

② 試験室におけるOOS等に関する研究部会  
検討報告書

# 目次

はじめに	1
第1章 OOSに関する事例研究	
第1 概要	2
第2 OOS等に関するアンケート調査	3
1 アンケート集計方法	3
2 用語の定義	3
3 アンケート調査項目	3
第3 調査結果及び考察	7
1 OOS処理手順に関する調査結果及び考察	7
2 OOSの発生事例に関する調査結果及び考察	40
第4 アンケート全体を通しての考察	54
第2章 海外における指摘事例	
第1 概要	55
第2 指摘事例	55
1 初期調査が不十分であった事例	56
2 フルスケール調査が不十分であった事例	57
3 手順書の内容が不足していた事例	58
4 ラボエラー断定後のCAPAが不十分であった事例	59
第3 考察	60
第3章 OOS調査モデル手順	
第1 概要	61
第2 モデル手順書	62
1 目的	62
2 適用範囲	62
3 用語の定義及び説明	62
4 責任及び役割	63
5 試験室における異常発生時の対応と初期調査 <b>フェーズI</b>	64
6 初期調査結果の判定 <b>フェーズII</b>	69
7 再試験検査 <b>フェーズIII</b>	71
8 フルスケール調査 <b>フェーズIV</b>	73
9 追加試験検査 <b>フェーズV</b>	75
10 記録の保管	76

## はじめに

試験室における品質試験は、原材料、資材及び最終製品の規格適合試験をはじめ、安定性試験モニタリングやバリデーション等を含めて多岐に渡りますが、その中で OOS（規格外試験結果）の発生は避けられないものです。OOS は製品の出荷可否、回収等を判断するために医薬品製造所において極めて関心が高く、重要な調査であるために慎重な対応が求められます。規制当局による GMP 適合性調査においても OOS 発生時の調査が不十分等の理由により指摘事項とされる事例も散見され、OOS に対する各社の取り組みについては大きな関心が寄せられるテーマです。ラボエラーの可能性が高いと予想しつつもラボエラーの証明や再現ができない、どこまで調査すれば十分なのか悩んでいる等の事例を抱える医薬品製造所もあると思われませんが、米国などのように国内で参考となる OOS に関するガイダンス等が存在しないことも、各社が悩む一因になっていると思われまます。

そこで、本研究部会では研究テーマの一つとして、試験室における OOS 等に関する研究活動を行うこととしました。本研究部会参加企業に対してアンケートを実施し、各社の OOS 処理に係る運用の実態や困っている点、悩んでいる点等の現状を把握するとともに、規制当局の指摘事例や海外のガイダンスなどを踏まえ、OOS に関するモデル手順の作成を行いました。今回まとめたモデル手順については、各社の事情や取り扱い製品等によって調整が必要な点多々あるかと思いますが、本研究成果が各社における OOS 手順の整備や実際の OOS への対処において参考になれば幸いです。

# 第1章 OOSに関する事例研究

## 第1 概要

現在、日本国内においてはOOS処理に関する明確なガイドラインは発出されておらず、製薬企業各社におけるOOS処理は各社それぞれの実情に合わせた手順に従い実施されていると考えられます。また、OOSの内容や原因調査、対策について各社がどのように実施しているのか実務的な情報を知る機会はあまり多くないという現状があります。

そこで、試験室におけるOOS等に関する研究部会では、今年度の愛知県医薬品GXP研究部会の参加企業を対象にアンケートを配布し、OOSに関する各社の状況を把握しました。アンケート内容は、初期調査のチェック項目や追試験の条件等のOOS発生時の対応手順の実状把握に留まらず、OOS発生件数、OOSの具体的な事例、原因が明らかにならなかった事例など、各社が対応に悩み、難しい判断をされた事例についても回答可能な範囲で集めました。

OOSに関する各社の悩みや課題については、各社様々であり一概に解決策を提示できるものではありません。しかし、今回得られた事例については少なからず各社の品質部門において経験されていることであり、今回の調査結果が、より適切なOOSの対応判断ならびに品質管理の一助になれば幸いです。

## 第2 OOS等に関するアンケート調査

### 1 アンケート集計方法

19社（延べ20製造所）より回答が得られた結果を集計し、グラフや表を用いて各社の違いを示しました。複数回答可能な設問については棒グラフ（積算）で示し、差を見やすくしました。なお、記述式で得られた回答は、回答原文ではなく類似回答を集約あるいは簡略記載している場合があります。

### 2 用語の定義

OOSに関連する用語として、「ラボエラー調査」と「初期調査」など、ほぼ同義であるが回答各社において異なる用語を用いていることを鑑み、アンケートにおいては下記の用語を定義して調査しました。

用語	アンケートにおける定義
初期調査	規格外試験結果が得られた場合に、その原因がラボエラーか否かを確認するための調査
調査のための試験	初期調査の中で実施される、原因を明らかにするための試験
再検査	ラボエラーと特定できた場合に、エラー要因を排除した後に、適否判定を目的に再度実施する試験
QA調査	ラボエラー以外の原因調査（製造プロセスのレビューを含む）
追検査	原因がラボエラーや製造に起因するエラーでないと判断された場合に、品質部門責任者の判断のもと、適否判定を目的として実施する繰り返し試験

### 3 アンケート調査項目

#### （1）OOS処理手順に関する設問

##### A. 手順書の整備状況

	アンケート設問
基本事項※	Q1-1. アンケート回答企業（製造所）の製造品目の種類 Q1-2. アンケート回答企業（製造所）の年間生産ロット数
OOS手順書	Q2-1. OOSの処理手順はありますか Q2-2. OOSの処理手順は上手く運用できていますか Q2-3. 上記Q2-2.にて、運用が充分とは言えない／充分ではないと回答された場合は、具体的にどのような点が充分ではないのか可能な範囲でご回答ください

OOT 手順書	Q3-1. OOT の処理手順はありますか Q3-2. 運用している場合、OOT の判断基準を教えてください
00S ガイドライン	Q4. 参考にしているガイドラインがあればご回答ください (FDA、MHRA のガイドラインの対応状況)
QA の関与	Q5-1. 00S 処理を QA (サイト QA/コーポレート QA ) が確認していますか Q5-2. はいの場合、どの段階で関与がありますか

#### B. 00S の対象範囲

	アンケート設問
00S 手順の適用	Q6. どのような場合に 00S として処理していますか Q7. 00S 手順の対象とする試験を回答してください Q8. バリデーション、技術移管は対象にしていますか Q9. バリデーションや技術移管の試験結果を 00S 手順の対象にする／しない理由 Q10. 出荷試験又は受入試験以外で 00S が発生した場合はどのように処理しますか Q11. 下記のようなケースは 00S 発生件数としてカウントされますか
試験中に気が付いた場合の処理	Q12. 試験中に操作ミスや機器の点検未実施などに気が付いた場合、 Q12-1. 試験を中断しますか Q12-2. 操作ミス等に対する処置はどうしますか Q12-3. 試験中に気付いた操作ミス等への対応について手順書に規定していますか

#### C. 初期調査の手順

	アンケート設問
チェックリスト	Q13. 調査内容のチェックリストはありますか Q14. 運用している場合、チェックリストの項目をご記入ください Q15. 初期調査のチェックリストは上手く運用できていますか Q16. 貴社の初期調査の調査方法 (チェックリストの項目) として、有効と思われる方法、工夫している点、見直したい点がありましたらご記入をお願いします Q17. 初期調査の際、検査員の技能を評価する際に教育記録以外の資料はありますか

調査のための試験	Q18. 初期調査におけるラボエラー有無の確認のために「調査のための試験」を実施しますか Q19. 「調査のための試験」の試験条件として規定している事項をご回答ください
調査の実際とケーススタディ事例	Q20. 初期調査は誰が実施しますか Q21. 初期調査の結果、試験記録上は正しいが、ラボエラーが強く疑われる場合、どのようなデータや根拠があればラボエラーと判断できると思われますか（ケーススタディ） Q22. 前項のような事例はありますか

#### D. 再検査の手順

	アンケート設問
再検査の実施と結果の取扱い	Q23. 初期調査でラボエラーが判明した場合の「再検査」はどのように実施していますか Q24. 「調査のための試験」結果の一部を「再検査」結果として採用することはありますか

#### E. QA 調査の手順

	アンケート設問
QA 調査の実施	Q25. 初期調査の結果、ラボエラーが見つからなかった場合はどうしますか Q26. QA 調査の調査内容として手順書に規定している事項をご回答ください Q27. QA 調査においても、工程のエラー等が見つからなかった場合はどうしますか

#### F. 追検査の手順

	アンケート設問
追検査の実施	Q28. 「追検査」を実施する基準や条件はありますか Q29. 「追検査」の実施において規定している事項をご回答ください Q30. 「追検査」の結果判定基準はどのように規定していますか Q31. 追検査で繰返し試験したすべての結果が規格内だった場合、代表値算出における初回試験結果の取扱いはどのように規定していますか Q32. 「追検査」が製品を救済する目的ではないことをどのように説明しますか

追検査の実施	Q33. 初期調査および QA 調査において原因不明だったが、追検査の結果により合格したロットについて何か追加の処置をしていますか
--------	---

#### G. 原因に対する対応

	アンケート設問
00S に係る是正対応の管理	Q34. 00S 処理の結果、変更事項や検討事項が発生した場合、それらをどのように管理していますか Q35. 00S 処理の結果、変更事項や検討事項が発生し、「文書 (SOP) で管理している」「担当者を立てて管理している」に該当した場合、誰がどのように行っていますか

#### (2) 00S の対応事例に関する設問

	アンケート設問
発生件数	Q36. 00S は年間何件発生していますか Q37. 00T は年間何件発生していますか Q38. 年間に発生した 00S のうちラボエラーが明らかになった件数をご回答ください Q39. 00S 件数の内訳をご記入ください。また、可能であれば代表的な事例の記載をお願いいたします
各社の事例	Q40. 初期調査および QA 調査において原因がわからなかった事例はありますか Q41. 「ある」の場合、事例の詳細を記載してください Q42. ラボエラーと判断したが、対応に困った事例はありますか Q43. 受入試験で 00S になった原材料を製造に使用する・したことはありますか Q44. 「ある (可能性含む)」に該当した場合、それはどのようなときですか
指摘事例	Q45. 監査等で 00S 調査に関する指摘を受けたことはありますか
00S における苦勞	Q46. 00S 処理で苦勞する点を教えてください Q47. 00S に関して苦勞する要因はありますか

※基本事項 (Q1-1、2) はアンケート回答にご協力頂いた各社の基本事項であるため、『第 3 調査結果及び考察』では掲載を割愛します。

### 第3 調査結果及び考察

#### 1 OOS 処理手順に関する調査結果及び考察

##### A. 手順書の整備状況

Q2-1. OOS の処理手順はありますか

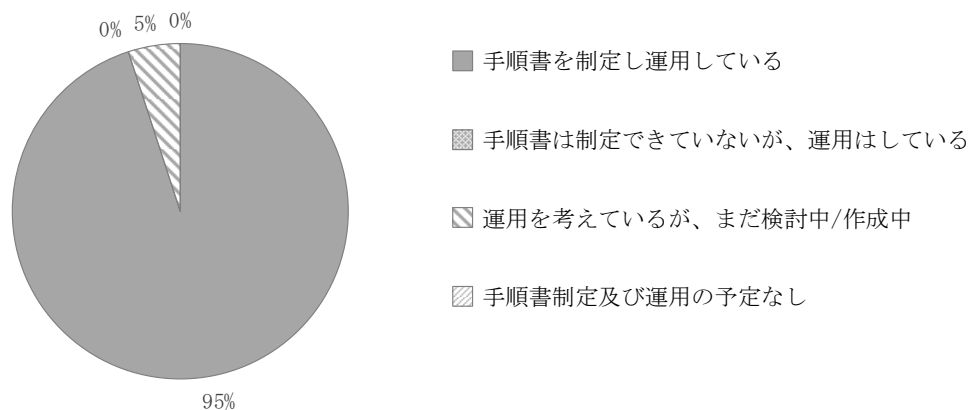


図1 OOS 処理手順の有無

Q2-2. OOS の処理手順は上手く運用できていますか

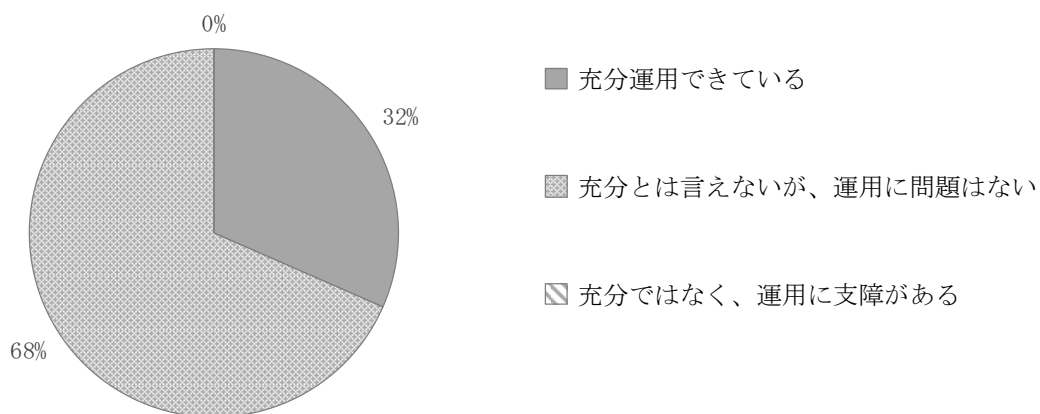


図2 OOS 処理手順の運用状況

Q2-3. 上記 Q2-2. にて、運用が充分とは言えない／充分ではないと回答された場合は、具体的にどのような点が充分ではないのか、可能な範囲でご回答ください

〈アンケート結果〉

・試験中にラボエラーに気が付いた場合の対応が手順書に規定されていない
・一部手順書どおりではなく、運用で対応している部分がある
・ラボエラーチェックの項目は規定されているが、原因調査の記録が不十分
・OOS に対する原因調査手順について定められていない
・初期調査等で「適」と判断した際の証拠不足

**【考察】**

9 割を超える製造所で OOS 手順は制定されており、各社運用には問題ないとの回答でした。しかし、手順書に記載されている内容が充分ではなく、OOS の原因調査やその記録方法が明確に規定されていない、初期値を棄却する際の根拠が不足しているなど、運用に満足していない製造所が多くみられました。

Q3-1. OOT の処理手順はありますか

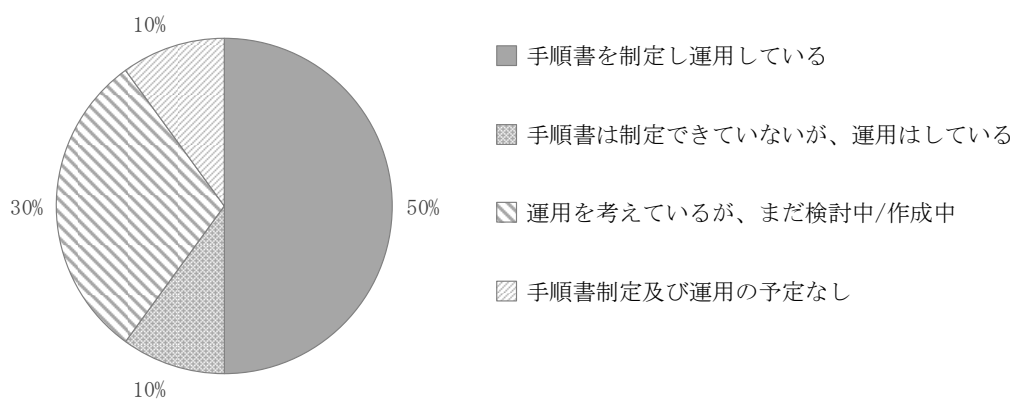


図 3 OOT 処理手順の有無

Q3-2. 運用している場合、OOT の判断基準を教えてください

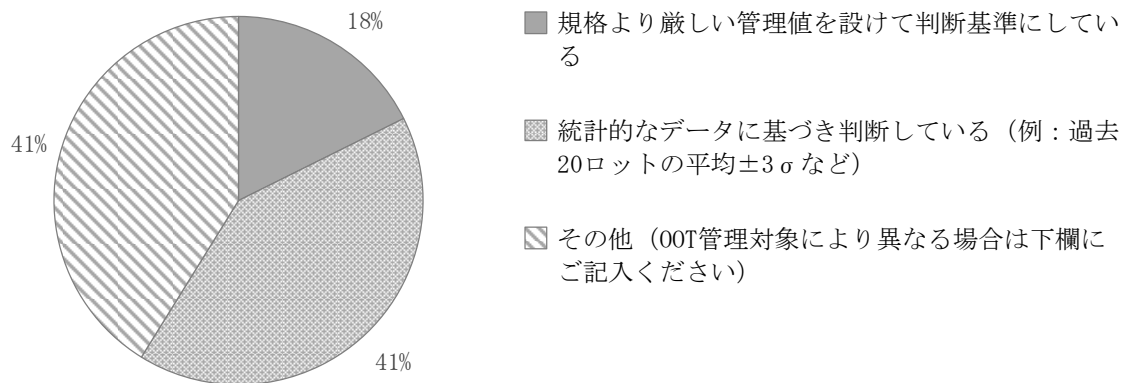


図 4 OOT の判断基準

その他の回答

1) 明確な規格設定あり
<ul style="list-style-type: none"> <li>安定性試験の場合： <ul style="list-style-type: none"> <li>前回値からの変動が規格幅の2割以内であること</li> <li>N=3で試験をした場合、ばらつきの許容範囲が規格幅の1.5割以内であること</li> </ul> </li> </ul>
2) 明確な規格設定なし
<ul style="list-style-type: none"> <li>直近のデータと比較して、差が大きいとき</li> <li>安定性試験において、試験期間中に逸脱発生が予想される時</li> <li>製品品質照査において、将来的に逸脱発生が予想される時</li> <li>品質管理責任者が必要と認めたとき（トレンドからの乖離を確認）</li> </ul>

【考察】

OOT 処理手順は OOS 処理手順に比べ、半数の製造所でしか制定されておらず、手順書の運用又は制定を検討していない製造所も見受けられました。なお、OOT の判定基準を明確に定めている製造所も少ないことから、OOS に比べ OOT への取り組みに関しては各社で差があり、規格設定等の手順化に難色を示している製造所が多いことが示唆されました。

Q4. 参考にしているガイドラインがあればご回答ください

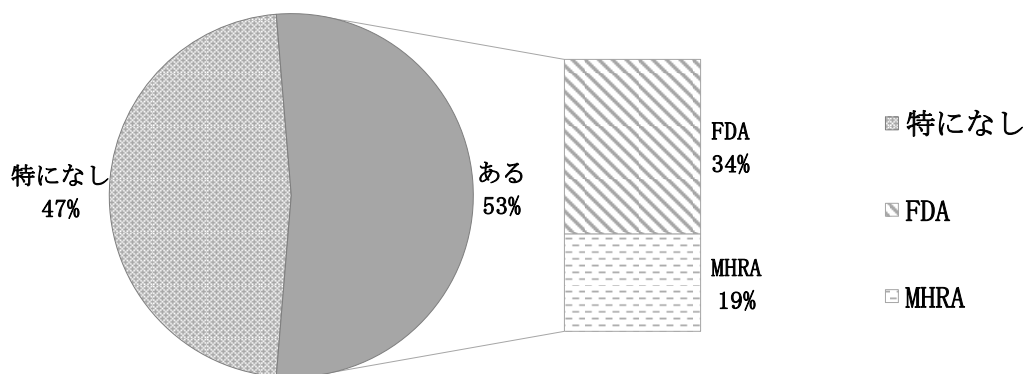


図5 各社が参考にしているガイドライン（無効回答1）

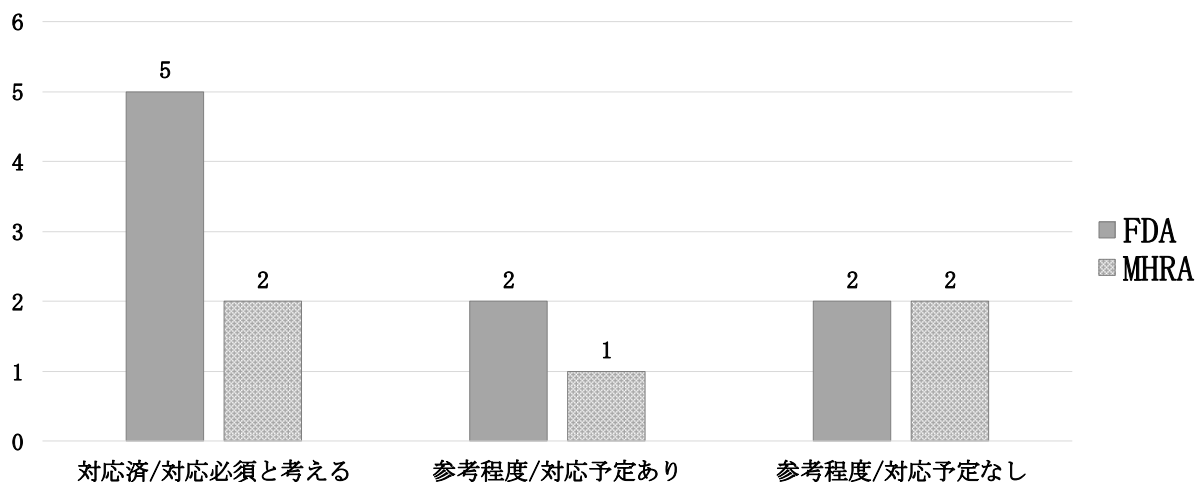


図6 「ある」と回答した会社のガイドライン対応状況

**【考察】**

OOS 処理手順において約半数の会社がガイドラインを参照していました。参照しているガイドラインは、FDA と MHRA の 2 つのみであり、およそ 6:4 の割合で FDA の OOS ガイドラインが多く参照されていることがわかりました。

FDA ガイドラインについては、対応済又は対応必須と考えている回答が最も多く、MHRA のガイドラインよりも対応の必要性が強く意識されていました。一方で、参考程度としている会社も約半数あり、各社の欧米展開の状況によって対応は異なるものと推測されます。

Q5-1. OOS 処理を QA (サイト QA/コーポレート QA ) が確認していますか

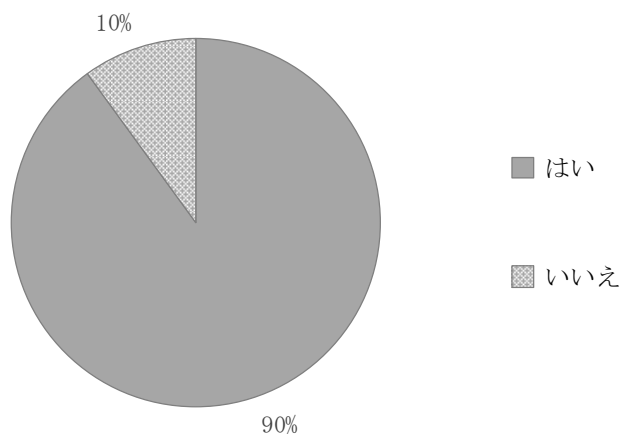


図 7 OOS 処理に対する QA の確認の有無

Q5-2. はいの場合、どの段階で関与がありますか

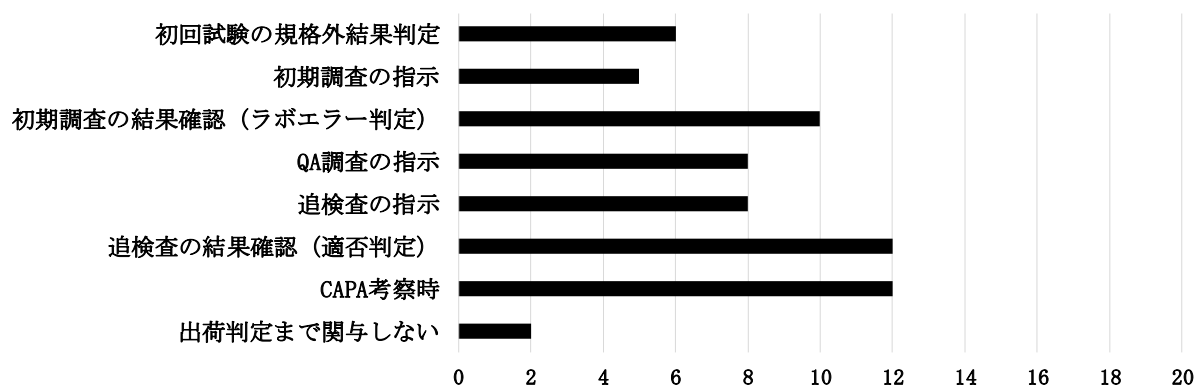


図 8 OOS 処理を QA が確認する段階

**【考察】**

全体の 9 割の製造所で QA が OOS 処理に関与していました。初期調査の段階は QC が主導で処理を行いますが、ラボエラー判定や追検査の結果確認等、試験の適否判定を要する場面では QA の関与が多いことがわかりました。

## B. OOS の対象範囲

Q6. どのような場合に OOS として処理していますか

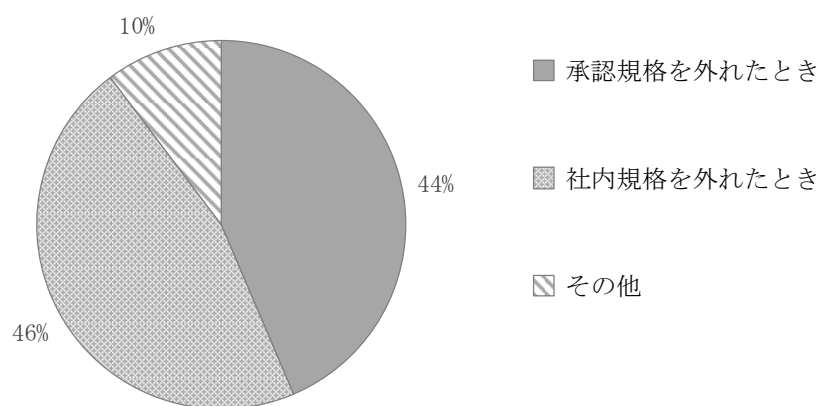


図 9 OOS の対象となる規格

<その他のアンケート回答>

・ 取り決め規格から逸脱した場合
・ OOT となった場合 (OOT 手順がないため OOS 手順で処理する)

Q7. OOS 手順の対象とする試験を回答してください (チェック形式)

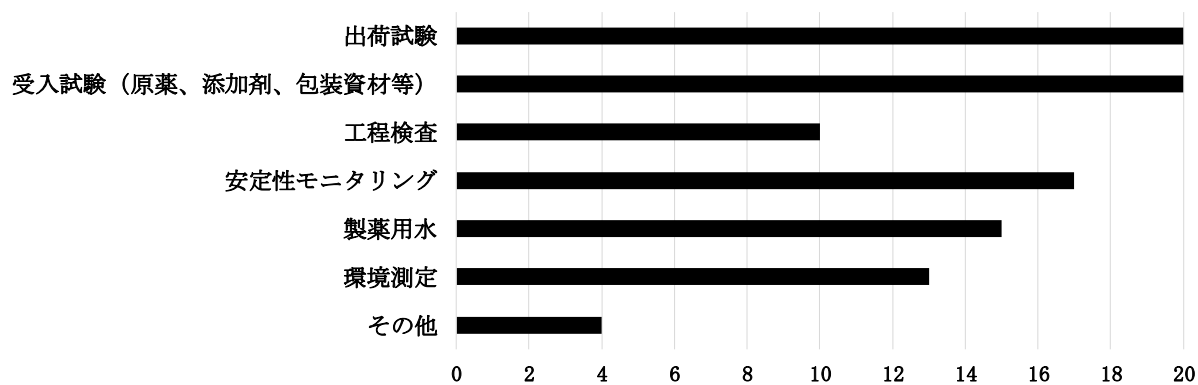


図 10 OOS の対象となる試験

<その他のアンケート回答>

機器の校正、中間製品、規格を制定している試験、技術移転時

Q8. バリデーション、技術移管は対象にしていますか

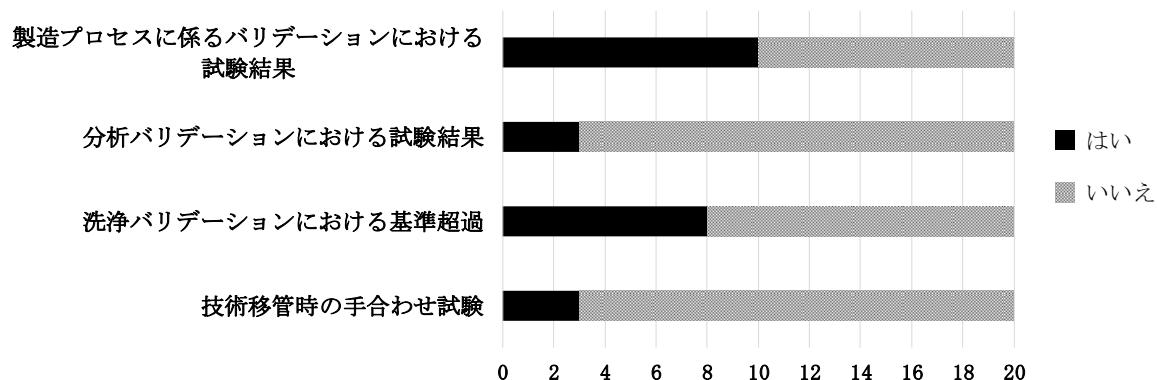


図 11 バリデーション、技術移管を OOS 処理の対象としているか

**【考察】**

出荷試験と受入試験は今回回答いただいた全ての製造所において OOS 処理手順の対象としていることがわかりました。一方、工程検査、安定性モニタリング、水・環境の試験、バリデーション、技術移管については、製造所によって OOS 手順を適用するかどうかの考えが異なることがわかりました。

Q9. バリデーションや技術移管の試験結果を OOS 手順の対象にする／しない理由についてご回答ください

<アンケート回答>

<対象にする理由>

・定められた規格から逸脱した場合を OOS の対象としており、バリデーションは判定基準が存在するため
・PV からは GMP 運用と考えるため（市販製品として結果が影響するため）
・試験手技が標準化されているため（規格及び試験方法が手順化されているため）
・技術移管の際、逸脱があれば報告義務が発生する場合があるため

<対象にしない理由>

・バリデーション（手順）の中で調査及び結果報告の処理を行うため
・GMP 運用外のベリフィケーションであるため（基準値が正確に決まって GMP 運用内となれば対象とする）
・バリデーション毎に判定基準を定めているが、出荷する製品とは直接関わらないため
・市販製品の結果とはリンクしないものについては対象外
・試験法の技術移管段階において、移管を受ける側での規格及び試験方法が確立していない状態であるため（技術移転については、判定基準があるものの、分析法技術移転中であるため）
・技術移管は教育訓練の一環であり、報告書内で処理するため
・試験手技を設定するためのバリデーションであるため（試験法等の検討段階であるため）
・対象とする試験と同調査は実施するが、管理システムでの管理対象外としているため

Q10. 出荷試験又は受入試験以外で OOS が発生した場合はどのように処理しますか

〈アンケート回答〉

・バリデーションの規格外、基準外については、バリデーションにおける逸脱として処理し、バリデーション報告書に記録を残す(分析バリデーション内で処理し、報告書にて報告する)
・技術移管時の規格外結果は、技術移管に関する報告において処理する
・逸脱管理手順書に従い、QA の管理下で措置を決定する
・基本的に QA 判断を仰いだ後適切に対処する
・計画書からの逸脱として、個別の報告書にて処理する
・当該ケースの内容を検証して個別に対応する
・各 SOP にて個別に処置内容を管理している(環境モニタリング等)
・事前に定義された規格を超える結果はすべて OOS として定義している その場合すべて OOS 手順ごとに評価及び調査され、必要に応じて、さらなる調査のために逸脱にて対応する

**【考察】**

製品のプロセスバリデーションを OOS の対象にする製造所は 5 割程度であり、各社で対応が分かれました。バリデーションを OOS 対象とする理由としては、判定基準が存在すること、試験手技が確立されていることが多く、明確な判定基準が確立されていない分析法バリデーションや技術移管時の手合わせ試験は対象外としている製造所が多いことがわかりました。また、バリデーションを OOS 対象外とする理由として、バリデーション内で処理を行うという意見が多くありました。

Q11. 下記のようなケースは OOS 発生件数としてカウントされますか

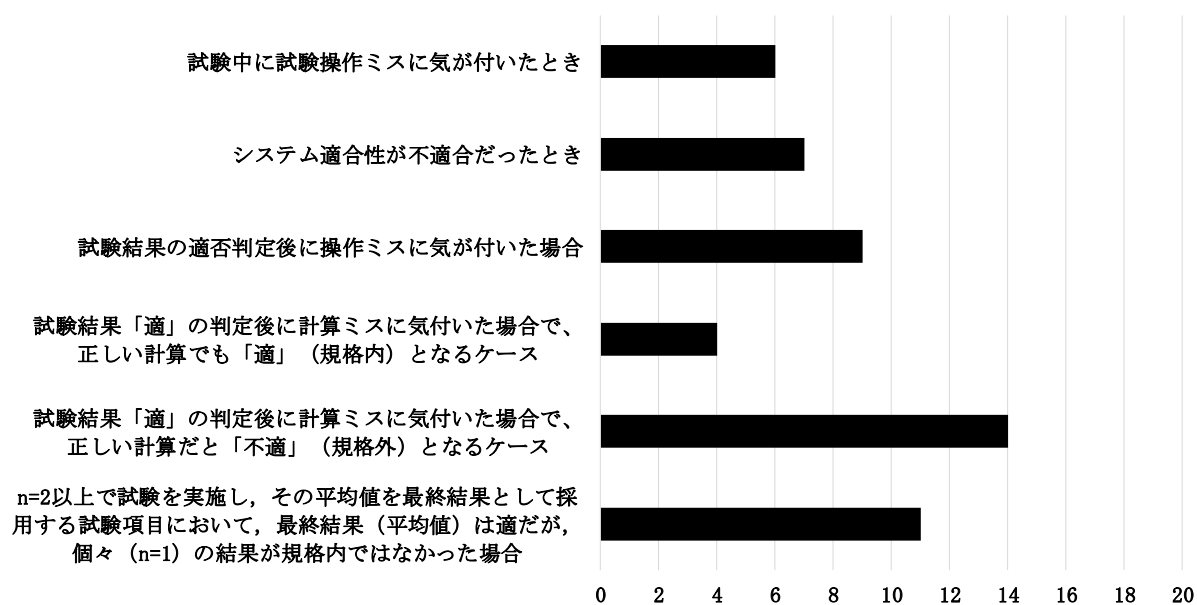


図 12 OOS としてカウントされるケース

Q12. 試験中に操作ミスや機器の点検未実施などに気が付いた場合

Q12-1. 試験を中断しますか

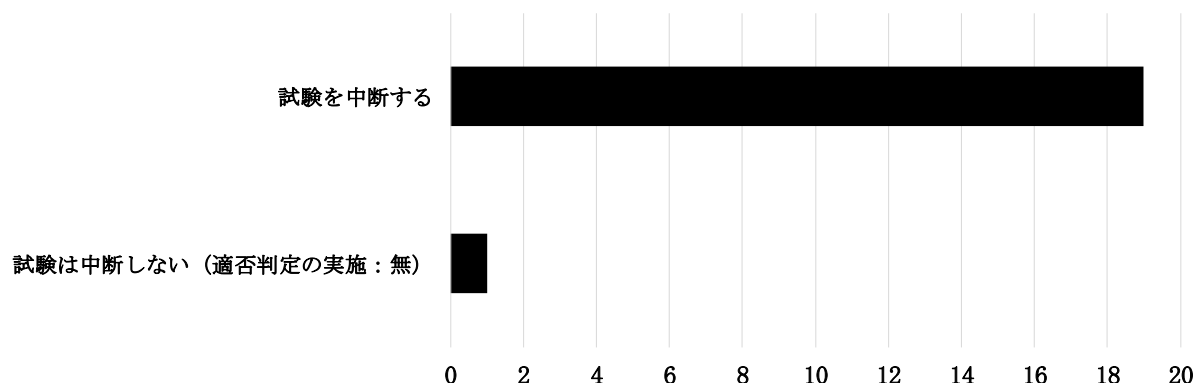


図 13 試験中にミス等に気づいた場合の試験中断の有無

Q12-2. 操作ミス等に対する処置はどのようにしますか

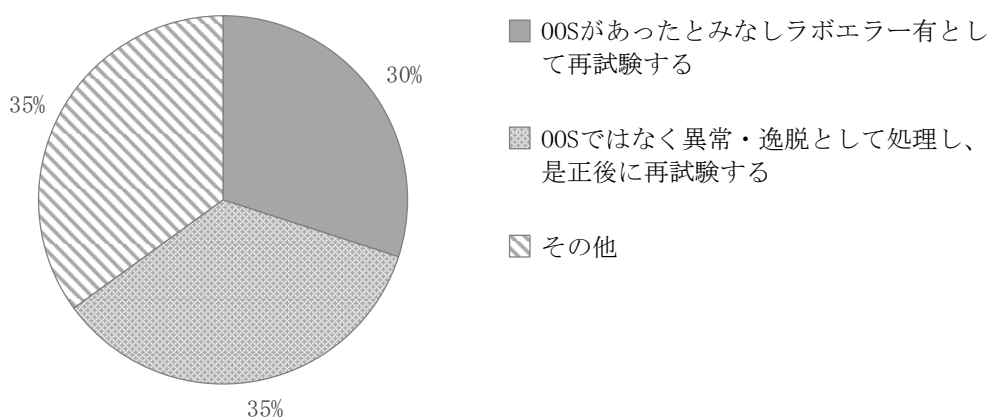


図 14 操作ミス等に対する処置

<その他の回答>

• 00S 調査手順に従ってラボエラーの有無を確認し、エラーと判断されれば再試験する
• 00S ではなく、ラボエラーありとして再試験を実施する
• 試験責任者に報告後、試験責任者が再指図を行い、再試験を実施する
• 試験途中であれば、試験を中断する。試料測定後であれば 00S とする
• 試料測定前であれば試験責任者の承認のもとで再度試験をやり直す。試料測定後であれば逸脱とする

Q12-3. 試験中に気付いた操作ミス等への対応について手順書に規定していますか

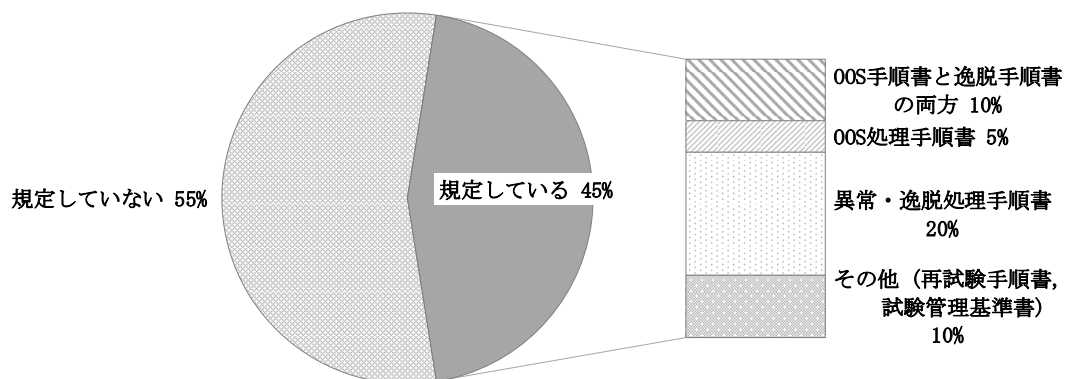


図 15 操作ミス等に対する処置の手順書化

**【考察】**

試験中にミスを発見した場合、9 割の製造所で試験を中断するとの結果が得られました。操作ミスに対しては6 割の製造所で OOS 又は異常・逸脱で処理をされますが、3 割の製造所では、責任者の了承の下、試験のやり直しを行う製造所が多くみられました。

なお、試験中の操作ミスへの対応を手順書に規定している製造所は半数弱あり、異常・逸脱処理手順書に規定している製造所が多いことがわかりました。OOS 処理手順書と異常・逸脱処理手順書以外では、再試験手順書、試験管理手順書に規定している製造所もありました。

今回のアンケートでは過半数が手順書に規定していない結果でしたが、試験の中断/継続、再試験の実施、操作ミスの再発防止などの対応は必要になることから、いずれかの手順書に対応を規定しておくことが望ましいと思われます。

### C. 初期調査の手順

Q13. 調査内容のチェックリストはありますか

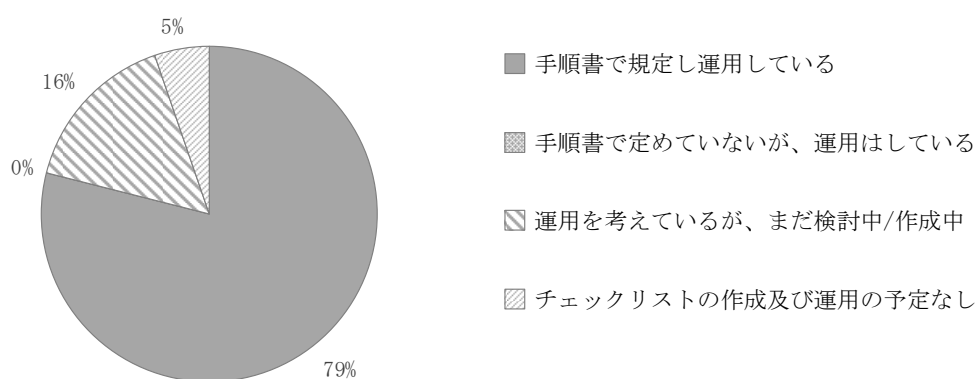


図 16 調査内容のチェックリストの有無

#### 【考察】

チェックリストを運用している又は運用を検討している製造所のほとんどで、手順書、試験環境、標準品及び試験検体、試験操作、及びデータの取り扱い等について確認を実施していることがわかりました。微生物試験を行っている製造所の中には微生物試験に特化したチェックリストを運用している製造所もありました。

各社から回答いただいたチェック項目はQ14の表にまとめました。

Q14. 運用している場合、チェックリストの項目をご記入ください

1	試験操作は正しく行ったか (手順の逸脱は無いか、使用した手順書に不備はないか、最新版か)
2	試験環境の確認 (温度、湿度)
3	機器の稼働状況 (システム適合性、測定精度、動作に異常は無いか)
4	機器の操作 (日常点検の実施、測定条件は適切か)
5	機器の校正期限の確認
6	使用した器具・試薬は正しかったか (清浄度、使用期限の確認含む)
7	標準品の確認 (名称、ロット、力価、保管状態、使用期限)
8	試料のサンプリングは適切に行われたか
9	試料の確認 (名称、ロット、保管状態、外観に異常は無いか)
10	標準、試料調製時の確認 (秤量、希釈操作)
11	保管していた初回試験時のサンプルを用いた調査 (再注入、再測定・再希釈・再抽出・未知ピーク由来の OOS の場合、別途、規定している未知ピーク調査フローに従う)
12	クロマトグラムの確認
13	データの転記・入力・計算ミスはないか
14	データレビューは行われたか
15	対象ロットのその他の試験項目の確認 (関連する試験項目との相関)
16	同分析における過去の異常 (トレンドデータの確認)
17	試験法バリデーション (バリデーションデータの有無、試験法・操作の適切性の確認)
18	試験者への教育訓練
19	試験者の技能
<b>【微生物試験に関する追加項目】</b>	
20	サンプルの取り扱い環境
21	培地 (滅菌、平板のクラック)、使用期限
22	同日実施の他試験での異常
23	コントロールの確認
24	正しい培地か
25	サンプル容器の確認
26	サンプルの保管条件
27	サンプリング後から試験開始までの時間
28	培養条件
29	2人以上での目視確認、記録

Q15. 初期調査のチェックリストは上手く運用できていますか

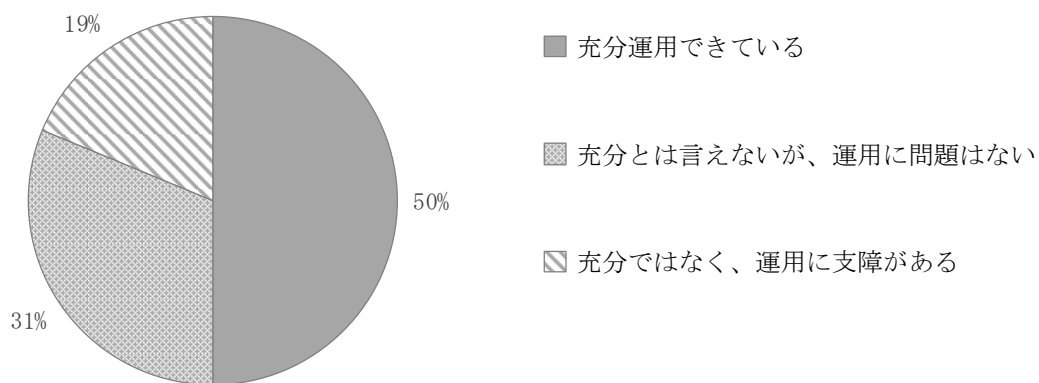


図 17 初期調査のチェックリストの運用状況（無回答 3）

Q16. 貴社の初期調査の調査方法（チェックリストの項目）として、有効と思われる方法、工夫している点、見直したい点がありましたらご記入をお願いします

<アンケート回答>

有効と思われる方法、工夫している点

・ 詳細までは記載していないものの、項目として一通りは網羅していると思われる
・ 聞き取り調査の項目が充実している。未知ピーク由来の調査フローはディシジョン・ツリー形式で使用しやすい
・ 各項目に、調査中に得られた観察事項についての記入欄がある
・ システム内に作りこまれているため、内容としての統一は取れている

見直したい点

・ エビデンスを伴わない確認結果の「適」の判断についての改善
・ 現在の初期調査項目だけでは少なく、ラボエラー有無の判断まで至らないケースが多い
・ 大まかな分類で問題の有り無しを記入する形式となっている。自由記述で埋めていくほうが良いのか、詳細まで規定して判断する形式にすれば良いのか迷っている
・ チェックリストに該当しない項目も発生するため、試験内容ごとの OOS チェックリストがあると便利で対応がスムーズにいくのではと考えている（液クロでの試験、TOC、pH 等）
・ チェック項目を増やし、より原因究明しやすく工夫が必要である
・ チェック内容が表面的で、このチェックリストの内容ではラボエラーの有無を具体的に判断しにくい

**【考察】**

回答を頂いた製造所のうち、無回答を除く約半数の製造所でチェックリストの運用が充分ではないとの回答が得られました。現在運用しているチェックリストではラボエラーの有無の判断まで至らずチェックリストの内容を見直したいと考えている製造所が多いことがわかりました。

Q17. 初期調査の際、検査員の技能を評価する際に教育記録以外の資料はありますか

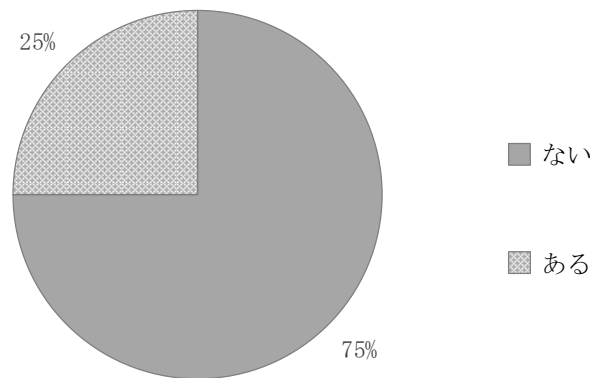


図 18 検査員の技能評価の資料の有無

<どのような資料があるか>

- ・ 検査員認定記録、対照値の管理図における配置
- ・ 直近の対象検査員に試験結果の傾向
- ・ 試験回数と理解度でレベルを 3 段階に分けたマトリクスがある（一部製品で運用）
- ・ スキルマッピングでスキル習得度のレベル分けをしている
- ・ 検査員の理解度を反映したスキルマップ
- ・ 試験回数など、試験者の試験への習熟度を問うチェックシートがある

**【考察】**

25%の製造所で教育記録以外の資料があるとの回答が得られました。その内容は理解度や習熟度を反映したものであり、試験者のレベル分けが試験エラーの有無の判断材料の一つになっていることがうかがえます。

Q18. 初期調査におけるラボエラー有無の確認のために「調査のための試験」を実施しますか

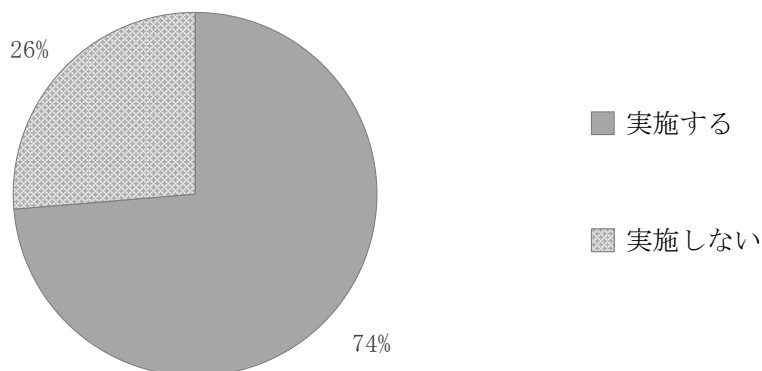


図 19 「調査のための試験」の実施の有無（無回答 1）

Q19. 「調査のための試験」の試験条件として規定している事項をご回答ください  
(例：初回試験と別の試験者が実施する、試験 n 数=3 等)

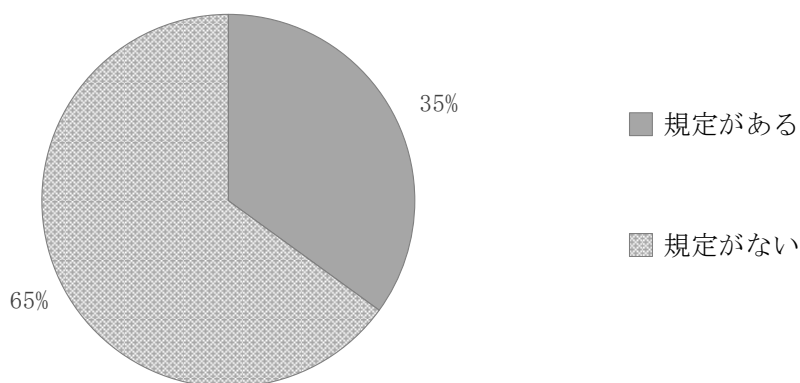


図 20 「調査のための試験」に関する規定の有無

<規定している内容>

<b>【検体、サンプリング方法等】</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原体確認を行う</li> <li>・ 初回試験で使用したサンプルを使用すること</li> <li>・ 再度、検体採取して初回の検体を含めて試験する</li> </ul>
<b>【試験時の条件設定】</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 疑わしいプロセスの検証又は仮説の検証（例：希釈ミス，分析機器の故障）を行う（リテスト又は再サンプリングは実施しない）</li> <li>・ 標準試料や他ロットの合格品を加えて対比試験を行う</li> <li>・ 試験担当者、日時、分析機器のいずれか、又は全てを変えて同一検体を試験する</li> <li>・ 初回試験と同じ試験者及び別の試験者が、各 1 回実施する</li> <li>・ LC などで再注入を行う場合は原則 3 回以上行う</li> <li>・ 仮説検証として実施し、n 数は統計処理して決定する（条件を変更する際は、得られた結果の考察し易さを考慮し、変動因子は 1 つとする）</li> </ul>

**【考察】**

再サンプリングを行う製造所と行わない製造所が混在していました。「行う」と回答した製造所は、サンプリング時、又は検体の保管状況に問題があった可能性を疑っており、品質以外の問題点を無くすことを目的としていると考えられます。対して、「行わない」と回答した製造所は、サンプリングポイントが変わることで都合良く良好な結果を得ることを防ぐことを目的としていると考えました。

試験者の選定方法については、別の試験者が試験を行う場合からは、各試験者の能力差や手技による影響を考慮したことがうかがえます。原因究明という点では、初回の試験者以外により多くの試験者の実施結果・意見を集めることは有効な手段だと考えられます。

Q20. 初期調査は誰が実施しますか（複数回答可）

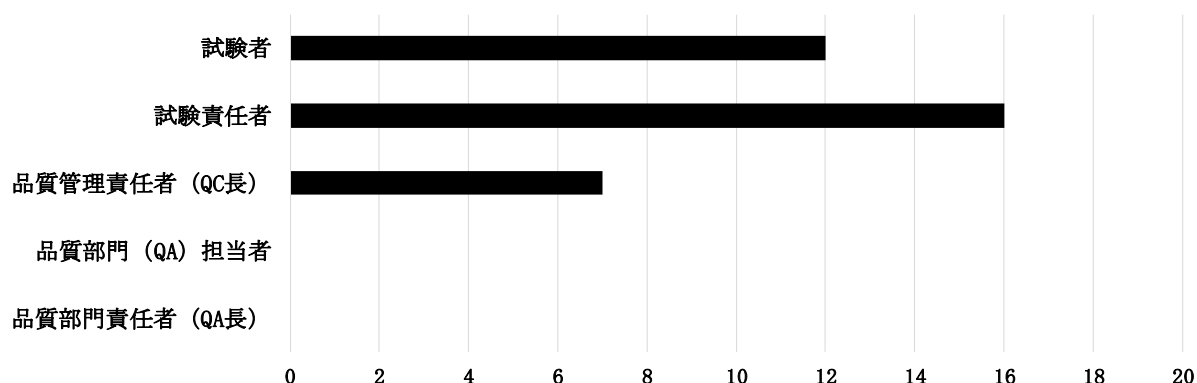


図 21 初期調査の実施者

Q21. 初期調査の結果、試験記録上は正しいが、ラボエラーが強く疑われる場合、どのようなデータや根拠があればラボエラーと判断できると思われませんか  
下記例に対して貴社の考えをご回答ください

例① 「含量試験において、試料溶液 25mL を採取して希釈する手順であり、生データシートには、「25mL 採取した」と明記してあるが、OOS 結果から逆算すると 15mL ホールピペットを使ったことが強く疑われる場合」

【各製造所回答まとめ】

- ・ 15mL ホールピペットを使って試験を行い初回結果が再現されるかを確認する。また 25mL を再度希釈した結果が妥当であるかを確認する。溶液が不足、不安定などの理由から再希釈できない場合は、ラボエラーと推定することもあり
- ・ 対照品の値が管理幅から外れていた場合
- ・ その日使用した 25mL と 15mL のホールピペットを確認し、数に齟齬があるかどうかを確認する  
→試験～データ確定 (OOS/OOT 終了) まで使用した器具を残す手順にしている製造所あり  
→使用した器具の容量が正しかったかの確認項目をチェックシートに取り入れている製造所あり
- ・ 25 mL 採取後の試料溶液の量 (減量) を確認する
- ・ 試験者に対しても、間違いがなかったかを確認する
- ・ 使用された器具の確認・HPLC・GC 等の校正された公正な検査データ・試験操作を確認し改めて得た検査データとの比較を行う
- ・ その他疑われる事例を再現してみる

Q21. (つづき)

例② 「10mL にメスアップして試料溶液を調製する手順であり、記録上は「10mL とした」と明記してあるが、試験者がいったん標線下数センチのところ（約 9mL 付近）まで液を入れ、その後、標線までメスアップするつもりだったが、うっかり忘れてそのまま測定したことが強く疑われる場合」

**【各製造所回答まとめ】**

- メスアップが十分な条件及び不十分な条件（正しく 10mL にメスアップした検体と 9mL 付近に液量を調製した検体を新たに調製）で試験し、初回結果が再現されるかを確認する。再検証できない場合はラボエラーとは判断しない
- 使用機器の取り扱いが誤っていた場合  
→試験～データ確定（OOS/OOT 終了）まで使用した器具を残す手順にしている
- メスフラスコに残っている液量を確認する。（普段と比べて多いか少ないか）  
→残っている試験液（メスアップ未完了のもの）を残しておく運用としている製造所あり
- 試験者へ確実に手順通り実施したか聞き取りを行う
- 日常的に安定した結果が得られる試験であれば、約 10%前後低い結果かどうか
- 使用した溶媒が揮発性であれば、作業（放置）時間を聞き取りし、揮発有無の確認を実施する
- HPLC・GC 等の校正された公正な検査データ、試験操作を確認し改めて得た検査データとの比較を行う

Q22. 前項のような事例はありますか。ある場合は可能な範囲でご記入をお願いします。

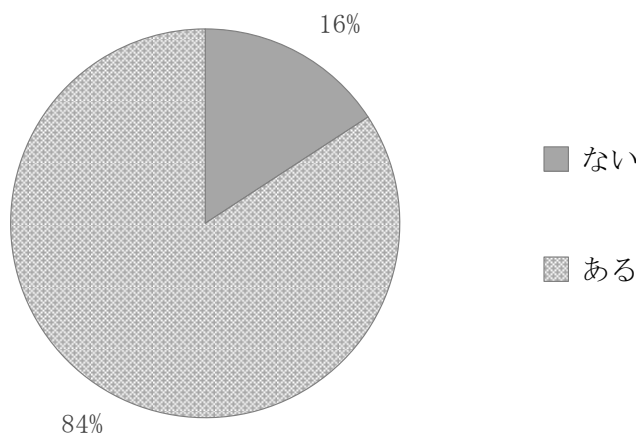


図 22 ラボエラーが疑われる事例の有無（無回答 1）

「ある」と回答された事例

<b>【器具の選定ミス】</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・手順上は 25mL メスフラスコを使用することになっているが、試験の際には 20mL メスフラスコを使用していた可能性があった</li> <li>・5mL 採取するところ、6mL ホールピペットの使用が疑われる結果が出た。検査担当者より、ピペットを取り違えた可能性について自己申告があった</li> </ul>
<b>【希釈・調製等の操作ミス】</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・注射薬の含量（HPLC）にて、n=3 の結果のうち 1 つだけ規格下限を下回った。試験記録上は不備がなかった。試験担当者は初めて実施する試験であったことから、ヒアリングを行ったうえで試料調製等において何らかのミスがあったと推定できたため、ラボエラーとして再検査を実施した。原因は推定したが確証はなく、担当者の記憶から判断するしかなかった</li> <li>・n=3 で調製するうちの 1 つの検体が評価基準の上限に抵触した。他の 2 つと比較して、内標準ピークの面積値が 7%程度低かったため、内標準溶液の添加エラーが考えられた</li> <li>・試料希釈の手順があるにも関わらず、希釈していない検体をそのまま測定してしまった</li> <li>・希釈回数が多い検体について、余分に希釈してしまい結果が出なかった</li> <li>・標準液中の内標準を、規定より少なく入れたことが疑われる結果が出た。過去のデータ、新たに調製した標準液のデータと照らし合わせ、ピペット内にエアが混入したと結論づけた</li> <li>・10 錠秤取して試験を行うところ、結果から 9 錠で試験を行っていた</li> <li>・含量低値で調査した結果、固相抽出ミニカラムに対象成分が残留している可能性が高いが、検証できなかった</li> </ul>

- ・溶解不足（超音波の処理時間不足）
- ・定量試験において、標準溶液と試料溶液を移動相で調製する手順でそれぞれを調製するタイミングが異なっていた。移動相はリン酸緩衝液とメタノールの混液であり、調製直後は液温が室温より高かったため標準溶液と試料溶液を調製する際の温度が異なっており体積が変動したため、定量値が高くなってしまった可能性がある
- ・HPLC を使用しての定量において、移動相調製時の試薬（リン酸水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム等）を間違えたため、成分ピークの面積値が異常であった
- ・X 錠の安定性試験の定量試験で規格を外れた。試料残液を良く振り混ぜた後に再測定したところ、ピークエリアが 14～34%増加した。メスアップ後にメスフラスコ内の試料溶液が均一になっていなかったことが直接要因と考えられる。通常より試験検体数が多かったことと、メスフラスコの振り方の基準がなかったことが根本原因と推定され、メスフラスコが十分に振られず、溶液が不均一であったと考えられる
- ・「1mL にとって 10mL にメスアップ」する手順を、「1mL にとって 9mL 加える」とミスしたが、これは手順書の記載ミスであった

#### 【試験者の手技】

- ・工程検査で一部の無菌試験が陽性になった。試験担当者の力量を疑い、完全滅菌したサンプルを準備し、無菌試験（プラセボ評価）を実施したところ、やはり一部が陽性になり、試験担当者の力量の問題であることが確定した
- ・操作が煩雑な定量で OOS が発生し、明らかなラボエラーは認められなかったが、認定を受けたばかりの試験者であった

#### 【考察】

器具の選定ミスは、その日に結果が出るものであれば、当日使用した器具の収支を確認すればラボエラーの特定が容易に行えるため、OOS 処理手順中に使用済み器具の保管の項目を設定することは有効な手段であると言えます。しかし、数日に渡って試験を行うものに関しては同様の方法を取ることは難しいと考えられるため、どの範囲まで上記の方法を適用するのかの線引きが必要となると考えます。

希釈・調製等の操作ミスの項で“「1mL にとって 10mL にメスアップ」する手順を、「1mL にとって 9mL 加える」とミスしたが、これは手順書の記載ミスであった。”という事例が挙げられましたが、こちらについては手順書作成の際、作成者の認識不足及び精査が確実に行われていなかったことが原因であると考えられます（試験室における OOS というよりは逸脱に当たる可能性があります）。

試験者の手技については、1 つ目の「完全滅菌したサンプルで無菌試験を行う」等、比較がしやすい試験内容であれば試験者の能力に問題があると明言できますが、そのような方法を取れる試験は限られています。教育訓練の認定水準の引き上げ、もしくは試験実績を重ねて試験に慣れるといった漠然とした対策を挙げる他は有効な手段はないと考えられます。

Q23. 初期調査でラポエラーが判明した場合の「再検査」はどのように実施していますか（複数回答可）

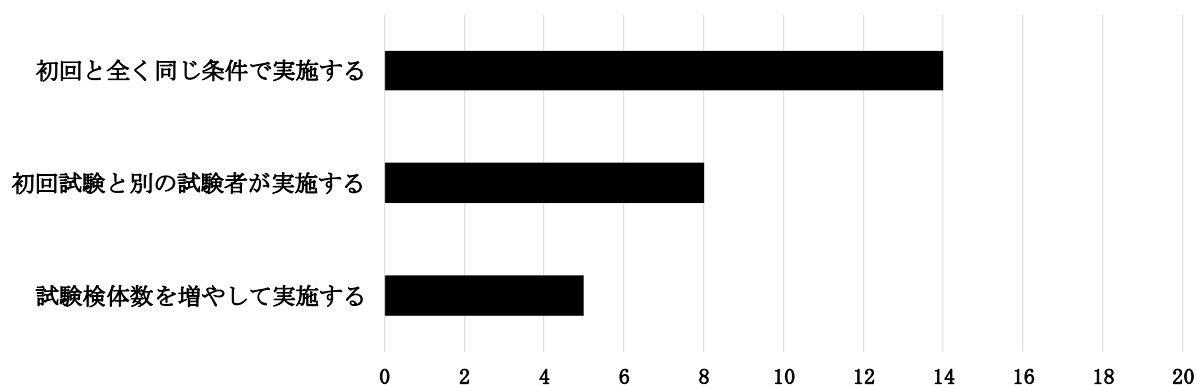


図 23 「再検査」の実施方法

**【考察】**

初回と全く同じ条件で実施すると回答した製造所が 14 施設、初回試験と別の試験者が実施すると回答した製造所が 8 施設でした。再検査は、同一人物もしくは別の試験者が行うことにそれぞれどのような意義があるのかを考える必要があります。「同一人物で試験を実施する」場合は、試験者によって異なる結果が得られることが問題としていわれると考えられ（各試験者間で同等な結果を出せる前提）、「別の試験者が試験を実施する」場合は、各試験者の能力差や手技の影響を減らすことが目的であると考えられます。

また、「試験検体数を増やして実施する」と回答した 5 施設の n 数の規定については、n=2 とする製造所が 3、n=「2~4」が 1、また「状況に応じて判断する」との回答が 1 でした。

Q24. 「調査のための試験」結果の一部を「再検査」結果として採用することはありますか

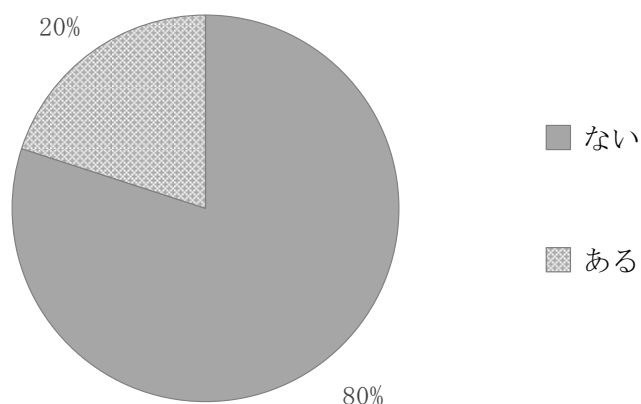


図 24 「再検査」結果として採用するか否か

**【結果を採用する理由】**

- ・原因がある程度推測された段階（試験手順からの逸脱）で手順に従って試験を行い、規格内の結果が得られる、かつ原因が判明する場合は、再度試験を実施する必要性はないと考えるため
- ・再検査の結果として採用することが妥当であることの科学的根拠がある場合
- ・再検査の中に「調査のための試験」を包含しているため
- ・HPLC 注入不良が原因の場合に、再注入結果を採用することがある

**【考察】**

8 割の製造所では「調査のための試験」と「再検査」の結果は区別して扱われていました。おそらく、「調査のための試験」で推定原因を検証し、品質部門の承認を経て原因を特定・排除したのちに「再検査」を実施する段階的なフローにしている製造所が多いと考えられます。

一方で、2 割の製造所が、「調査のための試験」結果の一部を「再検査」結果として採用することがあると回答しました。【結果を採用する理由】の回答から合理的な考え方であることがうかがえますが、「調査のための試験」では原因特定のために複数の試験条件で試験をすることがあるため、一連の試験結果の一部を再検査結果とするには、その妥当性を手順書または記録に明記しておく必要があると考えられます。

Q25. 初期調査の結果、ラボエラーが見つからなかった場合はどうしますか

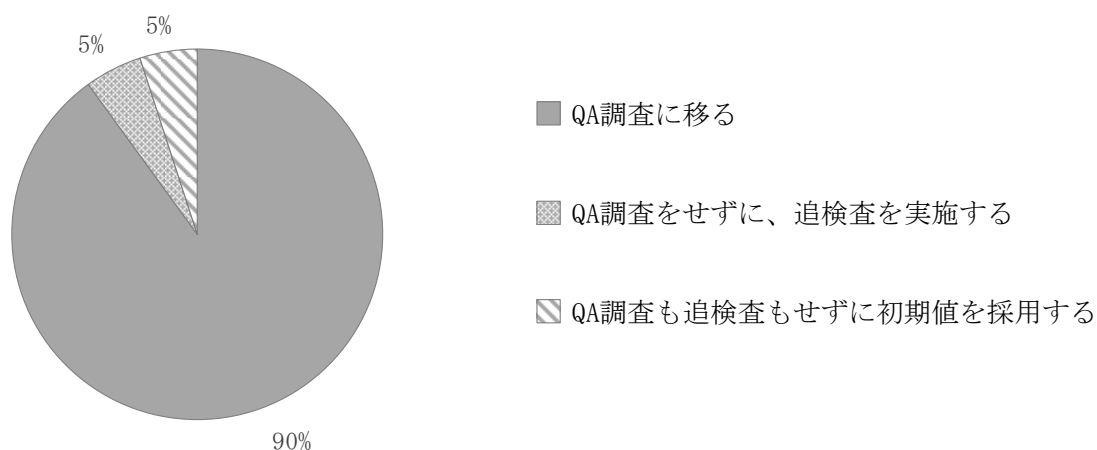


図 25 ラボエラーが見つからなかった場合の対処

**【考察】**

ほぼ全ての製造所が、QA 調査に移り、原因究明を行ってから次の段階である追検査へ進んでいます。QA 調査をせずに追検査を実施する製造所は 5%(回答数 1)でした。

また、QA 調査も追検査も実施せずに初期値を採用すると回答した製造所は 5%(回答数 1) でした。初期段階でラボエラーを特定できなかった時点でそれ以上は調査を行わずに不適と判定する、より厳しい規定を設けていることが分かります。

Q26. QA 調査の調査内容として手順書に規定している事項をご回答ください

<アンケート回答>

**【規定している事項】**

- ・逸脱管理手順書の一次措置に従い調査を行うこと
- ・リスクアセスメント（特性要因図）を作成し、原因調査を実施すること
- ・製造記録及び工程内試験記録の確認
- ・製造工程の逸脱の有無の問い合わせ
- ・変更管理記録の確認
- ・逸脱管理記録の確認
- ・原材料、中間体、製品等の確認（有効期限、サプライヤー、ソース、リリーステスト結果、保管条件等）
- ・受入までの状況（原材料等の場合）の確認
- ・検体採取記録の確認（手順等の調査）・他の試験項目についての変動の有無の確認
- ・当該試験項目における詳細なトレンド調査
- ・プロセスバリデーション、ベリフィケーション記録の確認
- ・定められた試験手順そのものの確認（必要に応じて試験方法などの検討）
- ・試験員に関する調査（経験、テクニック等）
- ・使用機器の確認（清掃状況、稼働能力等）
- ・原因調査の結果、必要に応じてCAPAを実施する
- ・フルスケール調査へ移行する

**【考察】**

QA 調査の手順として、製造記録、検体採取記録及び他の記録を見直し、異常の有無を調査した結果、製造過程に異常が確認された場合はロットを不合格とする製造所もありました。

Q27. QA 調査においても、工程のエラー等が見つからなかった場合はどうしますか

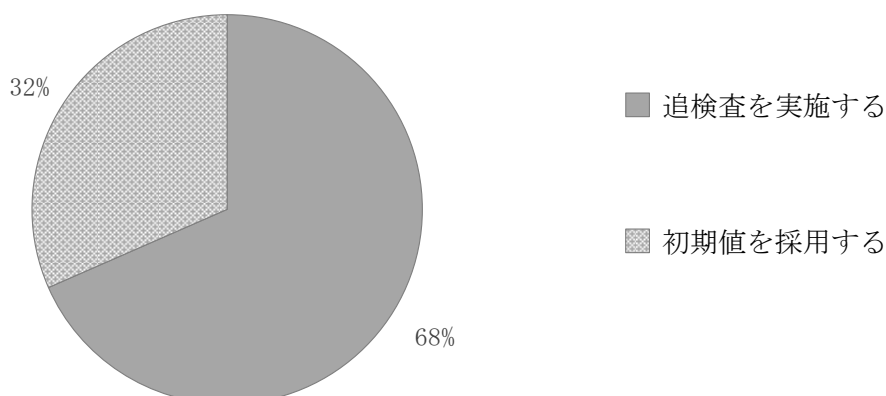


図 26 エラー等が見つからなかった場合の対処（無回答 1）

**【考察】**

追検査を実施する製造所が 13 施設あり、全体の約 7 割を占めています。

追検査を実施するためには、エラーが特定できない状態で追検査を行うことのリスクを理解し、また追検査は単なる製品の救済目的ではないという明確な考えや規定が必要であると考えます。こちらについては、Q32 「「追検査」が製品を救済する目的ではないことをどのように説明しますか」に回答結果として記載されていますので参考にしてください。

Q28. 「追検査」を実施する基準や条件はありますか

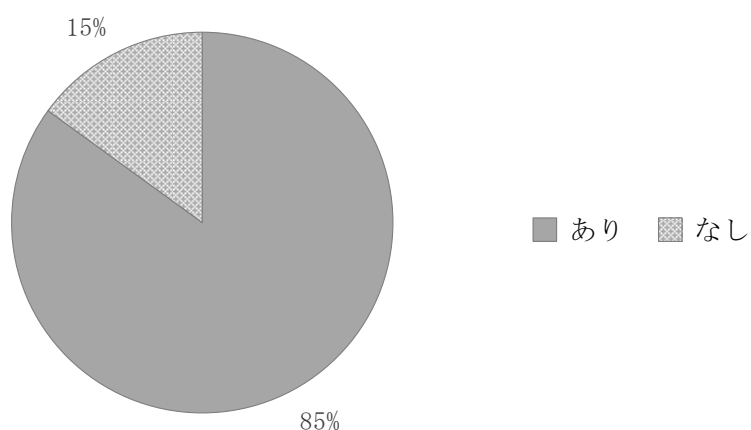


図 27 追検査の実施基準の設定

**【考察】**

追検査を実施する基準を設定している製造所は 17 施設あり、全体の 85%となっています。

基準を設定していない製造所は 3 施設ありました。うち、1 施設では基準を設定していないが個別に相談し、協議するとの回答でした。

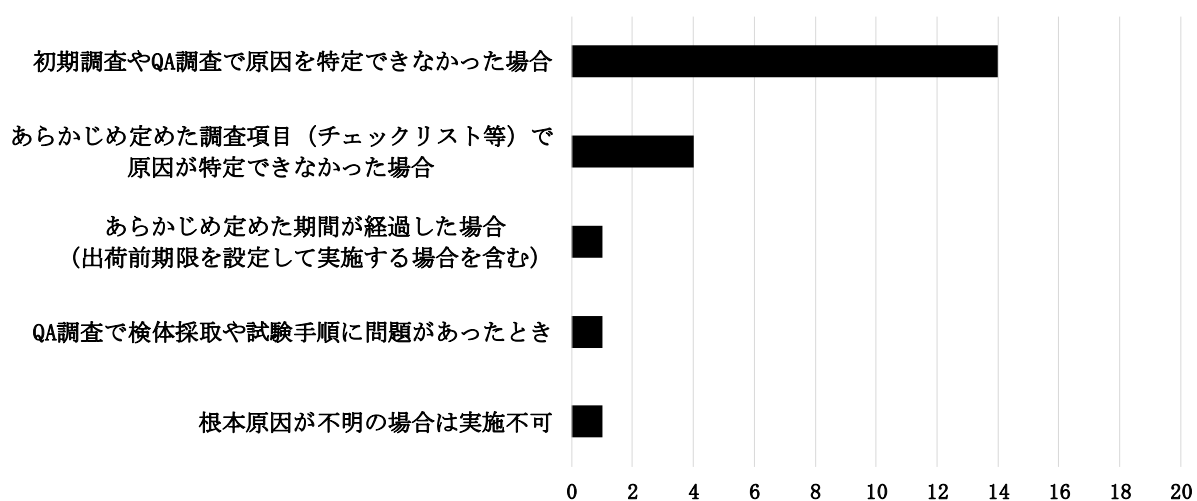


図 28 追検査の実施基準

**【考察】**

実施基準で最も多かったのは「初期調査や QA 調査で原因を特定できなかった場合」の 14 件でした。「あらかじめ定めた調査項目（チェックリスト等）で原因が特定できなかった場合」も 4 件あり、原因調査のために追検査を実施する施設が多いことがわかります。

Q29. 「追検査」の実施において規定している事項をご回答ください

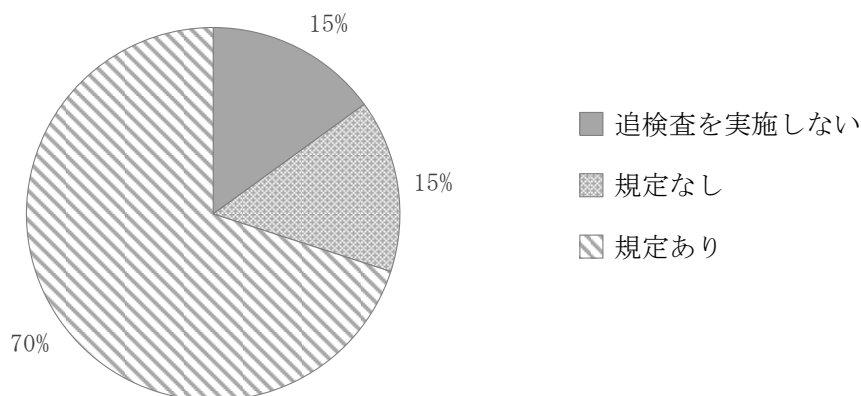


図 29 追検査に関する規定の設定

**【追試験に関わる規定】**

再サンプリングの実施について

- ・品質管理責任者が必要可否の判断をする
- ・再サンプリングは通常と同じ方法で実施する
- ・実施前に QA 承認が必要となる

試験の繰り返し回数について

- ・回数 1回：2件、2回：1件、4回：2件、6回：1件、7回：2件、検討中：1件

追検査の回数は原則3回までとする

- ・製剤の場合、通常は5倍量での試験を実施する
- ・試験の繰り返しは秤量から実施する

試験者について

- ・初回と異なる試験者が実施する

**【考察】**

追検査に関する規定を設定している製造所は14施設ありました。

規定の中では試験の繰り返し回数を設定している製造所が8施設でした。回数は製造所ごとのリスク評価の結果が反映されており、1回から7回までと幅広く設定されています。

Q30. 「追検査」の結果判定基準はどのように規定していますか

<アンケート回答>

- ・ 繰返し試験したすべての結果が規格内の場合のみ「適」とする：12件
- ・ 初回値、再試験、すべてを平均する
- ・ 繰返し試験の結果が全て合格で、統計的に初回試験の結果を外れ値と判定した場合「適」とする
- ・ 初回試験結果と有意な差を認める結果であることが必要
- ・ 規定していない：3件
- ・ 追検査を実施しない

Q31. 追検査で繰返し試験したすべての結果が規格内だった場合、代表値算出における初回試験結果の取扱いはどのように規定していますか

<アンケート回答>

- ・ 全ての試験結果について異常値検定結果と関連する他の試験結果などから、初回試験結果が品質を反映するものでないと判断した場合、除外して平均値を算出する。初回結果が分析法の変動内であると判断できる場合は初回結果を含めて平均値を算出する
- ・ 初回の結果は棄却する：2件
- ・ 規定していない：2件
- ・ 追検査の結果のみで代表値を算出し、初回試験結果は取り扱わない
- ・ ワースト値を結果として使用する
- ・ 繰返し試験の1回目の値を採用する
- ・ 初回結果と追試験結果の平均とする
- ・ 初回試験結果が、追検査との間で有意な差を認めた場合のみ追検査の結果を採用する  
差を認められない場合には初回結果を採用する
- ・ 出荷試験では、初回試験の00S結果はラボエラーが原因であると疑われる場合、7回の再試験の全ての結果が警報基準値内であれば、初回試験の結果を棄却し再試験の結果を採用する

**【考察】**

初回試験結果は代表値算出に用いないという製造所が7施設で最多でした。ただし、異常値検定などで、初回結果と追検査結果との間で有意な差を認めた場合のみとする条件を規定している製造所もありました。

一方、有為な差が認められない場合、あるいは無条件で初回結果を代表値算出に用いる規定になっているという製造所は4施設でした。

Q32. 「追検査」が製品を救済する目的ではないことをどのように説明しますか

<アンケート回答>

- ・異常値検定を行い客観性を示すが、棄却できない場合は説明が難しい
- ・あくまでも初回試験の正当性の確認として実施している
- ・追検査は OOS 発生原因を是正した上で、該当する製品又は原料の品質を再度評価するための検査であることを理解してもらえるように説明する
- ・ラボエラーであることを特定することは可能だが、無いことを特定するのは困難である。したがって、明確になっていないラボエラーで不適となってしまった製品を救済する目的で行っている。それ以外の原因で不適となっているのであれば、試験を何度行っても不適となると考えている
- ・状況調査をし、CAPA 計画につなげるためと説明する
- ・追検査は、初回試験が適切であったかを最終的に判断するための検査である
- ・初回試験よりも n 増しで実施した追試験により、再現性のある結果が得られていることより、初回試験結果はエラーと判断したと説明する
- ・原因を明確にして調査しており、結果によっては不適合とするケースがある
- ・すべてのサンプリング又は追検査は、有資格者によって承認及び検証された方法の下で行われる。また、追検査の結果が標準に準拠していない場合、結果は非準拠として報告される。テスト中、いくつかの隠れた問題はまだ検出されないか、観察できない。エラーにつながる潜在的な原因を除外するために行う。検証済みの製造プロセスで OOS につながる特定のエラーは、偶発的なエラーと見なされるべきではない
- ・繰り返し回数を増やすことで、結果の信頼性を上げたことで、初回の試験結果を否定するための根拠とする

**【考察】**

追検査が製品救済のために実施されていないことの説明について、製造所ごとに様々な回答がありました。画一的に説明することは難しく、データや状況調査の結果をまじえて、ケースごとに説明をする必要があることがうかがえます。

Q33. 初期調査および QA 調査において原因不明だった場合、追検査により合格したロットについて追加処置をしていますか。

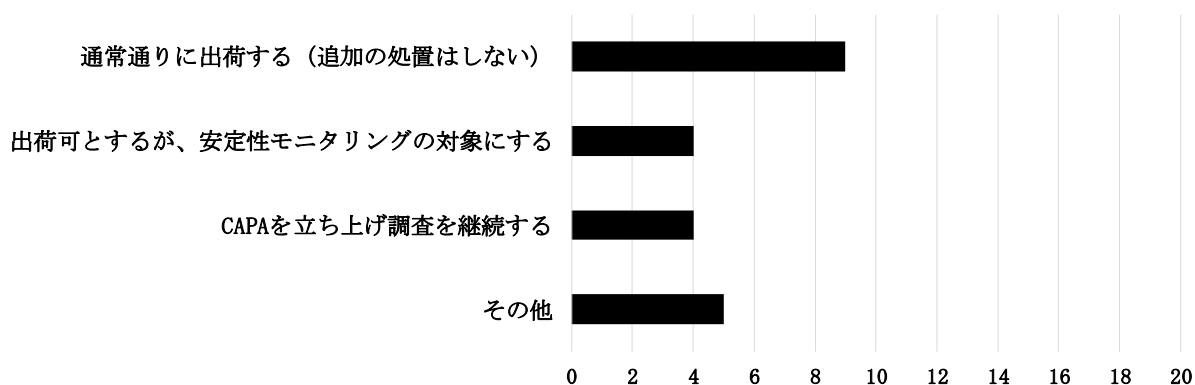


図 30 追検査により合格したロットの追加処置

<その他の回答>

・ 検体の種類により対応が異なる
・ 原因不明の場合は追検査を行わない
・ 追検査を認めていない、追検査の規定がない

**【考察】**

追検査の結果合格とする際に、特に上乘せの条件を課さない製造所は 9 施設と最多でした。また、出荷可とする条件として当該ロットを安定性モニタリングの対象とする製造所と CAPA を立ち上げて調査を継続する製造所がそれぞれ 4 施設、その他追検査自体を認めていない施設もあり、OOS が発生したロットに対してリスクをどのように担保するかについての対応は、明確なガイドラインがないため各社のポリシーの違いによる差があるようです。

Q34. OOS 処理の結果、変更事項や検討事項が発生した場合、それらをどのように管理していますか

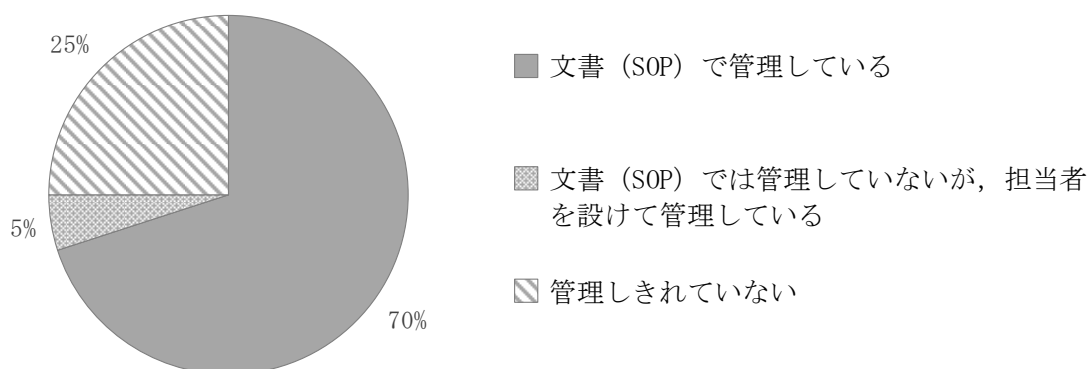


図 31 変更事項や検討事項が発生した場合の管理方法

Q35. OOS 処理の結果、変更事項や検討事項が発生し、「文書（SOP）で管理している」「担当者を立てて管理している」場合、誰がどのように行っていますか。

<アンケート回答>

**【変更事項や検討事項が発生した際の管理方法】**

- ・ 製造管理者の指示のもと行う
- ・ 試験責任者が手順の変更や検討を行う
- ・ OOS 処理後は逸脱管理の対応となるため、QA 部門の確認・指示により、OOS の原因に関連する GMP 責任者が再発防止策の対応を実施する
- ・ 専用の記録様式があり、試験検査責任者及び品質管理責任者により管理される
- ・ CAPA に関する手順書に基づいて管理している
- ・ CAPA へ移行し対応する
- ・ 出荷までに試験責任者が SOP を改訂し、品質管理責任者が承認する
- ・ 変更管理手順に従って実施する
- ・ 社内 CAPA 手順書にて対応する
- ・ 試験担当者が、変更管理や CAPA を立案し、QC、QA、MC の承認のもと管理する
- ・ 手順書改訂前にも口頭で教育する
- ・ 必要な文書改訂がある場合、システム内のアクションリストに期日と共に記載して、完了までモニターする
- ・ CAPA 管理システムで担当者と承認者を指定して管理している
- ・ 変更管理手順書に従う
- ・ 逸脱管理手順書に従う

**【考察】**

OOS 処理の結果、変更事項や検討事項が発生した場合について、その処理方法を SOP で定めている製造所は 13 施設と過半数でした。試験責任者が変更管理や CAPA の立案をするケースが多く見受けられますが、試験者が実施するケースもありました。

CAPA を管理するシステムに登録して完了までモニターしているケースもあります。

また、5 施設では SOP によって管理していないケースもありました。

## 2 OOS の発生事例に関する調査結果及び考察

Q36. OOS は年間何件発生していますか

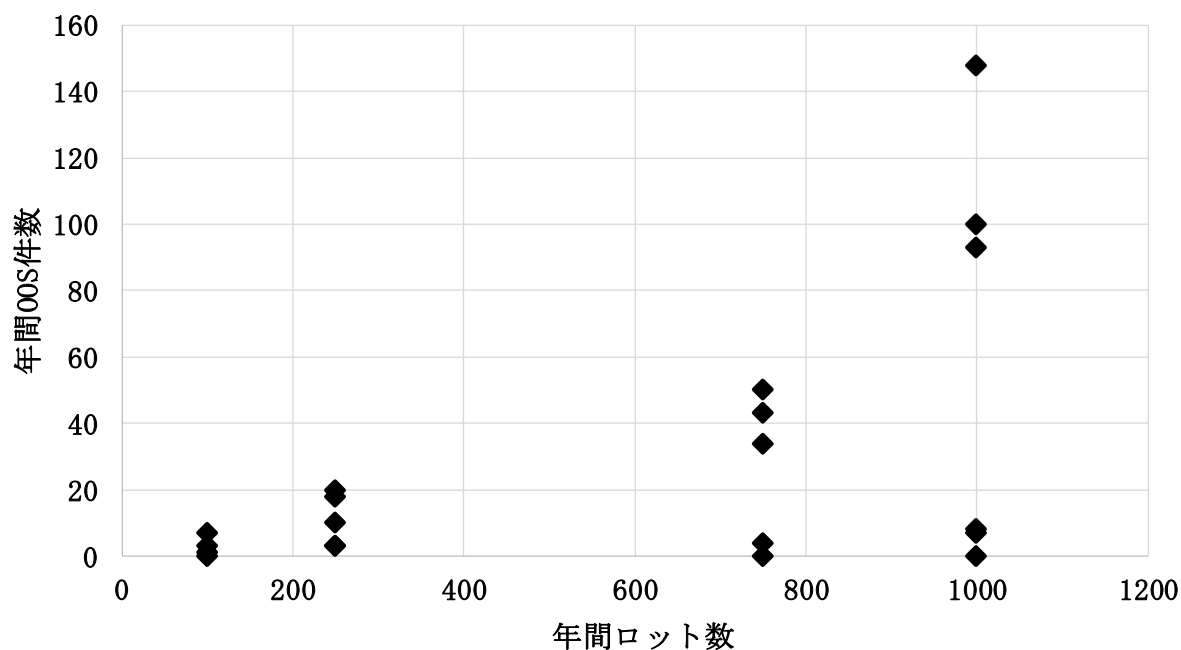


図 32 生産規模別 OOS 発生件数（無回答除く）

表 1 生産規模別 OOS 発生件数（無回答除く）

年間ロット数*	OOS 発生件数／年間		年間平均
	最小	最大	
100 未満	0	7	3
100 以上～500 未満	3	20	11
500 以上～1000 未満	4	50	26
1000 以上	6	148	59

\*図 32 のグラフでは、便宜上、100 未満を 100、100 以上～500 未満を 250、500 以上～1000 未満を 750、1000 以上を 1000 としてプロットしています

### 【考察】

年間製造ロット数と OOS 件数に相関が見られました。ただし、年間製造ロット数が多いにもかかわらず OOS 件数が少ない企業に関しては、操作ミス等を OOS 手順ではなく逸脱手順で管理しているため OOS 件数が少ないと推察されます（Q12 の結果より）。また、OOS 手順の対象範囲に差があることも OOS 件数に差がある理由と考えられます（Q6～Q11 の結果より）。

Q37. OOT は年間何件発生していますか

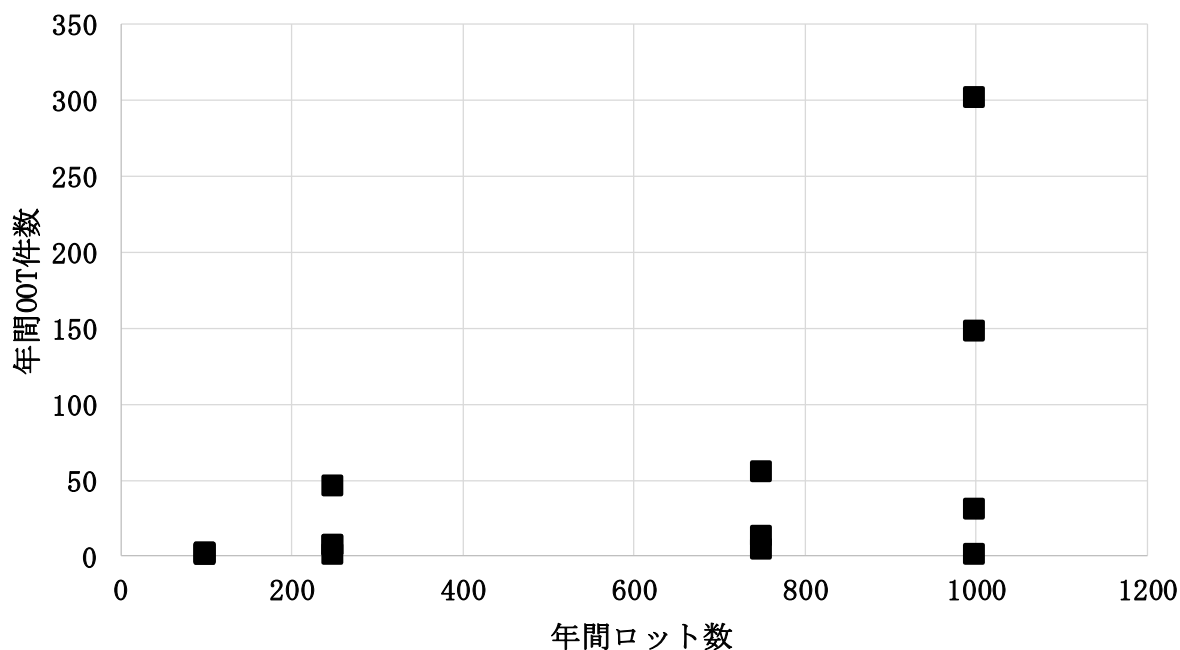


図 33 生産規模別 OOT 発生件数（無回答除く）

表 2 生産規模別 OOT 発生件数（無回答除く）

年間ロット数	OOT 発生件数／年間		年間平均
	最小	最大	
100 未満	0	1	1
100 以上～500 未満	0	45	14
500 以上～1000 未満	4	55	24
1000 以上	0	301	120

\*図 33 のグラフでは、便宜上、100 未満を 100、100 以上～500 未満を 250、500 以上～1000 未満を 750、1000 以上を 1000 としてプロットしています

**【考察】**

年間の OOT 発生件数は、OOS と同様に製造ロット数との相関が見られました。発生件数がゼロの会社は OOS の結果と比べて少なく、年間ロット数が 1000 以上の会社で 300 件を超えることもあることがわかりました。

Q38. 年間に発生した OOS のうちラボエラーが明らかになった件数をご回答ください

Q39. OOS 件数の内訳をご記入ください。また、可能であれば代表的な事例の記載をお願いいたします

<Q38 および Q39 のアンケート結果>

試験対象	OOS 件数	ラボエラー件数	不適件数	不適率*
製剤（内服剤）	264	125	16	6%
製剤（注射剤）	131	95	25	19%
製剤（外用剤）	132	74	7	5%
原薬	33	24	4	12%
原料	79	51	7	9%
容器・資材	21	5	16	76%
製薬用水	84	48	12	14%
環境	73	20	22	30%
体外診断用医薬品	1	0	1	100%
標準品	3	2	0	0%
分析法バリデーション	4	1	0	0%
洗浄バリデーション	5	0	5	100%
試験用水	1	1	0	0%
技術移管	2	2	0	0%

\*不適率 = 不適件数 / OOS 件数 × 100

#### 【考察】

今回回答いただいた各社で製造されている品目及びロット数は様々ですので、製薬企業共通の傾向ではないかもしれませんが、今回の集計結果では、OOS の発生件数は製剤、水・環境、原料、原薬、容器・資材の順に多い結果でした。

また、バリデーションや技術移管を OOS 処理手順の適用範囲に入れている企業では実際に OOS として対応実績があることがわかりました。

不適率（不適件数/OOS 件数）で見ると、製剤の中では注射剤は内服剤、外用剤と比べて不適件数が多い傾向があり、慎重な判断をされていることが推測できます。一方、容器・資材は、OOS 件数は少ないものの、不適率が 76% と高い結果でした。おそらく、資材の試験方法は比較的単純で物理的な測定が多いことから、ラボエラーが起こりにくいためだと推察しました。

なお、ラボエラー件数と不適件数の和が OOS 件数と等しくない理由は、ラボエラーが明らかにならなかったが、追検査等の判断により初回試験結果が棄却され、適合した件数に該当すると考えられます。

<代表的な事例> (Q39 のアンケート結果より)

事例の種類・試験	内容	OOS の原因・処置等
試験操作 (pH)	pH が規格より低い結果となった	調査の結果、電極の汚れが原因であると推定した
試験操作 (pH)	pH で溶液調製時にドラフトで酸を使用した影響を受けた	—
試験操作 (ラマン分光法)	受入れ試験において、同一性の確認で不適となった	調査の結果、ラマン分光法の測定箇所が適切でない(袋が重なっており透過率が下がった)と推定した
試験操作 (定量法)	受入れ試験において、定量法(含量)で規格下限に満たなかった	調査の結果、測定時の反応時間・攪拌状態などが適切でなかったと推定した
試験操作 (定量法)	ホールピペットの容量が間違いであった	4mL と 5mL のホールピペットは外観が良く似ており、取り違いが発生しやすい
試験操作 (定量法)	定量試験において、試料溶液調製時に混和不足があった	OOS 調査により、希釈が問題であったと特定された
試験操作 (定量法)	定量試験で試料からの主成分の溶媒への抽出不足があった	OOS 調査により、再抽出が原因であると特定された
試験操作 (定量法)	定量試験(電位差滴定)において、装置を適切なパラメータで使用しなかった	—
試験操作 (定量法)	定量試験において、内標法で STD ピーク面積比が低かった	標準溶液と試料溶液は同じタイミングで調製されておらず、試料溶液調製から2時間ほど後に標準溶液を調製していた 通常、内標準溶液は、同じタイミングで標準溶液と試料溶液に添加すべきものであるが、時間差があったため、その間に内標準溶液が揮発して内標準物質の濃度が高くなったと推測される
試験操作 (定量法)	標準液中の内部標準液を規定より少なく入れたことが疑われる結果が出た	ピペット内にエアが混入したと結論づけた

事例の種類・試験	内容	OOSの原因・処置等
試験操作 (融点)	融点測定にて規格を外れた	気泡が入り込み、画像分析の妨げになり発生した
試験操作 (TLC)	TLC分析にて、試料溶液のスポットの仕方が悪く、スポットが検出されなかった	—
試験操作 (パラメーター)	注入量設定ミス	—
試験操作 (試験器具)	メスフラスコ使用間違い 秤量値読み間違いによる秤量ミス	—
試験操作 (UV計)	UV測定時、セルのふき取りが甘く吸光度が高くなってしまった	—
試験操作 (標準品)	標準品の乾燥不足	—
操作 (製薬用水)	サンプリング時のエタノール噴霧のタイミングについてのエラー	—
操作 (製薬用水)	サンプリング時に容器若しくは採水口を触ってしまった	—
操作 (TOC・導電率)	TOC、導電率で規格超過した	原因はサンプリング時の操作と推定した
操作 (導電率)	導電率でサンプリングミス	—
内容量	受入試験の内容量で規格より少なかった	原因はメーカーの充填工程での不具合と特定した
菌関連	生菌数が規格値を逸脱した	—
菌関連	微生物限度試験（試験規格：0CFU/mL）生菌を検出した	—
菌関連	落下菌、浮遊菌で規格値逸脱した	—
菌関連	無菌処理してあるフィルターに異物が混入していた	—
菌関連	落下菌試験において、培地プレートの取扱いに関する不備が発生した	—

**【考察】**

今回回答にご協力いただいた各社の OOS 事例を上記にまとめました。

試験操作（人為的ミス）による OOS が多いことが見られ、対策をすれば防ぐことが出来る OOS も確認されました。また、OOS の原因特定はなかなか難しく、解決には至らない、推定されるという表現も散見されたことから、原因を特定することはなかなか困難であることも判明しました。

Q40. 初期調査/QA 調査において原因がわからなかった事例はありますか

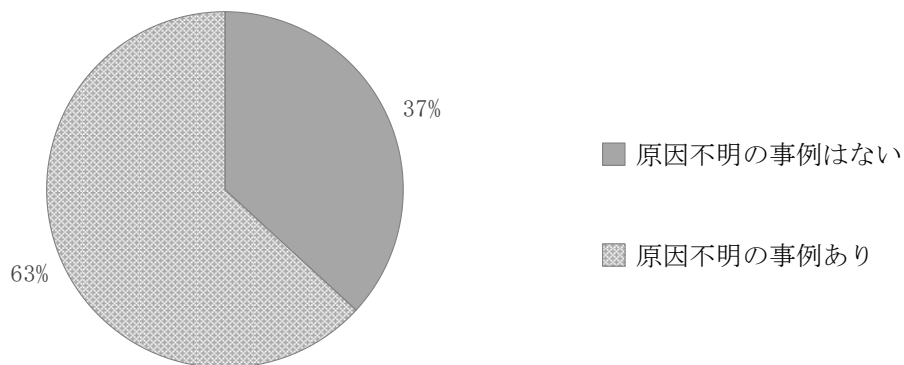


図 34 初期調査/QA 調査における原因究明の状況

**【考察】**

「原因がわからなかった OOS がある」という回答が全体の 6 割を占めました。一方、4 割弱は原因不明の事例が「ない」という回答でした。原因不明の事例がないと回答された会社は、別項にて OOS の発生件数の回答をいただけているため、OOS 処理における初期調査又は QA 調査で原因の特定ができていると考えられます。

Q41. 「ある」の場合、事例の詳細を記載してください

<アンケート回答>

資材の受入試験において乾燥減量が規格上限を超えた。 明確なラボエラー要因が見当たらず、サプライヤーの試験結果は適合していたため、追検査結果により適否判断した。OOS とは別に CAPA を立ち上げ、検体の吸湿が考えられる作業過程を全て検証して、サンプリング後から試験実施までの間で吸湿が起こった可能性があると考え、対策を施した
試験者が普通通りに実施している結果によっても、初回のみ異常値が出る場合がある
標準品の定量(LC)において n=3 のうちの 1 回が低値となり、ラボエラーは認められなかった
溶出試験で 6 錠中 3 錠が規格外であったが、ラボエラーは認められなかった。n=7 で規格外はなかったため初回試験を棄却した
現状の試験記録からの初期調査、製造記録からの QA 調査がすべて「適」となり、何らかのエラーと判断できない事例があった
微生物試験では、理化学試験のような HPLC の再注入試験などが実施できず、原因を特定することが難しいケースが良くある
微生物限度試験(規格：0CFU/mL)において、菌検出があったため OOS とした。調査のための試験では菌を検出せず、製造記録、環境試験記録を確認したが記録に問題はなかった。調査内容からラボエラーによるコンタミネーションが疑われたが、明確な原因が認められなかったため、ラボエラー無しとして初期試験結果を採用した

**【考察】**

原因がわからなかった事例は様々ですが、初期調査でラボエラーが特定できなかった場合に、フルスケールの QA 調査において原因が特定できるケースは少ないと考えられます。

微生物試験では試験操作におけるコンタミの可能性は疑うものの明確な根拠が得られないケースが多いことがうかがえました。

一般に、調査のための試験を実施しても規格外試験結果が再現されない場合には、ラボエラーと結論づけるのは難しいと考えられます。OOS の発生状況は試験ごとに様々であり、原因特定のために万能なアプローチがないことも原因特定が難しい要因の一つと考えられます。

Q42. ラボエラーと判断したが、対応に困った事例はありますか

**【結果概要】**

「ラボエラーと判断したが対応に困った事例はない」という回答は 5 社から得られました。困った事例がない理由の一つとしては、根本原因が明確にできない限りラボエラーと判断できないという考えに基づくためと思われます。言い換えると、ラボエラーと判断された案件は、原因と対策が明確になっており困る点がなかったと言えます。

一方、「ラボエラーと判断したものの対応に困った事例」が 8 社から得られました。内容を以下に記します。

<アンケート回答>

<b>【対象事例】</b> 溶出試験	<b>【事例】</b> 内服剤の溶出試験において N=6 のうち、1 つが通常あり得ない結果であった。システム適合性も不適であったため、試験不成立となり、OOS ではなくラボエラーとして再試験実施とした
	<b>【困った点】</b> 試験不成立として処理したが、通常考えられない結果となった事実については、試験操作に何らかの不備があったのだろうという推測のみで調査が行き詰ったこと

<b>【対象事例】</b> 乾燥減量	<b>【事例】</b> 乾燥減量実施時に、規格を超えた結果が得られた 調査を行ったところ、秤量瓶の重量を量る際に 0 合わせをしていない懸念が生じた。そこで、0 合わせしたことを確実に実施 (0 合わせ後に印字を行う) して再度試験を行ったところ、規格内の結果が得られた 以上より、当該 OOS は 0 合わせをしていないことが原因ではないかと推測した
	<b>【困った点】</b> 測定値異常の根本原因を明確に特定できず、推測をもとに判断せざるを得ないケースであった

【対象事例】 定量	【事例】 全量を求める際、一定量の溶媒で崩壊させ、別の溶媒を加えメスアップをする。別の溶媒を加えた時に液温が大きく変化するため、標準溶液と試料溶液で温度を合わせる操作がある
	【困った点】 液温の調整はあくまで感覚であり、本当に液温による定量値のずれなのかが分からなかった点

【対象事例】 定量	【事例】 定量において OOS が発生したが、HPLC コンディション不良等により試料溶液調製から測定まで 3 日経過していた。初期調査の結果、初回結果は HPLC の異常又はバイアル中の溶液が不均一と判断した
	【困った点】 含量値異常の根本原因を明確に特定できず、推測をもとに判断せざるを得ないケースであった

【対象事例】 定量	【事例】 注射剤（粉末充填品）の定量試験（円筒平板法）において規格下限値を下回る OOS が発生した。 本品は粉末充填品であり、内容物に主薬の他に賦形剤も含まれている。 当該試験は、バイアルから試料を一部採取し試料溶液を調製する。試料を採取する際、粉末の攪拌不足によりバイアル内で偏りが生じ、採取した部分の主成分含量が少なかったことが原因だと推測された
	【困った点】 本試験法はバラつきが大きい試験特性を持ち、また、試験結果が得られるまでに時間がかかる。さらに、溶液の安定性も確認できていなかったことから、OOS が発生した試料溶液での再現検証を実施することができなかった。そのため原因究明の検証が十分に行えなかった。

【対象事例】 定量	【事例】 製剤の定量法（HPLC）において、3個の試料溶液の結果の内、1個が含量規格上限を超える結果が発生した。システム適合性も問題なく、クロマト結果からもピーク異常やベースラインの乱れはなく、機器由来の可能性は低かった。 使用したメスフラスコ・ホールピペットの容量は適切であった。メスフラスコのメスアップミスあるいは、ホールピペットの標線合わせミスが考えられた。
	【困った点】 根本原因は特定できず、推察されるという結論で処置をした。

【対象事例】 生菌数	【事例】 製品のバイオーバーデン試験で菌の検出があり、どこでコンタミが起こったのか不明確であった。
	【困った点】 サンプリングしてから製品は凍結しているため、再試験は難しく、残サンプルで再試験を行うも菌の検出はなかった。ラボエラーも疑われたがコントロールの溶液に菌の検出はなく、最終的にサンプリング時にコンタミしたのだろうと落とし込み、実際は原因究明できなかった。

【対象事例】 定量	【事例】 F錠の定量法（HPLC）において、含量規格上限を超える結果が発生した。 本分析法はバラツキが少なく、同一ロットで6回測定した結果1回のみ大きく外れ値が発生した。 試料溶液の調製で使用しているパスツールピペットとスポイトゴムからのコンタミネーションが疑われたため、スポイトゴム内部に希釈液を注入して抽出して得られた液を定量法で分析した結果、F錠の主成分のピークに近接するピークを認めた。以上から使用したスポイトゴム内に希釈液を吸い込んでしまい、スポイト内に付着していた汚れが入り込むことにより含量が高くなったと推定した。
	【困った点】 含量値異常の根本原因を明確に特定できず、推測をもとに判断せざるを得ないケースであった。

**【考察】**

「ラボエラーと判断したものの対応に困った事例」に見られる共通点は、試験ミスが実際に起こっていた「事実」を示せるだけの客観的な証拠を得られなかったことです。試験の特性や試験者の記憶、あるいは調査者自身の経験に基づいた原因推定をおこない、ラボエラーの有無を判断せざるを得なかった点が共通していました。

また、ラボエラー（試験のミス）に対しては通常、再発防止対策が必要になりますが、取り除くべき原因が推定の域を出ないということは、対策が的を射ていない可能性もあります。おそらく、確信が持てないまま再発防止策を進めざるを得なかったことも「困った」要因のひとつと考えられます。

Q43. 受入試験で OOS になった原材料を製造に使用する・したことはありますか

Q44. 「ある（可能性含む）」に該当した場合、それはどういうときですか

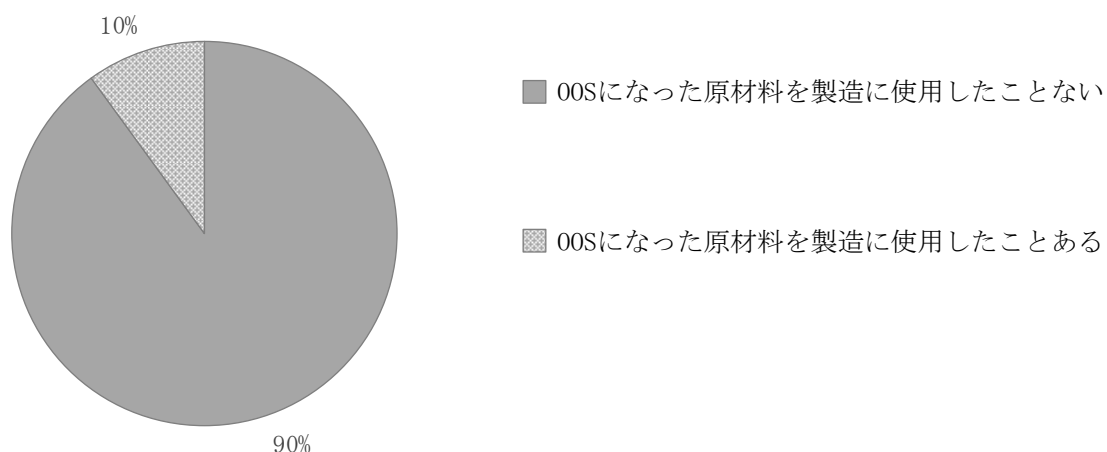


図 35 OOS になった原材料を製造に使用するか

**【考察】**

受け入れ試験を実施した段階で原材料が OOS となった場合、それを製造に使用しない製造所が 18 施設と大半であり、使用する製造所は 2 施設と少数派でした。使用するケースにおいては、いずれも顧客もしくは製造販売業者の判断のもとで使用していました。

Q45. 監査等で OOS 調査に関する指摘を受けたことはありますか

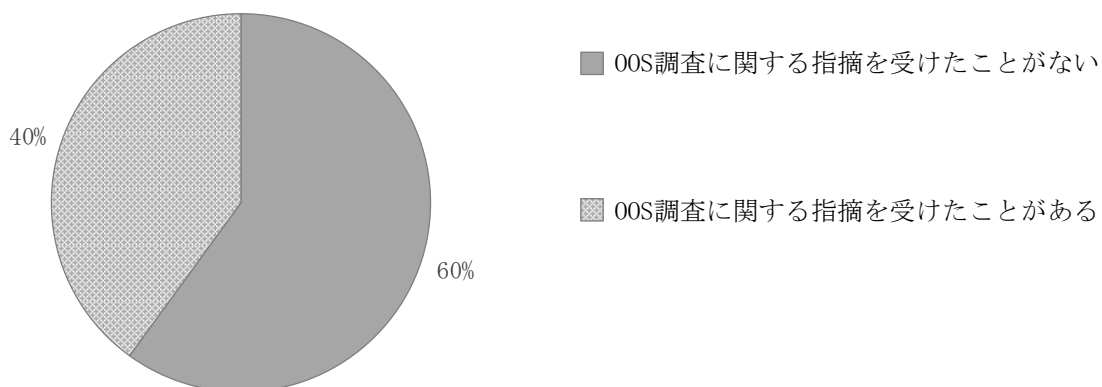


図 36 監査等で受けた OOS 調査に関する指摘

<監査等で受けた OOS 調査に関する指摘事項>

<p>調査の管理方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ QA 部門への連絡を実施すること</li> <li>・ 指示の流れが記録上で読み取れない</li> <li>・ 試験検査異常No.を付与すること</li> <li>・ 初期調査開始までの時間の規定が無い</li> </ul>
<p>ラボエラー調査・追加調査内容と調査方法について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追加調査方針を標準化すること</li> <li>・ ラボエラーと断定するための調査結果が弱い</li> <li>・ ラボエラーの原因となった操作について再発防止のため手技ノウハウを手順書に反映するべき</li> </ul>
<p>追検査の繰り返し回数について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追検査の繰り返し数の妥当性に関する指摘</li> <li>・ 追検査にて、統計的処理が可能な n 数を実施することが望ましい</li> <li>・ 追試験の n 数が 4 回では少ないので、n=8 とした方が良いとの口頭指導を受けた</li> </ul>
<p>CAPA について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CAPA を実施し、その確認をすること</li> <li>・ QA 部門への連絡を実施すること</li> </ul>

### 【考察】

20 製造所中 8 製造所で指摘を受けた経験がありました。最も多い指摘事項は調査の管理方法についてであり、ラボエラーの調査方法の手順化が不十分である事象について指摘を受けています。また、ラボエラーの調査方法や追加調査の方法及びその内容について指摘を受けています。調査の方針や深さについて基準となるものがないため、各社の調査にバラツキも発生していると考えられます。また、追加試験の回数について指摘を受ける事例も多く、追加試験回数の妥当性を確認されるケースや、具体的に追加試験回数の推奨を受けている場合もありました。

その他には CAPA の不十分さについて、また CAPA の実効性について確認することが要求されています。

Q46. OOS 処理で苦勞する点を教えてください

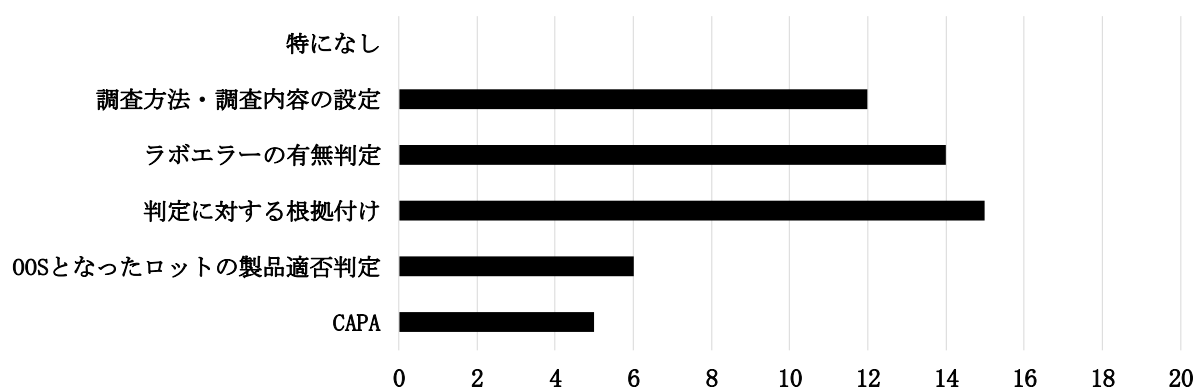


図 37 OOS 処理で苦勞する点

### 【考察】

OOS 処理で苦勞していない製造所はありませんでした。一番困っていることは判定に対する根拠付けであり、次に多いラボエラー有無の判定とあわせると根本的な原因究明が難しいケースに苦勞していると考えられます。

また、調査方法、調査内容の設定で苦勞している製造所も多く、OOS 処理は多種多様であり一律に手法を決めることが難しいため、個別に判断せざるを得ないことに苦勞していることがうかがえます。その他には、OOS となったロットの製品適否判定や CAPA の立案に苦勞しており、特に OOS となったものの、追検査の結果合格とするためには相当な根拠を示す必要があり、判断に苦心しているものと考えられます。

Q47. OOS に関して苦勞する要因はありますか

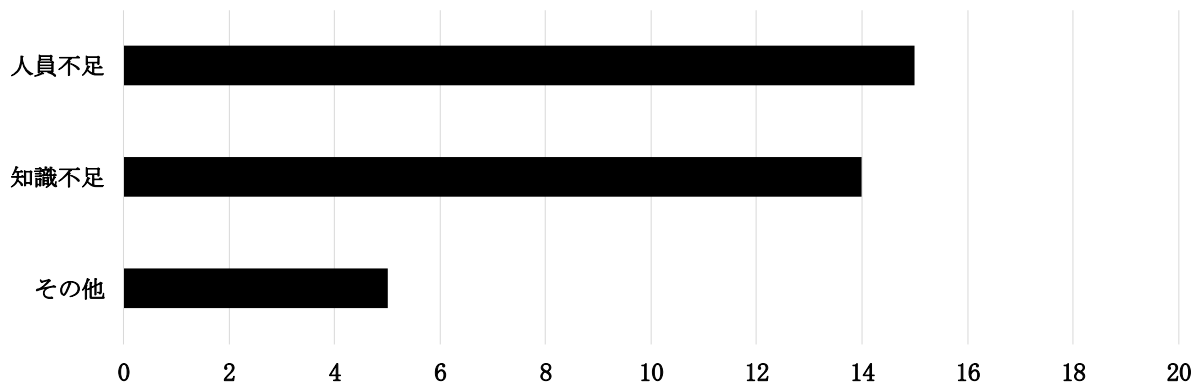


図 38 OOS に関して苦勞する要因

**【OOS に関する苦勞するその他の要因】**

- ・原因が推察の域を出ない状態で結論を出さないといけないこと
- ・製造及び出荷スケジュールがタイトであり、考察にかける時間が少ないこと
- ・出荷までの期間が短いこと、人員が不足している事より、OOS にかける時間や調査が不足してしまうこと
- ・OOS 手順の適用範囲、ラボエラーと判断する基準が明確でない

**【考察】**

20 製造所中 15 製造所で人員不足により、また 14 製造所で知識不足により OOS 処理に苦勞しているとの回答があり、人的リソース不足を感じている割合が高い結果でした。

OOS 処理は明確な解決方法が決まっていないうえに、通常業務に加えて時間を割く余裕がない現状があることが推測されます。また OOS 処理にはその製品や機器、分析作業についての知識と経験が重要であると考えられますが、社内においてそれらの蓄積や共有が十分にできていないと解決に苦勞することも考えられます。

## 第4 アンケート全体を通しての考察

今回、アンケートにご協力いただいた製造所の95%がOOSの手順書を制定し運用していますが、十分に運用できていると回答した製造所は32%であり手順書と実運用にギャップを抱えている実状が見えました。また、OOS処理で苦勞をしたことがないと回答する製造所はゼロという状況がわかりました。

OOS処理において最も苦勞しているのは、OOSの原因調査が難しいことでした。原因がわからなかった事例も多くあり、経験や推測に基づき原因推定をするケースも少なくないという結果でした。一方で、原因がわからなかった事例はない製造所もありました。本アンケートでは初期調査のチェック項目として工夫している点の回答が得られていますので、各社における原因調査の一助となることを期待しています。

規格外試験結果が得られたときに不適合とは判断せずに、わざわざ苦勞するOOSの処理を行う理由は、製品を救済するためではありません。そもそも医薬品の品質は、試験結果で保証されるものではありません。GMP管理のもと、適格性が確認された原材料、設備、環境を使用し、バリデートされたプロセスで、適切な教育訓練を受けた従業員によって製造されていることで品質が保証されています。したがって、苦勞してOOSの処理を行うのは、規格外の試験結果が得られた事態を何等かの不具合が起きている警鐘と捉え、是正のプロセスを回すために実施していると理解できます。

OOSの処理において、多くの製造所が苦勞を抱えている事実が今回のアンケート調査によって明らかになりました。また、実際の対応事例も多く集めることができました。その中で、原因調査の方法が不明確のため調査不足だと感じていること、原因特定の根拠を示しにくく、発生したOOSの状況に応じて対応しなければならないことなど、OOS処理に困っている製造所が多いことがわかりました。

第3章では本章のアンケート結果及び次章のOOSに関する海外規制当局の指摘事例を踏まえて、各社が抱えている問題点解消の一助となるようOOS処理のモデル手順の検討を行いました。

各社におかれましては、本章に加え、次章以降も参考にいただき、より適切なOOS処理を実施いただけることを期待しています。

## 第2章 海外における指摘事例

### 第1 概要

製薬業界のグローバル化が進むにつれ、日本国内においても海外の GMP 動向に合わせた対応が必要となる機会が増えています。第1章のアンケート調査にも示されるように、FDA 対応の必要性を意識する製薬企業も少なくありません。

FDA 査察においては、OOS 処理に関する指摘が散見されることから、OOS 処理手順に関するガイドライン『Guidance for Industry/ Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production』が発行されています。しかしながら、観察所見 (Form FDA 483) に対する回答不十分のために警告書 (Warning Letter) が発出される事例も見受けられます。

当研究部会では、警告書 (Warning Letter) で指摘された OOS 処理に関する事例を収集し、第2 指摘事例に取り纏めました。事例から得られたことを参考にし、今後の品質システム改善や OOS 処理、逸脱処理のヒントとしてお役立ていただけましたら幸いです。

### 第2 指摘事例

警告書 (Warning Letter) から OOS 調査に関する事例を調査し、事例 1~4 として概要を次項にまとめました。

事例 1	初期調査が不十分であった事例
事例 2	フルスケール調査が不十分であった事例
事例 3	手順書の内容が不足していた事例
事例 4	ラボエラー断定後の CAPA が不十分であった事例

なお、指摘事項や要求事項を分かりやすくするために、内容を一部省略しています。

## 1 初期調査が不十分であった事例

業種分類	OTC 医薬品製造
OOS 内容及び指摘事項	<p>粘度試験において OOS 結果となり、2 度追加で試験を行ったが、いずれも OOS 結果となった。これらの OOS 結果に対して、初期調査は行わず、該当バッチを棄却した。試験担当者の再教育訓練を行い、将来的には研究開発部門が OOS 調査を行うこと及び適切な行動計画を立案することで対応したが、初期調査の実施時期及び方法について提言されていなかったため、対応は不十分であった。</p>
要求事項	<p>(1) OOS 結果もしくは予期しない試験結果を得た後に再試験検査を行った事例を全てリスト化し、各事例に対する調査と CAPA を実施すること。</p> <p>(2) OOS 調査が適切に行われるように OOS 調査手順書を改訂し、より詳細に記載すること。</p>

### 【コメント】

OOS 結果を得た場合には、まず試験室における初期調査を実施する必要があります。また、根本原因を否定もしくは肯定するための科学的根拠が必要となります。

初期調査において OOS 原因がラボエラーであると仮定された場合には、その仮説検証を行うことで根本原因の立証が可能であり、仮説検証の結果をもって OOS 結果を無効とすることができます。ただし、仮説検証の結果は試験結果になり替わることはできませんので、初回結果を棄却した上で再試験検査の実施により試験の判定をやり直す必要があります。

初期調査を行う際には迅速な対応と、使用した器具等の保全が根本原因の特定に非常に大きく役立つため、手順書等にあらかじめ対応方法を記載することも推奨されています。

## 2 フルスケール調査が不十分であった事例

業種分類	医薬品製造
OOS 内容及び指摘事項	<p>製剤均一性試験において、初回の試験が OOS 結果となったため、初期調査を行ったがラボエラーであると断定できなかった。初回の試験で使用した保存溶液と再度超音波処理を行ったサンプルにて再び試験を行ったが、OOS 結果と一致したため根本原因の特定には至らなかった。その後、可能性のある原因として試験担当者によるシャフトの洗浄不足を挙げ、科学的根拠がないまま OOS 結果を無効とした。再試験検査を行い、最終的には規格内となった再試験検査結果を採用した。</p>
要求事項	<p>(1) OOS 結果を無効とする場合には、科学的な正当性と根拠の有無について評価を行うこと。</p> <p>(2) ラボエラーであると断定した場合には、是正処置の妥当性を評価し、同様のラボエラーが他の試験検査においても生じ得るときにはその改善も可能であることを確認すること。ラボエラーであると断定できない場合にはフルスケール調査を行い、製造工程における潜在的な根本原因を特定する CAPA と、必要に応じて製造工程の改善に関する CAPA を実施すること。</p> <p>(3) 試験室におけるこれまでの実績（各試験指図の妥当性、分析装置の適合性及び試験担当者の適格性等）の評価を行う。複数回発生しているエラーに対しては、必要な CAPA を実施すること。</p> <p>(4) OOS 調査のための全体的な品質システムの向上のため、試験室における調査及び試験室管理における問題点の特定に関して品質保証部門が積極的に介入すること。</p>

### 【コメント】

ラボエラーであると断定できない場合にはフルスケール調査を実施しなければいけません。調査が不十分な場合、多くの指摘では試験室での試験指図、分析装置の適合性及び試験担当者の適格性等の評価と、これまでに発生したことがある同様のラボエラーに対する CAPA を求められています。また、OOS 調査や試験室管理上の問題点に対して品質保証部門が積極的に介入していくことが求められています。

### 3 手順書の内容が不足していた事例

業種分類	原薬製造
OOS 内容及び指摘事項	<p>社内で定められている OOS 調査手順書に、全てのサンプルの分析完了前に明らかに OOS 結果となることが判明した場合、試験担当者がクロマトグラムの実行を打ち切ることを認めていた。さらに手順書には、OOS 結果を受けて試験を行う二人目の試験担当者が OOS 結果を確認した際には、フルスケール調査を行わずに OOS 調査を完了することができるかと定められていた。</p>
要求事項	<p>(1) 米国市場向けの製品で無効とした全ての OOS 結果の回顧的レビュー及び科学的根拠の評価を行うこと。</p> <p>(2) ラボエラーであると断定した場合、是正処置の妥当性を評価し、同様のラボエラーが他の試験検査においても生じ得る場合はその改善も可能であることを確認すること。ラボエラーであると断定できない場合には、フルスケール調査を行い製造工程における潜在的な根本原因を特定し製造工程の改善に関する CAPA を実施すること。</p> <p>(3) 試験室におけるこれまでの実績（各分析手順での指図の妥当性、分析装置の適合性及び試験担当者の適格性等）の評価を行うこと。</p> <p>(4) OOS 調査のシステム向上のため、試験室における調査及び試験室管理における問題点の特定に関して品質保証部門が積極的に介入すること。</p> <p>(5) クロマトグラムの中断が行われた全事例の評価を行う。出荷済みのバッチに対する品質への影響評価を行うこと。</p>

#### 【コメント】

試験担当者の判断により、分析の実行を途中で中断できるような OOS 手順書には問題があります。望ましくない試験結果が想定されても自動分析機器の操作を中断せず、分析を完了させることが求められています。また、初期調査においてラボエラーであると断定できなかった場合には、フルスケール調査にて製造部門への調査を行う必要があり、フルスケール調査の実施手順も併せて手順書に含めることが望まれます。

#### 4 ラボエラー断定後の CAPA が不十分であった事例

業種分類	医療用品製造
OOS 内容及び指摘事項	<p>当局により行われた収去検査にて、微生物限度試験が OOS となったため、製造業者に対して通知が出された。製造業者にて再度該当バッチの試験を行い、OOS 結果を確認したため、当局による査察の前に該当バッチの回収を行った。査察時の説明では、『再度行った試験にて得られた OOS 結果は、試験エラーによるものであると考えていた。製品の回収を行ったため、それ以上の措置を計画しなかった。』と述べていた。OOS 結果に対し徹底的な調査及び文書化がされていなかった。それに対し CAPA は実施されず、また他のバッチへの拡大調査が行われていなかったため、対応は不十分であった。</p>
要求事項	<p>(1) 逸脱、異常、苦情、OOS 結果及び試験検査等のエラーの原因を調査する品質システムに対する客観的な評価を行うこと。</p> <p>(2) CAPA には少なくとも、調査能力の向上、根本原因の分析、書面による手順化、品質部門による監視及び CAPA の有効性を評価する工程も含めること。</p> <p>(3) 米国市場向けの製品で無効とした全ての OOS 結果（微生物学的試験及び有効期限内の全バッチを含む）の回顧的レビューを行うこと。</p> <p>(4) ラボエラーであると断定した場合、是正処置の妥当性を評価し、同様のラボエラーが他の試験検査においても生じ得る場合はその改善も可能であることを確認すること。</p> <p>(5) 品質基準に満たないバッチに対し適切な措置を講じるための計画（顧客への通知、製品のリコール等）を立案すること。</p> <p>(6) 改訂する OOS 調査手順には少なくとも以下を含めること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初期調査に対する品質部門の監視の強化、試験室管理における問題点の特定及び試験室変動の原因の解決</li> <li>・ラボエラーであると特定できない場合の製造工程における潜在的な根本原因に対する調査</li> </ul>

#### 【コメント】

OOS 結果に対する CAPA が不足しているとの指摘事例では、多くの場合、OOS 調査の向上、試験室管理の向上及び品質部門による監視の強化が要求事項として挙げられています。指摘に対する対応として手順書の改訂等をもって OOS 処理完了とするのではなく、講じた CAPA の有効性を評価することも求められています。初期調査及びフルスケール調査で特定された逸脱に対する CAPA は、それぞれ水平展開することが好ましく、逸脱が再発しない品質システムを構築することが望まれます。

### 第3 考察

海外における指摘事例より、OOS結果が得られた際に必要とされる対応を以下に示します。

- 1 バッチの出荷可否に関わらず、OOS結果の根本原因を特定すること。
- 2 OOS結果の根本原因に対して科学的根拠を示すこと。
- 3 品質保証部門は初期調査から介入すること。
- 4 ラボエラーであると断定できる場合には、同じ要因にさらされる危険性がある他の試験法についても調査・是正を行うこと。
- 5 ラボエラーであると断定できない場合にはフルスケール調査へ移行すること。
- 6 フルスケール調査には、供給者の評価を含む製造工程の調査及び出荷済みのバッチに対する影響の評価を含むこと。
- 7 全ての調査結果に対する記録を書面にて残すこと。

#### 引用文献

- 1 Warning Letter 320-18-16 December 13, 2017
- 2 Warning Letter 320-18-06 November 06, 2017
- 3 Warning Letter 320-18-12 December 04, 2017
- 4 Warning Letter CMS # 569465 February 21, 2019

## 第3章 OOS 調査モデル手順

### 第1 概要

前述の第1章にあるとおり、当研究部会の参加企業の中でも OOS 調査の手順書の整備状況及び品質保証部門の介入状況は様々で、現状の運用に満足している企業は3割程度でした。モデル手順の作成においては、どこに焦点を当て、どこまで標準化すべきか悩ましいところでしたが、これから手順書を制定する企業、また原因調査に苦勞されている企業の双方の一助となるよう、特に試験室における初期調査に重きを置いて作成しました。また、平成17年度の「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針」を参考にし、コメント欄に該当箇所を記載しています。

OOS 調査において、根本原因の究明は最重要事項です。さらに、得られた結果に対する逸脱管理、リスクアセスメント及び CAPA も付随して実施する必要があります。逸脱管理、リスクアセスメント及び CAPA については、本手順書には詳細に記載していませんが、必ず実施する手順としてください。また、OOT（トレンド外試験検査結果）についてはモデル手順の対象としていませんが、OOS 同様に処理手順を検討し、あらかじめ文書化しておくことが望まれます。

最後に、本モデル手順は、業務の規模、形態等に関わらず、GMP 省令の規定に基づく品質管理として試験検査を実施する全ての組織を対象としています。GMP 省令の規定を補完するものですが、同省令その他法令で要求されている事項を除き、実際に行われている業務の規模、形態等に即して活用することを期待しています。コメント欄を参考に、各社の方針及び業務の規模等に応じて、適宜応用の上、活用いただけましたら幸いです。

## 第2 モデル手順書

### 1 目的

本手順書は、GMP 省令の規定に基づく品質管理として試験検査業務を実施するうえで、OOS 結果を検出した場合に、根本原因の究明のため、初期調査及びフルスケール調査を円滑に実施するための手順を定める。

### 2 適用範囲

本手順書は、原材料・資材・製品・安定性試験・バリデーション等を対象とする品質試験及び工程管理試験において規定された規格に適合しないあらゆる試験検査結果に適用する。

### 3 用語の定義及び説明

#### (1) OOS (Out of Specification, 規格外試験検査結果)

前項の「適用範囲」に示す規格からの逸脱。

#### (2) OOS 調査

OOS 結果が発生した際に、その異常の根本原因の究明のために実施する調査。試験室における初期調査とフルスケール調査から成る。OOS 調査は迅速かつバイアス（偏り）なく実施し、科学的根拠による裏付け及び文書化が求められる。

#### (3) 初期調査

OOS 結果が発生した際に、根本原因の究明として最初に実施する調査。試験室における試験検査実施上の逸脱であると明確な証拠があるかどうかを見極めることが求められる。必要に応じて、疑わしいプロセスの検証又は仮説の検証を行うために実施する「調査のための試験」を含む。

#### (4) 調査のための試験（別称：仮説検証）

初期調査にて根本原因として推定される要因に対して実証するために行う試験。調査のための試験において得られた試験結果をもって OOS 結果を無効とすることはできるが、検証回数や判定結果はあらかじめ明記しておく必要があり、検証結果を最終的な判定結果として用いることは認められない。（試験結果の再判定には、再試験検査を実施する。）

#### (5) 再試験検査

初期調査の結果、試験検査実施上の逸脱であると明確な証拠があると認められた場合に試験結果再判定のために行う試験検査。初回結果を棄却し、逸脱を是正した上で試験を実施する。初回結果にかわる判定試験のため、実施は原則 1 回とする。

(6) フルスケール調査（別称：QA 調査、全面調査等）

OOS 結果の原因究明において、品質保証部門の指示で実施する試験室の追加調査及び製造部門、その他関連部署に調査範囲を広げて実施する調査。根本原因の特定のために、製造工程の照査等を併せて行う。

(7) 追加試験検査

フルスケール調査の結果、根本原因が特定できなかった場合に行う試験検査。あらかじめ規定した試験手順に従い複数回繰り返し試験を行い、OOS が再現される場合には、製品品質に影響しうる要因の存在が示唆される。全て適合する試験検査結果が得られた場合にも、初回結果を無効とする根拠が必要である。

(8) 再サンプリング（検体の再採取）

検体の量が不十分であったとき、もしくはサンプリング工程・検体に問題があると考えられるときに行うサンプリング。再サンプリングは、文書による正式な指図（根拠、サンプリングポイント、検体数等）に従い実施し、記録を作成する。

(9) CAPA (Corrective Action and Preventive Action)

Corrective Action は「是正措置」、Preventive Action は「予防措置」を指す。是正措置は、既に発見された異常の原因を除去する措置、予防措置は、潜在的に発生しうる異常の原因を除去する措置を指し、水平展開を行うなどの措置が必要である。また、品質システムに問題があると疑われる場合には、必要に応じて変更管理に繋げることが重要である。

## 4 責任及び役割

### (1) 品質保証部門（QA 部門）

#### ア 品質保証部門の責任者（QA 責任者）

- ・ 初期調査結果の承認
- ・ 初期調査で特定されたエラーに対する是正指示
- ・ 再サンプリングの承認
- ・ 再試験検査の指示及び結果の承認
- ・ フルスケール調査の指示及び結果の承認
- ・ 追加試験検査の指示及び結果の承認

#### イ 逸脱管理責任者

- ・ 初期調査結果の確認
- ・ 再試験検査結果の確認
- ・ フルスケール調査結果の確認
- ・ 追加試験検査結果の確認

(2) 品質管理部門 (QC 部門、試験検査部門)

ア 品質管理部門の責任者 (品質管理責任者)

- ・ 品質管理部門における初期調査結果の判定及び承認
- ・ 再試験検査結果の確認
- ・ フルスケール調査結果の確認
- ・ 追加試験検査結果の確認

イ 試験責任者

- ・ OOS発生時の調査記録の作成
- ・ 「調査のための試験」の実実施計画及び試験結果の報告
- ・ 初期調査の実施及び結果報告
- ・ 再試験検査の実施及び結果報告
- ・ フルスケール調査の実施及び結果報告
- ・ 追加試験検査の実施及び結果報告

(3) 製造部門

ア 製造部門の責任者

- ・ 製造部門におけるフルスケール調査結果の確認

イ 工程責任者

- ・ 製造部門におけるフルスケール調査の実施及び結果報告

5 試験室における異常発生時の対応と初期調査 フェーズ I

(1) 異常発生時の対応

ア 適応範囲に示した試験検査において異常を認めた場合、試験担当者は速やかに試験責任者、品質管理部門の責任者に異常内容を報告する。

イ 試験担当者は、その異常が発見された時点で、可能な限り現場の保全に努める。試験検査に用いた資材 (試薬、試液、器具等) は根本原因が究明されるまで原則廃棄しない。また、試験検査試料等の保存は、可能な限り品質が保たれる場所で保管する。

ウ 品質管理部門の責任者は、自ら発見した場合を含め、異常の報告を受けたときは、本手順に規定する原因調査及び対処方法に従って対応する。

エ 品質管理部門の責任者は、品質管理部門における原因調査の結果について、あらかじめ自らの責任及び権限において処理することができることと規定されている場合を除き、必要な関連部門 (逸脱管理担当者を含む) に重要な問題の有無等に関して報告する。

- ・ 品質管理部門において、製品の品質への影響を完全に否定することができない異常がある又はその可能性が高いと判断した場合は、品質管理部門において実施した原因調査の内容及びその結果、製品の品質への影響に係る意見等を文書化し、直ちに関連部門 (逸脱管理担当者、品質保証部門等) に報告すること。

- ・ 品質管理部門の責任者が自らの責任及び権限において処理することができる事項は、**フェーズⅡ**「明確なラボエラー」に規定する。

**【コメント】**

試験検査において異常を認めた場合は、異常の内容と当該異常に関する調査、判断及び措置との関連性が後日においても確認できるような形式で記録に残し、この手順を文書化しておく必要があります。

- 「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針」 2.5 逸脱管理 4) 参照

また、品質部門として関連部門と協議等の上、OOS 結果に対する原因調査及び対処方法に関する手続き並びにそのための責任及び権限をあらかじめ定め文書化しておく必要があります。製品の品質に及ぼす影響も勘案し、考慮した方が良い点については以下を参照してください。

- 「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針」

3.12 試験検査結果の保証 3) 参照

OOS 結果の取扱い、特に再試験検査を必要とする場合の取扱いについては、品質管理基準書の記載事項としてあらかじめ定めておく必要があります。

- 「医薬品・医薬部外品 GMP 省令一部改正施工通知」

第3章第3の8 (10) サ 参照

- 「GMP 事例集 (2013 年版)」 問 GMP8-12 参照

根本原因の究明が滞りなく実施できるよう、異常発生から報告（第一報）までの期限を各社の手順書に規定することが望ましいです。

関連部門への報告は、各社の組織体制に合わせ設定してください。OOS 結果の原因調査及び評価が滞りなく実施され、製造所からの製品の出荷の可否を決定する前までに、すべての調査の内容及び結論を照査し、その承認又は不承認を決定できるよう、品質保証部門、逸脱管理担当者、出荷管理担当者等への報告体制も整えておく必要があります。

## (2) 初期調査

- ア 異常発生報告後、試験責任者は『試験検査異常処理連絡書（様式 1）』を作成する。
- イ ラボエラーの有無を判断するために、試験責任者は速やかに試験担当者による要因の有無、機器不良の有無等を確認する。ラボエラーの確認には『初期調査チェックシート（様式 2-1）』を用いる。
- ウ 初期調査の一環として、必要に応じて「調査のための試験」を実施する。「調査のための試験」では、疑わしいプロセスの検証又は仮説の検証を行う。
- ・ 「調査のための試験」を実施する場合は、試験責任者が『「調査のための試験」計画・報告書（様式 2-2）』を作成し、検証条件（試験者、使用検体、試験の繰り返し回数、判定基準等）をあらかじめ文書化し、品質管理部門の責任者の承認を得ること。
  - ・ 「調査のための試験」の実施に際して、仮説の検証を行うために追加の検体が必要な場合は、様式 2-2 に理由を記載し、品質保証部門の承認を得た上で実施すること。
- エ 初期調査の結果は、『試験検査異常処理連絡書（様式 1）』に記載し、『初回試験記録』、『初期調査チェックシート（様式 2-1）』を調査の根拠資料とする。
- 「調査のための試験」を実施した場合は、『「調査のための試験」計画・報告書（様式 2-2）』を併せて添付する。
- ・ 初回試験検査結果は破棄してはならない。
- オ 試験責任者はエでまとめた初期調査結果を品質管理部門の責任者へ提出し、品質管理部門としての判断を決定する。

■ 初期調査結果の判定 フェーズⅡ へ

### 【コメント】

00S 結果が得られた場合には、すべての 00S 結果について、試験検査実施上の逸脱の有無を調査し、記録を作成する必要があります。

初期調査では、品質管理部門の責任者が、異常の程度、状況等に応じて、原因の究明及び製品の品質への影響を評価実施し、品質管理部門としての対応を判断します。

● 「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針」 2.5 逸脱管理 2) 参照

品質管理部門の判断材料として、明確なラボエラーの有無等を確認しますが、想定される要因を漏れなく確認する手段として、チェックシートは有効です。初期調査で想定される調査事項の例を「別紙」にまとめましたので、各社で利用される場合には自社の現状を鑑みて、必要事項を取捨選択して作成ください。

様式 2-1 は、「別紙」から調査事項を抜粋して作成しています。

チェックシートの回答形式として、チェックボックス形式と自由記述形式の二通りが考えられますが、表 3 に示すように、それぞれ一長一短あります。各社で求められる水準や抱えている課題等が異なることから、自社の現状に合わせて回答形式を選択してください。当班では、チェックボックス形式のチェックリストをモデル様式として作成しました。

表 3 初期調査チェックシートの回答形式

	チェックボックス形式	自由記述形式
回答例	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/> 適合 <input type="checkbox"/> 不適合	“試験検査結果が規格に適合することを確認した”
良い点	<ul style="list-style-type: none"><li>・必要調査項目がカバーされる</li><li>・担当者の経験値に左右されにくい</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・報告者の理解度が反映される</li><li>・調査経過をより具体的に記述することが可能</li></ul>
悪い点	<ul style="list-style-type: none"><li>・内容を十分に理解した上でチェックしているか把握しづらい</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・報告（文書化）に時間がかかるおそれがある</li><li>・担当者の経験値等により、調査項目に偏りが出る可能性がある</li></ul>

#### 【コメント】

様式 2-2 は「調査のための試験」の実施時に使用してください。

「調査のための試験」を実施する場合には、根本原因の究明のために、初回と同一の試験担当者又はその試験に関して同等レベル以上の知識・技能を有する別の試験者が実施するのが望ましいと考えます。別の試験者が実施し、初回試験結果と異なる結果が得られた場合は、試験者の手技が疑われる等、原因究明を行う上でヒントを得られる可能性があります。

「調査のための試験」で使用する検体は、変動要因を減らすために、初回と同一検体を使用することが望ましいと考えます。対照として別検体と比較する手段も有効であると考えられますので、OOS 結果の発生状況に応じて試験条件を決定してください。

ただし、仮説の検証を行うために追加の検体サンプリングが必要な場合は、文書による正式な指図に従って実施してください。試験検査を実施するすべての場合において、理由なく検体の再採取を行ってはなりません。必ず追加サンプリングの理由についても記録に残す必要があります。本手順では、再サンプリングの実施手順については、別途サンプリング手順書に記載されているものとして記載しました。サンプリング手順書を制定していない場合には、あらかじめ規定をするようにしてください。

「調査のための試験」はあくまでも初期調査の一環として、根本原因究明のために実施するものです。試験の繰り返し回数や判定基準をあらかじめ規定し、結果を見て検証条件を変更する、検証結果をそのまま再試験検査結果として採用する等、ロット救済を目的とした試験とならないように注意してください。

## 6 初期調査結果の判定 **フェーズⅡ**

### (1) ラボエラー又はサンプリングエラーの有無の判定

ア 品質管理部門の責任者は、初期調査の結果を鑑みて、品質管理部門における明確なラボエラー又はサンプリングエラーの有無を判断し、『試験検査異常処理連絡書（様式1）』へ記載する。

- ・ 明確なラボエラーとは、証拠となる科学的根拠を伴い、第三者が見ても明確と判断できる場合を指す。以下に明確なラボエラーの事例を示すが、異常の内容に応じて適切に判断すること。

#### ★明確なラボエラー及びその対応例

- ・ 秤量ミス試料調製のミス等、試験検査方法に係る手順書等の規定からの逸脱があった場合 ⇒試験検査を実施中の場合においては中止し、責任者の指図に従い適切な段階からやり直すものとする。

イ 品質管理部門の責任者は、『試験検査異常処理連絡書（様式1）』及び添付資料を逸脱管理責任者の確認、品質保証部門の責任者の承認へ回覧する。

### (2) 品質保証部門の承認

ア 品質保証部門の責任者は、品質管理部門の初期調査の結果及び判断に対して、その妥当性を評価し、『試験検査異常処理連絡書（様式1）』に記載する。

イ 以降の処置については、品質保証部門の指示に従う。

#### ■ 明確なラボエラーがある場合

是正措置実施後、再試験検査 **フェーズⅢ** へ

#### ■ 明確なサンプリングエラーがある場合

是正措置実施後、再サンプリングを行い、再試験検査 **フェーズⅢ** へ

#### ■ 明確なラボエラー又はサンプリングエラーが断定されない場合

フルスケール調査を実施する。

品質管理部門追加調査 **フェーズⅣ(1)** 及び

製造部門調査 **フェーズⅣ(2)** へ

#### ■ 明確なラボエラー又はサンプリングエラーがない場合

フルスケール調査を実施する。

製造部門調査 **フェーズⅣ(2)** へ

#### 【コメント】

「明確なラボエラー」とは、異常の原因が明らかであり、比較的軽微な異常である場合や同等の保存試料が十分にある場合等、品質管理部門の責任において容易に適切な措置を採ることができるような場合が考えられます。

● 「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針」 2.5 逸脱管理 3)① 参照

製造所からの出荷の可否の決定に係る判断に重大な影響を及ぼす等、製品の品質に関わるものと判断される場合においては、異常の内容、評価等の結果、品質管理部門としての結論、望ましい措置についての意見等を品質部門の逸脱管理担当者に報告が必要です。

● 「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室管理指針」 2.5 逸脱管理 3)② 参照

確認者や承認者はあくまでも一例です。確認者や承認者の設定及び逸脱管理担当者や品質保証部門への報告タイミングについては、組織規模や製造規模により各社大きく異なると考えられます。各社の組織体制に合わせ設定してください。

当研究部会においても、各社意見が分かれる結果となりました。改正 GMP 省令にて「品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと」と品質保証業務が明確に追加される予定であることから、品質保証部門の役割を見直す良い機会になると思われます。

## 7 再試験検査 フェーズⅢ

### (1) 再サンプリング及び再試験検査の実施条件

- ・ 再サンプリング及び再試験検査は、文書による正式な指図及び正当な理由がある場合に限り実施し、実施理由を記録すること。
- ・ 再試験検査の実施にあたっては、確認されたエラーに対する是正処置を講じた上で、初回試験結果を棄却し試験の判定をやり直すこと。
- ・ 再試験検査は初回試験のやり直しであるため、試験の繰り返し回数は原則1回とすること。(初回試験と同一条件)

### (2) ラボエラー又はサンプリングエラーに対する是正処置

- ア 品質管理部門の責任者は、試験責任者にエラーの是正を指示する。
- イ 試験責任者は『再試験検査結果報告書(様式3)』を作成し、是正指示内容を記載する。
- ウ 再サンプリングを実施した場合は、『再試験検査結果報告書(様式3)』に理由を記載する。再サンプリングの手順については、サンプリング手順書に従う。

### (3) 再試験検査の実施

- ア 試験検体は、原則初回試験と同一のものを使用する。品質保証部門の承認を得て再サンプリングを実施した場合に限り、再サンプリング検体を使用する。
- イ 再試験検査実施者は、原則初回試験者と同一人物にて実施する。ただし、ラボエラーの要因として試験担当者の手技等が疑われる場合には、初回試験担当者と同レベル以上の試験者にて実施しても良い。
- ウ 試験責任者は、『再試験検査結果報告書(様式3)』に再試験検査結果を記録する。

### (4) 品質保証部門の承認

- ア 品質保証部門の責任者は、再試験検査結果の妥当性を評価し、『再試験検査結果報告書(様式3)』を承認する。
- イ 品質保証部門の責任者は、再試験検査においてもOOS結果を確認した場合には、フルスケール調査の実施を指示する。

■ 製造部門調査 フェーズⅣ(2) へ

**【コメント】**

再試験検査では、試験者による変動要因を抑えるため、初回と同一の試験者による実施が推奨されます。同一の試験者による実施ができない場合には、その試験に関して同等レベル以上の技能を有する別の試験者が実施しても差し支えないと考えます。

再試験検査においても OOS 結果が確認された場合には、試験室管理上の問題点だけでなく、製造工程等においても問題が発生している可能性が考えられることから、フルスケール調査を実施した方が良いと考えます。また、ラボエラーの再発が疑われる場合には、教育訓練や試験者の適格性評価等が適切に実施されていることを確認し、品質システム上の問題点が存在していないか、再評価をすることが重要です。

## 8 フルスケール調査 フェーズⅣ

フルスケール調査では、初期調査の結果、OOS 結果の根本原因が試験室内で特定されなかった場合に、製造部門等、その他関連部署へ調査範囲を広げて調査を行う。本手順書では、(1) 品質管理部門の追加調査、(2) 製造部門調査の順で記載しているが、同時並行で実施して差し支えない。

### (1) 品質管理部門の追加調査

- ア 品質管理部門が実施した初期調査の内容に疑義が生じる場合や追加の調査又は検証を行う必要があると品質保証部門が判断した場合は、品質管理部門にて追加の調査又は検証を行う。
- イ 試験責任者は『フルスケール調査 (1) 品質管理部門調査結果報告書 (様式 4)』を作成し、検証内容 (QA 指示含む) を記載する。品質管理部門の追加調査として、下記内容が例として挙げられる。
  - (ア) 同様の異常が過去にも発生している場合には、市場流通している過去ロットに係る試験プロセス及び初期調査内容を再評価する。
  - (イ) 原材料及び資材の異常が疑われる場合には、受入試験結果及びメーカーの試験成績書を確認する。
- ウ 試験責任者は『フルスケール調査 (1) 品質管理部門調査結果報告書 (様式 4)』に調査結果を記載する。
- エ 品質管理部門の責任者は原因特定の有無を判断する。

### (2) 品質保証部門の承認

- ア 品質保証部門の責任者は、品質管理部門の追加調査結果の妥当性を評価し、『フルスケール調査 (1) 品質管理部門調査結果報告書 (様式 4)』を承認する。

■ 品質管理部門で原因が特定された場合  
是正処置実施後、再試験検査 フェーズⅢ へ

■ 品質管理部門で原因が特定されなかった場合  
製造部門調査 フェーズⅣ(2) へ

※品質管理部門と同時並行で調査を実施している場合は、両部門の調査結果を踏まえ、総合判断する。

### (3) 製造部門調査

- ア 品質保証部門の指示で製造部門が製造工程の照査を行う。
- イ 工程責任者は『フルスケール調査 (2) 製造部門調査結果報告書 (様式 5)』を作成し、検証内容 (QA 指示含む) を記載する。製造部門の調査内容として、下記内容が例として挙げられる。
  - 例) 文書(手順等)、製造記録(秤量記録や調製記録等)、機器パラメータ、温度、環境(差圧、微粒子、菌)、製造用水等、過去同様案件の発生の有無
- ウ 工程責任者は『フルスケール調査 (2) 製造部門調査結果報告書 (様式 5)』に調査結果を記載する。
- エ 製造管理責任者は原因特定の有無を判断する。

### (4) 品質保証部門の承認

- ア 品質保証部門の責任者は、製造部門の調査結果の妥当性を評価し、『フルスケール調査 (2) 製造部門調査結果報告書 (様式 5)』を承認する。

#### 【総合判断】

- 製造部門で原因が特定された場合  
初回試験結果を採用 (OOS 確定)
  
- 製造部門で原因が特定されなかった場合  
追加試験検査 フェーズ V へ

## 9 追加試験検査 フェーズV

フルスケール調査を実施してもなお原因が特定されなかった場合には、追加試験検査を実施する。

### (1) 追加試験検査の実施条件

- ・ 検体は原則初回試験に用いた検体を使用する。検体不足により再サンプリングが必要な場合は、品質保証部門の責任者の承認のもと、再サンプリングを行うこと。
- ・ 試験の繰り返し回数は原則3回以上とすること。
- ・ 可能な限り、初回試験とは別の試験者にて実施すること。
- ・ 試験を繰り返し実施するが、そのすべてが適合した場合のみを適合と判定すること。

### (2) 追加試験検査の実施

- ア 試験責任者は『追加試験検査結果報告書（様式6）』を作成し、試験条件（試験者、使用検体、試験の繰り返し回数等）を記載する。
- イ あらかじめ規定した試験条件に従い、試験を実施する。
- ウ 試験責任者は『追加試験検査結果報告書（様式6）』に結果を記載する。
- エ 品質管理部門の責任者は試験検査結果の適否を確認する。

### (3) 品質保証部門の承認

- ア 追加試験検査結果の妥当性を評価し『追加試験検査結果報告書（様式6）』を承認する。

#### 【コメント】

追加試験検査においても、試験方法や試験回数、判定基準等をあらかじめ手順書に規定しておく必要があります。取得した結果により試験条件を変更することは「適合させるための試験」に陥る可能性があります。また、科学的根拠なしに規格外試験結果を否定しないよう注意が必要です。

繰り返し回数の設定には根拠を提示する必要があります。米国の判例にならない7回としている企業や、バリデーションの考え方にならない3回としている企業等があります。1~2回では不十分と考えられますので、各社よく検討した上で設定をしてください。

OOS結果の根本原因が特定されていないため、追加試験検査を実施する者は、可能な限り別の試験者が望ましいです。

## 10 記録の保管

00S 結果に関する記録の保管は、文書管理手順書に従う。

### (附属文書)

様式1	試験検査異常処理連絡書
様式2-1	初期調査チェックシート
様式2-2	「調査のための試験」計画・報告書
様式3	再試験検査実施報告書
様式4	フルスケール調査（1）品質管理部門追加調査実施報告書
様式5	フルスケール調査（2）製造部門調査実施報告書
様式6	追加試験検査実施報告書

## 初期調査で想定される調査事項

初期調査で推奨される事項を以下に羅列します。必要に応じ取捨選択してください。

### ■ 試験検査異常発生時の基本情報

- ◇ 試験検査異常No.
- ◇ 異常発見年月日
- ◇ 試験担当者
- ◇ 試験責任者（確認者）
- ◇ 規格外となったオリジナルサンプルの保全状況
- ◇ 使用した分析装置及び試験器具の保全状況

- ◎ 追跡できるように番号を付与し、適切に管理を行ってください。
- ◎ 試験結果が出るまでは、使用した器具やサンプル等を廃棄・清掃しないでください。
- ◎ 後に検証する場合は、写真等で記録を残すことも有効です。

### ■ 検査時の詳細事項（分類ごとに表記）

#### 環境（試験室の環境）

- ◇ 温度、湿度、照明等は適正であったか？
- ◇ 周囲に稼働中の機械等はなかったか？  
(例：排風、機器による振動、空調等の状態等)

- ◎ 作業記録等で環境記録を確認してください。

#### 標準品

- ◇ 正しい標準品が使用されていたか？
- ◇ 標準品の使用期限は切れていなかったか？
- ◇ 標準品の力価は正しかったか？
- ◇ 乾燥が必要な標準品については適正に乾燥されていたか？
- ◇ 標準品の保管条件は適切であったか？（保存温度・遮光等）
- ◇ 塩系の補正、水分の補正が必要な標準品の場合、正しく補正されていたか？

#### 試験検体

- ◇ 正しい試験検体が使用されていたか？
- ◇ 試験検体の保管条件は適切であったか？
- ◇ サンプルの汚染が試験中に発生した可能性はなかったか？  
(例：サンプルが空気に暴露されたまま放置、または無人の状態での放置等)

**調製**

- ◇ 秤量は適正であったか？
- ◇ 器具・容器は適正であったか？正しい希釈がなされていたか？  
(メスフラスコ・ピペット等の現物を確認)
- ◇ 使用した器具類に汚染の可能性はなかったか？  
(可能であれば器具の現物を確認)
- ◇ 秤量時、調製時にこぼしたりしなかったか？
- ◇ 標準品、試料を溶解する際に完全に溶解させたか？
- ◇ 調製した標準溶液、試料溶液は調製後すぐ分析を行ったか？
- ◇ 使用された試薬・試液・試験菌・移動相は適正であったか？
- ◇ 手順に従い調製したか？目視で確認したとき、外観は正常であったか？  
(調製方法・使用期限を確認)

◎ できるだけ現物を見て、判断するよう心がけてください。

**機器**

- ◇ 校正期限は切れていないか？
- ◇ 指図通りの機器を使用したか？
- ◇ 校正結果は規格を十分に満たしていたか？(規格間際でなかったか？)
- ◇ 適切なタイミングで適切に点検(日常・定期)されたか？
- ◇ 適切な手順で使用したか？
- ◇ 使用中に異常を感じなかったか？
- ◇ 圧力、光源のエネルギー等通常と変わったことはなかったか？
- ◇ 同じ分析セットの範囲内で実施された他のバッチのデータに異常はなかったか？
- ◇ 機器の IQ、OQ、PQ、DQ に問題はなかったか？

◎ 普段から機器の正常な稼動状況を、把握することが必要です。

**クロマトグラム (HPLC、GC)**

- ◇ クロマトグラムのピーク形状に異常はなかったか？
- ◇ クロマトグラムのベースラインに異常なドリフト、ノイズはなかったか？
- ◇ 保持時間は適正であったか？
- ◇ システム適合性(検出の確認・システム性能・システム再現性等)の結果は適正であったか？通常と比べて異常な値となっていなかったか？

**結果の算出・記録の確認**

- ◇ データの記載ミスはなかったか？
- ◇ 計算方法は適正であったか？（必要な場合手計算を行う）
- ◇ 根拠データに基づいた正しい計算式が用いられており、小数点以下の数値処理が適切にされていたか？
- ◇ 計算シート（CSV 登録済もしくは LIMS での自動計算）を用いる場合、入力ミスはなかったか？
- ◇ 計算シートは適格性が確認された最新版が使用されていたか？
- ◇ 正しい試験法に従ったか？ 例) 試験法の改訂番号
- ◇ 生データを確認し、異常や通常と異なることはなかったか？  
例) データの値に疑問点がないか、通常と異なる傾向が出ていないかなど、試験担当者のミスを検出できるような事項
- ◇ 正しい規格を適用したか？
- ◇ この分析で、以前に問題はなかったか？
- ◇ 使用した分析法バリデーションデータや過去データから、分析そのものに問題がなかったか？（試験法・操作が適切であることの根拠を確認）

**試験担当者の技能**

- ◇ 試験担当者が試験中に感じた違和感等はなかったか？
- ◇ 可能ならば分析テクニックのエラーがないか分析者の技能を観察する。  
（試験責任者・品質管理責任者等、分析者以外の評価）
- ◇ 試験担当者は当該試験に十分な経験があったか？
- ◇ 試験担当者の知識は十分であったか、教育訓練は行われていたか？
- ◇ 正しい手順であることを確認できたか？

◎ 技能の客観的評価ができるようなスキルマップシート等があると便利です。

**試験検体のサンプリング（サンプリング実施者への聞き取り）**

- ◇ 正しい場所から、正しいロットに対して行なわれたか？
- ◇ 使用した器具・容器は規定されたとおりであったか？
- ◇ 使用前のサンプル容器はどのように保管されていたか？
- ◇ 使用前のサンプル容器は清浄であったか？
- ◇ サンプリングに関する手順・注意事項からの逸脱はなかったか？
- ◇ 担当者の技能はどうか？資格が設定されている場合、有資格者か？
- ◇ サンプルの取り違い/混同等はなかったか？
- ◇ 試験までサンプルは適正に保管されていたか？
- ◇ サンプルに関して汚染・保管条件からの逸脱はなかったか？

微生物分析に関する追加検討事項

- ◇ サンプルの取扱いをした環境は清浄で、サンプルを汚染する可能性は無かったか？
- ◇ 試験に使用する培地は完全であったか？  
例) 平板のクラック有無、滅菌は充分であったか？
- ◇ 同日実施した他の試験（製品試験、原料試験等）で培地や作業環境の汚染はなかったか？
- ◇ ネガティブ/ポジティブ・コントロールは満足できるものだったか？
- ◇ 正しい培地/試薬を使用したか？
- ◇ サンプル容器は完全であったか？（リークしていないか）
- ◇ サンプルは正しく保管されていたか？
- ◇ サンプルは試験する前に正しい時間を保っていたか？
- ◇ 培養条件（培養温度、時間）は満足できるものであったか？
- ◇ 観察時は2人以上で目視確認し、記録したか？

試験検査異常処理連絡書		作成日	作成者 (試験責任者)
試験検査異常 No.			
品名			
検体情報(ロット番号等)			
試験項目		関連手順書名	
発生年月日		試験担当者	
異常分類	OOS <input type="checkbox"/> ・ その他 <input type="checkbox"/>		
異常の内容：			
初期調査 <input type="checkbox"/> フェーズⅠ		添付： <input type="checkbox"/> 初回試験記録 <input type="checkbox"/> 初期調査チェックシート (様式 2-1) <input type="checkbox"/> 「調査のための試験」計画・報告書 (様式 2-2)	
所見：			
ラボエラー又はサンプリングエラー判定 <input type="checkbox"/> フェーズⅡ		確認 (品質管理責任者)	確認 (逸脱管理責任者)
ラボエラー有 <input type="checkbox"/>		(日付 サイン)	(日付 サイン)
サンプリングエラー有 <input type="checkbox"/>			
エラー無 <input type="checkbox"/>			
不明 <input type="checkbox"/>			
QA 記入 欄	再試験検査 (様式 3) <input type="checkbox"/> フェーズⅢ	備考	
	再サンプリング <input type="checkbox"/>		
	フルスケール調査 <input type="checkbox"/> フェーズⅣ(1) (品質管理部門追加調査) (様式 4)		
	フルスケール調査 <input type="checkbox"/> フェーズⅣ(2) (製造部門調査) (様式 5)		
	その他 ( ) <input type="checkbox"/>		
		承認 (QA 責任者) (日付 サイン)	

初期調査チェックシート 1/3		作成日	作成者 (試験責任者)
試験検査異常No.			
異常発見年月日			
試験担当者		サンプリング担当者	
規格外となったオリジナルサンプルの保全	保全可能 <input type="checkbox"/>	・	保全不可能 <input type="checkbox"/>
使用した分析装置及び試験器具の保全	保全可能 <input type="checkbox"/>	・	保全不可能 <input type="checkbox"/>
調査内容			
検査の環境	温度、湿度、照明等は適正であったか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	周囲に稼働中の機械等なかったか？ (排風、機器による振動、空調等の状態)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	その他 ( )	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
標準品	正しい標準品が使用されているか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	標準品の使用期限は切れていないか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	標準品の力価は正しいか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	乾燥が必要な標準品については適正に乾燥されているか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	標準品の保管条件は適切か？ (保存温度・遮光等)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	その他 ( )	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
試験検体	正しい試験検体が使用されているか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	試験検体の保管条件は適切であったか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
調製	秤量は適正か？ (こぼさなかったか？)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	器具・容器は適正か？ (器具・容器の現物を確認)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	使用した器具類に汚染の可能性はないか？ (可能であれば器具の現物を確認)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	調製手順は適切か？ (手順書・作業記録等確認)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	標準品、試料を完全に溶解させたか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	調製した標準溶液、試料溶液は調製後すぐ分析を行ったか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	使用された試薬・試液・試験菌・移動相は目視で確認したとき、外観は正常であったか？ (調製後の使用期限を確認)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	その他 ( )	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
	機器	校正期限は切れていないか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
指図通りの機器を使用したか？		適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
校正結果は規格を十分に満たしているか？		適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
適切なタイミングで適切に点検(日常・定期)され、適切な手順で使用されたか？		適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
使用中に異常を感じなかったか？		適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
圧力、光源のエネルギー等通常と変わったことはないか？		適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
試験機器のIQ, OQ, PQ, DQに問題はないか？		適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	
その他 ( )		適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>	

初期調査チェックシート 2/3		
調査内容		
クロマトグラム (HPLC、GC)	クロマトグラムのピーク形状に異常はないか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	クロマトグラムのベースラインに異常なドリフト、ノイズはないか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	保持時間は適正か？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	システム適合性（検出の確認・システム性能・システム再現性等）の結果は適正か？ 通常と比べて異常な値となっていないか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	その他（ ）	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
結果の算出及び 記録の確認	データの記載ミスはなかったか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	根拠データに基づいた正しい計算式が用いられており、小数点以下の数値処理が適切にされているか？ (必要な場合手計算を実施)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	計算シートは適格性が確認された最新版が使用されているか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	正しい試験法に従ったか？ (手順書や作業記録等確認)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	生データを確認し、異常や通常と異なる傾向はなかったか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	同じ分析セットの範囲内で実施された他のバッチのデータに異常はなかったか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	試験法のバリデーションを評価し、異常はないか？ (試験法・操作が適切であることの根拠を確認【分析法バリデーション・過去データ等】)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	その他（ ）	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
試験担当者の技能	試験中に感じた違和感等はないか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	試験担当者は当該試験に十分な経験があるか？ (検査した回数や頻度等)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	試験担当者の知識は十分であったか、教育訓練は行われているか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	正しい手順で実施したことを確認できたか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	その他（ ）	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
試験検体 サンプリング (サンプリング担 当者に状況確認)	正しい場所から、正しいロットに対して行なわれたか？(手順書との齟齬確認)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	使用した器具・容器は規定されたとおりであったか？(形状・保管条件・清浄度等)	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	サンプリング担当者の技能はどうか？ 資格が設定されている場合、有資格者か？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	サンプルの取り違い/混同等はなかったか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	試験までサンプルは適正に保管されたか？ 汚染・保管条件からの逸脱はなかったか？	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>
	その他（ ）	適 <input type="checkbox"/> ・不適 <input type="checkbox"/> ・該当せず <input type="checkbox"/>

初期調査チェックシート 3/3

所見	
----	--

備考	承認 (品質管理責任者)
	(日付 サイン)

「調査のための試験」計画・報告書		作成日	作成者 (試験責任者)			
試験検査異常No.						
計画書	ラボエラーの原因についての仮説					
	試験条件	試験者		試験予定日		
		使用検体情報				
		試験数				
		試験繰り返し回数				
		判定基準				
		再サンプリング	有 <input type="checkbox"/> (採取日 _____) 無 <input type="checkbox"/>	確認 (品質管理責任者)	承認 (QA 責任者)	
			(日付 サイン)	(日付 サイン)		
		以上の理由により再サンプリングを行う。				
	試験手順			<table border="1"> <tr> <td>計画書承認 (品質管理責任者)</td> </tr> <tr> <td>(日付 サイン)</td> </tr> </table>		計画書承認 (品質管理責任者)
計画書承認 (品質管理責任者)						
(日付 サイン)						
報告書	試験者		試験日			
	試験結果					
	所見					
備考				<table border="1"> <tr> <td>報告書承認 (品質管理責任者)</td> </tr> <tr> <td>(日付 サイン)</td> </tr> </table>	報告書承認 (品質管理責任者)	(日付 サイン)
報告書承認 (品質管理責任者)						
(日付 サイン)						

再試験検査実施報告書		作成日	作成者 (試験責任者)
試験検査 異常 No.			
再試験検査 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">フェーズⅢ</span>			
ラボエラーの 是正内容			
再サンプリング	有 <input type="checkbox"/> (採取日 _____) 無 <input type="checkbox"/>	確認 (品質管理責任者)	承認 (QA 責任者)
	以上の理由により再サンプリングを行う。	(日付 サイン)	(日付 サイン)
再試験実施日		再試験実施者	
結果：			
所見：			
備考		確認 (品質管理責任者)	確認 (逸脱管理責任者)
		(日付 サイン)	(日付 サイン)

QA 記入 欄	フルスケール調査 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">フェーズⅣ(2)</span> (製造部門調査) (様式5) <input type="checkbox"/>	備考	承認 (QA 責任者)
	その他 <input type="checkbox"/>		(日付 サイン)

フルスケール調査(1) 品質管理部門追加調査実施報告書		作成日	作成者 (試験責任者)
試験検査 異常 No.			

品質管理部門追加調査 (追加検証) <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">フェーズⅣ(1)</span>			
検証内容 (QA 指示含む)			
再 サンプリング	有 <input type="checkbox"/> (採取日 _____) 無 <input type="checkbox"/>	確認 (品質管理責任者)	承認 (QA 責任者)
	以上の理由により再サンプリングを行う。	(日付 サイン)	(日付 サイン)
試験実施日		試験実施者	
結果：			
所見：			
原因特定の有無	確認 (品質管理責任者)	確認 (製造管理責任者)	確認 (逸脱管理責任者)
有 <input type="checkbox"/>	(日付 サイン)	(日付 サイン)	(日付 サイン)
無 <input type="checkbox"/>			

QA 記入欄	再試験検査 (様式 3) <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">フェーズⅢ</span> <input type="checkbox"/>	備考	承認 (QA 責任者) (日付 サイン)
	フルスケール調査 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">フェーズⅣ(2)</span> (製造部門調査) (様式 5) <input type="checkbox"/>		
	その他 <input type="checkbox"/>		

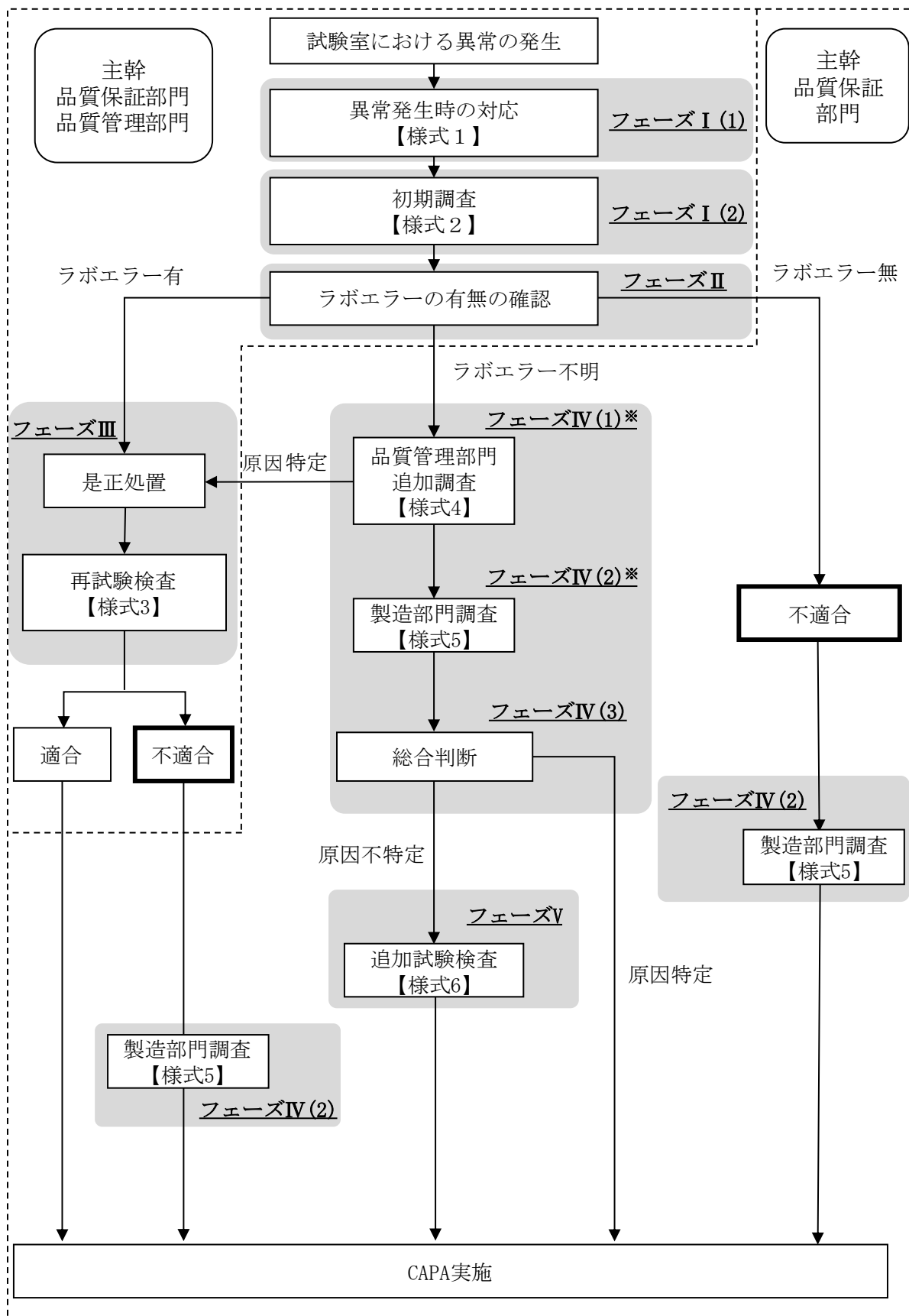
フルスケール調査(2) 製造部門調査実施報告書		作成日	作成者 (工程責任者)
試験検査 異常 No.			
報告部署			

製造部門調査 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">フェーズⅣ(2)</span>			
検証内容 (QA 指示含む)			
調査実施日		調査実施者	
結果：			
所見：			
原因特定の有無	確認 (製造管理責任者)	確認 (品質管理責任者)	確認 (逸脱管理責任者)
有 <input type="checkbox"/>	(日付 サイン)	(日付 サイン)	(日付 サイン)
無 <input type="checkbox"/>			

QA 記入欄	追加試験検査 (様式 6) <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">フェーズⅤ</span> <input type="checkbox"/>	備考
	その他 <input type="checkbox"/>	
		承認 (QA 責任者) (日付 サイン)

追加試験検査実施報告書		作成日	作成者 (試験責任者)
試験検査 異常 No.			
追加試験検査 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">フェーズ V</span>			
試験条件			
判定基準			
再 サンプリング	有 <input type="checkbox"/> (採取日 _____) 無 <input type="checkbox"/>	確認 (品質管理責任者)  (日付 サイン)	承認 (QA 責任者)  (日付 サイン)
	以上の理由により再サンプリングを行う。		
追加試験 実施日		追加試験実施者	
結果：			
所見：			
確認 (品質管理責任者)  (日付 サイン)	確認 (製造管理責任者)  (日付 サイン)	確認 (逸脱管理責任者)  (日付 サイン)	承認 (QA 責任者)  (日付 サイン)
備考			

フロー図



※:品質管理部門追加調査と製造部門調査は同時並行で実施して差し支えない

試験室における OOS 等に関する研究部会  
参加者一覧

部会長	興和株式会社	下田 耕三
班長	旭化成ファーマ株式会社	佐藤 大輔
	株式会社アラクス	舘 董
	株式会社三和化学研究所	藤安 堅一郎
	日医工株式会社	石神 幸代
	日医工株式会社	岡崎 友美
	株式会社日本点眼薬研究所	大橋 佑太
	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	杉浦 雅彦
班長	日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター	三輪 泉
	天野エンザイム株式会社	愛宕 祐基
	株式会社アラクス	高原 諄美
	オオサキメディカル株式会社	後藤 晴奈
	中北薬品株式会社	奥村 紀彦
	日医工株式会社	鳥居 武史
	日医工株式会社	星野 多美
	ニチバン株式会社	久保山 航
	日本マイクロバイオファーマ株式会社	加納 維久代
	山本漢方製薬株式会社	和田 功司