■講演テーマ：OOS/OOT事例から学ぶOOS/OOTの正しい理解と判断のポイント

～安定性モニタリング、データインテグリティ、出荷試験データの統計的な視点～

医薬品製造所のGMP不備/不正/回収が後を絶たないです。回収の大きな原因がQCにおける安定性モニタリングと出荷時におけるデータの扱い不備です。そこにはOOS/OOTのSOPやその運用が大きく影響しています。この問題はジェネリック医薬品だけでなく、全ての製造所においても程度の差こそあれ抱えている問題ではないでしょうか。

福井県の製薬企業が健康被害を発生させたが、OOSをきちんと管理運用できていれば、問題のロットを出荷せずに済みました。富山県の製薬企業は100製品以上の回収を行っているが、その中には同じくOOSの管理運用の不備がありました。適切なOOS/OOTのSOPを作成し運用していれば、健康被害や製品回収を避けることができました。

過去のエラーから十分学んでいるとエラーの70%は回避できると言っているヒューマンエラーの先生もいます。先ずは、仕組みをしっかり構築し、その上で実際の失敗事例を学ぶことで、判断する人の知識と判断力が向上します。

FDAの査察において、QCのOOS/OOTはデータインテグリティを絡めて特に重点的にみられています。実際、多くの警告状はQCのOOS/OOTとデータインテグリティについてです。昨今、PMDAや県もQCの過去の安定性モニタリングと出荷試験の妥当性をOOS/OOTの視点で調査しています。

OOS/OOTの適切な仕組みを学ぶ。欧米のガイドラインについても学ぶ。そして福井県と富山県の製造所のどこに問題があったかを検証します。

また溶出試験のOOS/OOT対応も難しいです。その対応についても紹介します。

その他、OOS/OOTと関係するPMDAの指摘によると思われる製品回収事例から学ぶこと。かつ多くのOOS/OOTの事例からどう対応するかを学ぶ。

安定性モニタリングとデータの取り扱いをOOS/OOTの視点から正しく判断し、製品回収を防ぐこと、またリスクのある製品について今手を打つことです。

本セミナーはOOS/OOT中心にその関連することを事例から学ぶものです。多くのご質問を事前にいただけるとセミナー時に回答させていただきます。

■受講後，習得できること（箇条書き、3-5項目程度）

・逸脱/OOS/CAPAの仕組みを学ぶ。

・PMDA/FDAの査察から学ぶ。

・製造で品質を造り込む方法を学ぶ。

・実際の事例から医薬品製造所でどういうことに注意が必要かを知る。

■講演中のキーワード（単語、5つ程度）

・OOS

・CAPA

・安定性モニタリング

・バラツキ/データの見方

・データインテグリティ

■セミナー内容（大小合わせて、20-30項目程度）

１．OOS/OOTについて

1) OOS/OOTの考え方

2) OOS/OOTの仕組みと違い

3) OOTの導入について（工程能力指数CpとCpkの活用）

4）OOTを３σに設定して何度もOOTが出ている事例対応

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

・過去の安定性試験のデータ参照

・標準品と検体の面積値検証

・データ処理の確認

5）割り増し仕込み（過量仕込み）について

・ICH Q8

・2013年GMP事例集と2022年GMP事例集の比較

・実際の事例

・福井県の製造所の割り増し仕込み事例を考える

・最近のある都道府県の割り増し仕込みに関するやりとり

6）安定性モニタリングで溶出試験がOOS/OOTの対応事例

7）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/再サンプリングの問題点

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

4) サンプリング時の問題有無

5) 再サンプリングのための調査

6) 再サンプリングの根拠

7) OOSを考慮して最初にどの程度サンプリングするのか

8）最初のデータを棄却するためにどうするか

５．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)

６．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

3）外部試験機関のOOSの取り扱いミス

７． CAPA（是正予防措置）の仕組みとSOP

　1）CAPAの仕組み

　2）SOP

　3）運用

　4）CAPAが正しく実施されていることの根拠としての記録

　5）KPI（Key Performance Indicator）として

８．海外のOOSのガイダンス（EU＆FDA）

　　1)EUのガイダンス

　　2)FDAのガイダンス

９．OOSの事例と対応

1）錠剤硬度のOOTの事例対応

2）海外製造所のOOS調査不備による欠品リスクの事例

3)ラボエラー原因の製品回収

10．福井県と富山県の製造所の第三者委員会報告からの学び

　1）福井県の製造所

　2）富山県の製造所

11．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)

12．ジェネリック医薬品品質情報検討会

１）ジェネリック品の溶出試験の課題

２）先発品も同じ問題を抱えている

３）溶出挙動が異なった場合の対応

13．技術移管時の溶出試験の確認と溶出試験に影響を及ぼす因子

１） ４液性の溶出挙動確認

２） 原料

３） 製造方法

４） 包装（ピンホール）

14．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

15．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)

4)「当面の間は、申請時の長期保存条件を・・・」について（2022年GMP事例集より）

16．海外製造所品の溶出試験齟齬対応

１）海外製造所と受け入れ試験結果の不一致

２）話し合いの結果

３）取り決め事項への反映

１7．国内販売品の販売移管時の品質評価（溶出試験）

１）移管時の品質の確認

２）溶出試験の課題とその対応

18．海外販売品導入時の品質評価（溶出試験）

１）導入時の品質の確認

２）溶出試験の課題とその対応

19．統計・確率　データの意味すること

　1)バラツキ、３σの考え方

　2)福井県のOOSが出たデータの見方

　3)出荷時のデータの見方

　4)安定性モニタリングでのデータの見方

　5)溶出試験のデータの見方

20．申請時の規格設定の考え方（承認後のリスクを高めない）

1）日局収載時の規格の見直しについて

2）規格幅の設定

3）経年品の低下（安定性試験結果の反映）

4）類縁、不純物

5）1包装から複数回サンプリング、1包装1サンプルを採取の違い

21．申請試料用のサンプリングの注意点

　１）サンプルはロットを代表しているか

　２）注射剤の不溶性異物

　３）ミニチュアサンプル

22．FDAの警告状

　1)OOS

　2）データインテグリティ

23．PIC/Sガイダンス　データインテグリティ

　1)ガイダンスを理解する

24．品質リスクの項目

1）品質のよくないものが出荷される/製品苦情として来る

　　　・不適切な，逸脱/OOS対応

　　　・年次安定性試験における規格不適合

　　　・製品苦情で回収対象となる苦情

　　　・法定表示違反

2）レギュレーションへの不適合

　　　・製造販売承認書の記載事項から逸脱する

　　　・変更管理が適切でなく，製造販売承認書に反映されない

　　　・原薬/委託先管理が適切でなく，製造販売承認書に反映されない

3）査察（GMP適合性調査含む）での不適合

　　　・新製品申請時のGMP適合性調査に期日まで適合しないため，

新製品の承認が遅れる

　　・定期あるいは一変時のGMP適合性調査で問題点が見つかり製造に影響する

　　・外部の査察での不備が，自社にも影響する

25．GMP査察の指摘事項から学ぶ

　　1)無通告査察

　　2)PMDAの指摘事項

　　3)オレンジレターのQC指摘事項

26．無通告査察対応のSOP作成と模擬練習

27．代替試験法

　　1)日局

　　2)事例集

　　3)通知

28．QCの不正を防ぐには

　　1)過去の試験検査の不正事例

　　　・TMの不溶性微粒子試験実施せず

　　　・M製薬のデータ捏造

　　　・NPの秋田県製造所のデータ捏造

　　2)不正を行うとどのようなことになるかの教育訓練

　　3)うっかりミスは寛容、意図的な不正は厳罰に処罰する評価制度

　　4）心理的安全性

　　5）「性弱説」

29．人が創る品質/Quality Culture（偽造/偽証防止含む）

1）環境モニタリング不正

2）知らない内に犯罪行為（SOP違反）を行っている事例

3）FDAのQuality Culture

4）日本の品質文化

以上