

Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production

医薬品製造に関する規格外（OOS）試験結果の調査

Guidance for Industry 業界向けガイダンス

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

May 2022

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards

Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

Revision 1

目次

I. INTRODUCTION はじめに	3
II. BACKGROUND 背景.....	6
III. IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS —	
PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION	
OOS 試験結果の特定と評価 – フェイズ I: ラボ調査	8
A. Responsibility of the Analyst 分析担当者の責任.....	9
B. Responsibilities of the Laboratory Supervisor ラボの監督者の責任.....	11
IV. INVESTIGATING OOS TEST RESULTS —	
PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION	
OOS 試験結果の調査–フェイズ II : フルスケール OOS 調査	15
A. Review of Production 製造についてのレビュー	15
B. Additional Laboratory Testing 追加のラボ試験	17
1. Retesting 再試験.....	18
2. Resampling 再サンプリング	20
C. Reporting Testing Results 試験結果の報告	21
1. Averaging 平均化	22
2. Outlier Tests 外れ値検定	26
V. CONCLUDING THE INVESTIGATION 調査の結論付け	28
A. Interpretation of Investigation Results 調査結果の解釈.....	28
B. Cautions 注意事項.....	31
1. Averaging results from multiple sample preparations from the original sample オリジナルの試料から複数の試料調製物から得た結果の平均化.....	31
2. Averaging results from same final sample preparation 同じ試料調製物からの結果の平均化... 32	
3. Borderline results that are within specification 規格内にあるボーダーラインの結果..... 33	
C. Field Alert Reports フィールドアラートレポート	34
“Field Alert Report” <訳者による注>	34
参考資料：製剤工程の「再処理、再加工」について（邦訳者による作成）：	36

Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production

医薬品製造に関する規格外（OOS）試験結果の調査

Guidance for Industry¹ 業界向けガイダンス

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). You may submit comments on this guidance at any time. Submit comments to Docket No. FDA-1998-D-0019 (available at <https://www.regulations.gov/docket/FDA-1998-D-0019>).

このガイダンスは、医薬品評価研究センター（CDER）のOffice of Pharmaceutical Qualityによって作成された。このガイダンスに関するコメントは、いつでも提出することができる。Docket No. FDA-1998-D-0019 (available at <https://www.regulations.gov/docket/FDA-1998-D-0019>) にコメントを提出されたい。

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA office responsible for this guidance as listed on the title page.

このガイダンスは、このトピックに関する食品医薬品局（FDAまたはAgency と略記）の現在の考えを表したものである。このガイダンスは、いかなる人に対しても権利を設定するものではなく、FDAや一般市民を拘束するものではない。適用される法令や規制の要件を満たしていれば、代替のアプローチを使用することができる。代替のアプローチを検討する場合は、タイトルページに記載されている本ガイダンス担当のFDAオフィスまでご連絡されたい。

I. INTRODUCTION はじめに

This guidance for industry provides the Agency's current thinking on how to evaluate out-of-specification (OOS) test results. For purposes of this document, the term **OOS results** includes **all** test results that fall outside the specifications or acceptance criteria established in drug applications, drug master files (DMFs), official compendia, or by the manufacturer. The term also applies to all in-process laboratory tests that are outside of established specifications.²

この業界向けガイダンスは、規格外（OOS ; out-of- specification）試験結果を如何に評価するかに関する

る当局の現在の考え方を示すものである。この文書の目的に関して、**OOS 結果 (OOS results)** という用語は、医薬品申請書 (drug applications)、医薬品マスターファイル (DMF : drug master files)、公定書 (official compendia)、又は製造業者 (manufacturer) によって確立された規格 (specifications) 又は受入基準 (acceptance criteria) を外れた**全て (all)** の試験結果を含む。この用語はまた、確立された規格から外れたすべての工程内 (訳注 : でのサンプル) のラボでの試験 (in-process laboratory tests) にも適用される²。

² In certain instances, in-process testing is done solely to determine the need for real-time equipment or system adjustments to prevent process drift. This guidance does not address these situations.

ある場合には、工程内試験 (in-process testing) は、プロセスのドリフト (process drift ; 訳注 : 当該プロセスの目標とする値がズレてゆくこと) を防止するために、リアルタイムで機器やシステムの調整の必要性を判断するためだけに行われるものである。本ガイダンスは、このような状況には対応していない。

This guidance applies to chemistry-based laboratory testing of drugs regulated by CDER. It is directed toward traditional drug testing and release methods. These laboratory tests are performed on active pharmaceutical ingredients, excipients and other components, in-process materials, and finished drug products³ to the extent that current good manufacturing practice (CGMP) regulations (21 CFR parts 210 and 211) and the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (section 501(a)(2)(B)) apply. The principles in this guidance also apply to in-house testing of drug product components that are purchased by a firm.

このガイダンスは、CDERが規制する医薬品の化学ベースのラボ試験 (chemistry-based laboratory testing) に適用され、従来の医薬品試験法及び出荷試験法 (release methods) を対象としている。これらのラボ試験は、CGMP (current good manufacturing practice : 現行 (最新) の適正製造規範) 規制 (21 CFR Part 210 及び 211) 及び連邦食品・医薬品・化粧品法 (the Act : Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) (Section 501(a)(2)(B)) が適用される範囲で、医薬品有効成分、賦形剤及びその他の成分、インプロセス品及び最終製品³ に対して実施される。本ガイダンスの原則は、企業が購入する医薬品成分 (drug product components) の社内試験にも適用される。

³ Chemistry-based laboratory testing of biotechnology products that are under the jurisdiction of CDER is within the scope of this guidance. While this guidance is not intended to address biological assays (e.g., in vivo, immunoassays) it does briefly discuss Design and Analysis of Biological Assays (USP<111>).

CDERの管轄下にあるバイオテクノロジー製品の化学に基づくラボ試験は、このガイダンスの範囲内である。このガイダンスは生物学的定量法 (biological assays) (例えば、in vivo、イムノアッセイ) を扱うことを意図していないが、生物学的定量法の設計と分析 (USP <111>) について簡単に説明している。

This guidance can also be used by contract firms performing production and/or laboratory testing responsibilities. Specifically, the guidance discusses how to investigate OOS test results, including the responsibilities of laboratory personnel, the laboratory phase of the investigation,

additional testing that may be necessary, when to expand the investigation outside the laboratory, and the final evaluation of all test results.

このガイダンスはまた、製造及び／又はラボでの試験を担当する受託試験企業（contract firms）でも使用することができる。具体的には、このガイダンスは、OOS試験結果をどの様に行うかを議論しており、これには（訳注：ラボの分析担当の）職員の責任（responsibilities of laboratory personnel）、ラボ段階での調査（laboratory phase of the investigation）、必要となり得る追加試験（additional testing that may be necessary）、ラボの範囲外へと調査を拡大する時期（when to expand the investigation outside the laboratory）、及び全ての試験結果の最終評価（final evaluation of all test results）を含んでいる。

The Agency, in accordance with its August 2002 “Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century” initiative, encourages modern approaches to manufacturing, monitoring, and control to enhance process predictability and efficiency. Process Analytical Technology (PAT) takes a different approach to quality assurance by using process controls and in-process data as the release specification instead of relying on single laboratory determinations to make batch acceptability decisions. This guidance is not intended to address PAT approaches, as routine in-process use of these methods might include other considerations. For information on timely in-process testing, see the CGMP guidance entitled *PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* (September 2004).

FDAは、2002年8月の「21世紀の医薬品CGMP」イニシアティブに基づき、プロセスの予測可能性（predictability）と効率性（efficiency）を高めるために、製造、モニタリング、管理に対する最新のアプローチを推奨している。プロセス分析技術（PAT：Process Analytical Technology）は、バッチの合格の決定をするために、単一のラボでの判定に依存する代わりに、出荷規格（release specification）として、プロセス制御とインプロセスデータ（in-process data）を使用するという、品質保証についての異なるアプローチを取っている。このガイダンスは PAT のアプローチを取り上げることを意図していない。というのは、それらの方法の日常的なインプロセスの使用には他の考慮事項が含まれる可能性があるためである。

タイムリーなin-processの試験に関する情報については、“A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance”（PAT - 革新的な医薬品開発、製造及び品質保証のための枠組み）（2004年9月）と題するCGMPガイダンスを参照されたい。

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA guidance documents, including this guidance, should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in

Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

この文書の内容は、特別に委託契約 (contract) に組み込まれない限り、法律と同等の効力と影響を持たず、いかなる形でも一般市民を拘束するものではない。この文書は、法律に基づく公的な関係事項を明確に提供することのみを意図している。このガイダンスを含め、FDAガイダンス文書は、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ捉えられるべきである。FDAのガイダンスにおける“should”の使用は、何かが提案または推奨されているが、要求されてはいないことを意味している。

II. BACKGROUND 背景

Laboratory testing, which is required by the CGMP regulations (§§ 211.160 and 211.165), is necessary to confirm that components, containers and closures, in-process materials, and finished products conform to specifications, including stability specifications.

CGMP規則 (§ 211.160 および § 211.165) で要求されるラボ試験 (laboratory testing) は、処方成分 (components)、容器および栓 (closures)、インプロセスの物品 (in-process materials) および最終製品 (finished products) が、安定性規格を含め、規格に適合することを要求している。

Testing also supports analytical and process validation efforts.⁴ General CGMP regulations covering laboratory operations can be found in part 211, subparts I (Laboratory Controls) and J (Records and Reports). These regulations provide for the establishment of scientifically sound and appropriate specifications, standards, and test procedures that are designed to ensure that components, containers and closures, in-process materials, and finished drug products conform to the established standards.

また、試験 (testing) は、分析およびプロセスのバリデーションの取り組みも支援している⁴。ラボ業務を対象とする一般的な CGMP 規制は、Part 211 の subparts I (Laboratory Controls : 試験室管理) 及び J (Records and Reports : 記録及び報告) に記載されている。これらの規制は、処方成分 (components)、容器及び栓 (containers and closures)、インプロセスの物品 (in-process materials) 及び最終医薬品 (finished drug products) が、確立された基準に適合することを保証するために、科学的に堅固であり、そして適切な規格、基準 (standards) 及び試験方法 (test procedures) を確立することを規定している。

⁴ Specifications must be scientifically sound and appropriate (§ 211.160(b)), test procedures must be validated as to their accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility (§ 211.165(e)), and the suitability of the test procedures under actual conditions of use must be documented (§ 211.194(a)(2)). For products that are the subjects of new drug applications (NDAs), abbreviated new

drug applications (ANDAs), or investigational new drug applications (INDs), specifications are contained in the application or DMF. Specifications for nonapplication products may be found in official compendia or established by the manufacturer.

規格は科学的に堅固であり、かつ適切でなければならず（§ 211.160(b)）、試験方法はその正確性（accuracy）、感度（sensitivity）、特異性（specificity）、および再現性（reproducibility）についてバリデートされていなければならない（§ 211.165(e)）、そして実際の使用条件における試験方法の適合性（suitability）を文書化しなければならない（§211.194(a)(2)）。新薬承認申請（NDAs：new drug applications）、簡略化新薬申請（ANDA：abbreviated new drug applications）、治験薬申請（INDs：investigational new drug applications）の対象となる製品については、規格は申請書またはDMF（Drug Master File）に記載される。nonapplication products（訳注：「申請不要薬」の意味か）の規格は、公定書（official compendia）に記載されているか、メーカーが制定している場合がある。

Section 211.165(f) of the CGMP regulations specifies that finished drug products that fail to meet established standards, specifications, or other relevant quality control criteria must be rejected.

CGMP規則のSection 211.165 (f) は、確立された基準、規格、または他の関連する品質管理基準を満たさない最終医薬品は不適合としなければならないと規定している。

Both finished pharmaceuticals and active pharmaceutical ingredients (APIs) are to be manufactured in accordance with current good manufacturing practice under section 501(a)(2)(B) of the Act. Current good manufacturing practice for APIs includes the performance of scientifically sound raw material testing, in-process monitoring, release and stability testing, process validation, and adequate investigations of any OOS result obtained from such testing.

最終医薬品と原薬の両者は、法第501条 section (a)(2)(B)に基づき、CGMPに従って製造されるべきである。原薬に関するCGMPには、科学的根拠に基づく原料試験、in-process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、およびそれらの試験で得られたすべてのOOS結果の適切な調査などが含まれる。

All citations to part 211 in this document pertain to finished pharmaceuticals, but these referenced regulatory requirements are also consistent with Agency guidance on CGMP for APIs with respect to laboratory controls, which include out-of-specification investigations. See FDA's guidance for industry *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (September 2016) (ICH Q7) for specific recommendations.⁵

この文書における part 211 の引用はすべて最終医薬品に関するものであるが、これらの参照される規制要件は、規格外調査（out-of-specification investigations）を含むラボ管理に関する原薬の CGMP に関するFDAガイダンスとも整合している。具体的な推奨事項については、FDAの業界向けガイダンス*Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (September 2016)

(ICH Q7)を参照されたい⁵。

⁵ We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the CDER guidance page at <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.

The responsibility of a contract testing laboratory in meeting these requirements is equivalent to that of a manufacturing firm.

FDAは、ガイダンスを定期的に更新している。最新版のガイダンスを確認するには、CDERガイダンスのページ (<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>) をチェックされたい。

これらの要求事項を満たすための受託ラボ (contract testing laboratory) の責任は、製造会社の責任と同等である。

III. IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS —

PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION

OOS 試験結果の特定と評価 – フェイズ I: ラボ調査

FDA regulations require that an investigation be conducted whenever an OOS test result is obtained (§ 211.192).⁶ The purpose of the investigation is to determine the cause of the OOS result. The source of the OOS result should be identified either as an aberration of the measurement process or an aberration of the manufacturing process. Even if a batch is rejected based on an OOS result, the investigation is necessary to determine if the result is associated with other batches of the same drug product or other products. Batch rejection does not negate the need to perform the investigation. The regulations require that a written record of the investigation be made, including the conclusions and follow-up (§ 211.192).

FDAの規制では、OOS試験結果が出た場合は必ず調査を行うことが要求されている (§211.192)⁶。この調査の目的は、そのOOS結果の原因を調べることである。OOS結果の原因は、測定プロセスの異常 (aberration)、または製造プロセスの異常 (aberration) のいずれかとして特定されなければならない。OOSの結果に基づいてバッチを不合格とした場合でも、その結果が同じ医薬品の他のバッチ又は他の製品に関連するかどうかを判断するための調査が必要である。バッチを廃棄しても、調査を行う必要性は否定されない。規則では、結論とフォローアップを含む調査の書面記録を作成することを要求している (§ 211.192)。

⁶ Although the subject of this document is OOS results, much of the guidance may be useful for examining results that are out of trend.

この文書の主題は OOS の結果であるが、このガイダンスの記載の多くは、トレンドから外れた結果を検討する際に有用であろう。

To be meaningful, the investigation should be thorough, timely, unbiased, well-documented, and

scientifically sound. The first phase of such an investigation should include an initial assessment of the accuracy of the laboratory's data. Whenever possible, this should be done before test preparations (including the composite or the homogenous source of the aliquot tested) are discarded. This way, hypotheses regarding laboratory error or instrument malfunctions can be tested using the same test preparations. If this initial assessment indicates that no causative errors were made in the analytical method used to arrive at the data, a full-scale OOS investigation should be conducted.

有意義なものとするためには、調査は徹底的 (thorough) で、適時 (timely) で、先入観がなく (unbiased)、十分に文書化 (well-documented) され、科学的に理にかなって (scientifically sound) いるべきである。このような調査の第一段階には、ラボのデータの正確性の初期評価 (initial assessment) を含めるべきである。可能な限り、これは試験時の調製物 (test preparations) (試験すべきサンプルの混合物 (composite) あるいは均質とされたもの (homogenous source) を含む) が廃棄される前に行うべきである。こうすることで、ラボエラー (laboratory error) や機器の機能不全 (instrument malfunctions) に関する仮説を、同じ試験調製物 (test preparations) を使用して検証することができる。もしこの初期評価 (initial assessment) が、データに至る分析方法に原因となる誤りがないことを示した場合には、フルスケールの OOS 調査 (full-scale OOS investigation) を行うべきである。

For contract laboratories, the laboratory should convey its data, findings, and supporting documentation to the manufacturing firm's quality unit (QU). The manufacturing firm's QU should then initiate the Phase 2 (full-scale) OOS investigation, whenever no clearly causative laboratory error was identified.

受託試験ラボ (contract laboratories) の場合、そのラボは、そのデータ、所見 (findings : 発生状況) 及び証拠書類 (supporting documentation) を、その (訳注 : 試験を委託した) 製造会社の品質部門 (quality unit : QU) に伝えるべきである。製造会社のQU (manufacturing firm's QU) は、明確に原因となるラボエラー (clearly causative laboratory) が特定されていない限り、Phase 2 (フルスケール) OOS 調査を開始する必要がある。

A. Responsibility of the Analyst 分析担当者の責任

The first responsibility for achieving accurate laboratory testing results lies with the analyst who is performing the test. The analyst should be aware of potential problems that could occur during the testing process and should watch for problems that could create inaccurate results.

正確なラボ試験結果 (accurate laboratory testing results) を得るための第一の責任は、試験を実施する分析担当者にある。分析担当者は、試験の過程で起こりうる問題を認識し、不正確な結果を生じさせる可能性を持つ問題に注意する必要がある。

In accordance with the CGMP regulations in § 211.160(b)(4), the analyst should ensure that only those instruments meeting established performance specifications are used and that all instruments are properly calibrated.

CGMP規則 211.160(b)(4)に従い、分析担当者は、確立された性能規格を満たす機器 (instruments meeting established performance specifications) のみが使用され、全ての機器が適切に校正されていることを確認する必要がある。

Certain analytical methods have system suitability requirements, and systems not meeting these requirements should not be used. For example, in chromatographic systems, reference standard solutions may be injected at intervals throughout chromatographic runs to measure drift, noise, and repeatability. If reference standard responses indicate that the system is not functioning properly, all of the data collected during the suspect time period should be properly identified and should not be used. The cause of the malfunction should be identified and, if possible, corrected before a decision is made whether to use any data prior to the suspect period.

ある種の分析法にはシステム適合性の要件があり、その要件を満たさないシステムは、使用するべきではない。例えば、クロマトグラフィー・システムは、クロマトグラフィーの運転では、ドリフト (drift)、ノイズ (noise)、再現性 (repeatability) を測定するために、クロマトグラフィーの運転中、一定間隔でリファレンス・スタンダード溶液 (reference standard solutions : 参照標準溶液) を注入することがある。もし、リファレンス・スタンダードの応答 (レスポンス) が、システムが適切に機能していないことを示す場合、その疑わしい時間周期 (suspect time period) 中に収集された全てのデータは、適切に特定されるべきであり、かつ使用するべきではない。誤動作 (malfunction) の原因を特定すべきであり、もし可能であれば、(訳注：誤動作があった場合には) 疑わしい期間以前のデータを使用するかどうかを決定する前に、是正をすべきである。 (訳注：下線部は訳文の検討が必要である)

Analysts should check the data for compliance with test specifications before discarding test preparations or standard preparations. When unexpected results are obtained and no obvious explanation exists, test preparations should be retained, if stable, and the analyst should inform the supervisor. An assessment of the accuracy of the results should be started immediately.

分析担当者は、試験用調製品 (test preparations) や標準液調製品 (standard preparations) を廃棄する前に、データが試験規格に適合しているかどうかを確認すべきである。予期せぬ結果 (unexpected results) が得られ、明白な説明が見つからない場合、試験用調製品は安定であれば保持し、分析担当者は監督者 (supervisor) に報告すること。結果の正確さの評価は、直ちに開始すること。

If errors are obvious, such as the spilling of a sample solution or the incomplete transfer of a sample composite, the analyst should immediately document what happened. Analysts should

not knowingly continue an analysis they expect to invalidate at a later time for an assignable cause (i.e., analyses should not be completed for the sole purpose of seeing what results can be obtained when obvious errors are known).

試料溶液をこぼした (spilling) り、試料混合物の移し方が不完全であったといったような、過誤が明らかである場合、分析担当者は何が起こったかを、直ちに文書化する必要がある。分析担当者は、原因究明のために、後の時点で (訳注: 分析結果が) 無効になることが予想される分析作業を故意に継続してはならない (すなわち、明らかな過誤を知っている場合、どのような結果が得られるかを見ることのみを目的として、分析を最後まで行ってはならない (should not be completed))

B. Responsibilities of the Laboratory Supervisor ラボの監督者の責任

Once an OOS result has been identified, the supervisor's assessment should be objective and timely. There should be no preconceived assumptions as to the cause of the OOS result. Data should be assessed promptly to ascertain if the results might be attributed to laboratory error, or whether the results could indicate problems in the manufacturing process. An immediate assessment could include re-examination of the actual solutions, test units, and glassware used in the original measurements and preparations, which might provide more credibility for laboratory error hypotheses.

ひとたびOOSの結果であることが特定されたならば、監督者 (supervisor's) の評価は、客観的かつタイムリーに行うべきである。OOS結果の原因について、先入観に基づく推測をしてはならない。その結果はラボエラー (laboratory error) に起因するのか、それとも製造工程に問題があるのかを確認するため、データを速やかに評価しなければならない。直ぐに行わなければならない評価事項には、初回 (original) の測定や調製に使用された実際の溶液、サンプルの単位量 (test units) 、ガラス器具の再調査が含まれる。これらは、実験室での過誤 (ラボエラー) の仮説に信憑性を与えるかもしれない事項である。

The following steps should be taken as part of the supervisor's assessment:

監督者の評価 (supervisor's assessment) の一部として、以下のステップを踏むべきである。

1. Discuss the test method with the analyst; confirm analyst knowledge of and performance of the correct procedure.

分析担当者と試験方法について話し合い、分析者が正しい手順を知っていること、またその手順を実行していることを確認する。

2. Examine the raw data obtained in the analysis, including chromatograms and spectra, and identify anomalous or suspect information.

クロマトグラムやスペクトルを含む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する。

3. Verify that the calculations used to convert raw data values into a final test result are scientifically sound, appropriate, and correct; also determine if unauthorized or unvalidated changes have been made to automated calculation methods.

生データ (raw data) の値を、最終的な試験結果に変換するために使用される計算が、科学的に確実なもので、適切で、そして、正しいことを確認する；また、自動計算方法に未承認 (unauthorized) または未検証 (unvalidated) の変更が行われていないかどうかを確認する。

4. Confirm the performance of the instruments.

機器の性能を確認する。

5. Determine that appropriate reference standards, solvents, reagents, and other solutions were used and that they met quality control specifications.

適切な標準物質 (reference standards) 、溶媒、試薬、その他の溶液が使用され、品質管理の規格に適合していることを確認する。

6. Evaluate the performance of the test method to ensure that it is performing according to the standard expected based on method validation data and historical data.

試験法の性能を評価する。これは、試験法のバリデーションデータおよび過去のデータに基づいて、期待される基準に従って行われていることを、確認する。

7. Fully document and preserve records of this laboratory assessment.

このラボ評価の記録を、完全に文書化し、保存する。

The assignment of a cause for OOS results will be greatly facilitated if the retained sample preparations are examined promptly. Hypotheses regarding what might have happened (e.g., dilution error, instrument malfunction) should be tested. Examination of the retained solutions should be performed as part of the laboratory investigation.

OOS 結果の原因究明は、もし保存されているサンプルの調製物 (retained sample preparations) を速やかに調べれば、非常に容易なものとなる。何が起こったかについての仮説 (例えば、希釈エラー、機器の機能不全) を、検証する必要がある。保持された溶液の検査は、実験室調査の一部として実施されるべきである。

Examples: 事例

- Solutions can be re-injected as part of an investigation where a transient equipment

malfunction is suspected. Such hypotheses are difficult to prove. However, reinjections can provide strong evidence that the problem should be attributed to the instrument, rather than the sample or its preparation.

機器の一時的な故障 (transient equipment malfunction) 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る。このような仮説の立証は困難である。しかし、再注入 (reinjections) することで、サンプルやその調製 (準備) 過程ではなく、問題が機器に起因するものであるという強い証拠を得ることができる。

- For release rate testing of certain specialized dosage form drugs that are not destroyed during testing, where possible, examination of the original dosage unit tested might determine whether it was damaged during laboratory handling in a way that affected its performance. Such damage would provide evidence to invalidate the OOS test result, and a retest would be indicated.

試験中に破壊されない特定の特殊な剤形の薬剤の放出速度試験については、可能であれば、試験したオリジナルの投与単位 (original dosage unit) を調べることで、試験室での取り扱い中にその性能に影響を与えるような損傷があったかどうかを判断することができる。そのような損傷があれば、OOS 試験結果を無効にする証拠となり、再試験を指示することになるだろう。

- Further extraction of a dosage unit, where possible, can be performed to determine whether it was fully extracted during the original analysis. Incomplete extraction could invalidate the test results and should lead to questions regarding validation of the test method.

可能であれば、投与単位 (dosage unit) の更なる抽出を行い、オリジナルの分析中に完全に抽出されたかどうかを判断することができる。不完全な抽出は試験結果を無効にする可能性があり、試験方法のバリデーションに関する疑問を持つべきである。

It is important that each step in the investigation be fully documented. Laboratory management should ascertain not only the reliability of the individual value obtained, but also the significance these OOS results represent to the laboratory quality assurance program. Laboratory management should be especially alert to developing trends. As part of an effective quality system, a firm's upper management should appropriately monitor these trends and ensure that any problematic areas are addressed.

調査の各段階を完全に文書化することが重要である。ラボの管理者 (laboratory management) は、得られた個々の値の信頼性のみならず、それらのOOS結果がラボの品質保証プログラムにとってどのような意味を持つかを確認する必要がある。ラボの管理者は、特にトレンド (trends) の発現に注意す

べきである。効果的な品質システムの一部として、会社の上層部 (firm's upper management) はこれらのトレンドを適切に監視し、如何なる問題領域にも、それに対処することを確実にすること。

Laboratory error should be relatively rare. Frequent errors suggest a problem that might be due to inadequate training of analysts, poorly maintained or improperly calibrated equipment, or careless work. Whenever laboratory error is identified, the firm should determine the source of that error and take corrective action to prevent recurrence. To ensure full compliance with the CGMP regulations, the manufacturer also should maintain adequate documentation of the corrective action.

ラボでのエラーの発生は、比較的稀な状態で管理されていること。頻繁に起こるエラーは、分析担当者の不十分なトレーニング、不十分なメンテナンスまたは不適切に校正された機器、または不注意な作業 (careless work) によるものかもしれないという問題を示唆している。ラボエラーが確認された場合、企業はそのエラーの原因を特定し、再発 (recurrence) 防止のための是正措置 (corrective action) を講じる必要がある。CGMP規則を完全に遵守するために、製造者は、その是正措置の適切な文書を維持する必要がある。

In summary, when clear evidence of laboratory error exists, laboratory testing results should be invalidated. When evidence of laboratory error remains unclear, a full-scale OOS investigation should be conducted by the manufacturing firm to determine what caused the unexpected results.

要約すると、ラボエラーの明確な証拠が存在する場合、ラボ試験結果は無効とする (be invalidated) べきである。ラボエラーの証拠が不明確な場合、予期せぬ結果 (unexpected results) を引き起こした原因を特定するために、その製造会社はフルスケールのOOS調査を実施すべきである。

OOS test results should not be attributed to analytical error without completing an investigation that clearly establishes a laboratory root cause. Both the initial laboratory assessment and the following OOS investigation should be documented fully.

OOS試験結果は、ラボの根本原因 (root cause) を明確に立証する調査が完結しない限り、分析誤差 (analytical error) に起因するものと、すべきではない。イニシャルのラボ評価 (initial laboratory assessment) と、それに続くOOS調査の両方を完全に文書化すること。

IV. INVESTIGATING OOS TEST RESULTS — PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION

OOS 試験結果の調査—フェイズ II : フルスケール OOS 調査

When the initial assessment does not determine that laboratory error caused the OOS result and testing results appear to be accurate, a full-scale OOS investigation using a predefined procedure should be conducted. The objective of such an investigation should be to identify the root cause of the OOS result and take appropriate corrective action and preventive action.⁷ A full-scale investigation should include a review of production and sampling procedures and will often include additional laboratory testing. Such investigations should be given the highest priority.

初期評価で検査室のエラーがOOS結果を引き起こしたと判断されず、試験結果が正確であると思われる場合、あらかじめ規定した手順を用いて本格的なOOS調査を実施すべきである。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とることである⁷。フルスケール調査は、生産及びサンプリング手順のレビューを含むべきであり、多くの場合、追加のラボ試験を含むであろう。このような調査は最優先 (highest priority) にするべきである。

⁷ Please note that § 211.192 requires a thorough investigation of any discrepancy, including documentation of conclusions and follow-up. Implicit in this requirement for investigation is the need to implement corrective actions and preventive actions. Corrective action and preventive action are consistent with the principles in ICH guidance for industry *Q10 Pharmaceutical Quality System* (April 2009).

§211.192項では、あらゆる不一致 (any discrepancy) の徹底的な調査を要求している。これには、結論とフォローアップの文書化を含んでいる。この調査の暗黙の事項として、是正処置 (Corrective action) 及び予防処置 (preventive action) を実施する必要性が含まれている。是正処置と予防処置は、業界向けICHガイダンス *Q10 Pharmaceutical Quality System* (April 2009)の原則と一致する。

Among the elements of this phase is evaluation of the impact of OOS result(s) on already distributed batches.

この段階の要素の中には、既に流通しているバッチに対するOOS結果の影響の評価も含まれる。

A. Review of Production 製造についてのレビュー

The investigation should be conducted by the QU and should involve all other departments that could be implicated, including manufacturing, process development, maintenance, and engineering. In cases where manufacturing occurs off-site (i.e., performed by a contract manufacturer or at multiple manufacturing sites), all sites potentially involved should be

included in the investigation. Other potential problems should be identified and investigated.

調査はQU（品質部門）が実施し、製造、プロセス開発、保守、エンジニアリングなど、関与する可能性のある他のすべての部門を巻き込むべきである。製造がオフサイト（off-site）で行われる場合（すなわち、受託製造業者（contract manufacturer）又は複数の製造拠点で行われる）、潜在的に関与するすべての拠点が、調査に含まれるべきである。その他の潜在的な問題を特定し、調査する必要がある。

The records and documentation of the manufacturing process should be fully reviewed to determine the possible cause of the OOS result(s).

製造工程の記録及び文書は、OOS結果（単数または複数）の可能性のある原因を決定するために、十分に見直すべきである。

A full-scale OOS investigation should consist of a timely, thorough, and well-documented review. A written record of the review should include the following information.

フルスケールOOS調査は、タイムリーに、徹底的に、かつ十分に文書化されたレビューで構成されるべきである。そのレビューの文書による記録は、以下の情報を含むべきである。

1. A clear statement of the reason for the investigation.

調査の理由の明確な記述。

2. A summary of the aspects of the manufacturing process that may have caused the problem.

当該問題の原因となった可能性のある製造工程の状況（aspects）の要約。

3. The results of a documentation review, with the assignment of actual or probable cause.

文書レビューの結果。これには現実起こった、又は可能性ある原因の記述を含む。

4. The results of a review made to determine if the problem has occurred previously.

その問題が以前に発生したことがあるかを調べたレビューの結果。

5. A description of corrective actions taken.

実施された是正措置の説明。

If this part of the OOS investigation confirms the OOS result and is successful in identifying its root cause, the OOS investigation may be terminated and the product rejected. However, a failure investigation that extends to other batches or products that may have been associated with the specific failure must be completed (§ 211.192). If any material was reprocessed after additional testing, the investigation should include comments and the signatures of appropriate

personnel, including production and QU personnel.

もしOOS調査のこの部分がOOS結果を確認し、その根本原因の特定に成功した場合、OOS調査は終了し、その製品を不合格にすることができる。しかし特定の不具合 (specific failure) に関連する可能性のある他のバッチまたは製品に及ぶ不具合調査が完了していなければならない (§211.192) 。もしある物品が、追加試験後に再加工 (reprocessed) (訳注：この対訳文の末尾に、再加工及び再処理に関わる法令面を整理して掲載した) された場合、その調査にはコメントと、製造及びQU担当者を含む適切な担当者の署名が含まれなければならない。

OOS results may indicate a flaw in product or process design. For example, a lack of robustness in product formulation, inadequate raw material characterization or control, substantial variation introduced by one or more unit operations of the manufacturing process, or a combination of these factors can be the cause of inconsistent product quality. In such cases, it is essential that redesign of the product or process be undertaken to ensure reproducible product quality.⁸

OOS の結果は、製品設計またはプロセス設計の欠陥 (flaw) を示すことがある。例えば、製品処方 の頑健性 (robustness) の欠如、不適切な原材料の特性評価や管理、製造工程の1つ以上の単位操作によってもたらされる大幅な変動、またはこれらの要因の組み合わせが、製品品質の一貫性の欠如の原因となることがある。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、製品または工程の再設計が不可欠である⁸。

8 : OOS results might also be the result of the objectionable practice of making unauthorized or unvalidated changes to the manufacturing process.

OOSの結果は、製造工程に未承認またはバリデーションをしていない変更を加えるという、好ましくない行為の結果である可能性もある。

B. Additional Laboratory Testing *追加のラボ試験*

A full-scale OOS investigation may include additional laboratory testing beyond the testing performed in Phase I. These include (1) retesting a portion of the original sample and (2) resampling.

フルスケールの OOS 調査は、フェーズ I で実施された試験以外に、追加のラボでの試験を含む場合がある。これらには、(1) オリジナルサンプルの一部の再試験、及び (2) 再サンプリングが含まれる。

1. Retesting 再試験

Part of the investigation may involve retesting of a portion of the original sample. The sample used for the retesting should be taken from the same homogeneous material that was originally collected from the lot, tested, and yielded the OOS results. For a liquid, it may be from the original unit liquid product or composite of the liquid product; for a solid, it may be an additional weighing from the same sample composite prepared for the original test.

調査の一環として、オリジナルの試料の一部を再試験 (retesting) することがある。再試験に使用する試料は、オリジナルのロットから採取し、試験し、OOSの結果をもたらしたのと同じ均質な物品 (same homogeneous material) から採取するべきである。液体の場合、そのオリジナルの液体製品の単位容器の製品から、あるいは、そのオリジナルの液体製品のコンポジット (composite : 混合物) であってもよい。 ; 固体 (solid) の場合は、オリジナルの試験のために準備された同じ試料コンポジットからの追加秤量であってもよい。

Situations where retesting is indicated include investigating testing instrument malfunctions or to identify a possible sample handling problem, for example, a suspected dilution error. Decisions to retest should be based on the objectives of the testing and sound scientific judgment. It is often important for the predefined retesting plan to include retests performed by an analyst other than the one who performed the original test. A second analyst performing a retest should be at least as experienced and qualified in the method as the original analyst.

再試験が示される状況には、試験用機器の故障の調査や、試料の取り扱いに問題がある (例えば、希釈エラーの疑いなど) 可能性を、特定することが含まれる。再試験の決定は、試験の目的及び、しっかりとした科学的判断に基づくべきである。しばしば、事前に定義された再試験計画 (predefined retesting plan) には、オリジナルの試験を行った分析担当者以外の、別の分析担当者が行う再試験を含めることが重要である場合が多い。再試験を行う 2 人目の分析担当者 (second analyst) は、少なくともオリジナルの分析担当者と同程度のその試験の経験と適格性評価を有する者であるべきである。

The CGMP regulations require the establishment of specifications, standards, sampling plans, test procedures, and other laboratory control mechanisms (§ 211.160).

CGMP規則では、規格、標準、サンプリング計画、試験手順、及びその他のラボ管理の仕組み (laboratory control mechanisms) を確立することを要求している (§211.160)

FDA inspections have revealed that some firms use a strategy of repeated testing until a passing result is obtained, then disregarding the OOS results without scientific justification. This

practice of “testing into compliance” is unscientific and objectionable under CGMP. The maximum number of retests to be performed on a sample should be specified in advance in a written standard operating procedure (SOP).

FDA査察では、合格するまで試験を繰り返し、科学的な妥当性の説明をすることなく、OOSの結果を無視する戦略をとっている企業の存在することが明らかにしている。このような “ 適合するまで試験を繰り返す (testing into compliance) ” やり方は、CGMPの下では非科学的であり、かつ問題がある。サンプルに対して実施される再試験の最大回数は、文書化された標準作業手順書 (SOP) において事前に規定されるべきである。

The number may vary depending upon the variability of the particular test method employed, but should be based on scientifically sound principles. The number of retests should not be adjusted depending on the results obtained. The firm's predetermined retesting procedures should contain a point at which the additional testing ends and the batch is evaluated. If the results are unsatisfactory at this point, the batch is suspect and must be rejected or held pending further investigation (§ 211.165(f)).

その（訳注：繰り返しをする）回数は、使用する特定の試験方法のバラツキによって異なる場合があるが、科学的に妥当性のある原則（scientifically sound principles）に基づくものでなければならない。再試験の回数は、得られた結果によって調整するべきものではない。その企業の所定の再試験手順には、追加試験を終了し、バッチを評価する時点を含めるべきである。もし、この時点で満足のいく結果が得られない場合、そのバッチは疑わしく、不合格にするか、さらなる調査を待って保留にしなければならない（§ 211.165 (f)）。

Any deviation from this SOP should be rare and done in accordance with § 211.160(a), which states that any deviations from written specifications, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms shall be recorded and justified. In such cases, before starting additional retesting, a protocol should be prepared (subject to approval by the QU) that describes the additional testing to be performed and specifies the scientific and/or technical handling of the data.

このSOPからの如何なる逸脱も、その発生は稀 (rare) なものであり、§211.160(a) に従って行われるべきである。この条項では、記載されている規格、サンプリング計画、試験手順、またはその他の実験室管理のメカニズムからの逸脱は、記録し、その対応の妥当性の正当性を説明しなければならないと定めている。このような場合、追加の再試験を開始する前に、実施される追加試験を記述し、データの科学的・技術的取り扱いを明記したプロトコル（QUによる承認を条件とする）を作成するべきである。

In the case of a clearly identified laboratory error, the retest results would substitute for the original test result. However, all original data must be retained (§ 211.180) and an explanation should be recorded.⁹ This record should be initialed and dated by the involved persons and include a discussion of the error and supervisory comments. (See section III of this guidance for more details on a laboratory investigation.)

ラボでの明らかな過誤が確認された場合、その再試験結果はオリジナルの試験結果に置き換わることになる。しかしながら、すべてのオリジナルのデータは保持されなければならない (§ 211.180)、その説明が記録されること⁹。この記録は、関係者 (involved persons) がイニシャルと日付を記入し、エラー (過誤) についての考察 (discussion) と監督者 (supervisory) のコメントを含むべきである。(ラボ調査の詳細については、本ガイダンスのセクションIIIを参照)。

⁹ See §§ 211.68 and 211.188. See also FDA guidance for industry *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP* (December 2018).

§ 211.68 及び § 211.188 を参照。また、FDA guidance for industryの*Data Integrity and Compliance With Drug CGMP* (December 2018)を参照のこと。

If no laboratory or calculation errors are identified in the first test, there is no scientific basis for invalidating initial OOS results in favor of passing retest results. All test results, both passing and suspect, should be reported¹⁰ and considered in batch release decisions.

最初 (first) の試験で、ラボや計算の誤りが確認されない場合、最初 (first) の OOS 結果を無効にして、再試験の合格結果を支持することの科学的根拠は無い。すべての試験結果は、合格・不合格を問わず報告¹⁰し、バッチ出荷の決定において、それを考慮するべきである。

¹⁰ In other words, all data are reported in, for example, quality control reports, batch records, Certificates of Analysis, in accordance with §§ 211.188 and 211.192.

言い換えると、全てのデータは § 211.188 および § 211.192に従って、例えば、品質管理報告 (quality control reports)、バッチ記録書 (batch records)、及び分析 (試験) 証明書 (Certificates of Analysis) で報告される。

2. Resampling 再サンプリング

While retesting refers to analysis of the original, homogenous sample material, resampling involves analyzing a specimen from any additional units collected as part of the original sampling procedure or from a new sample collected from the batch, should that be necessary.

「再試験」とは、オリジナルの、均質な試料を分析することであるが、「再サンプリング」とは、

オリジナルのサンプリング手順の一部として採取された追加単位容器（訳注参照）からの試料、または、必要であればバッチから採取された新しい試料を分析することである。

訳注：“units”とある。手順書に定められたサンプリング対象となる単位容器を意味すると思われる。

The original sample from a batch should be sufficiently large to accommodate additional testing in the event an OOS result is obtained. In some situations, however, it may be appropriate to collect a new sample from the batch. Control mechanisms for examination of additional specimens should be in accordance with predetermined procedures and sampling strategies (§ 211.165(c)).

バッチからのオリジナルのサンプルは、OOSの結果が出た場合に追加検査ができるよう十分大きなものとすべきである。しかし、状況によっては、バッチから新たに検体を採取することが適切である場合もある。追加検体の検査のための管理の仕組みは、予め定められた手順およびサンプリング戦略に従うべきである (§ 211.165 (c))。

When all data have been evaluated, an investigation might conclude that the original sample was prepared improperly and was therefore not representative of the batch quality (§ 211.160(b)(3)). Improper sample preparation might be indicated, for example, by widely varied results obtained from several aliquots of an original composite (after determining there was no error in the performance of the analysis). Resampling should be performed by the same qualified, validated methods that were used for the initial sample. However, if the investigation determines that the initial sampling method was inherently inadequate, a new accurate sampling method must be developed, documented, and reviewed and approved by the QU (§§ 211.160 and 211.165(c)).

すべてのデータが評価された時、オリジナルのサンプルが不適切に調製され、そのためバッチの品質を代表していないと、調査により結論付けられるかもしれない (§ 211.160(b)(3))。不適切な試料調製は、例えば、（分析の実施に誤りがないと判断された後に）オリジナルの混合試料 (original composite) のいくつかの分割試料から得られた結果が大きく異なることを示すかもしれない。再サンプリングは、イニシャルの試料に使用されたものと同じの適格性評価がされ、バリデートされた方法によって行うべきである。しかし、調査の結果、最初 (initial) のサンプリング方法が本質的に不適切であると判断された場合には、新しい正確なサンプリング方法を開発し、文書化し、QU によるレビューと承認を受けなければならない (§ 211.160 および § 211.165(c))。

C. Reporting Testing Results 試験結果の報告

Practices used in reporting and interpretation of test results include (1) averaging and (2) outlier

tests.

試験結果の報告および解釈には、(1) 平均化 (averaging) および、(2) 外れ値検定 (outlier tests) が含まれる。

1. Averaging 平均化

There are both appropriate and inappropriate uses of averaging test data during original testing and during an OOS investigation:

最初の試験中および OOS 調査中の試験データの平均化には、適切な方法と不適切な使用の両方がある。

a. Appropriate uses 適切な使用

Averaging data can be a valid approach, but its use depends upon the sample and its purpose. For example, in an optical rotation test, several discrete measurements are averaged to determine the optical rotation for a sample, and this average is reported as the test result. If the sample can be assumed to be homogeneous, (i.e., an individual sample preparation designed to be homogenous), using averages can provide a more accurate result. In the case of microbiological assays, the U.S. Pharmacopeia (USP) prefers the use of averages because of the innate variability of the biological test system.

データの平均化は有効な方法 (valid approach) であるが、その使用方法は、サンプルとその目的によって左右される。例えば、旋光度試験 (optical rotation test) は、試料の旋光度を決定するために、いくつかの離散的な測定値 (discrete measurements) を平均化し、この平均値を試験結果として報告する。もし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で、より正確な結果を得ることができる。微生物学的定量法 (microbiological assays) の場合、生物学的試験系の固有な変動性 (innate variability) があるため、米国薬局方 (USP) は平均値を使用することを推奨している。

It should be noted that a test might consist of a specific number of replicates to arrive at a result. For instance, an HPLC assay result may be determined by averaging the peak responses from a number of consecutive, replicate injections from the same preparation (usually 2 or 3). The assay result would be calculated using the peak response average.

試験結果を得るために、特定の回数の反復 (replicates) で試験が構成される場合があることに留意されたい。例えば、HPLCの定量試験の結果は、同じ調製物 (preparation) からの連続した反復注入の数 (通常2または3) からピーク応答を平均化することによって決定される場合がある。その定量結

果は、ピーク応答の平均値を用いて計算される。

This determination is considered one test and one result.¹¹ This is a distinct difference from the analysis of different portions from a lot, intended to determine variability within the lot, and from multiple full analyses of the same homogenous sample. The use of replicates to arrive at a single reportable¹² result, and the specific number of replicates used, should be specified in the written, test method approved by the QU. Acceptance limits for variability among the replicates should also be specified in the method. Unexpected variation in replicate determinations should trigger remedial action as required by § 211.160(b)(4). If acceptance limits for replicate variability are not met, the test results should not be used.

この判定は、1回の試験で、1つの結果とみなされる¹¹。これは、ロット内のばらつきを判定することを目的とした1つのロットからの異なる部分の分析、及び同じ均質なサンプルの複数のフルの分析 (full analyses) とは明確に異なるものである。単一の報告可能な結果 (single reportable result)¹² を得るための繰り返しの使用、および使用する繰り返しの具体的な数は、QUによって承認された試験方法の文書に明記すべきである。繰り返しの (訳注：試験結果の) 間のばらつきの許容範囲 (acceptance limits) も、試験法において規定すべきである。繰り返し測定 (replicate determinations) における予期せぬ変動は、§211.160(b)(4)で要求されるように、改善措置 (remedial action) を発動すべきである。もし繰り返しの変動 (replicate variability) の許容限度値を満たさない場合、その試験結果は使用すべきではない。

¹¹ See section V.B Cautions for further clarification. 詳細は「section VのB Cautions」を参照。

¹² The term *reportable result* as used in this document means a final analytical result. This result is appropriately defined in the written approved test method and derived from one full execution of that method, starting from the original sample.

この文書で使用される“*reportable result*” (報告可能な結果) という用語は、最終的な分析結果を意味する。この結果は、文書化された承認済の試験方法の中で適切に定義され、オリジナルの試料から始められた、その方法を1回完全に実行したことから導かれるものである。

In some cases, a series of complete tests (full run-throughs of the test procedure), such as assays, are part of the test method. It may be appropriate to specify in the test method that the average of these multiple assays is considered one test and represents one reportable result. In this case, limits on acceptable variability among the individual assay results should be based on the known variability of the method and should also be specified in the test methodology.¹³ A set of assay results not meeting these limits should not be used.

場合によっては定量試験 (assays) などの、一連の完全な試験 (試験手順の完全なリハーサル (full run-throughs)) が、試験法の一部となることがある。この様な場合、この場合、個々定量の結果間の許容変動性の限界は、試験方法の既知の変動性に基づくべきであり、また試験法において規定さ

れるべきである¹³。それらの限度値に合致しない定量結果の一式は、使用すべきではない。

¹³ See footnote 11. 脚注 11を参照。

These appropriate uses of averaging test data should be used during an OOS investigation only if they were used during the original testing that produced the OOS result.

これらの平均化した試験データ (averaging test data) の適切な使用法は、OOS結果をもたらしたオリジナルの試験中に使用された場合に限り、OOS調査中に使用するべきである。

b. Inappropriate uses 不適切な使用方法

Reliance on averaging has the disadvantage of hiding variability among individual test results. For this reason, all individual test results should normally be reported as separate values. Where averaging of separate tests is appropriately specified by the test method, a single averaged result can be reported as the final test result. In some cases, a statistical treatment of the variability of results is reported. For example, in a test for dosage form content uniformity, the standard deviation (or relative standard deviation) is reported with the individual unit dose test results.

平均化することへの依存は、個々の試験結果間のバラツキが隠されてしまうという欠点がある。そのため、通常、個々の試験結果はすべて個別の値として報告するべきである。個々の試験の平均化が試験方法によって適切に規定されている場合には、平均化された単一の結果を最終的な試験結果として報告することができる。場合によっては、その結果のばらつき (variability) の統計的処理結果が報告されることがある。例えば、投与剤形の含量均一性の試験において、標準偏差 (または相対標準偏差) が、個々の単位用量の試験結果とともに報告される。

Averaging can also conceal variations in different portions of a batch, or within a sample. For example, the use of averages is inappropriate when performing powder blend/mixture uniformity or dosage form content uniformity determinations. In these cases, testing is intended to measure variability within the product, and individual results provide the information for such an evaluation.

平均化はまた、バッチ内またはサンプル内の異なる部分における変動を隠してしまう。例えば、粉末のブレンド/混合物の均一性や剤形の含有量の均一性を測定する場合、平均値の使用は不適切である。このような場合、試験は製品内のばらつきを測定することを目的としており、個々の結果がそのような評価のための情報を提供する。

In the context of additional testing performed during an OOS investigation, averaging the result(s) of the original test that prompted the investigation with additional retest or resample

results obtained during the OOS investigation is not appropriate because it hides variability among the individual results. Relying on averages of such data can be particularly misleading when some of the results are OOS and others are within specifications. It is critical that the laboratory provide all individual results for evaluation and consideration by the QU, which is responsible for approving or rejecting, e.g., drug products, in-process materials (§ 211.22).

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ルの結果を平均することは、個々の結果間のバラツキを隠してしまうため適切ではない。結果の一部がOOSで、その他が規格範囲内である場合、そのようなデータの平均に頼ることは特に誤解を招きかねない。ラボは、例えば医薬品やin-processの物品の適/否 (approving or rejecting) 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供することが重要である (§ 211.22)。

For example, in an assay of a finished drug with a specification of 90 to 110 percent, an initial OOS result of 89 percent followed by additional retest results of 90 percent and 91 percent would produce an average of 90 percent. While this average would meet specification,¹⁴ the additional test results also tend to confirm the original OOS result. However, in another situation with the same specifications, an initial OOS result of 80 percent followed by additional test results of 85 percent and 105 percent would also produce an average of 90 percent but present a much different picture. These results do not confirm the original OOS result but show high variability and may not be reliable. In both examples, the individual results, not the average, should be used to evaluate the quality of the product.

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、その後の追加の再試験結果が90%および91%であれば、平均値は90%になる。この平均値は規格を満たすが¹⁴、追加の試験結果は、最初 (original) のOOSの結果を追従するような傾向がみられる。しかし、同じ規格の別の状況では、最初 (イニシャル) のOOS結果が80%で、その後の追加のテスト結果が85%と105%であれば、平均値は90%になるが、状況は大きく異なる。これらの結果は、最初のOOSの結果を確認するものではなく、高いばらつきを示しており、信頼できない可能性がある。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る。

14 When arriving at a batch disposition decision, it is important for a firm to assess whether the low assay value may project to a subpotency failure before the product's labeled expiration date.

バッチの廃棄の決定に際しては、低い定量値が、当該製品のラベルに表示された有効期限日 (product's labeled expiration date) 内に力価割れ (sub-potency failure) の不適合を予想させるかどうかを評価することが、企業にとって重要である。

2. Outlier Tests 外れ値検定

The CGMP regulations require that statistically valid quality control criteria include appropriate acceptance and/or rejection levels (§ 211.165(d)). On rare occasions, a value may be obtained that is markedly different from the others in a series obtained using a validated method. Such a value may qualify as a statistical outlier. An outlier may result from a deviation from prescribed test methods, or it may be the result of variability in the sample. It should never be assumed that the reason for an outlier is error in the testing procedure, rather than inherent variability in the sample being tested.

CGMP 規則は、統計的に妥当な品質管理の判断基準 (statistically valid quality control criteria) が、適切な適合基準 及び/又は 不適合基準を含むことを求めている (§211.165 (d))。稀に、バリデートされた方法を用いて得られた一連の値の中で、他の値とは著しく異なる値が得られることがある。このような値は、統計的異常値 (statistical outlier) として認められる場合がある。外れ値 (outlier) は、規定された試験方法からの逸脱で生じる場合もあれば、試料中のバラツキの結果である場合もある。異常値の原因は、試験されるサンプルに内在する固有の変動性 (inherent variability) というよりも、試験手順における過誤 (error) であると仮定は、決して行ってはならない。

Outlier testing is a statistical procedure for identifying from an array those data that are extreme. The possible use of outlier tests should be determined in advance. This should be written into SOPs for data interpretation and be well documented. The SOPs should include the specific outlier test to be applied with relevant parameters specified in advance. The SOPs should specify the minimum number of results required to obtain a statistically significant assessment from the specified outlier test.

外れ値検定 (outlier testing) は、データ配列から極端なデータを識別するための統計的手順である。外れ値検定を使用する可能性がある場合は、(訳注: その使用を) 事前に決定しておく必要がある。このことは、データ解釈に関して SOP に記述され、かつ十分に文書化されるべきである。その SOP には、適用される特定の外れ値検定が、関連するパラメータとともに事前に明記されているべきである。SOP には、規定された外れ値検定から統計的に有意な評価を得るために必要な、結果の最小数を明記すべきである。

For biological assays having a high variability, an outlier test may be an appropriate statistical analysis to identify those results that are statistically extreme observations. The USP describes outlier tests in the general chapter on Design and Analysis of Biological Assays (USP<111>). In these cases, the outlier observation is omitted from calculations. The USP also states that “arbitrary rejection or retention of an apparently aberrant response can be a serious source of

bias...the rejection of observations solely on the basis of their relative magnitudes, without investigation as to cause, is a procedure to be used sparingly” (USP <111>).

高い変動性を有する生物学的定量法では、外れ値検定は統計的に極端な観察であるそれらの結果を識別するための、適切な統計分析であるかもしれない。USPは、Design and Analysis of Biological Assays（生物学的定量法の設計と分析）（USP <111>）の general chapter に、外れ値検定（outlier tests）が記述されている。このような場合には、外れ値とされた観測値は計算から除外される。USPはまた、「一見したところ異常な反応（apparently aberrant response）を、恣意的に排除したり、または保持したりすることは、バイアスの深刻な原因となり得る。原因についての調査なしに、相対的な大きさのみに基づく観測値の排除は、慎重にすべき手順である」（USP <111>）としている。

For validated chemical tests with relatively small variance, and if the sample being tested can be considered homogeneous (for example, an assay of a composite of a dosage form drug to determine strength), an outlier test is only a statistical analysis of the data obtained from testing and retesting. It will not identify the cause of an extreme observation and, therefore, should not be used to invalidate the suspect result. Occasionally, an outlier test may be of some value in understanding how discordant from a data set a result is, but can be used solely in an informational capacity in the course of an investigation to determine the distance of a result from the mean.¹⁵

比較的ばらつきの小さいバリデートされた化学試験で、かつ試験をする試料が均質とみなせる場合（例えば、力価（strength）を決定するための剤形薬の混合物（composite）の定量）、外れ値検定は、試験と再試験から得られるデータの統計的分析に過ぎない。それ（外れ値検定）は、極端な観測値の原因を特定するものではないので、それゆえ、疑わしい結果を無効とするために使用すべきではない。時には、外れ値検定が、ある結果がデータセットからどの程度外れているかを理解する上で何らかの価値を持つこともあるが、（訳注：この外れ値検定は）調査の過程で、ある結果が平均値からどの程度離れているかを判断するための情報的な能力としてのみ使用することができる¹⁵。

¹⁵ Outlier testing should not be used to invalidate chemical assays. See 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, February 4, 1993.

外れ値検定は、化学的定量法を無効にするために使用すべきではない。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, February 4, 1993 を参照のこと。

Outlier tests have no applicability in cases where the variability in the product is what is being assessed, such as for content uniformity, dissolution, or release rate determinations. In these applications, a value perceived to be an outlier may in fact be an accurate result of a nonuniform product.

外れ値検定は、含有量の均一性 (content uniformity)、溶出性 (dissolution)、放出速度の決定 (release rate determinations) など、製品のばらつきが評価対象である場合には適用できない。このような用途では、外れ値であると認識される値が、実際には不均一な製品 (nonuniform product) の正確な結果となっている可能性がある。

When using these practices during the additional testing performed in an OOS investigation, the laboratory will obtain multiple results. It is again critical for the laboratory to provide all test results for evaluation and consideration by the QU in its final disposition decision. In addition, when investigation by a contract laboratory¹⁶ does not determine an assignable cause, all test results should be reported to the customer on the certificate of analysis.

OOS調査で実施される追加試験で、これらの方法を使用する場合、ラボは複数の結果を得ることになる。最終の処分の決定 (final disposition decision) において、QU (品質部門) が評価・検討するために、ラボが全ての試験結果を提供することは、再び重要なものとなる。さらに、受託ラボ (contract laboratory)¹⁶ による調査で、それと思われる原因 (assignable cause) が特定できない場合、全ての試験結果を分析証明書 (certificate of analysis : COA) により顧客に報告する必要がある。

¹⁶ The Agency also recommends that OOS investigation reports be provided to the customer.

FDAは、OOS 調査報告書 (複数形) を、顧客 (訳注 : 試験委託者) への提出を推奨する。

V. CONCLUDING THE INVESTIGATION 調査の結論付け

To conclude the investigation, the results should be evaluated, the batch quality should be determined, and a release decision should be made by the QU. There relevant SOPs should be followed in arriving at this point. Once a batch has been rejected, there is no limit to further testing to determine the cause of the failure so that a corrective action can be taken.

調査を終了するためには、結果を評価し、バッチの品質を決定し、QU により出荷の決定をするべきである。この時点に至るまでには、直接的に関係を持つSOPs (relevant SOPs) に従うべきである。バッチが不合格になった後、是正措置 (corrective action) を講じることができるように、不具合の原因を特定するための更なる試験を行うことには制限がない。

A. Interpretation of Investigation Results 調査結果の解釈

The QU is responsible for interpreting the results of the investigation. An initial OOS result does not necessarily mean the subject batch fails and must be rejected. The OOS result should be

investigated, and the findings of the investigation, including retest results, should be interpreted to evaluate the batch and reach a decision regarding release or rejection (§ 211.165).

QU は調査結果の解釈について責任を負う。最初 (イニシャル) のOOSの結果は、必ずしも対象バッチの不合格を意味せず、(訳注: その不適合の考え方は?) 取り下げなければならない。OOSの結果は調査を行い、再試験結果を含む調査結果を解釈してバッチを評価し、出荷または不合格に関する決定に至るべきである (§211.165)。

In those instances where an investigation has revealed a cause, and the suspect result is invalidated, the result should not be used to evaluate the quality of the batch or lot. Invalidation of a discrete test result may be done only upon the observation and documentation of a test event that can reasonably be determined to have caused the OOS result.

調査により原因が判明し、その疑わしい結果が無効となった (invalidated) 場合 (訳注: 最初のOOSがラボエラーとされた場合)、その結果をバッチまたはロットの品質評価に用いてはならない。個別の試験結果の無効化 (invalidation of a discrete test result) は、OOS結果を引き起こしたと合理的に判断できる試験の事象が観察され、文書化された場合にのみ行うことができる。

In those cases where the investigation indicates an OOS result is caused by a factor affecting the batch quality (i.e., an OOS result is confirmed), the result should be used in evaluating the quality of the batch or lot. A confirmed OOS result indicates that the batch does not meet established standards or specifications and should result in the batch's rejection, in accordance with § 211.165(f), and proper disposition.

For inconclusive investigations—in cases where an investigation (1) does not reveal a cause for the OOS test result and (2) does not confirm the OOS result—the OOS result should be given full consideration in the batch or lot disposition decision.

OOSの結果が、バッチの品質に影響を与える要因によって引き起こされたことを調査が示している場合 (すなわち、OOSの結果が確認された場合)、その結果はバッチまたはロットの品質評価に使用すべきである。確認されたOOS結果は、そのバッチが、確立された基準 (standards) または規格 (specifications) 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し、適切な処分を行う必要がある。

結論の出ない調査 (inconclusive investigations) — (1) 調査が (1) OOS試験結果の原因を明らかにせず、そして (2) OOS結果を確認しなかった (訳注: 再現できなかった) 場合— は、当該バッチまたはロットの廃棄決定において、そのOOS結果を十分に考慮する必要がある。

In the first case (OOS confirmed), the investigation changes from an OOS investigation into a batch failure investigation, which must be extended to other batches or products that may

have been associated with the specific failure (§ 211.192).

最初のケース（OOSが確定された）では、その調査は、OOS調査からバッチ不良の調査（batch failure investigation）へと変わり、その特定の不良に関連する可能性のある他のバッチ又は製品にも、調査を拡大しなければならない（§211.192）。

In the second case (inconclusive), the QU might still ultimately decide to release the batch. For example, a firm might consider release of the product under the following scenario:

第2のケース（結論が出ない場合）では、QU は最終的にバッチを出荷することを決定することができるであろう。例えば、企業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は可能であろう。

A product has an acceptable composite assay range of 90.0 to 110.0 percent. The initial (OOS) assay result is 89.5 percent. Subsequent sample preparations from the original sample yield the following retest results: 99.0, 98.9, 99.0, 99.1, 98.8, 99.1, and 99.0 percent. A comprehensive laboratory investigation (Phase 1) fails to reveal any laboratory error. Review of events during production of the batch reveals no aberrations or indication of unusual process variation.¹⁷

ある製品の混合物の定量試験の許容される範囲は 90.0～110.0 パーセントである。最初の（OOS）定量結果は89.5%であった。最初のサンプル（original sample）からの、その後のサンプル調査では次の再試験結果が得られた：99.0、98.9、99.0、99.1、98.8、99.1、および 99.0パーセント。包括的なラボ調査（フェーズ1）では、ラボの過誤を発見することはできなかった。バッチ生産中のイベント（出来事）をレビューしたが、異常（aberrations）や何時もと異なる（unusual）プロセス変動の兆候は認められなかった¹⁷。

¹⁷ As an example, evaluation of process variation would determine if established equipment, facility, and process control limits were met.

例えば、工程のバラツキの評価は、確立された装置、設備、工程の管理限界値を満たしているかどうかを判断する。

Review of the manufacturing process and product history demonstrates that the process is robust. The seven passing retest results are all well within the known limits of variability of the method used. Batch results from in-process monitoring, content uniformity, dissolution, and other tests are consistent with the passing retest results. After a thorough investigation, a firm's QU might conclude that the initial OOS result did not reflect the true quality of the batch.

製造工程と製品履歴のレビューは、その工程が堅牢（robust）であることが証明している。7回の

再試験合格結果は、いずれも使用した方法の既知の変動限界の範囲内である。工程内モニタリング (in-process monitoring)、含量均一性 (content uniformity)、溶出性 (dissolution)、およびその他の試験によるバッチ (の試験) 結果は、合格した再試験の結果と一致している。徹底的な調査の後、その会社の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かもしれない。

It is noteworthy in this scenario that the original, thorough laboratory investigation failed to find any assignable cause. However, if subsequent investigation nonetheless concludes that the source of the OOS result was a cause unrelated to the manufacturing process, in response to this atypical failure to detect the laboratory deviation, it is essential that the investigation include appropriate follow-up and scrutiny to prevent recurrence of the laboratory error(s) that could have led to the OOS result.

このシナリオでは、その最初 (オリジナル) の徹底的な検査室調査が、原因となるものが発見されなかったことが注目される。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、ラボの逸脱を検出できなかったこの非典型的な失敗に対応させて、この調査には、OOS結果につながったかもしれないラボエラーの再発を防止するための、適切なフォローアップと精査が不可欠である。

As the above example illustrates, any decision to release a batch, in spite of an initial OOS result that has not been invalidated, should come only after a full investigation has shown that the OOS result does not reflect the quality of the batch. In making such a decision, the QU should always err on the side of caution.

上記の例が示すように、最初のOOS結果が無効でないにもかかわらず、バッチを出荷する決定は、OOS結果がバッチの品質を反映していないことが完全な調査で示された後にのみ行われるべきである。このような決定をする場合、QUは常に慎重な側を選ぶべきである。

B. Cautions 注意事項

1. Averaging results from multiple sample preparations from the original sample

オリジナルの試料から複数の試料調製物から得た結果の平均化

In cases where a series of assay results (intended to produce a single reportable result) are required by the test procedure and some of the individual results are OOS, some are within specification, and all are within the known variability of the method, the passing results are no more likely to represent the true value for the sample than the OOS results. For this reason, a firm should err on the side of caution and treat the average of these values as an OOS result, even if that average is within specification. This approach is consistent with the principle

outlined in the USP General Notices that an official article shall comply with the compendial standard anytime a compendial test is applied.¹⁸ Thus, every individual application of the official test should be expected to produce a result that meets specifications.

試験手順により一連の定量試験結果（単一の報告可能な結果を得ることを意図している）が要求され、個々の結果の一部がOOSで、一部が規格内であり、すべてが方法の既知の変動の範囲内にある場合、規格内に入った結果（passing results）よりも、OOS結果の方がサンプルの真の値を表す可能性が高い。この理由から、企業は慎重を期して、これらの値の平均が規格範囲内であっても、OOSの結果として扱うべきである。このアプローチは、USPのGeneral Noticesで概説されているものであって、公定書収載の試験を適用するときは、いつでも公式収載品が標準に適合しなければならないという原則と一致するものである¹⁸。それゆえ、公定試験の個々の適用は、規格を満たす結果をもたらしていると期待されるべきである。

18 USP, *General Notices*, Section 7.10, “Test Results, Statistics, and Standards” states “Analytical results observed in the laboratory (or calculated from experimental measurements) are compared with stated acceptance criteria to determine whether the article conforms to compendial requirements.”

USP, *General Notices*, Section 7.10, “Test Results, Statistics, and Standards” は、「ラボで観測される分析結果（または、実験的な測定から算出された分析結果）は、その公定書収載品（the article）が、公定書の要求に従っているかどうかを決定するための提示されている許容判断基準と比較される」ことを述べている。

2. Averaging results from same final sample preparation

同じ試料調製物からの結果の平均化

As noted in the Averaging section (IV.C.1.), there may be cases where the test method specifies appropriate acceptance criteria for variability and a pre-defined number of replicates from the final diluted sample solution to arrive at a result. For example, an HPLC test method may specify both acceptance criteria for variability and that a single reportable result be determined by averaging the peak response from a number of consecutive, replicate injections from the same test vial. In these cases, and given the acceptance criteria for variability are met, the result of any individual replicate in and of itself should not cause the reportable result to be OOS.

平均化のセクション（Averaging section : IV. C. 1.）で述べたように、その試験方法がバラツキに対する適切な許容基準と、結果を得るための最終希釈サンプル液（final diluted sample solution）からの予め定義された繰り返し回数を指定する場合がある。例えば、HPLC試験法では、バラツキの許容基準と、同じ試験バイアルから連続した多数の繰り返し注入によるピーク応答を平均化することによって、単一の報告可能な結果（single reportable result）を決定することの、両方の許容基準を規定することができる。このような場合、バラツキの許容判断基準が満たされていれば、個々の繰り返しの

結果それ自体は、報告すべき結果 (reportable result) をOOSにする原因にはならないはずである。

3. *Borderline results that are within specification* 規格内にあるボーダーラインの結果

An assay result that is low, but within specifications, should also raise a concern. One cause of the result could be that the batch was not formulated properly. Batches must be formulated with the intent to provide not less than 100 percent of the labeled or established amount of active ingredient (§ 211.101(a)). This would also be a situation where the analytical result meets specifications, but caution should be used in the release or reject decision.¹⁹

定量試験結果が低くても規格の範囲内となっている場合にも、懸念が生じる。そのような結果の原因の一つは、バッチが適切に処方されていない可能性である。バッチは、ラベル表示又は設定された有効成分の量の 100 パーセントを下回らないように意図して配合されなければならない (§ 211.101 (a))。これは、分析結果が規格を満たしている状況ではあるが、出荷又は廃棄 (不適) の決定には注意が必要である¹⁹。

¹⁹ As noted in the ICH guidance for industry *Q1E Evaluation of Stability Data* (2004), “[i]f the assay value of a batch is lower than 100 percent of label claim at the time of batch release, it might fall below the lower acceptance criterion before the end of the proposed shelf life.” Appropriate actions must be taken if testing results indicate that a batch may fall below assay specifications prior to its expiration date (see § 211.137 and § 211.165).

安定性データの業界向けICHガイダンス「[Q1E Evaluation of Stability Data \(安定性データの評価\)](#)」(2004) (訳注: PMDAの日本語訳のリンクあり) に注記されているように、「もし、バッチの定量試験結果がバッチ出荷時にラベル表示の100%より低い場合、提示されている保存期間の終了前に低い方の許容基準を下回る可能性がある」。もし、試験の結果、バッチが有効期限 (expiration date) 前に分析値の規格を下回る可能性があることが示されたならば、適切な措置を講じなければならない (§211.137及び 211.165条を参照)。

As with all analytical testing conducted to evaluate the quality of a drug, all records pertaining to the OOS test result should be retained. Records must be kept of complete data derived from all tests performed to ensure compliance with established specifications and standards (§ 211.194).

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の場合と同様に、OOS試験結果に関するすべての記録を保持する必要がある。記録類は、確立された規格 (specifications) 及び基準 (standards) への順守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完全なデータを保持しなければならない (§ 211.194条)。

C. Field Alert Reports フィールドアラートレポート

For those products that are the subject of an approved new drug application or abbreviated new drug application, regulations require submitting within 3 working days a field alert report (FAR) of information concerning any failure of a distributed batch to meet any of the specifications established in an application (21 CFR 314.81(b)(1)(ii)).²⁰ OOS test results on these products are considered to be one kind of "information concerning any failure" described in this regulation. Unless the OOS result on the distributed batch is found to be invalid within 3 days, an initial FAR should be submitted. A follow-up FAR should be submitted when the OOS investigation is completed.

承認済み新薬承認申請 (new drug application : NDA) または簡略化新薬承認申請 (abbreviated new drug application : ANDA) の対象となる製品に対して、法令は、承認申請において確立した規格項目の何れであっても、流通しているバッチ (distributed batch : 訳注 : 工場の立場からは「出荷済バッチ」となる) が適合していないことの情報を、field alert report (FAR : 訳注参照)により、3 営業日以内に提出すること要求している (21 CFR 314.81(b)(1)(ii)).²⁰ それらの製品の OOS 結果は、この法令に述べられている "information concerning any failure (あらゆる欠陥に関わる情報)" の一つであると考えられる。出荷済みのバッチ (distributed batch) の OOS 結果が 3 日間以内に無効 (invalid) であることが判明しない限り、最初の FAR (initial FAR) を提出する必要がある。OOS 調査が終了した時点で、フォローアップ FAR (follow-up FAR) を提出すること。

²⁰ See FDA guidance for industry *Field Alert Report Submission Questions and Answers* (July 2021)

FDAのguidance for industryの“*Field Alert Report Submission Questions and Answers*” (July 2021) 参照のこと

“Field Alert Report” 邦訳者による注>

訳注 : FDAの以下のサイトに “と題する記述がある。

その先頭部分の記載の対訳を以下に掲げた。 :

<https://www.fda.gov/drugs/surveillance/field-alert-reports> Accessed 24 July 2022

また、FARについてのQ&Aも公表されている。

-----* * *-----

The purpose of field alert reports (FARs) is to quickly identify quality defects in distributed drug products that may present a potential safety threat. Within 3 days of receiving information concerning significant quality problems with distributed drug product, applicants of approved new drug applications (NDAs) or abbreviated new drug applications (ANDAs) must submit a FAR to FDA to comply with 21 CFR 314.81(b)(1). FDA has also issued a guidance concerning FARs titled *Field Alert Report Submission: Questions and Answers*.

フィールドアラートレポート (FARs : field alert reports) の目的は、安全性を脅かす可能性が存在する流通医薬品 (distributed drug products : 訳注 工場運営の立場からは、実質的に「出荷済み医薬品」と考えられる) の

品質の欠陥を迅速に特定することである。承認済み新薬申請（NDAs : approved new drug applications）または簡略化新薬申請（ANDAs : abbreviated new drug applications）の申請者は、流通する医薬品の重大な品質問題に関する情報を受け取ってから3日以内に、21 CFR 314.81(b)(1) に従って、FARをFDAに提出しなければならない。また、FDAはField Alert Report Submission: Questions and Answers）と題するFARSに関するガイダンスを発行している。

What must be reported? 何を報告しなければならないか？

Information concerning one or more of the following:

以下のいずれか1つ以上に関する情報：

- Incidents that cause the drug product or its labeling to be mistaken for or applied to another article;
医薬品またはそのラベルが他の物品と間違われたり、適用されたりするような出来事；
- Bacterial contamination;
細菌汚染；
- Any significant chemical, physical, or other change or deterioration in the distributed drug product;
流通された医薬品の化学的、物理的、その他の著しい変化または劣化；
- Any failure of one or more distributed batches of the drug product to meet the specifications established in its application.
流通された医薬品の1つまたは複数のバッチが、申請時に設定された規格を満たさない場合。

How do I submit a FAR? FARはどのように提出するのか？

Submit Form FDA 3331a to the FDA district office that is responsible for the facility involved; contact information is provided in the form. Links to the form, form instructions, questions and answers, and related resources (e.g., applicable regulations) are found below. You can use Form FDA 3331a to submit FARs for CDER or CBER regulated drug products that are approved under an NDA or ANDA.

Form FDA 3331a（書式：FDA 3331a）を、関係する施設を担当するFDA地区事務所に提出されたい（連絡先は、当該様式に記載されている）。書式、書式の説明、質問と回答、および関連情報（例えば、適用される規制）へのリンクは、以下に示している。Form FDA 3331aは、NDAまたはANDAの下で承認されたCDERまたはCBER規制の医薬品のFARを提出するために使用することができる。

関連するガイダンスのリンク

[Field Alert Report Submission: Questions and Answers; Guidance for Industry; Availability](#)

[A Notice by the Food and Drug Administration on 07/23/2021](#)

参考資料：製剤工程の「再処理、再加工」について（邦訳者による作成）：

OOSが発生し、そのOOS結果が確定した場合、それが工程中間品であった場合の対応である。その製造工程の途上のバッチ/ロットを廃棄する場合は、処理としては単純である。しかし、「それを救済することが出来ないか？」という意見が、必ずといってよいほど、工場内外から出されるからである。以下は、そのための参考資料である。

それに対して法令を踏まえて、客観的な資料を添えた回答を行い、当該中間工程製品の処置について関係者の納得を得るのは、予想外に調査の手間と時間を要する業務である。以下の記載は、上記の対応として、再加工(Reprocessing)/再処理(Reworking)に関しての法令事項の調査を行った結果である。

この再加工/再処理の問題は、2006年1月に法令面について国内外の法令文書について広汎な調査を行ったことがある。その後16年間を経過しているため、今回、改めて現時点（2022年7月末）での、米国およびPIC/SのGMP関係の法令面での調査を行い、以下に整理した。この問題を考える上でのひとつのポイントは、「その問題となった製品等が原薬であるか、製品であるか」という点である。

結論としては「**製剤製造工程での再加工/再処理は、認められていない**」（厚生労働省 監視指導・麻薬対策課の見解：2005年段階 問い合わせに対する口頭の回答）というものである。

-----* * *-----

1. 米国の法令資料にみる再加工と再処理の概念

米国の法的な規制は、CFR 211, “CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHIGED PHARMACEUTICALS,”の211.115に“Reprocessing,”の項がある。この21 CFR 211は製剤に関する項である。ここには再処理(Reworking)の記述は見られない。内容は以下の通りである。

< 211.115 再加工 >

- (a) 規格に不適合となったバッチを再加工するシステムは、それを確立し、手順書に記述し、記述されていることを遵守すること。その再加工するステップは、再加工するバッチが、確立されている全ての基準、規格、および特性に適合すること確実なものとする。
- (b) 再加工は、品質管理部門のレビューおよび承認なしに、実施しないこと。

< CMC 関連のガイダンス案の記述 >

再加工/再処理に関して、やや詳細に記述したものとして、申請資料作成時の CMC 資料作成についてのドラフト(注)がある。

(注) Guidance for Industry Drug Product, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information
(DRAFT GUIDANCE) January 2003.

<http://www.bvv.sld.cu/docs/regulaciones/FDA013.pdf> Accessed 25 July 2022.

この資料の「V. MANUFACTURE (P.3)」項のなかの、“C. Description of Manufacturing Process and Process Controls (P.3.3)” の項あり、更に “3. Reprocessing and Reworking” という下位の項につきのような記載がある (参考のために仮の訳文を添付した) :

Reprocessing is the introduction of an in-process material or drug product, including one that does not conform to a standard or specification, back into the process and repeating steps that are part of the approved manufacturing process. Continuation of a process step after a process test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process and is not reprocessing. For most drug products, reprocessing need not be described in the application.

再加工 (reprocessing) とは、工程中間品あるいは中間製品 (これには、基準あるいは規格に適合しないものを含む) を、その工程の最初に戻し、それを承認された製造工程の一部としてそのステップを繰返すことである。工程での試験(process test)の後にその工程のステップを続けることは、そのステップが終了していない (incomplete) ものであるので、通常の工程の一部として考えられる。従って、それは再加工には該当しない。

In general, the documentation of and data to support the reprocessing of a production batch should be retained by the manufacturer and be available for review by FDA upon request. However, if there is a significant potential for the reprocessing operation to adversely affect the identity, strength, quality, purity, or potency of the drug product, the reprocessing operations should be described and justified in this section (P.3.3) of the application.

一般に、製造したバッチの再加工を裏付けるための文書化およびデータは、申請書に記述する必要が無く、FDA の必要に応じての提出が可能であればよい。しかしながら、もし、その再加工が当該製剤の本質(identity)、効力(strength)、純度(purity)、あるいは力価(potency)に関して悪影響を与える大きな潜在的可能性を有しているならば、当該再加工の工程は、申請書に関するこのセクション(P.3.3)に述べられているように記述し、その論理的な正当化説明(justification)すべきである。

For example, reprocessing of proteins would be considered a reprocessing operation that should be described in the application. Any data to support a justification should be either referenced or submitted in P.3.3. However, validation data, when warranted to support the reprocessing operation, should be provided in P.3.5.

例えば、タンパク質の再加工は、申請書に記述すべき再加工操作と見なされるであろう。論理的な正当化説明 (justification)を裏付ける如何なるデータも、P.3.3 に引用するか、あるいは収載すべきである。しかしながら、再加工操作を裏付けることを保証している場合、バリデーション・データは、P.3.5 に記載すべきである。

Reworking is subjecting an in-process material or drug product that does not conform to a standard or specification to one or more processing steps that are different from the manufacturing process described in the application to obtain acceptable quality in-process material or drug

product. In general, reworking operations are developed postapproval, and the application is updated through submission of a prior approval supplement.

再処理(reworking)は、一つ以上の工程ステップの基準あるいは規格に適合しない工程中間体あるいは中間製品に適用されるものであって、許容されるような品質の工程中間体または工程中間品を得るために申請書に記述されている製造プロセスとは異なった工程となるものである。一般に再処理の操作は、承認後に開発されるものであり、事前承認を必要とする補遺 (prior approval supplement : 訳者注 一変申請にあたる) を通じて更新する。

However, if reworking operations are anticipated at the time of the original submission, they should be described in this section of the application (P.3.3) with justification for the reworking operation and any data (or references to data) to support the justification. Validation data, when warranted to support the reworking operation, should be provided in P.3.5.

しかしながら、もし再処理が初回申請の時点で予想される(anticipated)のであるならば、それらはその正当化の論理的説明(justification)と共に、申請書のこのセクション(P.3.3)に記述すべきである。再処理作業を裏付けることが当然である場合は、バリデーションデータを、P.3.5 で提供すること。

Both reprocessing and reworking are considered nonroutine events. If reprocessing or reworking are expected to be used for the majority of batches, the procedures should be included as part of the manufacturing process described in the application.

再加工および再処理の両者は、非定常的な出来事 (nonroutine events) と考えられる。もし再加工および再処理をバッチの大部分に使用する予想されるのであれば、その申請書に述べられた製造プロセスの一部として含めるべきである。

2. PIC/S GMP にみる再加工(Reprocessing)と再処理(Reworking)の使用例

PIC/S GMP については、厚労省よりその訳文が参考として公表されている。しかし、PIC/S GMP の改定の動きが速く、厚労省よりの参考の訳文の対応を明確にできないので、ここでは最新の PIC/S GMP の公表資料から再加工と再処理の記載を抜粋して、その提示のみにとどめる。

<PIC/S GMP Part 1 (製剤) : PE 009-16 (1 February 2022) >

CHAPTER 5 PRODUCTION

REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS

5.67 The **reprocessing** of rejected products should be exceptional. It is only permitted if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met and if it is done in accordance with a defined and authorised procedure after evaluation of the risks involved. Record should be kept of the **reprocessing**.

5.70 Products returned from the market and which have left the control of the manufacturer should be destroyed unless without doubt their quality is satisfactory; they may be considered for re-sale, re-labelling or recovery in a subsequent batch only after they have been critically assessed by the Quality Control Department in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-issue or re-use, although basic chemical

reprocessing to recover active ingredient may be possible. Any action taken should be appropriately recorded.

Chapter 6 Quality control

On-going stability programme

6.33 In certain situations, additional batches should be included in the on-going stability programme. For example, an on-going stability study should be conducted after any significant change or significant deviation to the process or package. Any **reworking**, **reprocessing** or recovery operation should also be considered for inclusion.

<PIC/S GMP Part 1 (原薬) : PE 009-16 (Part II) (1 February 2022) >

14. REJECTION AND RE-USE OF MATERIALS

14.2 Reprocessing

14.20 Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and **reprocessing** by repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process is generally considered acceptable. However, if such reprocessing is used for a majority of batches, such **reprocessing** should be included as part of the standard manufacturing process.

14.21 Continuation of a process step after an in-process control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process. This is not considered to be reprocessing.

14.22 Introducing unreacted material back into a process and repeating a chemical reaction is considered to be **reprocessing** unless it is part of the established process. Such reprocessing should be preceded by careful evaluation to ensure that the quality of the intermediate or API is not adversely impacted due to the potential formation of by-products and over-reacted materials.

14.3 Reworking

14.30 Before a decision is taken to **rework** batches that do not conform to established standards or specifications, an investigation into the reason for non-conformance should be performed.

14.31 Batches that have been **reworked** should be subjected to appropriate evaluation, testing, stability testing if warranted, and documentation to show that the **reworked** product is of equivalent quality to that produced by the original process. Concurrent validation is often the appropriate validation approach for **rework** procedures. This allows a protocol to define the rework procedure, how it will be carried out, and the expected results. If there is only one batch to be reworked, then a report can be written and the batch released once it is found to be acceptable.

14.32 Procedures should provide for comparing the impurity profile of each **reworked** batch against batches manufactured by the established process. Where routine analytical methods are inadequate to characterize the **reworked batch**, additional methods should be used.

以上 (2022年7月25日完)