

4. 医薬品添加剤の取扱い、保管、供給の変更。新しい粉体コンベヤを使用して、粉体移動を変更する例。運送用コンテナに関して、医薬品添加剤の保管条件が変更される例。格納における変更。医薬品添加剤の配送に関して、温度制御トラックから非制御のトラックへの変更する例。この逆は含まない。
5. 容器サイズまたは形状の変更。

Level 3

1. Addition or removal of a chemical entity from the manufacturing process. An example would be the addition of or removal of a preservative agent, buffering agent, stabilizer, or catalyst.
2. Manufacture at a new site never used for this purpose.
3. Revision to a sales specification made for the purpose of improving the quality of the excipient either through improved process control or lot selection.
4. Use of a new package such as a drum of a different construction (i.e. plastic versus steel).
5. Revision of the product label.
6. Revision of the tamper evident seal.
7. A change to the stated shelf life or retest interval.

レベル3

1. 製造プロセスで化合物の添加または除去。保存剤、緩衝剤、安定剤、触媒の添加または除去の例。
2. 過去に使っていない製造場所。
3. 工程の改善またはロット選別によって、添加剤の品質改良の目的で販売の規格書を改訂すること。
4. 異なったドラム（例えば、プラスチックと鉄）などを新パッケージの使用。
5. 製品ラベルの改訂。
6. 封緘シールの改訂。
7. 既存の使用期間またはリテスト期間の変更。

APPENDIX 3: DECISION TREE

付録2: デシジョンツリー

A Decision Tree has been developed to aid in classifying the change into Levels. The diagram begins with the proposed change and guides the manufacturer to an indication of the likelihood the change will impact the excipient user. The Decision Tree classifies the types of change that occur in excipient manufacture as involving the site of manufacture, the processing steps, packaging, or testing and Quality Control.

デシジョンツリーは、変更を各レベルに分類するのに役立つよう開発された。この図は、変更提案から始まって、医薬品添加剤ユーザーに影響を与えうる製造業者に指針を提供する。デシジョンツリーは製造場所、製造工程、包装、試験法などの品質管理にかかわる医薬品添加剤の製造で起こる変更のタイプを分類する。

(図は省略：原文を参照。)

APPENDIX 4: IMPURITY PROFILE

付録4: 不純物プロファイル

A.4-1 Impurity Profile

A.4-1不純物プロファイル

A.4-1.1 Definition of Impurity Profile

A.4-1.1不純物プロファイルの定義

The impurity profile of an excipient may be defined as a description of the impurities present in a typical lot of excipient produced by a given manufacturing process. The impurity profile includes the identity of each major impurity or an appropriate qualitative description like peak retention time (if unidentified), the quantity of impurity observed expressed as a range, and the classification, as discussed below, of each identified impurity. Excipients frequently function because they are not “pure”. That is to say that often there are concomitant components that are necessary for the correct functioning of the excipient. These essential “concomitant components” should not be considered as part of the impurity profile, but should be evaluated separately, if possible. The composition of the impurity profile is dependent upon such variables as the raw materials, solvents, reagents, catalysts, and manufacturing process used in its manufacture. **Foreign substances** such as manufacturing aids which can be present in the excipient should be controlled to a level which is unobjectionable.⁷ ⁷ Current USP <General Notices>

医薬品添加剤に関する不純物プロファイルは、既定の製造プロセスによって作り出された医薬品添加剤の典型的なロットにおける不純物の記載と定義される。不純物プロファイルには、個々の不純物ごとに各主要不純物の同定、(未同定の場合には、)ピーク保持時間などの適切な定性的な記載、範囲で表現される定量値、分類などの以下で議論する内容が含まれる。医薬品添加剤はしばしば「純品」でないことで機能する。医薬品添加剤が正しく機能するのに必須の共存成分がしばしば存在する。この不可欠の「共存成分」を不純物プロファイルの一部であるとみなすべきでなく、できれば別途評価する必要がある。不純物プロファイルの構成は原料、溶媒、試薬、触媒、および製造プロセスが製造に使用したような変動要因に依存する。助剤などに由来する異物は、医薬品添加剤の中に存在する可能性があるが問題のないレベルに制御をする必要がある。⁷ ⁷ Current USP <General Notices>

It is recognized that the presence of essential concomitant components is important to the performance of the excipient in the drug product. Therefore the presence of these essential concomitant components in the excipient should neither be construed as being undesirable, nor should they be confused with the presence of foreign substances or impurities. It should be noted that in some excipients, water may be an essential concomitant component, necessary to achieve the desired functionality. For other excipients water may be included in the impurity profile, if appropriate, and should be classified as an inorganic impurity in such circumstances.

医薬製剤中で添加剤が機能を発揮するのに、必須の共存成分が存在することが重要であることが認識されている。このため、添加剤中に必須の共存成分が存在することは不要なものではないというだけではなく、異物もしくは不純物として存在するものと混同するべきではない。水がいくつかの医薬品添加剤では、必須の共存成分であることに留意する必要がある、望ましい機能を発揮するのに必要である。その他の医薬品添加剤では、適切な場合には水を不純物プロファイルに含めて無機不純物に分類する必要がある。

A.4-1.2 Use of the Impurity Profile

A. 4-1. 2 不純物プロファイルの利用

The impurity profile as used in this guideline is meant to help determine the significance of a change. Impurities should be profiled by the excipient manufacturer if possible. This may be accomplished through knowledge of the starting materials and manufacturing process and subsequent application of validated analytical testing to provide a qualitative and/or quantitative result of the impurity profile.

本ガイドライン中に用いられる不純物プロファイルは、変更の重要度を決定するのに役に立つことを意図している。できうるならば、医薬品添加剤メーカーは不純物プロファイルを設定する必要がある。不純物プロファイルを設定には、出発物質から始まって、製造プロセス、バリデートされた分析法に至るまでの不純物プロファイルの定性的/定量的な結果を求めるための全般的な知識が必要とされる。

A.4-2 Procedure for Development of an Impurity Profile

A. 4-2. 不純物プロファイルの作成手順

Due to the diverse nature of substances which may be incorporated as pharmaceutical excipients, including highly complex mixtures from animal, botanical, mineral and/or synthetic sources, differing approaches to characterizing their properties may be required. It is recognized that the development of an impurity profile may not be technically feasible for certain excipients. In such cases the manufacturer should document what method is being used to monitor the excipient for the impact of changes as noted in sections 3.1 and 3.2.

医薬品添加剤は、動物、植物、鉱物及び/または化学合成に由来する非常に複雑な混合物を含むので、性質は多様である。このため、個々の添加剤の特性を特徴付けるにはそれぞれ異なった手法が必要である。ある種の医薬品添加剤では、不純物プロファイルの設定が技術的に可能でないと見なされる場合がある。そのような場合には、メーカーは変更の影響評価のためにセクション3.1と3.2で特記されているように、医薬品添加剤をどのような方法でモニターしたかを文書化するべきである。

A.4-2.1 Classification of Impurities

A. 4-2. 1 不純物の分類

Excipient impurities are classified as follows:

医薬品添加剤の不純物は以下の通り分類される。:

Organic Impurities: Any organic material that arises during the manufacturing process that is not listed as the intended excipient in the Monograph or specification, and is not a concomitant component or foreign substance. This may include starting materials, by-products, intermediates, reagents, ligands, and catalysts.

有機不純物: 製造工程中に生じる有機化合物で、公定書の各条もしくは製品規格において目的の医薬品添加剤として記載されないものであって共存する他成分でもなく、また外來性異物でもないもの。出発原料、副成分、中間体、試薬、配位子、および触媒が該当する。

Inorganic Impurities: Any inorganic material that arise during the manufacturing process that is not listed as the intended excipient in the Monograph or specification, and is not a concomitant component or foreign substance. This may include starting materials, by-products, intermediates, reagents, ligands, and catalysts.

無機不純物：製造プロセス中に生じる無機化合物で、公定書の各条もしくは製品規格において目的の医薬品添加剤として記載されないものであって共存する他成分でもなく、また外来性異物でもないもの。出発原料、副成分、中間体、試薬、配位子、および触媒が該当する。

Residual Solvent: residual solvents resulting from the incomplete removal of organic or inorganic liquids regardless of the source. See ICH Q3C³ for details. Note that the limits specified in ICH Q3C apply to the drug product as considered in Option 2 and to the excipient per Option 1. It should be noted that a residual solvent can also be classified as a concomitant component but still must be considered under the Q3C guide.

残留溶媒：残留溶媒とは、原因にかかわらず、有機物及び無機物の液体の不完全な除去から生じるもの。詳細はICH Q3C³を参照。ICH Q3Cで規定された限界値を、オプション2では医薬製品に対して適用し、オプション1では医薬品添加剤に適用することに留意すること。残留溶媒を共存する他成分に分類することはできるけれども、Q3Cガイドの条件を十分に留意する必要がある。

A.4-2.2 Impurity Profile

A.4-2.2 不純物プロファイル

The characterization of the impurity profile of an excipient should be attempted by the manufacturer, where possible, by taking into account the manufacturing process and potential impurities anticipated as a consequence. A sensible approach includes control of all impurities which have known toxicological characteristics. The limits of these impurities may be based upon the usage of the drug product when so informed by the user and should comply with ICH Q3B⁸ requirements. ⁸ International Conference on Harmonisation Q3B: *Impurities in Drug Product*.

医薬品添加剤において、その製造プロセスと結果として想定される潜在的な不純物を考慮した上で、可能ならば、そのメーカーは不純物プロファイルの特性解析を試みる必要がある。毒物学的な特性を知った上で、すべての不純物を制御するのが賢明なる方法である。不純物の限界値は、ユーザーから連絡を受けた医薬製品の使用方法によるであろうし、さらにはICH Q3B⁸の要求事項に適合する必要がある。

⁸ International Conference on Harmonisation Q3B: *Impurities in Drug Product*.

For the purpose of developing an impurity profile, excipients may be classified as those where their purity can be directly measured and those where purity cannot be directly measured. Examples of the former are excipients whose monograph or specification includes a requirement for purity. Polymers or derivatives of natural occurring products are often examples of excipients where purity cannot be directly measured. The material to be used for the development of the impurity profile should be sampled using the same sampling technique and sampling point in the manufacturing process as the sample taken for use in the Quality Control release of the lot.

不純物プロファイルを設定する際、不純物を直接測定できるものと不純物を直接測定できないものに医薬品添加剤は分類されるかもしれない。前者として、公定書の各条または製品規格の中で不純物に対する要件を含んでいる医薬品添加剤がこの例である。自然界で生じる製品の重合体や誘導体の場合が、しばしば直接に不純物を測定できない医薬品添加剤の例である。不純物プロファイルの設定に使用されるべき原料は、そのロットの出荷のための品質試験に使用するサンプルを製造工程中より、同じ手法かつ同じサンプリングポイントにて採取する必要がある。

Excipients for which purity can be measured

A **mass balance** is desirable but it is recognized that a mass balance of 100% cannot generally be achieved due to the inherent limitation in accuracy and precision of the available tests, as well as the possible lack of suitable tests for some components. Mass balance of the excipient composition should be computed through the addition of the Organic Impurities, Inorganic Impurities, Residual Solvents, and the excipient. If there are measurable essential concomitant components, they should be included with the excipient for purposes of this calculation. The purpose of calculating the mass balance is to estimate the amount of material not measured in the impurity profile. The excipient manufacturer should include in the report of the development of the impurity profile the mass balance achieved and what are thought to be the components not fully quantified.

不純物を測定できる医薬品添加剤

マスバランスがとれるのが望ましいが、いくつかの成分のための適当なテストがないのと同様に利用可能なテストの真度と精度の限界のために、一般には100%のマスバランスは達成できないことがある。医薬品添加剤成分のマスバランスは、添加された全ての有機不純物、無機不純物、残留溶媒および医薬品添加剤で計算をする必要がある。測定できる機能上必須の共存する他成分がある場合には、この計算では共存する他成分を医薬品添加剤に含める必要がある。マスバランスについて計算する目的は、不純物プロファイルで測定されなかった物量を見積もることである。医薬品添加剤メーカーは、得られたマスバランスと定量化されなかったと想定される成分が何であるかを不純物プロファイルの開発レポートに含める必要がある。

Organic Impurities: Identify each impurity at or above 0.10% using appropriate analytical techniques. If organic impurities cannot be identified, a qualitative description, such as chromatographic retention time, should be assigned for all impurities at or above 0.10%. If direct measurement of organic impurities is not possible, total Organic Impurities can be reported as:

$$100 - (\text{Inorganic Impurities} + \text{Residual Solvents} + \text{Excipient})$$

有機不純物：適切な分析テクニックを使用して、0.10%以上の個々の不純物を特定すること。有機不純物を特定できないなら、クロマトグラフの保持時間などのような定性的な記述を0.10%以上のすべての不純物において、割り当てなければならない。有機不純物の直接測定が可能でない場合、以下を総有機不純物量として報告することができる。

$$100 - (\text{無機不純物} + \text{残留溶媒} + \text{医薬品添加剤})$$

Inorganic Impurities: Identify each impurity at or above 0.10% using appropriate analytical techniques. If direct measurement of inorganic impurities is not possible, total Inorganic Impurities may be estimated as:

$$100 - (\text{Organic Impurities} + \text{Residual Solvents} + \text{Excipient})$$

無機不純物：適切な分析テクニックを使用して、0.10%以上の個々の不純物を特定すること。無機不純物の直接測定が可能でない場合、総無機不純物量は以下の式で計算される。

$$100 - (\text{有機不純物} + \text{残留溶媒} + \text{医薬品添加剤})$$

Residual Solvents: Report the solvents present by classification (See ICH Q3C³) and level.

残留溶媒：(ICHQ3C³を参照の上、)存在している溶媒のクラスとレベルを報告すること。

Excipients for which purity cannot be measured

While a mass balance of the excipient composition of 100% is desirable, it is recognized that this goal is often technically difficult, if not impossible, to achieve. Therefore the manufacturer should include in their report of the development of the impurity profile the mass balance achieved and what are thought to be the components not otherwise quantified. For excipients produced by continuous chemical processing, it may not be possible to calculate a chemical mass balance, only an overall process balance. Where direct measurement of the excipient purity is not feasible, techniques should be used to provide an estimate of excipient purity. This information is then applied in the equations listed above under the section “Excipients for which purity can be measured”.

不純物を測定できない医薬品添加剤

100%の医薬品添加剤構成成分のマスバランスが望ましい一方、この目標達成はしばしば技術的には困難または不可能であると認められる場合がある。このため、メーカーは不純物プロファイルの開発レポート中に得られた不純物のマスバランスと定量化されなかったと想定される成分がなんであるかを入れる必要がある。連続した化学処理で作られ出した医薬品添加剤に関しては、化学的なマスバランスについて計算するのは可能ではないかもしれないが、総合的な工程の収支計算は可能であろう。医薬品添加剤中の不純物を直接測定ができない場合には、医薬品添加剤の不純物評価をするための手法を使用する必要がある。そして、この情報は上記の「不純物を測定できる医薬品添加剤」という項目に記載した式で導かれる。

A.4-2.3 Documentation

A.4-2.3 文書化

The excipient manufacturer should develop documentation to support the development of an impurity profile. This documentation can be compiled in various ways by the manufacturer such that it can be retrieved to support the impurity profile. Documentation of an excipient impurity profile should include the following information:

1. Sampling plan
2. Analytical test methods
3. Identity and quantity of each component of the excipient including both the excipient components and identified impurities.
4. Discussion of the uncertainty in the measurement of each component of the excipient and impurity.
5. Discussion of the mass balance.

医薬品添加剤メーカーは、不純物プロファイルの設定を支援するためには文書化する必要がある。不純物プロファイル設定支援のための情報を取り出すことができるように、メーカーは様々な方法で文書を適合とすることができる。医薬品添加剤の不純物プロファイルの文書には以下の情報を含む必要がある。:

1. サンプルング計画。
2. 分析方法。
3. 医薬品添加剤成分と同定された不純物の各成分の確認試験と定量試験。
4. 医薬品添加剤と不純物の各成分の測定における不確かさに関する考察。
5. マスバランスに関する考察。

APPENDIX 5: HISTORY OF REVISION

付録5:改訂履歴

(訳は省略:原文を参照。)

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients 2006	Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical starting materials (GTPD), WHO Technical Report Series, No. 917, 2003
<p>添加剤のサブライチエーションに関わるすべての業者は、添加剤の元来の品質を保持する為に、商品とサービスの質を管理するための品質保証システムを確立しなければならない。</p> <p>これは、製造業者が封緘した容器を開封し、バルク扱い、サンプリング、試験製造（物理的・化学的操作）、再包装、再ラベリングを行う際に重要である。品質保証システムに欠かせない要件として、最高経営者は企業品質方針を入念に作り上げなければならない。（Quality Policy）</p>	<p>品質マネージメント</p> <p>1.1 組織内において品質保証は管理ツールとしての役目を果たす。契約において、品質保証は供給者の信頼を得る役目を果たす。品質に関する供給者の全体的な目的と方向性を記載した品質ポリシーが経営者により正式に承認・表明され、書面として存在すべきである。</p>
<p>適応される品質システムの要求事項に関連する書類並びにデーターの管理システムが導入されなければならない。</p> <p>企業品質ポリシー及び、品質管理システムを記載した品質マニュアルを作成することを推奨する。この品質マニュアルはその品質システムの基礎として書面化される。これは添加剤の流通システムに携わる者の、この書類に明記されている適切な品質基準に対する義務を記載する。品質マニュアルは最低下記の要素を含まなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 品質管理システムの目的 ・ 組織図 ・ 書面化された手順、工程並びに要員もしくはそれらに言及するもの、並びに ・ 手順と部門機能の間における一連の行動と相互作用に関する記述 <p>この品質管理システムは添加剤、包装資材もしくはサービスを提供するサブライチエーターが以前に合意した事項に一貫して適合する能力を持つことを検証する為の手順を含む。</p>	<p>1.2 品質管理は下記を包括する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な設備もしくは品質システム、包括的な組織図、手順、プロセス並びに要員 ・ 品質に関する要求事項を満たすための、商品（サービス）並びに関連書類の信頼性を適切に保証するために必要な組織的な取り組み ・ 医薬品原料並びにサービス（詳細はGMPを参照）を提供する供給者を認定するための明白な手順
<p>1. 2 を参照</p> <p>関連する企業は販売会社によって提供される添加剤が医薬品製造業者と相互に同意した規格要求事項並びに/もしくは添加剤の目的とする用途に適合することを保証するための責任を共有しなければならない。</p> <p>このガイドラインに従い、全ての業務を行うために必要な自社もしくは外注業者において適切な人材を十分に保有しなければならない。（2.2を参照）</p>	<p>1.3 このシステムは品質保証ポリシーをカバーする</p> <p>1.4 製造とサブライチエーションに従事するすべての企業は目的とする製品用途に適合することを保証するために、原料並びに製品の品質及び安全性に関する責任を共有しなければならない。</p> <p>1.5 個人の責任が全ての品質リスクを負うように広範になるべきではない。供給者が限られた人員しか有していない場合は、いくつかの職務は委託されるか、もしくは認定された適切な人材に外注されるであろう。これらにおいてはGTPDの適用に関連して、乖離もしくは説明されない重複があってはならない。</p>
<p>6. 10 を参照</p>	<p>1.6 電子商取引（e-コマース）を用いる場合、生産履歴管理並びに製品の品質保証を確実に行うための手順、並びに適切なシステムを実施しなければならない</p>
<p>添加剤が製造業者から出荷された元の容器に封緘されて出荷された場合、追加の試験並びにパッチリリソース試験は必要ない。包装（ラベリングを含む）の状態並びに封印の検査を実施しなければならない。</p> <p>製造業者の品質書類のコピー（COA, COC 等）は個々の出荷の際に</p>	<p>1.7 適切な品質を備えた製品を、目的とする用途の為に、認定された供給者より出荷することを保証するため、承認された出荷手順を実施しなければならない。</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

1.8	<p>外部団体による検査並びに品質に関する遵守事項の証明（例えば適用可能な International Standards Organization (ISO) シリーズ並びに Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) が推奨される。</p>	<p>添付しなければならぬ。 ISO もしくは HACCP 認証は添加剤製造者並びにサプライチェーンに従事する企業にとり強制力のある要求事項ではない。 これらのスタンダードは添加剤が適切な品質管理システムと整合性をもって製造され、取り扱われることを保証するために提供されるべきである。 (IPEC PQG GMP ガイド「2」が推奨される)</p>
1.9	<p>継続的な改善を目的とした定期的な内部査察を実施するシステムを設置しなければならぬ。 査察における指摘事項ならびに改善策は書面にされ担当管理者に提出されなければならぬ。</p>	<p>内部監査は状況、並びに品質管理システム活動の重要性に基づく頻度で実施されなければならぬ。 査察並びにフォローアップ活動を書面化された手順に基づき実施しなければならぬ。 査察結果は書面化し、査察場所の管理責任者と協議しなければならぬ。 さらに、改善作業並びに予防活動を違反事項が発見された場合には行わなければならない。</p>
2	<p>組織並びに従業員</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
2.1	<p>適切な会社組織並びに十分な従業員を、供給業者が行う全ての業務の遂行の為に構築、雇用しなければならぬ。</p>	<p>第三者を含む添加剤の品質に関わる仕事に従事する従業員は、トレーニング教育、職務を遂行するための経験と適切に組み合わせ受けるなければならない。 権限のレベルは、職務明細書中に明白に明示されなければならない。 氏名、住所、契約業者の認定並びにサービスの種類を記載した記録を保持しなければならない。</p>
2.2	<p>個々の責任は明白に規定され、個々の了解事項を考慮し、書面に記録しなければならない。(業務明細書、もしくは雇用契約のような形で) 各国法規に基づき、業務の過剰な遂行管理などの特別な行動には特別な注意が必要であろう。 従業員は彼らの業務並びに義務を遂行するために、適切な資格を満たし権限を与えられなければならない。</p>	<p>この IPEC GDP ガイドを含む原則の認識 適用される品質基準は、認定者による継続的なトレーニングプログラムの一部でなければならない。 またそのトレーニングは書面化されなければならない。 トレーニングの範囲はその企業の企業活動に基づく。 全ての従業員は添加剤に関わる業務の潜在的な影響に基づいて、初期並びに定期的なフォローアップトレーニングを受けなければならない。</p>
2.3	<p>全ての従業員は GDP の原則を認識しなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
2.4	<p>従業員は業務に関連する初期並びに継続したトレーニングを得なければならない。 全ての従業員は品質基準を確立し保持するための支援を行うための動機を持たなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
2.5	<p>危険品 (高活性物質、毒性、感染性、感作物質等) を扱う従業員は特別なトレーニングを受けなければならない、そして必要な防衛装置を使用しなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
2.6	<p>開封容器からの物質に暴露するおそれがある作業員は良好な健康状態を維持し、外傷がなく、手袋、マスク並びにゴーグル等の適切な防護用具を使用しなければならない。</p>	<p>添加剤のサンプリング、バルク扱い、並びに梱包等の業務を遂行する際に、梱包されていない添加剤を取り扱う等の業務による汚染から添加剤を保護するために、作業員は下記を遂行しなければならない。 ・必要に応じて、頭、顔、手、腕カバー等の清潔な保護服を着用しなければならない。 ・装飾品並びに紛失しやすいものは取り外すかカバーする。 ・食べ物、飲み物、タバコ製品並びに類似のものは適切に規定した場所にて保存し、消費する。 ・良好な公衆衛生並びに健康習慣を行うために、適切かつ継続的・個人的な衛生トレーニングを受ける</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	<p>・添加剤に悪影響を及ぼすと思われる健康状態を管理者に報告することを徹底する。</p>
3	<p>施設</p>
3.1	<p>施設は行われる作業に適合するように設置、指定、建設、用いられ、保持されなければならない。レイアウトとデザインはエラーのリスクを最小限にすることを目的とし、一般的に製品の品質に悪影響を与える、二次汚染、取り換え、塵もしくは汚れの蓄積を回避するために効果的な清掃と保守ができればならない。</p> <p>IPEC PQG GMP ガイド 2006 [2] 6 章 6.3.1 より抜粋 (製造を、取り扱いと読み替える) 建物と設備 製造工程と施設の設計において、特に添加剤が保護されていない状況においては汚染からの防御策を検討しなければならない。 添加剤の製造、加工、梱包、試験もしくは保管に供する建物と設備は良好に補修された状態で保持され、工程の種類に適した適切な規模で、建設され、清掃・保守並びに工程の修正が容易になされる場所に設置されなくてはならない。高感作物質もしくは毒性物質(例 除草剤、殺虫剤等)の製造に関連する製造工程は添加剤の製造に使用される施設とは別の専用施設・設備の中に設置する。これができる場合は、適切な対応策(例 清掃、不活化)を二次汚染を防ぐために導入し、その対応策の有効性を検証しなければならない。 原料、包装資材、中間物質、並びに最終添加物の試験に適した施設がなければならない。(self explanatory)</p>
3.2	<p>施設に権限のない者の侵入を妨ぐ対策を実施しなければならない。</p>
3.3	<p>施設は昆虫、げっ歯類並びに他の動物の侵入を最大限に防御するための設計をし、装備しなければならない。</p> <p>IPEC PQG GMP ガイド 2006 [2] 6 章 6.4.4 より抜粋 有害生物防除 建物はげっ歯類、鳥、昆虫、並びに他の害虫の侵入があってはならない。いくつかの原料、特に植物由来に関してはげっ歯類、動物の汚物もしくは動物の侵入等、が避けられない場合がある。製造業者は保管場所にこれらの汚染もしくは侵入が増加を防止するための適切な管理対策を講じるか、もしくは、保管場所を工場から分離しなければならない。 説明を要しない (self explanatory)</p>
3.4	<p>適切な支援施設並びに設備(空調、証明、証明、換気等)を作業が適切に行われるために設置しなければならない。</p>
3.5	<p>通常、医薬品原料に関しては、環境コントロール下で、サンプリングエリアは別の場所に設置する。もしサンプリングが保管場でなされた場合、汚染もしくは二次汚染を防御する対策を講じなければならない。 適切な清掃プロセスがサンプリングエリアに関し行われなければならない。 倉庫保管並びに保存</p>
4	<p>GSP Good Storage Practice [3]</p>
4.1	<p>GSP は品物が保管される全ての場所の全ての環境に関し適用される。 品物の受領、保管、販売に関する全ての作業を記載する承認された手順がなければならない。</p> <p>書面の手順には添加剤の受領、保管並びに出荷を記入しなければならない。 幾つかの考察は(全ての状況には当てはまらない)は下記の通りである。 ・受領 : 包装容器(梱包品、バルク品)の外観目視検査、書類に対しラベル上の記述との製品の確認、納入証明 ・製品保管場所の清潔度、保管表示方法の正確さ ・出荷 : 運搬車の清潔度、取引記録、添加剤に関し出荷書類とラベルによる</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

		製品照合、容器並びに運搬装置の清潔度、 添加剤は品質並びに包装、ラベリングを保護するように保管しなければ ならない。施設は特定の品物を容易に選別できるように体系化されなければ ならない。添加剤は安全性要求項目に合致するように保管されなければ ならない。
4.2	保管場所は多様な品物を整然と保管するのに十分な能力を持たなければ ならない。	
4.3	受領・出荷区画は天候から品物を保護するための処置がされなければならない。 ならない。受付場所は、もし必要があれば、入庫品の保管の前に汚れを 落とすことが可能なように、デザインし設備しなければならない。	悪条件からの保護策を最低条件として（例 屋根もしくは避難場所）検討 しなければならない。しかし特定の保管条件要求事項がある場合にはそれを 満たさなければならない。
4.4	不良品、回収品・返品並びにこれらを含む包装破損品の保管場所を 用意しなければならない。	4.2を参照
4.5	保管場所並びに品物は適切に特定しなければならない。	分別保管は物理的もしくは保持する適切なコンピューター管理によって 達成することができる。
4.6	品物に適した保管条件は必要な限度内で保持されなければならない。 保管場所は清潔で乾いていないなければならない。	4.2を参照
4.7	特別な保管条件が必要な場合（例 温度管理もしくは湿度管理用の特殊な 装置）これらを設置しモニターし、記録しなければならない。	特定の条件に合致しているか確認を行うために、評価を行わなければ ならない。継続して特定の条件に合致していることの記録を行わなければ ならない。このような場合、記録機械を設置しなければならない。 必要な場合、分離した空調エリアを検討すべきである。
4.8	高活性物質、麻薬、悪用の特別なリスク、引火、爆発の恐れのある 他の危険な薬物・物質は金庫、特定の安全な場所に保管しなければならない。 ならない。さらに国際協約、国の法令が適用されるであろう。	説明を要しない (self explanatory)
4.9	特別な注意を、タンク、サイロ等バルクハンドリング・保管用の全ての 機器のデザイン、使用清掃並びに保守に関し、払わなければならない。	5.1を参照
4.10	漏出物は二次汚染並びに危険を防止するために、速やかに清掃しなければ ならない。	説明を要しない (self explanatory)
4.11	廃棄待ちの処分品の適切かつ安全な対策を講じなければならない。 毒性物質並びに可燃性の物質は国の法令を考慮し、適切に指定され、 分離した密閉容器中に制限された場所に保存しなければならない。	セクション 4.4, 4.5 並びに 4.8 を参照
4.12	先に有効期限が切れるものから先に販売・流通させざることを確実に行うための システムを導入しなければならない（先の期限/先出し） 有効期限が規定されていない品物に関しては、先入れ・先出しの原則を適用 しなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
4.13	保管場所は清潔で廃棄物を蓄積せず害虫がいてはならない。 施設及び保管場所の清掃に適用される清掃の頻度並びに清掃方法を記載した 書面での衛生プログラムがなければならない。	害虫の発見の記録並びに全ての害虫駆除活動を含む検査が何時行われた かを示す記録を保持する。害虫駆除に使用される物質は添加剤に悪影響を 及ぼしてはならない。
5	設備	
5.1	設備は行われる作業に適合するように配置し、建設し、使用され、保持され なければならない。欠陥のある装置は使用してはならない、また欠陥がある 旨のラベルを付け撤去しなければならない。装置はこのようにして誤用を防止	IPEC PQS GMP ガイド[2] 6章 6.3.2. より抜粋 装置 製造、加工、包装、試験もしくは添加剤の保管に使用される装置は良好に

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

<p>するため廃棄しなければならぬ。</p>	<p>補修され保守され、工程の種類によって（例バッチ 対 連続）、適切な規模で建設され、また清掃と保守並びに工程の修正が容易に行われる場所に設置されなければならない。 目的の機能を果たすことを確実にするために使用の前に据付なければならない。 屋外に装置を設置する場合、環境が添加剤の品質に及ぼすリスクを最小限にするための、適切な管理をおこなわなければならない。</p> <p>装置の建設 製造装置は、接触面に反応性がなく、添加性がなく、吸収性がなくいように建設されなければならない。 それ故、添加剤の品質を変化させない。 潤滑剤や冷却剤等、製造に用いられる物質は、原料、包装資材、中間物もしくは最終添加剤に移行し接触しないようにしなければならない。 接触がある場合には、食品用途に適する物質を使用しなければならぬ。 装置は遠心分離バッグからの取り出し、移送ホースの使用（特に粉体の移送に使用される）並びに装置・ポンプの乾燥作業等、直接作業員の接触による汚染の危険性を最小限にするようにデザインされなければならない。 脱着部品を有する装置は混入の危険性を管理するために完全な部品のシール・固定に関して評価を行わなければならない。</p> <p>装置の保守 手順は書面化し、添加剤の製造、加工、梱包もしくは取り扱いに使用される重要な装置の保守は、これに従わなければならない。 重要装置の状態と保守の記録を残さなければならない。 これらの記録はログ形式、コンピュータータータベースもしくは他の適切な書類でよい。</p>
<p>5.2 レイアウト、デザイン並びに装置の使用はエラーの危険性を最小限にし、二次汚染、ごみ・汚れの蓄積を防ぎ、製品の品質に悪影響を与えないために効果的に清掃し保守できることを目的としなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>5.3 固定された配管は、内容物、何処に適用されるか、可能な場合は方向を明白に記入する。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>5.4 全ての作業、配管、機器は適切に明示し、危険なガス、危険な液体並びに他の危険物質に関する、交換できない接続部もしくはアダプターには特別な注意を、はらわなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>5.5 適切な幅と精度を持つ秤量並びに他の測定装置がなければならない、また定期的に補正を行わなければならない。</p>	<p>補正と補正状況を確認する方法に関する手順を導入しなければならない。</p>
<p>5.6 装置の運用と保守に関する手順を導入しなければならない。 製品に直接接触する表面に使用される潤滑剤や他の物質は適切なグレードでなければならない。例 食品グレード油</p>	<p>5.1 を参照</p>
<p>5.7 洗浄並びに清掃装置は汚染の原因にならない物を選択し、使用しなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>5.8 医薬品原料を取り扱いまたは/もしくは加工する場合、可能である場合は</p>	<p>添加剤の取り扱い（例 保存タンク、バルクトラック、パイプ、ホース、</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

6	<p>専用装置を使用する。非専用装置を使用する場合には洗浄バリデーションを行わなければならない。</p>	<p>再包装装置 (7.7 を参照) に使用され製品に直接接触する非専用装置を使用する場合は適切な洗浄手順並びに適切な洗浄スケジュールを保持し、記録しなければならない。多目的装置は洗浄の効果を確認した後には再稼働する。</p> <p>洗浄の効果は例のように確認される。</p> <ul style="list-style-type: none"> 先に使用した製品残留物の洗浄後のゆすぎ水の試験 先に使用した製品残留物の装置の確認、もしくは変わりにパッチ毎に、同じ装置を使用した前の製品の残留物の試験による 先に製造した製品の混入ならびに残留を防ぐ
6.1	<p>文書管理</p> <p>特に製品の品質に影響を与える可能性のある作業に関連する指示手順に関する文書は注意をもって企画し、作成し、見直し、配布されなければならない。文書は作成され、承認され、適切に任命された担当者により日付とともにサインされなければならない、また権限なく改定してはならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.2	<p>文書は明白な内容を持つ : 文書名、本質並びに目的が明白に記載されなければならない。これらは整然と保管され確認できなければならない。</p>	<p>文書の変更履歴が容易にすぐに利用できる。</p>
6.3	<p>オリジナルの分析表は (COAs) 製造者から供給者へ品物が出荷される際品物に添付されなければならない。製造者により発行される分析表には本製品の試験による試験結果並びにどの結果がロットのスキップテストの結果なのか記載しなければならない。WHO の医薬品製造のための規格に関する専門委員会により採択されたモデル COA の使用が推奨される [5]</p>	<p>流通業者は分析表のオリジナルと並びにデータターもしくは他の品質データターを変更してはならない。可能な限り、オリジナルの製造業者の書類を使用しなければならない、またデータターの変更には証明をお行わなければならない。オリジナルの製造場所に関しては、分析表もしくは顧客と同意した他の書類上、名称もしくは認定名称を記載しなければならない。流通業者の分析による追加データターは、明白なデータターの出典とともに記載されなければならない。品質書類は製造メーカーまでその流通履歴とともに追跡可能でなければならない。ロットの混合を行った場合、製造業者の分析表は有効ではなく、流通業者が自社の試験室もしくは認定された契約試験会社の名称の基に分析を実施しなければならない。さもなければ流通業者は遵守証明書 (Certificate of compliance : COC) を発行することにより、全ての再梱包並びに保管がこれらのガイドラインに基づき行われたことを示すことができる。</p> <p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.4	<p>品物を販売もしくは流通させる前に、供給者は分析表ならびに分析結果が入手可能であり、またその結果が要求される規格内にあることを確実にしなければならない。あるいは顧客にその結果を遅滞なく、結果が得られ次第報告する。医薬品製造業者への出荷毎に、その分析表を送付しなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.5	<p>オリジナル製造者並びに流通業者による製品の取り扱いは常に追跡可能であり、情報は当局並びに最終使用者、上流、下流に提供可能でなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.6	<p>製造業者と顧客間の品質、もしくは申請上の情報、並びに規制当局からの要望による情報の移転を含む情報の移転のための仕組みを持たなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

6.7	<p>ならない。</p> <p>容器に用いられるラベルは、明瞭であり、恒久的に会社の決めた形式に従い作成されなければならない。ラベル上の情報は消去できないようにしなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.8	<p>個々の包装容器は最低限、下記情報を記載したラベルで識別されなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グレードを含む医薬品原料の名称 並びに関連する薬局方への参照 ・可能な場合は、世界的一般名 (International Nonproprietary Names : INNs) ・数量 (重量もしくは量) ・オリジナル製造業者により設定されたバッチ番号、もし製品が小分けもしくは再ラベルされた場合には小分け業者に設定されたバッチ番号 ・再試験日並びに有効期限 (可能な場合) ・特別な保存条件 ・必要の場合は、安全上の注意 ・オリジナル製造場所の明記 ・供給者の名称と連絡先 	<p>ラベル作成システム並びに手順は管理され、書面化されなければならない。適切な検証と記録を続けなければならない。製造場所に関する情報は他のもし、製薬企業と合意がある場合には、製造場所に関する情報が他の方法もしくは他の書類によって提供することができる。</p>
6.9	<p>関連する保存、取り扱い並びに安全性データシートが入手可能でなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.10	<p>GSP[3]に基づき、記録は保存され、求めに応じ入手可能でなければならない。</p>	<p>それらのデータのファイイル保管、並びに修復に関する保安並びに方法を検討しなければならない。</p>
7	<p>小分け習いに再ラベリング</p>	
7.1	<p>均一バッチの調整、小分け、並びに再ラベル等の作業は製造工程であり、これらの作業はGMPに従わなければならない。</p>	<p>添加剤を容器から他の容器に移す等 (例 バルク容器から保存タンク・サイロへ、もしくは保存タンク・サイロから容器へ) 添加剤が環境にさらされる工程は製品品質にとって重要である。これらの状況下において、添加剤は他の製品、潤滑剤、洗浄剤 もしくはその他の異物に汚染される可能性がある。このようなるリスクを最小限にするために、IPEC PQG, GMP 原則を適用しなければならない。</p>
7.2	<p>下記の点に関しては、特別に注意しなくてはならない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・汚染、2次汚染並びに取り違えの防止 <p>・ラベルの保管、ラインの点検確認、オンライン検査、余剰バッチ印刷ラベルの廃棄の保障。</p>	<p>下記の点に関しては、特別に注意しなくてはならない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・汚染、2次汚染並びに取り違えは、本文書第5章の提言に従い、適切な機器並びに洗浄工程並びに適切なラベリングにより防止されなければならない。 ・環境状態並びに小分けの手順は、小分け並びに再ラベリング作業中に汚染並びに2次汚染を回避するようにデザインされなければならない。 ・小分けエリアでの空気浄化は製品への必要性に応じ検討されなければならない。その作業における防護服は明白に規定されなければならない。 <p>ラベルは全ての必要な記載事項が正しいことを保障するための、管理システムによって印刷される (6.8を参照)</p> <p>データの転写を確実にするために、適切に照合をおこなわなければならない</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

ならない。ミスラベリングを防止するための手順を導入しなければならない。
 それ故、印刷並びにラベルの使用は制限されたプロセスでなければならぬ。
 ならない。全てのラベリング作業（例、作成、印刷、保管、使用、廃棄）は
 常に記録されなければならない。ラベルされた容器は検査され、余剰な
 ラベルは誤用を防止するため廃棄されなければならない。
 もしラベルが要時印刷されないのであれば、安全在庫を管理し、限定された
 アクセスマスクを設定しなければならない。

・適正な公衆衛生並びに衛生基準
 (Good sanitation and hygiene practices)

小分け並びに際ラベル工程は汚染を防止するために十分に清潔な環境で
 行われなければならない。何処でどのようにその添加剤が小分けされ
 再ラベルされるのか明白に定義しなければならない。

小分け作業に従事する作業員は、頭、顔、手並びに「腕カバー」等の
 清潔な防護衣を着用しなければならない、もし必要であれば適切な個人
 衛生（例、手の消毒、健康要件の遵守、健康管理、装飾品のカバー）を
 実施する。作業員は特別な公衆衛生要件に関する訓練を受けなければ
 ならない。訓練は記録されなければならない。小分け場所は定期的に
 清掃され消毒されなければならない。

・バッチの基準（通常、同一の固体物質の異なるバッチの混合は行っては
 ならない）

新しいバッチ番号を割り当てられる場合は、オリジナルバッチ番号との生産履歴管理
 を適切な書面によって保障しなければならない。
 1つのバッチ番号を同じ規格を有する異なるバッチ容器に割り当てては
 許容できない行為である。（7.3並びに7.4を参照）

・バッチ記録の一部として、作業中にオリジナル容器より除去された全ての
 ラベル並びに新しいラベルのサンプルは保管されなければならない。

説明を要しない (self explanatory)

・もし1バッチ以上のラベルが一つの作業で使用される場合には、それぞれの
 バッチサンプルを保管しなければならない。

説明を要しない (self explanatory)

・製品の同一性並びに基準を保持しなければならない。

全ての小分け並びに再ラベリング工程は、混合並びに持ち越しを防止する
 ようにデザインされ、かつ実施されなければならない、またオリジナル生産者
 まで遡る全ての生産履歴管理並びに最終顧客まで遡る履歴管理を保障
 しなければならない。全ての工程は担当者「により適切に記録されなければ
 ならない。全ての工程の作業員の名前、日付並びに時間を同様に記録
 する。コンピューターシステムが使用される場合にはに於いても保障され
 なければならない。
 全ての小分け並びに再ラベリングに関する要求事項は書面での手順にて
 規定する。

7.3 同一製造所からの異なるバッチの製品を販売業者が受け入れ、混合し均一な
 バッチを作成する場合、個々のバッチとそれらの規格との適合性を事前に

それぞれ規格に合致しない添加剤と、他の規格に合致しているバッチもしくは
 ロットとの混合は（不適格な製品を扱うもしくは隠すような試みにおいて）

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	確認しなければならない。	許容できない行為である。 バッチは適合品を十分に混合した場合にのみ均一化できる。 均一バッチを形成する混合は製造工程であり、書面にて規定されなければならない。 均一性は検証され記録されなければならない。
7.4	同一製造所から製品を販売業者が受け入れ、同一規格に適合した場合のみ混合することができる。もし同一製品の異なるバッチを混合し均一バッチを形成する場合には、それは新しいバッチとして規定され、試験され、バッチ分析表と共に供給されなければならない。このような場合には、顧客に供給される商品が製造者バッチの混合品であることを報告しなければならない。供給される製品は規格との合致証明を供給日において所持してなければならない。	7.1を参照 混合工程は、添加剤の品質に影響を与えないことを保障するために検証されなければならない。混合された添加剤は規格に合致していることを保障し、分析表 (COA) のデータを準備するために試験されなければならない。適合証明 (Certificate of Conformity : COC) は所定の適切な管理により確立される環境下において、適切なものになるであろう。
7.5	全ての場合に於いて、オリジナル製造者のオリジナル分析表 (COA) を提供しなければならない。もし再テストが行われた場合、オリジナル並びに新しい分析表 (COA) の両方を提供しなければならない。 新しい分析表 (COA) に関連するバッチはオリジナル分析表 (COA) との履歴管理が可能でなければならない。	供給に伴う品質書類は販売業者と最終顧客との契約条件による。 再テストの場合、オリジナル製造者の分析法並びに、もしくは薬局方試験方法を適用しなければならない。他の試験方法を適用する場合には、両者間で合意しなければならない。
7.6	製品の小分けは、品質と適合性が確立されている1次包装材料と同等もしくはそれよりも良い包装資材を用いて行わなければならない。 供給者の許可を、小分けに使用する包装材料に関し得ることが必要である。	本来の包装材料規格を確立し、書面の手順にて、各々個々の添加剤の安定性に応じ、1次包装材料を明白に規定しなければならない。 もし同様のタイプの包装材料が小分けに用いられる場合、それはオリジナル製造者で使用されている物と同等でなければならない。 このような場合において、小分け業者ならびに販売業者は製造業者の安定性試験に基づき添加剤に対し、同様の有効期間を設定する。 もし1次包装資材がオリジナル製造業者の1次包装材料と一致しない場合もしくは上部隙間が著しく増加するような場合には、添加剤製造者により確立された保存期間 (再テストもしくは有効期限) に関し、確立された規格を超えた劣化並びに汚染を適切に防止するための、容器並びに密封手段の検討を行わなければならない。さもなければ製造業者により設定された安定期間は小分け包装資材に適用できない。安定性試験の必要性を確認しなければならない。保存並びに取り扱い手順は、容器並びにその密閉性を保護し、汚染、破損もしくは劣化並びに取り換え (例：違う規格でありながら類似した容姿において) のリスクを最小限にするために導入されなければならない。 返却された容器は、使用目的外の不明な残留物が残存することがあるであろう。それ故、添加剤には新品の容器の使用が推奨される。しかしながら、もし容器が再使用される場合、特定の添加剤に並びに異なる規格の容器に関する洗浄手順を理由づけする手順を、実践しなければならない。(5.8を参照)
7.7	容器の再使用は、その容器が検証された工程によって洗浄されていない場合を除き行ってはならない。リサイクル容器は、包装される商品に悪影響を与えないことの証明がある場合を除き、使用してはならない。	販売業者と顧客の間で、再使用に関する特定の条件 (例：取り扱い、封印、洗浄) を規定する契約を行うべきである。もし添加剤の通い容器が再使用される場合、先のラベルは除去するか消去しなければならない。

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

7.8	製品は、汚染、2次汚染、劣化、物理化学変化並びに・もしくは取り違えの可能性がないことを保障できる適切な環境管理ができる場所でのみ、小分けできる。その場所には供給される空気の質は行われる作業に適していなければならない。例、適切な浄化	環境管理は、温度、湿度並びに空気と機器の清潔性が、添加剤の汚染並びに劣化を適切に防止することを保障するものでなければならぬ。個々の添加剤の小分けに関し、必要な環境条件を確立することが推奨される。環境管理は専門分野であり、専門家に相談すべきである。(2.6を参照)
7.9	厳密なラベル管理を保障する、適切な手順に従う	正確な数のラベルが印刷・発行され、ラベルが必要な情報を網羅していることを保障する手順を導入しなければならない。 その手順は、ラベルの帳尻が一致し、余剰ラベルは即座に破棄もしくは管理された保管庫に返却され適切に記録されることを保障するものでなければならない。 小分け並びに再ラベリング施設は、使用に先立ち即座に、次の小分け作業に必要な全ての物が撤去されていることを保障するための検査を、行わなければならない。
7.10	小分け製品容器並びに再ラベルされた容器には、オリジナル製造場所並びに販売業者・小分け業者の名称の両方を付けなければならない。	製薬会社と同意がある場合、オリジナル製造場所に関する情報は他の方法もしくは他の文書で提供することができる。
7.11	作業の前後において、適切な方法により製品の固有性と品質の保持を保証する手順を行わなければならない。	これらの手順には流通の上流・下流への書面での履歴管理を盛り込まなければならない。
7.12	GMPに基づきバッチ出荷手順を導入しなければならない。	小分け品の適切な試験を、添加剤の品質の一貫性を立証するために実施しなければならない。この場合、全ての規格に関する試験は必要ない、しかしながら、小分け工程によって影響を受ける幾つかの明白な主な品質要因は、試験しなければならない。これらの試験が行われるまでは、小分け品は、表示とともに隔離し保管されなければならない。販売のために出荷される前に、製品は規定する規格に合致しなければならぬ。添加剤の試験並びに出荷は品質部門により、書面での規格並びに分析方法に合致してから、行われなければならない。 小分けもしくは移転された添加剤の出荷前に、試験結果が記録され検証されたことを保障する手順がなければならない。
7.13	局方に準拠した方法もしくは検証された試験方法のみ、試験に使用することができる。	添加剤の小分け並びに・もしくは全ての再試験における重要な要因の管理に関しては、局法に準拠した方法もしくは局方の方法に対し検証された方法を用いなければならない。しかしながら、オリジナル製造者の分析方法が推奨される。使用される試験法は、添加剤に添付される分析表もしくは、顧客に提供される他の書面に記載されなければならない。 これらの書面では、分析を行う契約研究機関を参照しなければならない。 分析表は、個々のバッチにおいてどの試験が実施され、どの試験がロットのスキップ試験により実施されたのかを特定しなければならない。
7.14	適切な数量の医薬品有効成分並びに添加剤のサンプルを、有効期間もしくは再試験日の最低1年後、もしくは販売後1年間、保存しなければならない。	もし添加剤が小分け、加工、バルクより梱包される場合は、添加剤のバッチを代表する保持サンプルを有効期間もしくは再試験日の最低1年後、もしくは販売後1年間、保存しなければならない。
7.15	小分け業者もしくはラベルの張替え業者は、製品の安定性が小分けもしくはラベルの張替えによって悪影響を受けないことを保障しなければならない。	添加剤の安定性並びに有効期間の設定は、主に添加剤製造者の責務である。もし添加剤が、販売業者により他の容器に移し替え、もしくは小分け

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	<p>規定された有効期間もしくは再試験日を証明する安定性試験を、もし医薬品原料がオリジナル製造業者が使用する容器と異なる容器に小分けされる場合には実施しなければならぬ。幾つかの添加剤は製造元を必要としないことが認識されている。幾つかの添加剤は追加の安定性試験を必要としないことが認識されている。</p>	<p>された場合、安定性並びに保存期間（再試験、有効期間）の検討を考慮しなければならぬ。 小分け場所で使用される、容器のタイプ、1 次包装材料、並びに保存条件は、保存期間（再試験もしくは有効期間）が添加剤に規定される場合に、考慮されなければならない。 オリジナル製造業者により提供される推奨有効期間は、延長する有効期間（再試験もしくは有効期間）を証明できる安定性を保証しない限り延長すべきではない。 このような場合、容器の種類並びに保存条件は明白に規定されなければならない。 もし特別な保存条件が必要な場合には（例：遮光、熱等）、このような制限はラベル上に明記されなければならない。</p>
8	<p>苦情</p>	
8.1	<p>全ての苦情並びに不良品の可能性に関連する他の情報は、対応策並びに製品のリコールの判断基準を含む書面での手順に基づき、注意深く検討しなければならぬ。</p>	<p>顧客の苦情並びに不良品の可能性に関する情報は、書面での手順に基づき、担当者により体系的に書面化され、調査されなければならない。</p>
8.2	<p>製品の不良に関する如何なる苦情も、記録し、原因もしくは苦情に関する理由（例：小分け製品、オリジナル製造工程、等）を十分に調査しなければならぬ。</p>	<p>調査を公式に行い、苦情が確認された場合、原因の特定、初期対応並びにフォローアップ並びにコミュニケーション手段をタイムリよく記録しなければならぬ。例：顧客に対し、オリジナル製造業者、当局等 苦情記録は保存され、さらなる改善策もしくは防止対策を確立する為に、苦情の傾向、頻度並びに重大性に関し、定期的に検討しなければならぬ。</p>
8.3	<p>もし医薬品原料に不良が発見されるかもしくは疑われる場合、他のバッチも確認すべきかどうか考慮しなければならぬ。</p>	<p>調査により報告された不良が単一バッチ製品に限定されるものなのか、もしくは、調査の一部として、他のバッチも考慮しなければならぬかを特定しなければならぬ。関連するすべてのバッチを確認し、適切に表示を行わなければならない（例：隔離中）</p>
8.4	<p>必要な場合、リコールを含む適切なフォローアップアクションを、苦情の調査並びに評価の後に、取らなければならない。</p>	<p>商品のリコールに関しては9章を参照</p>
8.5	<p>製造業者並びに顧客に、製造上の欠陥、梱包、劣化もしくは医薬品原料に関する他の重大な品質問題に対応する対応が必要な場合、連絡を行わなければならない。</p>	<p>製品の品質に関する重大な問題が確認された場合、同一バッチを入手した可能性のある上流の製造業者並びに下流の使用者に連絡しなければならぬ。</p>
9	<p>リコール（回収）</p>	<p>米国においては回収は規制上特別な意味を持ち添加剤には直接適用されない；それ故、retrieval（回収）が米国では用いられる</p>
9.1	<p>迅速に、かつ効果的に市場より不良品もしくは不良が疑われる商品を回収する体制がなければならない。</p>	<p>サブライチエインに関する機能は、書面の手順にて添加剤の回収（回収：retrieval）が迅速にかつ効果的に運用できるように実施されなければならない。 その手順は下記の通りでなければならない： ・含有されるリスクに応じ回収（回収：retrieval）がどのようなプロセスで実行されるかを記載する。 ・明白な責任と共に意思決定プロセスの記載 ・プロセスにおける機能の確立（例：品質保証、販売、物流、所轄官庁、等） ・連絡プロセス並びに文書化 ・製品を回収（retrieval）為に必要な段階の確立</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

9.2	オリジナル製造者に回収の連絡を行わなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
9.3	如何なる回収活動の体系化に関する書面での手順を、確立しなければならない。 これらは定期的に調査し、更新されなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
9.4	回収された製品は安全に隔離された場所に結果が判定されるまで保存 しなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
9.5	重大もしくは生命を脅かす状況に於いては、全ての顧客並びに製品が販売 された全ての国の所轄官庁に対し、製品の回収の意思を速やかに報告 しなければならない。	9.1 を参照
9.6	全ての記録は、任命された回収担当者が直ちに入手可能でなければならない。 これらの記録は顧客に供給された製品（輸入品を含む）の情報を十分に 包含しなければならない。	9.1 を参照
9.7	回収に関する実効性の効果を定期的に、評価しなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
10	返品	
10.1	供給者に返品された製品は、指定された手順に従い、適切に指定し、取り扱い 最低でも指定された領域に隔離し、指定された担当者により評価され処分 されなければならない。製品の品質を超える疑いが持たれる場合は、製品の 再供給並びに再使用を検討してはならない。	返品された製品は、判定が審査中として扱わなければならない。 取り扱い、ラベリング、試験並びに如何なる返品された添加剤の処理に 関する手順は書面での手順に従わなければならない。 返品された製品は添加剤の名称とロット番号（もしくはバッチ番号）、 返品の理由、返品された数量、処理日、最終結果を記載しなければならない。
11	不適合品の取り扱い	説明を要しない (self explanatory)
11.1	不適合品の取り扱い従いは、手順に従いその不適合品が市場に出荷、もしくは 再出荷されることを防止しなければならない、 処理、廃棄、返還、並びに再分類等の全ての活動を記録しなければならない。 他のバッチに影響があるかどうか確認するための調査を行わなければ ならない。	調査はその問題の再発防止策と共に、書面化されなければならない。
11.3	他の用途へのダウングレードを含む、製品の処置は書面化されなければ ならない。	説明を要しない (self explanatory)
11.4	不適合品は規格を満たす為に、他の製品と決して混合してはならない。	説明を要しない (self explanatory)
12	出荷と運送	
12.1	製品は、管理条件がある場合には、その条件を担保する方法に従い 運送されなければならない。（例：温度、環境からの保護） 運送手順は製品に悪影響を与えてはならない。	運送条件並びに使用される装置は、製品の特性に従い決定されなければ ならない。特別な運送条件は、モニターし記録しなければならない。
12.2	特別な運送、並びに、もしくは保管条件の要求事項は、ラベル上に記載され なければならない。もし医薬原料を、製造者の製品管理システムの管理外 に移動しようとする場合には、製造業者の名称、住所、成分の品質、 特別な運送条件並びに特別な法的要求項目をラベル上に記載しなければ ならない。	配送に伴う書類には、保管・運送に関する特別な条件を記載しなければ ならない。製薬企業と同意がある場合、オリジナル製造業者に関する情報は 他の方法、もしくはラベルとは別の他の書類にて供給できる。
12.3	製品の供給者は、製品の運送契約請負者が適切な保管、運送条件を認識し、 行うことを保障しなければならない。	供給者は、契約請負者に適切な保管並びに運送条件に関する必要な特別な 条件に関する情報を提供しなければならない。契約請負者の要求事項 の遂行能力を評価しなければならない。