OOS, OOT, odchylky a atypické výsledky: vyšetřování laboratorních problémů v praxi

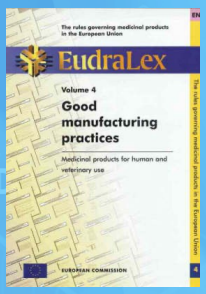
Kontrola a jištění jakosti léčivých přípravků, seminář Conforum, 24.11.2026, Petr Smutný

Obsah prezentace

1. OOS vs. OOT vs. atypický výsledek
2. První reakce na OOS
3. Laboratorní fáze – Phase I
4. Rozšířené šetření – Phase II
5. Analýza příčiny (Root Cause Analysis)
6. Retest a opakované vzorkování (resampling)
7. CAPA a hodnocení účinnosti
8. Nejčastější chyby
9. OOS z pohledu QP
10. Příklady z praxe

Základní legislativní požadavky

- EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part I, **Chapter 6 – Quality control**
- EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, **Annex 16 – Certification by a Qualified Person and Batch Release**
- **Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production (FDA), 2022**
- **21 CFR 211.192 –** Production record review
- **WHO TRS 1052, Annex 4,** WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories, Chapter 6.9



1. Co je OOS

- **Výsledek mimo schválenou specifikaci nebo akceptační kritéria**
- **Výsledek musí být vyšetřen a zdokumentován**
- **OOS se může týkat vstupních surovin, meziproduktů, bulk produktu, finálního přípravku i stabilitních testů**
- **OOS automaticky neznamená „vadná šarže“**
- **OOS automaticky neznamená „chyba laboratoře“**

OOS **SPECIFIKACE**

Cílem šetření není najít „vyhovující“ výsledek, ale zjistit, co se skutečně stalo.

1. OOS vs. OOT vs. Atypický výsledek (OOE)

OOS	OOT	OOE, Atypický výsledek
• Mimo schválenou specifikaci • Jasně definovaná akceptační kritéria • Nutné šetření	• V rámci specifikace • Neobvyklý výsledek vzhledem k trendu / historii • Může být důvodem k šetření	• Neočekávaný nebo neobvyklý výsledek • Nemusí být OOS ani OOT • Význam se posuzuje případ od případu

OOS = splňuje / nesplňuje specifikaci | OOT = je výsledek normální vzhledem k trendu?

1. Proč je důležité šetření OOS

OOS → Laboratoř → Vzorkování → Výroba → Produkt

Za OOS může být laboratorní chyba, chyba při vzorkování, nedostatek ve výrobě nebo skutečný problém kvality.

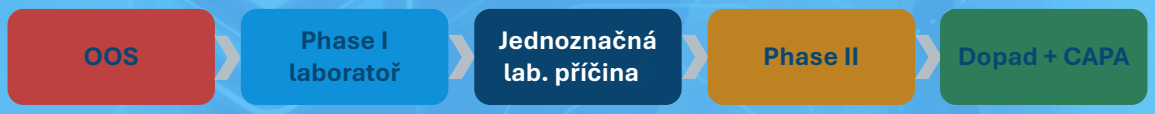
- Proto OOS nelze uzavřít pouze na základě toho, že „laboratoř nic nenašla“.

2. Co udělat po zjištění OOS

- Zaznamenat původní výsledek
- Informovat odpovědné osoby a zajistit status šarže
- Zachovat vzorky, raw data a elektronická data
- Provést okamžité laboratorní posouzení
- Neprovádět automaticky retest ani resampling
- Posoudit potřebu rozšířeného šetření

První OOS výsledek nesmí „zmizet“ proto, že následný test vyšel dobře.

2. Základní rozhodovací strom OOS



ANO → prokázaná laboratorní příčina → lze řešit invalidaci původního výsledku

NE → původní OOS zůstává relevantní → rozšířené šetření

3. Laboratorní fáze (Phase I)

Analytik	Metoda / vzorek	Přístroje / materiály
• Kvalifikace • Dodržení SOP • Výpočty	• Správná metoda a verze • Příprava a ředění • Homogenita / identita	• Kalibrace a kvalifikace • System suitability (SST) • Standardy a reagencie

Otázka Phase I: Existuje konkrétní a prokazatelná laboratorní příčina?

3. Raw data a integrita dat

- Raw data a chromatogramy / spektra
- Výpočty a pracovní záznamy
- Instrumentální data
- Audit trail a elektronické záznamy
- Integrace, opakovaný nástřik a případné změny
- Možnost rekonstruovat celý průběh analýzy

INSPEKTOR: „Ukažte mi původní data.“

Ne „výsledek, který jsme nakonec reportovali“.

3. Kdy lze výsledek OOS invalidovat

- Pouze při dostatečném vědeckém důkazu, že původní výsledek je neplatný
- Prokázaná chyba výpočtu nebo přípravy vzorku
- Prokázaná instrumentální porucha
- Prokázaná chyba v laboratorním postupu
- Jasně zdokumentovaná a reprodukovatelná laboratorní příčina

Nestačí: „analytik si myslí, že udělal chybu“.

Nestačí: „druhý výsledek byl OK“.

4. Rozšířené šetření (Phase II)

- Pokud není prokázána laboratorní příčina, šetření se rozšiřuje
- Výrobní záznamy a výrobní parametry
- Vzorkování a reprezentativnost vzorku
- Výchozí materiály a dodavatelé
- Zařízení, údržba a kalibrace
- Historie odchylek, předchozí a souběžně vyrobené šarže
- Stabilita, trendy, reklamace a další relevantní data

OOS investigation nekončí tím, že laboratoř příčinu nenašla.

4. Rozsah šetření - Zhodnocení rizika

Stejná šarže → Další šarže produktu → Další produkty → Proces / zařízení → Materiály / dodavatelé

Klíčová otázka: „Mohl stejný problém ovlivnit ještě něco dalšího?“

- Rozsah musí odpovídat riziku, povaze OOS a získaným důkazům.

5. Šetření příčiny

OOS: Obsah účinné látky 93,8 %

1. Špatný výsledek
Analytik použil špatný ředící faktor.

2. Proč?
Použil nesprávný worksheet.

3. Proč?
Starý worksheet byl stále dostupný.

4. Proč?
Nedostatečná kontrola dokumentů.

PŘÍČINA
Systémové selhání kontroly dokumentace.

5. Metody hledání příčiny

Metody	Data	Riziko
• 5 Why • Ishikawa / Fishbone • Fault Tree Analysis	• Analýzy trendů (Trend analysis) • Historie OOS/OOT • Process capability	• Analýza rizik (risk assessment) • Dopad na produkt • Rozsah dalších šarží

„Lidská chyba“ nemusí být příčina. Ptejme se, proč systém chybu umožnil a proč ji nezachytil.

6. Retest a opakované vzorkování (resampling)

Retest	Opakované vzorkování (Resampling)	Základní princip
• Znovu testuji původní vzorek • Musí mít vědecké zdůvodnění • Výsledky musí být interpretovány v rámci šetření	• Odebírám nový vzorek z šarže • Musí být zdůvodněno • Nový výsledek automaticky nemaže původní OOS	• Proč potřebuji další test? • Co přesně má test ověřit? • Jak budou výsledky vyhodnoceny?

6. Testování do vyhovujících výsledků (Testing into compliance)



✗ Opakované testování až do získání vyhovujícího výsledku není přijatelné bez vědeckého zdůvodnění.

- Správný přístup: OOS → šetření → důvod pro retest → definovaný retest → vyhodnocení všech výsledků.

6. Kdy může dávat smysl opakované vzorkování (resampling)

- Existuje důvod se domnívat, že původní vzorek nebyl reprezentativní
- Byla zjištěna chyba při odběru vzorku
- Byl identifikován problém při manipulaci nebo uchování vzorku
- Je možné vědecky vysvětlit, proč původní vzorek nereprezentoval šarži

Nový vyhovující vzorek ≠ automatické zrušení původního OOS.

Původní OOS zůstává součástí šetření.

7. Nápravná a preventivní opatření (CAPA)



Okamžitá náprava

- Co udělám teď?
- Řeší aktuální problém

Nápravné opatření

- Odstranění příčiny
- Brání opakování

Preventivní opatření

- Snížení rizika podobného problému
- Systematická prevence

7. Je CAPA účinná?

- Pouhé proškolení pracovníků není automaticky důkazem účinnosti
- Definovat předem, jak se účinnost ověří
- Stanovit měřitelná kritéria
- Monitorovat další výsledky / OOS / OOT
- Provést analýzu trendů nebo následný audit podle povahy CAPA

Příklad: školení + 20 následujících analýz bez opakování chyby + analýza trendu.

8. Nejčastější chyby při OOS šetření

- Automaticky označit OOS za chybu laboratoře
- Retest před řádným posouzením OOS
- Testovat do získání vyhovujících výsledků
- Ignorovat původní OOS
- „Chyba analytika“ bez důkazů
- Neprovést výrobní šetření
- Nezohlednit další šarže
- Nedostatečné CAPA / bez kontroly její účinnosti

9. OOS z hlediska QP

- Byl OOS výsledek řádně vyšetřen?
- Je případná „invalidace“ původního výsledku vědecky podložena?
- Pokud ne, bylo provedeno dostatečné rozšířené šetření?
- Byl vyhodnocen dopad na konkrétní šarži i další potenciálně dotčené šarže?
- Je CAPA adekvátní a je vyhodnocena její účinnost?
- Má QP dostatek důkazů pro certifikaci šarže?

QP nemusí OOS šetření osobně provádět. Musí ale být schopen obhájit rozhodnutí o certifikaci šarže.

9. QP – kdy požadovat další šetření?

OOS → Phase I → Příčina prokázána? → Phase II → Dopad vyhodnocení

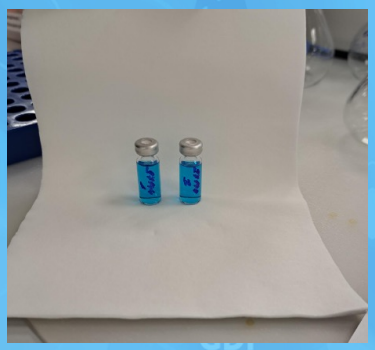
ANO → dostatečné důkazy → QP může posoudit certifikaci

NE → QP požaduje další šetření

- Nejasná příčina + neúplné šetření + pouze vyhovující retesty = nedostatečný základ pro rozhodnutí
- QP musí mít dostatek důkazů, že požadavky na kvalitu a GMP jsou splněny

10. Příklady z praxe

- Do výrobního závodu účinné látky dovezlo cisternové vozidlo rozpouštědlo (Toluen), který je používán k syntéze Amlodipine Besylate. Během analýzy zbytkových rozpouštědel finální léčivé látky byl zjištěn zvýšený obsah Benzenu nad limitem specifikace.



10. Příklady z praxe

- Během analýzy finálního léčivého přípravku (hormonální antikoncepce) bylo v inertních tabletách detekováno nadlimitní množství hormonu Ethinylestradiolu dle specifikace (NMT 0.002 µg/tbl), výsledek 0.007 µg/tbl)



10. Příklady z praxe

- V průběhu mezioperační kontroly výroby aktivní látky Carbamazepine bylo zjištěno nadlimitní množství nečistoty 10,11-dihydrocarbamazepine (limit NMT 0.1 %), zjištěná hodnota 0.23 %.



10. Příklady z praxe

- Během analýzy vzorku v rámci stabilitních studií přípravku Paracetamol 500 mg tbl. byl zjištěn nižší obsah účinné látky při HPLC chromatografii v bodě 18 měsíců (18M).



Seznam zkratek

- **FDA** – Food and Drug Administration
- **GMP** – Good Manufacturing Practice
- **QP** – Qualified Person (Kvalifikovaná osoba)
- **OOS** – Out of Specification
- **OOT** – Out of Trend
- **OOE** – Out of Expectation
- **SOP** – Standardní operační postup
- **SST** – System Suitability Test
- **WHO** – World Health Organization

Děkuji za pozornost