

◆ ガイダンス：規格外試験結果に関する調査

1. 規格不適の試験結果の確認及び調査—フェーズ I：試験室調査

CGMP では、規格外試験（OOS）結果が得られた場合には、調査を行うことが要求されている。調査の目的は、規格不適の結果が得られた原因を確認することである。OOS 結果の原因は、測定における逸脱か、又は製造プロセスの逸脱のいずれかである。たとえば、当該バッチが規格不適の結果によって不合格品処分されたとしても、調査の結果が同一製品の他のバッチ、又は他の製品にも関係することがないかを確認するための調査が必要である。当該バッチを不合格品として処理することは、調査の必要性を否定するものではない。CGMP では、結論、及びフォローアップを含む、調査の文書記録の作成が要求されている。

調査は、完全に、タイムリーに、バイアス（偏り）がなく、よく文書化され、また科学的に健全に行われることが求められる。このような調査のフェーズ 1 には、ラボデータの正確さの評価が含まれる。可能であれば、試験検体が廃棄される前に行うこと。この方法により試験室のエラー、又は機器の不具合が仮定された場合には、同一の試験検体による試験が可能である。もし、最初の評価で、用いられた試験方法からデータに至る間には有意なエラーが認められない場合には、フルスケールの OOS 結果の調査を実施しなければならない。

1) 試験担当者の責任

- ・ 試験のプロセスで起こり得る潜在的な問題に気づき、不正確な結果をもたらす問題に気を付けていなければならない。
- ・ 使用機器が確立された性能規格に適合し、校正されたものであることを確認すること。
- ・ システム適合性試験に適合しないシステムを使用しないこと。例えば、クロマトグラフ・システムでは、フロー、ノイズ、及び再現性の測定のために標準溶液が一定の間隔で注入されねばならないことがある。もし、標準品の反応でシステムが適切に作動していないことを示す場合は、疑わしい時間帯に採られたデータを確認し、これらのデータは使用してはならない。
- ・ 試験試料又は標準品を廃棄する前に、データが試験規格に適合するかをチェックすること。
 - 試験結果手順書に、「試験結果を得るまで調製サンプルを廃棄せず、安定な状態（例えば 5℃以下）で保存する」ことを記載

する。

- ・ 期待しない結果が得られ、明確な説明がない場合には、試験試料は、それが安定なものであれば保存し、試験責任者に報告すること。
- ・ 結果の正確性に関する評価は、直ちに開始すること。
- ・ サンプル溶液を溢したり、サンプル混合物の移し替えが不完全など、エラーが明らかな場合には、何が起こったかを直ちに文書に記載すること。
- ・ 後で証明できる原因により試験が無効となることが予測されることを知りながら試験を継続しないこと。(明らかなエラーであることを知りながら、どんな結果となることを知る目的のために試験を完了しないこと。)

試験担当者の確認の対応 (OOS 手順書に記載)

- ◇ 試験検体を安定な状態で調製品を保存する
- ◇ 責任者に直ちに報告し、指示を仰ぐ
- ◇ 結果の正確性の調査を始める
- ◇ エラーが明らかな場合は、何が起こったか記録する
 - ・ サンプル溶液をこぼした
 - ・ サンプル混液の不正確な注入等
- ◇ 当該試験に指示された機器を使用したかの確認
- ◇ 使用した機器が校正されていたか (校正「期限内であること」の確認)
- ◇ 試験中にミスした場合は試験を続けない (OOS 値を得る前に、直ちに試験を中断する)

重要ポイント：上記の確認は、試験指図書や記録書の詳細さによるところが多いので、特にどこまでの詳細な記録とするは重要なポイントとなる。一度 OOS が発生したと想定し、使用されている試験記録で調査が可能か確認することを推奨します。

2) 試験責任者の対応

- ・ 先入観を持たず迅速に客観的な判断を行うこと。主観的な判断はロット不適を見逃し、不合格品を出荷してしまうことになりかねない。

- ・ 試験担当者から入手したデータを確認し、保存したサンプルの再評価や使用したガラス器具の清浄度の評価等、速やかな調査を行い、客観的な証拠を見つける。
- ・ 調査を迅速に行うことは、後で調査を行おうと思っても溶液の廃棄や、器具の洗浄により調査が不可能になるからである。

初期 (Phase) 調査のステップ I

- 1) 試験担当者からの試験法に関する聞き取り調査
 - ・ 担当者より実際に行った試験の内容を聞き出し、「SOP 通りに行ったか」、「サンプル調製ミスはなかったか」を確認する。
 - ・ 試験担当者が試験に対して正しい知識を持っていたかについて確認する。
- 2) 生データの調査並びに異常あるいは疑いのある情報の特定
 - ・ 試験責任者は必ず生データを確認すること。
 - ・ 試験責任者は当該試験に対して十分な知識を持っている必要がある。
 - ・ 責任者が生データを確認し、データ値に疑問点がないか、通常と異なる傾向が出ていないかを確認することにより、担当者がどのような試験ミスを行ったかを推測できる。
- 3) 生データの変換計算が正しかったか
 - ・ 生データの数値を最終試験結果に変換するのに用いた計算が、根拠データに基づいた正しい計算式であることを検証する必要がある。
 - ・ 特に試験法を変更した場合は変換ミスを起こし易いため注意が必要。
- 4) 機器の分析遂行力の確認
- 5) 使用した標準品、溶液、試薬、その他の溶液の品質
- 6) 試験遂行能評価
 - ・ 使用した分析法バリデーションデータや過去のデータより、分析そのものに問題がないか確認する。また、標準品を使用するなど、正確なデータが得られるか確認する。
- 7) 試験室調査の完全な記録と保管

2. 規格不適の試験結果の調査—フェーズ II : フルスケール規格不適の試験結

果の調査

- ・ 初期調査の結果、試験を実施する際のエラーであると明確な証拠がある場合は初回の試験結果を無効にできますが、試験を実施する際のエラーであると判断できない場合や、試験結果が正確であると思われる場合は拡大調査（フェーズⅡ：フルスケール調査を行うこととなります）。
- ・ これは、OOSの根本的な原因を特定し、改善予防措置（CAPA）をとることを目的として実施するもので、調査事項は製造工程の照査や追加試験の実施を含んで行います。
- ・ 拡大調査は、試験エラーが特定できなかったために実施するものであり、主眼は製造工程の調査であることから、製造したロットは出荷不可の可能性が高いと思われます。
- ・ 原因が特定できていないこの段階においては、このOOSがどの製品のどのロットまで影響を及ぼすか不明です。
- ・ このため、出荷済みのロットおよび製品への影響を最小限に抑えるために、速やかに調査を開始し、原因を特定するとともに、タイムリーに判断を下すことが重要です。
- ・ OOS調査・報告の目標時間枠（初期試験調査、拡大調査、ロット及び製品の措置決定）を手順書に設定されることをお勧めします。
- ・ 拡大調査の実施の内容としては、特に製造手順やサンプリング手順の調査に優先度を最も高く置きます。

① 製造に関する調査

【拡大調査の重要ポイント】

- ◇ 製造工程の照査の実施又は、及び追加の試験室の実施
- ◇ サンプリング手順の調査
- ◇ 出荷済みロットへの影響についての評価

- ・ 製造に関する調査は、製造部門から独立した品質部門が実施する。その調査は、「製造、工程開発、メンテナンス、エンジニアリング」を含む、すべての関係部門の協力を得て調査を行うこと。これは、原因の特定ができていない段階では、可能性のある要因はすべて調査対象とすべきであり、品質部門のみではわからない部分も各専門部門と一緒に調査することで、見落としている問題点が見えてくるためです。
- ・ どのような調査においても、一部門だけの偏った見方ではなく、専門部門の意見を聞きながら調査していくことが重要です。

- ・ 製造工程の記録と文書（手順書、指図書等）の調査では、普段と異なることが行われていないか十分に調査し、OOSにつながる現象が起きていないか（例えば、管理項目の数値が管理幅に入っているが通常よりかなり高い、もしくは低い値である等）詳しく確認する必要があります。各記録の詳細さが重要です。
- ・ 試験用の記録のみならず、製造に関する記録も、問題発生時の原因追及が行える程度の詳細さとなっているかご確認ください。
- ・ この段階で OOS の根本的な原因の特定に成功した場合は、OOS の原因が製造に由来するものであり、品質に影響を及ぼしていたと結論付けた場合は、OOS 調査は終了し、OOS の手順書に基づき、調査報告書を作成の上、製品は出荷不適と判定することになります。

【調査記録に記載する項目】

- ① 調査の理由の明確な説明
- ② 原因と予測される製造工程の状況の概要
- ③ 原因の特定につながる文書調査の結果
- ④ 過去に実施した調査結果（予想される原因に関係するもの）
- ⑤ 改善予防措置の記述
- ⑥ 適切な製造と品質管理関係者のコメントとサイン

② 追加で行う試験

- ・ 追加試験は再試験と再サンプリングからなり、拡大調査で行うものです。

再試験：

再試験に使用されるサンプルは、試験され OOS をもたらしたロットから、最初に集められた同じ均一な物質から採取されたものでなければなりません。初回試験で使用したサンプルを再度試験するのではなく、調製段階からやり直す試験を指します。

再試験を決定した場合には、必ず実施する追加の再試験について記述した SOP に基づいて実施しなければなりません。SOP には、試験の内容や試験回数、結果の取扱いや統計的処理を行う場合はその処理方法等について記述されており、品質部門が承認しておきます。これは、意図的に試験に適合させようと、得られた試験データによって後から試験回数を増減させたり、統計

処理の方法を変えないために試験実施前に決める必要があるということです。試験を実施しながら回数や処理方法を決めると、意識していなくとも適合するように進行させがちです。迅速な対応が必要な OOS 対処ですが、統計的手法の選択等、科学的に妥当な原則に基づき、試験前に必ず決めておく必要があります。

定められたタイミングで結果が OOS の場合は、このロットの品質は疑わしいものと考え、ロット不適とするか、さらなる調査のために出荷保留とすることを意味します。

再試験を初回試験の実施者以外の担当者が行う場合は、再試験を実施する別の担当者は、少なくとも試験法について初回試験の担当者と同等の経験を持ち、当該試験を実施するのに適格であると認められた者でなくてはなりません。

再サンプリング：

再サンプリングは、サンプリング操作や使用器具に OOS に至った原因が考えられる場合に行うもので、すでに標準化されているサンプリング法が適切であるか否かの評価を含め調査します。したがって、初回試験の時と同じ手順書に基づいてサンプリングし、初回試験時のサンプリング操作や、使用器具に起因することの証拠が得られた場合には、当該ロットだけの問題であるか否かの調査が必要になります。

サンプリング操作や使用器具に起因するとの証拠が得られなかった場合には、再サンプリングにより規格内結果が得られたとしても、問題は複雑になります。この場合には、以下の 2 つに分けられます。

1) サンプリング法自体に問題があった場合

他ロット/他製品への影響調査に加えて、新しく適正なサンプリング法を開発し手順書の改訂やサンプリングを行う者の教育訓練を行う必要が出てきます。

2) ロット内の均一性に疑いが生じる場合

初回バリデーション、及びそれ以降の製造法、設備、原料等の変更管理とバリデーションに調査が拡がるとともに、出荷済みロットの評価が必要となり、場合によっては回収等の深刻な事態に至るケースも発生することもあります。