

# OOSとOOT

## OOS Phase 1 初期調査の進め方



2017年11月30日

葛城知子

この資料は、OOS資料として非常に良い資料です。そこで、多くの方々のご利用いただけるよう、葛城様のご承諾を得て、掲載させて頂きました。 2019.10 PS Co.

# 用語の説明

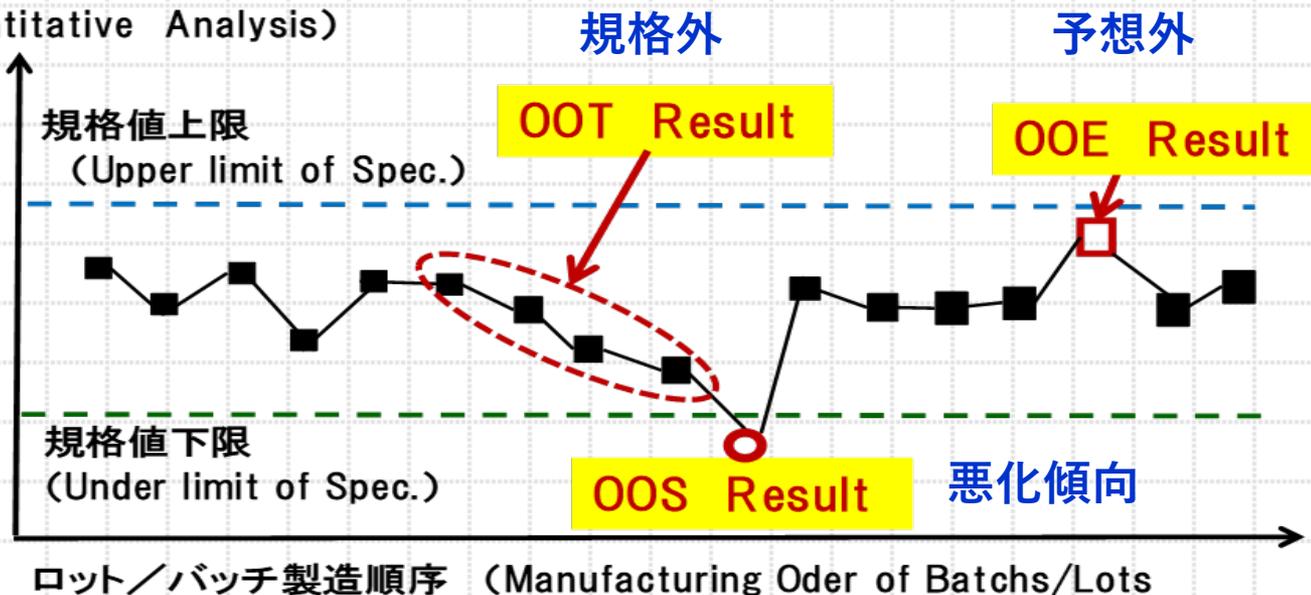
☑ OOS : Out of Specification ; 規格外  
公定書、或いは社内で定められた許容基準の外側となった試験結果

☑ OOT : Out of Trend ; 悪化傾向  
予想される区間範囲の外側、或いは統計的なプロセス管理のなかで 良くない傾向にある試験結果

☑ OOE : Out of Expectation ; 予想外  
予想していたデータから大きく異った結果

定量分析結果

(Results of  
Quantitative Analysis)





# 目次

1. OOS対応の概要
2. 歴史にみるOOS対応の考え方
3. OOSの進め方と初期調査の考え方
4. 試験担当者の適格性

# 1. OOS対応の概要

製品は、その製品の品質を判断するための最終的な試験結果が規格に適合することで市場に出荷される。

しかし、最終製品の試験の分析結果が「不適」と判断されれば、そのロットは廃棄されることになる

この、ロット廃棄か否かの判断の基準となる試験結果の判断は非常に重要であり、当然のことではあるが、間違いなどあってはならない

しかし「不適」とされた結果に対して、**試験の分析が「間違いがない」ということを、どのように証明すれば良いのであろうか。**

**その証明のための調査手順をここで述べる**

## 2. 歴史にみるOOS対応の考え方の変遷 (1/13)

### 2.1 Barr 社 (Barr Pharmaceuticals) の判例

- FDAガイダンスはどのような背景のもとで発出されたのか？

(時間経過の整理)



これ以前は、  
FDAのOOSの深い知識はなかった！

1989年5～8月： FDAによるBarr社査察

1990年5月 : FDAによるBarr社の再査察

1991年 : Barr社はFDAの査察を指摘として提訴

1993年2月 : Barr社敗訴 (Barr Decision)

1998年9月 : FDAはOOSのドラフトガイダンスを公表

2002年8月 : FDAはOOSのガイダンスを最終化

2006年10月 : ファイナルガイダンス発表

## 2. 歴史にみるOOS対応の考え方の変遷 (2/13)

1991年、Barr社はFDAの指摘を不満として裁判を起こし、1993年2月にNew Jersey州の連邦地裁の裁判官Wolinにより、その判決（"Barr Decision"）が出された

Barr社が敗訴したが、敗訴理由は、次の事項が挙げられている

- OOSとなった結果を平均化している
- 分析結果を規格に適合させるために生データを廃棄している
- よい結果が得られるまで再試験を繰り返している
- 不適合の調査が不十分である
- 分析法バリデーションを行っていない



## 2. 歴史にみるOOS対応の考え方の変遷 (3/13)

- 判決文には、OOSとなった分析結果の**真の原因の特定は難しい**ことも指摘として含まれている
- FDAと業界でのこれに関する議論を通じて、OOSの取り扱いについての多くの合意も得られた。

そのOOS発生した時の取り扱い対象となる項目は、

- ① **調査** (Investigations)
- ② **生データ** (Raw data)
- ③ **バリデーション** (Validation)
- ④ **データの完全性** (Data Integrity)

### 3. OOSの進め方と初期調査の考え方 (4/13)

OOSは原因の如何を問わず、その発生時点の予測は困難である。そのため、ラボでは以下の事項を日常的に管理すべきである

#### ① ラボの運営と試験環境の確立

#### ② OOS発生時の初期調査(Phase I)の対応能力の向上

- ・ ラボは初期調査で、OOS結果のラボエラーの否定は、客観的に、証拠を以って、文書で証明すること
- ・ OOS調査で重要なことは、規格外試験結果の原因を究明することにある
- ・ そのOOSの原因の内容によっては、既に出品した製品まで影響まで調査範囲が及ぶことを理解しなければならない

### 3. OOSの進め方と初期調査の考え方 (5/13)

#### 【OOS発生時の対応の優先度】

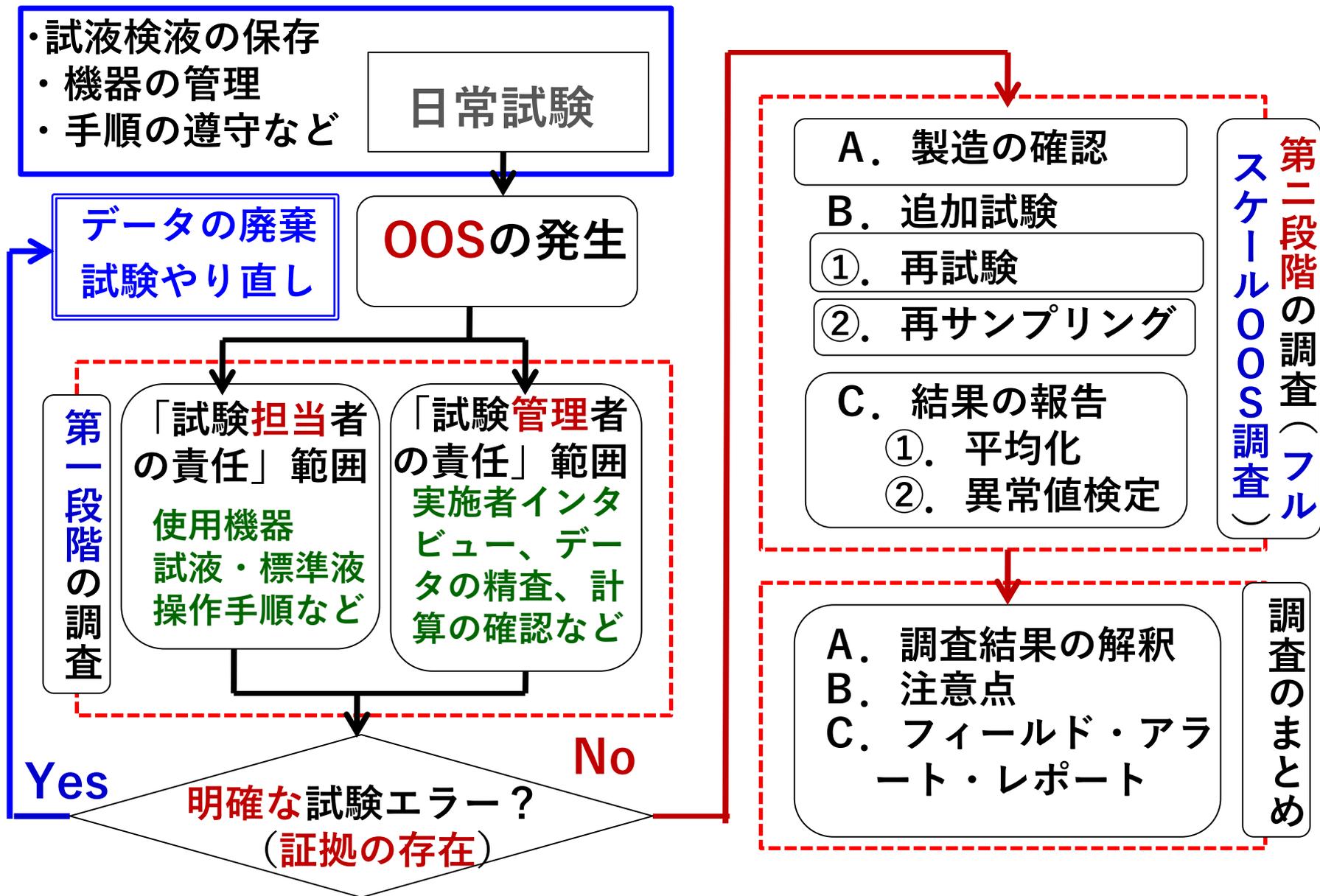
- MHRA ( Medicines and Healthcare Product Regulatory Agency ; 英国医薬品・医療製品規制庁) から発出された

Out Of Specification

Investigations 2013 2)

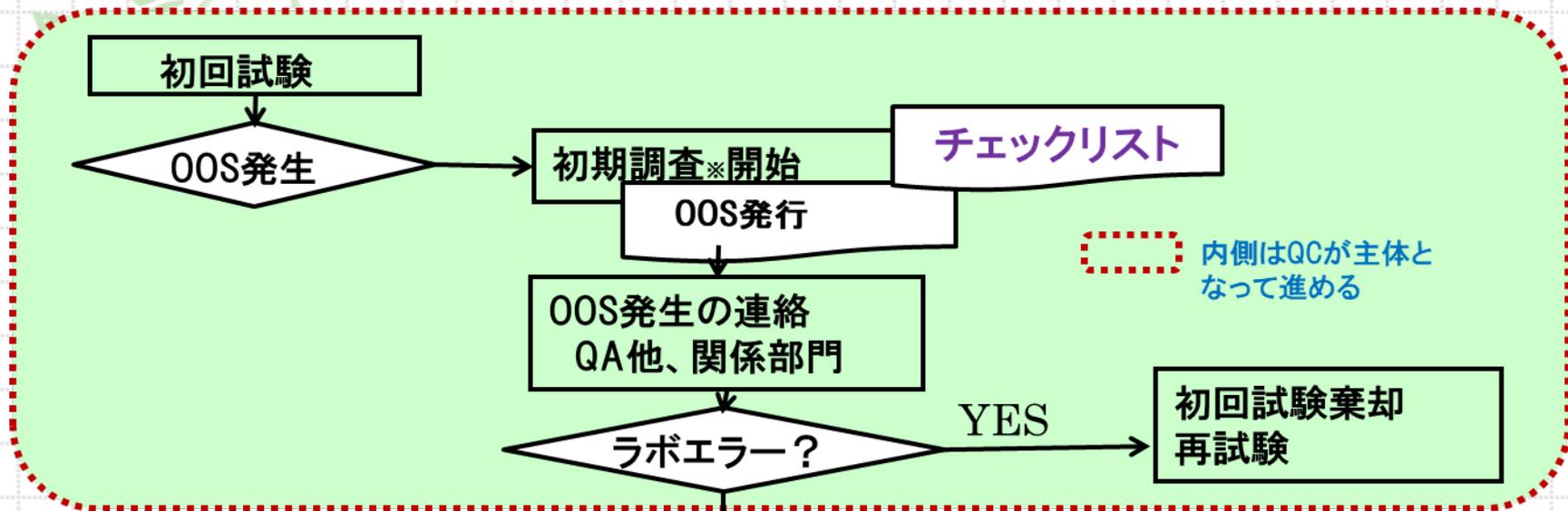
(以降、MHRAガイダンスと略記する)の記載内容も含めて、OOS初期調査の進め方、考え方を示す





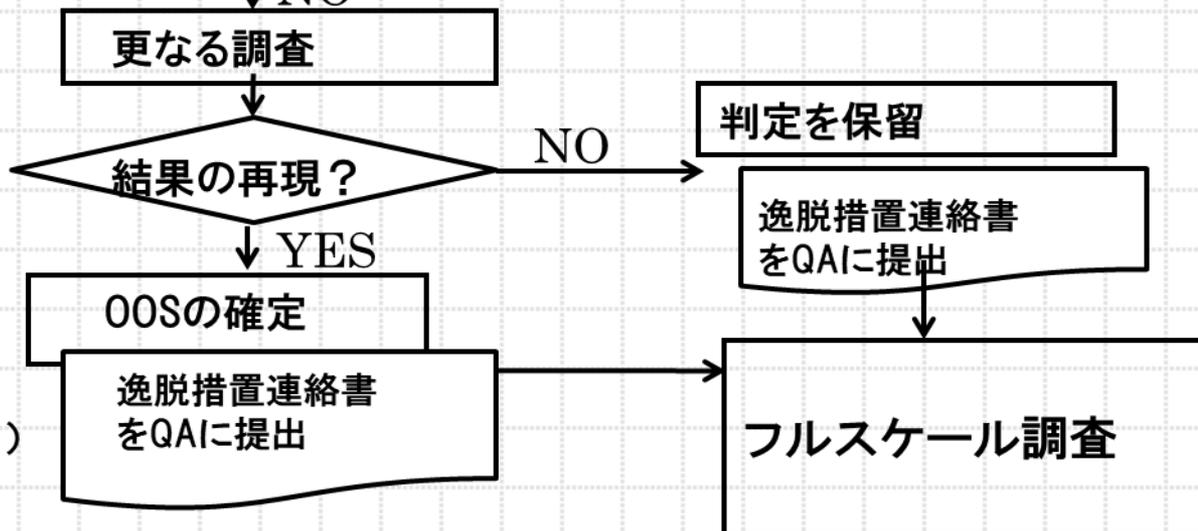
FDA OOSガイダンスフロー図

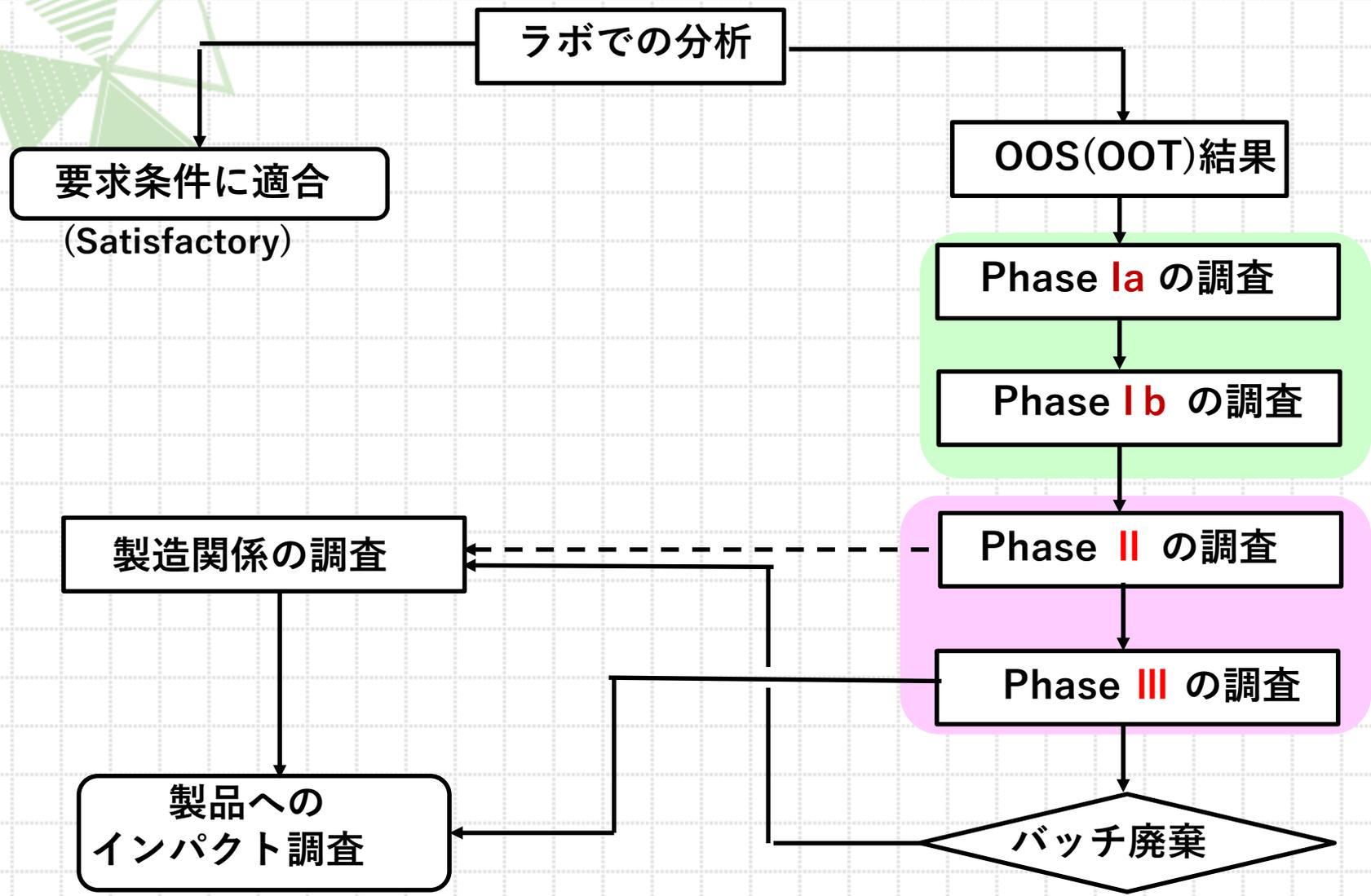
### 3. OOSの進め方と初期調査の考え方



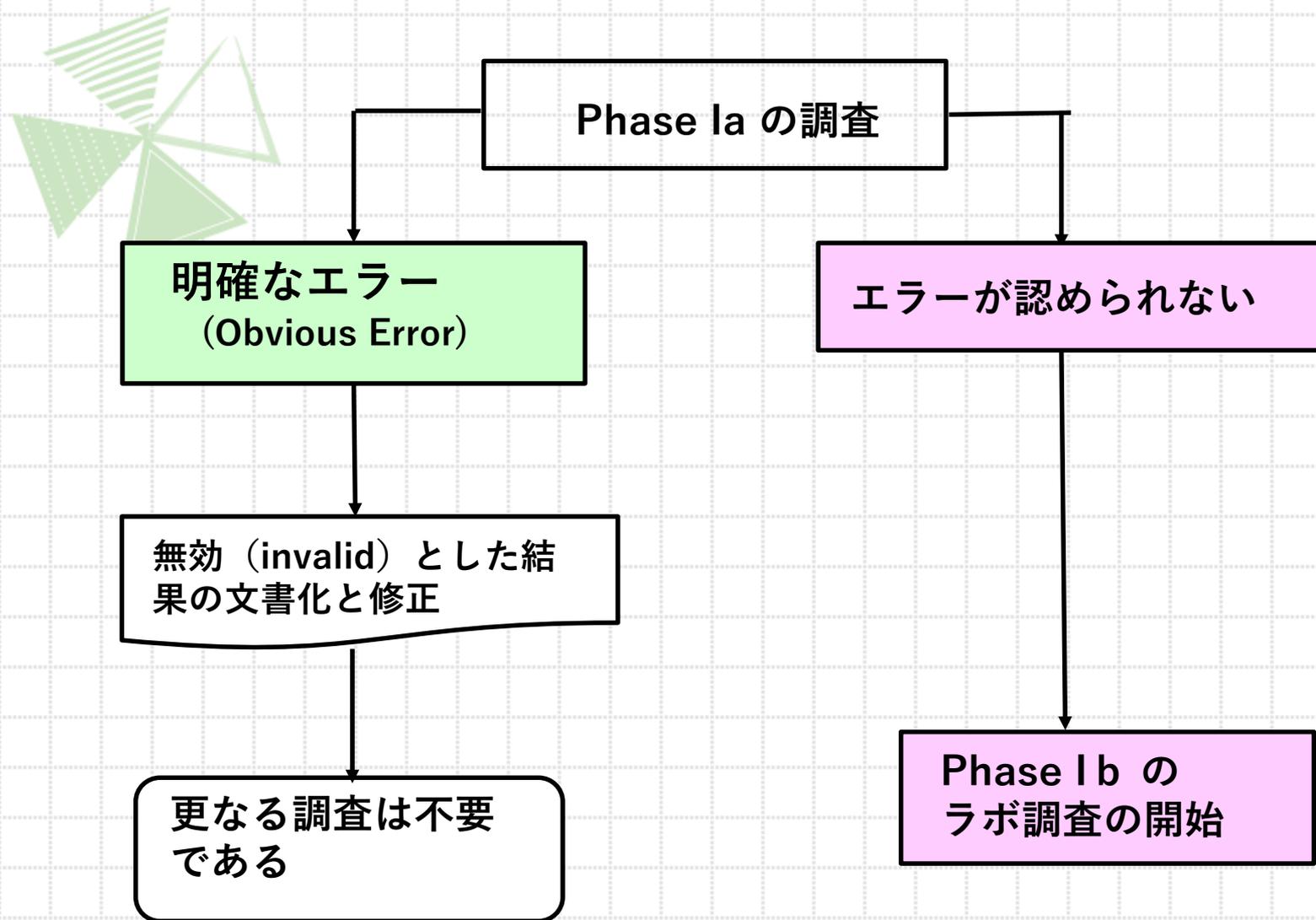
#### ※初期調査内容

- ・ 操作は試験法通りか
- ・ 試験担当者の適格性
- ・ 試薬・試液・標準品の調査
- ・ 機器の校正・点検の調査
- ・ 同一試料液での再現確認
- ・ OOT及びOOEの発生確認
- ・ データ確認  
(計算、スペクトル、クロマト等)
- ・ 同時に試験した他の製品、他のロットへの影響

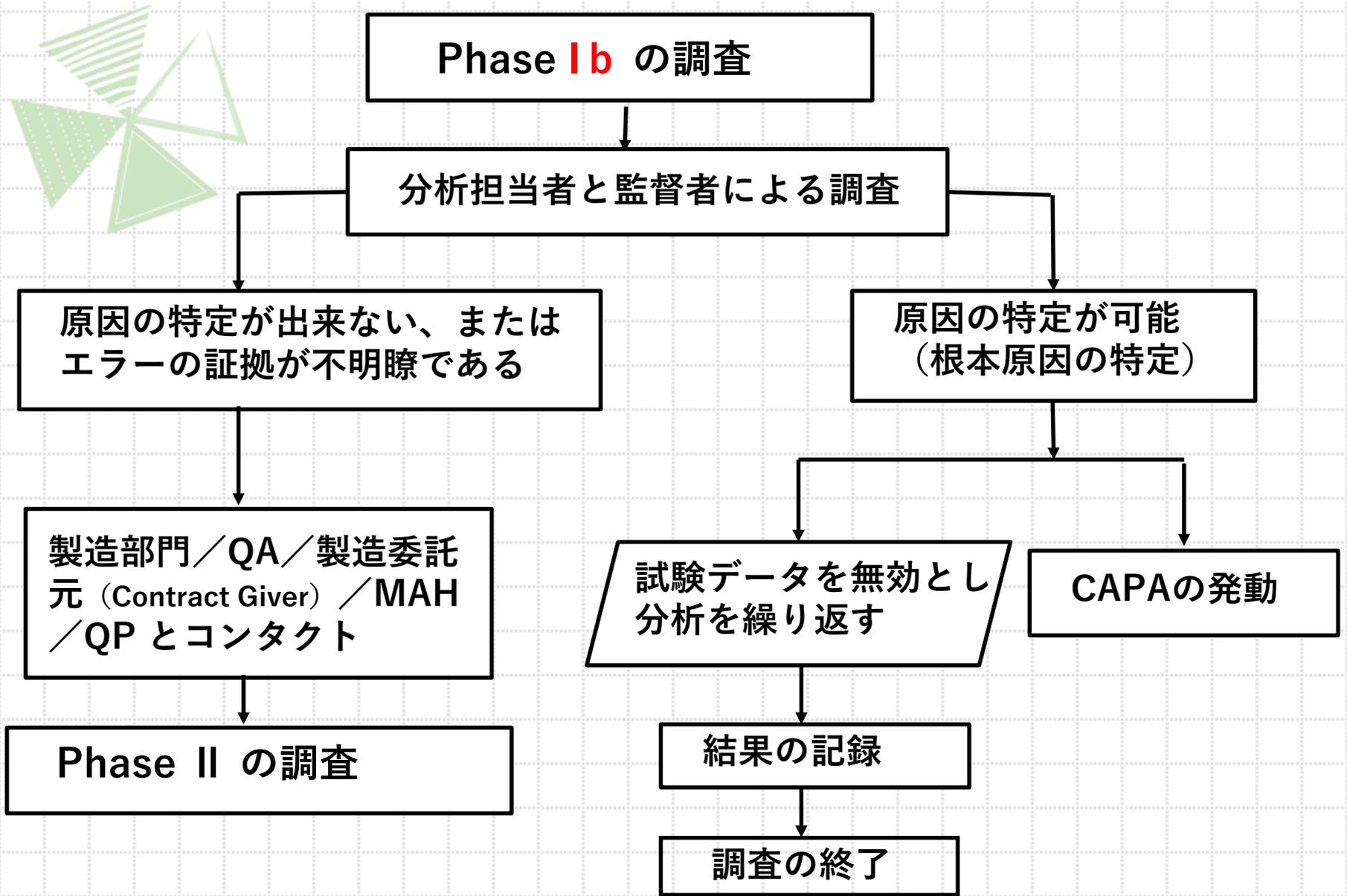




MHRA OOS フロー図



MHRA Phase1a フロー図



# MHRA OOS初期調査の内容：チェックリスト

## 引き継ぎ試験の項目（理化学試験の場合） 1/2

項No	設 問
1	正しい試験方法、例えば最新のバージョンに従うことが明記されているか
2	試験用サンプルは正しいものであり、ラベルには適切な場所から採取されたことなどと読み取れるか
3	試験用検体は、適切な容器中で保管（製品固有或いは通常で問題のない）されていたか
4	サンプル容器は正しく使用されていたか
5	サンプリング手順は、例えば最新のバージョンに従うことが明記されていたか
6	試験中或いは再試験注意にサンプルの汚染(コンタミネーション)は発生しなかったか(例えばサンプルは空調下で開放されていた)
7	全ての機器は校正期限内に試験に使用されたか
8	機器のログはあるか、また正しく記録されているか
9	分析には予め準備された適切な標準品、およびコントロールが使用されていたか
10	システム適合性は要求条件に適合しているか (分析開始時および終了時必要な場合は分析中)

# 引き継ぎ試験の項目 (理化学試験の場合) 2/2

項No	設問
11	試験には適切で清浄な器具が使用されたか(例えば適切なピペット、容量ごとに容積が確認されたフラスコが使用されたか)
12	最新の承認された規格があるか
13	原資記録のテスト結果には、クロマトグラムと検出されたスペクトルに疑わしいピークやデータが含まれていないか
14	今回の分析結果と前回までの試験結果の差異
15	分析中に現れる潜在的な他の成分、または他成分の干渉などの傾向はないか
16	分析中の試験室における環境、温湿度に問題はないか
17	その他のバッチに、今回のOOS結果と同様の分析結果があらわれていないか
18	原料受け入れ時の結果に問題はないか
19	分析バリデーションの評価はどのようであったか

## 4. 試験担当者の適格性

### OOS調査によるヒューマンエラーの再発防止

#### 試験担当者の適格性

多くの会社では、試験経験の豊富な担当者が少なくなり  
いわゆる世代交代の時期を迎えている。

OOS調査を進めるなかで、繰り返し試験を行う場合  
別の担当者（Second Person）により確認することが望まし  
いとされている。

しかし、経験の度合いを過信することで、引き起こす問題点  
も多い。経験の浅い試験担当者を「若手分析者」とし、一方  
で経験豊富な試験担当者を「熟練分析者」と表現して両者を  
比較してみた

試験責任者は、試験担当者へのインタビューを行う前に  
担当者のスキルを把握しているか？

## 4. 試験担当者の適格性 試験の経験度合いの比較

思いこみの排除 (若手と熟練の分析者との比較)

	若手分析者	熟練分析者
経験の蓄積の差	過去の情報が薄く、分析をおこなう製品の情報がつかめない	経験が豊富であり、分析をおこなう製品の前情報を意識しすぎる
論理と経験	試験法は理解できるが、操作方法の詳細まではつかめない	体が覚えているため上手く教えられない
気配りの交差	周囲の先輩たちは急がしいので、質問するタイミングを逃す	後輩が何故説明を理解できないのかがわからない
トラブル対応	知識(トラブルに際する)量が少なく、不確実なため円滑に引き出せない	仕事の内容がわかるため、憶測に走る
作業の自信	予測の幅が狭く、決心がつかずに迷う	巧みに操作ができるため、うぬぼれが生じる
作業への割り込み	外部からの割り込みに弱く全体の手順が乱れる	一連の操作は苦勞せずにできるが、割り込みに弱い
客観性／自主性	確認ができず上司、責任者に頼る	自らを過信して細かな手順の確認ができない



## 4. 試験担当者の適格性

初期調査の結果、ラボエラー或いは、Phase1bで試験担当者によるエラーであると判断された場合、責任者は、原因を究明し再発防止策を講じなければならない

① 当該試験に特定するもの？

② 試験技術が未達？

①責任者は、試験法の内容を詳細に説明し再度教育する

②試験技術の難易度が高く、高度な技術を必要とする場合  
前任者からの試験引き継ぎが十分にされているかどうかを確認する

## 重要なことは・・・

試験はいつも担当者が主役です!

担当者は、目と耳と観を働かせ

いつもと異なる事態が発生した場合は

ただちに責任者に報告すること!

責任者は、担当者にインタビューするだけではなく

現場に駆け付け、状況を確認し

担当者と同じ目線で調査し調査の第1段階

における責任の重大性を認識すべきです

規格外（OOS）結果に対する調査の重要ポイントは

初期調査の結果を正しく判断することです!

繰り返し、くりかえし また一緒に勉強しましょう!