

Guest Column | June 24, 2022

FDA 更新調查指南：生產藥品的 OOS 檢測結果

2022/5/16，FDA CDER 發布「調查(生產藥品的)OOS 檢測結果」- 產業 Level 2 修訂指南。指南目的是提供 FDA 目前關於如何評價(evaluate) OOS 檢測結果的想法，含：實驗室人員的責任、實驗室階段的調查、(可能)需額外檢測、何時擴大實驗室外的調查，並對(所有) 檢測結果進行(最終)評價。

指南範圍含對 CDER 監管的藥物進行(基於化學的)實驗室檢測，及對(製造商購買的)藥品成分進行內部檢測。指南可供由履行(生產和/或實驗室檢測職責的)合約公司使用。

FDA 將 OOS 定義：(所有)超出藥物申請、DMF、官方藥典或製造商制定的規格或允收標準的檢測結果。另，OOS 適用(所有)超出既定規格的製程中實驗室檢測。

FDA cGMP 倡議“21 世紀的製藥 CGMP”鼓勵採用現代化製造、監測和管控方法，使用 PAT 提高製程可預測性和效率。PAT 利用製程管控和數據作為放行規格，而非依賴(單一的)實驗室檢測，決定批放行。本指南無意解決 PAT 方法。

背景

[21 CFR 211: CGMP for Finished Pharmaceuticals](#)(其中數個章節)：適用於 OOS 調查，如：[§211.84 Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures](#), [§211.113 Control of microbiological contamination](#), [§211.160 General requirements](#), [§211.165 Testing and release for distribution](#), and [§211.194 Laboratory records](#)。(這些)部分闡述實驗室檢測和確效的要求，以確保組件、容器和密封件、製程中材料和成品符合規格。CGMP 也適用於 API。API cGMP 含原材料檢測、製程監控、放行和安定性檢測、製程確效及(任何)OOS 結果的調查。製造商和合約檢測實驗室需負責滿足(這些)要求。

第 I 階段：實驗室調查

[§211.192 Production record review](#) 要求當出現 OOS 結果(含拒收批次)時，進行書面調查，含結論和後續(follow-up)，以確定 OOS 檢測結果的原因。調查(拒收批次的)OOS 結果的目的，是確定 OOS 結果是否與同一藥品(或其他產品的)其他批有關。

OOS 調查應科學合理、徹底、及時、公正且有據可查。OOS 結果(可能)是由於測量(measurement)問題、製程問題或其組合所引起。然，在第 I 階段(初始調查)，應在丟棄樣品溶液(test preparation)前評估實驗室數據，因可使用與 OOS 源相同的樣品溶液(test preparation)，確認(verify)和/或排除實驗室錯誤(或儀器故障)。當在(用於取得數據的)分析方法中，未發現致關性(causative)錯誤(或明

顯致關性實驗室錯誤)時，應行第 II 階段(全面 OOS 調查)。若 OOS 發生在合約實驗室，實驗室應將其數據、發現和支持文件**傳達**給製造商的品質部門(QU)。當**未**發現致關性錯誤(或明確致關性實驗室錯誤)時，製造商的 QU 應**啟動**第 II 階段(全面 OOS 調查)。

實驗室分析人員應**接受**(適當的)培訓，含檢測方法培訓，**了解**檢測過程中(可能)出現的潛在問題，**注意**(可能)導致結果不準確的問題，並**確保**(僅使用符合既定性能規格的)儀器和(所有)儀器都經(適當)校準。若檢測系統運行**不正常**，實驗室分析人員應**確保**在可疑時間內，收集的任何數據，皆得到**正確識別**和**避免**誤用，並**確定**故障(malfunction)原因。

實驗室分析員應在**丟棄**樣品溶液或標準品溶液(test preparations or standard preparation)前，**檢查**數據是否符合檢規。當**無**明顯根本原因下，獲得意外結果時，實驗室分析員應**通知**實驗室主管，並立即**評估**(assessment)檢測結果的準確性。若錯誤很明顯(具可分配的(assignable)根本原因)，實驗室分析員應立即**記錄**問題，若他們(預計)後續可分配的(assignable)原因會使結果**無效**，則**不**繼續分析。

實驗室主管應**及時**(客觀地)評估 OOS 結果，並**評估**相關數據以**確定**結果，是否(可能)歸因於實驗室錯誤(或製程)。

FDA **建議**實驗室主管與實驗室分析員，**討論**檢測方法；**確認**實驗室分析員對檢測程序的**了解**和**執行情況**；**檢查**分析中獲得的原始數據；**識別**異常(或可疑信息)；**確認**(verify)(用於將原始數據值**轉換**為最終檢測結果的)計算是否適當且正確；**確定**是否對自動計算方法進行(未授權或未確效的)變更；**確認**(confirm)儀器性能；**確定**使用(適當的)對照標準品(reference standard)、溶劑、試劑和其他溶液，且其**符合**預先制定的規格；**評價**檢測方法的性能，以**確保**其基於方法確效數據和歷史數據執行；並完整**記錄**和**保存**該實驗室評估的紀錄。

當及時**檢查**(examine)留存樣品溶液(retained sample preparation)和留存溶液(retained solution)時，有助於實驗室主管**確定** OOS 結果的根本原因。

實驗室主管應**了解**有關(實驗室錯誤的)趨勢。(頻繁的)實驗室錯誤**表明**存在問題，含：實驗室分析人員培訓**不足**、設備維護**不到位**(poor)或校準**不當**，或工作**粗心**(careless work)。實驗室錯誤頻率的**增加**應引起**關注**，並**上報**給最高管理層。實驗室錯誤率是管理審查(MR)期間，討論的典型**指標**。在**未**完成明確**確定**實驗室根本原因的全面調查前，絕**不能**將 OOS 檢測結果**歸因**於分析錯誤。

第 II 階段：全面 OOS 調查

當**確定**實驗室錯誤**非**導致 OOS 結果，且檢測結果(似乎)準確時，應使用(預先制定的)程序**進行**第 II 階段。應含對**生產**和**取樣**程序的審查(review)，(可能)需(額外的)實驗室檢測和**評價**(已運銷批的)OOS 結果。

QU 應**領導**調查並讓所有其他(可能)**涉及**的部門參與，如：製造 (含委外合約製造)、製程開發、維護和工程。

第 II 階段應含全面的(comprehensive)、有據可查的(well-documented)**審查**。審查應含(對調查原因的)**明確陳述**；(可能)導致問題的(製程的各面向的)總結；文件審查的結果，及實際或(可能)原因的**分配**(assignment)；審查的結果，以**確定**(determine)該問題(以前)是否**發生**過；及對所**採取**的(任何)矯正措施的**描述**。

若第 II 階段**確認**(confirm)OOS 結果並成功**找出**(identify)根本原因，則 OOS 調查(可能)會**結束**，產品會**拒收**。若第 II 階段**擴展**到(可能)與(特定故障相關的)其他批或產品，則該部分調查須在**關閉前完成**。若(任何)材料隨後**重新處理**，調查應**記錄**重新處理並含適當人員 (含生產和 QU 人員) 的**簽名**。

(頻繁的)OOS 結果(可能)**表明**產品(或製程設計)存在**缺陷**(flaw)；須**重新**設計產品(或製程)，以**確保**(可重現的)產品品質。

第 II 階段(可能)含在第 I 階段檢測外的**額外**實驗室檢測，含**重新檢測**部分原始樣品和重新取樣。

重檢測(可能)有助於**調查**檢測儀器故障或**識別**(identify)(可能的)樣品處理問題。用於重檢測的樣品應**取自**(與最初從該批中收集、檢測並得出 OOS 結果的)**相同**均質材料。使用(至少)與原實驗室分析員(具**相同**經驗和資格)的另 1 名實驗室分析員，進行重檢測，(可能)是合適的。

反復“檢測合規性”是絕**不**接受的，(可能)**導致** FDA 檢查意見和/或執法行動。

若第 II 階段**表明**實驗室錯誤是根本原因，則重檢測結果**代替**原檢測結果，**保留**所有原始數據，並**記錄**解釋。

若第 II 階段**表明**在第 1 次檢測中**無**實驗室(或計算)錯誤，則**無**科學依據使初始 OOS 結果**無效**，以**支持**重檢測結果通過，(所有)**合格**和**可疑**檢測結果，**都應**報告並考量批放行的決定(batch release decision)。

重取樣(可作為原取樣程序的一部分)**涉及**分析，收集自**額外**單元(additional unit)的樣品，或**來自**(從**同**批收集的新樣品的)樣品。應**使用**(與初始樣品相同的)**合格**且(經確效的)**方法**進行重取樣。分析完

(所有)數據後，調查(可能)會**得出**原樣品配製**不當**(prepared improperly)且**不能**代表實際批品質的結論。

(檢測結果的)**報告**和**解釋**(可能)含平均(averaging)和離群值(outlier)檢測；然，須使用(適當的)**平均**和**離群**值檢測法(averaging and outlier testing method)。

根據**樣品**及**目的**，數據平均值可**產生**有效結果。例如：(假設)樣品是**均勻**的(homogeneous)，使用平均值可**提供**(更準確的)結果。

當一系列(完整的)檢測，如：含量(assay)，是檢測法的一部分時，在檢測法中**指定**(這些)多重複含量的平均值，認為是**1 次**檢測並**代表**(可報告的)結果，(可能)是適當的。若(產生 OOS 結果的)原檢測期間**使用**平均檢測數據，(僅能)於 OOS 調查期間，**使用**該數據。

平均(可能)會**隱藏**(hide)(個別檢測結果間的)差異性(variability)或**隱藏**(conceal)(批或樣品內不同部分的)差異(variation)。(所有)個別檢測結果**都應**個別報告(reported as separate value)。**促使**(調查的)原檢測結果與(在 OOS 調查期間獲得的)**額外**重檢測(或重取樣)結果進行平均，是**不合適**的。因其**隱藏**(個別結果間的)差異性。

離群值意指(獲得的)值與(使用經確效的方法獲得的)系列中的其他值，明顯**不同**。離群值的原因(可能)是檢測過程的**誤差**(error)(或被測樣品**本質**上的變異性)。應(提前)**制定**檢測和處理離群值的**程序**。平心而論，觀察到離群值可/應從計算中**省略**，以**防止**偏差(bias)。**所有**檢測結果皆應**呈現**於 COA(報告給客戶)。

結束調查

QU 負責**解釋** OOS 調查的結果。(初始)OOS 結果並**不**意味批失敗且須被拒絕。應**調查** OOS 結果，並**解釋**調查結果(含複驗結果)，以**評價**(evaluate)該批並**做出**放行或拒收的決定。

若調查**揭示**根本原因，且可疑結果**無效**，該結果**不**應用於評價批品質(quality of the batch or lot)。當調查**表明** OOS 結果是由**影響**批品質的因素引起時，該結果**應**用於評價該批品質。

若檢測程序需來自原樣品的(多個樣品配製的)一系列結果，且(一些)個別結果是 OOS，(一些)在規格範圍內，且(所有)結果都在方法的(已知)變異性(variability)範圍內，則判定結果合格(passing result)是**不**比 OOS 結果更(可能)**代表**樣品的真實值。製造商應**謹慎**行事，將(這些)平均值**視為** OOS 結果，即使該平均值在規格範圍內。

若對(相同最終樣品配製的)結果進行**平均**，則(可能)會出現這樣的情況：檢測方法**規範(specify)**(適當)的變異性允收標準，並從(最終)稀釋樣品溶液中進行(預定義的)重複次數分析，以得出結果。此情況下，若**滿足**變異性的允收標準，(任何)個別重複(individual replicate)的結果，**不應**導致報告結果為 OOS。

(符合規格的)**邊界**結果，如：**較低**(但符合規格的)含量結果，應(引起)**關注**。

現場警報報告(FAR)

作為**已批准** NDA 或 ANDA(主題的)產品的 OOS 檢測結果，就§314.81 [Other postmarketing reports](#) 而言，認為是**描述**一種“有關(任何)失敗的信息”。法規要求在 **3 個**工作日內**提交** FAR，其中含(有關)運銷批**未能**滿足申請中(既定的)任何規格的(任何)信息。除非，發現運銷批的 OOS 結果於 3 天內**失效**，否則應**提交**初始 FAR。當 OOS 調查完成，應**提交**後續 FAR。

結論

本指南強調:出現 OOS 結果 (含被拒絕的批次) 時，**記錄**調查的重要性，含**結論**和**後續(follow-up)**。調查應**確定** OOS(檢測結果的)根本原因，並為製造商和檢測機構**制定**程序並**定義** OOS 程序，**提供**依據。

向 the Dockets Management Staff, Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852 **提交**書面意見，或至 <https://www.regulations.gov> **提交**電子評論。請參考文件編號 [FDA-1998-D-0019](#) 和(所有)評論。

Source

[FDA Updates Guidance For Investigating OOS Test Results for Pharma Production \(outsourcedpharma.com\)](#)