

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

### 医薬品製造における規格外（OOS）試験結果の調査に関する業界向けガイダンス

FDAのOOSガイダンスが2022年5月に改訂されました。大きな変更はなく、フルスケール調査がより詳しく説明されています。かつV.調査の終了/B.注意事項に追加があります。

福井県の製造所の健康被害が起きたロットではOOSが出ていましたが、OOSの対応が不十分でした。明確なラボエラーが見いだせなかったのに、QCで試験をやり直したところ規格に入ったので、OOSをラボエラーと判断しました。そして再試験を行い規格に入ったので該当ロットを適合として出荷しました。製造工程の調査はありませんでした。

明確なラボエラーが見つからなければフルスケール調査で製造工程を確認する必要があります。製造記録を見れば、追加した原薬ロットNoに違う記号が記録されており、すぐに異変に気づくことができました。かつHPLCチャートに未知ピークがあるとの報告を受けていましたので、なおさらフルスケール調査を行う必要がありました。そうすれば、1ロットの廃棄で終わっていました。何よりも健康被害を起しませんでした。

もう一つの視点がQA&QCの統計・確率の基礎能力不足です。規格に入っているから適合としましたが、そのデータは約1%の発生確率でした。t検定をすれば”高度に有意差有り”との判定になります。溶出試験の値は100万回に1回も起きないデータが起きていました。かつ含量が通常値より2.4%低下しているのに溶出試験値が通常値から約8%高かったのですが、これも規格内との判断で適合にして、問題に気付きませんでした。含量値が低下すれば溶出試験値が低下するのは、原理・原則から当然のことです。プラスマイナス約10%の原理・原則に反することが起きていました。

OOS/OOTの仕組みなどなくても、データを統計・確率の視点並びに原理・原則で見れば問題に気付きます。逆にその力がなくても、OOS/OOTの仕組みがあり、それをしっかり運用していれば問題を発見できたのです。もちろん両方あれば鬼に金棒です。含量も溶出試験値にもOOTの設定はなかったようです。OOS/OOTの仕組みは視点を変えると統計・確率の基礎知識がなくてもデータの信頼性を確認する方法なのです。

OOS報告がありましたので、QC長&QA長も確認されたと思いますが、問題点に気づくことがなかったようです。逸脱/OOS/変更管理/苦情の4点についてはしっかりと確認することなのですが、それができてなかったのか、気づく力がなかったのか、QC&QA出身者としてはとても残念でした。

いくつかの会社でOOS/OOTの運用が不適切とのことで製品回収が行われています。PMDAの査察のポイントにもOOSとデータの取り扱いが挙げられています。他社の業務改善命令/第三者委員会の報告から、どのようなOOS/OOTの取り扱いが不適切と指摘されたかを学んで、より適切な運用をすることだと思います。過去問（自社&他社の失敗事例）から学びさらにより良い品質管理/品質保証を実践したいです。

海外のガイダンスを訳しているのは、QA&QCの一人ひとりに読んで理解

して、考えていただきたいからです。そして福井県の製造所のような問題の再発を防ぎたいのです。製造所には英語が苦手な人も多くいます。その人にも、きちんと情報を提供したいのです。そして自分たちのOOS/OOTのSOPが/運用が適切かを確認して欲しいです。

この翻訳が少しでも品質管理/品質保証に貢献するなら嬉しく思います。翻訳ならびにOOS/OOTに関してご質問がございましたらご遠慮なくお願いします ([inorinohinshitu@gmail.com](mailto:inorinohinshitu@gmail.com))。なお、翻訳にあたっては、鈴木理絵子さんにご協力いただきました。

Investigating Out-of- Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical  
Production  
Guidance for Industry  
医薬品製造における規格外（OOS）試験結果の調査に関する  
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**

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

*Additional copies are available from:  
Office of Communications, Division of Drug Information  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4<sup>th</sup> Floor  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353  
Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

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

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

**May 2022**

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

**TABLE OF CONTENTS**

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>BACKGROUND.....</b>	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS — PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION.....</b>	<b>3</b>
<b>A.</b>	<b>Responsibility of the Analyst .....</b>	<b>3</b>
<b>B.</b>	<b>Responsibilities of the Laboratory Supervisor .....</b>	<b>4</b>
<b>IV.</b>	<b>INVESTIGATING OOS TEST RESULTS — PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION .....</b>	<b>6</b>
<b>A.</b>	<b>Review of Production .....</b>	<b>6</b>
<b>B.</b>	<b>Additional Laboratory Testing.....</b>	<b>7</b>
1.	<i>Retesting .....</i>	<i>7</i>
2.	<i>Resampling.....</i>	<i>8</i>
<b>C.</b>	<b>Reporting Testing Results.....</b>	<b>9</b>
1.	<i>Averaging .....</i>	<i>9</i>
2.	<i>Outlier Tests.....</i>	<i>11</i>
<b>V.</b>	<b>CONCLUDING THE INVESTIGATION .....</b>	<b>12</b>
<b>A.</b>	<b>Interpretation of Investigation Results .....</b>	<b>12</b>
<b>B.</b>	<b>Cautions .....</b>	<b>13</b>
1.	<i>Averaging results from multiple sample preparations from the original sample .....</i>	<i>13</i>
2.	<i>Averaging results from same final sample preparation .....</i>	<i>13</i>
3.	<i>Borderline results that are within specification.....</i>	<i>14</i>
<b>C.</b>	<b>Field Alert Reports.....</b>	<b>14</b>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

### 目次

- I. はじめに
- II. 背景
- III. OOS 試験結果の特定と評価 —フェーズI：試験室の調査
  - A. 試験担当者の責任
  - B. 試験室の責任者の責任
- IV. OOS 試験結果の調査 —フェーズII：本格的な（フルスケール）OOS調査
  - A. 製造のレビュー
  - B. 追加の試験
    - 1. リテスト
    - 2. 再サンプリング
  - C. 試験結果の報告
    - 1. 平均化
    - 2. 外れ値
- V. 調査の終了
  - A. 調査結果の解釈
  - B. 注意事項
    - 1. 元の試料から調製された複数の試料からの結果の平均化
    - 2. 同じ最終試料物からの結果の平均化
    - 3. 規格内であるが境界線上にある結果
  - C. フィールドアラートレポート

# Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production Guidance for Industry<sup>1</sup>

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.

## 医薬品製造における規格外（OOS）試験結果の調査に関する業界向けガイダンス<sup>1</sup>

このガイダンスは、このトピックに関する米国食品医薬品局（FDA）の現在の考えを表したもので、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もありません。適用される法令や規制の要件を満たしていれば、代替アプローチを使用することができます。代替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の担当FDA オフィスまでご連絡ください。

### 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.<sup>2</sup>

この業界向けガイダンスは、規格外（OOS）試験結果の評価方法に関する当局の現在の考え方を示すものである。本文書において、OOS 結果という用語には、医薬品申請書、医薬品マスターファイル（DMF）、公定書、または製造業者によって定められた仕様または受入基準を外れたすべての試験結果が含まれる。この用語は、工程内試験の結果が定められた仕様を外れた場合にも適用される<sup>2</sup>。

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 products<sup>3</sup> 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. 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.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

このガイダンスは、CDERが規制する医薬品の試験室化学試験に適用される。従来の医薬品試験及び出荷判定の方法を対象としている。これらの試験室試験は、現行の適正製造基準（CGMP）規則（21 CFRパート210及び211）及び連邦食品医薬品化粧品法（セクション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、中間製品及び完成医薬品<sup>3</sup>に対して実施されるものである。本ガイダンスの考え方は、企業が購入する医薬品成分の社内試験にも適用される。また、本ガイダンスは、製造や試験室試験を担当する委託会社が利用することもできる。具体的には、本ガイダンスでは、試験室要員の責任、試験室での調査段階、必要となり得る追加試験、調査対象を試験室外に拡大する時期、全ての試験結果の最終評価など、OOS試験結果の調査方法について論じている。

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

---

<sup>1</sup> 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>).

本ガイダンスは、医薬品評価研究センター（CDER）の医薬品品質室が作成したもので、コメントは常時受け付けている。コメントはドケット番号FDA-1998-D-0019 (<https://www.regulations.gov/docket/FDA-1998-D-0019>)あてにお送りください。

<sup>2</sup> 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.

工程内試験は、工程ドリフト防止のために設備やシステムをその場で調整する必要があるかどうかを判断するためだけに行われることがあるが、本ガイダンスはそのような状況には対応していない。

<sup>3</sup> 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が所管するバイオ医薬品の試験室化学試験は、本ガイダンスの適用範囲である。本ガイダンスは、生体の免疫測定などのバイオアッセイを取り上げることを意図してはいないが、バイオアッセイの設計および分析（USP<111>）について簡単に触れている。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

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、工程の予測可能性と効率を高めるため、製造、モニタリング、管理に対して最新のアプローチをとることを推奨している。工程分析技術 (PAT) は、品質保証について異なったアプローチをとるもので、単一の試験室での判定に依存してバッチの合否判定を行うのではなく、工程管理と工程内データを出荷判定の規格として用いている。これらの方法を日常的に工程内で使用するには他の事項を考慮する必要があるため、本ガイダンスでは、PATのアプローチを取り上げることを意図しない。適時の工程内試験に関する情報については、「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)と題された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.

本文書の内容は、特に契約に組み込まれない限り、法律と同等の効力を持たず、いかなる形でも一般市民を拘束するものではない。本文書は、法律に基づく既存の要求事項を一般市民に対して明確にすることのみを意図している。本ガイダンスを含む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ガイダンスにおいてshouldを用いる場合は、何かが提案または推奨されているが、要求されていないことを意味する。

## **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) で要求される試験室試験は、成分、容器・施栓系、中間製品および完成品が、安定性仕様を含む仕様に適合していることを確認するために必要である。

Testing also supports analytical and process validation efforts.<sup>4</sup> 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. Section 211.165(f) of the CGMP regulations specifies that finished drug products that fail to meet established standards, specifications, or other relevant quality

## *Contains Nonbinding Recommendations*

control criteria must be rejected.

分析や工程のバリデーションにおいても試験は行われる<sup>4</sup>。試験室業務を対象とする一般的なCGMP規則は、パート211のI（試験室管理）およびJ（記録および報告）に記載されている。これらの規則は、成分、容器・施栓系、中間製品および完成医薬品が定められた規格に適合することを保証するために、科学的に健全かつ適切な仕様、規格及び試験手順を確立することと規定している。CGMP規則のセクション211.165(f)には、定められた規格、仕様、または関連する他の品質管理基準を満たさない完成医薬品は不合格としなければならないと明記されている。

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. 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.<sup>5</sup> The responsibility of a contract testing laboratory in meeting these requirements is equivalent to that of a manufacturing firm.

最終医薬品と原薬は両方とも、連邦食品医薬品化粧品法第501条(a)(2)(B)に基づき、現行の適正製造基準に従って製造されなければならない。原薬に関する現行の適正製造基準には、科学的根拠に基づく原料試験、工程内モニタリング、出荷・安定性試験、工程バリデーション、およびこれらの試験で得られたすべてのOOS結果に対する適切な調査の実施が含まれる。本文書におけるパート211の引用はすべて最終医薬品に関するものであるが、引用したこれらの規制要件は、OOSの調査を含む試験室管理に関して、原薬CGMPについてのFDAガイダンスとも整合している。FDAの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<sup>5</sup>。受託試験所は、これらの要求事項を満たすことに関し、製造会社と同等の責任を有する。

<sup>4</sup> 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)). 仕様は科学的に健全で適切でなければならない (§ 211.160(b))、試験手順は精度、感度、特異性、再現性について検証されていなければならない (§ 211.165(e))、実際の使用条件に適合していることを文書化しておかねばならない (§ 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. 新薬承認申請 (NDA) や、簡略新薬承認申請 (ANDA)、新薬治験許可申請 (IND) の対象となる医薬品の仕様は、申請書または DMF に記載される。申請対象でない製品の仕様は、公定書に記載、もしくは製造会社により設定される。

<sup>5</sup> 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>. FDA のガイダンスは定期的に更新されている。最新版は CDER ガイダンス ページ (<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>) に記載されている。



## *Contains Nonbinding Recommendations*

### **III. IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS — PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION**

#### **OOS 試験結果の特定と評価 —フェーズI：試験室の調査**

FDA regulations require that an investigation be conducted whenever an OOS test result is obtained (§ 211.192).<sup>6</sup> 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の規則は、試験結果がOOSとなった場合には必ず調査を行うことを要求している (§211.192) <sup>6</sup>。調査の目的は、OOSの原因を特定することである。その原因が分析手順の異常か製造の異常かを特定しなければならない。OOSにより不合格とされたバッチについても、その影響が他の同一製品や他の製品のバッチに広がっていないかを確認するため、調査が必要である。バッチを不合格としても、調査は実施しなければならない。規則では、調査の結論とその後のフォローを含めた記録書の作成が求められている (§211.192)。

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. 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.

調査を有意義なものとするには、科学的に健全で、偏りのない調査を徹底的かつ適時に行い、きちんと文書化すべきである。このような調査の第一段階として、試験室のデータが正確であるかどうかの初期評価を行うべきである。可能な限り、これは試験のために調整したもの（試験に用いるために分割する前の複合または均質な試料を含む）を廃棄する前に行うのが望ましい。こうすることで、試験室での操作エラー（ラボエラー）や機器の誤動作に関する仮説を同じ調製物を用いて検証することができる。この初期評価により、そのデータが得られた分析方法にOOSの原因となるようなエラーがないことが示された場合には、本格的なOOS調査を実施すべきである。受託試験所の場合、試験所はそのデータ、所見、および補足資料を製造会社の品質部門（QU）に伝えるべきである。明らかに原因と思われるラボエラーが特定されなければ、製造会社のQUは、その後、フェーズ2の（フルスケール）OOS 調査を開始すべきである。

<sup>6</sup> Although the subject of this document is OOS results, much of the guidance may be useful for examining results that are out of trend. 本文書はOOSを主題としているが、ガイダンスのかなりの部分は、傾向外（OOT）試験結果の検討にも役立つ。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

### **A. Responsibility of the Analyst 試験担当者の責任**

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.

正確な試験結果を得るための第一の責任は、試験担当者にある。試験担当者は、試験プロセス中に発生し得る潜在的な問題を認識し、不正確な結果につながる可能性のある問題に注意すべきである。

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.

§211.160 (b)(4)のCGMP規則に従い、試験担当者は、定められた性能仕様を満たす機器のみが使用され、すべての機器が適切に校正されていることを確認しなければならない。

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、これを満たしていない装置を使用してはならない。例えば、クロマトグラフィー装置では、クロマトグラフィーの実行中、ドリフト、ノイズ、再現性の確認のため、間隔を置いて、標準品の溶液を注入する。標準品の値から装置が適切に機能していないことが疑われた場合、その期間に収集されたすべてのデータを適切に特定すべきであり、そのデータは使用してはならない。また、不具合の原因を特定し、可能であれば、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、不具合を修正する必要がある。

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.

試験担当者は、試料調製物や標準品溶液を廃棄する前に、データが試験の仕様に適合しているかどうかをチェックする必要がある。予期せぬ結果が得られ、明確な説明ができない場合は、試料調製物が安定していれば保存し、試験担当者は試験室の責任者への報告を行う。結果が正しいかどうかの確認を直ちに開始すべきである。

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).

## ***Contains Nonbinding Recommendations***

試料液をこぼした、あるいは複合試料を移し切れていなかったなど、エラーがあったことが明白な場合、試験担当者は、発生した事象を直ちに確認し、文書化すべきである。試験担当者は、しかるべき理由により、後に無効になることが予想される分析を故意に継続してはならない。（すなわち、明白なエラーがあったことがわかっている際に、どのような結果が得られるかを知ることだけを目的として分析を行ってはならない。）

### **B. Responsibilities of the Laboratory Supervisor 試験室の責任者の責任**

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.

OOS結果が特定されると、責任者が評価を行うことになるが、その評価は客観的でタイムリーでなければならない。OOSの原因について、先入観を持って推定してはならない。結果がラボエラーによるものか製造工程の問題によるものかを確認するため、データを速やかに評価すべきである。初期調査において、元の測定や調製に実際に使用された溶液、試験ユニット、ガラス容器の再調査を行えば、ラボエラーの仮説の信頼度を高めることに貢献する。

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

責任者による評価においては、以下の手順を踏むべきである。

1. Discuss the test method with the analyst; confirm analyst knowledge of and performance of the correct procedure.
2. Examine the raw data obtained in the analysis, including chromatograms and spectra, and identify anomalous or suspect information.
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.
4. Confirm the performance of the instruments.
5. Determine that appropriate reference standards, solvents, reagents, and other solutions were used and that they met quality control specifications.
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.
7. Fully document and preserve records of this laboratory assessment.

1. 試験担当者と試験方法について話し合い、担当者の知識と正しい手順を実施したことを確認する。
2. 分析で得られた生データ（クロマトグラムやスペクトルを含む）を調べ、異常や異常が疑われる情報を特定する。
3. 生データの値を最終的な試験結果に変換するために用いる計算が、科学的に健全で、適切かつ正しいことを確認する。承認されていない、あるいはバリデーションされていない変更が自動計算に加えられていないかも確認する。

### *Contains Nonbinding Recommendations*

4. 機器の性能を確認する。
5. 適切な標準品、溶媒、試薬、およびその他の溶液が使用され、品質管理規格に適合していることを確認する。
6. 試験方法が、試験法バリデーションのデータと過去のデータに基づく標準に従って行われていることを確認する。
7. この試験室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、保存された試料調製物を迅速に検査すれば、大幅に促進される。何が起きたかについての仮説（希釈エラー、機器の誤作動など）を検証する必要がある。試験室調査の一環として、保存溶液の検査を実施すべきである。

Examples: 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.
- 機器に一過性の不具合が疑われる場合は、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が、再注入により、問題が、試料やその調製よりもむしろ機器に起因していることを示す強力な証拠を示すことができる。
- 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.
- 試験中に崩壊しないある種の特殊な剤形の放出速度試験については、可能な場合、試験対象の元の製剤を調べれば、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できるかもしれない。このような損傷があれば、OOS 試験結果を無効にする根拠となり、再試験が指示される。
- 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、製剤の抽出をさらに行い、最初の分析中に完全に抽出されたかどうかを判断するのがよい。抽出が不完全であれば試験結果は無効となり、試験方法の妥当性確認に関する疑義が生じる。

It is important that each step in the investigation be fully documented. Laboratory management

### *Contains Nonbinding Recommendations*

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.

調査の各ステップを完全に文書化することが重要である。試験室管理においては、得られた個々の値の信頼性だけでなく、試験室の品質保証プログラムに対するOOS結果の重要性も確認しなければならない。管理者は、特に新たな傾向に注意を払う必要がある。効果的な品質システムの一環として、企業の上層部はこれらの傾向を適切に監視し、問題のある領域があれば確実に対処されるようにする必要がある。

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.

ラボエラーは比較的まれであるはずである。頻繁に起こるエラーは、試験担当者のトレーニングが不十分であること、機器の維持管理が不十分であることや校正が不適切であること、または作業中の不注意による問題の存在を示唆している。ラボエラーが確認された場合、企業はそのエラーの発生源を特定し、再発防止のための是正措置を講じる必要がある。CGMP規則を完全に遵守するためには、製造業者は、是正措置を適切に文書化しておくことも必要である。

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、試験室試験の結果は無効とすべきである。ラボエラーの証拠が不明確な場合、製造会社は、予期せぬ結果を引き起こした原因を特定するため、本格的な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、試験室に根本原因があることを明確に立証する調査が完了しない限り、試験におけるエラーに起因するものとすべきではない。最初の試験室評価とそれに続くOOS調査の両方を完全に文書化する必要がある。

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

##### **OOS 試験結果の調査—フェーズII：本格的な（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.<sup>7</sup> 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. Among the elements of this phase is evaluation of the impact of OOS result(s) on already distributed batches.

初期評価でラボエラーがOOSの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ように見える場合は、事前に定義された手順を使用して本格的な（フルスケール）OOS調査を行う。そのような調査の目的は、根本原因を特定し、適切な是正措置や予防措置をとることにある<sup>7</sup>。フルスケール調査には製造手順とサンプリング手順のレビューが含まれ、追加の試験室試験が行われることもしばしばある。そのような調査は最優先で行うべきである。この段階の調査項目には、OOSの結果がすでに出荷されたバッチに与えた影響の評価も含まれる。

##### **A. Review of Production 製造のレビュー**

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（QA+QC）が行い、製造、工程開発、保守管理、技術部門など、関係する他のすべての部門が関与すべきである。製造が外部で行われる場合（すなわち、委託製造先によって行われる場合や、複数の製造拠点がある場合）は、潜在的に関与する可能性のあるすべての拠点を対象とする必要がある。その他の潜在的な問題についても特定し、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).

OOSの原因を突き止めるには、製造工程の記録と文書を十分にレビューする必要がある。

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調査では、適時に徹底的なレビューを行い、そのレビューをきちんと文書化する必要がある。レビューの記録書には、以下の内容を記載する。

1. A clear statement of the reason for the investigation.
2. A summary of the aspects of the manufacturing process that may have caused the problem.

### *Contains Nonbinding Recommendations*

3. The results of a documentation review, with the assignment of actual or probable cause.
4. The results of a review made to determine if the problem has occurred previously.
5. A description of corrective actions taken.

1. 調査の理由（明確に記載すること）
2. 問題の原因となった可能性のある製造工程の側面の概要
3. 文書レビューの結果（実際の原因、または可能性のある原因の特定を含む）
4. その問題が以前に発生したことがあるかどうかを検討した結果
5. 行われた是正処置の説明

---

<sup>7</sup> 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では、結論やフォローアップの文書を含み、齟齬があった場合には、必ず徹底的な調査を行うことが求められていることに留意されたい。これは、是正措置や予防措置を行う必要性を示唆している。是正措置および予防措置はICHの業界向けガイダンス*Q10 医薬品品質システム*（2009年4月）の考え方に即している。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

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.

この段階のOOS調査の実施により、OOSが確認され、その根本原因の特定に成功すれば、OOS調査を打ち切り、その製品を不合格にすることができる。しかし、その不具合に関連する可能性のある他のバッチや製品を対象とした不具合調査を完了しなければならない (§211.192)。追加試験後に再加工されたものがある場合、調査の対象には、コメントと、製造およびQU担当者を含む適切な担当者の署名も含まねばならない。

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.<sup>8</sup>

OOS結果は、製品または工程設計の欠陥を示す場合がある。例えば、製品処方の堅牢性の欠如、原材料の特性評価や管理の不備、製造工程の1つ以上の単位作業によって生じるばらつき、あるいはそれらの要因の組み合わせが、製品品質のばらつきの原因となることがある。このような場合には、再現性のある製品品質を確保するため、製品や工程の再設計を行うことが不可欠である<sup>8</sup>。

### **B. Additional Laboratory Testing 追加の試験室試験**

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OOS調査では、フェーズIで実施された試験に上乗せして、追加の試験室試験が行われる場合がある。これには (1) 元の試料の一部の再試験、および (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、元の試料の一部の再試験が行われる場合がある。再試験に使用する試料は、当該ロットからもともと採取され、試験の結果、OOSとなったものと同一の均質なものから取る。液体剤の場合は、元の単位液体製品、または液体製品を混合したものから取ればよい。固形剤の場合は、最初の試験のために調製されたものと同じ複合試料から、追加で秤り取ればよい。



## *Contains Nonbinding Recommendations*

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.

再試験が指示される状況には、試験機器の不具合に関する調査や、希釈エラーが疑われるなどの試料の取り扱いにかかわる問題を確認する場合がある。再試験を実施するかどうかの決定は、試験の目的と健全な科学的判断に基づいて行うべきである。再試験の計画は前もって定めておくが、元の試験を行った担当者以外の担当者が再試験を行うように定めておくことが重要である。再試験を行う二人目の担当者は、その試験法について、少なくとも元の担当者と同等以上の経験と資格を持っていないなければならない。

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、基準、サンプリング計画、試験手順、およびその他の試験室管理体制を確立することが求められている (§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). 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)). 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.

FDA査察では、合格結果が得られるまでテストを繰り返し、科学的な理由付けをせずに、OOSの結果を無視する戦略をとっている企業が存在することが明らかになっている。このような「適合するまでの試験」は非科学的であり、CGMPの下では好ましくない。試料に対して実施する再試験の最大回数は、標準作業手順書（SOP）において事前に規定しておくべきである。この回数は、採用する特定の試験法の変動性により異なることがあるが、科学的に健全な原則に基づくべきである。再試験の回数を得られた結果によって調整してはならない。会社があらかじめ定めた再試験手順には、どの時点で追加試験を終了して、バッチを評価するかを記載しておくべきである。そ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いと判断して不合格にするか、さらなる調査を待つて保留にしなければならない (§211.165(f))。このSOPからの逸脱はめったに行われてはならないが、

## ***Contains Nonbinding Recommendations***

逸脱する場合には、§211.160(a)に従って行うべきである。同条は、仕様書、サンプリング計画、試験手順、または他の実験室管理機構からの逸脱は、必ず記録して、理由を付記するものと定めている。このような場合、追加の再試験を開始する前に、実施する追加試験を記載し、データの科学的・技術的取り扱いについて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.<sup>9</sup> 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.)**

明白なラボエラーが確認された場合、再試験の結果は元の試験結果に置き換わる。しかし、すべての元データは保持しておかねばならず（§ 211.180）、説明を記録しておかなければならない<sup>9</sup>。この記録には、関係者がイニシャルと日付を記入し、エラーについての考察と監督者のコメントを記載すべきである。（試験室調査の詳細については、本ガイドのセクションIIIを参照）。

**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 reported<sup>10</sup> and considered in batch release decisions.**

最初の試験でラボエラーや計算ミスが確認されなかった場合に、最初の OOS 結果を無効にして、再試験の合格結果を支持できるような科学的根拠はない。すべての試験結果は、合格・不合格を問わず報告し<sup>10</sup>、バッチの出荷判定において考慮すべきである。

---

<sup>8</sup> OOS results might also be the result of the objectionable practice of making unauthorized or unvalidated changes to the manufacturing process. 承認を経ずに、あるいは妥当性確認を行わずに製造工程を変更するという好ましくない慣行の結果として、OOSが生じることもある。

<sup>9</sup> See §§ 211.68 and 211.188. See also FDA guidance for industry *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP* (December 2018). §§ 211.68および211.188を参照。FDAの業界向けガイダンスであるデータインテグリティおよび製薬CGMPの遵守（2018年12月）も参照すること。

<sup>10</sup> 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. 言い換えれば、すべてのデータは、§§ 211.188 および211.192に従い、品質管理報告書、バッチ記録、検査成績書などにおいて報告されている。

## ***Contains Nonbinding Recommendations***

### **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.

再試験は、元の均質な試料を分析することを指すが、再サンプリングは、元のサンプリング手順の一環として採取された追加ユニットからの検体、または必要に応じて、バッチから採取された新しい試料からの検体を分析することを指す。

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)).

バッチから採取した最初の試料は、OOSの結果が出た場合に追加試験ができるだけの大きさのものでなければならない。しかし、状況によっては、バッチから新たに試料を採取することが適切である場合もある。追加検体の試験のための管理体制は、あらかじめ決められた手順と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場合、調査によって、最初の試料は適切に調整されておらず、そのためバッチの品質を代表したものではないと結論付けられるかもしれない (§ 211.160(b)(3))。試料調製が不適切であったことが、例えば元の複合試料をいくつかに分割したものから得られた結果が大きく異なる場合などに、(分析の実施に誤りがないと判断した上で) 示されることがある。再サンプリングは、最初の試料に使用されたものと同じ、適格かつ有効な手法で実施すべきである。しかし、調査の結果、最初のサンプリング方法が本質的に不適切であると判断された場合は、新たに正確なサンプリング方法を開発して、文書化し、QUによる審査と承認を受けなければならない (§ 211.160 および 211.165(c) の項参照)。

---

<sup>9</sup> See §§ 211.68 and 211.188. See also FDA guidance for industry *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP* (December 2018). §§ 211.68および211.188を参照。FDAの業界向けガイダンスであるデータインテグリティおよび製薬CGMPの遵守 (2018年12月) も参照すること。

<sup>10</sup> 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. 言い換えれば、すべてのデータは、§§ 211.188 および211.192に従い、品質管理報告書、バッチ記録、検査成績書などにおいて報告されている。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

### **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.

試験結果の報告と解釈においては、慣例として、(1)平均化と(2)外れ値検定が行われる。

#### *1. Averaging 平均化*

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

最初の試験においても、OOS調査においても、試験データの平均化を用いるのが適切な場合と不適切な場合がある。

##### **a. Appropriate uses 適切な用途**

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だが、平均化を用いるべきかどうかは、試料とその目的によって異なる。例えば、旋光度試験では、試料の旋光度を決定するために、いくつかの離散的な測定値を平均化し、この平均値を試験結果として報告する。試料が均質であると仮定できる場合（すなわち、個々の試料調製物が均質になるように設計されている場合）、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。微生物学的定量試験の場合、生物学的試験系には生得的な変動性があるため、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. This determination is considered one test and one result.<sup>11</sup> 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 reportable<sup>12</sup> 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.

## Contains Nonbinding Recommendations

試験においては、結果が得られるまでに、特定の回数 of 反復が行われる場合があることに留意されたい。例えば、HPLCの含量試験の結果は、同じ調製物から数回連続して行われた反復注入（通常2回、または3回）からのピーク応答を平均化することによって決定される。含量結果はピーク応答の平均値を用いて計算される。これは、1つの試験の1つの結果とみなされる<sup>11</sup>。これは、ロット内のばらつきを調べるためにロット内の異なる部分进行分析することや、同じ均質な試料を複数回完全分析することとは明確に異なる。単一の報告可能な<sup>12</sup>結果を得るために反復を行うこと、および反復の具体的な回数は、QUによって承認された文書化された試験法に明記されるべきである。反復間のばらつきの許容範囲も試験法に明記されるべきである。反復測定において、予期せぬ変動が見られた場合には、§211.160(b)(4)で要求されるように是正措置を発動すべきである。反復間変動の許容範囲を満たさない場合、その試験結果は使用すべきでない。

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.<sup>13</sup> A set of assay results not meeting these limits should not be used.

場合によっては、試験法の一部として、含量などの一連の完全な試験（試験手順を省略せずに実行すること）が行われることがある。そのような試験法には、このような複数の含量の平均を1つの試験とみなし、1つの報告可能な結果を表すものとする旨を明記することが適切である。この場合、個々の含量結果間の許容変動の限界値は、既知の変動に基づくべきであり、また、試験法に規定すべきである<sup>13</sup>。これらの限界値を満たさない含量結果のセットは使用すべきでない。

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.

これらは、試験データの平均化の適切な用途であるが、OOS調査においては、OOSの結果をもたらした最初の試験で平均化が行われた場合にのみ、試験データの平均化を用いるべきである。

---

<sup>11</sup> See section V.B Cautions for further clarification. 詳細については、セクションV.B 注意事項を参照。

<sup>12</sup> 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. 本文書で用いられる *報告可能な結果* という用語は、最終分析結果を意味する。これは、文書化・承認された試験法で適切に定義されるもので、元の試料に対して、その試験法を省略せずに一回実行することで得られる結果である。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

### b. Inappropriate uses 不適切な用途

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.

平均化に頼ると、個々の試験結果間のばらつきが隠れてしまうという欠点がある。このため、通常、個々の試験結果はすべて個別の値として報告すべきである。個別の試験結果の平均値をとることが試験法によって適切に規定されている場合は、平均化して得られる単一の結果を最終の試験結果として報告してもよい。結果のばらつきを統計的に処理した値を報告することもある。例えば、剤形の含量均一性の試験においては、標準偏差（または相対標準偏差）を個々の単位用量の試験結果とともに報告する。

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、バッチ内または試料内の異なる部分における変動を隠すこともある。例えば、粉体混合物の均一性または剤形の含量均一性の測定を行う場合、平均値を使用することは適切でない。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、個々の結果からそのような評価のための情報が得られる。

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リングの結果を平均することは、個々の結果間のばらつきを隠してしまうので適切ではない。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値に頼ることは特に誤解を招きかねない。医薬品や中間製品 (§211.22) の合否判定の責任を負う QU による評価および検討のために、試験室は個々の結果をすべて提供することが重要である。

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

## *Contains Nonbinding Recommendations*

specification,<sup>14</sup> 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%である最終製品の含量試験で、最初のOOS結果が89%で、その後の再試験の結果が90%と91%であると、平均値は90%になる。この平均値は規格に適合するが<sup>14</sup>、追加試験の結果も当初の結果がOOSであることを確認する傾向にある。しかし、規格が同じである別な状況で、最初の OOS 結果が 80%、追加試験の結果が85%と105%となった場合も平均値は90%となるが、事態はかなり異なってくる。これらの結果は最初の結果のOOSを確認するものではないが、大きな変動を示しているので、信頼性に欠ける可能性がある。いずれの例においても、製品品質の評価には、平均ではなく個々の結果を使用する必要がある。

### 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規則では、統計的に有効な品質管理基準に適切な合否判定レベルを記載することが求められている (§211.165(d))。まれに、バリデーションが行われた試験方法により得られた値の中に、他のものと著しく異なる値がある場合がある。そのような値は、統計的外れ値とみなされる。外れ値は、所定の試験方法からの逸脱に起因する場合もあれば、試料の変動に起因する場合もある。外れ値の理由が、試験対象の試料が持つ固有の変動性によるものではなく、試験手順の誤りであると推定してはいけない。

---

<sup>13</sup> See footnote 11. 脚注11を参照。

<sup>14</sup> 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. バッチを廃棄するかどうかの決定を行う際には、含量値の低さが、製品ラベル記載の有効期間中に効力が下がってしまう欠陥につながるかどうかを社内で検討することが重要である。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

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.

外れ値検定は、データの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。どのような場合に外れ値検定を使用する可能性があるかを事前に決定し、データ解釈に関するSOPに記載して、きちんと文書化しておく必要がある。そのSOPには、適用する外れ値検定とともに、事前に特定した関連のパラメータを明記すべきである。そのSOPには、その外れ値検定から統計的に有意な評価を得るために、少なくともどれだけの数の結果が必要であるかも明記すべきである。

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については、外れ値検定は統計的に極端な観測結果を識別するための適切な統計分析法となる。USPには、生物学的定量法の設計と分析 (USP<111>) の概略を述べた章 (general chapter) に外れ値検定についての記載がある。これらの場合、異常な観測値は計算から除外される。USPにはまた、「異常と思われる反応の恣意的な排除または保持は、偏り (バイアス) の深刻な原因となり得る。原因についての調査を行わずに、相対的な大きさのみに基づいて観測値を排除することは、慎重に使用すべき手順である」 (USP <111>) と記載されている。

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.<sup>15</sup>

比較的ばらつきの小さいバリデーション済みの化学試験で、試験対象の試料が均質とみなせる場合 (例えば、強度を決定するための剤形薬の複合体の含量試験)、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。極端な観測値の原因を特定するものではないので、疑わしき結果を無効とするために用いてはならない。ある結果があるデータ集合と比較してどの程度不一致であるかを理解する上で、外れ値検定が何らかの価値を持つ場合もあるが、外れ値検定は、調査の過程で、結果が平均値からどれだけ離れているかを判断するための情報提供の役割としてのみ (補助的に) 使用する



## ***Contains Nonbinding Recommendations***

ことができる<sup>15</sup>。

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、溶出性、放出速度の決定など、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。このような目的に使用した場合、外れ値であると認識された値が、実際には不均一な製品の正確な結果である可能性がある。

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 laboratory<sup>16</sup> 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、試験室は複数の結果を得ることになる。試験室がすべての検査結果を提供することは、QUが最終的な処分を決定する際の評価・検討のためにも重要である。さらに、委託試験所による調査<sup>16</sup>で推定可能な原因が特定されなかった場合には、試験成績書によって、すべての試験結果を顧客に報告すべきである。

## **V. CONCLUDING THE INVESTIGATION 調査の終了**

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. The 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.

調査を終了するには、結果が評価され、バッチの品質判定が行われ、QUによる出荷判定が行われなければならない。関連のSOPに従った上で、この時点に到達すべきである。あるバッチが不合格となった場合、不良の原因を特定して是正措置を講じることができるようにするための追加試験の回数に制限はない。

---

<sup>15</sup> 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、化学的定量法の結果を無効化するのに用いてはならない。アメリカ合衆国ニュージャージー地方裁判所、アメリカとバー・ラボラトリーズ等との間の訴訟案件、民事訴訟番号92-1744、オピニオン誌、1993年2月4日を参照されたい。

<sup>16</sup> The Agency also recommends that OOS investigation reports be provided to the customer. また、FDAはOOS調査報告書を顧客に提供することを推奨している。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

### **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には調査結果の解釈を行う責任がある。OOSの結果が出たからと言って、必ずしも対象バッチに欠陥があるとして、不合格としなければならないわけではない。そのOOS結果について調査を行うべきであり、そのバッチを評価し、出荷または不合格に関する決定を下すために、再試験結果を含む調査結果を解釈すべきである (§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.

調査により原因が明らかになり、疑わしい結果が無効となった場合、その結果をバッチまたはロットの品質評価に使用すべきではない。個別の試験結果の無効化は、OOS結果を引き起こしたと合理的に判断できる試験事象が観察され、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.

調査の結果、OOS結果がバッチ品質に影響を与える要因によって引き起こされたことが示された場合（すなわちOOS結果が確定した場合）、その結果をバッチやロットの品質を評価する際に使用すべきである。確定したOOS結果はバッチが確立された基準または規格に適合していないことを示すので、§211.165 (f) に従ってバッチ不合格とし、適切な処分を行う必要がある。結論の出ない調査、つまり、調査を行っても（1）OOS試験結果の原因が明らかにならず、（2）OOS結果を確定できなかった場合、そのOOS結果はバッチまたはロットの処分決定において十分に考慮されるべきである。

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が確定したケース）では、調査をOOS調査からバッチ不適合調査に切り替え、その不適合に関連する可能性のある他のバッチまたは製品に拡大しなければならない (§211.192)。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

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:

2番目のケース（結論が出ないケース）でも、QUが最終的にそのバッチを出荷することを決定する可能性がある。例えば、次のようなシナリオでは、企業は製品の出荷を検討するかもしれない。

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.<sup>17</sup> 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.

ある製品の含量値の許容範囲は、90.0～110.0%である。含量の最初の（OOS）結果は89.5%である。その後、元の検体から調製して再試験した結果は、99.0%、98.9%、99.0%、99.1%、98.8%、99.1%、99.0%である。網羅的な試験室調査(フェーズ1調査)では、ラボエラーがあったかどうか明らかにならなかった。バッチの製造では、異常や異常なプロセス変動の兆候は見られない<sup>17</sup>。製造プロセスと製品の履歴を確認すると、プロセスが堅牢であることがわかる。7回の再試験の合格結果はすべて適合でかつ既知のばらつきの範囲内に収まっている。工程内モニタリングの結果、および含有量均一性、溶出性などの試験によるバッチ結果は再試験の合格結果と一致していることを示している。徹底した調査の後、企業のQUは、最初の OOS の結果は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、最初の徹底的な試験室調査では、原因と考えられ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要因であると結論づけられた場合は、試験室の逸脱を検出できなかったこの非典型的な事態に対処し、OOS結果につながった可能性のあるラボエラーの再発を防ぐため、調査に適切なフォローアップと精査を含めることが不可欠となる。

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、バッチを出荷するという

## Contains Nonbinding Recommendations

決定は、OOS結果がバッチ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。このような決定においては、QUは常に慎重すぎるほど慎重に対応すべきである。

### B Cautions 注意事項

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

元の試料から調整された複数の試料からの結果の平均化

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 any time a compendial test is applied.<sup>18</sup> 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含量結果（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、すべてがその試験法の既知の変動範囲内にある場合、合格結果が試料の真の値を表す可能性は、OOS結果よりも高いとは言えない。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結果として扱うべきである。このアプローチは、USPの一般通知に概説されている、公定品に公定試験を適用するときには必ず公定規格に適合しなければならないという原則と一致する<sup>18</sup>。したがって、公定試験を適用する場合は、その都度、規格を満たす結果が出ることを期待すべきである。

---

<sup>17</sup> As an example, evaluation of process variation would determine if established equipment, facility, and process control limits were met.例として、工程のばらつきを評価することで、確立された設備、施設、および工程管理の限界値が満たされているかどうかを判断できる。

<sup>18</sup> 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一般通知、セクション7.10の「試験結果、統計量および基準」では、「試験室で観察された分析結果（または実験的測定からの計算結果）は記載された許容基準と比較して、その製品が公定書の要件に合致しているかどうかを決定する」と述べられている。

## *Contains Nonbinding Recommendations*

### *2. Averaging results from same final sample preparation*

#### *同じ最終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 (IV.C.1.) で述べたように、試験法によって、ばらつきに対する適切な許容基準と、最終希釈試料液から結果を得るまでのあらかじめ定義された複製回数が規定される場合がある。例えば、HPLC試験法では、ばらつきの許容基準と、同じ試験バイアルからの複数の連続した複製注入によるピーク応答を平均化することで、単一の報告可能な結果を決定することの両方が規定されることがある。このような場合、ばらつきの許容基準が満たされていれば、個々の複製の結果それ自体は、報告可能な結果をOOSとする原因にはならないはずである。

### *3. Borderline results that are within specification*

#### *規格内であるが境界線上にある結果*

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.<sup>19</sup>

含量結果が低い規格範囲内である場合にも、懸念が生じる。この結果の原因の一つは、バッチが適切に配合されなかったことと考えられる。バッチは、ラベル表示また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しなければならない (§ 211.101

(a))。これは、分析結果が規格を満たしている状況でもあるが、出荷可否の判定には注意を払う必要がある<sup>19</sup>。

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と同様に、OOS試験結果に関するすべての記録を保存する必要がある。確立された規格及び基準への適合を保証するため、実施されたすべての試験から得られた完全なデータを記録として保存しなければならない (§ 211.194)。

## 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

### *Contains Nonbinding Recommendations*

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)).<sup>20</sup> 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.

新薬承認申請や簡易新薬承認申請の対象となっている製品について、規則では、市場に出回っているバッチで、申請書に確立された規格に適合しないものがある場合は、フィールドアラートレポート (FAR) を3営業日以内に提出することが求められている(21 CFR 314.81(b)(1)(ii))<sup>20</sup>。これらの製品のOOS試験結果は本規則に記載されている「欠陥に関する情報」の一種と考えられている。その出荷済みのバッチのOOS試験結果が無効であることが3日以内に判明しなければ、初期FARを提出しなければならず、OOSの調査が完了した時点で、フォローアップFARを提出する必要がある。

---

<sup>19</sup> 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).

ICHの業界向けガイダンス「安定性データのQ1E 評価(2004)」に「バッチの含量値がラベル表示の100%よりも低い場合は、提案された使用期限の終了前に下限許容限界を下回る可能性がある」と述べられているとおり、試験結果が、バッチが使用期限前に含量規格を下回る可能性があることを示す場合には、適切な措置を講じるべきである (§ 211.137 および211.165参照)。

<sup>20</sup>See FDA guidance for industry *Field Alert Report Submission Questions and Answers* (July 2021).

FDAの業界向けガイダンス「フィールドアラートレポートの提出に関するQ&A (2020年7月)」を参照。

*Contains Nonbinding Recommendations*