

医薬品添加剤への変更の効果を評価するのにデータを使用するのは望ましい。Guidance for Industry BACPAC Iのドラフト中で、メーカーは変更前の10バッチと変更後の3バッチを比較する必要があると米国食品医薬品局は提示した。FDAは、テストされるべき特性が生産されて以来ほとんど変化しないことが知られているなら、参考品サンプルを用いるのが適切であると指示している。このため、十分に原料がある限りは少なくとも変更前の10バッチと変更後の3バッチを比較するのが望ましい。

The comparison should begin with chemical and physical properties, followed where appropriate, by moisture, bioburden, impurity profile, and functionality. The manufacturer should use good judgment on sample comparisons for the other evaluations.

この際の比較は、化学的及び物理的な特性より始め、必要に応じて水分、バイオバーデン、不純物プロファイル、および機能性について実施する。メーカーは、この他の評価について、サンプルでの比較する必要があるかを適切に判断する必要がある。

Chemical and physical properties lend themselves to quantitative measurement. Often these properties are part of the specification for the excipient. As such there should be a large body of test data for the properties affected to use for comparison to the corresponding data of the excipient made after the change.

化学的及び物理的な特性は定量的測定に役立つ。しばしば、これらの特性は医薬品添加剤のための仕様の一部である。変更後に作られた医薬品添加剤のデータと比較する影響のある特性に関するテストデータの大部分はこれらの特性である。

Equivalence of impurity profiles is shown by comparing the data for the prechange and post-change batches. If the following conditions are met there has been no significant change in the impurity profile:

1. No new impurity is present at or above 0.1% nor has an impurity previously in the impurity profile at this level disappeared.
2. Residual solvent and impurities remain within the 95% **Confidence Interval** of the mean of the batches produced before the change.

不純物プロファイルの同等性は、変更前後のバッチについてのデータを比較することによって示される。以下の条件が満たされるなら、不純物プロファイルにおける変更での有意な差はない。:

1. 0.1%以上の新規不純物がなく、不純物プロファイル中に以前よりこのレベル：0.1%以上存在していた不純物がなくなっていない。
2. 残留溶媒と不純物の変更の前に生産されたバッチの平均の95%信頼区間に含む。

#### 4. TYPES OF CHANGES

##### 4. 変更のタイプ

##### 4.1 Site Change

##### 4.1 製造場所変更

A change in site can involve either the production or packaging of the excipient or its Quality Control testing. If the proposed manufacturing site was never used to produce the excipient, then the change poses a greater risk of altering the excipient performance and is considered a Level 3

change. If the proposed site was used for this purpose within the past year and the process, equipment, utilities, and raw materials are all unchanged, the risk is considered minor and thus a Level 1 change. However if the excipient was produced before at the proposed site with the same process, equipment, utilities, and raw materials more than a year ago, the risk is moderate or Level 2.

製造場所の変更は、生産、医薬品添加剤の包装、品質管理試験のいずれかに関わる。提案された製造場所が、過去に医薬品添加剤製造に使用されたことがないのならば、医薬品添加剤の性能に変化を与える高いリスクを生ずる。このため、Level3の変更であると考えられる。提案された製造所が過去1年以内にこの目的のために使用された、設備、ユーティリティおよび原料に変更がない場合はリスクはマイナーであり、Level1の変更であると見なされる。しかしながら、医薬品添加剤が1年以上前に以前提案されたサイトで同じ工程、設備、ユーティリティ、および原料によって作られていたなら、リスクは中間もしくはLevel2である。

If the change involves the Quality Control lab, then the impact hinges on the test method. If the method remains the same, the change is a Level 1 provided a formal method transfer or validation is conducted. If the new lab uses a different analytical technique or analytical equipment, then the change should be evaluated more carefully as required by a Level 2 change.

変更が品質管理の試験室にかかわるなら、影響はその試験法に依る。方法が同じで、正式な試験法の移管かバリデーションが行われるという条件下では、この変更はLevel1である。新しい試験室で異なった分析テクニックまたは分析機器を使用する場合、この変更は必要に応じてLevel2の変更として、より慎重に評価する必要がある。

## 4.2 Scale

### 4.2 スケール

Manufacturers often find ways to increase the scale of production. If the excipient is being scaled up from pilot to production the change is likely to be significant and thus Level 3. When the change in scale results from the use of new and larger, or smaller, production equipment using the same operating principle, which is often the case in **batch processing**, the change is a Level 2. If the existing equipment is optimized to increase capacity without altering the process, often found in **continuous processing**, the change is considered minor and treated as Level 1 provided that a comparison of pre- and post-change data shows no statistically significant difference. However, careful consideration should be given to changes that are made that can clearly impact the properties of the excipient.

メーカーはしばしば生産規模を増加させる方法を見出す。医薬品添加剤がパイロットスケールから生産スケールへスケールアップされる場合、この変更は重要度であるLevel3と見なされる。新しく設備を使用ことに起因して、大小に関わらずその製造設備が同じ操作原理を用いた設備であり、しばしばバッチ工程である場合であるが、この変更はLevel2である。既存の設備を工程の変更をすることなく設備能力を高めるための最適化がされる場合、しばしば連続工程で見られるが、変更前後のデータに統計的に有意差のないことが示される条件下で、このような変更はマイナーであり、Level1として扱われる。しかしながら、明確に医薬品添加剤の特性に影響を与える変更では十分な考察が必要である。

### 4.3 Equipment

#### 4.3 設備

The evaluation of equipment change concerns the issue of whether it is equivalent to the equipment it replaces. Generally, equipment that is a **replacement in kind** is considered a minor Level 1 change. If the new equipment is not a replacement in kind but is included in the process validation, then the change is still a Level 1. Otherwise the change is considered Level 3.

設備変更の評価では、置き換える設備と同等であるかどうかに関する問題に関係する。一般に、同等な設備への交換ではマイナーなLevel1の変更と見なされる。新しい設備が同等な設備への交換ではないが、プロセス・バリデーションの中に含まれている場合、この変更はやはりLevel1である。その他の場合の変更はLevel3であると考えられる。

### 4.4 Manufacturing Process

#### 4.4 製造工程

A change in process often involves changes to the processing instructions such as target levels for such parameters as temperature, pressure, and flow rate, the raw materials to be used, the sequence of operating steps, and the operation to be performed including reprocessing. As illustrated in the Decision Tree in Appendix 3, each type of process change can be further detailed.

温度、圧力、流量などのパラメーターに対する目標レベルの製造指示、原材料、操作の進行順序、再処理を含んで実行される操作などの変更は工程の変更に含まれる。付録3のDecision Treeで示されるように、さらにそれぞれのタイプの工程の変更に詳述されている。

If there is a change in a **process parameter** that is within the process validation, such as operating at a new target within the qualified range, then it is a Level 1 change. However, if the process parameter is outside the validation, then the change should be evaluated as a Level 2.

プロセス・パラメータにおける変更がプロセス・バリデーションの中で適格とされた範囲内で新たな目標を設定して操作する場合、Level1の変更である。しかしながら、バリデーション外のプロセス・パラメータであるのなら、この変更はLevel2として評価される。

If minor changes are made to the **processing steps**, such as a small change but one that fall outside the validated range, in the rate of addition of an ingredient, then the change is a Level 2. A major change, such as changing the point at which an ingredient is added, to earlier or later in the process is potentially significant and thus Level 3.

成分の添加速度の変更などのような工程に対するマイナー変更が、小さな変更ではあってもバリデートされた範囲外である場合には、この変更はLevel2である。成分を添加するタイミングなどのメジャーな変更は、工程中の初期であれ後期であれ、重要である可能性が高く、このためLevel3である。

**Reprocessing** of an excipient followed by a purification step, when not typical of the process, should be evaluated as a Level 2 change. However if no further purification of the bulk excipient occurs, this type of change is considered a Level 3.

精製工程の後の添加剤の再処理は、その工程が典型的なものでない場合、Level2の変更と評価される。医薬品添加剤の更なる精製を生じない場合、このタイプの変更はLevel3であると考えられる。

## 4.5 Packaging and Labeling

### 4.5 パッケージとラベリング

These changes involve the package components meant for protection and distribution of the excipient. Any change in the package or packaging components such as the drum, box, liner, or tamper evident seal that is a replacement in kind is a minor (Level 1) change. Replacement in kind applies to containers constructed of the same materials and sealed in a similar manner and liners made of the same components. Any change that is not a replacement in kind should be evaluated as Level 3. Any change to labeling content pertaining to the site of manufacture or testing, the biological origin, additives, or storage and handling conditions should be evaluated as Level 3.

これらの変更は医薬品添加剤の保護と供給のために意図されたパッケージの部材にかかわる。ドラム、箱、ライナー、封緘シールなどのようなパッケージ中及びパッケージの部材に関する変更が同等品への交換の変更はマイナー(レベル1)の変更である。同等品への交換とは、同材質で作られた容器、同じ様式のシール、同じコンポーネントで作られたライナーに適用される。同等品への交換でない変更はいずれもLevel3として評価される。製造および試験場所、生体起源、添加剤、保管及び取扱い条件に関するラベリングの変更はいずれもLevel3として評価される。

## 4.6 Specifications

### 4.6 仕様

Differences in raw materials can be further defined by the supplier used, their specifications, biological origin, country of origin for those derived from animals, or the addition to or removal of the raw material from the BPE process. If the new supplier provides its raw material against a specification essentially the same as the former supplier and the raw material method of manufacture is similar, the change is minor and treated as Level 1. However if the specifications, biological origin or country of origin changes, or the manufacturing process is different, then the change should be evaluated as potentially significant (Level 2). Also, any change of source for an animal-origin material should be treated as a Level 2 change, if the source is determined to not be from a risk country as codified in 9 CFR 94.18. Finally, if the raw material change involves the addition or removal of an ingredient from the process for producing or preserving the BPE or is otherwise used to produce the bulk excipient, the change is likely to be significant (Level 3).

Similar consideration should be given for any change in origin of raw materials that results in a potential that the raw material might contain risk materials, i.e. BSE, TSE, allergens, or GMOs.

原料の違いとは、供給者、仕様、生体由来、動物由来の原料の原産国、またはBPEの工程で原料の添加または除去等によって詳しく定義される。新しい供給者が元の供給社と仕様が本質的に同じであるものを供給し、製造方法が同様であれば、この変更は、マイナーであり、Level1として扱われる。しかしながら、仕様、生体由来、原産国、製造プロセスが異なる場合、この変更は重要である可能性あり(レベル2)として評価される。9CFR94.18で規定されているようにリスクのある国からではないと判断される場合には、動物由来原料の供給源がLevel2の変更として扱われる必要がある。最終的に、原料変更がBPEを生産するかまたは保存するための工程から成分の添加または除去にかかわる場合、または医薬品添加剤の製造に別の方法で使用される場合、この変更は重要(レベル3)と見なされる。原料

の起源がリスクのある原料、すなわち、BSE、TSE、アレルゲンまたはGMOsを含むかもしれないなら、同様の考察が必要である。

Changes are sometimes made to the excipient specification or the Quality Control test method. When changes are not the result of a monograph change, their significance should be evaluated. Such test or specification changes may be made to the excipient product, or intermediate component.

医薬品添加剤の仕様もしくは品質試験法に関する変更がされる場合がある。公定書の各条変更起因する変更でない場合、この変更の重要度を評価する必要がある。このような試験法や仕様の変更によって、医薬品添加剤の製品または中間体に変化するかもしれない。

Changes to an excipient sales specification or test method are a Level 3 change. For example adding a new specification parameter for the purpose of improving the quality of the excipient through lot selection is a potentially very significant Level 3 change. If the specification change relaxes a specification parameter, the impact on the excipient quality should be evaluated as a Level 2 change. However an example of a minor change is additional testing of the excipient initiated with the sole purpose of further characterizing the material without altering its quality, and is a Level 1 risk but notification is supported.

医薬品添加剤の販売仕様または試験方法の変更はLevel3の変更である。例えば、医薬品添加剤の品質を向上させる目的で、新しい仕様パラメーターを加えてロット選別を行なう場合は、非常に重要な変更である可能性が高くLevel3の変更である。仕様書変更が仕様パラメーターを緩める場合は、医薬品添加剤への品質への影響の評価が必要でLevel2の変更である。医薬品添加剤にさらに特徴を持たせることを唯一の目的として、品質を変えることなく、試験法を追加するのはマイナーな変更の例であり、Level1のリスクであるけれども、通知が推奨される。

If a specification for a raw material from the same supplier(s) is made more stringent, then the change is unlikely to be significant (Level 1) whereas if the specification is less stringent, the change should be evaluated carefully (Level 2).

同じ供給者からの原料の仕様を厳しくする場合、この変更は重要ではない(レベル1)。一方、その仕様を緩める場合は、この変更は慎重な評価が必要である(レベル2)。

When a change is made that either increases or maintains the level of process control in the manufacturing process, it should be treated as a Level 1. If the change in process control relaxes the control, then the effect should be carefully evaluated as Level 2. An illustrative example is pH control. If a new pH meter allows for more precise measurement, the process control is improved and the change falls under Level 1. However if the pH control is relaxed by using a less precise measuring device, the change is treated as Level 2.

製造プロセスにおける工程管理のレベルを向上または維持する変更が行われる場合、Level1として扱われる。工程管理における変更が規格を緩くする場合、その効果はLevel2として慎重に評価される必要がある。事例はpHのコントロールである。新しいpHメーターによって正確に測定できるなら、その工程管理は改良され、この変更はLevel1となる。しかしながら、pHコントロールがそれほど正確でない測定装置を使用することによって緩

くなるなら、この変更はLevel2として扱われる。

#### 4.7 Multiple Changes

##### 4.7 複数の変更箇所

Such changes involve more than one change as discussed in 4.1-4.6 occurring simultaneously. The risk level for consideration of the impact of the changes should be the highest level for any single change. However, the impact of the totality of changes should also be assessed as this may suggest that the overall risk is higher.

4.1-4.6で議論した1個以上の変更を同時に行う変更。変更の影響を判断するためのリスクレベルは、個々の変更の最も高いレベルで評価する必要がある。しかしながら、同時にこの変更の全体的影響を勘案して、総合的なリスクを示して評価する必要がある。

### 5. REPORTING REQUIREMENTS

#### 5. レポートに関する要件

##### 5.1 Documentation

##### 5.1 ドキュメンテーション

It is recommended that the evaluation of changes to the excipient be documented regardless of the level of change. The report should indicate the basis for evaluating the impact of the change on the excipient, the data used in reaching the conclusion as to its significance, and the actions taken. Where appropriate, the **process validation** should be updated to reflect the changed process. This is clearly indicated where the evaluation has led to the conclusion that the change should be considered significant.

医薬品添加剤の変更評価は、変更レベルにかかわらず記録されるのが推薦される。このレポートは、医薬品添加剤の変更評価の根拠、重要度について結論に至る際に使用するデータ、実施内容を記載する必要がある。必要に応じ、変更した工程を反映したプロセス・バリデーションを再実施する必要がある。バリデーションによって、この変更が重要である見なした結論に至る評価結果が明確に示される。

##### 5.2 Notification

##### 5.2 通知

The customer should be given as much advance notification of impending change as possible. For Level 3 changes in particular, the customer may require time to complete the evaluation of the impact of the change on their formulations. During this period the customer may request inventory of the excipient produced before the change was made. The manufacturer should plan for the change with this eventuality in mind.

Regardless of the apparent Level of the change, changes that are found to meet the definition of significant change resulting from the evaluation require customer notification.

Regulatory authorities often require notification of significant changes involving the manufacture of excipients. Such notification should be done as required by the applicable authority. Consult the IPEC-Americas Excipient Master File guide for more details.

可能な限り、変更の実施前に顧客に変更の通知を行なう必要がある。特にLevel3の変更に關しては、顧客は製剤への影響を評価する時間を要求する場合がある。この期間、顧客は、

変更前に製造した添加剤の在庫確保を要求する場合がある。このような事態を念頭に置いて、メーカーは変更の計画を立てる必要がある。

見かけの変更Levelにかかわらず、評価の結果が重要な変更の定義に当てはまる変更では、顧客への通知を必要とする。規制当局は、しばしば医薬品添加剤の製造にかかわる重要な変更に対して届出を要求する。該当する当局の要求に応じて届出が必要である。さらに詳細が必要な場合は、IPEC-アメリカのExcipient Master Fileガイドを参照頂きたい。

## REFERENCES

参考文献 (以下、訳は略)

European Pharmacopoeia, Chapter 5.2.8 *Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Medicinal Products.*

International Conference on Harmonisation guideline ICH Q3A: *Impurities in New Drug Substances*

International Conference on Harmonisation guideline ICH Q3B: *Impurities in Drug Product*

International Conference on Harmonisation guideline ICH Q3C: *Impurities: Guideline for Residual Solvents*

International Pharmaceutical Excipients Council *Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*

IPEC-Americas Excipient Master File Guide

U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS), Federal Register: November 4, 2003, Volume 68, Number 213, (Proposed Rules), 9 CFR Parts 93, 94, and 95, *Bovine Spongiform Encephalopathy; Minimal Risk Regions and Importation of Commodities.*

U.S. FDA 9 CFR 94.18, *Restrictions on importation of meat and edible products from ruminants due to bovine spongiform encephalopathy*

U.S. Food and Drug Administration draft Guidance for Industry *BACPAC I: Intermediates in Drug Substances, Bulk Actives Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation.*

United States Pharmacopoeia/National Formulary (USP/NF)

**APPENDIX 1: GLOSSARY**

**Active Pharmaceutical Ingredient:** Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a drug (medicinal) product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, or to affect the structure or any function of the body of man or animals.

**Batch Process:** A manufacturing process that produces the excipient from a discrete supply of the raw materials that are present before the completion of the reaction.

**Bioburden:** The nature and quantity of microorganisms present in the excipient.

**Biological Origin:** Defined as either animal origin or non-animal origin based on source of the raw material used in the manufacture of the excipient, and also includes materials that potentially come into contact with equipment used in the manufacture of other materials with animal-derived or GMO-derived components.

**Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE):** A pathological brain deterioration condition of cattle believed to be caused by a 'prion' that can be transmitted to cause variant Creutzfeld-Jakobs disease (vCJD) in humans.

**Bulk Pharmaceutical Excipient** – see Excipient

**Chemical Property:** A quality parameter that is measured by chemical or physicochemical test methods.

**Concomitant Component:** A substance found in an excipient that is not the intended chemical entity, may be necessary for assuring the proper performance of the excipient in its intended use, and is not an impurity or a foreign substance. (formerly referred to as minor component)

**Confidence Interval:** A range, calculated from sample data, within which a population parameter, such as the population mean, is expected to lie, with a given level of confidence.

**Continuous Process:** A manufacturing process that continually produces the excipient from a continuous supply of raw material.

**Decision Tree:** A visual presentation of the sequence of events that can occur, including decision points.

**Drug Substance:** see Active Pharmaceutical Ingredient.

**Equipment:** The implements used in the manufacture of an excipient.

**Excipient:** Excipients are any substances, other than the drug substance, in a drug product which have been appropriately evaluated for safety and are included in a drug delivery system to either aid the processing of the drug product during its manufacture, protect, support or enhance stability, bioavailability, or patient acceptability, assist in product identification, or enhance any other attribute of the overall safety and effectiveness of the drug product during storage or use.

**Foreign substance:** A component present in the bulk pharmaceutical excipient, but NOT introduced into the excipient as a consequence of its synthesis or purification and not necessary to achieve the required functionality. (formerly referred to as contaminant)

**Functionality:** The set of performance criteria the excipient is intended to meet when used in a formulation.

**Genetically Modified Organism (GMO):** Living organisms such as animals, plants, or bacteria with an altered genetic makeup produced using a special set of technologies.

**Impurity:** A component of an excipient that is not the intended chemical entity or a concomitant

component, but is present as a consequence of either the raw materials used or the manufacturing process and is not a foreign substance.

**Impurity Profile:** A description of the impurities present in the excipient.

**Mass Balance:** The sum of the quantifiable material present in the excipient.

**Packaging:** The container and its components that holds the excipient for transport to the customer.

**Physiological Effect:** Any effect on the normal health of the human body.

**Physical Property:** A quality parameter that can be measured solely by physical means.

**Process:** The set of operating instructions describing how the excipient is to be synthesized, isolated, purified, packaged, etc.

**Process Parameter:** A measurable operating condition.

**Process Step:** An instruction to the BPE manufacturing personnel directing that an operation be done.

**Process Validation:** A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a result meeting predetermined acceptance criteria.

**Raw Material:** Any substance used in the production of an excipient excluding packaging materials.

**Reprocessing:** Introduction of previously processed material which did not conform to standards or specifications back into the process and repeating one or more necessary steps which are part of the normal manufacturing process.

**Replacement in Kind:** Manufacturing equipment that uses the same operating principle and is of similar construction or packaging components made with the same materials of construction and sealed in a similar manner.

**Residual Solvents:** Organic volatile chemicals that are used or produced in the manufacture of excipients.

**Scale:** An increase or decrease in the batch size in batch processing or the throughput capability for continuous processing whether or not different equipment is used.

**Site:** A defined location of the equipment in which the excipient is manufactured. It may be within a larger facility. A change in site may be to a different part of the existing facility, but in a different operational area, or to a remote facility including a contract manufacturer.

**Significant Change:** A change that alters an excipient physical or chemical property from the norm or that is likely to alter the excipient performance in the dosage form.

**Solvent:** A vehicle, other than water, used in the synthesis of the product that remains chemically unchanged.

**Specification:** The quality parameters to which the excipient, component or intermediate must conform and that serve as a basis for quality evaluation.

**SQC:** The plotting of sequential test results to show their variation relative to the specification range and their normal variation.

**Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE):** Any agent that causes a symptomatic illness in animals or humans akin to BSE and vCJD, e.g. scrapie in sheep.

## APPENDIX 2: CHANGE LEVELS

For guidance, examples of changes that typically would be classified into these levels are provided.

付録2: 変更レベル

指針として、各変更レベルに通常分類される変更例を提供する。

### Level 1

1. A processing parameter changed to a new set point that is within the process validation.
2. Use of alternate equipment that is listed as an alternate in a regulatory document (i.e. Drug Master File).
3. Use of equipment that is a replacement in kind. This is typically new equipment that uses the same operating principle as the equipment replaced.
4. Revision to a specification for one of the excipients raw materials that involves more stringent quality or conformance to additional pharmacopoeias
5. Addition of a test parameter or tightening an existing parameter to an excipient specification that is used for informational purposes only. This is not used for quality improvement or control purposes.
6. Improved environmental control to prevent cross contamination of the excipient. An example of this is an improved packaging room or additional segregation of manufacturing equipment.

レベル1

1. 工程パラメーターをプロセス・バリデーションの範囲にある新しいセットポイントに変更した。
2. 規制書類(たとえば、Drug Master File)中に代替品として記載された設備の使用。
3. 同等な交換設備の使用。交換した設備と同じ操作原則の新設備。
4. 厳しい品質、局方改正への対応などの添加剤原料の仕様の改訂。
5. 添加剤の仕様に関するテストパラメーターの追加及び既存パラメーターを厳格化。情報の目的だけに使用し、品質の改良か制御目的に使用しない場合。
6. 医薬品添加剤の交差汚染を防ぐための環境管理の改善。包装室の改良または製造設備の隔離を追加するなどの例。

### Level 2

1. Processing parameter changed to a new set point that is outside the process validation.
2. A site change returning the manufacture of an excipient to a site previously used for this purpose.
3. Process control that is outside the normal limits of variability. An example of this is new process control equipment for control of excipient properties not previously controlled that create process adjustments.
4. A change in the handling, storage, or delivery of the excipient. An example of a handling change is the movement of a powder with new powder conveying equipment. The storage of the excipient in bulk versus the shipping container is illustrative of a change in storage. The delivery of the excipient in temperature controlled trucks versus uncontrolled trucks exemplifies a change in delivery but not vice versa.
5. Change in container size or shape.

レベル2

1. プロセス・バリデーションの範囲外に工程パラメーターを変更した。
2. 以前使用された製造場所へ返す製造場所の変更。
3. 通常の範囲を外れた工程管理。プロセス調整するために以前は制御されていなかった添加剤特性のコントロールのための新規の工程制御装置の例。
4. 医薬品添加剤の取り扱い、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。医薬品添加剤を供給に関して、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。この逆はふくまれない。
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仕様書を改訂すること。
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再試験期限の変更。

**APPENDIX 3: DECISION TREE**

## 付録3: DECISION TREE

A Decision Tree has been developed to aid in classifying the change into Levels. The diagram begins with the proposed change and guides the BPE maker 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.

A Decision Treeは、変更をLevelsに分類するのに役立つよう開発された。ダイヤグラム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るBPEメーカーに指針を提供する。Decision Tree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)

**APPENDIX 4: IMPURITY PROFILE**

付録4: 不純物プロファイル

以下、作業中。

*Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*  
医薬品添加剤の試験成績書ガイド

本ガイドは、米国の添加剤製造業者及び医薬品メーカーから構成される産業団体である国際医薬品添加剤協会—アメリカ (IPEC-America) の会員各社の代表者によって作成されたもので、作成者は以下のとおりである。

David Schoneker, Colorcon - Chair  
Katherine Blake, Merck and Company, Inc.  
Christopher DeMerlis, Colorcon  
Don Ewert, EM Industries  
John Flanagan, Monsanto Pharmaceutical Ingredients  
Sidney Goode, Pharm.D., The Dow Chemical Company  
Scott Grare, National Starch and Chemical Company  
Gary Gray, Rhodia, Inc.  
Douglas Hecker, CyDex  
Philip Merrell, Ph.D., Mallinckrodt Group, Inc.  
Graham Moore, Ph.D., Hercules, Inc.  
Christian Moreton, Ph.D., Penwest Pharmaceuticals Co.  
Billy Pyle, BF Goodrich Performance Materials  
Craig Scott, Penwest Pharmaceuticals Co.  
Irwin Silverstein, Ph.D., ISP  
Priscilla Stanley, Union Carbide Corporation  
J. Mark Wiggins, Merck and Company, Inc.

[概要]

本ガイドは、医薬品添加剤の試験成績書 (COA) の作成及びその適切な使用のために、COA の内容及び形式を標準化すること、及び添加剤供給業者 (製造業者及び販売業者) 及び使用者が果たすべき役割及び責任を明確にすることを目的に作成されている。

現在、COA に記載すべき内容及び形式として標準化されたものはないが、本ガイドラインでは世界保健機構 (WHO) の GMP ガイド 32 次報告書を参考に、必要な項目を組み立てた COA テンプレートが提示されている。

COA は添加剤製造業者により作成されるが、添加剤販売業者及び使用者が添加剤製造業者の COA の試験結果を利用することが可能であり、その際の条件及び確認事項が示されている。また、添加剤供給業者が長年にわたって蓄積された試験結果及びバリデーションデータに基づいて、試験省略が可能となる項目及びその方法が詳細に記載され

ている。更に、COAの日付けに関連して、COAに記載される添加剤の使用期限及び推奨される再評価期限は、安定性試験に基づいて設定されるべきことが強調されている。

最後に、近年のコンピュータの利用拡大及びペーパーレス化の進展に伴い、手書きの記録及び署名に替わる電子署名付きのCOAを発行する際に必要となる基準についても言及されている。

## [目次] (全訳)

1. 緒言 Introduction
2. 一般ガイダンス General Guidance
  2. 1 添加剤製造の特殊性 Differentiation of Excipient Manufacture
  2. 2 試験成績書の作成及び適切な使用 Preparation and Appropriate Use of a Certificate of Analysis
  2. 3 委託施設の使用 Use of Contract Facilities
3. 試験成績書のデザイン及び必要な要素 Design and Required Elements of a Certificate of Analysis
4. 試験成績書テンプレート Certificate of Analysis Template
  4. 1 ヘッダー Header
  4. 2 本体 Body
  4. 3 分析 Analysis
  4. 4 証明及びコンプライアンス声明 Certificate and Compliance Statements
  4. 5 フッター Footer
5. 公定書指定 Compendial Designation
6. 試験成績書の日付け Dates on a Certificate of Analysis
  6. 1 一般ガイダンス General Guidance
  6. 2 製造日 Date of Manufacture
  6. 3 使用期限及び推奨される再評価期限 Expiration Date and Recommended Re-Evaluation Date
  6. 4 リテスト日 Date Retested
  6. 5 追加日 Additional dates
7. 試験の頻度 Testing Frequency
  7. 1 一般ガイダンス General Guidance
  7. 2 試験頻度の低減 Reduced Frequency Testing
    - ・ 全ロットについて行う必要がある典型的な試験の例 Examples of tests that typically need to be performed on every lot
    - ・ 試験頻度を減らす候補になりうる試験の例 Examples of tests that may be candidates for reduced frequency testing

- 7. 3 文書化 Documentation
- 7. 4 事例 Examples
- 8. 電子署名の使用 Use of Electronic Signatures
- 9. 販売業者の情報 Distributor Information
  - 9. 1 一般ガイダンス General Guidance
  - 9. 2 元の製造業者及び製造所 Original Manufacturer and Manufacturing Site
  - 9. 3 試験成績書のデータ Certificate of Analysis Data
- 10. 文献 References
- 11. 用語集 Glossary
- 付録1 Appendix 1 - 統計学的管理状態 State of Statistical Control

## 1. 緒言 (全訳)

### 1.1 目的

本書は、医薬品添加剤 (BPE) の試験成績書 (COA) の作成及び適切な使用のためのガイドとして提供されることを意図している。そのゴールは、添加剤の試験成績書の内容及び形式を標準化すること、及び添加剤の製造業者、販売業者及び使用者の役割及び責任を明確に定義することである。添加剤供給業者及び使用者の試験成績書に関する統一された考察を確立するために、詳細な定義及び徹底的な議論が意図されている。この相互理解のための基盤を提供することにより、医薬品製造に用いられる添加剤に対して法令遵守のより大きな保証が達成されることが望まれる。

### 1.2 範囲

本ガイドは、医薬品製造に用いられる全ての添加剤に対して適用される。

### 1.3 採用される原則

医薬品グレードの添加剤は多様であり医薬品の適用以外にもしばしば使用されることを心に留めて、本ガイドは国際的に適用されること。国際的なガイダンス文書として、本ガイドは全ての国の法的要求事項を特定できていないし、また全ての添加剤の特徴的な性質を詳細にカバーすることもできていない。本ガイドの使用方法を考えるとき、各製造業者、販売業者または使用者は、どのようにして特定の製造業者の製品及び工程に適用するかを考慮しなければならない。添加剤の多様性は、ガイドのいくつかの原則がある製品及び工程には適用されないことを意味している。「すること」“should”及び「推奨される」“it is recommended”という用語は、必ずしも「しなければならない」“must”を意味するものではなく、本ガイドの適用に当たっては共通の意味として使用されなければならない。

## 1.4 配置

本ガイドはいくつかのセクションに分かれている。最初の部分は COA のデザイン及び要求される要素に必要な背景となる議論を提供している。テンプレートは COA の様式及び情報の配置を示すために提供されている。その後、COA に含まれる特別な情報の目的及び意味の理解を確実なものとするために、詳細な議論が提供されている。更に文献及び本文書で使用される用語集が続いている。本ガイドで定義される用語の最初の使用部分には、下線なしの太字の使用で注記されている。

## 2. 一般ガイダンス (要約)

添加剤は広範囲の医薬品有効成分（原薬）と一緒に、また多様な最終投与形態（製剤）中に使用されるが、天然物、混合物またはポリマーであることが多く、その化学的、物理学的性質は定量をより困難なものにしている。

添加剤の試験成績書（以下、COA と略）は、その供給業者により作成され発行されるべきであるが、COA 作成の一義的責任は添加剤製造業者にあり、医薬品製造業社で使用される特定のロットまたはバッチの完全で正確な COA が、添加剤使用者に提供されることが最も重要である。

添加剤使用者は、最低限、使用を許可する前に、受け入れロットについて適切な確認試験を行うこと。添加剤が全ての規格に合致することを評価することは、法的な要求事項であるが、もし供給業者の COA で適切な法的（コンプライアンス）保証が得られるなら、出荷のために全ての規格項目を試験する必要はない。ただし、医薬品に COA データに基づいた添加剤を使用する前には、使用者の方でも供給業者の適切な査察等を通じて、その管理システム及び GMP 遵守度を確認しなければならない。

使用者はまた、COA の試験結果を利用するには、定期的に全ての試験を行い、得られた結果を供給業者の試験結果と比較して、供給業者の COA の結果の信頼性を確認しなければならない。

添加剤の製造、試験及び配送に委託施設が利用される場合は、添加剤供給業者はその施設が適切な品質基準（例えば、cGMP、GLP、等）の下で運営されていることを確認する義務を有する。

## 3. 試験成績書のデザイン及び必要な要素 (要約)

現在、添加剤の COA の内容または形式（フォーマット）として標準化された要求はないが、本ガイド作成時には、世界保健機構（WHO）の GMP ガイド 32 次報告書を含むその他の要求が考慮された。

添加剤供給業者は、COA に必要な要素を随意に組み立ててもよいが、次項（試験

成績書テンプレート)にはそれらが論理的に必要なかつ追加の情報を提供するために配置されている。

#### 4. 試験成績書テンプレート (全 訳)

以下に記載されたものが、COA の内容及び形式のテンプレートである。

##### 4. 1 ヘッダー

- ・ タイトル「試験成績書」
- ・ 会社名、住所、電話番号、製造業者名、製造所名
- ・ 添加剤名 (公定書名/商品名)
- ・ 添加剤グレード
- ・ 公定書指定

##### 4. 2 本体

- ・ ロット/バッチ番号
- ・ 製造日
- ・ 製品コードまたは番号
- ・ 使用期限 (必要なら)
- ・ 推奨される再評価期限 (必要なら)
- ・ 安定性の記載 (必要なら)
- ・ 顧客から要望された情報

##### 4. 3 分析

- ・ 試験名
- ・ 試験結果
- ・ 受け入れ基準 (例えば規格)
- ・ 試験法の参照
- ・ スキップ試験の参照 (適宜)
- ・ 平均値または工程管理値の参照 (適宜)
- ・ リテスト日 (適宜)

##### 4. 4 証明及びコンプライアンス声明

- ・ GMP 適合 (IPEC 添加剤 GMP)
- ・ 追加の法規制の参照
- ・ 追加の公定書基準に適合するための可能性
- ・ 添加剤の含量リスト及びグレード (混合物の場合)
- ・ その他の特殊な遵守声明 (例えば、有機揮発性不純物 (OVI)、残留溶媒、伝達性海綿状脳症、等)

##### 4. 5 フッター

- ・ 指定された承認者の確認

- ・ 承認日
- ・ ページ番号（例えば、1 of \_\_）

#### 5. 公定書指定（要約）

供給業者が COA に公定書グレードを標榜するには、その添加剤が GMP に準拠して製造されたこと、及び公定書各条の全規格に適合することの2つの要件が必要であり、これらは適切に保管された場合、その使用期限まで保証されなければならない。また、添加剤は公定書各条だけではなく通則等にも適合する必要があるが、必ずしも全バッチについてあらかじめ出荷前までに公定書基準に全て適合することの保証を意味するものではない。製造工程のバリデーション及び工程管理値により、公定書各条の規格に適合する十分な保証が得られる場合は、供給業者による各条の試験は省略されることもある。

#### 6. 試験成績書の日付け（要約）

製造日についてはいろいろな製造方法があるので、添加剤供給業者と使用者間で誤解のないように明確に定義しておく必要があり、供給業者としては製造日として最終製造工程の完了日を明示すること。

添加剤の使用期限及び／または推奨される再評価期限は安定性試験結果に基づいて設定されること。使用期限は供給業者がその日以後は添加剤が使用されるべきではなく、またその日以前は規格に適合していることが期待される日として定義される。一方、推奨される再評価期限は、添加剤が継続して規格に適合することを確認するために再評価されるべき日として、供給業者により提示される日である。推奨される再評価期限は、試験結果により適切な安定性データが得られれば使用期限が延長されるという点で、使用期限とは異なる。

極めて安定な（2年以上）添加剤については、COA に使用期限及び／または推奨される再評価期限か、一般的な安定性の声明（2年以上安定）が記載されること。一方、2年以内の安定性データを有する添加剤については、定められた使用期限及び／または推奨される再評価期限が記載されなければならない。また、長期安定性データがない添加剤については、安定性に関する現時点での既存情報及び／または安定性試験を実施中である旨を記載すること。

添加剤供給業者によりリテストが行われその結果が規格に適合した場合は COA にリテスト日及び新しい推奨される再評価期限が記載されること。

また、COA にはこの他に添加剤供給業者や使用者の要望により、出荷判定日、出庫日、試験日、COA の発行日または承認日といった日付けが記載されることがある。

## 7. 試験の頻度 (要 約)

公定書添加剤については、添加剤供給業者は長年にわたって十分蓄積された試験結果及びバリデーションデータに基づいて、定期的に全項目試験を行う運用を行っているが、その定期的な頻度は製造管理システムの理解に基づき決定されること（最低、年1回のチェックは必要）。一方、公定書未収載の添加剤については供給業者により製造工程を反映した規格及び試験法が設定されるが、これについても試験頻度の低減を行える。また、添加剤使用者は自社の製品を製造するに当たってその規格及び試験法が適切なものであることを確認する必要があり、必要であれば供給業者の合意を得て追加の試験を設定することがある。

試験頻度を減らして（例えば10ロットに1回）試験を行う場合は、COAに明確にその旨を記載し、その項目を指定しなければならない。この場合、試験頻度低減を支持する確実な技術的根拠及び十分な文書が必要であり、これらには以下のものがある。

- ・ 製造工程の適切なバリデーション
- ・ 工程管理－特性図（適宜）
- ・ GMP 管理

いくつかの重要な試験は各ロットごとに常に実施しなければならないが、結果が定性データであるような項目は試験頻度を減らせる候補である。このような場合は、製造業者が連続生産されたロットの試験結果を一覧表にして、その定性パラメータが統計学的管理状態にあることを示す必要がある。

スキップ試験は、バッチまたは連続生産のどちらかで製造される添加剤に適用され、適切な工程管理を証明するために、通常受け入れられている統計学的サンプリングプランが用いられる。

添加剤はその化学的・物理的性質が大きく変動するので、添加剤供給業者はどの試験を毎回実施し、どの試験の頻度を減らせるかを適切な管理システムに基づいて文書化し決定すること。

タイプ A の試験は、標準的な工程管理技術によっては容易に管理できないかまたは経時的に変化するもので、普通各ロットごとに試験を実施すべきである。これらの例としては、以下のものがある。

- ・ 全ロットについて行う必要がある典型的な試験の例

確認試験、定量、粘度、乾燥減量（または水分）、色相、pH

一方、タイプ B の試験は、普通、標準的な工程管理技術によって管理できかつ経時的な変化のないもので、試験頻度を減らすことができる候補になる。これらの例としては、以下のものがある。

- ・ 試験頻度を減らす候補になりうる試験の例

出発物質や製造工程に起因する不純物（例えば、塩化物、硫酸塩、硝酸塩、グ