

医薬品製造における
規格外試験結果
(OOS) の調査
について

(製造業向けガイダンス)

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

2022/05

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards
Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

改定 1 版

追加の複写物は、アメリカ食品医薬品局
医薬品評価研究センター（Center for Drug Evaluation and Research : CDER）
コミュニケーション部（Office of Communications）
医薬品情報部門（Division of Drug Information : DDI）
から入手できます。

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353
Email: druginfo@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

2022/05

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards
Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

目次

I. <u>序論</u>	4
II. <u>背景</u>	5
III. <u>OOS 試験結果の識別とアセスメント— PHASE I: ラボ調査</u>	6
A. <u>試験者の責任</u>	7
B. <u>ラボ管理者の責任</u>	7
IV. <u>OOS 試験結果の調査 — PHASE II: フルスケール OOS 調査</u>	9
A. <u>製造工程のレビュー</u>	10
B. <u>追加ラボ調査</u>	11
1. <u>リテスト（再試験）</u>	11
2. <u>再サンプリング</u>	12
C. <u>試験結果の報告</u>	13
1. <u>平均化</u>	13
2. <u>異常値検定</u>	15
V. <u>調査結果の判断</u>	16
A. <u>調査結果の判断</u>	16
B. <u>留意事項</u>	17
1. <u>元サンプルから複数回調製した場合の結果の平均化</u>	17
2. <u>同じ最終調製サンプルから得られた結果の平均化</u>	18
3. <u>結果が規格内だが規格に抵触</u>	18
C. <u>フィールドアラートレポート</u>	19

医薬品製造における規格外試験結果 (OOS) の調査について^{※1}

このガイダンスは、このトピックに関するアメリカ食品医薬品局(FDA/Agency)の現在の考え方を表しています。それはいかなる人の権利も確立せず、FDA または公衆を拘束するものではありません。適用される法令および規制の要件を満たしている場合は、別のアプローチを使用できます。別のアプローチについて確認したい場合は、タイトルページに記載されているこのガイダンスを担当する FDA オフィスにお問い合わせください。

I. 序論

この業界向けガイダンスは、規格外試験結果 (OOS) の評価方法に関する FDA の現在の考え方を提供するものです。この文書の目的である、OOS 結果という用語の意味には、承認規格、ドラッグマスターファイル (DMF)、公定書や、各社で設定した規格から外れた試験結果の全ての意味を含みます。その他にもラボでの全ての工程内試験の結果が、設定された規格に対し規格外となった際にも適用されます^{※2}。

このガイダンスは、CDER によって規制されている医薬品の理化学試験ラボでの試験に適用されます。これは、従来の医薬品試験および出荷方法に適用されます。これらラボでの試験は、CGMP 規制 (21 CFR パート 210 および 211) および連邦食品医薬品化粧品法 (FD&C 法) 501(a)(2)(B) が適用される、医薬品有効成分、賦形剤およびその他の配合成分、中間材料、および最終製品^{※3} に対して実施されます。このガイダンスの原則は、各社で購入した医薬品成分の社内試験にも適用されます。このガイダンスは、製造や試験を実施する契約業者も利用できます。このガイダンスはラボの人の責任やラボ調査のフェーズ、必要な追加試験、ラボの外に調査を拡大するタイミング、そしてすべての試験結果に対する最終評価方法など、OOS の調査の方法について具体的に説明します。

※ 1 このガイダンスは、Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) により作成されました。このガイダンスに対するご意見は常に受け付けています。コメント送信先：Docket No. FDA-1998-D-0019 (available at <https://www.regulations.gov/docket/FDA-1998-D-0019>).

※2 場合によっては、工程内試験は、製造の異常を防ぐために、リアルタイムでの機器またはシステムの調整の必要性を判断するためだけに行われます。このガイダンスは、この工程内試験に対しては適用外です。

※3 CDER の規制を受けるバイオテクノロジー製品の理化学試験ラボは、このガイダンスの適用内です。このガイダンスは、バイオアッセイ (例えば、in vivo や免疫測定法) への適用を意図したものではありませんが、Design and Analysis of Biological Assays (USP <111>) に一部参考が可能です。

FDA は、「21 世紀に向けた医薬品 CGMPs」(2002/08) に従い、調査プロセスにおける原因追及精度と効率を高めるために、製造、監視、および管理への現代的なアプローチを奨励しています。プロセスアナリティカルテクノロジー (PAT) はバッチ判定に対し、1 回のラボでの評価に頼るのではなく、工程管理と工程試験データを出荷規格として使用することで、品質の保証に対し異なるアプローチを行います。このガイダンスは、PAT アプローチに対応することを意図したものではありませんため、ガイダンスの方法を日常的な工程管理に使用するには検討が必要です。日常の工程管理の詳細については、CGMP ガイダンス「PAT - 革新的な医薬品開発、製造、品質保証のためのフレームワーク」(2004/9)を参照してください。

この文書の内容は、法律としての力および効果を有さず、契約に組み込まれている場合を除き、いかなる方法でも拘束することを意図したものではありません。この文書は、法律に基づく既存の要件について、明確さを提供することのみを目的としています。このガイダンスを含む FDA ガイダンス文書は、特定の規制要件または法定要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ見なされるべきです。FDA のガイダンスで「すべき」という言葉を使うことは、何かが提案または推奨されているが、必須ではないことを意味します。

II. 背景

ラボでの試験は、CGMP 規則(§ 211.160 および 211.165)で定義されている通り、成分、容器および封、中間材料、および最終製品が安定性規格を含む規格に適合していることを確認するために必要です。

試験は分析法バリデーションやプロセスバリデーションの実施に対しても必要な要素となります^{※4}。ラボでの業務を網羅する一般的な CGMP 規制は、パート 211、サブパート I(Laboratory Controls)および J(Records and Reports)に記載されています。これらの規制には、成分、容器および封、中間材料、および最終製品が設定された規格に適合していることを保証するために設計された、科学的に正しく適切な規格、標準、および試験方法を設定することを規定しています。CGMP 規則のセクション 211.165(f)には、設定された標準、規格、またはその他の関連する品質管理の基準を満たさない最終製品は排除されなければならないと規定しています。最終製品と有効成分(API)は共に、FD&C 法のセクション 501(a)(2)(B)に基づく CGMP に従って製造される必要があります。

^{※4} 規格は科学的に正しくかつ適切でなければならず(§ 211.160(b))、試験手順はその精度、感度、特異性、および再現性に関してバリデートされなければならず(§ 211.165(e))、実際の使用条件下での試験法の適合性は文書化されなければならない(§ 211.194(a)(2))。新薬承認申請(NDA)、略称新薬申請(ANDA)、または治験新薬申請(IND)の対象となる製品については、申請書または DMF に規格を含みます。未申請の製品の規格は、公的規格書に記載されるか、製造者により設定されることがあります。

APIに関するCGMPには、科学的に正しい原材料の試験、工程内モニタリング、出荷および安定性試験、プロセスバリデーション、およびそのようなテストで発生したOOS結果の適切な調査の実施が含まれます。この文書におけるパート211への引用文は最終製品に関するものですが、これらの参照規制要件は、OOS調査を含むラボ管理における、APIのCGMPに関するFDAのガイダンスとも一致しています。具体的な推奨事項については、FDAの医薬業界向けガイダンス「医薬品有効成分に関するQ7 GMPガイダンス」(2016/09)(ICH Q7)を参照してください。^{※5}

これらの要件を満たすことに対する受託試験所の責任は、製造業者の責任と同等です。

III. OOS試験結果の識別とアセスメント— PHASE I: ラボ調査

FDA規制では、OOS試験結果が得られるたびに調査を実施することが義務付けられています (§ 211.192)^{※6}。調査の目的は、OOS結果の原因を特定することです。OOS結果の原因が、測定プロセス(試験)の異常によるものなのか、製造プロセスによるものなのかを特定する必要があります。バッチがOOS結果に基づいて廃棄となった場合でも、OOS結果が同じ医薬品の別のバッチ、または他の製品に関係していないかを確認するために、調査が必要です。バッチを廃棄したからといって、調査の実施をしなくて良いわけではありません。規則では、調査の結論とフォローアップを含む書面による記録を作成することを要求しています (§ 211.192)。

調査を意味のあるものとするためには、徹底的で、即時的で、偏見がなく、十分に記録され、科学的に適正でなければなりません。調査の第1フェーズをして、ラボデータの正確性の初期評価を含める必要があります。可能な限り、試験での調製品(試験での分取前の混合物や均質な物質を含む)を廃棄する前に、これを行う必要があります。ラボエラーなのか、機器の誤動作なのかという仮説に対し、初回試験での調製品を使用してテストすることができます。初期評価によって、その(OOSの)結果となった試験工程において原因となるエラーが確認されなかった場合、フルスケールOOS調査を行う必要があります。受託ラボの場合、ラボはデータ、調査結果、および補足文書を製造業者の品質ユニット(QU)に連絡する必要があります。製造会社のQUは、明らかに原因となる実験室のエラーが特定されなかったときは、フェーズ2の(フルスケール)OOS調査を開始する必要があります。

^{※5} ガイダンスは定期的に更新される。最新バージョンのガイダンスを確認するには、次のCDERガイダンスページを参照のこと。

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.

^{※6} このドキュメントの内容はOOS結果に関する記載ですが、内容の多くは、傾向から外れた試験結果(OOT)を調査するのにも役立ちます。

A. 試験者の責任

正確なラボでの試験結果を導くための最初の責任は、試験を行う試験者にあります。試験者は、試験中に発生する可能性のある潜在的な問題を認識し、不正確な結果を生み出す可能性のある問題を認識する必要があります。

§ 211.160(b)(4)の CGMP 規制に従い、試験者は、設定された性能仕様を満たす分析機器のみを使用するとともに、すべての分析機器が適切に校正されていることを確認する必要があります。

特定の分析方法にはシステム適合性の要件があり、これらの要件を満たしていないシステムは使用しないでください。例えば、クロマトグラフィーシステムでは、ドリフト、ノイズ、および再現性を測定するために、クロマトグラフィーの実行中に標準溶液を間隔をあけて注入することができます。標準溶液のデータでシステムが正しく機能していないことが示された場合は、疑わしい期間に収集されたすべてのデータを適切に特定し、使用しないでください。誤動作の原因を特定し、可能であれば、誤動作が疑われる期間の前に行われた分析のデータを使用するかどうかを決定する前に、不具合を修正する必要があります。

試験者は、試料溶液または標準溶液を破棄する前に、試験規格に適合しているかどうかデータを確認する必要があります。予期せぬ結果が得られ、明確な原因が特定されない場合は、試験調製品の安定性に問題がなければ保持し、試験者はラボ管理者に報告する必要があります。結果の正確性の評価はすぐに開始する必要があります。

試料溶液をこぼした、試料組成物の不完全な移動など、エラーが明らかな場合、試験者は何が起こったかを直ちに文書化する必要があります。試験者は、特定可能な原因について、後で無効になると思われる分析を故意に継続してはなりません(つまり、明らかなエラーが分かったのに、どのような結果が得られるかを確認するためだけの目的で分析を完遂すべきではありません)。

B. ラボ管理者の責任

OOS の結果が特定されたら、ラボ管理者の評価は客観的かつ迅速でなければなりません。OOS 結果の原因について先入観のある仮定をしてはなりません。データは、結果がラボエラーに起因するのか、または製造プロセスの問題を示す可能性があるかどうかを確認するために、速やかに評価されるべきです。早急な評価には、試験時の調製液、試験装置、初回試験で使用したガラス器具を用いた再調査が含まれ、そのことはラボエラーの仮設検証の信頼性を高められるかもしれません。

ラボ管理者の評価の一部として、下記のステップを含むべきです。

1. 当該試験者と試験方法について話し合い、手順に関して正しく理解され実施されているかを確認します。
2. クロマトグラムやスペクトルなどの当該分析で得られた生データを調べ、異常な情報や疑わしい情報を特定してください。
3. 最終的な試験結果を導くために行われたデータ処理計算が、科学的に正しく、適切で、正しいことを確認してください。未承認であったり、検証されていない変更が使用した自動計算方法に見つかるかもしれません。
4. 分析機器の性能について確認してください。
5. 正しい標準物質、溶媒、試薬、その他の溶液が使用され、それらが品質管理上の規格に適合しているかどうかを確認してください。
6. 試験法の性能が、分析法バリデーションのデータや過去のデータに基づいて通常想定される性能を発揮していることを評価してください。
7. これらラボ評価の記録を完全に文書化し、保存してください。

保存された試料調製物を速やかに調査すれば、OOSの結果の原因の特定が非常に容易になります。発生要因（希釈エラー、装置の誤作動など）に関する仮説は検証される必要があります。保存された溶液の調査は、ラボでの調査の一環として行われるべきです。

例としては以下のようなものがあります。

- ・ 一過性の機器の誤作動が疑われる場合、調査の一環として溶液を再注入することができます。このような仮説を立証することは困難です。しかし、再注入は、問題がサンプルやその調製物ではなく、装置に起因していることを示す強力な証拠を得ることができます。
- ・ 試験中に崩壊しなかった、特定の特殊な剤型の製剤の放出率試験（release rate testing）については、可能であれば、試験された元の製剤を調査することで、ラボでの取り扱いにおいて性能に影響を与えるような損傷を受けたかどうかを判断することができます。そのような損傷は、OOS試験結果を無効にする証拠となり、再試験を行うことが示唆されます。

- ・可能であれば、追加抽出を実施することで、最初の分析時に完全に抽出されたかどうかを判断することができます。不完全な抽出は試験結果を無効にする可能性があり、試験方法の妥当性に疑いを持つことにつながるはずです。

調査の各ステップに関しては、完全に文書に残すことが重要です。ラボ管理者は、得られた個々の値の信頼性だけでなく、これらの OOS 結果がラボの品質保証プログラムにとってどの程度重要であるかを確認すべきです。ラボの管理者は、増加する傾向がある場合には特に注意を払うべきです。効果的な品質保証システムの一環として、会社の上級経営陣は、これらの傾向を適切に監視し、問題のあるところには確実に対処すべきです。

ラボエラーの発生は低い水準であるべきです。頻繁に発生するエラーは、試験者のトレーニングが不十分であったり、機器のメンテナンスや校正が不適切であったり、不注意な作業が原因である可能性などの問題があることを示唆しています。ラボでのエラーが確認された場合はいつでも、製造業者はそのエラーの原因を特定し、再発を防ぐために是正措置を講じるべきです。CGMP 規則を完全に遵守するために、製造業者はまた、是正措置を適切に文書化することを維持しなければなりません。

要約すると、ラボエラーの明確な証拠が存在する場合、試験結果は無効とすべきです。ラボエラーの証拠が明らかでない場合は、予想外の結果を引き起こした原因を究明するために、製造会社がフルスケール OOS 調査を行うべきです。調査を実施し、文書化することなく、OOS 試験結果がラボエラーに起因するものであると仮定してはいけません。初期ラボ調査とそれに続く OOS 調査の両方は完全に文書する必要があります。

IV. OOS 試験結果の調査 — PHASE II: フルスケール OOS 調査

初期調査では、ラボエラーが OOS 結果の原因であると特定されず、試験結果が正確であると思われる場合、事前に定義された手順を使用したフルスケール OOS 調査を実施すべきです。このような調査の目的は、OOS 結果の根本原因を特定し、適切な是正措置及び予防措置を講じることです^{※7}。この調査は、製造プロセスの及びサンプリング方法のレビューを含む必要があります、また追加のラボ調査試験を含む場合があります。このような調査は最優先で行われる必要があります。このフェーズの要素の中には、既に流通しているバッチに対する、OOS 結果の影響の評価があります。

※7 § 211.192 では、結論とフォローアップの文書化を含め、あらゆる齟齬の徹底的な調査を要求していることに留意してください。この調査の要件として、是正措置および予防措置を実施する必要性が含まれています。是正処置及び予防処置に関しては、製造業向け ICH ガイダンス「ICH Q10 「医薬品品質システム」」と同様です。

A. 製造工程のレビュー

調査は品質ユニットが実施し、製造、プロセス開発、メンテナンス、エンジニアリングなど、関係する可能性のある他のすべての部門を関与させる必要があります。製造がオフサイトで行われている場合（委託製造業者または複数の製造拠点で行われている場合など）、関与する可能性のあるすべての拠点を調査に含める必要があります。その他の潜在的な問題は、特定され、調査されるべきです。

製造工程の記録と文書を全てレビューし、OOS 結果の可能性のある原因を特定すべきです。

フルスケール OOS 調査は、迅速で、徹底し、十分に文書化されたレビューで構成される必要があります。レビューの文書記録には、以下の情報が含まれる必要があります。

- 1.調査の理由の明確な記載
- 2.問題の原因となった可能性のある、製造工程側の要約
- 3.実際原因なのか推定原因なのかの割り当てを含む、文書レビューの結果
- 4.問題が以前にも発生したことがあるかを調査するために行われたレビュー結果
- 5.行われた是正処置の詳細

OOS 調査のこのフェーズで OOS の結果が確認され、根本原因が明らかになった場合、OOS 調査は終了し、製品は廃棄になる場合があります。しかし、特定された不具合が影響を与える可能性のある、他のバッチ又は製品に対する不具合調査を完遂する必要があります（§ 211.192）。追加試験後に材料が再加工された場合、調査には製造及び品質管理担当者を含む、適切な人のコメント及び署名を含む必要があります

OOS の結果は、製造又はプロセス設計の欠陥を示すことがあります。例えば、製品配合の堅牢性の欠如、不十分な原材料の特性決定や管理、製造プロセスの 1 つないし複数のユニットのオペレーションに起因する大きなばらつき、あるいはこれらの要因の組み合わせが、製品品質の均一性の欠如の原因となることがあります。このような場合、再現性のある製品品質を確保するために、製造又はプロセスの再設計が実施されることが必要です。^{※8}

※8 OOS 結果は、製造工程において無許可ないし未検証の変更を加えるという不正行為の結果である可能性もあります。

B. 追加ラボ調査

フルスケール OOS 調査のフェーズ I での調査実施より先に、追加的なラボ試験が含まれることがあります。これらには、(1) 元のサンプルの一部を使用した再試験 及び (2)再サンプリング などがあります。

1. リテスト (再試験)

調査の一環として、元のサンプルの一部を再試験することもあります。再試験に使用するサンプルは、元々ロットから採取され、試験され、OOS 結果となったものと同じ、均質な材料から採取する必要があります。液体の場合、元の単液体製品又は複合液体製品から採取することができます。固体の場合は、初回試験時に調製した混合物と同じ試料から追加秤量となります。

再試験が指示される状況には、試験装置の誤作動の調査、又は試料調製において可能性のある問題 (例えば、希釈エラーの疑いなど) を特定することが含まれます。再試験を行うことを決めるのは、試験の目的と適正な科学的判断に基づいて行う必要があります。事前に定義する再試験の計画を定義する際には、最初の試験を実施した試験者以外の試験者による再試験を含めることが重要であることが多いです。再試験を実施する二人目の試験者は、少なくとも最初の分析者と同等の経験と資格を有していることが必要です。

CGMP 規則は、規格、標準品、サンプリング計画、試験手順、及びその他のラボ管理メカニズムの確立を要求しています (§ 211.160)。

FDA 査察では、いくつかの企業が、合格の結果が得られるまで試験を繰り返し、その後、OOS の結果を科学的な正当性なく無視するという戦略を使用していることが明らかになっています。このような「適合させる試験」の実施は、非科学的であり、CGMP の下では好ましくありません。試料に対して実施する再試験の最大回数は、標準作業手順書 (SOP) に事前に規定しておく必要があります。この回数は、採用する試験方法のばらつきに応じて変動する可能性があるが、科学的に適正な原則に基づくものでなければなりません。再試験の回数は、得られた結果に応じて調整されてはいけません。企業ごとにあらかじめ定義された再試験手順には、追加試験を終了し、バッチを評価するタイミングを含める必要があります。この時点で満足する結果が得られなくても、そのバッチは疑義があるものとし、不合格とするか、又は更なる調査を保留しなければなりません (§ 211.165(f))。この SOP からの逸脱は避けるべきであり、規定した規格、サンプリング計画、試験手順、または他のラボ管理メカニズムからの逸脱は記録され、正当化されなければならないとしている § 211.160(a)に従って行われるべきです。このような場合、追加の再試験を開始する前に、実施する追加試験について説明し、データの科学的および/また

は技術的処理を規定したプロトコルを作成しなければなりません (QU の承認を条件とする)。

明らかに検査室のエラーが確認された場合は、再試験結果を元の検査結果の代わりに採用します。しかしながら、すべての原データは保持し (§ 211.180)、説明を記録しなければなりません^{※9}。この記録には、関係者の署名と日付を記入し、エラーに対する議論とラボ管理者のコメントを含める必要があります。(ラボ調査の詳細に関してはこのガイダンスの Section III を参照のこと)

最初の試験でラボエラーや計算エラーが確認されなかった場合、最初の OOS の結果を無効にして再試験の結果を採用する科学的根拠はありません。合格・不合格を問わず、すべての試験結果は報告され^{※10}、バッチ出荷の決定において考慮されるべきです。

※9 § 211.68 と § 211.188 を参照のこと。また製造業向け FDA ガイダンス“医薬品 CGMP における Data Integrity とコンプライアンス” (2018/12)も参照のこと。

※10 すなわち、全てのデータは、§ 211.188 と § 211.192 に従い、例えば、品質管理レポート、バッチ記録や試験成績書に記録されます。

2. 再サンプリング

再試験が元の均質な試料物質の試験を指すのに対し、再サンプリングは、元のサンプリング手順の一部として採取された別サンプリング単位から、又は必要であれば新たにバッチから採取された試料からの試料を分析することを含みます。

初回にバッチから採取する試料は、OOS の結果が得られた場合の追加試験に対応できるように十分な量でなければなりません。しかし、状況によっては、バッチから新しい試料を採取することが適切な場合もあります。追加検体の試験のための管理方法は、あらかじめ定められた手順及びサンプリング方法に従う必要があります (§ 211.165(c))。

すべてのデータが評価された場合、調査により、元の試料の調製が不適切に行われたため、バッチの品質を代表するものではないと結論づけることができます (§ 211.160(b)(3))。例えば、元の試料からの複数の秤取物から得られた結果が大きく異なることによって、不適切なサンプル調製が示される可能性があります (分析の性能に誤りがないと判断した後)。再サンプリングは、最初のサンプリングに使用された方法と同じ品質の、検証された方法で行う必要があります。ただし、調査の結果、最初のサンプリング方法が本質的に不適切であったと判断された場合は、新たな正確なサンプリング方法を開発し、文書化し、QU がレビューして承認しなければなりません (§ 211.160 及び 211.165(c))。

C. 試験結果の報告

試験結果の報告および解釈に使用される指針には、(1)平均化 および (2)異常値検定が含まれます。

1. 平均化

初期試験データ及び OOS 調査中の試験データの平均化には、適切なものと不適切なものがあります：

a. 適切な平均化

データを平均化することは正しい方法ですが、平均化は試料と目的に応じて使用します。例えば、旋光度試験では、試料の旋光度を決定するために、いくつかの異なる測定値を平均化し、この平均値を試験結果として報告します。試料が均質であると仮定できる場合（すなわち、均質になるように設計された個々の試料調製）、平均値を使用することにより、より正確な結果を提供することができます。微生物学的定量法の場合、米国薬局方（USP）は、微生物的検査システムの生来の変動性のため、平均値の使用を推奨しています。

検査は、結果を得るために特定の繰り返しで構成される場合があることに留意すべきです。例えば、HPLC での定量の結果は、同じ調製物（通常は 2 または 3）からの連続した複製注入からのピーク応答を平均化することによって算出されるかもしれません。平均結果は、ピーク応答の平均を使用して計算されます。この定量は、1 つの試験と 1 つの結果とみなされます^{※11}。これは、ロット内での不均一性を判断するためのロット内の異なる場所の分析や、同じ均質なサンプルの複数回分析とは異なる点です。1 つの報告値^{※12}を得るための繰り返しの使用、及び使用される特定の繰り返し回数は、文書化され承認された試験方法に明記される必要があります。繰り返し間のばらつきの許容限界もまた、方法に明記される必要があります。繰り返し試験における予期せぬ変動は、§ 211.160(b)(4)で要求されているように、是正措置のトリガーとなるべきです。繰り返し変動率の許容限界が満たされていない場合、試験結果は採用すべきではありません。

※11 詳しくは、セクション V の B 留意事項を参照のこと。

※12 この文書で使用される 1 つの報告書という用語は、最終的な分析結果を意味します。この結果は、承認された試験方法の中で適切に定義され、元の試料から始めて、その方法を 1 回完全に実行することで算出されます。

場合によっては、定量法のような一連の完全な試験（試験手順のフルランスルー）が試験方法の一部です。これらの複数の定量試験の平均が一つの試験とみなされ、一つの報告値となることを試験方法で規定することが適切である場合があります^{※13}。この場合、個々の定量結果間の許容可能な変動率の許容限界は、方法の既知の変動性に基づくべきであり、試験方法にも規定される必要があります。これらの許容限界を満たさない定量結果の一式は採用すべきではありません。

試験データ平均化の適切な使用としては、OOS の結果をもたらした最初の試験で使用された場合に限り、OOS の調査中に使用すべきです。

※13 ※11 参照のこと。

b. 不適切な使用

平均化に頼ると、個々の試験結果のばらつきが隠されてしまうという欠点があります。この理由から、個々の全ての試験結果は通常、個々の値として報告される必要があります。別々の試験の平均化が試験方法によって適正に規定されている場合は、平均化された1つの結果を最終的な試験結果として報告することができます。場合によっては、統計的手法による結果のばらつきが報告されます。例えば、製剤の含量均一性試験において、標準偏差（または相対標準偏差）は個々の定量試験結果と共に報告されます。

また、平均化は、バッチ内もしくはサンプル内の異なる部分のばらつきを隠すこともできます。例えば、粉末のブレンド/混合物の均一性や製剤の含量均一性の判定を行う場合、平均値の使用は不適切です。このような試験の場合、試験は製品内のばらつきを測定することを目的として行われ、個々の結果はその評価のための情報となるものです。

OOS 調査中に実施された追加試験の場合、調査のきっかけとなった最初の試験結果と OOS 調査中に得られた追加の再試験または再サンプリングの結果を平均することは、個々の結果間のばらつきを隠すことになるため適切ではありません。このようなデータの平均値に頼ると、結果の一部が OOS であり、他の部分が規格内である場合、特に誤認識を招く可能性があります。ラボは、例えば医薬品、中間製品の承認又は廃棄に責任を負う QU による評価及び検討のために、すべての個々の結果を提出することが重要です (§ 211.22)。

例えば、規格が 90~110%の最終製品の試験において、最初の OOS 結果が 89%で、その後 90%および 91%の追加再試験結果があれば、平均としては 90%になります。この平均値

は規格を満たしているが^{※14}、追加のテスト結果は元の OOS 結果を裏付ける一面もあります。しかし、同じ規格であっても別の状況として、最初の OOS 結果が 80%で、その後 85%、105%の試験結果が追加された場合、平均 90%となるものの、その様相は大きく異なることとなります。

これらの結果は、元の OOS 結果を裏付けるものではありませんが、ばらつきが大きく、信頼性に欠ける可能性があります。どちらの例でも、製品の品質を評価するためには、平均値ではなく、個々の結果を使用する必要があります。

※14 バッチ処分の決定に際しては、低い定量値に関し、ラベルに記載された有効期限内に効能低下の不具合が発生する可能性があるかどうかを評価することが重要です。

2. 異常値検定

CGMP 規則は、統計的に妥当な品質管理の規格として、適切な許容レベル及び／又は非許容レベルを含むことを要求しています (§ 211.165(d))。まれに、バリデートされた方法を用いて得られる一連の値と著しく異なる値が得られることがあります。そのような値は、統計的に異常値とすることが適切なことがあります。異常値は、規定の試験方法からの逸脱に起因する場合もあれば、試料内のばらつきの結果である場合もあります。異常値の理由が、試験試料に内在するばらつきではなく、試験手順の誤りであると仮定してはいけません。

異常値検定は、データ群から極端なデータを識別するための統計的手順です。異常値検定の使用条件については、事前に定義する必要があります。これは、データの取り扱いに関する SOP に記載し、明文化する必要があります。SOP には、事前に規定した関連パラメータを含め、適用する異常値検定の指定を含めることが望ましい。SOP には、指定された異常値検定に対し、統計的に有意な判定結果を得るために必要な最小データ数 (n 数) を規定する必要があります。

大きなばらつきを持つ微生物学的定量法では、統計的にかき離れたデータを特定するために、異常値検定が適切な統計分析である場合があります。USP では、微生物学的定量法の設計と試験 (Design and Analysis of Biological Assays (USP <111>)) の一般事項の章で異常値検定について説明しています。このような場合、かき離れたデータは計算から除外されます。USP ではまた、「明らかに異常な応答に対する恣意的な排除又は保持は、大きなバイアスの元となり得る... それら相対的な大きさのみに基づいた結果の排除は、控えめに使用されるべき手順である」(USP <111>) と記述されています。

比較的小きなばらつきを持つ検証された理化学試験で、試験される試料が均質であると考えられる場合 (例えば、力価を決定するための配合製剤の定量)、異常値試験は、試験や再試験から得られたデータの統計的分析に過ぎません。それは異常値の原因を特定するものではなく、し

たがって、疑わしい結果を無効にするために使用すべきではありません。しばしば、異常値検定は、データ群に対し OOS 結果がどれだけ外れているかを推定する上で有用であることがあり、この情報は、結果が平均値からどれだけずれているのかを評価するために、調査の一環として、情報を得ることを目的としてのみ使用することができます^{※15}。

外れ値試験は、含量均一性、溶出試験、又は放出率試験のように、製品の不均一性が評価される試験には適用できません。これらの用途では、異常値として認識される値は、実際には製品の不均一性を示す正確な結果である可能性があります。

OOS 調査で実施される追加試験中にこれらの方法を使用すると、試験所は複雑な結果を得ることになります。QU が最終的な取り扱いを決定することにおいて、評価と判断のためにラボはすべての試験結果を提供することが非常に重要です。加えて、外部試験機関^{※16}による調査では原因特定に至らない場合、すべての試験結果は試験成績書に記載される顧客に報告される必要があります。

※15 異常値検定は化学的な定量値を無効にするために使用すべきではありません。

“United States District Court for the District of New Jersey, U.S.A. v. Barr Laboratories, Inc., et al. Civil Action Number 92-1744, OPINION”(1993/02/04)を参照のこと。

※16 FDA は OOS 調査報告書を顧客に提出することを求めています。

V. 調査結果の判断

調査の結論を出すために、QU はすべてのデータを評価し、バッチの品質に問題が無いか判断し、出荷の決定をする必要があります。(§ 211.165)。この段階に至るまでの過程は、関連する SOP に従う必要があります。そのバッチの廃棄が決まっても、是正措置を行うためにエラー原因を特定するための試験をすることをやめる必要はありません。

A. 調査結果の判断

QU は調査結果を判断する責任があります。初回の OOS 結果は、対象バッチの不合格と廃棄を必ずしも意味しません。OOS の結果は調査され、再試験結果を含む調査結果は、バッチの品質を評価し、出荷または廃棄に関する決定を下すために判断する必要があります。(§ 211.165)。調査により原因が判明し、疑わしい結果が無効となった場合、その結果をバッチやロットの品質評価に使用してはなりません。個別の試験結果を無効にするには、OOS 結果を引き起こしたと合理的に判断できる当該試験の検証と文書化を行う必要があります。調査により OOS の結果がバッチ品質に影響する要因によるものであることが判明した場合(すなわち OOS となった結果が正しかった場合)、その結果はバッチまたはロットの品質

を評価するのに使用される必要があります。確認された OOS の結果は、バッチが標準または規格を満たしていないことを示し、§ 211.165 (f) に従ってバッチの不合格と適切な処分につながるはずです。調査によって (1) OOS 結果の原因が特定されず、(2) OOS 結果が確定できない場合など、結論が出なかった場合は、バッチまたはロットの処分決定において OOS 結果は十分に考慮されなければなりません。最初のケース (OOS 結果が確定したケース) では、調査は OOS 調査からバッチ内での不具合調査に変わり、特定の 不具合に関連する可能性のある他のバッチまたは製品に拡大する必要があります (§ 211.192)。2 つ目のケース (結論が出ないケース) でも、QU は最終的にバッチを出荷することを決定することがあります。例えば、製造業者は次のようなシナリオの下で製品の出荷を検討することができます: ある製品の配合成分の定量規格は 90.0~110.0 % である。それに対し初回の (OOS となった) 試験結果は 89.5% でした。元のサンプルから再調製した再試験結果は以下となりました: 99.0, 98.9, 99.0, 99.1, 98.8, 99.1, 99.0%

包括的ラボ調査 (Phase1) では、ラボエラーを特定することができませんでした。バッチ製造中にも、異常の発生や通常と異なる条件の変動の兆候は発見されませんでした。^{※17} 製造プロセスおよびこれまでの製造の結果により、工程は堅牢であることが実証されています。再試験で得られた適合した 7 回の結果は、その試験方法での既知のばらつきの限界に対し、十分に範囲内でした。バッチの工程内試験における含量均一性試験、溶出性やその他試験の結果は、適合した再試験の結果と一致するものでした。十分な調査の結果、製造業者の QU は、最初の OOS 結果がバッチの真の品質を反映していなかったと結論づけることができます。

このシナリオにおいては、最初の徹底的なラボ調査において、原因となるものが発見されなかったことが注目されます。しかしながら、その後の調査で、OOS 結果の原因が製造工程とは無関係の原因であると結論づけられた場合、ラボ逸脱を発見できなかった突発的事象に対しても、調査には、OOS 結果につながった可能性のあるラボエラーへの適切なフォローアップと再発防止に向けた検討が不可欠です。

上記の例が示すように、最初の OOS 結果を無効とできないにもかかわらず、バッチをリリリースする決定は、OOS 結果がバッチの品質を反映していないことが、十分な調査で示された後にのみ行われるべきです。このような決定をする場合、QU は常に慎重な側の判断を選ぶべきです。

※17 例えば、工程のばらつきの評価では、設備・装置や工程基準が適合しているかどうかを判断します。

B. 留意事項

1. 元サンプルから複数回調製した場合の結果の平均化

試験手順により（1個の結果を得ることを想定した）複数の定量結果が要求される場合で、個々の結果のいくつかが OOS であり、いくつかが規格内であり、全てが試験法の想定されるばらつきの範囲内である場合、規格内となったいくつかの結果よりも、OOS となったいくつかの結果の方が、試料の真の品質を表している可能性が高いです。この理由から、製造業者は慎重を期し、これらの値の平均が規格範囲内であっても、OOS 結果として扱うべきです。このアプローチは、USP 通則にある、公定書収載品が、公定書試験を適用するときは常に公定書規格に適合しなければならないという原則と一致します^{※18}。従って、公定書試験法が適用される場合の全ての個々は、規格を満たす結果となることが期待されます。

※18 USP、通則、セクション 7.10、「試験結果、統計、及び標準」には、「ラボで得られた分析結果（又は実験での測定から計算された結果）は、製品が公定書の要求に適合するかどうかを判断するために、記載された許容基準と比較される」と記載されています。

2. 同じ最終調製サンプルから得られた結果の平均化

平均化のセクション（IV.C.1.）で記述されるように、試験方法には、ばらつきに対する適切な許容水準と、結果を得るための最終希釈液からの繰り返し試験回数あらかじめ定義されている場合があります。例えば、HPLC 試験法では、ばらつきの許容水準と、同じ試験バイアルからの繰り返し連続注入で得られたピーク応答を平均化することによって、1個の報告値を決定することの両方が指定されることがあります。このような場合、ばらつきの許容水準が満たされていれば、個々の注入の結果（個々のピーク応答）は、報告値を OOS とする原因にはならないはずで

3. 結果が規格内だが規格に抵触

また、定量値が低い規格の範囲内である場合でも、懸念する必要があります。その原因のひとつとして、バッチが適切に設定されていない可能性があります。バッチは、ラベル表示又は設定された有効成分量の 100 %を下回らないように設定されなければなりません（§ 211.101(a)）。このように、分析結果が規格を満たしている場合でも、このような場合は注意が必要です。

これも、分析結果が規格に適合していても、出荷または廃棄の判断に注意が必要となるシチュエーションです^{※19}。

※19 製造業向け ICH ガイドンスの“Q1E 安定性データの評価（2004）”にあるように、“バッチの定量値がバッチ出荷時にラベル表示の 100%より低い場合、使用期限の終了前に下限規格を下回る可能性があります”。試験結果が、バッチが使用期限内で定量規格を下回る可能性があることが示唆された場合、適切な措置を講じなければなりません（§ 211.137、§ 211.165）。

医薬品の品質を評価するために実施されるすべての分析試験と同様に、OOS 試験結果に関連するすべての記録は保持されなければなりません。設定された規格及び標準への適合を保証するために実施された、すべての試験から得られたデータを完全に記録しておかなければなりません (§ 211.194)。

C. フィールドアラートレポート

承認済み新薬申請または迅速新薬申請の対象となる製品については、流通したバッチが申請で設定された規格のいずれかを満たさない場合、その情報を 3 営業日以内にフィールドアラートレポート (FAR) として提出することが規制されている (21 CFR 314.81(b)(1)(ii)) ※²⁰。これらの製品の OOS 試験結果は、本規定でいう「不具合に関する情報」の一種と考えられます。流通したバッチの OOS 結果が 3 日以内に無効であることが判明しない限り、最初の FAR を提出する必要があります。また、OOS 調査が終了した場合は、フォローアップ FAR を提出してください。

※²⁰ 製造業向け FDA ガイダンス“Field Alert Report Submission Questions and Answers” (2021/07)参照のこと。