所のPMDA不適合による既存品原薬使用した製品回収

２．FDA

　　　・査察官の過去の査察の指摘事項確認

　　　・システム査察

　　　・要求されるドキュメント類

　　　・ラップアップミーティングでの対応

　　　・フォーム483への対応

　　　・最近のFDAのWarning Letter事例（日本の製造所含む）

　　　・データインテグリティ対応

　　３．無通告査察対応

【４】人が創る品質/Quality Cultureの醸成