

00T 管理手順書

※今回、00T 発生時の対応手順に特化して検討したため 00T 管理手順書としたが、00S 対応手順と一本化することで差し支えない。

OOT 管理手順書

1. 目的

本手順書は品質試験で「予測される範囲(トレンド値)」から外れた結果が得られた場合 (Out of Trend : OOT) や、製品品質の安定性に疑問が持たれた場合の処理手順について定めたものである。OOT の発生原因の調査並びに得られた試験結果の真偽を確認し、最終的な結果の判断及び処置について決定することを目的とする。

2. 適用範囲

原資材料、中間製品及び最終製品の品質試験並びに最終製品に対する安定性モニタリングの全試験項目に対して適応する。

3. 定義

予測される範囲から外れた試験結果 (OOT) は、試験全般において、品質試験結果が規格内ではあるが、別に規定した判断基準(トレンド値)を満たさない結果が得られた場合や、製品品質の安定性に疑問が持たれた場合のことをいう。

4. 判断基準(トレンド値)

※判断基準は各社毎に以下の例のように定める。

- ・ 直近〇〇ロット±3σの基準内であるか
- ・ 直近ロットとの比較(年間の生産数が少ないもの等に適用) ・ 仕込み量を加味した目標値
- ・ 年次照査と比較する

5. 責任者と役割

※各社で設定した責任者の職務に合わせ役割を定義する。

(1) 試験者：試験を実施し、OOT に対して記録等の整合性を確認する

1. 試験検体、調液類、機器類の現状保存
2. 試験責任者への報告
3. 試験調査リストを用いた自己調査の実施、提出
4. 試験責任者の指示のもと広範囲調査、再試験の実施

(2) 試験責任者：発生した OOT に対し、記録等の値の妥当性を確認する

1. 試験調査リストの交付と指示
2. 試験調査リストを用いた原因調査と、試験調査リストの提出
3. 広範囲調査と再試験実施の指示

- (3) 品質管理責任者：発生した OOT に対し、品質部門での対応方法及び最終試験値の妥当性を評価し、承認する

6. 調査方法

6-1.

- (1) 初回試験値の確認
- (2) OOT であることを確認
- (3) 試験調査リスト①を用いて当該データの妥当性を確認する

6-2. 試験操作に問題が認められた（ラボエラー）場合

試験操作に何らかのラボエラーが認められた場合は再試験申請をし、品質管理責任者承認の下、再試験を指図する。初回試験結果は棄却し、再試験を実施する。

6-3. 試験操作に問題が認められなかった場合

試験操作に問題が認められなかった場合は、試験調査リスト②を用いて安定性の傾向・使用原薬・直近ロット・製造部門への聞き取り等の関連する項目の確認をし、品質への影響を判断する。

《品質への影響がないと判断した場合》

初回試験結果を採用とし、当該製品の試験結果は経過観察対象とする。

（例）原薬及び製造工程において問題を認めなかった。加えて、規格値を十分に満たしており、当該品の有効期限まで規格値を逸脱する可能性が低いと考えられる。

《品質への影響があると判断した場合》

試験調査リスト③へ移行し、QC 内での広範囲調査を実施する。

（例）原薬及び製造部門でも問題はないが、安定性試験では含量の低下等が認められる。

6-4. QC 内広範囲調査

試験調査リスト③に広範囲調査内容を記載し、品質管理責任者の承認を得る。広範囲調査内容に従い、調査を実施する。広範囲調査は必要に応じて以下に示す内容で、実施する。

- ・ 試験者の変更
- ・ 使用機器の変更
- ・ カラムの変更
- ・ 1 検体からの採取箇所の変更
- ・ 標準品ロットの変更等

《初回結果の再現性がある場合》

初回試験結果を採用し、経過観察対象とする。必要に応じて、安定性試験等の品質確認を行う。

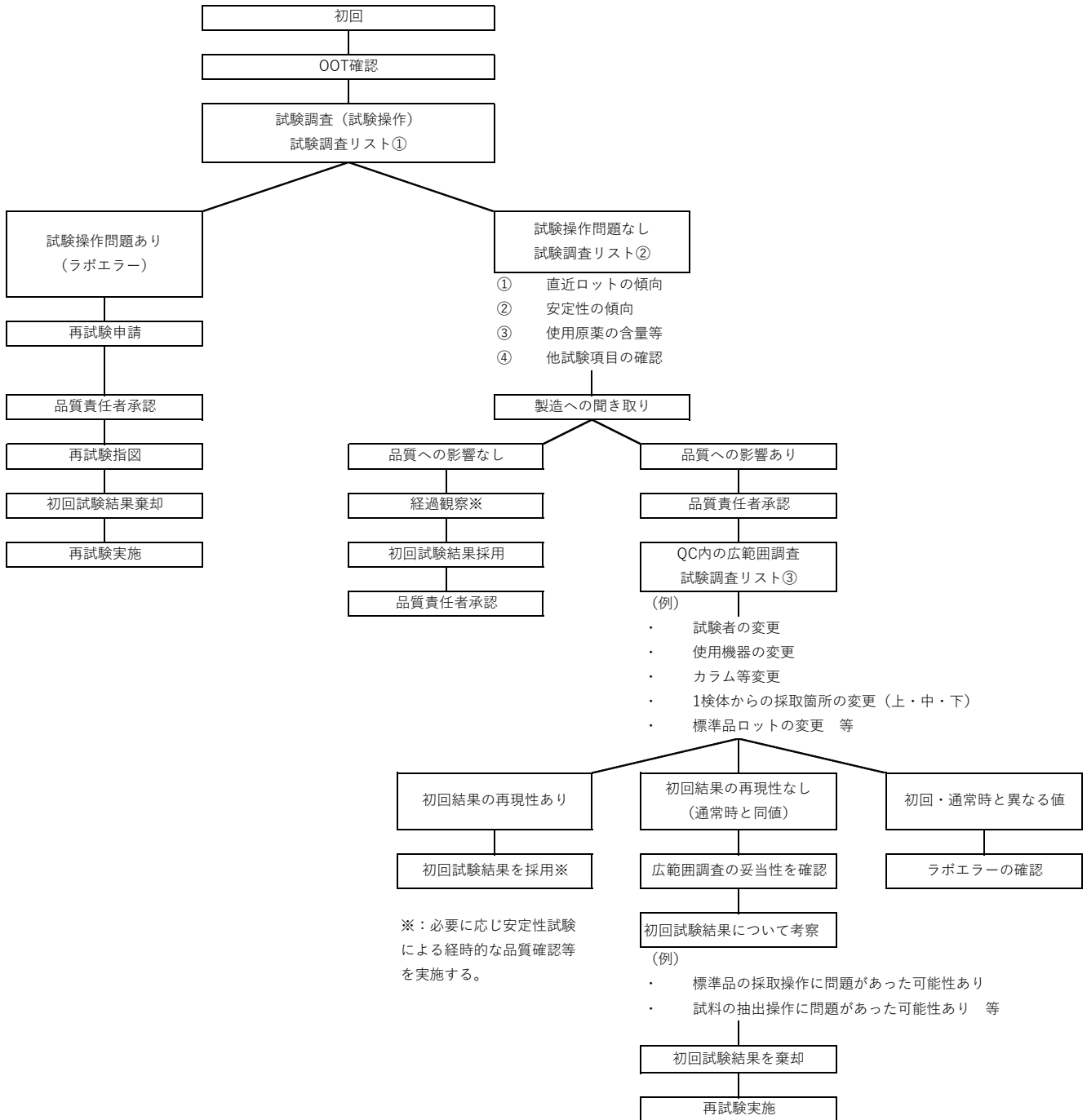
《初回結果の再現性なしの場合》

広範囲調査の妥当性を確認し、必要に応じて再調査計画を立てる。広範囲調査が妥当であったと判断した場合は、初回試験結果に対する考察（初回の試験操作、統計処理等を用いる）を行い、初回試験結果を棄却、再試験を実施する。

《初回・通常時と異なる結果であった場合》

試験調査リスト③ 別紙を用いて、ラボエラーの確認を行う。ラボエラーが認められなかった場合は関連部署と協議を行う。

OOT管理手順 試験調査フロー図



試験調査リスト①

管理番号：

試験担当者		試験日	
製品名		製造番号	
試験項目		使用機器番号	
発生内容	(事象)		
	(結果)		
	(規格)		
チェック項目		調査結果	
データ	1) 分析チャート (GDS 等) に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
	2) データ入力ミス		問題なし・疑問あり・問題あり
試験	3) 適切に試験の教育を受けた者が実施したか		問題なし・疑問あり・問題あり
	4) 使用した分析機器に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
	5) 使用した移動相に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
	6) 使用した試薬・試液に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
	7) 使用した標準品に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
	8) 使用した器具に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
検体	9) サンプリング方法に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
	10) 使用したサンプルに間違いはなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
	11) サンプルの保管に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
その他	12) その他、試験操作等に問題はなかったか		問題なし・疑問あり・問題あり
疑問・問題ありを選択した場合		以下項目を記入。	
全項目が問題なしの場合		試験調査リスト②へ移行	
疑問・問題ありを選択した理由			
再試験申請 (試験責任者記入)			
調査者 (試験者)		作成日：	年 月 日
確認者 (試験責任者)		作成日：	年 月 日
承認者 (品質管理責任者)		承認日：	年 月 日

試験調査リスト②

管理番号：

チェック項目	確認結果
安定性	添付資料（有・無） <input type="checkbox"/> 経時変化なし <input type="checkbox"/> 経時変化あり（上昇・低下） 使用期限での予測値：（規格内・規格外） （ ）
原薬	添付資料（有・無） <input type="checkbox"/> 懸念点なし <input type="checkbox"/> 懸念点あり （ ）
直近ロット	添付資料（有・無）
他試験項目	添付資料（有・無） <input type="checkbox"/> 懸念点なし <input type="checkbox"/> 懸念点あり （ ）
製造部門*	添付資料（有・無）

※必要に応じて製造指図の写しを入手し、確認する。

品質への影響

影響なし	初回試験結果を採用とし、当該製品の試験結果は経過観察対象とする。
影響あり	試験調査リスト③へ移行し、QC内での広範囲調査を実施。

確認者 (試験責任者)	作成日： 年 月 日
承認者 (品質管理責任者)	承認日： 年 月 日

試験調査リスト③ (1/2)

管理番号：

《広範囲調査内容》

申請者 (試験責任者)	作成日： 年 月 日
承認者 (品質管理責任者)	承認日： 年 月 日

試験調査リスト③ (2/2)

管理番号：

結果報告

初回試験結果	
広範囲調査結果	

<input type="checkbox"/> 初回試験結果再現性あり	初回試験結果採用
<input type="checkbox"/> 初回試験結果再現性なし(通常時と同値)	<p>《考察》</p> <p>初回試験結果を棄却し, 再試験を実施とする.</p>
<input type="checkbox"/> 初回試験・通常時の結果の再現性なし	<p>試験調査リスト③別紙を用いて, 試験調査を実施.</p> <p>問題なし → 関連部署と協議</p> <p>問題あり → 広範囲調査の再試験実施</p>

試験調査リスト③ 別紙

管理番号：

試験担当者		試験日	
製品名		製造番号	
試験項目 (広範囲調査)		使用機器番号	
発生内容	(事象)		
	(結果)		
	(規格)		

チェック項目		調査結果
データ	1) 分析チャート (CDS 等) に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
	2) データ入力ミス	問題なし・疑問あり・問題あり
試験	3) 適切に試験の教育を受けた者が実施したか	問題なし・疑問あり・問題あり
	4) 使用した分析機器に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
	5) 使用した移動相に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
	6) 使用した試薬・試液に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
	7) 使用した標準品に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
	8) 使用した器具に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
検体	9) サンプリング方法に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
	10) 使用したサンプルに間違いはなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
	11) サンプルの保管に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
その他	12) その他、試験操作等に問題はなかったか	問題なし・疑問あり・問題あり
疑問・問題ありを選択した場合	以下項目を記入。 試験責任者の指示に従い、再試験を実施。	
全項目が問題なしの場合	初回試験結果を採用。	
疑問・問題ありを選択した理由		
再試験指示 (試験責任者記入)		

調査者 (試験者)	作成日： 年 月 日
承認者 (試験責任者)	作成日： 年 月 日

試験に関する記録の在り方について

「試験に関する記録の在り方について」

ALCOA原則

- ・ A (帰属性 : Attributable)
「いつ」「誰が」記録を作成したかが分かる
⇒作成者や照査者や承認者、日付を記録できる様式にする
- ・ L (判読性 : Legible)
理解できる記録である
⇒保存期間を通して読み出しが可能であり、わかりやすい表記で記録を残す
- ・ C (同時性 : Contemporaneous)
作業と同時に記録を作成する
⇒作業ごとに同時に記録できる様式にする
- ・ O (原本性 : Original)
最初に作成された記録が明確である
⇒記録書の発行手順や試験記録の保管管理の運用方法を定める
- ・ A (正確性 : Accurate)
正しく信頼できる記録である
⇒作業が正しく行われたことを証明するための記録を残す

試験記録書 記載事項

1. 記録書・文書番号
2. 試験対象品名、ロット番号
3. 試験内容
4. 試験日、試験者
5. 規格
6. 使用機器
7. 試験操作手順
8. 機器設定値、条件等
9. 実測値算出のための計算式
10. 試験結果
11. 照査日、照査者
12. ページ数
13. 承認日、承認者 (記録書が手順書とは別で管理されている場合)
14. 備考、その他

- **作成と承認**

担当者が作成し、確認者のチェック後、責任者が承認を行う。

(作成や改定期間にのみアクセスできる仕組み。確認の段階は企業によりさまざま。)

- **保管・管理**

承認後、保存・管理を行う。原本は容易には接触できない場所(施錠・入退室管理された環境)に保管。

- **発行**

責任者(指図者)が行う。発行後、記録書には確認印と日付を記載する。また、差し替え防止措置を行う。(発行の仕組みや対策は企業によりさまざま。)

- **運用**

責任者から発行された試験記録書を各試験担当者が受け取り、操作手順に従って試験検査を実施する。尚、各試験担当者自身による試験記録書のコピーは厳禁とする。試験結果等は、試験記録書に記入し、責任者の確認を得る。試験後の生データも原本と同様に扱う必要がある(別紙等のページ数管理も)。

発行管理番号 ⑬	
承認日・承認者 ⑬	
品名 ②	塩化ナトリウム
ロット番号 ②	AA000
試験項目 ③	乾燥減量

試験責任者 (指図者)	④ 試験実施者
年 月 日	年 月 日

代表ロット：

(☆の項目を同時に実施したロットがある場合、項目に斜線を引き、代表ロットを記入すること。他、代表ロットと同時に実施した操作については斜線を引き、☆の記号を記入する。当該ロットが代表の場合は代表ロット記入欄に斜線を引く。)

規格 ⑤	0.5%以下		
試験結果 ⑩	_____ %	<input type="checkbox"/> 適合	<input type="checkbox"/> 不適合
試験結果 記載日・記載者	記載日：_____年 _____月 _____日，記載者：_____		
● 試験法：第十八改正日本薬局方_乾燥減量試験法<2.41> (1 g, 105°C, 2 時間)			
☆ 使用機器 ⑥			
<input type="checkbox"/> 乾燥機：(機器 No. : _____)			
<input type="checkbox"/> 精密化学天秤：(機器 No. : _____)			
☆ 事前乾燥 ⑦			
<input type="checkbox"/> 1. はかり瓶を乾燥する (乾燥機：105°C, 30 分間) . ⑧			
時間 (____:____) ~ (____:____) (30 分間)			
乾燥機 ログブックNo. : (_____)			
<input type="checkbox"/> 2. デシケーター内で放冷する.			
● 試料の秤量 (乾燥前) ⑦			
<input type="checkbox"/> 1. 乾燥したはかり瓶を精密に量る.			
<input type="checkbox"/> 2. 本品 1 g (0.8995 ~ 1.1004 g) をはかり瓶に入れ， その層が 5 mm以下になるように広げた後，精密に量る.			
精密化学天秤 ログブックNo. : (_____)			
☆ 試料の乾燥 ⑦			
<input type="checkbox"/> 1. 試料を秤量したはかり瓶を乾燥機に入れ，乾燥する (乾燥機：105°C, 2 時間) . ⑧			
時間 (____:____) ~ (____:____) (2 時間)			
乾燥機 ログブックNo. : (_____)			
<input type="checkbox"/> 2. 乾燥後，乾燥機から取出し，デシケーター内で放冷する.			
● 試料の秤量 (乾燥後) ⑦			
<input type="checkbox"/> 1. 乾燥したはかり瓶を精密に量る.			
精密化学天秤 ログブックNo. : (_____)			

発行管理番号 ⑬

承認日・承認者 ⑬

品名 ② 塩化ナトリウム

ロット番号 ② AA000

試験項目 ③ 乾燥減量

● 乾燥減量値の算出 ⑦

 1. はかり瓶（風袋），乾燥前後の質量から乾燥減量値を算出する。

$$\text{乾燥減量 (\%)} = \frac{\text{乾燥前質量 (g)} - \text{乾燥後質量 (g)}}{\text{乾燥前質量 (g)} - \text{風袋 (g)}} \times 100$$

秤量記録等貼付，備考 ⑭

 なし あり（ありの場合，下記に貼付又は記載）

⑪ 照査日・照査者：（ 年 月 日， ）

発行管理番号 ⑬	
承認日・承認者 ⑬	
品名 ②	塩化ナトリウム
ロット番号 ②	AA000
試験項目 ③	純度試験 (8) 重金属

試験責任者 (指図者)	④ 試験実施者
年 月 日	年 月 日

代表ロット：

(☆の項目を同時に実施したロットがある場合、項目に斜線を引き、代表ロットを記入すること。他、代表ロットと同時に実施した操作については斜線を引き、☆の記号を記入する。当該ロットが代表の場合は代表ロット記入欄に斜線を引く。)

規格 ⑤	検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない (3 ppm以下)	
試験結果 ⑩	検液の呈する色は、比較液の呈する色より _____, <input type="checkbox"/> 適合 <input type="checkbox"/> 不適合	
試験結果 記載日・記載者	記載日：_____年_____月_____日, 記載者：_____	
● 試験法：第十八改正日本薬局方_重金属試験法<I.07>_第1法<I.1.>		
☆ 使用機器 ⑥		
<input type="checkbox"/> 天秤：(機器 No. : _____)		
☆ 使用試液 ⑦		
<input type="checkbox"/> 希酢酸：(Lot No. : _____)		
<input type="checkbox"/> 鉛標準液 (用時調製)：(Lot No. : _____)		
<input type="checkbox"/> 硫化ナトリウム試液：(Lot No. : _____)		
● 検液の調製 ⑦		
<input type="checkbox"/> 1. 本品 5.0 g (4.95 ~ 5.04 g) を秤量する。 天秤 ログブック No. : (_____)		
<input type="checkbox"/> 2. 1.で秤量した試料をネスラー管にとり、水適量に溶かし、40 mLとする。		
<input type="checkbox"/> 3. 2.に希酢酸 2 mL及び水を加えて 50 mLとし、検液とする。		
☆ 比較液の調製 ⑦		
<input type="checkbox"/> 1. 鉛標準液 1.5 mLをネスラー管にとる。		
<input type="checkbox"/> 2. 1.に希酢酸 2 mL及び水を加えて 50 mLとし、比較液とする。		
● 試験方法 ⑦		
<input type="checkbox"/> 1. 検液及び比較液に硫化ナトリウム試液1滴ずつを加えて混和し、5分間放置する。 時間 (____:____) ~ (____:____) (5分間)		
<input type="checkbox"/> 2. 両管を白色の背景を用い、上方又は側方から観察して液の色を比較する。		
<input type="checkbox"/> 3. 検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。 確認日・確認者 (ダブルチェック)：(_____年_____月_____日, _____)		
秤量記録貼付, 備考 ⑭		
<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (ありの場合, 下記に貼付又は記載)		
⑪ 照査日・照査者：(_____年_____月_____日, _____)		

未知ピーク確認手順書

一. 目的

本手順書は試験検査においてこれまでに検出した事のないピーク（以下未知ピーク）を認めた場合に発生原因を究明し、その経緯を記録するために必要な事項を定める。

二. 適用の範囲

工場で製造する医薬品及び医薬部外品、工場で実施する原材料及び中間製品の試験検査並びに工程管理上の試験検査で以下機器を使用したものに適用する。

対象機器：液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ、赤外分光光度計、紫外可視分光光度計、LC-MS、アミノ酸分析等のピークを検出する機器

三. 用語の定義

1. 検体：試験検査を行うため、該当ロットから必要な量を採取したもの
2. 試料：試験検査を行うため、規格及び試験方法に従って検体から試験に供したもの
3. 試料溶液：試験検査を行うため、規格及び試験方法に従って試料から調製した溶液
4. 標準クロマトグラム：承認申請時、技術移管時、初回試験時またはカラム更新時に取得した液体クロマトグラフ又はガスクロマトグラフのクロマトグラムで品質管理責任者に承認を得たもの
5. 標準スペクトル：承認申請時、技術移管時または初回試験時に取得したスペクトルを入手したスペクトルで品質管理責任者に承認を得たもの、日局の参照スペクトルもこれに含む
6. 再測定：試料または試料溶液を再度測定すること
7. 調査測定：調査のために立案された調査試験計画に従って測定すること
8. 再試験：試験手順を再度、初めから実施する試験
再試験の結果は、最終的な試験結果として採用することができる。
9. 未知ピーク：標準クロマトグラム及び標準スペクトルに認められないピーク

四. 手順

1. 標準クロマトグラムの設定

- ① 試験担当者は液体クロマトグラフ及びガスクロマトグラフを使用した試験検査について、承認申請時、技術移管時、初回試験時又はカラム更新時に取得した試料溶液及び標準溶液を注入した際のクロマトグラムを入手し、それぞれの標準クロマトグラムとして登録記録書（様式 1）を作成し、試験責任者に提出する。
- ② 試験責任者は試料溶液及び標準溶液の標準クロマトグラムを確認し、品質管理責任者の承認を得たのちに、品質保証責任者へ報告する。承認された各溶液の標準クロマトグラムは、製品試験手順書又は原料試験手順書に添付する。

2. 標準スペクトルの設定

- ① 試験担当者は赤外分光光度計及び紫外可視分光光度計を使用した試験検査について承認申請時、技術移管時または初回試験時に取得したスペクトルを入手し、標準スペクトルとして登録記録書（様式 1）を作成し、試験責任者に提出する。なお、日局に参照スペクトルが掲載されているものは登録不要とする。
- ② 試験責任者は標準スペクトルを確認し、品質管理責任者の承認を得たのちに、品質保証責任者へ報告する。
- ③ 承認された標準スペクトルは製品試験手順書又は原料試験手順書に添付する。

3. 確認手順

- ① 試験担当者は一連の分析が終了した結果について標準クロマトグラム又は標準スペクトルと比較し、未知ピークを認めた場合、発生時の状況を速やかに試験責任者に報告する。報告前に再測定及び調査測定を実施してはならない。また、調製した試料溶液、標準溶液、試液及び移動相等は廃棄してはならない。
- ② 試験責任者は未知ピーク調査報告書（様式 2）に発生時の状況を取りまとめて記載し、品質管理責任者へ報告する。

③ 調査

調査は以下の手順に従い、発生日を含めて原則実働 2 日（営業日）以内に行う。

1) 初期調査

試験責任者はチェックシート（様式 3）を用いて試験実施者に聞き取り調査を行い、試験操作に関する調査を行う。

2) 調査計画の立案

試験責任者は原因調査のため聞き取りを基に立案した調査計画を未知ピーク調査報告書（様式 2）に記載し、品質管理責任者の承認を得た後、調査測定を実施する。

3) 調査測定

試験担当者は立案された調査計画に従い、調査測定を実施する。

試験責任者は調査測定結果を取りまとめ、未知ピーク調査報告書（様式 2）に記載し、品質管理責任者へ報告する。

4) 調査測定時に原因が特定できた場合、試験結果に影響がある場合は不採用とし、再試験を実施する。また、試験結果に影響のない場合はその結果を採用することとする。品質管理責任者の承認後、品質保証部門に報告し承認を得る。

五. 調査報告書の書類番号の附番

調査報告書には以下の規則に従って附番すること
各社にて設定

六. 記録の保管

未知ピーク調査報告書及び調査に伴うすべての記録（原本）は所定のファイルにファイリングする。ただし、再試験を実施した場合はその試験検査記録の原本は、該当ロットの試験検査記録とともに保管し、未知ピーク調査報告書には写しを添付する。

未知ピーク調査報告書の保管期間は（各社にて設定）年間とする。

起算日は品質管理責任者の最終承認日とする。

未知ピーク調査報告書

1.未知ピークの発生状況の確認及び初期調査

品名		製造番号	
試験実施年月日		試験実施者	
試験項目			
発生状況	1.発生年月日		
	2.発生状況		
			品質管理責任者
		.	.
初期調査 試験操作に関する調査	1.チェックリスト(様式3)を添付する。		
	2.調査計画の立案		
			品質管理責任者
		.	.
初期調査 結果報告	<input type="checkbox"/> 明確な原因があった 原因：		
	<input type="checkbox"/> 明確な原因がなかった。		
	調査結果の詳細を記載		
		品質保証責任者	品質管理責任者
		.	.
		試験責任者	
		.	.

チェックシート(試験操作に関する調査)

品名		製造番号	
試験実施年月日		試験実施者	
試験項目			

試験実施者がチェックし、試験責任者が確認する。

項目		チェック項目
試験法	試験手順通りに実施したか	OK ・ NG
	標準品の採取量、調製方法に誤りはないか	OK ・ NG
	試料採取量、調製方法に誤りはないか	OK ・ NG
使用検体	検体は合っているか	OK ・ NG
	当該試験以外の試験に影響(未知ピークの検出等)はなかったか	OK ・ NG
	複数ロット試験時に他のロットに影響(未知ピークの検出等)がなかったか	OK ・ NG
分析機器	機器は校正期限内であったか	OK ・ NG
	使用した装置に直近の修理歴があったか	OK ・ NG
	カラムは手順書に定められたものであったか	OK ・ NG
	カラムの使用時間及び使用回数に問題はなかったか	OK ・ NG
	ランプの積算時間に問題はなかったか	OK ・ NG
標準品	標準品は正しいものを使用したか	OK ・ NG
使用器具	用いた器具類は適切であったか	OK ・ NG
	器具は汚れていなかったか	OK ・ NG
試薬試液	調製した試液、移動相に問題はなかったか	OK ・ NG
	使用した試薬は開封済みであったか	OK ・ NG
	試薬は使用期限内であったか	OK ・ NG
試験場所	試験台は清浄であったか	OK ・ NG
過去事象	以前、同一機器で同様な事象があったか(発生時期)	OK ・ NG
	以前、同一製品で同様な事象があったか(発生時期)	OK ・ NG
サンプリング	サンプリング時に異常はなかったか	OK ・ NG
技能レベル	当該試験の実施経験が3回以上であるか	OK ・ NG
備考 (気づき)		

試験責任者
. .

データレビュー手順書

1. 目的

本手順書は試験検査及び保守点検による試験結果の信頼性を保証するための試験記録の確認事項を定める。

2. 適用の範囲

品質管理部門の試験検査で使用する試験設備の内、品質及び試験結果に影響を与える試験設備より生成される試験記録に適用する。

3. 用語の定義

1) 試験記録：

試験記録は試験操作フロー、試験結果を記入・印字したもの及び試験設備より出力された記録類からなる。

2) 試験操作記録：

操作履歴（誰が、何時、何を 等）記入した記録

3) 試験結果：

試験により得られたデータ及びそのデータを元に結果を算出した記録

4) 転記確認：

結果を算出した記録（以下、計算シート）に生データの数値が適切に使用されていることを確認する。

5) データ・監査証跡確認：

試験設備より出力されたデータと保存してある電子データが同一であることの確認及び、電子データより分析条件・解析方法が適切であることの確認。

6) 結果の確認：

得られた試験結果が適切であるか、トレンドから外れていないかの確認

4. 手順

1) 転記確認

- ① 試験担当者は試験操作フロー及び試験設備より出力されたデータが計算シートに適切に入力されていることを確認し試験責任者に提出する。また、その際は確認箇所に指定のペンでチェックを行う。
- ② 試験責任者は試験操作フロー及び試験設備より出力されたデータが計算シートに適切に入力されていることを再度確認する。また、その際は確認箇所に指定のペンでチェックを行う。

2) データ・監査証跡確認

- ① 試験責任者はデータ・監査証跡確認シート（様式1又は2）を発行する。
- ② 試験責任者は「品目」「Lot No.」及び「対象機器」欄を記入し、「チェック内容」に従い確認を行う。この際、試験設備毎の詳細な確認箇所については、各試験設備の操作手順書共通試験法を参照する。
また、使用記録を確認した際は、対象行に確認したことを示す日付・サインを記入する。
- ③ 試験責任者はデータ・監査証跡の確認後、試験設備より出力された記録（HPLC、IRのチャートなど）を検体毎に纏め、総ページ数を1ページ目に記入する。

3) 結果の確認

- ① 試験責任者は試験結果が判定規格から逸脱していないこと、年次レビューと比較しトレンドから外れていないことを確認する。
- ② 試験責任者は試験結果に問題がなかった場合、必要箇所に日付・サインを記入後、品質管理責任者に記録一式を提出する。
また、試験操作及び試験結果に OOS、OOT 又は逸脱があった場合は各手順書に従い調査・報告を実施する。

4) 試験結果の判定

- ① 品質管理責任者はすべての記録の確認が実施されていること、試験操作及び試験結果に OOS、OOT 又は逸脱がないことを確認する。
- ② 品質管理責任者は試験成績書を発行後、記録一式と共に品質保証室に提出する。

5) 品質保証室による記録の確認

品質保証室は試験記録の完全性を保証するために、ロット毎の記録を確認する。

判定規格から逸脱していないこと、試験記録がすべて揃っていることを確認し試験成績書の確認欄に日付・サインを記入する。

5. 記録の保管

試験記録は品目毎にファイリングし文書保管室にて保管する。

また、保管期間は「***保管手順書」に従う。

データ・監査証跡確認シート
(対象機器：監査証跡機能有)

品名	
Lot No.	
対象機器	
チェック内容	確認結果
当該試験法において、本機器の使用が適切であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
分析条件は適切であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
解析条件は適切であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
メソッド等の変更がある場合、その理由は正当であるか (実施者が適切であるか。分析条件、解析条件、計算方法等の変更が適切であるか等)	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
試験者及び日時が適切であるか (印刷されたデータと電子データに齟齬がないか)	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
前回分析時のログアウトから、当該分析終了後のログアウトを含んだ最新データまでのオーディットトレイルが記録されているか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
データに不適切な変更、改ざん、削除又は差し替えがされていないか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
権限なくデータやパラメータが変更又は削除されていないか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
不都合な事象を隠蔽していないか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
試験責任者の指示無く不要な測定をしていないか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
正当な理由なく繰り返し測定をしていないか (同一検体による分析の有無)	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
(試し打ちをしている場合) 試し打ちに試料溶液を用いていないか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
(試し打ちをしている場合) 実施理由は妥当であるか (例：保持時間確認)	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
サンプルスケジュールに従った分析をしているか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
システム管理者の権限で操作されていないか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
備考	レビュー者 (試験責任者) .

※ N/A (Not applicable) : 該当なし

(再解析を実施している場合)	確認結果
再解析前のデータが添付されており、元データ確認が可能であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
正当な理由なく再解析をしていないか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
再解析の内容は妥当であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
備考	レビュー者 (試験責任者) .

データ・監査証跡確認シート
(対象機器：監査証跡機能無)

品名	
Lot No.	
対象機器	
チェック内容	確認結果
当該試験法において、本機器の使用が適切であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
分析条件は適切であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
解析条件は適切であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
メソッド等の変更がある場合、その理由は正当であるか (実施者が適切であるか。分析条件、解析条件、計算方法等の変更が適切であるか等)	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
(アカウント管理可能な機器の場合) 試験者とアカウント名が一致しているか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
(電子データが存在する機器の場合) 印刷されたデータと電子データに試験者及び日時の齟齬がないか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
(電子データが存在する機器の場合) 使用記録と照合した際、機器内の蓄積データ数と一致しているか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
(電子データが存在しない機器の場合) 使用記録と照合した際、印刷されたデータと検体及び検体数が一致しているか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適 <input type="checkbox"/> N/A
印刷されたデータ及び電子データと照合した際、対象機器使用記録の使用時間内であるか	<input type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 不適
備考	レビュー者 (試験責任者)

※ N/A (Not applicable) : 該当なし

00S 管理手順書

作成者 _____ 年 _____ 月 _____ 日

管理者 _____ 年 _____ 月 _____ 日

承認者 _____ 年 _____ 月 _____ 日

目次

1	手順書の概要	3
1.1	目的	3
1.2	適用範囲	3
1.3	責任者	3
1.4	用語の定義	4
2	OOS の処理手順	5
2.1	OOS 発生の報告	5
2.2	チェックリスト確認	5
2.2.1	ラボエラーに関する調査	5
2.2.2	チェックリスト確認において異常が認められた場合	5
2.2.3	チェックリスト確認において異常が認められなかった場合	5
2.3	試験室内調査	5
2.3.1	計画書の作成	6
2.3.2	調査の実施	6
2.3.3	報告書の作成・提出	6
2.3.4	ラボエラーと判断される場合	6
2.3.5	ラボエラーでないと判断される場合	6
2.4	製造に関する調査	7
2.4.1	製造で原因が特定された場合	7
2.4.2	製造で原因が特定されなかった場合	7
2.5	拡大調査の実施	7
2.5.1	拡大調査実施計画書の作成と拡大調査の実施	7
2.5.2	報告書の提出	8
2.5.3	試験室エラーが原因であった場合	8
2.5.4	製造または原料・資材メーカーに原因があった場合	8
2.6	再試験の実施	8

参考資料

- ・ 00S フロー図
- ・ 00S 記録書
- ・ 00S チェックリスト (理化学、LC・GC、サンプリング)
- ・ ラボエラーの試験室内調査 計画書・報告書作成に必要な項目

1 手順書の概要

1.1 目的

本手順書は、原料、資材、中間製品、製品、工程管理上の試験、バリデーション、環境試験及び安定性試験等の試験において規格外の試験結果が得られた場合に、その原因を調査・究明し、適切な処置をとることを目的とする。

1.2 適用範囲

本手順書は、原料、資材、中間製品、製品、工程管理上の試験、バリデーション、環境試験及び安定性試験の試験において 00S が得られた場合に適用する。

1.3 責任者

試験結果及びラボエラー有無については、主に品質管理責任者により判断されるものとするが、00S が発生した時点より必要な調査及び対策等については適宜 QA 責任者に報告し、QA 責任者が総合的に判断するものとする。また、外部試験委託や購入品については必要に応じ、試験委託先又は購入品の製造業者に調査依頼を行う。

00S 発生時の全体の流れは 00S フロー図を参照

1.3 QA 責任者：
各社で規定する 00S 発生時の QA 部門の担当者。
例) 00S 責任者
逸脱管理責任者等

1.4 用語の定義

・00S(Out of specification)：規格外試験結果。規格外、規格からの逸脱、規格外れ。平均値を試験結果とする場合において、平均値が規格内であっても、個々の値が規格外である場合には00Sとして取り扱う。

・ラボエラー：試験室内に関係する過誤。試験検査上の人為的ミスや機械トラブル

・試験室内調査：計画書を作成し、実施するラボエラー調査。ラボエラーを含めた原因調査のために、同じ検体を用いて調査を行うことを含む。結果を原則試験結果として用いない。

・拡大調査：ラボエラーや製造部門(又は原料・資材メーカー)で00Sの原因が特定されなかった場合に実施する調査試験。2回以上は実施しない。QA責任者の指示のもと実施する。

・再試験：試験室内調査及び拡大調査でラボエラーが確認された場合に、初回結果を棄却し、原因を排除し実施する試験。同検体を用いた再測定を含む。検体数の変更は行わない。

・再サンプリング：製造現場や原料の個装等から再度行うサンプリング。

1.4 再試験

- ・検体数の変更は行わない
- ・正当な理由のない再試験を行ってはならない

2 00S の処理手順

2.1 00S 発生の報告

試験を実施する過程で 00S が発生した場合、試験担当者は直ちに 00S 記録書に 00S 内容を記載し、試験記録と共に試験責任者に報告する。

2.2 チェックリスト確認

試験責任者は必要な 00S チェックリストを発行する。試験責任者は 00S チェックリストを用い、試験担当者への聞き取り調査を行う。試験責任者は 00S 記録書、試験記録、00S チェックリストと共に品質管理責任者に報告する。

チェックリストの確認結果は 00S 発生から 2 日以内に報告すること。

2.2.1 ラボエラーに関する調査

品質管理責任者は 00S チェックリストの調査結果からラボエラーの有無を判断する。

2.2.2 チェックリスト確認において異常が認められた場合

品質管理責任者はラボエラーがあったと判断し、再試験または再解析の指示を行う。

2.2.3 チェックリスト確認において異常が認められなかった場合

品質管理責任者は 00S チェックリストの調査結果からはラボエラーが発見されなかったと判断し、試験室内調査の指示を行う。

2.3 試験室内調査

品質管理責任者は、適切なサンプルを使用し、試験室のエラー又は使用機器の不具合についての調査を指示する。00S の原因を推定するために実施するため、結果を原則試験結果として用いない。

試験室内調査はチェックリストの確認から原則 3 日以内に結果を報告する。

2.1 00S 記録書：

各社で規定するものを使用する。

例) 00S 記録書

逸脱発生報告書 等

参考様式：00S 記録書

2.2 参考様式：00S チェックリスト(理化学、LC・GC、サンプリング)

2.3 具体的な報告期限については必要に応じ各社で設定する。

期限内に調査が完了できない場合、適宜中間報告を行う。

2.3.1 計画書の作成

品質管理責任者は、以下に例示する項目より必要と思われる項目について「試験室内調査計画書」に記載し、QA 責任者の承認を得る。

例) 1) から 5) の順で原則実施する。

- 1) 初回調製試料溶液の再分析(分析機器による)
- 2) 初回調製試料溶液の再希釈
- 3) 標準溶液の再調製
- 4) 初回調製試料溶液の追加抽出
- 5) 対象サンプル(既知の検体)による比較
- 6) 該当検体を用いて行う原因の特定

2.3.2 調査の実施

品質管理責任者は、試験担当者を指定し、試験担当者は計画書に従い調査を行う。

2.3.3 報告書の作成・提出

品質管理責任者は、調査の結果について報告書に記載し QA 責任者の承認を得る。

2.3.4 ラボエラーと判断される場合

品質管理責任者は、調査結果よりラボエラーであると判断した場合、その結果を試験室内調査報告書に記載し、QA 責任者の承認を得て、初回試験結果を棄却し、再試験の実施を指示する。

2.3.5 ラボエラーでないと判断される場合

品質管理責任者は、調査結果よりラボエラーであると判定できなかった場合には、その結果を試験室内調査報告書に記載し、QA 責任者に報告する。QA 責任者は調査を総合的に判断し、製造に関する調査を実施する。

2.3.1 参考：ラボエラーの試験室内調査計画書作成に必要な項目

2.3.1 6)については調製サンプルの不足等により原因の推定が実施できない場合に行う。

2.3.3 参考：ラボエラーの試験室内調査報告書に必要な項目

2.3.5
・原料・資材の場合はメーカーに調査を依頼する。
・バリデーションや安定性試験の場合は、試験室内調査を行った後は、QA 責任者の指示に従う(製造に関する調査、回収の有無等)。

2.4 製造に関する調査

製造部門は 00S が発生したロットにおいて、製造上問題がなかったか調査を実施する。調査結果をまとめ、QA 責任者に報告する。製造に関する調査においては、製造作業を手順書通りに実施していたか、通常と異なる事象や傾向が発生していなかったか等を確認すること。

2.4.1 製造で原因が特定された場合

QA 責任者は、製造に原因があると特定された場合、調査結果を考慮したうえで初回試験結果を採用し、当該ロットは不適合とする。

2.4.2 製造で原因が特定されなかった場合

QA 責任者は、製造での原因が特定されなかった場合には、拡大調査の実施を指示することができる。拡大調査は 00S の原因を推定するために実施するため、結果を原則試験結果として用いない。

2.5 拡大調査の実施

拡大調査実施が指示された後、原則 10 日以内に結果の報告を行う。

2.5.1 拡大調査実施計画書の作成と拡大調査の実施

拡大調査については、QA 指示のもと品質管理責任者が拡大調査実施計画書を作成する。計画書について QA 責任者の承認を得た後、拡大調査実施計画書に記載された内容に従って実施する。

【拡大調査実施計画書にて定める事項】

- ・ 使用検体(製品名もしくは原料名、ロット)
- ・ 試験手順
- ・ 検体数(繰り返し数は試験内容により、5, 7, 9 回のうちから選択する)
- ・ 判断基準
- ・ 再サンプリングの有無及びポイント数
- ・ 試験実施者

2.5 具体的な報告期限については必要に応じ各社で設定する。

期限内に調査が完了できない場合、適宜中間報告を行う。

2.5.1 検体数

・ PIC/S では追試験や再試験の条件や回数を手順書に記載しておき、制限を設けることが求められている。

・ 呈色反応や定量試験では検体数によるばらつきの重大性が異なるため、試験内容に応じ計画時に決定する。

2.5.1 試験実施者

初回試験とは異なる試験実施者(同等の力量を保有する者)での実施が望ましい。

2.5.2 報告書の提出

品質管理責任者は、調査の結果について報告書に記載し QA 責任者の承認を得る。

2.5.3 試験室エラーが原因であった場合

品質管理責任者は、調査結果よりその結果を拡大調査報告書に記載し、QA 責任者の承認を得て、初回試験結果の棄却し、再試験の実施を指示する。

2.5.4 製造または原料・資材メーカーに原因があった場合

QA 責任者は、調査結果を考慮したうえで初回試験結果を採用し、当該ロットは不適合とする。

2.6 再試験の実施

同検体を用いた再測定を含む。検体数の変更は行わない。00S の原因を取り除き、実施する。試験方法は各試験手順書に従うこと。

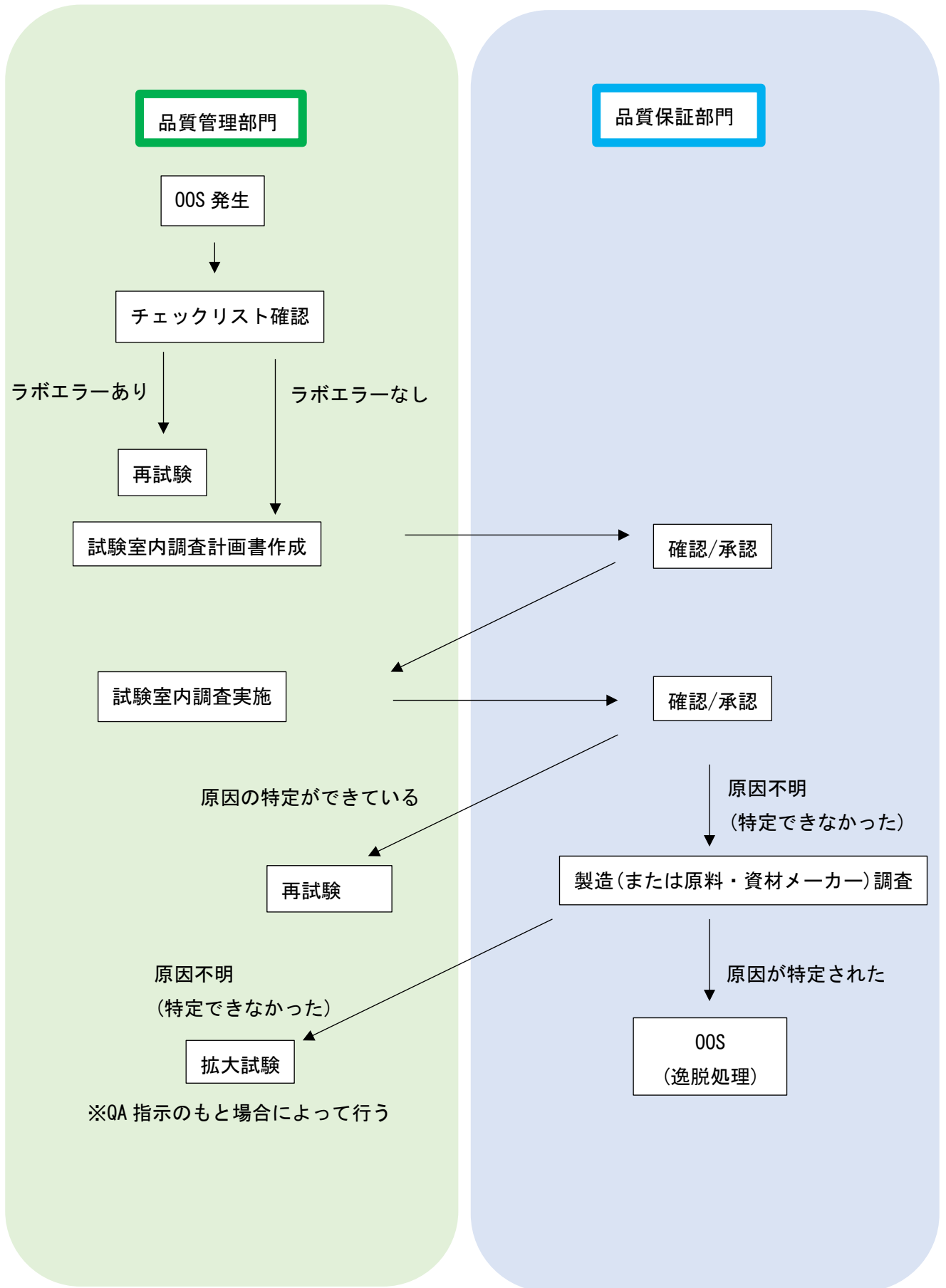
再試験時、初回試験に用いた検体が不足する場合、元のサンプリング対象容器から同一の手順にて再サンプリングを行い、試験に供する。

再試験は 00S 発生の原因が特定された後、原則 5 日以内に実施する。

2.5.2 拡大調査において、原因が究明できなかった場合、QA 責任者が調査結果を総合的に判断し、結果の取り扱いについて決定する

2.6

・具体的な再試験の実施期限については必要に応じ、各社で設定する。



《ラボエラーの試験室内調査 計画書作成に必要な項目》

■状況

内容、ロット番号、試験実施日、試験者、試験結果

■試験手順

■状況分析

状況から推測される原因

■試験室内調査

目的：推定原因から目的を設定

方法：

検体：

原因であると判断する基準：例1) 対象サンプルによる再現ができること

例2) 推定原因を排除し初回試験結果と異なる結果が得られること

※環境試験等の再現不能な場合は、初回試験結果を基に製品への影響を考慮しQA責任者に報告する

《ラボエラーの試験室内調査 報告書に必要な項目》

■試験室内調査結果

■処置

検証によりラボエラーであると判断できる場合→初回試験は棄却し、再試験実施

検証によりラボエラーでないと判断された場合→初回試験は棄却しない

《その他のポイント》

・試験室内調査結果は原則試験結果として用いない

ただし、計画書にて前もって宣言しておりQAの承認を得られれば可能である

・正当な理由のない再試験を行わない