

USP *General Information* <1197>**Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients****SECTION 1. INTRODUCTION AND SCOPE****1.1 Introduction**

Excipients are used in virtually all drug products and are essential to product performance and quality. Typically, excipients are manufactured and supplied so that they comply with compendial standards. The pharmaceutical excipient supply chain participants include manufacturers, distributors, brokers, suppliers, traders, transporters, forwarding agents, and repackagers. The quality of pharmaceutical excipients is affected by inadequate control of activities including distribution, packaging, repackaging, labeling, and storage. Improper or inadequately controlled trade and distribution practices can pose a significant risk to the quality of pharmaceutical excipients and can increase the risk of contamination, cross-contamination, adulteration, mix-ups, degradation, or change in physical or chemical properties. To maintain the original and intended quality, all participants in the excipient supply chain should carry out their activities according to appropriate standards for good trade and distribution practices as discussed in this chapter. Note: The Appendix consists of definition and acronyms.

USP *General Information* <1197>**米国薬局方 一般情報 <1197>****Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients****バルク医薬品添加剤の物流に関する基準****第 1 節 序文及び範囲****1.1 序文**

医薬品添加剤は事実上全ての最終製剤に使用されており、製品の性能及び品質にきわめて重要である。一般的に医薬品添加剤は公定書の規格に適合するように製造され、供給される。医薬品添加剤のサプライチェーン関係者には、製造者、販売業者、仲介業者、供給業者、トレーダー、運送者、乙仲（運送会社）、及び詰め替え業者が含まれる。医薬品添加剤の品質は、流通、包装、詰め替え、ラベリング及び保管を含む活動の不適切な管理に影響される。誤ったあるいは不適切に管理された取引及び物流では、医薬品添加剤の品質に関して重大なリスクを引き起こすことがあり、汚染、交叉汚染、混ぜもの（偽和）、混同、分解、あるいは物理的又は化学的性質の変化に関するリスクを増すことがある。当初の及び意図した品質を維持するため、添加剤のサプライチェーンにおける全ての関係者は、この

章で述べるように、適切な販売・流通に関する基準に従って活動を行うべきである。

注釈：附属書は定義及び略語で構成されている。

1.2 Scope

This general information chapter provides recommendations for those activities and practices that ensure good trade and distribution practices for pharmaceutical excipients in order to ensure their intended quality. These activities and practices include quality management, organization, documentation, premises, storage, equipment, stability, prevention of adulteration, importation, packaging, repackaging, labeling, dispatch, transport, returned goods, and compounding practices. In addition, personnel, authenticity of data, expiration dating, retesting, complaints and recalls, handling of nonconforming materials, internal/external/ third-party audits, quality agreements, shelf life, traceability, economically motivated adulteration, and conformance to compendial monographs are included. The procedures outlined here are applicable to all persons and manufacturers involved in the handling of pharmaceutical excipients and apply to every step in the supply chain. This chapter covers all materials designated as, or intended for use as pharmaceutical excipients, beginning with the point ▲in the manufacturing process▲USP37 at which the ▲final excipient▲USP37 is designated for pharmaceutical use.

1.2 範囲

この一般情報の章は、医薬品添加剤の意図された品質を確保するための、医薬品添加剤の販売・流通を確実なものとする活動及び実施における推奨事項を提供する。これらの活動及び実施には、品質マネジメント、組織、文書の活用、建屋、保管、装置、安定性、混ぜもの（偽和）の防止、輸入、包装、詰め替え、ラベリング、発送、輸送、返品、及びコンパウンディングが含まれる。更に従業員、データの信頼性、使用期限表示、再試験、苦情及び回収、不具合品の処理、内部／外部／第三者監査、品質契約、有効期間、トレーサビリティ、経済的な動機による混ぜもの（偽和）、並びに公定書各条への適合が含まれる。ここに概説した手順は、医薬品添加剤の取り扱いに関わる全ての従業員及び製造者に適用でき、サプライチェーンの全ての段階に適用される。この章は医薬品添加剤と明示された、あるいは医薬品添加剤としての使用が意図された全ての物質に対して、▲最終の添加剤▲USP37 が医薬用途として▲製造される工程▲USP37 の始めからあてはまる。

1.3 General Consideration

Manufacturers, distributors, users, regulators, and consumers expect pharmaceutical excipients to be manufactured, packed, stored, and transported in a manner that does

not compromise their suitability for use in medicinal products for human or veterinary use. Because they are components of drug products, excipients are drugs within the meaning of the U.S. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), and thus the U.S. Food and Drug Administration (FDA) definition of adulteration applies when an excipient is not fit for its intended use.

1.3 総合的考察

製造者、販売業者、ユーザー、規制当局者及び消費者は、医薬品添加剤はヒトや動物用の医薬品に使用する上で適切に譲歩せず製造、包装、保管及び輸送されていると思っている。それらは最終製剤の構成成分であることから、添加剤は米連邦食品医薬品化粧品法中の意味では医薬品となっており、したがって米国食品・医薬品庁（FDA）は、添加剤が意図した用途に適していない場合は粗悪品の定義を適用している。

Excipients are diverse group of materials. They can be of animal, mineral, synthetic, or vegetable origin, and they include materials that are solids, liquid, or gases. Excipients can be packed and transported in container sizes ranging from a few grams to a railroad tank car.

添加剤は多様な物質のグループである。それらは動物、鉱物、合成、あるいは植物由来であったり、またそれらは固体、液体あるいは気体の物質を含む。添加剤は、大きさが数グラムから鉄道のタンク車にまで及ぶ容器に詰められ輸送されることがある。

Because of their diverse nature and the number of ways in which excipients can be transported from the manufacturing site through the supply chain to the ultimate site of use, this general information chapter cannot provide exhaustive detail for specific materials and modes of transport. Rather this chapter provides general guidance about what is expected of those people and organizations involved in the supply and distribution of pharmaceutical excipients intended for use in the manufacture of pharmaceutical finished product. Hence, there are instances when *USP-NF* chapters *Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients* <1078>, *Bulk Pharmaceutical Excipients—Certificate of Analysis* <1080>, and *Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients* <1195> provide a more detailed guide about what is expected in these specific areas.

添加剤には様々な性質があり、また生産場所からサプライチェーンを通して使用される最終の場所まで輸送される多くの方法があることから、この一般情報の章では特定の物質や

輸送の方法に対して網羅的な詳細を述べることはできない。むしろこの章は、最終医薬製品の製造に用いることが意図された医薬品添加剤の供給及び流通に関わる人々及び組織が何を求められているかに関する一般的ガイダンスを提供するものである。したがって、USP-NF のチャプターのバルク医薬品添加剤の GMP <1078>、バルク医薬品添加剤—試験成績書<1080>及びバルク医薬品添加剤の重要変更ガイド<1195>にて、それら特定の分野で何が求められるかに関してより詳細なガイドが提供されていれば、それらが例になる。

Excipients also are used in a variety of industries. Although most drug substances typically are made exclusively for use in pharmaceutical finished products, the pharmaceutical use of an excipient may be only a small fraction of the total use of the material across all industries. This complicates the regulation of both the manufacture and the supply of pharmaceutical excipients. Excipients often are manufactured outside the United States, which further complicates the regulation of the manufacture and supply of pharmaceutical excipients. Thus, all stages in the supply chain for the pharmaceutical excipient require transparency and proper flow of the necessary information regarding the excipient shipment. In addition, to ensure compliance with this chapter, suppliers of pharmaceutical excipients must follow all applicable national, regional, and local laws and regulations.

添加剤は様々な産業分野でも使用されている。ほとんどの原薬は一般的にもっぱら最終医薬品用に作られるものであるが、添加剤の医薬品向けの使用はその物質の全産業向けの全使用量のごく一部にすぎないことがある。このことは医薬品添加剤の製造及び供給共々に関する規制を複雑にしている。添加剤は米国外で製造される場合が多いが、このことは医薬品添加剤の製造及び供給に関する規制を更に複雑にしている。このように、医薬品添加剤のサプライチェーンにおける全ての段階で、添加剤の輸送に関する必要な情報の透明性と適切な流れが要求される。更に、この章のコンプライアンスを確実なものとするため、医薬品添加剤の供給業者は全ての関係のある国家、地域及びその地方の法律及び規制に従わなければならない。

1.4 Pharmaceutical-Grade Excipients

Pharmaceutical excipients must be prepared according to recognized principles of good manufacturing practices (GMPs) using ingredients that comply with specifications designed to ensure that the resulting substances meet the requirements of the compendial monograph (see General Notice 3.10 and chapter *Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients* <1078>).

1.4 医薬用グレード添加剤

医薬品添加剤は GMP の認められた原則に従い、生じた物質が公定書の要求事項に適合することが確実になるように設定した規格を満たす原料を用いて製造しなければならない（通則 3.10 及びバルク医薬品添加剤の GMP<1078>参照）。

USP or NF standards apply to any excipient marketed in the United States that is recognized in the compendium and is intended or labeled for use as an ingredient in a pharmaceutical product. The applicable standard applies to such articles whether or not the added designation “USP” or “NF” is used (see General Notices 3.10.10). An ingredient may include the designation “USP” or “NF” in conjunction with its official title or elsewhere on the label only when a monograph is provided in the compendium and the article complies with the monograph standards and other applicable standards in the compendium including, but not limited to, the principles of GMP manufacture (see General Notice 3.20).

USP あるいは NF 基準は、その公定書に収載され、医薬品の一成分としての使用が意図されるかあるいは表示されたもので、米国において販売されるどのような添加剤にも適用される。「USP」あるいは「NF」が表記されていなくても、そのような品目には該当する基準が適用される（通則 3.10.10 参照）。一つの成分に関しては、モノグラフが公定書に収載されており、そのモノグラフの基準及び GMP 製造の原則を含めた、ただしそれに限らない、その公定書の他の当てはまる基準に従う場合にのみ、「USP」又は「NF」の表示をその正式名称に続けて記載するか、あるいはラベル上のどこかに記載してもよい（通則 3.20 参照）。

When USP- or NF-grade excipients are unavailable, manufacturers ▲should first explore the use of materials which claim to comply with other pharmacopeias (e.g. EP, JP). If unavailable, pharmaceutical manufacturers should then consider appropriate alternatives (e.g. food-grade ingredients), provided such materials are suitable for the intended use. If a pharmacopeial grade is not used, a written justification should be available. ▲USP37 The pharmaceutical manufacturer/user is responsible for the development and confirmation of suitable quality tests, procedures, and attributes to ensure that the material is appropriate for its intended use and that manufacturing is carried out under GMPs or a quality management system that demonstrates the same level of assurance of quality as that provided in USP (see <1078>). It is an unacceptable practice to upgrade technical- or industrial-grade material to pharmaceutical-grade quality based only on analytical results that show compliance with the requirements of

a pharmaceutical monograph.

USPあるいはNFグレードが入手できない場合には、製造業者は▲まず他の薬局方（例えばEP、JP）に従うことがクレームされている物質の使用を検討すべきである。もしそれが不可能ならば、医薬品製造業者は適切な他の選択肢（例えば食品グレードの成分）を考慮すべきであるが、そのような物質が意図した用途に適切であることが条件になる。医薬用グレードが使用されない場合は、正当性を文書化しておくべきである。▲USP37 医薬品製造業者／ユーザーは、物質がその意図した用途に適切なものであり、製造がGMPの下で行われていること、あるいはUSP (<1078>参照)に掲載されているのと同レベルの品質保証となる品質マネジメントシステムの下で行われることを証明するために、適切な品質試験、手順、及び特性に関する開発と確認の責任がある。テクニカルあるいは工業用グレードの物質を単に分析結果に基づき、薬局方モノグラフの要求事項に従っているからといって、医薬用グレードに格上げすることは許容されるやり方ではない。

1.5 Authenticity of Data

In the United States, the responsibility for the quality of the components of a finished pharmaceutical product lies with organization that guarantees the quality of the finished pharmaceutical products. Thus, an important consideration in the purchase and supply of a pharmaceutical excipient is confirmation that the material is what it purports to be, that it meets specifications, that it was manufactured under applicable GMPs, that it has not been tampered with in any way before arriving at the site of intended use, ▲that the appearance of the containers and other attributes of the shipment are comparable to those of previously received shipments of the same excipient and grade from the same supplier,▲USP37 and that it is fit for its intended use. Certain paperwork should accompany all shipments of pharmaceutical excipients. This paperwork should include a bona fide and legible copy of a Certificate of Analysis (COA) (see *Bulk Pharmaceutical Excipients—Certificate of Analysis* <1080>).

1.5 データの信頼性

米国においては、最終医薬品製品の成分の品質に関する責任は最終医薬製品の品質を保証する組織にある。このように医薬品添加剤の購入及び供給において重要な考慮すべきことは、当該物質に関して何であると称しているか、規格に適合していること、当てはまるGMPsの下に製造されたこと、使用予定地に到着する前に改ざんがされていないこと、▲容器の外観及び貨物の他の状態に関して、同じ供給業者から以前受け取った同一の添加剤及びグレードの貨物と同等であること、▲USP37及びその意図された用途に適合していることなどを確認することである。医薬品添加剤の全ての輸送には特定の文書業務を伴うこと。この文書

業務は試験成績書（COA）の真実で判読可能なコピーを含むこと（*Bulk Pharmaceutical Excipients—Certificate of Analysis* <1080>参照）。

When they receive a COA, manufacturers should take appropriate steps to verify the authenticity of the COA and the data contained therein. This has become particularly important in recent years because of instances of adulteration of excipients intended for use in the manufacture of pharmaceutical products. Steps to verify the authenticity of the COA should be taken at all stages in the supply chain.

COA を受け取ったら、製造者は COA 及びそこに含まれるデータの信頼性を確かめるための適切な措置をとるべきである。このことは、医薬製品の製造に用いることを意図した添加剤の偽和の例があることから、近年特に重要になってきている。COA の信頼性を確かめる措置はサプライチェーンの全てのステージで取られるべきである。

Data on the COA can be verified in a number of ways, but the excipient user is responsible for confirming that the data are authentic by means of periodic verification of compliance with established specifications as stated in 21 Code of Federal Regulations Part 211 (21 CFR 211; see *Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals*, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>, <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM095852.txt>). In addition, other documents such as dispatch notes from previous stages in the supply chain can provide further evidence of the pedigree of the excipient shipment. Such documents are termed “pedigree documents”.¹

試験成績書のデータはいくつかの方法で検証することができる。しかしながら、添加剤のユーザーは 21 連邦法規集パート 211 に掲載されている確立された手法による定期的信頼性検証によりデータが信頼できることを確認する責任がある。（最終医薬品の cGMP 参照）
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>,
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM095852.txt>。
更に、サプライチェーンにおける前段階からの発送通知書のような他の文書は、添加剤の発送の履歴に関する更なる証拠を提供できる。そのような文書は「履歴文書」¹と呼ばれる。

This chapter may present additional challenges for certain excipient users, e.g., compounding pharmacies. However, those who compound still are obliged to take all reasonable steps to verify that excipients they receive are fit for their intended use. Part

of this verification can include an examination of pedigree documents and a signed certificate of conformance (COC) from the suppliers. Information contained in the *USP – NF* monograph's labeling requirements, FDA's Inactive Ingredient Database, and the CFR provide specific information about the excipient's permitted use in FDA-regulated USP₃₇ products. All purchasers of pharmaceutical excipients should establish written procedures for the verification of data and verification that the excipient is fit for its intended purpose.

この章は例えば調剤薬局など、特定の添加剤ユーザーに対して追加的な課題を提供することになるかも知れない。しかしながら、調剤する者でも依然として彼らが受け取る添加剤は彼らが意図している用途に対して適していることを検証するためのあらゆる妥当な手段を講ずることが義務づけられている。この検証の中には履歴文書及び供給業者からの署名入りの適合証明書 (COC) の確認が含まれることがある。USP-NF のモノグラフにおける表示に関する要求事項、FDA の非活性物質データベース及び CFR に含まれる情報は、FDA が規制する USP₃₇ 製品に使用が許容される添加剤に関する特定の情報を提供している。医薬品添加剤の全ての購入者は、データの検証及びその添加剤が意図した用途に適したものであることを検証するための文書化された手順を確立すること。

SECTION 2: QUALITY, ORGANIZATION, AND DOCUMENTATION

2.1 Quality Management

A Quality Management System (QMS) is a tool by which all parties involved in the excipient supply chain maintain the quality of the excipient. A documented quality policy is the cornerstone of the QMS and formally describes the company's overall philosophy with regard to quality as authorized by top or senior management.

Additionally, an appropriate QMS should include:

第 2 節: 品質、組織及び文書

2.1 品質マネジメント

品質マネジメントシステム (QMS) は医薬品添加剤のサプライチェーンに関わるすべての当事者が医薬品添加剤の品質を維持するためのツールである。文書化された品質方針は、QMS の礎であり、品質に関してトップや上級管理職が認めている正式な会社全体の理念を表している。さらに、適切な QMS は以下を含む必要がある

- * An organizational structure capable of supporting the elements of the quality policy
- * Documented procedures and relevant records that demonstrate that a product will meet established quality criteria. This is commonly known as quality assurance (QA)

- * Established procedures for approving suppliers of starting materials and verifying that they continue to meet agreed-upon requirements
- * A material-release testing procedure to confirm the quality of excipients for their intended purpose(s)

- * 品質方針の要素を支持することができる組織構造
- * 製品が確立された品質基準を満たすことを証明する文書化された手順と関連する記録。これは、一般的に品質保証（QA）として知られている
- * 出発原料の供給業者を承認し、合意された要求事項を満たし続けることを確認するための確立された手順
- * 意図された目的への医薬品添加剤の品質を確認するための原材料出荷試験手順

▲Excipient▲USP37 manufacturers ▲and suppliers▲USP37 should prepare a Quality Manual. The Quality Manual describes the elements of the QMS and includes the quality organizational structure, written policies, procedures, and processes or references to them, and a description of departmental functions as they relate to the policies, procedures, and processes (see Section 2.3 Documentation Requirements). In implementing the QMS, companies must ensure that adequate qualified personnel are available to carry out the actions called for in the QMS and must avoid giving any one individual such extensive responsibilities that quality could be at risk.

▲医薬品添加剤▲USP37 製造業者と▲供給業者▲USP37 は、品質マニュアルを準備すること。品質マニュアルは、QMS の要素を表し、方針、手順、プロセスに関連する部門の機能、品質組織図、書面による方針、手順、およびプロセス又は参照が含まれる（セクション 2.3 文書化要求事項を参照）。QMS を実施する際に、企業は、十分な適格者が QMS に要求されるアクションを実行することが可能であることを確認しなければならず、一個人に大規模な責任を与えることは品質に関するリスクであり、避けなければならない。

COC to quality systems such as applicable International Organization for Standardization (ISO) guides or hazard analysis and critical control point (HACCP) analyses are not mandatory but provide assurance that products are produced and handled appropriately. However, certification to these quality systems should not be viewed as a substitute for the information contained in this chapter. In addition, internal audits should be conducted at regular intervals to confirm compliance with GMP (as applicable) and good distribution practices (GDP), and manufacturers should seek opportunities for improvement (see Section 2.7 Audits: Internal, External, and

Third-Party).

適用できる国際標準化機構（ISO）ガイドや危害分析及び重要管理点（HACCP）解析といった品質システムにCOCは必須ではないが、製品が適切に生産され、取り扱われた保証を提供する。しかし、これらの品質システムへの認証は、この章に記載されている情報の代わりとして見るべきではない。さらに、内部監査は、GMP（該当する場合）や医薬品の物流に関する基準（GDP）への適合性を確認するために定期的に行われるべきであり、また製造者は改善の機会を得ようと努力するべきである（セクション2.7 監査：内部、外部、および第三者を参照）。

All parties involved in the excipient supply chain share responsibility for the quality and safety of pharmaceutical excipients. These responsibilities should be delineated in a quality agreement between parties in the supply chain (see Section 2.9 Quality Agreements). All parties and their activities in the supply chain should be documented, and records should be maintained according to written procedures that ensure the traceability of all products acquired and distributed. All members of the supply chain have an obligation to protect excipients in their custody from deliberate economically motivated adulteration or deliberate introduction of foreign materials that could compromise the quality or performance of the excipient or adversely affect human or animal health.

医薬品添加剤のサプライチェーンに関わるすべての関係者は、医薬品添加剤の品質と安全性のための責任を共有している。これらの責任は、サプライチェーンの関係者間の品質取決めで明確にされる必要がある（セクション2.9 品質取決めに参照）。サプライチェーンのすべての関係者とその活動が文書化されるべきであり、取得され、流通されているすべての製品のトレーサビリティを確実にするために書面による手順にしたがって記録は維持されるべきである。サプライチェーンのすべてのメンバーは、添加剤の品質や性能を損なったり、ヒトまたは動物の健康に悪影響を与えたりする可能性のある異物の意図的な混入又は経済的な理由による偽和から自分の管理にある添加剤を保護する義務がある。

2.2 Organization and Personnel

The organizational structure should be adequate and sufficiently staffed, and workers should be appropriately authorized for the activities they conduct. An organizational chart should delineate the responsibilities and interrelationships of personnel. Management ultimately is responsible for implementation of GDPs and ongoing verification that the QMS is maintaining the intended excipient quality.

2.2 組織と従業員

組織構造には適切かつ十分な人員が配置され、労働者は自身が行う活動に対し適切な権限をあたえられるべきである。組織図によって、従業員の責任と相互関係が説明されるべきである。経営陣は、最終的に GDP の実施と QMS が意図された添加剤の品質を維持していることを継続的に検証する責任がある。

Individuals within the company should have clearly defined responsibilities that are documented in writing. All individuals should understand their responsibilities and should be suitably qualified to perform their assigned duties. Their qualifications should be assessed for adequacy for their responsibilities and should be documented. Qualifications can include a combination of formal education, training, and experience. This also extends to any contracted service providers. Procedures should be in place to ensure that permanent, temporary, and contract employees minimize the possibility that unauthorized individuals will handle products.

企業内の個人の責任が明確に定義され文書化されること。すべての個人が自分の責任を理解し、自分に割り当てられた職務を遂行するために適切にその適格性を評価される必要がある。その適格性の評価は、個々の責任の妥当性を評価し、文書化されること。適格性の評価には正式な教育、訓練、経験の組み合わせを含めることができる。これはまた、どんな受託サービス提供者にも及ぶ。正社員、臨時雇い、そして契約社員は権限のない個人が製品を扱うといった可能性を最小限にすることを確実にするための手順が実施されること。

An employee at each supply chain site should be designated and given the authority and responsibility for the implementation and maintenance of the QMS. The designated employee should have sufficient authority, qualifications, and resources to perform this function, as well as to identify and correct deviations from the QMS. Management and other personnel must not be subject to conflicts of interest or other pressures that could have an adverse effect on their ability to perform their duties related to product quality.

各サプライチェーンの現場に於いて、ある従業員は、QMS の実施と保守のために任命され権限と責任を与えられるべきである。任命された従業員はこの職務を実行するためだけでなく、QMS からの逸脱を確認し是正する為に、十分な権限、適格性、リソースを持っていること。経営陣及びその他の従業員は、利害や製品の品質に関連する職務を実行する能力に悪影響を及ぼすような利益相反もしくはその他の圧力の影響を受けてはならない。

Staff should be aware of the principles of GDP included in this chapter and should receive regular, on-going training relevant to their responsibilities and to general quality principles. All training should be conducted according to a written training plan, and records of this training should be maintained. Personnel who have special duties such as handling hazardous materials or supervising activities required by local legislation may require additional training, including specific hazard management. Effectiveness of training should be verified regularly.

スタッフは、この章に含まれている GDP の原則を認識しておく必要があり、自身の責任および一般的な品質の原則に関連する定期的、継続的な訓練を受ける必要がある。すべての訓練が文書化された教育計画に従って行われるべきであり、この訓練の記録は維持されるべきである。現地の法律によって必要とされる危険物の取り扱いや監督などといった活動に、特別な任務を持っている従業員は、特定の危険管理を含む追加的な訓練を必要とする場合がある。訓練の有効性を定期的に検証すること。

Personnel working with open product must understand and maintain good hygiene, health, and sanitation practices. Staff should use appropriate, nonshedding, protective apparel that will protect the product from the sampler as well as the sampler from the hazards of the product. Established procedures should eliminate the potential for product contamination by personal items such as jewelry, food, drink, or tobacco products. Written procedures that address hygiene, health, sanitation, and protective apparel should be in place.

製品がオープンの状態での作業がある従業員は衛生、健康管理基準を理解し、維持しなければならない。スタッフは、製品の危険から試料採取者を保護するのと同様に試料採取者から製品を保護する適切な防護服を使用すること。宝飾品、食品、飲料、タバコ製品などの個人的な持ち物による製品汚染の可能性を確立された手順により排除すること。衛生、健康、清掃、防護服を扱う手順書があること。

Each supply channel party should have in place disciplinary procedures to address situations when personnel involved in the handling of products are suspected of or are implicated in inappropriate or illegal activities.

製品の取り扱いに関わる従業員に不適切または違法な活動が疑われる、あるいは関与している場合、各サプライチャネルの会社は、その状況に対処するための懲罰手順があること。

Some quality-related duties may be contracted to third parties, persons, or entities outside of the direct employ of the supplier. The delegation of these activities should be documented in a quality agreement or contract with the third party, and the organization should confirm compliance with the principles of GDP by conducting periodic on-site audits of these third parties. Delegation to a third party does not remove the organization's overall responsibilities for these activities.

いくつかの品質関連の業務は、供給者の直接雇用以外の第三者、個人、または団体に委託することができる。これら活動の委託は、第三者との品質取決めまたは契約に記載されるべきであり、組織はこれらの第三者への定期的な実地監査を行うことにより、GDPの原則に準拠していることを確認すること。第三者への委託によって、これらの業務に関し組織の全体的な責任がなくなるものではない。

2.3 Documentation Requirements

2.3.1 GENERAL

Organizations should have in place a system to control documents and data that relate to the requirements of the QMS.

2.3 文書化要求事項

2.3.1 一般

組織は、QMSの要求事項に関連する文書やデータを管理するシステムを持っていること。

2.3.2 QUALITY MANUAL

Organizations also should maintain a quality manual that describes the QMS, the quality policy, and the company's commitment to applying the appropriate GDP and quality management standards contained in this chapter. This manual should include the scope of the QMS, reference(s) to supporting procedures, and a description of the interaction between quality management processes.

2.3.2 品質マニュアル

組織はまたこの章に含まれている品質管理基準と適切なGDPとを適用すると言う自社のコミットメント、品質方針及びQMSを記述する品質マニュアルを維持すること。このマニュアルは、QMSの適用範囲、手順を補うための参照情報、品質管理システムのプロセス間の相互関係に関する記述を含むこと。

2.3.3 DOCUMENT CONTROL

Procedures for the identification, collection, indexing, filing, storage, withdrawal, archiving, maintenance, and disposition of controlled documents, including documents of external origin that are part of the QMS, should be established and maintained. Procedures used for the handling and distribution of excipients should be documented, implemented, and maintained. In addition, organizations should establish formal controls relating to procedure approval, revision, and distribution. These controls should provide assurance that the current version of a procedure is used throughout the operational areas and that previous revisions of documents have been removed or withdrawn.

2.3.3 文書管理

QMSの一部である外部起源の文書を含む管理文書の識別、収集、インデックス化、ファイリング、保管、廃止、アーカイブ、メンテナンス、処分のための手順は、確立され、維持されること。添加剤の取扱いと流通のための手順は、文書化され、実施され、維持されること。また、組織が手順の承認、改訂、および配布に関する正式な管理を確立すること。これらの管理では、作業エリア全体で最新版の手順が使用されており、改訂前の文書が取り除かれまたは廃止されたことの保証を提供すること。

Designated qualified personnel should review documents and subsequent changes to the documents before the latter are issued to the appropriate areas. Documents that influence product quality should be reviewed and approved by the quality unit.

Controlled documents may include a unique identifier, date of issue, and revision number to facilitate identification of the most recent document. The department with the responsibility for issuing the documents should be identified. The reasons for changes and the implementation date should be documented.

最新版が該当するエリアに発行される前に、任命された適格者は、文書と行われる変更を照査すること。製品の品質に影響を与える文書は、品質部門によって照査され、承認を得ること。管理文書は、最新の文書の識別を容易にするために固有の識別子、発行日、および改訂番号を含むことができる。文書を発行する責任を持つ部門を特定すること。変更の理由や施行日は文書化すること。

Electronic documentation should meet the requirements stated above for the document control system. If electronic signatures are used, they should be controlled to provide security equivalent to that given by a hand-written signature. Electronic documents and signatures also may need to satisfy local regulatory requirements.

電子文書は、文書管理システムのための上記の要求事項を満たすこと。電子署名が使用される場合、それらは、手書き署名と同等のセキュリティを提供するように管理されること。電子文書と署名は、ローカルの法規制要求事項を満たすこと。

2.3.4 CONTROL OF RECORDS ▲AND DATA▲USP37

Procedures for the identification, collection, indexing, filing, storage, maintenance, and disposition of records ▲and data▲USP37 should be established and maintained. Records ▲and data▲USP37 should be maintained to demonstrate achievement of the required quality and the effective operation of the QMS. Records ▲and data▲USP37 should be legible and clearly linked with the product or process involved. Pertinent third-party quality data also should be an element of these records.

2.3.4 記録▲とデータ▲USP37の管理

記録▲とデータ▲USP37の識別、収集、インデックス化、ファイリング、保管、メンテナンス、および処分のための手順を確立し、維持すること。記録▲とデータ▲USP37は、要求される品質の達成とQMSの効果的な運用を実証するために維持されること。記録▲とデータ▲USP37は読みやすく、製品や関連するプロセスに明確にリンクすること。関連する第三者の品質データも、これらの記録の要素であること。

Entries in records ▲and data▲USP37 should be clear and indelible and should be made directly after the person performs the activity and then should be signed and dated by the person who made the entry. Corrections to entries should be signed and dated, leaving the original entry legible and with an explanation for the change, especially if this may not be obvious to subsequent reviewers.

記録▲とデータ▲USP37の記入は明確で消えることがなく、作業を実行直後に行い、記入した人によって署名し日付を記入すること。記入の訂正は、署名し日付を記入すること、特に後から見る人が理解しにくい場合元の記述を判読できるように変更の説明と共に残すこと。

Records ▲and data▲USP37 should be kept for a defined period that is appropriate for the excipient, its use, and its retest or re-evaluation date. Records ▲and data▲USP37 should be stored and maintained in such a manner that they are readily retrievable and in facilities that provide a suitable environment to minimize deterioration or damage. Electronic records and automated data-capture systems should meet the requirements for controlled records ▲and data▲USP37 as stated above.

記録▲とデータ▲^{USP37}は、添加剤、その使用、及びそのリテストまたは再評価日に対して適切である規定された期間維持されること。記録と▲データ▲^{USP37}は、それらが容易に検索可能になるように、また劣化又は損傷を最小限にするのに適した環境を提供する施設に格納され、維持されること。電子記録および自動化されたデータ収集・システムでは、前述のように、管理される記録▲とデータ▲^{USP37}の要求事項を満たすこと。

2.3.5 CHANGE CONTROL

Procedures to evaluate and approve all changes, including evaluating the impact of the change on the quality of the excipient, should be established and maintained, for example, changes to the following:

2.3.5 変更管理

添加剤の品質に与える影響を評価することを含む、すべての変更の評価及び承認の手順は確立され、維持されること、例えば、次のような変更

- * Authorized excipient manufacturer or packaging material supplier
- * Manufacturing or packaging sites
- * Excipient or packaging material specifications
- * Test methods and laboratory
- * Repackaging, labeling, and storage equipment
- * Analytical equipment
- * Repackaging, labeling, and storage processes
- * Process and equipment changes at the original excipient manufacturer's site (see Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 1195
<http://www.uspnf.com/uspnf/pub/data/v37320/usp37nf32s0_c1195.xml>)

- * 認定された添加剤の製造業者または包装材料供給業者
- * 製造若しくは包装サイト
- * 添加剤若しくは包装材料の規格
- * 試験方法とラボ
- * 再包装、ラベル、保管設備
- * 分析機器
- * 再包装、ラベル、保管のプロセス
- * オリジナルの添加剤の製造元のサイトでのプロセスや設備の変更（ Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 1195 を参照

<http://www.uspnf.com/uspnf/pub/data/v37320/usp37nf32s0_c1195.xml>)

An independent QA group should have the responsibility and authority for the final approval of any changes. The QA group may be part of another operational unit such as regulatory affairs or research and development.

独立した QA グループは、すべての変更の最終的な承認のための責任と権限を持つこと。QA グループは、薬事や研究開発などの他のオペレーション部門の一部であってもよい。

Customers and, if applicable, regulatory authorities (e.g., those responsible for drug master files or certificates of suitability to the European Pharmacopoeia) should be notified of significant changes to established production and process control procedures that could affect excipient quality. The original manufacturer and downstream intermediaries (distributors and traders) should have excipient change control agreements in place defining the extent of notification by the original manufacturer in case of a change as described above.

顧客、また、該当する場合は、規制当局（例えば、ドラッグマスターファイルや欧州薬局方適合証明に責任のある）に、添加剤の品質に影響を与える可能性がある、既存の生産並びにプロセス管理手順の重大な変更は通知されること。オリジナル製造業者と下流の仲介業者（販売業者やトレーダー）は上記のように変更があった場合に、オリジナル製造業者によって、通知の範囲を定義する添加剤の変更管理取決めを締結すること。

Each of the handling parties within the supply chain should have change control agreements to ensure that changes from the original excipient manufacturer are communicated to the end user. This change control agreement is part of the overall contractual agreements between the parties.

オリジナルの添加剤の製造業者からの変更がエンドユーザーに伝達されることを保証する変更管理取決めをサプライチェーン内の当事者のそれぞれが締結すること。この変更管理取決めは、当事者間の全体的な契約上の合意の一部である。

2.4 Complaints and Deviations

Customer complaints and information about possible defects should be systematically documented and investigated based on a written procedure with assigned responsibilities that describes the action that will be taken and includes the criteria on

which a decision to recall a product should be based. Investigations should be formally conducted and written up in a timely manner to establish if the complaint is justified, to identify the origin or reason for the complaint (e.g., the repackaging procedure, the original manufacturing process, etc.), to identify root cause(s), to define any initial and follow-up action(s), and the method of communication (e.g., to the customer, original excipient manufacturer, authorities, etc.). Complaint records should be retained and regularly evaluated for trends, frequency, and criticality in order to identify possibly needed corrective or preventive actions.

2.4 苦情と逸脱

顧客からの苦情や欠陥の可能性についての情報は、体系的に文書化され、製品リコールの判断基準を含み実行されるアクションが記載され、責任が記載された手順書に基づいて調査されること。その苦情が正当かどうかをはっきりさせ、その苦情の由来又は原因を特定し（例えば、再パッケージ化の手順は、オリジナルの製造工程など）、根本原因を特定し、初期のそしてフォローアップの活動とコミュニケーションの方法（たとえば、顧客、オリジナルの医薬品添加剤製造業者、規制当局など）を決定する為に、調査は正式に実施され、タイミング良く文書化されること。苦情の記録は、必要となる是正又は予防処置を特定するために傾向、頻度、重要度について定期的に評価され、保持されること。

Investigations should identify whether the reported defect is limited to a single batch of material or if other batches must be investigated. If additional batches are implicated, they should be identified and labeled accordingly (e.g., “under quarantine”). As necessary, appropriate follow-up action, possibly including a recall (as outlined in Section 2.5 Recalls), should be taken after investigation and evaluation of the complaint. Confirmed serious problems related to product quality (e.g., faulty manufacturing, packaging, or product deterioration) should be communicated upstream to the manufacturer and downstream to customer(s) in case they received material with the same batch number. A similar process should be implemented for the handling of deviations and product defects not identified by a customer complaint.

調査は報告された欠陥が原材料の単一のバッチに限定されているか、他のバッチを検討する必要があるかどうかを特定すること。追加のバッチが関係している場合は、特定し表記すること（例えば、「隔離中」）。必要に応じて、場合によりリコールを含む（セクション 2.5 リコールに概説されているような）適切なフォローアップ・アクションは、苦情の調査と評価の後に行われること。製品の品質に関連する深刻な問題（例えば、欠陥のある製造、包装、または製品の劣化）は、上流の製造業者と、同じバッチ番号の原材料を受領した場合

は下流の顧客に、伝達されること。顧客の苦情によって特定されていない逸脱や製品欠陥の取り扱いに対しても同様のプロセスが実施されること。

2.5 Recalls

Those involved in the excipient supply chain should have a system for recalling promptly and effectively any materials known or suspected to be defective. Entities involved in the supply chain should implement written procedures to manage excipient recall (retrieval) in a timely manner. The procedures should:

2.5 リコール

医薬品添加剤のサプライチェーンに関わる者は、欠陥があることが疑われる、または知られている全ての原材料に迅速かつ効果的に回収するためのシステムを持っていること。サプライチェーンに関与する組織は、タイムリーに医薬品添加剤のリコール（回収）を管理するための手順書を実行すること。手順書は

- * Describe how the process of recall (retrieval) should be managed based on the risk involved
- * Describe a decision-making process with defined responsibilities
- * Define the functions involved in the process (e.g., QA, sales, logistics, senior management, competent authorities, etc.)
- * Define the communication process and documentation to parties within the supply channel as well as to regulatory authorities
- * Define the steps needed to retrieve the material

- * 含まれるリスクに基づいてリコール（回収）のプロセスをどのように管理すべきかについて記述すること
- * 定められた責任とともに意思決定プロセスを記述すること
- * プロセスに関与する機能を定義すること（例えば、品質保証、販売、物流、上級管理職、監督官庁など）
- * 規制当局と同様に、サプライチャンネル内の関係者へのコミュニケーションプロセスと文書化を定義すること
- * 原材料を回収するために必要なステップを定義すること

If the original excipient manufacturer does not initiate a recall, it should be informed of the recall. Entities in the supply chain should have written procedures for the organization of any recall activity, and these should be regularly checked and updated.

All recalled materials should be stored in a secure, segregated (quarantined) area while their disposition is decided. In the event of serious or potentially life-threatening situations, all customers and competent authorities in all countries to which an excipient potentially was distributed should be promptly informed of any intention to recall the excipient. All records should be readily available to the designated person(s) responsible for recalls. These records should contain sufficient information about materials supplied to customers (including exported materials). At regular intervals, QA groups in supply-chain organizations should evaluate the effectiveness of recall arrangements.

オリジナルの添加剤の製造業者がリコールを開始しない場合は、リコールの通知がされなければならない。サプライチェーン内の組織は、全てのリコール活動を包括する為の手順書を持つこと。これらは定期的にチェックされ更新されること。その処分が決定される間、すべてのリコールされた原材料は、安全で区分けされた（隔離された）場所に保管されること。深刻または潜在的に生命を脅かすような状況である場合には、添加剤が流通された可能性があるすべての顧客とすべての国の監督官庁は、その添加剤のリコールをする意図を知らされること。すべての記録は、指定されたリコールの責任者に容易に利用可能であること。これらの記録には、顧客に供給される原材料（輸出原材料を含む）に関する十分な情報が含まれていること。定期的に、サプライチェーン組織内の品質保証グループは、リコール手順の有効性を評価すること。

2.6 Handling of Nonconforming Materials

Nonconforming materials should be handled in accordance with a procedure that will prevent their inadvertent introduction or reintroduction into the market. They should be stored separately, either physically separated or under electronic control, to prevent their inadvertent introduction into commerce. Firms that conduct recalls should maintain records covering all activities, including destruction, disposal, return, and reclassification, and should perform an investigation to establish whether any other batches also are affected. They should document the investigation and actions taken to prevent recurrence of the problem. As necessary, firms should take corrective measures. Procedures should exist for the evaluation and subsequent disposition of nonconforming products, and the disposition of the material, including downgrading to other suitable purposes, should be documented. Nonconforming materials should never be blended with materials that comply with specifications.

2.6 不適合品原材料の取扱い