

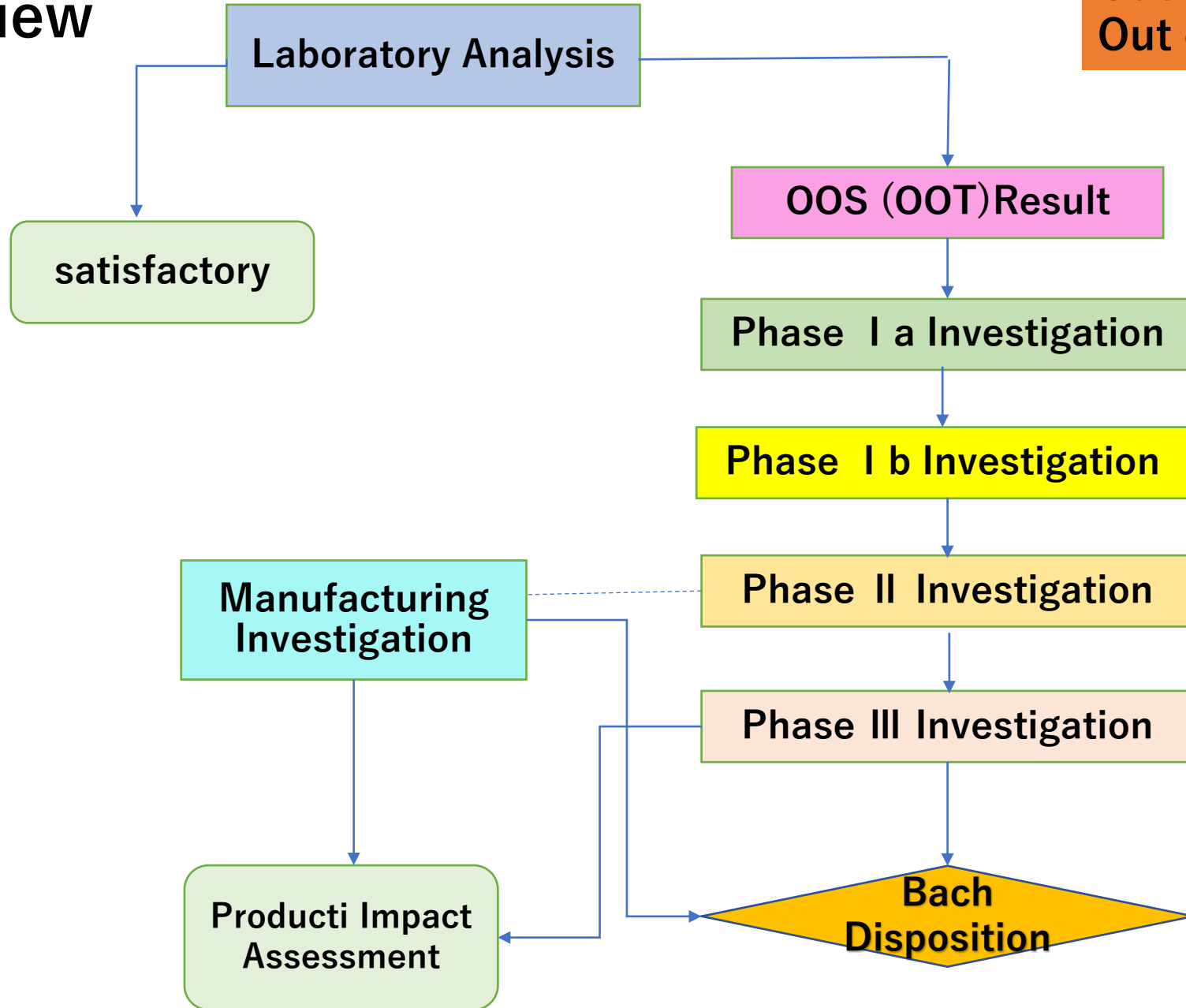
# MHRA guidance Out of Specification & Out of Investigation

2023年10月20日

佐々木龍介氏訳 (元エーザイ(株) 現在(株)サンプラネット)

# Overview

Out of Specification & Out of Trend Investigations



### フェーズIaの調査：

停電などの外部環境による明らかなエラーがあったか、またはサンプルのこぼれ、計算ミス、機器パラメーターの誤りなど試験者が検出したエラーがあったかどうかを判断する調査

### フェーズIbの調査：

ラボ調査チェックリストを使用して試験者と監督者が実施する初期調査

### フェーズIIの調査：

フェーズIの調査で、原因となるラボのエラーが明らかにならなかった場合に実施される。フェーズIIの調査は、仮説に対して書面で承認された指示に従って進められる。製造の調査を開始し、製造における根本原因の可能性があるかどうかを判断する必要がある。

### フェーズIIIの調査：

バッチが不適となった場合に行う調査で他のバッチまたは製品が影響を受けたかどうか、是正措置と予防措置の特定と実施の判断を行う。

## Laboratory Analysis

Investigations of "Out of Specification (OOS) / Out of Trend (OOT)/ Atypical results" have to be done in cases of:

- Batch release testing and testing of starting materials.
- In-Process Control testing: if data is used for batch calculations/decisions and if in a dossier and on Certificates of Analysis.
- Stability studies on marketed batches of finished products and or active pharmaceutical ingredients, on-going / follow up stability (no stress tests)
- Previous released batch used as reference sample in an OOS investigation showing OOS or suspect results.
- Batches for clinical trials.

All solutions and reagents should be retained until all data has been second person verified as being within the defined acceptance criteria.

Pharmacopoeia have specific criteria for additional analyses of specific tests (i.e. dissolution level specification for S1, S2 & S3 testing; Uniformity of dosage units specification for testing of 20 additional units; Sterility Testing).

However if the sample test criteria is usually the first level of testing and a sample has to be tested to the next level this should be investigated as it is not following the normal trend.

The OOS process is not applicable for In-process testing while trying to achieve a manufacturing process end-point i.e. adjustment of the manufacturing process (e.g. pH, viscosity), and for studies conducted at variable parameters to check the impact of drift (e.g. process validation at variable parameters).

「規格外 (OOS) / 傾向外 (OOT) / 通常と異なる結果」の調査は、次の場合に実行する必要がある。

- ・ 出荷試験と出発原料の試験。
- ・ IPC試験: データがバッチ計算/決定に使用されるかどうか、および申請書類およびCOAに使用されるかどうか。
- ・ 最終製品および/または原薬の市販バッチに関する安定性研究、継続的/フォローアップ安定性 (過酷試験はなし)
- ・ 以前に出荷されたバッチは、OOS または疑わしい結果を示す OOS 調査の参照サンプルとして使用される。
- ・ 臨床試験用のバッチ。

すべての溶液と試薬は、すべてのデータが定義された許容基準内であることが第三者によって検証されるまで保管する必要がある。局方には、特定の試験の追加分析に関する特定の基準がある。(つまり、S1、S2、S3 試験の溶出試験のレベルの規格、20 の試験の追加のある含量均一性の規格。無菌試験)。

ただし、サンプルのテスト基準が通常は第 1 レベルでの試験であるが、次のレベルのテストをする必要がある場合には、通常の傾向から外れるため、これを調査する必要がある。OOS プロセスは、製造プロセスのエンドポイントを達成しようとする工程内試験、つまり製造プロセス (例: pH、粘度) の調整、ドリフトの影響をチェックするために可変パラメータで実施される研究 (例: 可変パラメータでのプロセスバリデーション) には適用できない。

## OOS / OOT Result

### Out-of-Specification (OOS) Result –

- Test result that does not comply with the pre-determined acceptance criteria (i.e. for example, filed applications, drug master files, approved marketing submissions, or official compendia or internal acceptance criteria).
- Test results that fall outside of established acceptance criteria which have been established in official compendia and/or by company documentation (i.e., Raw Material Specifications, In-Process/Final Product Testing, etc.).

### Out of Trend (OOT) Result –

- Is generally a stability result that does not follow the expected trend, either in comparison with other stability batches or with respect to previous results collected during a stability study. However the trends of starting materials and in-process samples may also yield out of trend data.
- The result is not necessarily OOS but does not look like a typical data point.
- Should be considered for environmental trend analysis such as for viable and non viable data (action limit or warning limit trends)

### Atypical / Aberrant / Anomalous Result –

- Results that are still within specification but are unexpected, questionable, irregular, deviant or abnormal. Examples would be chromatograms that show unexpected peaks, unexpected results for stability test point, etc.

# OOS / OOT 結果

## 規格外 (OOS) の結果 -

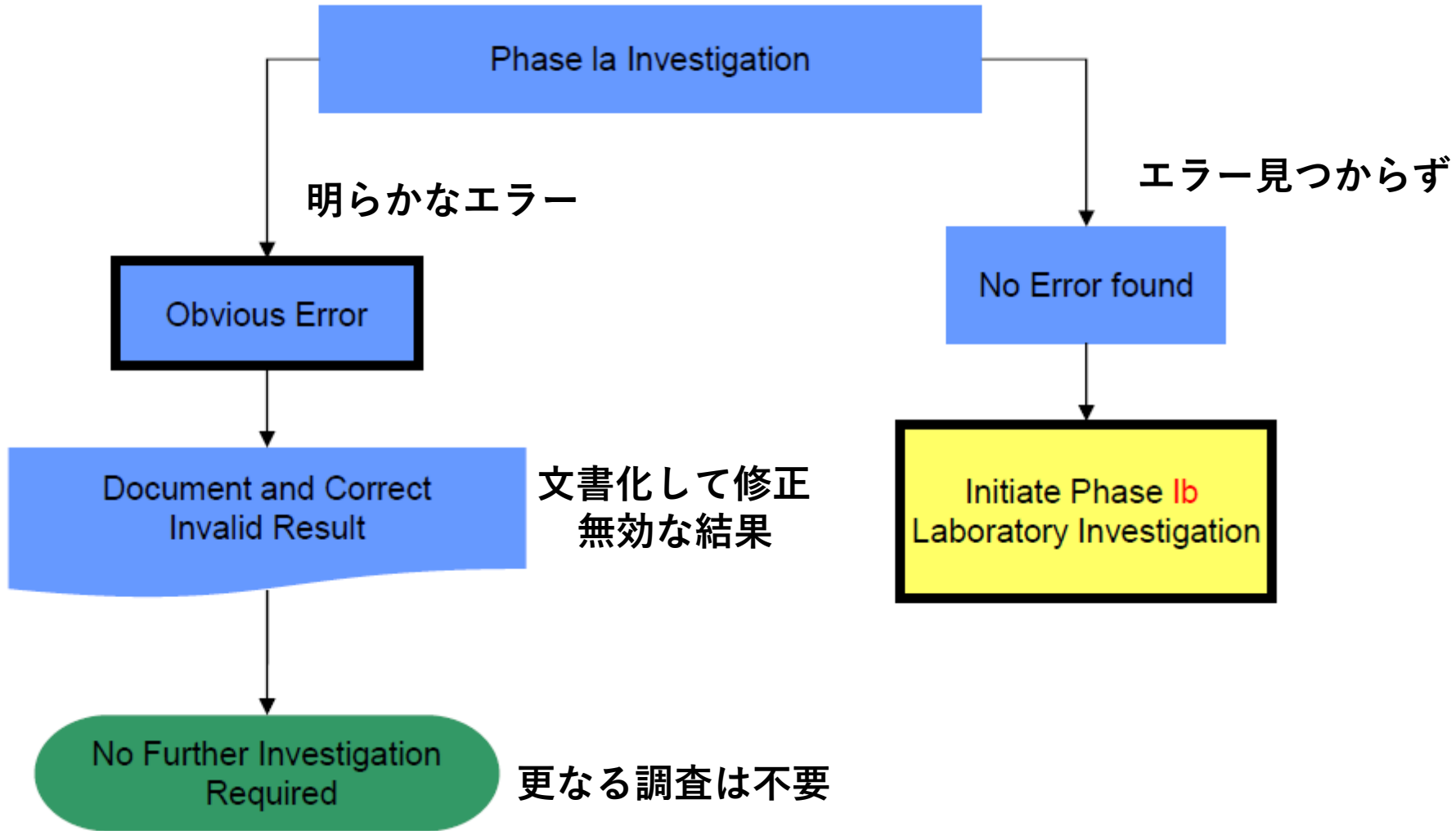
- ・ 事前に決定された合格基準 (例: 提出された申請書、ドラッグマスター ファイル、承認されたマーケティング申請書、公定書や社内基準など) に適合しない試験結果。
- ・ 公定書および/または企業内の文書 (つまり、原材料の規格、製造中/最終製品の試験など) で確立された、合格基準から外れる試験結果。

## トレンド外れ (OOT) の結果 -

- ・ 一般に、他の安定性バッチと比較したり、安定性研究中に収集された以前の結果と比較して、安定性の結果が予測された傾向に従っていない。ただし、出発原料や製造途中のサンプルの傾向が、トレンドから外れる可能性がある。
- ・ 結果は必ずしも OOS であるとは限らないが、典型的なデータポイントのようには見えない。
- ・ 実行可能なデータと実行不可能なデータ (アクションリミットまたはワーニングリミットの傾向) などの環境トレンド分析を考慮する必要がある。

## 異常 (Atypical / Aberrant / Anomalous) な結果 -

- ・ 結果はまだ規格の範囲内であるが、予想外、疑わしい、不規則、逸脱、または異常な結果。例としては、予期しないピークを示すクロマトグラム、安定性試験ポイントの予期しない結果などが挙げらる。





## Phase Ia Investigation

### Definition:

Phase Ia investigation is to determine whether there has been a clear obvious errors due to external circumstances such as power failure or those that the analyst has detected prior to generating data such as spilling sample that will negate the requirement of a Phase Ib investigation.

For microbiological analysis this may be after the analysis has been completed and reviewed during reading of the samples.

It is expected that these issues are trended even if a laboratory investigation Ib or II was not raised.

### Phase Iaの調査

フェーズ Ia 調査は、停電などの外部環境による明らかなエラーがあったか、またはサンプルのこぼれなどフェーズ Ib 調査の要件を無効にするデータを生成する前に試験者が検出したエラーがあったかどうかを判断することである。

微生物学的分析の場合、分析が完了し、サンプルの読み取り中でレビューされた後になる場合がある。

ラボ調査で Ib または II が提起されなかった場合でも、これらの問題に傾向があることが予想される。

## Phase Ia Investigation - Obvious Error

### Examples

#### Calculation error –

analyst and supervisor to review, both initial and date correction.

#### Power outage –

analyst and supervisor document the event, annotate “power failure; analysis to be repeated” on all associated analytical documentation.

#### Equipment failure –

analyst and supervisor document the event, annotate “equipment failure; analysis to be repeated” cross reference the maintenance record.

#### Testing errors –

for example, spilling of the sample solution, incomplete transfer of a sample; the analyst must document immediately.

for microbiology it could be growth on a plate not in the test sample area, negative or positive controls failing.

#### Incorrect Instrument Parameters –

for example setting the detector at the wrong wavelength, analyst and supervisor document the event, annotate “incorrect instrument parameter”; analysis to be repeated” on all associated analytical documentation .

If no error was noted, and none of the above conditions were met Phase Ib investigation must

## Phase Ia の調査 - 明らかなエラー

### 計算ミス

試験者およびスーパーバイザー、イニシャルおよび日付の修正を検討する。

### 停電

試験者およびスーパーバイザーは、イベントを記録し、「停電。関連するすべての分析文書に「分析を繰り返す」ことを明記すること。

### 機器の不具合

試験者およびスーパーバイザーはイベントを記録し、「機器の故障」と注釈を付けます。分析を繰り返します」とメンテナンス記録を相互参照します。

### 試験エラー

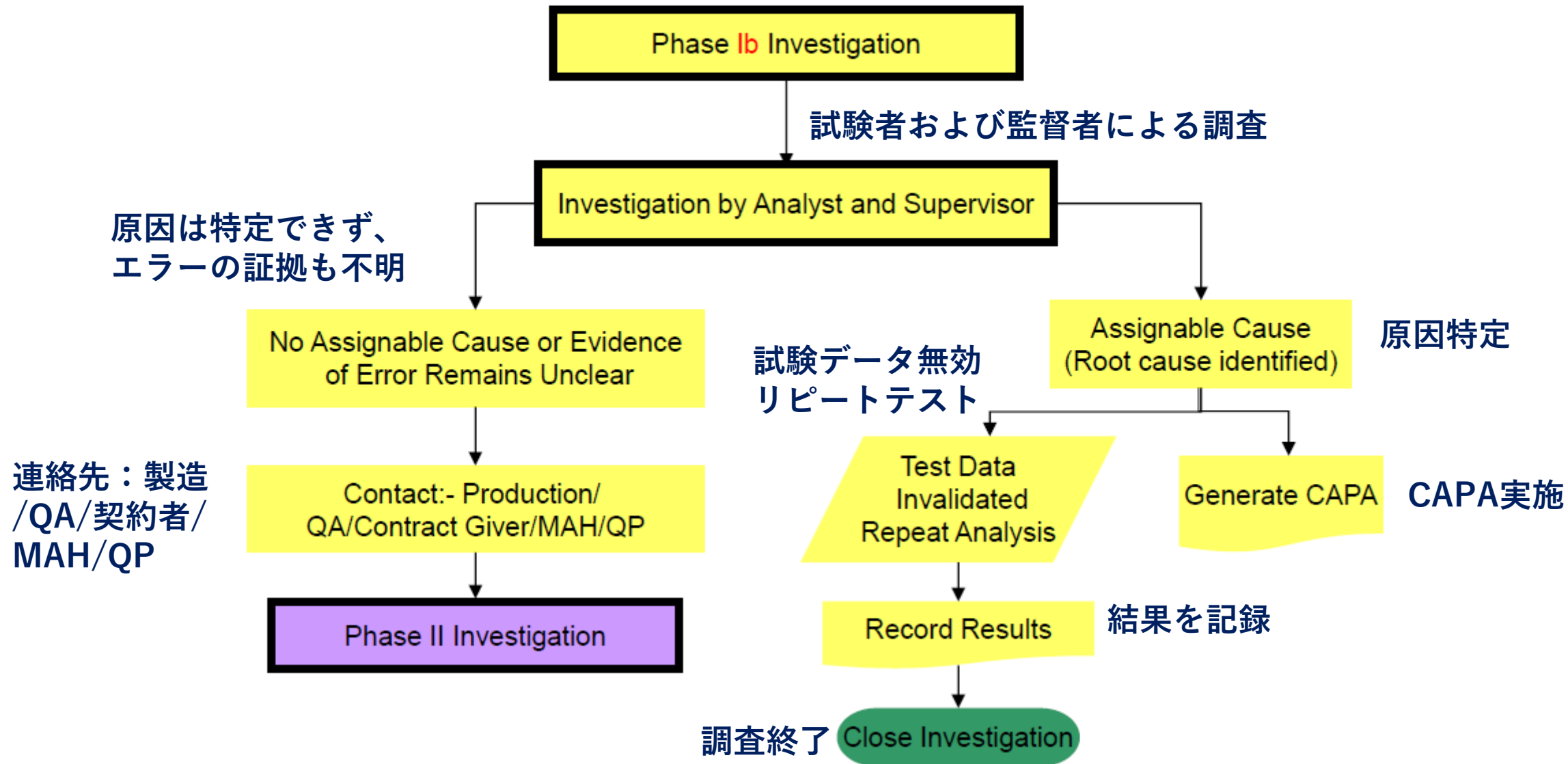
たとえば、サンプル溶液のこぼれ、サンプルの移し替えが不完全な場合など。試験者は直ちに文書化する必要がある。

微生物学では、試験サンプル領域ではないプレート上での増殖、陰性または陽性対照の失敗などが考えられる。

### 機器パラメータの誤り

例えば、検出器を誤った波長に設定し、試験者およびスーパーバイザーがイベントを文書化し、「誤った機器パラメータ」と注釈を付け、関連するすべての分析文書に「分析を繰り返すこと」と記載する。

エラーが認められず、上記の条件のいずれにも該当しない場合は、Pgase I bの調査を行う必要がある。



## Phase Ib Investigation - Definitions

### Specification –

A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a drug substance, drug product or materials at other stages of its manufacture should conform to be considered acceptable for its intended use. “Conformance to specification” means that the drug substance and drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the acceptance criteria. Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.

### Regulatory Approved Specification –

Specifications for release testing. If no release specifications have been established then the internal specification becomes the release specification.

### Acceptance Criteria –

Numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of the results of analytical procedures which the drug substance or drug product or materials at other stages of their manufacture should meet.

### Internal Specification –

Are also action limits within regulatory specifications.

## フェーズ Ib 調査 - 定義

### 規格 -

規格は、試験のリスト、分析手順への参照、および記述された試験の数値限界、範囲、またはその他の基準である適切な許容基準として定義される。これは、原薬、医薬品、またはその製造の他の段階にある材料(material)が、意図された用途に許容できるとみなされるために準拠すべき一連の基準を確立する。

「規格への適合」とは、記載されている分析手順に従って試験した場合、原薬および製剤が合格基準を満たしていることを意味する。

規格は、メーカーによって提案および正当化され、承認条件として規制当局によって承認される重要な品質基準である。

### 規制当局が承認した規格-

出荷試験の規格である。出荷規格が確立されていない場合は、社内規格が出荷規格になる。

### 合否基準 -

原薬、医薬品、または製造の他の段階の材料(material)が満たすべき、分析手順の結果を受け入れるための数値限界、範囲、またはその他の適切な尺度。

### 社内規格 -

承認規格範囲内のアクションリミットも含まれる。

## Phase Ib Investigation - Definitions

### Assignable Cause –

An identified reason for obtaining an OOS or aberrant/anomalous result.

### No Assignable Cause –

When no reason could be identified.

### Invalidated test –

A test is considered invalid when the investigation has determined the assignable cause.

### Reportable result –

Is the 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.

### Warning Level or Trend excursions –

If two or more consecutive samples exceed warning (alert), or if an increasing level of counts, or same organisms identified, over a short period was identified consideration should be given to treat the results as action level excursions.

フェーズ Ib 調査 - 定義

**特定できる原因 -**

OOS または異常な結果が得られ特定された理由。

**特定できる原因なし -**

原因が特定できない場合。

**無効な試験 -**

調査の結果、考えられる原因が判明した場合、試験が無効とみなされる。

**報告可能な結果 -**

最終的な分析結果。この結果は、文書で承認された試験方法で適切に定義されており、元のサンプルから開始してその方法を 1 回完全に実行することによって得られる。

**警告レベルまたは傾向の逸脱 -**

2 つ以上の連続したサンプルが警告（アラート）を超えた場合、またはカウントのレベルが増加している場合、または短期間に同じ微生物が確認された場合は、結果をアクションレベルの逸脱として扱うことを考慮する必要がある。



## Phase Ib Investigation – Definitions continued

### Hypothesis/Investigative Testing –

Is testing performed to help confirm or discount a possible root cause i.e what might have happened that can be tested:- for example it may include further testing regarding sample filtration, sonication /extraction; and potential equipment failures etc. Multiple hypothesis can be explored.

### フェーズ Ib 調査 – 定義

#### 仮説/調査テスト

可能性のある根本原因を確認または疑いに対することへの試験を実施しているか？  
つまり、何が起こったのかをテストすることができる。たとえば、サンプルの濾過、超音波処理/抽出および潜在的な機器故障などに関する追加の試験を含むことがある。複数の仮説を検討することができる。

## Investigation by Analyst and Supervisor

### 試験者および監督者による調査

Phase Ib Investigation – Initial Investigation conducted by the analyst and supervisor using the Laboratory Investigation Checklist

フェーズIb調査-ラボ調査チェックリストを使用して試験者と監督者が実施する初期調査

Contact Production/Contract Giver/QP/MAH as appropriate

必要に応じて、生産/契約提供者/ QP / MAHに連絡する。

For microbiological analysis where possible once a suspect result has been identified ensure all items related to the test failure are retained such as other environmental plates, dilutions, ampoules/vials of product, temperature data, auto-pipettes, reagents – growth media. No implicated test environmental plates should be destroyed until the investigation has been completed.

疑わしい結果が特定されたら、可能な場合は微生物の分析のために、他の環境プレート、希釈液、製品のアンフル/バイアル、温度データ、自動ピペット、試薬-成長媒体など、試験の失敗に関連するすべての項目が保持されていることを確認する。

# 試験者と監督者による調査

## ラボ調査チェックリスト

The checklist may not be all-inclusive, but should be a good guideline to cover the pertinent areas that need to be covered in any laboratory investigation:-

チェックリストはすべてを網羅しているわけではないが、試験室での調査でカバーする必要のある関連領域をカバーするのによいガイドラインとなるはずである。

- Correct test methodology followed e.g.. Version number.  
正しい試験方法に従っていること(例:改訂番号)
- Correct sample(s) taken/tested (check labels was it taken from correct place).  
正しいサンプルを採取／試験したか(正しい場所から採取されたかラベルを確認)
- Sample Integrity maintained, correct container and chain of custody (was there an unusual event or problem).  
サンプルの完全性が維持され、適切な容器と分析過程での管理が維持されていること(異常なイベントまたは問題はないか)
- How were sample containers stored prior to use  
サンプル容器は使用前にどのように保管されているか

- Correct sampling procedure followed e.g. version number  
**正しいサンプリング手順に従っているか。例えば改訂番号**
- Assessment of the possibility that the sample contamination has occurred during the testing/ re-testing procedure (e.g. sample left open to air or unattended).  
**試験/再試験中にサンプルの汚染が発生した可能性を評価すること(例: サンプルを大気に関放したままにする、または放置しなかったか)**
- All equipment used in the testing is within calibration date.  
**試験で使用されたすべての機器は、校正期日内であること**
- Review equipment log books.  
**機器のログブックを確認すること**
- Appropriate standards used in the analysis.  
**分析に使用する適切な標準品であること**
- Standard(s) and/or control(s) performed as expected.  
**標準および/またはコントロールは期待どおりの能力だったか**
- System suitability conditions met (those before analysis and during analysis).  
**システム適合性は条件を満たしていること(分析前および分析中の条件)**

- Correct and clean glassware used.  
**正しくてきれいなガラス器具を使用していること**
- Correct pipette / volumetric flasks volumes used.  
**正しいピペット/メスフラスコを使用していること**
- Correct specification applied.  
**正しい規格を用いること**

- Media/Reagents prepared according to procedure.  
手順に従って調製された培地/試薬であること
- Items were within expiry date  
アイテム(培地/試薬)は有効期限内であること
- A visual examination (solid and solution) reveals normal or abnormal appearance  
目視検査(固体および溶液)の外観は正常か異常か
- Data acceptance criteria met  
データ受け入れ基準に適合していること
- The analyst is trained on the method.  
試験者は試験法のトレーニングを受けていること
- Interview analyst to assess knowledge of the correct procedure.  
試験者に正しい手順の知識があるか評価するためインタビューを行うこと

- Examination of the raw data, including chromatograms and spectra; any anomalous or suspect peaks or data.

**クロマトグラムとスペクトルを含む生データの検査をすること。異常または疑わしいピーク やデータはないか**

- Any previous issues with this assay.

**この分析に関する以前の問題はなかったか**

- Other potentially interfering testing/activities occurring at the time of the test.

**試験中にその他の潜在的に干渉するような試験/活動が発生していないか**

- Any issues with environmental temperature/humidity within the area whilst the test was conducted.

**試験を行うエリア内の環境温度/湿度に関する問題はないか**

- Review of other data for other batches performed within the same analysis set.

**同じ分析セット内で実行された他のバッチのデータのレビューをする**

- Consideration of any other OOS results obtained on the batch of material under test.

**試験中のマテリアルのバッチで得られたその他のOOS結果の考察**

- Assessment of method validation.

**分析バリデーションの評価**

Additional considerations for microbiological analysis:

**微生物分析に関する追加の考慮事項:**

- Are the isolates located as expected – on glove dab marks, SAS ‘dimples’, filter membrane etc.  
**期待通りの場所から単離したか—グローブのタブマーク、SAS接続のくぼみ、フィルターメンブレンなど**
- Was the sample media integral – i.e. no cracks in plates.  
**サンプル培地は完全であったか、プレートに亀裂はなかったか**
- Was there contamination present in other tests (or related tests) performed at the same time, including environmental controls.  
**同時に実施された他の試験(または関連する試験)に、環境管理を含む汚染はなかったか**
- Were negative and positive controls satisfactory.  
**陰性コントロールと陽性コントロールは満足のいくものであったか**
- Were the correct media/reagents used.  
**正しい培地/試薬が使用されたか**



- Were the samples integral (not leaking)  
**サンプルは完全であったか(漏れはなかったか)**
- Were the samples stored correctly (refrigerated)  
**サンプルは正しく保管されたか(冷蔵)**
- Were the samples held for the correct time before being tested.  
**サンプルは、試験される前に正しい時間保持されたか**
- Was the media/reagent stored correctly before use  
**培地/試薬は使用前に正しく保管されていたか**
- Were the incubation conditions satisfactory.  
**培養条件は満足のいくものであったか**
- Take photographs to document the samples at time of reading (include plates, gram stains and any thing else that may be relevant).  
**観察時点でサンプルを記録するために写真を撮ること(プレート、グラム染色、および関連する可能性のあるその他のものを含む)**

The Analyst and Supervisor investigation should be restricted to data / equipment / analysis review only

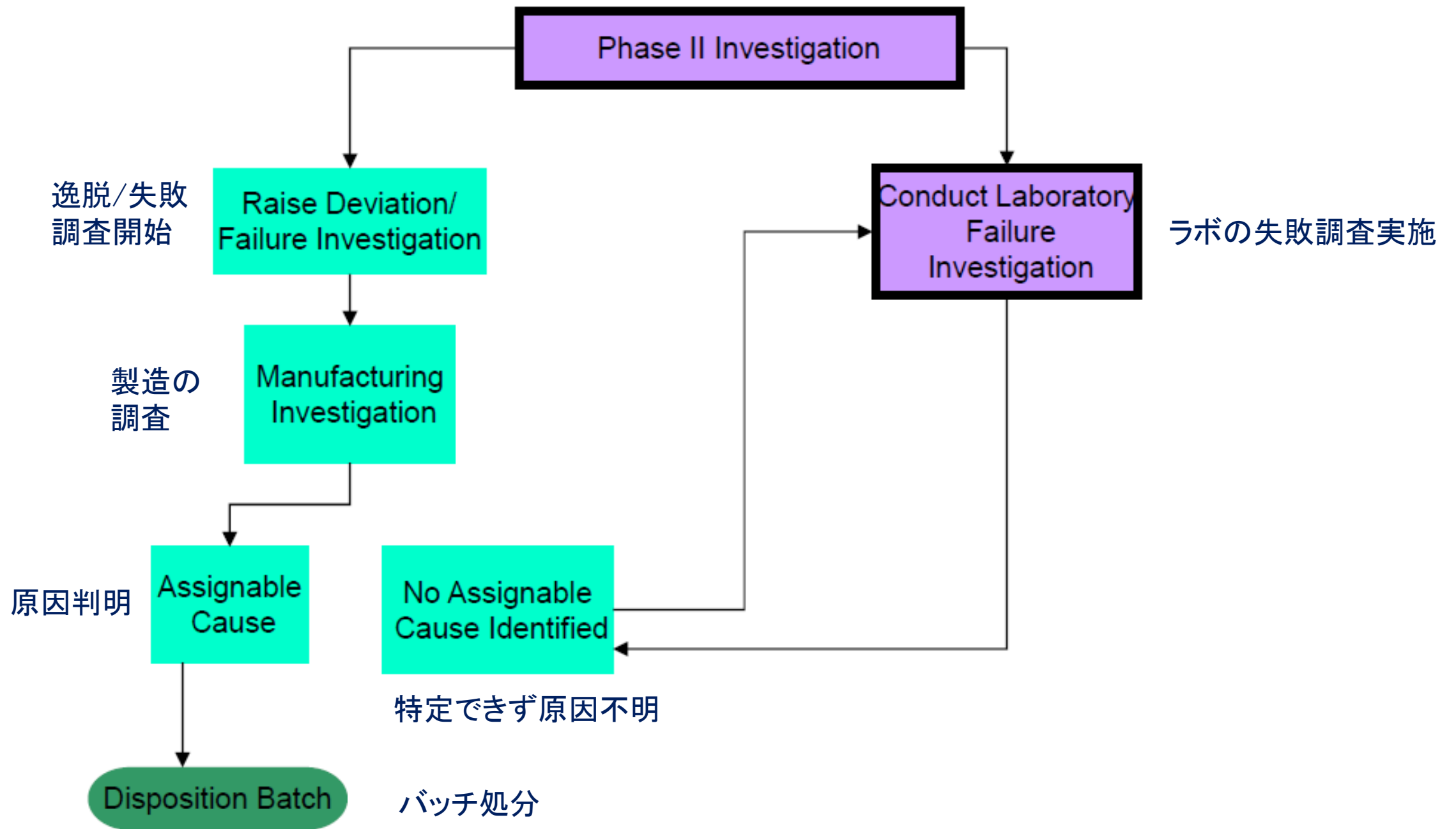
**アナリストとスーパーバイザーの調査は、データ/機器/分析レビューのみに制限する必要がある。**

On completion of the Analyst and Supervisor investigation re-measurement can start once the hypothesis plan is documented and is only to support the investigation testing.

**アナリストおよびスーパーバイザーの調査が完了すると、再測定は仮説計画が文書化されて開始するが調査試験をサポートするためのものである。**

This initial hypothesis testing can include the original working stock solutions but should not include another preparation from the original sample (see: re-testing)

**この最初の仮説の試験には、元の試験のストック溶液を含めることができますが、元のサンプルから再調製を含めることはできない。(再テストを参照)**



Phase II  
Conducting Failure Investigation

失敗調査実施

Follow Approved Protocol  
Execute Investigation (Hypothesis Testing)

承認されたプロトコールに従う  
調査(仮説検証)の実行

得られたOOS結果  
OOSを確認

OOS Results Obtained  
Confirm OOS

原因不明

No Assignable Cause

原因判明

Assignable Cause

オリジナル結果  
無効化

Invalidate  
Original  
Results

全ての結果  
をレポート

Report All Results

リテスト  
結果報告

Report Retest  
Results

Generate  
CAPA

CAPA  
開始

更なるリテスト  
不要

No Further Retest

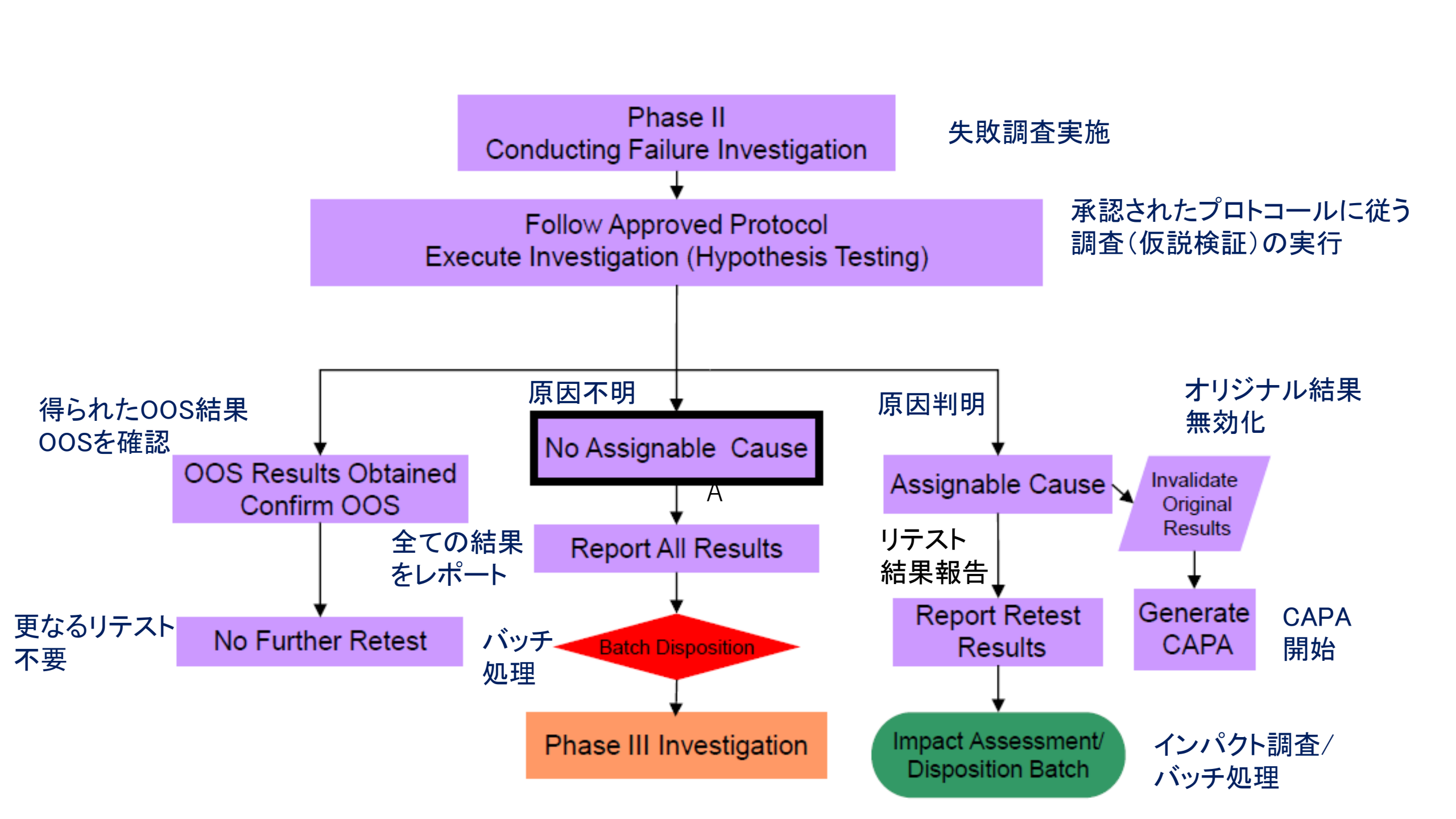
バッチ  
処理

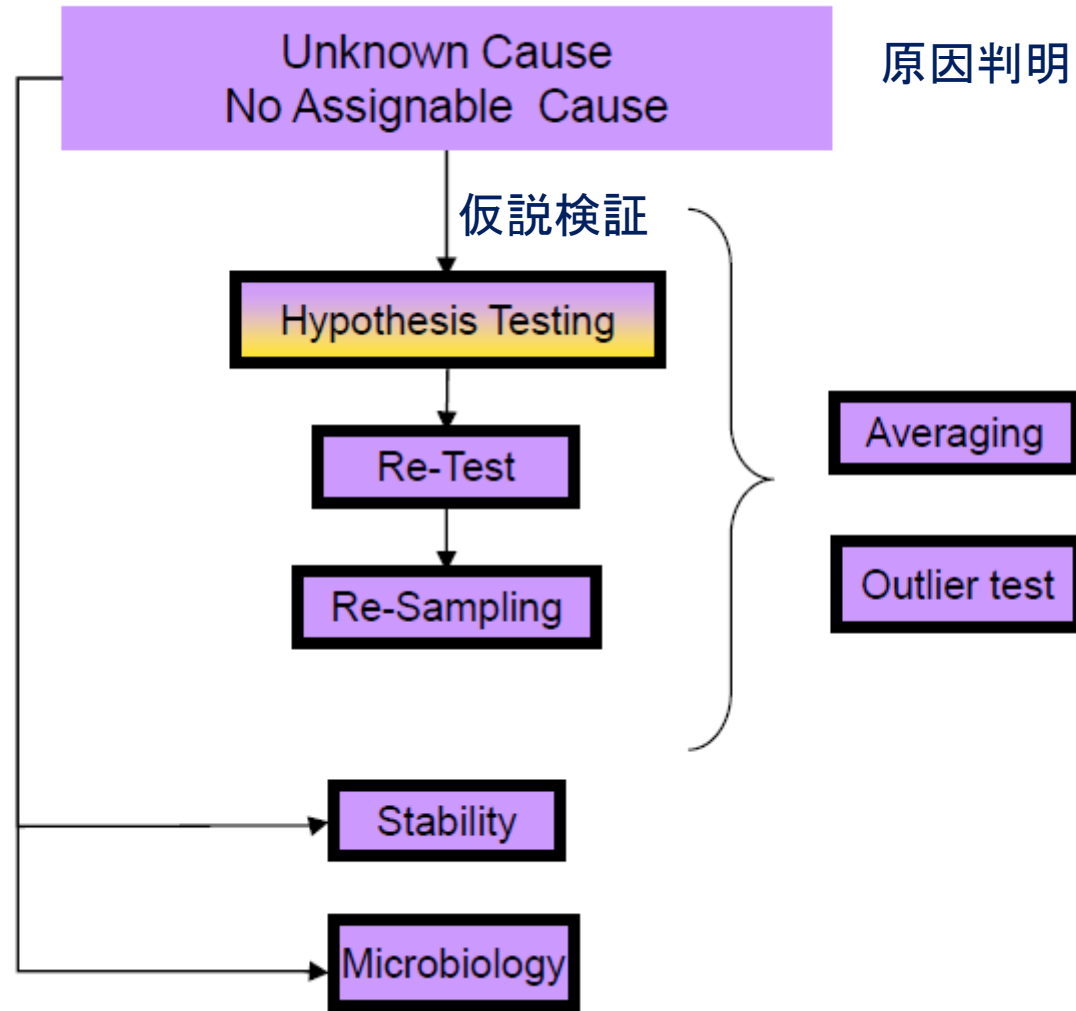
Batch Disposition

Phase III Investigation

Impact Assessment/  
Disposition Batch

インパクト調査/  
バッチ処理





## Phase II investigation

### Phase II 調査

Conducted when the phase I investigations did not reveal an assignable laboratory error. Phase II investigations are driven by written and approved instructions against hypothesis. Prior to further testing a manufacturing investigation should be started to determine whether there was a possible manufacturing root cause.

フェーズIの調査で、原因となるラボのエラーが明らかにならなかった場合に実施される。フェーズIIの調査は、仮説に対して書面で承認された指示に従って進められる。さらなる試験をする前に、製造の調査を開始し、製造における根本原因の可能性があるかどうかを判断する必要がある。

If not already notified the contract giver/MAH/QP (in accordance with the responsibilities in the TA) should be notified along with production and QA if a manufacturing site.

まだ報告していないのであれば、(TA : Technical Assistance 技術指導の条項の責任に基づき) 契約者／MAH／QP に、もし製造所であれば製造及び QA と共に報告すべきである。

It is important when considering performing additional testing that it is performed using a 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.

追加のテストの実行を検討するときは、事前に定義したリテスト計画で実施し、元の試験を行った分析者以外の分析者が行ったリテストを含めることが重要である。リテストを行う2人目の分析者は、少なくとも元の分析者と同じように、その試験法を経験し資格を有している必要がある。

If the investigation determines analyst error all analysis using the same technique performed by the concerned analyst should be reviewed.

調査で分析者のエラーが判明した場合、該当する分析者が実行したのと同じ手法を用いたすべての分析をレビューする必要がある。

## Hypothesis/Investigative Testing –

Is testing performed to help confirm or discount a possible root cause i.e what might have happened that can be tested:- for example it may include further testing regarding sample filtration, sonication /extraction; and potential equipment failures etc. Multiple hypothesis can be explored.

## 仮説/調査試験–

可能性のある根本原因を確認したり考慮するために試験をする。すなわち何が起こったのか試験することができる。-たとえば、サンプルのろ過、超音波処理/抽出に関する追加の試験が含まれるかもしれない。また潜在的な機器の故障などもあり、複数の仮説を検討することができる。



### Re-Test –

Performing the test over again using material from the original sample composite, if it has not been compromised and/or is still available. If not, a new sample will be used.

### Re-sample –

A new sample from the original container where possible, required in the event of insufficient material remaining from original sample composite or proven issue with original sample integrity.

### Most probable cause –

Scientifically justified determination that the result appears to be laboratory error.

### リテスト(再試験)–

元の試料が損なわれていない場合、および/またはまだ入手可能な場合、その試料を使用して再度試験を実施すること。そうでない場合は、新しいサンプルを使用する。

### リサンプリング–

可能な場合、元の容器から新たなサンプル採取すること。

元のサンプルが十分に残っていない場合、または元のサンプルの完全性に問題があることが証明された場合にリサンプリングが必要となる。

### 最も可能性の高い原因–

結果がラボエラーの可能性があると科学的に正当化された判断

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

Hypothesis Testing (Applicable to Phase Ia and Phase II):

Should be started as part of Phase Ia and continue into Phase II if no assignable cause found.

Description of the testing should be written, and then approved by QA/Contract

Giver/QA equivalent prior to initiating investigational testing. The requirements of investigational testing listed below:

The description must fully document

- The hypothesis to the test the root cause being investigated.
- What samples will be tested.
- The exact execution of the testing.
- How the data will be evaluated

This Hypothesis testing may continue from the re-measurement of the original preparations.

Investigational testing may not be used to replace an original suspect analytical results.

It may only be used to confirm or discount a probable cause.

## フェーズ II調査 - 原因不明／特定不能

仮説検証（フェーズ Ia およびフェーズ II に適用）:

フェーズ Ia の一部として開始し、原因が見つからない場合はフェーズ II に継続する必要がある。試験の説明は文書化され、調査試験を開始する前にQA/契約者/QA 相当者によって承認されなければならない。

試験の要件は以下の通りである。

説明を全て文書化しなければならない。

- ・ 調査される根本原因を試験するための仮説。
- ・ どのサンプルを試験するか。
- ・ 試験の正確な実行。
- ・ データの評価方法

この仮説検証は、元の調製液の再測定から継続することができる。

調査試験は、元の疑わしい分析結果を置き換えるために使用することはできない。

これは、考えられる原因を確認または否定するためにのみ使用できる。

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

If no assignable cause that could explain the results can be identified during the manufacturing investigation or the assay failure investigation retesting may be considered. Part of the investigation may involve retesting a portion of the original sample.

### Retesting:

- Performed on the original sample not a different sample.
- Can be a 2nd aliquot from the same sample that was the source of the original failure.
- If insufficient quantity of the original sample remains to perform all further testing then the procedure for obtaining a resample must be discussed and agreed by QA/Contract Giver/QA equivalent. The process of obtaining the resample should be recorded within the laboratory investigation.
- The decision to retest should be based on sound scientific judgement. The test plan must be approved before retesting occurs.
- The minimum number of retests should be documented within the procedure and be based upon scientifically sound principles. Any statistical review with regards to %RSD and repeatability should relate to the values obtained during method validation (accuracy, precision, and intermediate precision). The number of retests should be statistically valid; papers have suggested 5, 7, or 9.
- The retests should be performed by a different analyst where possible. The second analyst should be at least as experienced and qualified in the method as the original analyst.

製造の調査またはアッセイの失敗調査中に、結果を説明できる原因が特定できない場合は、再試験（リテスト）が検討される場合がある。調査の一環として、元のサンプルの一部の再検査が含まれる場合がある。

再試験（リテスト）:

- ・別のサンプルではなく、元のサンプルを用いて行う。
- ・最初の失敗の原因となった同じサンプルからの 2 回目の分注となる可能性がある。
- ・その後のすべての再試験を実行するには元のサンプルの量が不十分な場合は、再サンプルを入手する手順について QA/契約者/QA 相当者が話し合い、同意する必要がある。再サンプルを入手するプロセスは、ラボ調査の範囲内として記録されなければならない。
- ・再試験の決定は、健全な科学的判断に基づいて行われるべきである。試験計画は、再試験を行う前に承認されなければならない。
- ・再試験の最小回数は手順に文書化され、科学的に適切な原則に基づいている必要がある。 $\%RSD$  および再現性に関する統計的レビューは、分析法バリデーションで取得された値（正確性、精度、および室内再現性）に関連している必要がある。再試験の回数は統計的に有効でなければならない。論文では 5、7、または 9 が提案されている。
- ・再試験は、可能な限り別の試験者によって実行される必要がある。2 人目の試験者は、少なくとも元の試験者と同じくらいの経験と試験法の資格を持っている必要がある。

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

### Averaging:

- The validity of averaging depends upon the sample and its purpose. Using averages can provide more accurate results. For example, in the case of microbiological assays, the use of averages because of the innate variability of the microbiological test system. The kinetic scan of individual wells, or endotoxin data from a number of consecutive measurements, or with HPLC consecutive replicate injections from the same preparation (the determination is considered one test and one result), however, unexpected variation in replicate determinations should trigger investigation and documentation requirements.
- Averaging cannot be used in cases when testing is intended to measure variability within the product, such as powder blend/mixture uniformity or dosage form content uniformity.
- 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:

- ・平均化の妥当性は試料とその目的に依存する。

平均値を使用すると、より正確な結果が得られる。

例えば、微生物学的試験法の場合には、微生物学的試験系の固有のバラツキのために、平均値を使用する。

個々のウェルのカイネティックスキャン、または多数の連続した測定からのエンドキシンデータ、または同じ調製物からのHPLC連続反復注入(測定は1つの試験および1つの結果とみなされる)が、反復測定の予期しない変動の調査および文書化の要件の引き金となるはずである。

- ・粉末ブレンド/混合物の均一性又は剤形の含量均一性など、製品内のばらつきを測定することを目的とした試験の場合には、平均化は使用できない。

- ・平均化に頼ると、個々の検査結果のバラツキを隠すという欠点がある。

このため、個々の試験結果はすべて、通常、別個の値として報告すること。

別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、単一の平均化された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、結果のバラツキの統計的処理を報告する。

例えば、含量均一性の試験では、標準偏差(又は相対標準偏差)を個々の単位用量の試験結果とともに報告する。

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

Averaging continued:

- In the context of additional testing performed during an OOS investigation, averaging the result (s) of the original test that prompted the investigation and 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 Quality Assurance (Contract Giver/QP).
- All test results should conform to specifications (Note: a batch must be formulated with the intent to provide not less than 100 percent of the labelled or established amount of the active ingredient.
- Averaging must be specified by the test method.
- Consideration of the 95% Confidence Limits (CL 95% ) of the mean would show the variability when averaging is used.



- ・OOS調査中に追加試験を実施した状況において、調査のきっかけとなった元試験の結果及びOOS調査中に得られた追加の再試験又は再サンプリングの結果の平均化は、個々の結果間のばらつきを隠すため適切ではない。  
そのようなデータの平均値に頼ることは、結果の一部がOOSであり、他の結果が規格内である場合、特に誤解を招く可能性がある。  
ラボは、品質保証(契約者/QP)による評価および検討のために、すべての個々の結果を提供することが重要である。
- ・全ての試験結果は規格に適合していなければならない(注:ロットは、表示量又は設定量の100%以上の有効成分を提供することを意図して製剤化しなければならない)。
- ・平均化は試験方法によって規定されなければならない。
- ・平均値の95%信頼限界(CL 95%)を考慮すると、平均値を用いた場合のばらつきが示される。

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

### Averaging continued:

- Consideration of using 95% Confidence Limits (CL<sub>95%</sub>) of the mean would show the variability when averaging is used.

The confidence interval is calculated from the formula:

$$CL = \text{sample mean} \pm t_{95\%} \text{ sample standard deviation} / \sqrt{n}$$

- Where t is a value obtained from tables
- Where n is the sample size
- Table:

n	$t_{95\%}$
2	12.71
3	4.30
4	3.18
5	2.78
6	2.57
7	2.45
10	2.26
20	2.09
120	1.98
$\infty$	1.96

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

### Averaging continued:

- Consideration of using 95% Confidence Limits (CL<sub>95%</sub>) of the mean would show the variability when averaging is used.

The confidence interval is calculated from the formula:

CL = sample *mean* ± *t*<sub>95%</sub> sample standard deviation / √*n*

- Where *t* is a value obtained from tables
- Where *n* is the sample size
- Table:

n	<i>t</i> <sub>95%</sub>
2	12.71
3	4.30
4	3.18
5	2.78
6	2.57
7	2.45
10	2.26
20	2.09
120	1.98
∞	1.96

平均値の 95% 信頼限界 (CL 95%) の使用を考慮すると、平均化を使用した場合のばらつきが示されます。

母集団から標本を取ってきて、その平均から95%信頼区間を求める、という作業を100回やったときに、95回はその区間の中に母平均が含まれる」という「頻度」もしくは「割合」を意味します。

$$95\% \text{信頼限界 (CL)} = \text{平均値} \pm t_{95\%} \times \text{SD} / \sqrt{n}$$

### Re-sampling:

- Should rarely occur!
- If insufficient quantity of the original sample remains to perform all further testing then the procedure for obtaining a resample must be discussed and agreed by QA/Contract Giver/QA equivalent. The process of obtaining the resample should be recorded within the laboratory investigation.
- Re-sampling should be performed by the same qualified methods that were used for the initial sample. However, if the investigation determines that the initial sampling method was in error, a new accurate sampling method shall be developed, qualified and documented.
- It involves the collecting a new sample from the batch.
- Will occur when the original sample was not truly representative of the batch or there was a documented/traceable lab error in its preparation.
- Evidence indicates that the sample is compromised or invalid.
- Sound scientific justification must be employed if re-sampling is to occur.

## リサンプリング(再サンプリング):

- ・リサンプリングは滅多に行うことはない。
- ・全ての更なる試験を実施するのに十分な量の元のサンプルが残っていない場合、リサンプリングする手順について、QA／契約者／QA相当者が協議し、同意しなければならない。リサンプリングのプロセスは、ラボ調査に記録されなければならない。
- ・リサンプリングは、最初のサンプルに使用されたものと同じ定められた方法で行わなければならない。ただし、最初のサンプリング方法が誤りであったと調査により判断された場合、新たな正確なサンプリング方法を開発し、適格性を評価し、文書化するものとする。
- ・これには、バッチから新しいサンプルを採取することが含まれる。
- ・最初のサンプルがそのバッチを代表するものでなかった場合、又はその調製において文書化され／追跡可能なラボエラーがあった場合に発生する。
- ・証拠から試料が損なわれているかまたは無効であることを示している
- ・リサンプリングが行われる場合は、科学的に正当な根拠がなければならない。

## Outlier test:

- 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.
- Statistical analysis for Outlier test results can be as part of the investigation and analysis. However for validated chemical tests with relatively small variance and that the sample was considered homogeneous it cannot be used to justify the rejection of data.
- While OOS guidance is not directly intended for bioassay analysis, it can be used as a starting point for the investigation. Compendia such as the BP; PhEur and USP, provide guidance on outliers for these types of analysis.

## 外れ値試験:

- ・外れ値は、規定された試験方法からの逸脱に起因する場合もあれば、試料のばらつきの結果である場合もある。  
外れ値の理由が、試験される試料の固有変動性ではなく、試験手順の誤差であると決して想定してはならない。
- ・外れ値試験結果の統計解析は、調査および分析の一部として行うことができる。  
しかし、分散が比較的小さく、試料が均一であると考えられる検証済みの化学的試験については、データの棄却を正当化するために用いることはできない。
- ・OOSガイダンスはバイオアッセイ分析を直接意図したものではないが、調査の出発点として用いることができる。

BP; PhEurおよびUSPのような公定書は、これらのタイプの分析の異常値に関するガイダンスを提供している。

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

### Microbiological investigations:

- These are difficult to perform as the result can be 1 to 2 weeks after the analysis was performed and may be weeks after the batch was manufactured.
- It is important to evaluate the test conditions carefully and determine what the boundary of samples/products/manufacturing area is. If you do not determine the boundary of the suspect results it is difficult to determine if it one or more batches impacted.
- The laboratory and manufacturing investigations need to be in depth.
- The investigations should clearly state the hypothesis and who will be responsible for the identified tasks.
- Are the organisms of an expected type, determine likely source – would it be likely to be found where it was?
- Review the media – prepared in house or bought in pre-prepared, supplier history, sterilisation history
- Equipment/utilities used – validation, maintenance and cleaning status.
- Evaluate area/environmental trends for test area and support areas.



## 微生物学的調査:

- ・ 分析の実行から 1 ～ 2 週間後に結果が得られることもあれば、バッチの製造から数週間後に結果が得られることもあるため、これらを実行するのは困難である。
- ・ テスト条件を慎重に評価し、サンプル/製品/製造エリアの境界を決定することが重要である。疑わしい結果の境界を判断しないと、1 つまたは複数のバッチが影響を受けたかどうかを判断することが困難になる。
- ・ ラボと製造の調査は徹底的に行う必要がある。
- ・ 調査には、仮説と、特定された作業の責任者を明確に示す必要がある。
- ・ 微生物は予想される種類のものか、発生源は何か、どこで発見される可能性が高いか?
- ・ 培地の確認: 社内で準備されたものか、事前に調製されたものを購入したものか、サプライヤーの履歴、滅菌履歴
- ・ 使用した機器とユーティリティ: バリデーション、メンテナンス、および清掃のステータス。
- ・ 試験エリアとサポートエリアのエリア/環境のトレンドを評価する。

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

Microbiological investigations continued:

- Cleaning and maintenance of the test environment
- Disinfectant used
- Use appropriate root cause analysis to help brain storm all possibilities
- It is likely that there may be more than one root cause
- Review decisions and actions taken in light of any new information.
- Due to the variability of microbiological results don't limit the investigation to the specific batch it should be broader to review historical results and trends
- Unusual events should be included to understand potential impacts.
- What is the justification to perform a repeat analysis (is sample left); re-test or resample
- Any identifications may need to be at DNA/RNA level (bioburden failures)
- All potential sources of contamination need to be considered – process flow the issue from sample storage to the test environment.
- Use scientific decisions/justifications and risk based analysis.

## 微生物学的調査の継続

- 試験環境の清掃と維持管理
- 使用した消毒剤
- 適切な根本原因分析を行い、あらゆる可能性を想定しブレインストーミングを行う。
- 根本原因は複数存在する可能性がある。
- 新たな情報に照らして、決定および実施した措置を見直す。
- 微生物学的結果はばらつきがあるため、調査を特定のバッチに限定しない。過去の結果と傾向をより広範にレビューする必要がある。
- 潜在的な影響を理解するために、異常な事象を含めるべきである。
- 繰り返し分析を実施する正当な理由は何か(サンプルは残っているか)。再試験又は再サンプル。
- DNA/RNAレベルでの同定が必要な場合がある(バイオバーデンによる障害)。
- すべての潜在的汚染源を考慮する必要がある。サンプル保管場所から試験環境までプロセスフローの問題
- 科学的判断／正当化、リスクに基づく分析を用いる。

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

Microbiological investigations continued:

- The investigation may include working closely with the manufacturing team
- During the investigation it is an advantage to go and look at where the contamination occurred.
- Ask how relevant plant is cleaned, tested for integrity, checked for wear, checked for material suitability and maintained at the occurrence site may reveal possible causes.
- Where possible talk directly to the staff involved as some information may be missed if not looked at from the chemist/ microbiologist point of view.
- Look for other documentation such as deviations and engineering notifications around the area of concern (this is applicable to the laboratory as well as manufacturing).
- Trending can have species drift which may also be worthy of an action limit style investigation.
- Statistical analysis for microbiology can include lots of zero results so recovery rates or similar may have to be used.
- If a sample is invalidated the remaining level of assurance needs to be carefully considered, is their sufficient residual information?
- Corrective actions may be appropriate for more than one root cause.

## 微生物学的調査の続き:

- 調査には製造チームとの緊密な連携が含まれることもある。
- 調査中、汚染が発生した場所を調査することは有益である。
- 汚染発生現場において、関連するプラントがどのように洗浄され、完全性が試験され、摩耗がチェックされ、原料の適合性がチェックされ、メンテナンスされているかを尋ねることで、考えられる原因が明らかになるかもしれない。
- 化学者／微生物学者の視点から見ないと、見落とされる情報があるかもしれないので、可能であれば、関係スタッフに直接話を聞くこと。
- 関係する領域周辺の逸脱や技術的な報告など、その他の文書を探す(これは製造と同様にラボにも当てはまる)。
- トレンドには、種の変動(species drift)がある場合があり、これはまた、アクションリミットスタイルの調査(action limit style investigation)の価値があるかもしれない。
- 微生物学の統計分析には、ゼロ結果が多く含まれることがあるため、回収率などを使用する必要がある場合がある。
- 検体が無効となった場合、残存する保証レベルを慎重に考慮する必要があるが、その残存情報は十分か？
- 是正措置は、複数の根本原因に対して適切であるかもしれない。

## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

### Stability – OOS/OOT:

Stability OOS/OOT situations should be escalated as soon as the suspect result is found. Follow the investigation as above for Phase I and Phase II. For OOS Situations Regulatory agencies will require notification within a short time point of discovery due to recall potential.

If abnormal results are found at any stability interval which predicts that the test results may be OOS before the next testing interval, schedule additional testing before the next scheduled testing interval. This will help better determine appropriate actions to be taken.

The stability OOS should link to the Product Recall procedures.

### OOT

To facilitate the prompt identification of potential issues, and to ensure data quality, it is advantageous to use objective (often statistical) methods that detect potential out-of-trend (OOT) stability data quickly.

OOT alerts can be classified into three categories to help identify the appropriate depth for an investigation.

OOT stability alerts can be referred to as:

- analytical,
- process control, and
- compliance alerts,

As the alert level increases from analytical to process control to compliance alert, the depth of investigation should increase.

安定性-OOS/OOT:

安定性OOS/OOT状況において、疑わしい結果が見つかったならば直ちにエスカレーションすべきである。

上記のPhaseIとPhaseIIの調査に従う。

OOS状況に関しては、規制当局はリコールの可能性があるため、発見後短時間内で通知を要求することになる。

試験結果が次の試験間隔の前にOOSになる可能性があるると予測される安定性区間において異常結果が認められた場合、次の試験間隔の前に追加の試験を計画する。

これは、取るべき適切な措置をより適切にするのに役立つであろう。

安定性試験のOOSは製品リコール手順にリンクすること。

OOT

潜在的な問題の迅速な特定を容易にし、データの質を確保するためには、潜在的傾向の外れ(OOT)の安定性のデータを迅速に検出する客観的(多くの場合統計的)方法を用いることが有利である。

OOTアラートは、調査の適切な深さを特定するのに役立つ3つのカテゴリーに分類することができる。

OOT安定性アラートは、次のように呼ばれます:

分析、工程管理、およびコンプライアンスに関するアラート、  
分析から工程管理、そしてコンプライアンスに関するアラートが増えるにつれて、調査の深さは増すはずである。



## Phase II Investigation - Unknown Cause / No Assignable Cause

### Stability:

- A compliance alert defines a case in which an OOT result suggests the potential or likelihood for OOS results to occur before the expiration date within the same stability study (or for other studies) on the same product.
- The stability OOS should link to the Product Recall procedures.
- Historical data are needed to identify OOT alerts.
- An analytical alert is observed when a single result is aberrant but within specification limits (i.e., outside normal analytical or sampling variation and normal change over time).

- コンプライアンスアラートは、OOT 結果が、同じ製品の同じ安定性スタディ（または他のスタディ）内で有効期限前に OOS 結果が発生する可能性を示唆するケースを定義する。
- 安定性のOOS は製品リコール手順にリンクする必要がある。
- OOT アラートを特定するには過去のデータが必要である。
- 単一の結果が異常であるが規格内にある場合、分析アラートが表示される。  
（つまり、通常の実験またはサンプリングのバラツキおよび通常の時系列的変化を超えたもの）



## Phase III Investigation

If the batch is rejected there still needs to be an investigation.

To determine:

- if other batches or products are affected.
- identification and implementation of corrective and preventative action.

バッチが不適となった場合でも、調査が必要である。

決定すること:

- 他のバッチまたは製品が影響を受けたかどうか。
- 是正措置と予防措置の特定と実施。

The phase 3 investigation should review the completed manufacturing investigation and combined laboratory investigation into the suspect analytical results, and/or method validation for possible causes into the results obtained.

フェーズ3の調査では、完了した製造調査と、疑わしい分析結果に対するラボ調査の組み合わせ、および/または得られた結果の考えられる原因の分析法バリデーションをレビューする必要がある。

To conclude the investigation all of the results must be evaluated.

The investigation report should contain a summary of the investigations performed; and a detailed conclusion.

調査を完了するには、すべての結果を評価する必要がある。調査レポートには、行われた調査の概要と詳細な結論が含まれなければならない。

For microbiological investigations ,where appropriate, use risk analysis tools to support the decisions taken and conclusions drawn. It may not have been possible to determine the actual root cause therefore a robust most probable root cause may have to be given.

微生物学的調査では、必要に応じて、行われた決定と導き出された結論をサポートするためにリスク分析ツールを使用する。実際の根本原因を特定することができなかった可能性があるため、堅牢で最も可能性の高い根本原因が指定される必要があるかもしれない。

The batch quality must be determined and disposition decision taken.

Once a batch has been rejected there is no limit to further testing to determine the cause of failure, so that corrective action can be taken.

バッチ品質を決定し、処分を決める必要がある。バッチが不適になると、失敗の原因を特定するためのさらなるテストに制限がなく、修正措置を講じることができる。

The decision to reject cannot be reversed as a result of further testing.

The impact of OOS result on other batches, on going stability studies, validated processes and testing procedures should be determined by Quality Control and Quality Assurance and be documented in the conclusion, along with appropriate corrective and preventive actions.

さらなるテストの結果として、不適の決定を取り消すことはできない。OOSの結果が他のバッチ、進行中の安定性スタディ、検証済みのプロセス、および試験手順に与える影響は、品質管理と品質保証によって決定され、適切な是正措置と予防措置とともに結論に記録される必要がある。

## Batch Disposition

### Conclusion:

- If no laboratory or calculation errors are identified in the Phase I and Phase II there is no scientific basis for invalidating initial OOS results in favour of passing retest results. All test results, both passing and suspect, should be reported (in all QC documents and any Certificates of Analysis) and all data has to be considered in batch release decisions.
- 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 Quality Assurance responsible for release. A consideration should be given to other lots sampled by the same method.
- 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 which should be fully documented.

## 結論:

- ・ Phase I およびPhase II でラボエラーまたは計算エラーが特定されなかった場合、合格した再試験結果を優先して最初の OOS 結果を無効にする科学的根拠はない。すべての試験結果は、合格、不合格を問わず（すべての QC 文書およびCOAで）報告される必要があり、バッチリリースの決定ではすべてのデータが考慮される必要がある。
- ・ 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、新しい正確なサンプリング方法を開発、文書化し、リリースを担当する品質保証部によってレビューおよび承認されなければならない。同じ方法でサンプリングされた他のロットについても考慮する必要がある。
- ・ 最初の OOS 結果は、必ずしも対象バッチが失敗し、リジェクトされる必要があることを意味するわけではない。OOS の結果を調査し、再試験結果を含む調査結果を解釈してバッチを評価し、合格または不合格に関する決定を下す必要があり、文書化しなければならない。

## Batch Disposition

- 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 and proper disposition. Other lots should be reviewed to assess impact.
- 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 (most probable cause determined) in the batch or lot disposition decision by the certifying QP and the potential for a batch specific variation also needs considering.
- 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, Quality Assurance/QP should always err on the side of caution.

- ・ OOSの結果がバッチ品質に影響する要因に起因することが判明した場合(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されるべきである。確認されたOOSの結果は、そのバッチが確立された基準又は規格に適合していないことを示し、その結果そのバッチは不合格となり、適切に処理されるべきである。影響を評価するために、他のロットもレビューされなければならない。
- ・ 決定的でない調査の場合-調査行う場合
  - (1) OOS試験結果の原因が明らかにならず、かつ
  - (2) OOS結果が確認できない場合
- ・ 認証されている QP によるバッチ又はロットの処分の決定において、OOS 結果を十分に考慮する(最も可能性の高い原因を決定する)必要があり、バッチ特有のバラツキの可能性も考慮する必要がある。
- ・ 無効とされていない最初のOOS結果にもかかわらずバッチを出荷する決定は、OOS結果がそのバッチの品質を反映していないことが完全な調査によって示された後でなければならない。このような決定を行う際、品質保証/QPは常に慎重にならなければならない。