

OOSとOOT

OOS Phase 1 初期調査の進め方

(増訂第2版)



本資料は葛城様より、ご了解をいただき、2019年11月に当社HPに掲載し、高いアクセス数をいただきました。そこで、今回、用語解説の追加、並びにタイプミスの修正を頂き、増訂版として追加掲載させていただきます。 ファルマ・ソリューションズ(株)

葛城知子

2020年08月14日増訂 ファルマ掲載
2023年12月02日；FDA等の新OOS発行を追記

用語の概念的説明

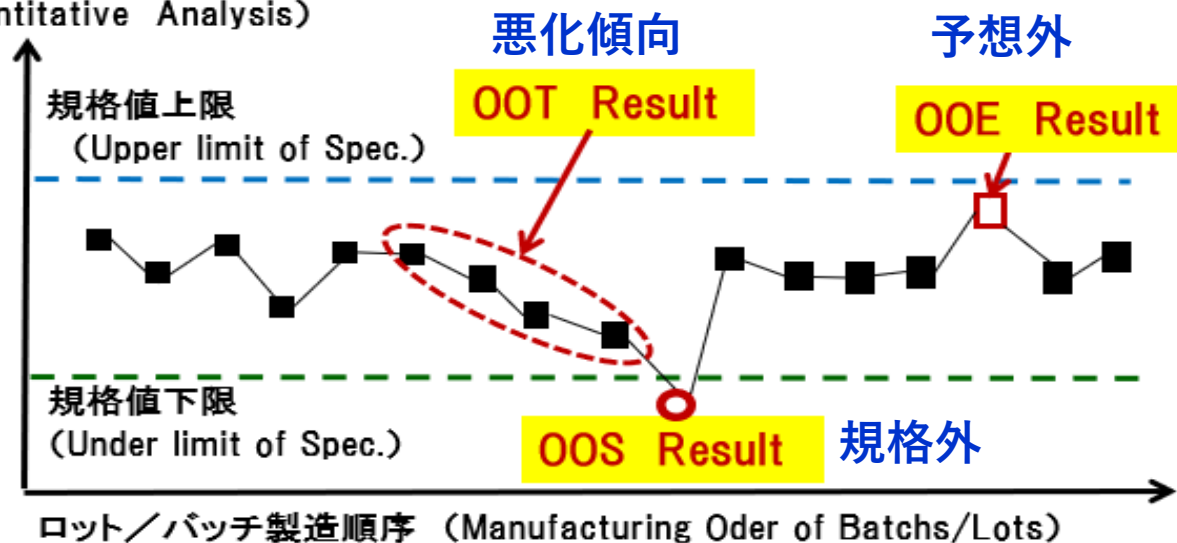
(詳細は末尾の用語解説を参照のこと)

☑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

(参考資料)

A. 関連する用語

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 (1/3)

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？

これ以前は、FDAのOOSの深い知識はなかった！

(時間経過の整理)



1989年5～8月： FDAによるBarr社の査察

1990年5月： FDAによるBarr社の再査察

1991年： Barr社はFDAの再査察での指摘を提訴

1993年2月： Barr社敗訴 (**Barr Decision**)

1998年9月： FDAは**OOSガイダンス**を公表

2002年8月： **OOSガイダンス**を最終化

2006年10月： ファイナルガイダンスを発表 (この資料は、この内容で作成されています)

(2013年5月： MHRAは、OOSガイダンスを制定) (この資料は、この内容で作成されています)

(2017年10月： MHRAは、OOSガイダンスを改定)

(2018年2月： MHRAは、OOSガイダンスを改定) ([原文のリンク](#))

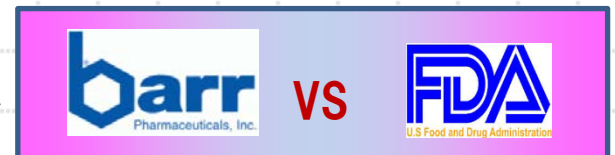
2022年5月： FDAはOOSガイダンスを改定 ([ファルマの対訳文のリンク](#))

2. 歴史にみるOOS対応の考え方の変遷 (2/3)

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
- 分析法の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 (3/3)

- 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が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 (1/2)

OOSは原因の如何を問わず、その発生時点で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、既に出品した製品への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 (2/2)

【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

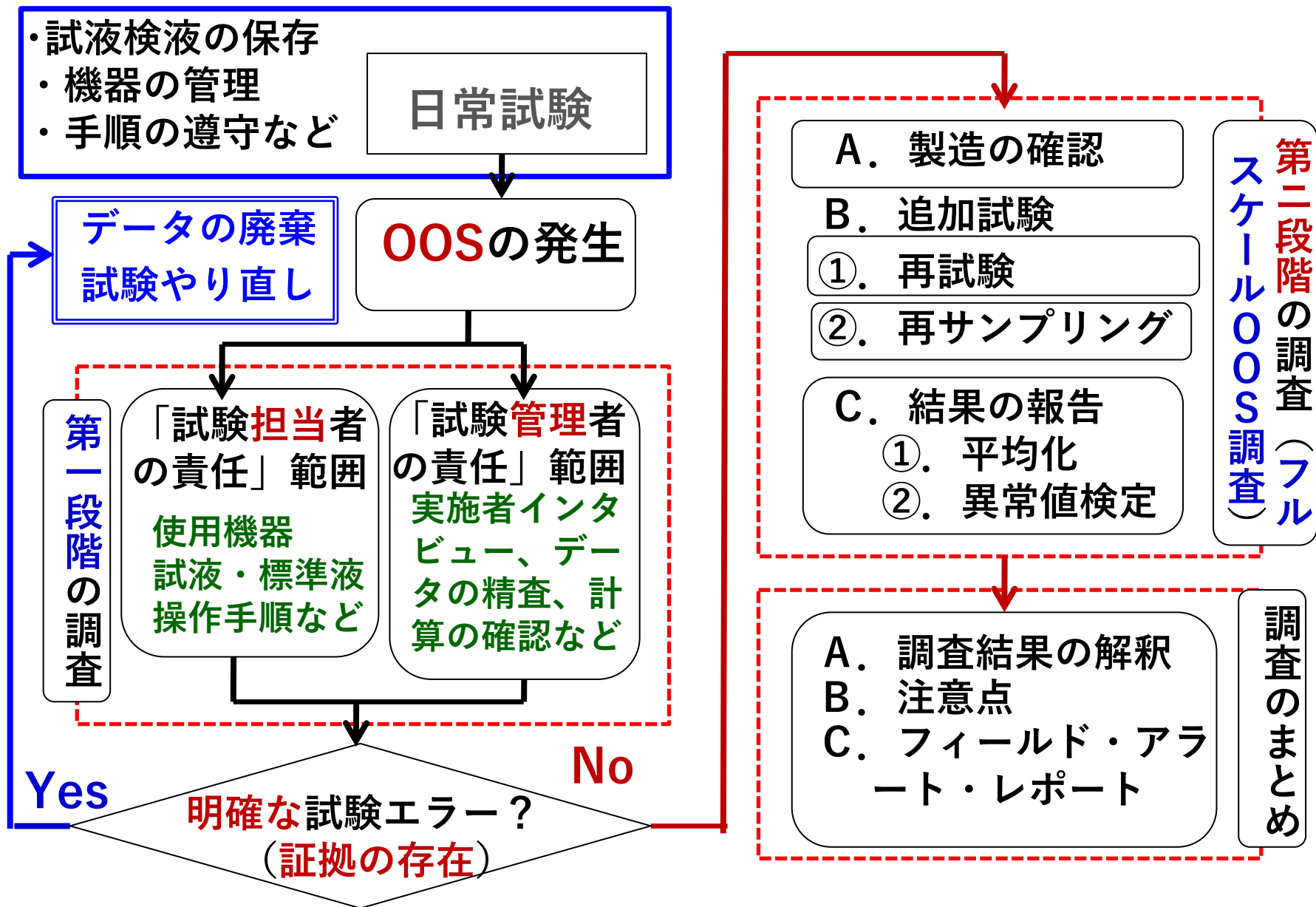
Out Of Specification

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

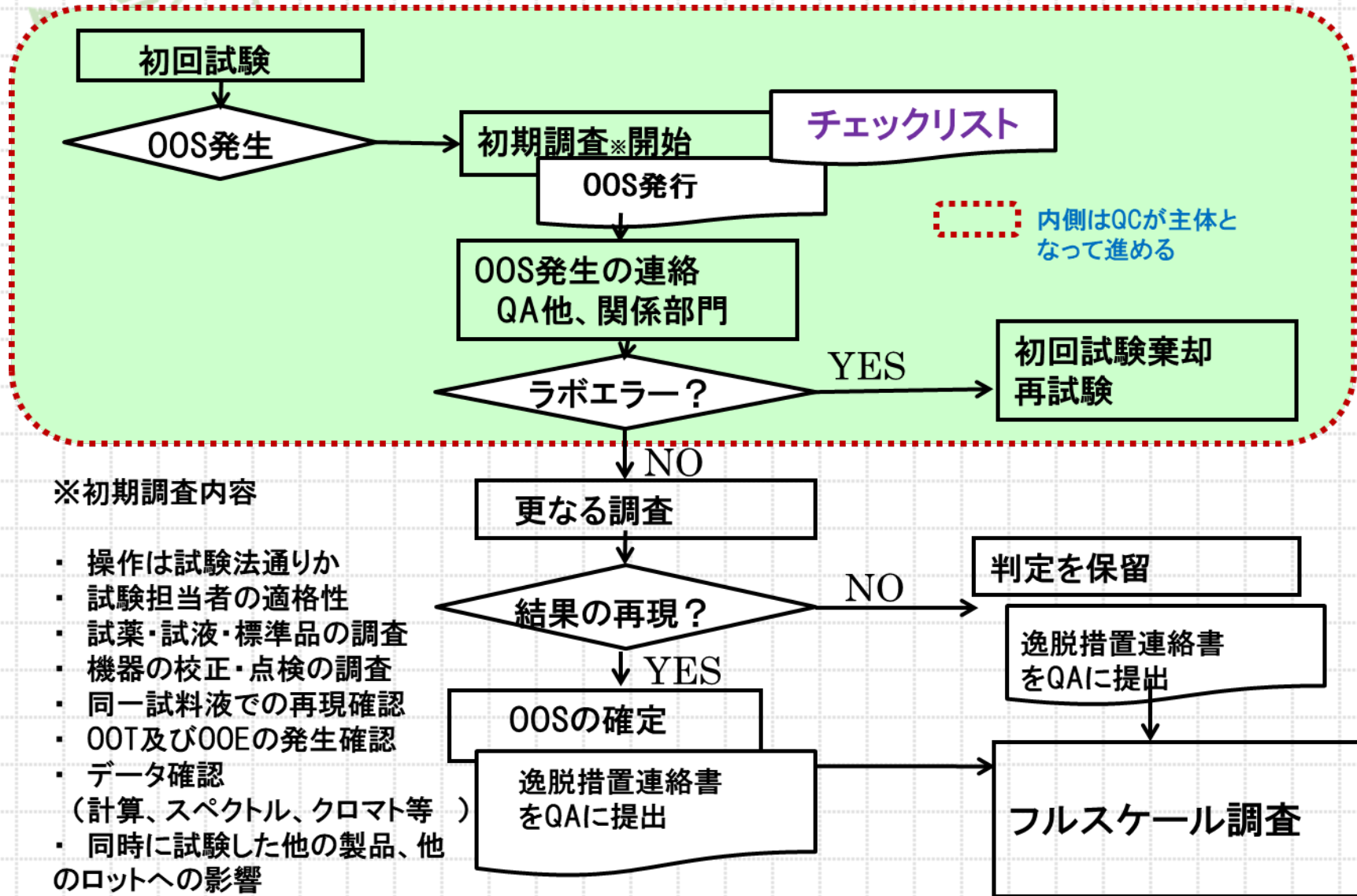


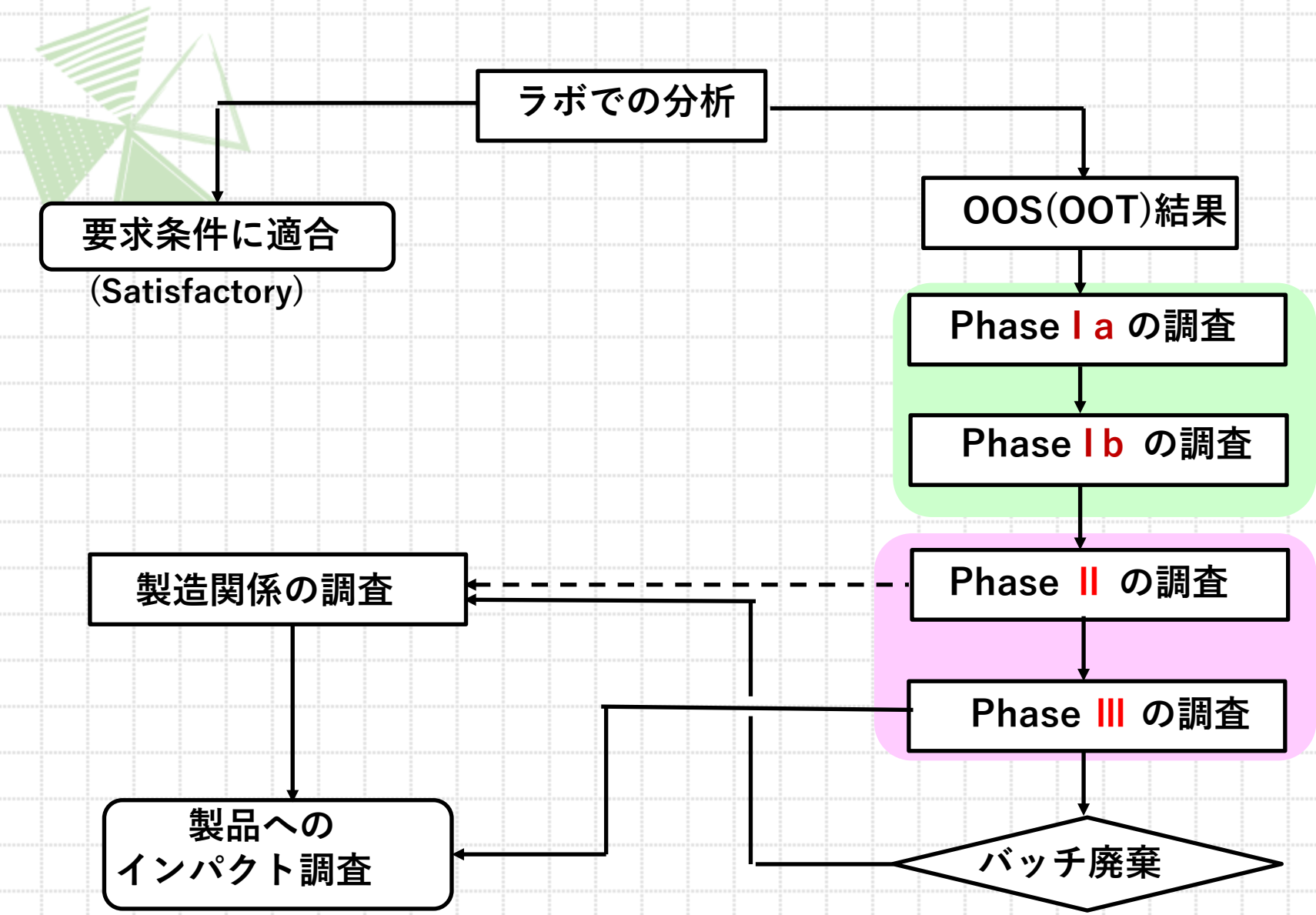
注意：この資料では、2018年の資料の内容が反映されていません



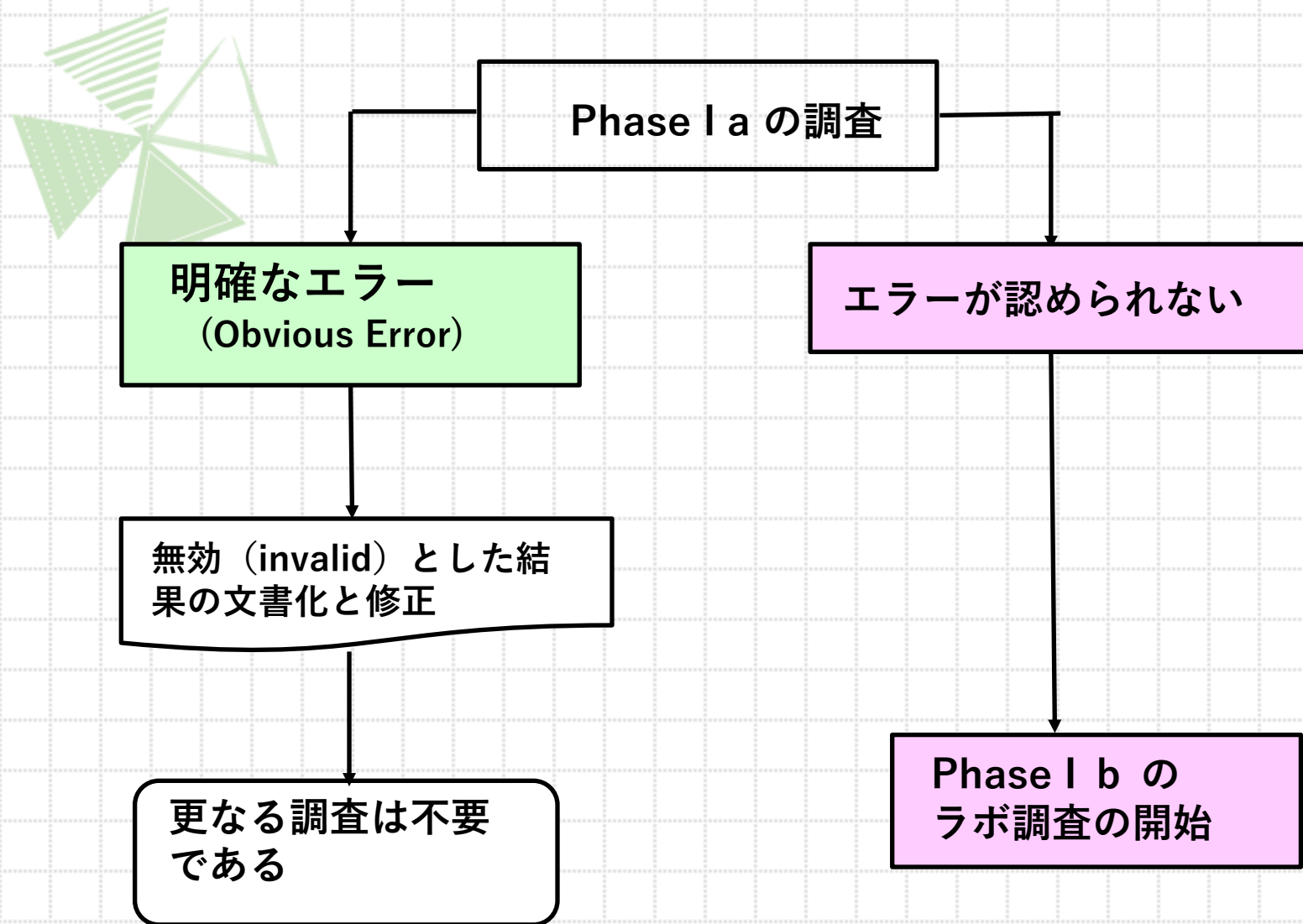
FDA OOSガイダンスフロー図

3. OOSの進め方と初期調査の考え方

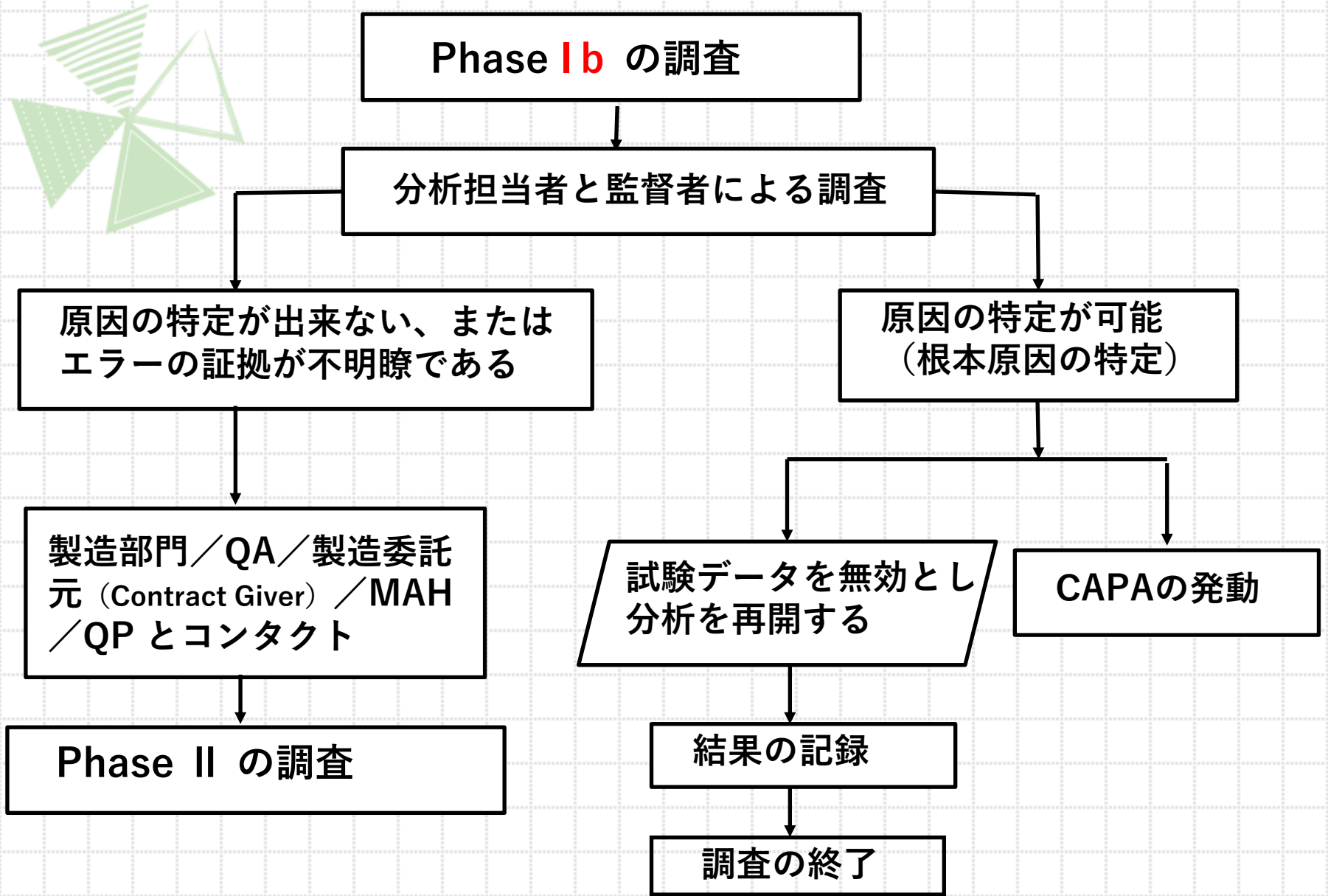




MHRA OOS フロー図



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

- ・ 当該試験に特定されるものか？
- ・ 試験者の技術が規定レベルに未達か？
 - 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
 - ③試験操作を改善によりラボエラーを低減できないか

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!

A. 関連する用語

この資料はOOSのPhase 1の調査ですが、OOS全体関わる用語、特にOOTの概念についてご紹介します

- **OOT** : Out of Trends (悪化傾向) **OOTを中心に、ご紹介します**
- **OOC** : Out of Control (管理状態範囲外)
- **OOSC** : Out-of-Statistical-Control (統計的管理状態範囲外)
- **IOOSR**: Invalidated Out-of-Speciation(OOS) Rate
(OOS無効化比率)
- **Outlier** : 異常値
- **Sate of Control** : 管理状態

A. 関連する用語： **OOT**： Out of Trend など (1/10)

OOT（悪化傾向）の状況の判断は、かなり難しいものです。そこで、下記の **Ref. 1** の資料から関係部分を以下に抜粋しました。OOTを正しくご理解いただくためにも、是非、原文のご参照をお願い致します：

OOTの状況は、ある期間にわたって得られた「**報告出来る結果** (reportable result)」が、**過去の履歴のデータセット** (historical data set) と、あるいは**統計的モデル**と比較して、そして**実際の重要性の観点**から、異なりがあるかを決定するものである。

OOTの発生の背景となる原因は、幾つかの形態に分類可能である。

- (1) プロセスが、平均値の突然の変化を起こしたり、突発的に大きく離れたデータの点 (**outlying data point**；訳注 いわゆる「異常値」) を持ったりする。データの**標準偏差** (standard deviation) は増大したり、減少したりするだろう。データの**全体的傾向** (general direction) は、徐々に上向いたり、下向いたりする。

これらはしばしば、**プロセス・ドリフト** (process drift；訳注 プロセスの偏り) と呼ばれる。

A. 関連する用語：OOT：Out of Trend など（2/10）

- (2) もし作業者が重要なプロセス・パラメータ（これは独立変動要因または独立変動因子とも言われるものである）について過剰な管理（over control）をするならば、実際に起こることは、重要な品質特性（従属変動因または従属的リスポンスと言われるものである）へ付加的な変動を誘うものとなるので、最終的に、そのプロセスは上下するというサイクルをするであろう。

OOTは一般的にはネガティブな出来事（negative even）と捉えられるが、ポジティブな側面もあることに注意すべきである。もし変動が減少したり、あるいは平均値が目標値に近づいたりするのであれば、それは利益をもたらす傾向（beneficial trend）といえる。

もし安定性データがその調査途上で変化しないのであれば、それは中立的な傾向（neutral trend）であるといえる。それらの変化は、統計的重要性のレベルに到達していると位置づける必要はない。

つまり、アラート（警鐘）を鳴らして、対応を開始するという必要はない。

A. 関連する用語： **OOT**： Out of Trend など (3/10)

この概念は、Matrixに関しての最近の最高裁判所判例（文献4、判決全文の118頁を参照）によっても裏付けられる。

この裁判は、変化（change）や差異（difference）が、（訳注：必ずしも）統計的な意味合いを持つことを採択しなかった。

つまり、変化や差異がデータの予備的な検査や、調査と言ったことを発動させることの（訳注：必然的な）理由とはならないことを示した。

それゆえ、**OOTは現実的な重要性の問題であって、統計的な有意性を持たない**と考えられる。

文献4： *Matrixx Initiatives, Inc. v. Siracusano*, 131 S. Ct. 1309, (2011)

この判例は有名であり、wikipediaにも掲載されている。

https://en.wikipedia.org/wiki/Matrixx_Initiatives, Inc. v. Siracusano

Matrixx Initiatives, Incは製薬企業であり、製造していた風邪薬に関わる訴訟である。

裁判官は、**企業は投資家に何を開示する必要があるかを決定する際に統計的有意性だけに依存することはできないと述べた**

A. 関連する用語：OOT：Out of Trend など（4/10）

もし誰かが統計的管理図の脈絡において管理状態範囲外（out-of-control：OOC）であると言ったならば、それは統計学的管理範囲外（out-of-statistical-control：OOSC）であると考えるのが当然であった。それが統計的管理範囲外であるとしても、まだ常に規格には合致していることを指摘したい。

この引用文献（Ref. 1）の著者は、Western Electric 8（WE 8; ウェスタンエレクトリック エイト）の事例をひいて、OOTの管理を説明している。この企業で働いていたDr. Walter Shewhartは、統計的品質管理図（statistical control chart；Shewhart chartとも呼ばれる）を初めて述べた有名なメモを書いている。詳細はRef. 1を参照頂きたいが、Shewhartは、数値による管理の8つのルールを述べた。これがWE 8である。

A. 関連する用語： **OOT**： Out of Trend (5/10)

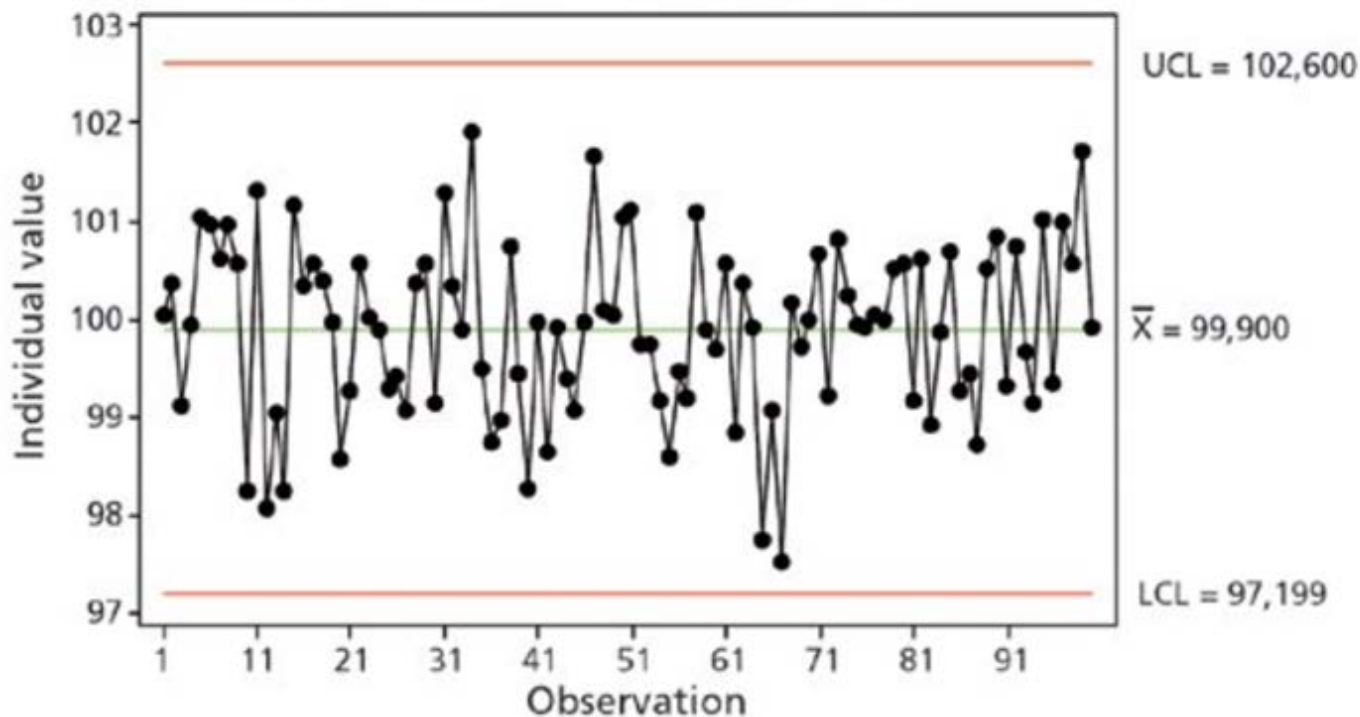
数値のパターンが、**WE 8**の規則を1つ以上”超えている場合には、そのデータは、“**管理状態範囲外** (out-of-control：**OOC**)”とした。ただし、多くの会社は**過剰管理** (over-control) を避けるために、その8つのルールのうち、一つあるいは二つを使用して、3つ以上のルールは使用しなかった。

上記は、抜粋で判りづらいが、要はOOTには下記の4つのパターンがある。

1. 悪化傾向でもなく、統計的管理範囲外でもない
2. 統計的管理範囲外 (OOSC) であるが、悪化傾向 (OOT) ではない。
3. 統計的管理範囲外 (OOSC) ではないが、悪化傾向 (OOT) がある。
4. 悪化傾向 (OOT) であり統計的管理範囲外 (OOSC)

Ref. 1は、これ等を図で示しているので、以下に、それを転載する。

A. 関連する用語：OOT：Out of Trend (6/10)



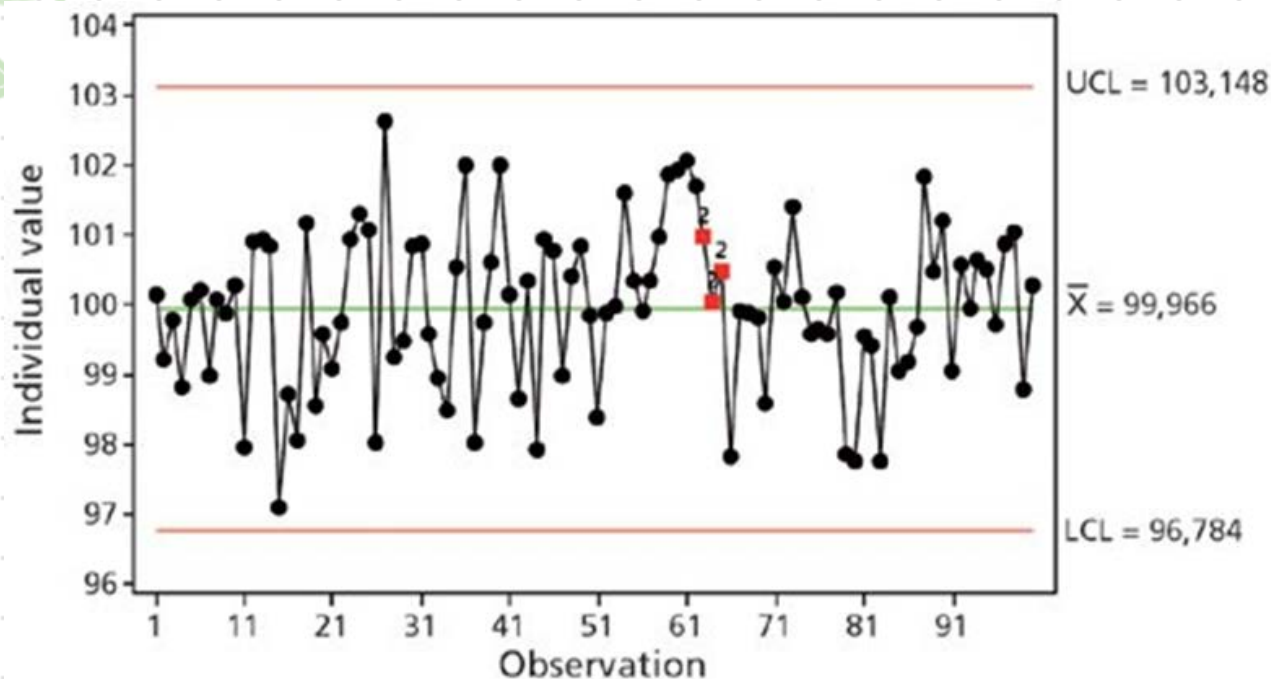
Note: UCL is upper control limit, LCL is lower control limit, \bar{X} is mean value.

Figure 1: Not out-of-trend and not out-of-statistical-control.

図1 悪化傾向（OOT）でもなく、統計的管理範囲外（OOSC）でもない：理想的な状態

引用資料： Reference Lists の No. 1 (Ref. 1)

A. 関連する用語：OOT：Out of Trend (7/10)

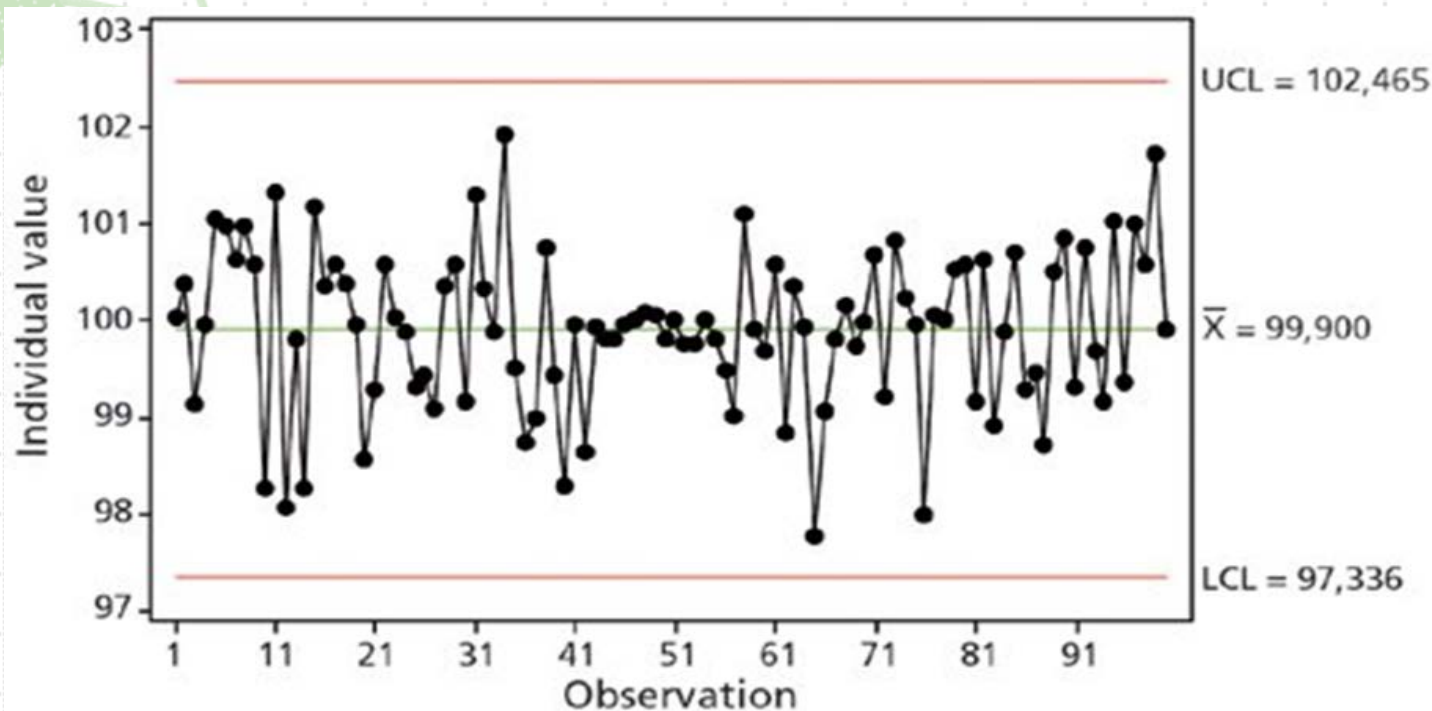


Note: UCL is upper control limit, LCL is lower control limit, \bar{X} is mean value.

図2. 悪化傾向 (OOT) ではないが、統計的管理範囲外 (OOSC) である。：まだ現実的な変化を見ることができないが、1つ以上がWE8 規則の2番目に適合していない (センターラインに対して同じ側に、7点が見られる)

引用資料： Reference Lists の No. 1 (Ref. 1)

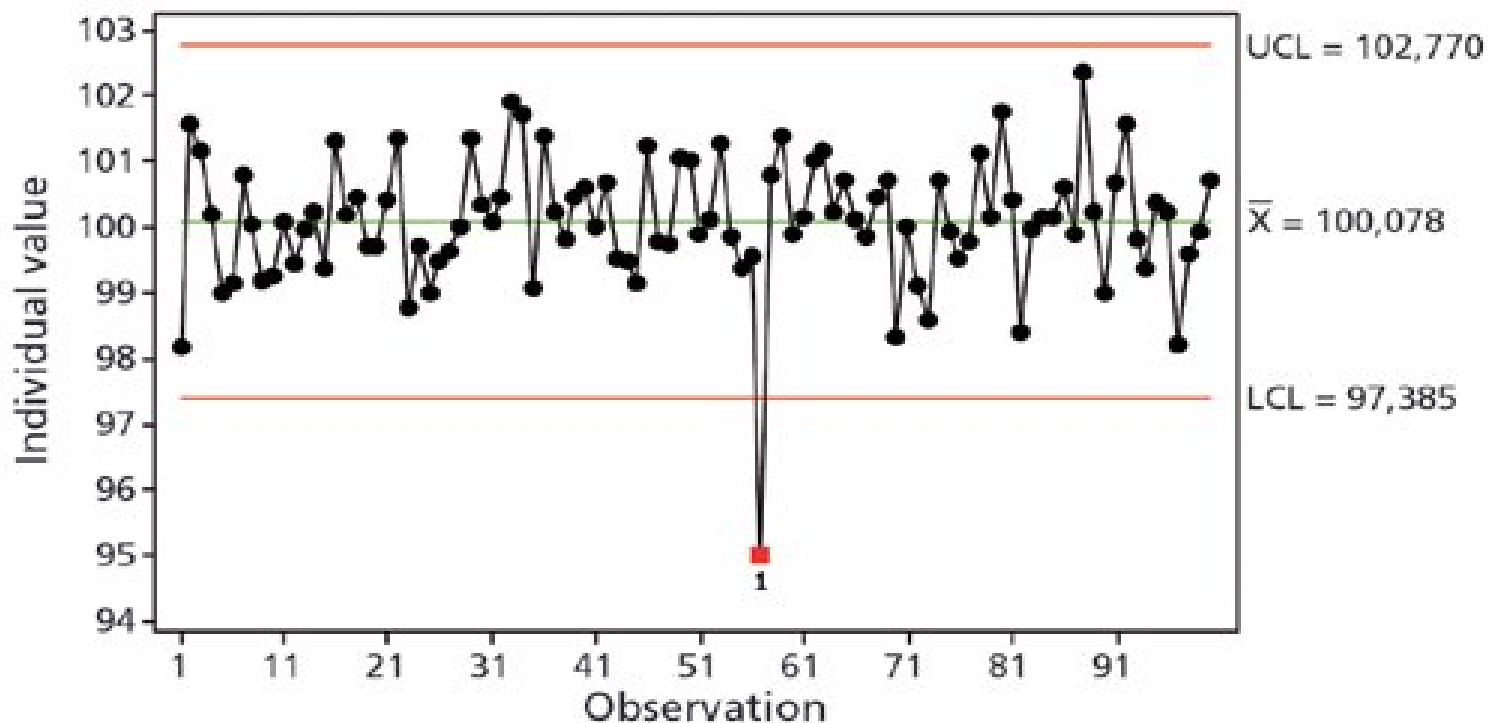
A. 関連する用語：OOT：Out of Trend (8/10)



Note: UCL is upper control limit, LCL is lower control limit, \bar{X} is mean value.

図3 悪化傾向 (OOT) はあるが、統計的管理範囲外(OOSC)ではない。： 現実的な変化は読み取れるが、まだ統計的に有意な状態ではない。

A. 関連する用語：OOT：Out of Trend (9/10)



Note: UCL is upper control limit, LCL is lower control limit, \bar{X} is mean value.

図4：悪化傾向（OOT）及び統計的管理範囲外（OOSC）である。
： 統計的に有意な現実的な変化を読み取ることができる

A. 関連する用語： **OOT**： Out of Trend (10/10)

この著者は、結論として次のように述べています：

最終的には、それら4つの組み合わせの何れもが、OOSでもあり、OOSでもない。

というのは、**規格**という概念は、**トレンド**（現実的有意性）
と統計的有意性とは独立している（訳注：規格は、統計的な面や
トレンドとは無関係に決められている）**からである。**



Lynn D. Torbeck, "OOS, OOT, OOC, and OOSC: Out of Specification, Out of Trends, Out of Control, and out-of-statistical-control,"
Pharmaceutical Technology, Volume 35, Issue 10, Oct 02, 2011

引用資料： **Reference Lists** の No. 1 (Ref. 1)

A. 関連する用語：IOOSR（OOS無効化比率）（1/3）

IOOSRは、“Invalidated Out-of-Speciation(OOS) Rate”の略称です。

“Invalidated”は無効にすることを意味しますので、OOS Resultsを無効にすること、すなわちOOS（規格外結果）が調査の結果、「製品品質ではなく、試験などの他の原因であった」という結論を意味します。そこで「OOS無効化比率」と翻訳しています。

これはFDAの“Quality Metrics”に関わるDraft Guidanceの中に出てくるもので、様々な**IOOSR**を求めることが要求されています



A. 関連する用語：**IOOSR**（**OOS無効化比率**）（2/3）

FDAのそのDraft Guidance (Ref. 2)の“B. Quality Metrics that FDA Intends to Calculate”項には、次の記載があります：

Invalidated Out-of-Specification (OOS) Rate (IOOSR) as an indicator of the operation of a laboratory.

IOOSR = the number of OOS test results for lot release²⁷ and long-term stability testing invalidated by the covered establishment due to an aberration of the measurement process divided by the total number of lot release and long-term stability OOS test results in the current reporting timeframe.^{28,29}

(参考訳は次のページ)

A. 関連する用語：IOOSR（OOS無効化比率）（3/3）

（前のスライドの参考訳）

ラボの運営の指標としてのOOS無効化比率

（IOOSR：Invalidated Out-of-Specification (OOS) Rate）

$$\text{IOOSR} = \frac{\text{「当該施設で、測定プロセスの異常により、ラボミスとした判断したロット出荷²⁷および長期安定性のOOS試験結果の数」}}{\text{「その報告時間枠の時点でのロット出荷および長期安定性のOOS試験結果の合計件数^{28,29}」}}$$

27 この用語は21 CFR 610.2 (Requests for samples and protocols; official release) のサンプル及びプロトコールには適用されない。

28 このガイダンスのOOS結果（例えば、ロット出荷と長期安定性の試験結果）の用語集を参照のこと。単一の試験結果（例えば、試験成績書（CPA）での一つの試験値）は、ただ一つのOOS試験結果となり得る。

29 このメトリックス（数値化指標）は、無効としたロット出荷OOS結果と長期安定性の試験結果を別々に算出する。

30 （訳注：これは次の項の注記である。必要であれば原典を参照のこと） FDAは受託ラボに関連するデータは、一般的に、OOS結果の数、実施したロット集荷と安定性試験の数、および無効としたOOSの数を予想している。

A. 関連する用語： **Outlier** (外れ値) (1/6)

この資料はOOSの初期調査の説明を目的としたので、その内容を議論していませんが、FDAのOOSのガイダンスには、“Outlier”（いわゆる“異常値”）という用語がかなり見られます。

FDAのこのガイダンス“IV. INVESTIGATING OOS TEST RESULTS — PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION”の“C. Reporting Testing Results”の先頭部分には、次のように記されています：

「試験結果の報告と解釈に使用するやり方 (practice) は、
(1) 平均化(averaging)と、(2)外れ値検定(outlier tests) を含めること」

“outlier”は、「異常値」という意味があります。しかし、統計学的には、異常値では無くても、それを「外れ値」といことがあります。

A. 関連する用語： **Outlier** (外れ値) (2/6)

異常値 outlier ([Weblio辞書 統計学用辞典より](#))

データ解析上の異常値とは、他の測定値から飛離れた値を意味する。異常値は、測定、記録、データ入力のそれぞれの過程で発生する可能性がある。しかし、飛離れた値が必ずしも「異常」であるとは限らない。このようなデータの発生した原因をよく確かめる必要がある。確たる根拠がないのに異常値を削除してデータ解析を行うのは誤りである。

飛離れた値が実際に存在し得るならば、そのような値に影響されない統計手法を選択するようになければならない（例えばノンパラメトリックな手法）。

「外れ値」も参照のこと。

<https://www.weblio.jp/content/outlier>

A. 関連する用語： **Outlier** (外れ値) (3/6)

外れ値 outlier (ウィキペディア 日本語版より)

外れ値 (はずれち、[英: outlier](#)) は、[統計学](#)において、他の値から大きく外れた値のこと。測定ミス・記録ミス等に起因する[異常値](#)とは概念的には異なるが、実用上は区別できないこともある。[ロバスト統計](#)では、外れ値に対しての[頑健性](#)確保を重視する。

英語のoutlierには「他より著しく異なるため一般的結論を導けない人や物や事実」を指す意味もある[\[1\]\[2\]](#)。

(JIS Z 8101-1：2-45項の定義)

「観測値の集合の内異なった母集団からのもの、または計測の過ちの結果である可能性を示す程度に、他と著しくかけ離れた観測値。」

A. 関連する用語： **Outlier** (外れ値) (4/6)

US-FDAのOOSガイダンスの“2. Outlier Tests”の項には、Outlierを知る上で、次のような参考になる記載があります。：

CGMP規則は、統計的に妥当な品質管理判断基準は、適切な適／不適レベル (appropriate acceptance and/or rejection levels) を含むことを要求している (§ 211.165(d))。

ごく希に、バリデートされた方法を使用して、一連で得られた値の中に他とは著しく異なった値を得ることがある。

その様な値は統計的外れ値 (statistical outlier) として、位置付けされることがある。

外れ値は、所定の試験方法からの逸脱で生じることもあるし、あるいはサンプルの変動で生じることもあるだろう。外れ値の原因は、試験手順の過誤であると仮定するのではなくて、むしろ試験をしたサンプルの固有の変動と考えるべきである。

引用資料： Reference Lists の No. 3

A. 関連する用語： **Outlier** (外れ値) (5/6)

CGMP： § 211.165(d) の参考訳

品質管理部門が行うサンプリングと試験の許容基準は、医薬品のバッチが、その承認および出荷の条件としての、適切な規格および適切な統計的品質管理の基準に合致することを保証するために適切であること。統計学的品質管理基準は、「適切な許容レベル」および／または「適切な不適レベル」が組み入れられていること

外れ値検定 (outlier testing) は、極端となったそれらデータを配列から識別するための統計的な方法である。

外れ値検定を使用する場合の可能性は、**予め定めておくこと**。これは、**データ解釈のためのSOPsとして文書化し、そして十分に内容を検討しておくこと**。そのSOPは、前もって定めた関連パラメータを適用するための特異的な外れ値を含むこと。

そのSOPsは、その規定された外れ値検定からの統計的に意味のある評価を得るために結果の**最小必要数を規定**すること。 (以下略)

A. 関連する用語： **Outlier** (外れ値) (6/6)

外れ値が発生した場合、その値を統計的に棄却出来るかを計算してみても、それが「異常値」として判定出来る事例は殆どないと思われれます。これは、現実には統計的に十分なデータ数が無いことが通例だからです。

仮に統計的に棄却可能であっても、それが実際の品質を示していない「異常値」とあるとの判断は出来ないとと言えます。

つまり外れ値が発生した場合には、OOSのPhase 1 調査だけではなく、そのサンプルを採取した時の部位や試験までの保管状況、更に遡って、プロセスの状態も調べる必要があります。

このように「外れ値」の取扱いは、かなり複雑な処理を必要とします。

A. 関連する用語：State of Control（管理状態にある）（1/1）

“State of Control”とは、「管理状態にある」を意味しています。この用語は、製造プロセスに対して、バリデーションサイクルでのstage 3の「継続的プロセスベリフィケーション」の一部として、FDAは、“state of control”（管理状態にある）を重視していると言います。

現在はまだ試験の“State of Control”ということは注目されていません。しかし、分析方法もバリデーションがあります。また、日々適用している試験方法が“State of Controlにあるか”、あるいは“State of Controlにあることをどの様に証明するのか”ということに、視点を向けることは大切なことです。

製品の定量結果が、OOTやバラツキが大きくなったことが、行っている試験の側に問題が無いことの検証が出来ることも重要なのです。

A. 関連する用語：参考文献リスト (1/1)

1. By Lynn D. Torbeck, “OOS, OOT, OOC, and OOSC,” . Pharmaceutical Technology, Volume 35, Issue 10, Oct 02, 2011
<http://www.pharmtech.com/oos-oot-ooc-and-oosc>, Accessed 5/6, 2020
2. Submission of Quality Metrics Data: Revised Draft Guidance for Industry (November 2016) | Federal Register Notice of Availability (November 2016)
<https://www.fda.gov/media/93012/download> Accessed 5/6, 2020
(2023年11月3日に更新されています。：このスライドはそれを未反映です リンクあり)
3. Guidance for Industry, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, US-FDA, <https://www.fda.gov/media/71001/download>
4. OOSのFDAの取扱い (FDA警告状) Warning Letter, WL: 320- 09- 09, August 5, 2009 (対訳文)
http://www.ph-s.com/uploads/technical_documents/2011/10/tech20111011-3.pdf
5. [What does “State of Control” mean for the FDA?, ECA GMP News, 22.04.2020](#)
ここで取り上げているFDA警告状の対訳文はここに[リンク](#)している