■講演テーマ（仮題）：逸脱管理とOOS/OOT判断のポイントと品質トラブル対策

　製造所の承認書との齟齬、GMP不備・不正が後を絶たない。徳島県の製造所は改善命令を受けて改善して生産を県の確認を受けて行っていたら、また承認書との齟齬が見つかった。幸いなことに徳島県は追加の処分をしなかった。止まっていた出荷が始まっている。

GMP省令の改正ではCAPAやデータインテグリティについても要求されている。また逐条解説ではOOSについても説明されている。QA（品質保証）業務の強化も盛り込まれた。それを理解したうえでOOSと逸脱を考えていきたい。2022年版GMP事例集ではこれまでなかったこともそのーっと盛り込まれている。

福井県の製薬企業が健康被害を発生したが、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しなかった。そこではGMP不正が当然のように責任者を含めて実施されていた。富山県の製薬企業は100製品以上の製品回収を行ったが、その中には同じくOOSの管理運用の不備があった。また軽微変更・一部変更申請のレギュレーションをよく知らないためにQA長が間違えた指示をし、それをスタッフも気付かないという、QAが問題を惹起していた。正しく理解し運用できていれば防ぐことができた。オレンジレターでも逸脱やOOSについて注意喚起している。私たちはこういった問題を”過去問“として学んで、同じ誤りを出来るだけ減らしたい。

承認書との齟齬（製造＆試験）とGMP不備、偽造・偽証が続いている。GMPが機能していない。ではどうすれば良いか。一番良い方法は自社だけでなく他社の失敗事例から学ぶことに尽きます。過去の失敗から十分学んでいるとこれから起きる失敗の70%は回避できると言っている失敗学の先生もいる。先ずは、仕組みをしっかり構築し、その上で実際の失敗を学ぶことで、判断する人の知識が向上する。その失敗のリスクを見つけ出す仕組みが逸脱/OOSである。査察においても重点的に確認されるところでもある。その仕組みと是正＆予防のCAPAの仕組みを紹介し、それをいかに運用するかについて説明する。リスクになると思われる項目を品質保証/品質管理に30年携わって来た立場から上げ、実際の過去に起きた多くの事例を具体的に紹介しそこから学ぶことにより、同じ過ちを繰り返さない。

品質は製造で造り込んでいる。そのため、GMPにプラスして上乗せ基準として全数保証に取り組んできた例を紹介する。

PMDAやFDAの指摘事項を学ぶことにより、GMP不備による製品回収やGMP適合性調査不適を回避する方法についても学ぶ。FDAの指摘事項ではOOSの不備とデータインテグリティの不備が多い。PMDAのGMP指摘事例速報（オレンジレター）についても紹介する。

FDAもQuality Cultureが重要だと言っている。品質は人が創っている。偽造・偽証するのも人である。いくらよい仕組みができても、実践する人が偽造・偽証してしまうと品質保証が根底から覆ってしまう。最後は人創りが重要になる。そのノウハウを紹介する。

■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）

・逸脱

・OOS

・CAPA

・PMD/FDAの査察

・リスクマネジメント

■セミナー内容（大小合わせて、20-30項目程度）

１．逸脱/異常について

1) 逸脱/異常の考え方

2) 逸脱/異常の仕組み

２．逸脱の初動調査で行うこと

1) 逸脱の品質への大きさの確認

2) ロット内、他のロット、他の製品への広がり確認

3) 発生頻度の推定

4) ロットの処置＆対応

5) 改善/是正処置

３． 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

４．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

5）錠剤硬度のOOTの事例対応

6）海外製造所のOOS調査不備による欠品リスクの事例

７）海外のOOSのガイダンス（EU＆FDA）

　　FDAガイダンス（2022年5月改訂版の翻訳）紹介

５．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

６．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

７．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

８．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)

９．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

10．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)

11．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

12．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

13．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）

5)安定性データから将来の規格不適合を早く予測し、万が一回収になっても欠品を回避する

6）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

14．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

　　　・代替試験法が認められなくなる可能性

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

４）OOSを正しく理解していれば防げた品質問題（第三者委員会の報告から考察）

　・健康被害を生じた福井県の製薬企業の事例から学ぶ

　・無通告査察でGMP不備による約80品目の回収をした富山県の製薬企業の事例から学ぶ

５）他社から学ぶ

・徳島県の製薬企業の事例から学ぶ

　・愛媛県の製薬企業（無通告査察で承認書との齟齬が1社）から学ぶ

　・富山県の製薬企業Aの事例から学ぶ

　・富山県の製薬企業Bの事例から学ぶ

　・福井県の製薬企業の事例から学ぶ

　・大阪/兵庫/鳥取県の製薬企業の事例から学ぶ

　・石川県の製薬企業の事例から学ぶ

　・秋田県の製薬企業の事例から学ぶ

　・原薬輸入業者の事例から学ぶ

　・京都府の製造所の事例から学ぶ

　・北海道の製造所の事例から学ぶ

　・埼玉県の製造所の事例から学ぶ

　・富山県の原薬製造所の事例から学ぶ

　・富山県の製剤製造所の事例から学ぶ

　　・紅麹サプリの健康被害から学ぶ

15．実際の事例とその対応について

　1）バラ包装のキャップを開けたら虫があった（製品苦情）

　2）ドリンク剤の使用期限と製造番号の捺印が逆になっている（製品苦情）

　3）注射剤の粉末充填品をろ過したらフィルターに多くの異物

（大学病院薬剤部からの苦情）

　4）グローバル原薬の中に，ガラス異物が何個か見つかった（逸脱）

　5）注射剤のバイアル瓶の個装箱への包装時に

他社製品のフリップキャップが見つかった（逸脱）

　6）注射剤のバイアル瓶の不溶性異物試験で繊維が幾つか見つかった（OOS）

　7）注射剤の溶解液の経年品でフレークスが見つかった（安定性試験）

　8）品質再評価の試験方法が，1/12個アウトにでている（新規試験方法設定）

　9）他社製品の自社への販売移管時の品質評価（導入時の品質評価）

10）ドリンク剤（食品）の栄養成分表示ミスが見つかった（問い合わせ）

11）逸脱により原薬がなくなり，次ロットが製造できない（変更管理時の在庫の手当）

12）中国査察時に製造販売承認書に記載されていない原薬製造所で異物除去

（製造販売承認書からの逸脱）

13）製造販売承認書からの逸脱（一変事項の個所だが品質には影響しない）

14）注射剤委託製造所で不溶性異物試験が適合しない（欠品のリスク）

15）仕入れ品の製造業の更新時に品目漏れがあり，製造所のある県の監視指導が

製品回収を示唆している（仕入れ品先の品質保証）

16）処方成分でないものを製造工程で使用していることが判明

（レギュレーション厳格化への対応）

17）ある製品のOOSが何度も発生している（当局査察時のリスクと収去時のリスク）

18）研開から移管された注射剤の新製品の不溶性異物の不良率が高い

（研開からの移管時の品質保証）

19）注射剤の海外製造所が買収され，注射剤棟とそれ以外に分離される

（海外買収時の対応）

20）新規申請中に製造所がFDA483Formを受け，

自主操業停止決断/承認後1年後に欠品（新規申請中の安定供給について）

16．GMP査察の指摘事項から学ぶ

　１）PMDA/県の査察＆無通告査察

　　・無通告査察

　　・PMDAの指摘事項

　２）FDAの査察

　　・Warning Letterの指摘事項

　　・日本の製造所にWarning　Letter

　　・OOSの不備/データインテグリティ不備

　３）PIC/S DI（データインテグリティ）ガイダンスの和訳紹介

　４）PMDAのGMP指摘事例速報（オレンジレター）の逸脱とOOS

　５）偽造・偽証を見破る方法

　　（１）自らのチェック

　　（２）GMP監査のポイント

　６）GMP，QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究成果（2023年9月1日

　７）大阪府の査察

　８）PMDAが都道府県の査察報告書の共有化

17．GMP基準への上乗せ基準（製造で品質を造り込む）

1）ラインで薬機法違反を造らない（フェール・セーフの考え）

2）表示資材はラインでバーコード管理（異種品の全数保証）

3）金属は粉と成形で二度検査

4）直接薬剤に接する資材の異物対策

5）師過可能な原料は師過/ろ過する

6）外観のビデオ検査

7）異種品のラインでの検出

8）テストサンプルの管理

18．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

19．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）

20．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）不正な行為を防止するには

4)FDAのQuality Culture

5）日本の品質文化

６）心理的安全性の確保

７）「性弱説」の視点を持つ

以上