



EP

37 member

Join IPEC Europe

IPEC ヨーロッパの目的は添加剤の将来の方向を助けることである。

援助、教育

医薬品グレードの添加剤に関連して適切な規則のもとで各利害関係者と共同に研究する機会を作る。

Join IPEC Europe

3タイプの会員制である。

正会員

生産者、販売業者と、または医薬品添加剤のヨーロッパ、中東またはアフリカにおいて生産者、営利活動をしている使用者。正会員は年会会員費の支払いとすべての投票権をもつ。

準会員

医薬品技術と添加剤の分野で関わっている科学機関。準会員は投票権はない。正会員会費の10%を支払う。

共同会員

専門家としてIPEC Europeを援助する個人。共同会員は委員会または理事会により承認される。理事会の同意が必要。

機構と組織

ヨーロッパ域内のIPECは専任された内部と会員により選ばれた専門に活動する理事により運営されている。添加剤の供給者と使用者の両者から代表をおくる。

理事会は委員会や様々な範囲の活動に焦点を合わせたワーキンググループにおいて指導者や参画者である個人により支援されている。

認証プロジェクト委員会

IPEC EuropeはPQG,EFCEG,FECCそして世界的なIPECの相手によるプロジェクトに着手している。完成した、添加剤のサプライチェーンに対して認証プログラムの展開を目指している。

品質と規制関係業務委員会

関係のある規制機関との支援活動のプログラムを通して、添加剤の規制の発展的で効果的な実行に貢献する。

IPEC ガイドライン、方針説明書、他のガイドラインと規制の意見、最近のホットな出来事などのQ&Aなど添加剤に対する最良実施の実施を援助するための展開と出版を行う。

品質と規制業務委員会はIPEC 認証プロジェクト委員会と国際的な相手と協力している。

調和委員会

個々のモノグラフ、一般試験法または局方の通則、ガイドライン、方針説明書に対するワーキンググループは国際調和プログラム内に含まれる。

このメンバーは、具体的な項目に貢献し、委員会会議に出席できるさらなる専門家からなる。

調和委員会は、IPEC アメリカ、中国、ヨーロッパ、日本からの代表者からなるIPEC 連合がPDGへの提供を準備する。

PDGは、三つの主な局方（EP,USP,JP）の代表者から構成される。

GDP 委員会

医薬品添加剤の GMP でカバーしきれない、流通経路の状況に焦点を合わせることで医薬品の安全性に貢献する。

もとの製造業者から全体のサプライチェーンを通して、添加剤の品質の維持を手助けすることと、流通経路における優れた実践に対する必要性の自覚を向上させる委員会の目的は、IPEC メンバーの GDP の論点と情報の中心的な役割をはたす。

世界的なハーモナイゼーションは互いに影響し合う IPEC 以外の例えば他の協会や機関（例えば FECC,WHO）から、要求される監視と GDP に関連する影響を主な目的である。

委員会の発展は年次総会と IPEC ヨーロッパのウェブサイトから入手できる IPEC ヨーロッパの会報を通しての意思伝達である。

メンバーは興味ある委員会に自由に加入できる。

グローバルには IPEC ヨーロッパは世界各国の添加剤における品質の推進と供給する、複合的な地域組織である IPEC 連合の一部である

これらの取り組みの強化は、それぞれの地域の IPEC の代表者が合計年 2 回会議することである。

IPEC ヨーロッパとそのメンバーは、世界的な公衆衛生を向上するために、添加剤は製造され、供給され、販売される過程において、ますます重要な役割を演じる。

IPEC ヨーロッパの支援

- ・ 医薬品グレードの添加剤の生産者、提供者、ユーザーのネットワーク。
- ・ 医薬品グレードの添加剤に関連した適切な規制に取り組む利害関係者を見つける。
- ・ 医薬品グレードの添加剤に関係した技術、品質や規制問題の援助
- ・ リアルタイムで添加剤の規制、IPEC のドラフトモノグラフ、方針説明書と政策綱領、会議への登録、IPEC ヨーロッパの出版物の一覧を得るために IPEC ヨーロッパのウェブサイトのメンバーサイトへのアクセス
- ・ 会員を援助するための最新の定期刊行の広報
- ・ EDQM, EMEA, EU, ICH のスタッフと委員会との関連付け
- ・ IPEC のパートナーと利害関係者、例えば CEFIC と EFPIA との関連付け
- ・ 暦年の初めに定期的なセミナーでの 2 回の自由な席
- ・ 以下の事項を網羅した世界的に認められた工業ガイダンスへのアクセス「
 - 医薬品添加剤に対する International GMP
 - 添加剤供給者、卸売業者の GMP 監査

- 添加剤供給者、卸売業者の GDP 監査
 - 分析証明書フォーマットと用途
 - バルク医薬品添加剤に対する重要変更ガイド
- ・ 医薬品使用の添加剤に対して供給者とよりよい判断を援助する標準化された添加剤の情報
 - ・ ワーキンググループと専門委員会の概要提供による EP,USP,JP の作業計画アクセスと影響

IPEC-アメリカ 医薬品添加剤のための変更管理ガイド（第二版、2009年3月発行）：概略

1. 目的

本ドキュメントは、医薬品添加剤の製造にかかわる変更の重要度を評価するために統一的な考察の確立を意図している。この評価の目的は、医薬品添加剤ユーザーへの情報伝達が必要かどうかを決定することにある。

2 適用範囲

本ガイドは医薬品製造に使用されるすべての医薬品添加剤に適用される。Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for pharmaceutical Excipientsを参照して、リスク分析と製造工程に関する十分な知識に基づいて、GMP管理の適用範囲の工程を決定する。

3. 適用原則

本ガイドは医薬品添加剤における変更の影響を評価する際の最小限の推奨事項を提供する。ただし、本ガイドは国際的な指針としては、全ての国の規制要件を特定したものでもなければ、全ての医薬品添加剤の詳細な特性を網羅したものでもない。本ガイドの適用を考える際、各メーカーは自分たちの製品と製造工程にどのように適用されるかをよく考えるべきである。また、医薬品添加剤はしばしば「純品」でないことで機能することがある。これらの「共存する他成分」の存在と不純物とは区別して、不純物プロファイルを設定すること。不純物プロファイルについての詳細を付録4に記載。

4. 文書構成

本ガイドは最初の部分で変更の評価とユーザー及び/または規制当局に報告する必要性を決定するための背景にある考えを提供する。そして、変更の評価基準とともに、各変更の種類に伴うリスクレベル決定のための基準を提供する。また、不純物プロファイルの設定するガイダンスが含まれている。さらに、付録1では、本文中で用いられる用語集、付録2では3つリスクレベルに分類される変更の実例を示す。付録3では医薬品添加剤の性能について、

変更の影響度を評価する際に役に立つDecision Treeを提供する。付録4では不純物プロファイルの評価方法を示す。付録5の本ガイドの改訂履歴を列記する。

記載項目

1. 序論
2. 総論
 - 2.1 添加剤製造の有効成分との違い
 - 2.2 重要な変更の定義
3. 重要な変更
 - 3.1 評価基準
 - 3.2 重要度の決定
 - 3.3 変更リスクレベル
 - 3.4 プロトコールの作成
 - 3.5 根拠データ
4. 変更の種類
 - 4.1 製造場所変更
 - 4.2 スケール
 - 4.3 設備
 - 4.4 製造工程
 - 4.5 パッケージ及びラベリング
 - 4.6 仕様
 - 4.7 複数の変更
5. レポートに関する要件
 - 5.1 文書化
 - 5.2 通知連絡
6. 参考文献

付録1：用語集

付録2：変更レベル

付録3：デシジョンツリー

付録4：不純物プロファイル

付録5：改訂履歴

以上。

Copyright ©2009 The International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas (IPEC-Americas®)

The International
Pharmaceutical Excipients
Council of the Americas
Significant Change Guide
for Bulk Pharmaceutical
Excipients

2nd Revision
March 2009

The IPEC-Americas® Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients (Second Revision, March 2009)

国際医薬品添加剤協会-アメリカ (IPEC-アメリカ) 医薬品添加剤のための変更管理ガイド
(第二版、2009年3月発行)

ACKNOWLEDGEMENTS

This guide was developed by representatives of many of the member companies of the International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas (IPEC-Americas®), an industry association headquartered in Arlington, Virginia whose principal members consist of excipient manufacturers and their pharmaceutical users. The company representatives who worked on this guide are listed below:

謝辞

本ガイドは国際医薬品添加剤協会-アメリカ (IPEC-アメリカ) のメンバー会社の多くの代表によって作成され、ヴァージニア州アーリントンに本部のあるこの企業団体は、主要メンバーが医薬品添加剤メーカーとユーザーである医薬品会社から構成される。本ガイドに取り組んだ会社の代表者を以下に列記する。

Sidney A. Goode, Pharm.D., (Retired)
Dale Carter, Huber Engineered Materials
Maria G. Jacobs, Ph.D., Pfizer Inc.
David B. Klug, sanofi-aventis
Philip H. Merrell, Ph.D., Jost Chemical
R Christian Moreton, Ph.D., FinnBrit Consulting
David R. Schoneker, Colorcon, Inc.
Irwin B. Silverstein, Ph.D., IPEA
Katherine L. Ulman, Dow Corning Corp.
Ann Van Meter, Dow Wolff Cellulosics
Priscilla Zawislak, Ashland Inc.

TABLE OF CONTENTS

1. Introduction
 - 1.1 Purpose
 - 1.2 Scope
 - 1.3 Principles Adopted
 - 1.4 Layout
 2. General Guidance
 - 2.1 Differentiation of Excipient Manufacture
 - 2.2 Definition of Significant Change
 3. Significant Change
 - 3.1 Evaluation Criteria
 - 3.2 Determination of Significance
 - 3.3 Change Risk Levels
 - 3.4 Protocol Design
 - 3.5 Supporting Data
 4. Types of Changes
 - 4.1 Site Change
 - 4.2 Scale
 - 4.3 Equipment
 - 4.4 Manufacturing Process
 - 4.5 Packaging and Labeling
 - 4.6 Specifications
 - 4.7 Multiple Changes
 5. Reporting Requirements
 - 5.1 Documentation
 - 5.2 Notification
 6. References
-
- Appendix 1: Glossary
 - Appendix 2: Change Levels
 - Appendix 3: Decision Tree
 - Appendix 4: Impurity Profile
 - A.4-1 Impurity Profile
 - A.4-1.1 Definition of Impurity Profile
 - A.4-1.2 Use of the Impurity Profile
 - A.4-2 Procedure for Development of an Impurity Profile
 - A.4-2.1 Classification of Impurities
 - A.4-2.2 Impurity Profile
 - A.4-2.3 Technical Report
 10. Appendix 5: History of Revision

内容

1. 序論
 - 1.1 目的
 - 1.2 適用範囲
 - 1.3 適用原則
 - 1.4 文書配列
2. 総論
 - 2.1 添加剤の製造と有効成分の製造との違い
 - 2.2 重要な変更の定義
3. 重要な変更
 - 3.1 評価基準
 - 3.2 重要度の決定
 - 3.3 変更リスクレベル
 - 3.4 プロトコルの作成
 - 3.5 根拠データ
4. 変更の種類
 - 4.1 製造場所変更
 - 4.2 スケール
 - 4.3 設備
 - 4.4 製造工程
 - 4.5 パッケージ及びラベリング
 - 4.6 規格
 - 4.7 複数の変更
5. レポートに関する要件
 - 5.1 文書化
 - 5.2 通知連絡
6. 参考文献

付録1：用語集

付録2：変更レベル

付録3：デシジョンツリー

付録4：不純物プロファイル

A. 4-1 不純物プロファイル

A. 4-1.1 定義

A. 4-1.2 用途

A. 4-2 作成手順

A. 4-2.1 分類

A. 4-2.2 不純物プロファイル

A. 4-2.3 技術レポート

付録5：改訂履歴

1. INTRODUCTION

1. 序論

1.1 Purpose

1.1 目的

This document is meant to establish uniform considerations for evaluating the significance of changes involving the manufacture of pharmaceutical excipients. The purpose of the evaluation is to determine the need for informing the excipient user and regulatory authorities about the nature of the change.

本ドキュメントは、医薬品添加剤の製造にかかわる変更の重要度を評価するために統一的な考察の確立を意図している。この評価の目的は、医薬品添加剤ユーザーへの情報伝達が必要かどうかを決定することにある。

1.2 Scope

1.2 適用範囲

This guide is applicable to all excipients used in the manufacture of a pharmaceutical product. The principles set forth here should be applied once it has been determined that a chemical is intended for use as a component of a drug product. As the excipient manufacturing process progresses, the degree of assurance concerning the quality of the product should increase and should be controlled and documented. However, at some logical processing step, as determined by the manufacturer, the GMP as described in the Joint IPEC-PQG *Good Manufacturing Practices Guide for pharmaceutical Excipients* should be applied and maintained. Judgment, based on risk analysis and a thorough knowledge of the process, is required to determine from which processing step the GMPs should be applied.

本ガイドは医薬品製造に使用されるすべての医薬品添加剤に適用される。ある化学物質が医薬製品の成分として使用されることが一旦決定されれば、ここで説明された原則が適用されなければならない。医薬品添加剤の製造プロセスが進歩をするにつれて、製品品質を保証するレベルは高くなる必要があり、製造プロセスは管理され、文書化される必要がある。しかしながら、メーカーによって規定された工程段階では、Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for pharmaceutical Excipientsに記載されている通りGMPが適用され、維持されていてしかるべしである。GMPが適用されるのがどの工程からであるかを決定するには、リスク分析と製造工程に関する十分な知識に基づく判断が必要である。

1.3 Principles Adopted

1.3 適用原則

This guide should be of international application, bearing in mind that pharmaceutical excipients are diverse and often have uses other than pharmaceutical applications. It provides minimum recommendations when considering the impact of a change on the excipient. As an international guidance document, it cannot specify all national legal requirements nor cover in detail the particular characteristics of every excipient. When considering how to use this guide, each manufacturer should consider how it may apply to that manufacturer's product and processes. The diversity of excipients means that some principles of the guide may not be applicable to certain products and processes. The terminology “should” and “it is recommended” do not necessarily mean “must” and common sense should be used in the application of this guide. Excipients frequently function because they are not ‘pure’. That is to say they may contain other components

that are known to be or might be necessary for the correct functioning of the excipient. The presence of these ‘concomitant components’ in the excipient should not be construed as undesirable. These concomitant components should be considered separately. Water may be a concomitant component in some excipients, but may be undesirable in others. (See Appendix 4 section A.4.1.1 for more information.)

本ガイドは国際的に適用されるべきものであるものの、医薬品添加剤に多様性があること、医薬品原料以外の用途にも頻繁に使用されることに留意しておく必要がある。また、医薬品添加剤における変更の影響を評価する際の最小限の推奨事項を提供する。本ガイドは国際的な指針としては、全ての国の規制要件を特定したものでなければ、全ての医薬品添加剤の詳細な特性を網羅したものでない。

本ガイドの適用を考える際、各メーカーは自分たちの製品と製造工程にどのように適用されるかをよく考えるべきである。医薬品添加剤の多様性とは、本ガイドの適用原則がある製品及び工程では適用されない場合があることを意味している。“should: 必要”及び“it is recommended: 推奨”という用語は、必ずしも“must: 必須”を意味するわけではなく、本ガイドの適用上、常識てきに用いられる用語である。

医薬品添加剤はしばしば「純品」でないことで機能することがある。すなわち、医薬品添加剤は既知の他成分あるいは医薬品添加剤の正しく機能するのに必須である他成分を含んでいる場合がある。医薬品添加剤中のこれらの‘共存する他成分’の存在は、適切でないものと解するべきではない。こうした共存する他成分は不純物プロファイルの一部ではなく、不純物とは別物と見なされるべきものである。水は、ある種の医薬品添加剤では共存する他成分であるかもしれないし、その他の添加剤では不純物プロファイルに含まれるかもしれない。(詳細は、Appendix 4 section A.4.1.1を参照。)

1.4 Layout

1.4 文書配列

This guide is divided into several sections. The first part provides background discussion necessary for evaluating a change and determining the necessity of informing the user and/or regulatory authorities. A section is included to provide criteria for determining the risk that a change will be significant including guidance on development of an impurity profile. This is followed by Appendix 1 that contains a glossary of terms used in all parts of this document. The first use of a term defined in the glossary is noted by the use of bold type with no underline. Appendix 2 includes some examples of changes that would be classified into each of the three risk levels. Appendix 3 provides a **Decision Tree** useful in considering the potential impact of a change on excipient performance. Appendix 4 delineates the development of an Impurity Profile. Appendix 5 lists the History of Revision for this guide.

本ガイドは数個のセクションに分かれている。最初の部分では、変更の評価とユーザー及び/または規制当局に報告する必要性を決定するための背景にある考えを提供する。あるセクションには変更内容が重要であるかどうかのリスク評価をするための基準が含まれている。そこには、不純物プロファイルを設定するガイドランスが含まれる。付録1では、本文中で用いられる用語集が示される。定義した用語を本文中で最初に使用する場合は、架線なしの太字で記載される。付録2では3つのリスクレベルに分類される変更の実例を示した。付録3では医薬品添加剤の性能について、変更の影響度を評価する際に役に立つDecision Treeを提供する。付録4では不純物プロファイルの評価方法を示す。付録5では本ガイドの改訂履歴を列記する

2. GENERAL GUIDANCE

2. 総論

2.1 Differentiation of Excipient Manufacture

2.1 添加剤の製造と有効成分の製造との違い

Evaluating the impact of a change in the manufacture of an excipient is more difficult than that for an active pharmaceutical ingredient (API). While the API is seldom used for more than a handful of therapeutic purposes, the pharmaceutical excipient is often used with a broad range of active ingredients and in a diverse range of finished dosage forms. Whereas the API is typically of high purity and well characterized by the Quality Control and Analytical Laboratory, the pharmaceutical excipient is often a natural substance, mixture, or polymer whose chemical and physical properties are more difficult to quantify. For a more thorough discussion of GMPs that apply to excipient manufacture see the Joint IPEC-PQG *Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients* 2006.

医薬品添加剤の製造における変更影響を評価するのは、医薬品有効成分(API)を評価するよりも難しい。APIは治療目的以外にはめったに使用されないが、医薬品添加剤は広範囲な有効成分とともに用いられたり、最終製剤のいろいろな形態で使用されたりすることがしばしばある。APIは通常、高純度であって、品質管理部門と分析部門によって十分に特性が調べられるが、医薬品添加剤は化学的特性や物理的特性を定量化するのがずっと困難な天然物、混合物、または重合体であることが往々にしてある。医薬品添加剤の製造に適用するGMPのより詳細な考察には、Joint IPEC-PQG *Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients* 2006. を参照のこと。

2.2 Definition of Significant Change

2.2 重要な変更の定義

Any change by the manufacturer of an excipient that alters an excipient physical or chemical property outside the limits of normal variability, or that is likely to alter the excipient performance in the dosage form is considered significant. Such changes may necessitate notifying the local regulatory authority if required. Regardless of whether there is a regulatory requirement, the manufacturer has an obligation to notify its users of a **significant change** so that the user can evaluate the impact of the change on the user's products. It is suggested that unless there is clear indication from evaluation of the change that it is not significant as stipulated by this guide, the pharmaceutical user should be notified.

医薬品添加剤のメーカーによって、通常の変更の限度を超えて医薬品添加剤の物理的または化学的特性が変化したり、製剤中での医薬品添加剤の性能が変化したりするような変更はいかなる変更も重要と見なされる。このような変更は、必要に応じて現地の規制当局に通知する必要があるかもしれない。法的な要求事項があるかどうかにかかわらず、ユーザーが自分自身の製品に対する変更の影響を評価できるように、メーカーはユーザーに通知する義務がある。このガイドによって重要ではない変更との評価が明示されないならば、医薬品会社のユーザーへの通知が推奨される

The types of change that are considered here are changes to:

- **Site**
- **Scale**
- **Equipment**

- ・ Process
- ・ Packaging and Labeling
- ・ Specification (including raw materials)

ここで考えられている変更のタイプは、以下のとおり。

- ・ 製造場所
- ・ スケール
- ・ 設備
- ・ 工程
- ・ パッケージ及びラベリング
- ・ 規格（原料を含む。）

The requirement for evaluating the impact of change on the excipient begins at a minimum with the raw materials for the first processing step from where full GMP compliance begins:

少なくともGMPの適合要件が求められる最初の工程に用いる原料より、医薬品添加剤の変更の影響評価は求められる。

As the excipient manufacturing process progresses the degree of assurance concerning the quality of the product should increase. Manufacturing processes should be controlled and documented. However, at some logical processing step, as determined by the manufacturer, the GMP as described in this Guide should be applied and maintained. Judgment based on risk analysis and a thorough knowledge of the process is required to determine from which processing step GMP should be implemented. This is usually well before the final finishing operation and for example, may be identified using methods such as HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point), FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) or a detailed process flow diagram. Consideration should also be given to other factors such as batch versus continuous processing, dedicated versus multi-purpose equipment, open versus closed processes.¹

1 IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients (2006), page 3

医薬品添加剤の製造プロセスが進歩をするにしたがい、製品品質を保証するレベルは高くなる必要がある。製造プロセスは、管理されて文書化される必要がある。しかしながら、メーカーによって規定された工程段階では、本ガイド¹に記載されている通りGMPが適用され、維持されていてしかるべしである。GMPが適用されるのがどの工程段階からであるかを決定するには、リスク分析と製造工程に関する十分な知識に基づく判断が必要である。通常、これは最終の仕上げ工程の前からで良く、例えば、HACCP[Hazard Analysis and Critical Control Point] や FMEA[Failure Effects Mode Analysis]あるいは、詳細なプロセスフローチャートなどの方法を使用することで規定しうるかもしれない。この他にバッチ工程なのか連続工程なのか、専用設備なのか多目的設備なのか、もしくは開放系なのか閉鎖系などの要因にも考慮をする必要がある。¹

1 IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients (2006), page 3

It is important to give careful consideration to any processing changes after the excipient has been synthesized or isolated but prior to packaging. However it must be recognized that a change made earlier in the process can result in a change in the excipient functionality and it is recommended that such changes also be considered.

医薬品添加剤の合成または分離以降であつてかつ包装以前の工程については、変更に対しては十分な考察をすることが重要である。工程の初期段階への変更では、医薬品添加剤の機能性に影響することを認識して、

同様に十分な考察が推奨される。

3. SIGNIFICANT CHANGE

3. 重要な変更

3.1 Evaluation Criteria

3.1 評価基準

These criteria are presented for consideration when evaluating the impact of a change relating to excipient manufacture. They are:

医薬品添加剤製造に関連する変更の影響評価をするとき、検討項目の評価基準を以下に提示する。

1. Has there been a change in the **chemical properties** of the excipient as a result of the change?
 2. Has there been a change in the **physical properties** of the excipient as a result of the change?
 3. Has there been a change in the **impurity profile** for the excipient as a result of the change?
 4. Has there been a change in the **functionality** of the excipient as a result of the change?
 5. Where applicable, has the moisture level changed?
 6. Where applicable, has the **bioburden** changed?
 7. Has there been a change in the origin of any raw materials or contact packaging?
1. 変更の結果、医薬品添加剤の化学的性質に変化があったか?
 2. 変更の結果、医薬品添加剤の物理的性質に変化があったか?
 3. 変更の結果、医薬品添加剤の不純物プロファイルに変化があったか?
 4. 変更の結果、医薬品添加剤の機能性に変化があったか?
 5. (適用できる場合) 水分レベルに変化があったか?
 6. (適用できる場合) バイオバーデンに変化があったか?
 7. 原料または接触する包材の起源の変更があったか?

An affirmative answer to any of these questions indicates that the impact of the change on the excipient may lead to changes in its performance in the dosage form. It is important to provide objective criteria for evaluating when a change in an excipient property, impurity profile, biological origin, or in its functionality has occurred. This enables the pharmaceutical excipient manufacturer to evaluate the significance of the change on the excipient for the purpose of notifying the user and/or the regulatory authorities.

上記の質問のどれかに対して肯定の回答をする場合は、医薬品添加剤の変更の影響が製剤の性能変化に通じる可能性が示される。医薬品添加剤の特性、不純物プロファイル、生物由来または機能性に変化が生ずるような変更である場合、評価のための客観的な基準が重要となる。これは、医薬品添加剤に関する変更の重要度を評価することによって、医薬品添加剤メーカーがユーザー及び規制当局への通知の要否を判断するのに役立つ。

3.2 Determination of Significance

3.2 重要度の決定

Criterion 1: Evaluation of the chemical properties of an excipient should include at a minimum all monograph and manufacturer specification parameters. A comparison of these test results for the excipient pre- and post-change should be done to determine if there is a statistically significant difference.

評価基準1: 医薬品添加剤の化学的性質の評価は少なくとも、公定書の各条の規格とメーカー規格パラメーターの全てを含む必要がある。変更の前後で試験結果を比較して、統計的な有意差があるかどうかを判断する必要がある。

Criterion 2: Physical properties should be considered based upon the physical form of the excipient and its functionality known or as used by the users. In addition, a physical property that is part of a mutually agreed upon specification between the manufacturer and user should be evaluated. For example, a manufacturer of an excipient powder should consider measuring the impact of changes on such physical parameters as bulk density, surface area, particle shape, and particle size distribution. Liquid excipients might be evaluated for changes to their pH and viscosity. For all polymeric excipients, the impact of the change on the molecular weight distribution should be considered.

評価基準2: 物理的な特性の評価は、物理的な形態または既存の機能やユーザーの用途にかかる機能に基づく評価が必要である。さらに、メーカーとユーザーの間で合意された規格の一部である物理的特性の評価が必要である。例えば、粉体の医薬品添加剤では、密度、表面積、粒子形および粒径分布などの物理的なパラメーターで変更の影響を測定する必要がある。液体の医薬品添加剤では、pHと粘度に対する変化が評価される場合がある。すべての重合体の医薬品添加剤では、分子量分布の変化の影響を考察する必要がある。

Criterion 3: Objective criteria are also necessary when considering changes to the impurity profile for an excipient as a result of changes. The impurity profile, as noted in Appendix 4, contains:

- identified organic impurities
- unidentified organic impurities at or above 0.10% whether specified or not²
- residual solvents
- inorganic impurities

² It is recognized that while desirable, it may not be possible to achieve this for all excipients, particularly those of a more complex chemical nature, e.g. natural polymers, for which there may be no adequate means of determining related substances. However the impurity profile documentation should demonstrate why this was not achievable.

評価基準3: 変更の結果に応じて医薬品添加剤の不純物プロファイルの評価するには、客観的な基準が必要である。付録4に記述した不純物プロファイルの基準には、以下の項を含んでいる。

- 同定された有機不純物
- (特定されたかどうかに関係なく) 0.10%以上の未同定有機不純物²
- 残留溶媒
- 無機不純物

² すべての医薬品添加剤そして、特に複雑な化学的性質（例えば天然高分子など）の添加剤において、類縁化合物を決定する適切な手段がないであろうことは良く知られたことである。しかしながら、不純物プロファイルに関する書類中において、類縁化合物の決定が可能ではなかった理由を示す必要がある。

The feasibility of developing an impurity profile varies with the composition and origin of the

excipient. It is important to note that the presence of impurities in some excipients is extremely difficult to quantify. Thus an excipient manufacturer may not have developed an impurity profile. In that case, it is important for the excipient manufacturer either to document their efforts to identify and quantify the impurities that may be present so as to justify their limited results, or to justify other means by which changes may be evaluated.

不純物プロファイルを設定する場合、添加剤の組成や起源によって設定の困難さは異なる。医薬品添加剤によっては、不純物の定量が非常に難しいことにも留意する必要がある。このため、医薬品添加剤メーカーは不純物プロファイルを設定していない場合もある。この場合、医薬品添加剤メーカーは、存在しているかもしれない不純物の同定や定量に対する努力の結果を文書化して、得られた結果の範囲内で内容を正当化するか、もしくは別の方法によって変更内容を評価して正当化することが重要と言える。

The significance of the change can be determined by comparing the impurity profile of the pre-change material with that of the post-change product. Therefore, once the profile has been developed, it should be re-determined following changes to the process. Where possible, unidentified impurities should be monitored as part of the impurity profile if they are present at or above 0.10% unless the impurity has an established **physiological effect** or is known to be unsafe at a lower level.

変更の重要度は、変更前後でその原料に関する不純物プロファイルを比較することによって決定される。このため、プロファイルがいったん設定されると変更後のプロファイルの再確認が必要である。未同定の不純物が0.10%以上存在し、生理活性が未評価であったり低用量では安全でないことが知られていたりする場合には、可能な限りこの未同定の不純物を不純物プロファイルの一部としてモニターする必要がある。

The content of the impurity profile varies with the nature of the excipient, the raw materials used in its manufacture, and its chemical composition. Where possible, changes are considered significant whenever a new impurity whether identified or not is introduced at the 0.1% concentration or when an impurity previously present at or above 0.1% disappears. Changes to the quantity of an existing impurity specified in a monograph and reported on the Certificate of Analysis (COA) should be treated as a chemical property for the purposes of this evaluation.

医薬品添加剤の性質、製造に使用される原料およびその化学組成によって不純物プロファイルの内訳は異なる。同定の有無に関わらず新たな不純物が0.1% (訳者註1) 以上含まれる場合、または0.1% (訳者註1) 以上ある現行の不純物が消失する場合は、この変更は重要であると考えられる。公定書各条の規格に規定されていて、試験成績書 (COA) に記載される既存の不純物は、化学的特性として評価する必要がある。
(訳者註1) 原文における「0.10」のタイプミスと考えられる。

Changes in the residual solvents level should be considered when determining the significance of change. Guidance on residual solvents in excipients (option 1) and pharmaceutical finished products (option 2) can be found in ICH Q3C³.

³ International Conference on Harmonisation, ICH Q3C(R3) *Impurities: Guidelines for Residual Solvents*.

変更の重要度を評価する場合、残留溶媒レベルの変化の確認は必要である。添加剤 (オプション1) と医薬品の完成品 (オプション2) の残留溶媒に関するガイドはICH Q3C³に見出される。

³ International Conference on Harmonisation, ICH Q3C(R3) *Impurities: Guidelines for Residual Solvents*.

Criterion 4: Objective criteria for evaluating changes to excipient functionality are desirable. However, the nature of this type of study can vary broadly based upon the excipient, its application in the dosage form, and the capabilities of the excipient manufacturer. It must also be recognized that the excipient manufacturer does not always know each use of the excipient. Therefore this guide cannot provide objective criteria for this study but stresses the importance of such a consideration by the manufacturer. If there is the potential that the functionality of the excipient may be impacted by the change, users should be notified and material provided upon request so they can determine the impact of the change in their finished pharmaceutical products.

評価基準4: 医薬品添加剤の機能性の変更評価のために客観的な基準があるのは望ましい。しかしながら、このタイプの検討は医薬品添加剤そのものや製剤における用途および医薬品添加剤メーカーの能力などで大きく変わってくる。また、医薬品添加剤メーカーがいつも医薬品添加剤の種々の用途を知っているというわけではないことを理解しなければならない。したがって、本ガイドでは検討のための客観的な基準を提供しないが、メーカーによる検討の重要性を強調する。変更によって医薬品添加剤の機能性に影響する可能性がある場合には、ユーザーへの通知が必要であり、ユーザーの最終の医薬品における変更への影響を評価決定できるよう資料を提供する必要がある。

Criterion 5: Often the excipient contains moisture, the presence of which can have an impact on excipient performance in the preparation of the pharmaceutical dosage form. Therefore a change in the moisture level beyond the range typical of production, even though within the compendial or specification limit can impact its stability and or end use.

評価基準5: しばしば、医薬品添加剤は水分を含んでいる。水分の存在は製剤の製造において医薬品添加剤の性能に影響を与える。そして、仮に公定書か規格書の規格内であっても生産の通常範囲を超えた水分レベルの場合は、製品の安定性や最終用途に影響を与えることがある。

Criterion 6: Change in processing steps, raw materials, or equipment, can adversely impact control of microorganisms in the excipient. Therefore the effect of the change on the bioburden should be evaluated, particularly for excipients susceptible to microbial growth.

評価基準6: 工程、原料、設備の変更は、医薬品添加剤中の微生物のコントロールに影響を与え場合がある。このため、微生物の生育に特に影響を受け易い医薬品添加剤ではバイオバーデンに関する変更を評価することが必要である。

Criterion 7: Change in the origin of a raw material or contact packaging can result in change to the other 6 change criteria. Change in origin can involve the country of origin, geological origin, or species of origin for the raw material. A change in the country of origin of a raw material or contact packaging material can impact the status of the excipient as it relates to the potential presence of **bovine spongiform encephalopathies (BSE)** or **transmissible spongiform encephalopathies (TSE)** material or **genetically modified organism (GMO)**. The country of origin of animal origin raw material, or components used in the manufacture of the raw material can result in noncompliance with relevant TSE regulations^{4,5}.

⁴ European Pharmacopoeia, General Text 5.2.8 *Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Medicinal Products*.

⁵ U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS), Federal Register: January 4,

2005, Volume 70, Number 2, (Rules and Regulations), 9 CFR Parts 93, 94, 95 and 96, *Bovine Spongiform Encephalopathy; Minimal Risk Regions and Importation of Commodities*.

評価基準7: 原料または接触する包材の起源の変更は、他の6つの変更評価基準についての変更に帰着する。起源の変更は原料の原産国、地質学的起源、生物種に関係する。牛海綿状脳症 (BSE)、伝達性海綿状脳症 (TSE) 由来原料や遺伝子組み換え農産物 (GMO) が含まれる可能性に関係するので、原料及び接触する包材の原産国の変更は医薬品添加剤のステータスに影響する。動物由来原料またはその原料の製造に使用する動物由来成分の変更後の原産国が、TSE関連の規制に適合しない場合がある。^{4,5}

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

5 U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS), Federal Register: January 4, 2005, Volume 70, Number 2, (Rules and Regulations), 9 CFR Parts 93, 94, 95 and 96, *Bovine Spongiform Encephalopathy; Minimal Risk Regions and Importation of Commodities*.

Current information on BSE/TSE and related diseases can be accessed on the United States Department of Agriculture (USDA) website. (usda.gov)

合衆国農務省 (USDA) のウェブサイト (usda.gov) に、BSEとその関連疾患の最新情報が提供されている。

Change in the geological origin of mineral based excipients can alter the composition of the excipient. Geological formations containing the same mineral still can differ in their chemical composition, crystalline structure, density etc. A change in geological origin of raw material can impact the excipient chemical or physical properties, the impurity profile or excipient functionality. Change to the species of origin for raw materials involving raw materials of either animal or vegetable origin can raise concern. Switching from one animal species to another can impact the status of the excipient as it relates to the presence of BSE or TSE material in the excipient as noted above. Switching from animal derived to plant derived raw material, while eliminating the issue of BSE or TSE material, raises the potential for the presence of plant based allergenic material in the excipient. Switching from one plant species to another also can result in the possible presence of allergen in the excipient. In addition to this issue with allergens, use of plant derived raw materials can affect users who have a concern about the presence of GMO in the excipient.

鉱物由来の医薬品添加剤の地質学的起源が変更されると、医薬品添加剤の構成成分が変わる。同じ鉱物を含む地層であっても、化学組成、結晶構造、密度などが異なることがある。原料の地質学的起源の変更は医薬品添加剤の化学的、物理的特性、不純物プロファイルまたは医薬品添加剤の機能性に影響を与える。動物または植物由来の原料に関して、起源の生物種を変更することは懸念を生ずる。上で述べたように医薬品添加剤の中のBSEかTSE由来原料の有無に関係するので、ある動物種から別の動物種への変更は、医薬品添加剤のステータスに影響する。動物由来から植物由来原料への変更は、BSE及びTSEの問題を取り除く一方で、医薬品添加剤中に植物起源のアレルギー性原料の存在する可能性が高まる。ある植物種から別の植物種への変更もまた同様にアレルギー性原料の可能性を生じる。アレルギーの問題に加えて、植物由来原料を使用することによって、医薬品添加剤中にGMOの存在を懸念するユーザーに影響を与える。

3.3 Change Risk Levels

3.3 変更リスクレベル

In the evaluation of the impact of changes to the excipient, it is recognized that even with objective criteria some judgment may be necessary. To facilitate the decision as to the significance of a change and the likely impact on the dosage form, the types of changes are classified using three levels (see Appendix 2):

Level 1-Minor Change

Level 2-Might be Significant

Level 3-Always Significant

医薬品添加剤の変更の影響評価では、客観的な基準を用いたある種の判断が必要である。変更の重要度と製剤へ影響度を容易に判断するために、変更のタイプを以下の三つのレベルを用いて分類する。(Appendix 2を参照):

レベル1-マイナーな変更

レベル2-重要な変更の可能性あり

レベル3-常に重要な変更

Level 1: Minor Change - Changes are fairly minor and considered unlikely to affect the excipient chemical or physical properties, impurity profile, or functionality. Such changes should be documented but notification to the user is not necessary.

レベル1: マイナーな変更:

変更内容が相当にマイナーで、医薬品添加剤の化学的または物理的な性質、不純物プロファイル、または機能性への影響の可能性が低いと考えられる変更。このような変更では文書化が必要であるが、ユーザーへの通知は必須ではない。

Level 2: Might be Significant - The impact of the change should be evaluated against criteria 1, 2, and 3 (chemical properties, physical properties, and impurity profile) which often reflect the potential impact of the change on the functionality of the excipient. The user should always be informed and with as much advanced notice as possible. Where appropriate, Regulatory Authorities should also be notified.

レベル2-重要な変更の可能性あり:

変更の影響の可能性について、医薬品添加剤の機能性を反映している評価基準1、2、3(化学的特性、物理的特性、不純物プロファイル)に対する評価が必要である変更。ユーザーへの連絡を可能な限り事前に行う必要がある。規制当局への連絡は適切に行う必要がある。

Level 3: Always Significant – This type of change should always be communicated to the user and regulatory authorities, where appropriate. Shipment of the changed excipient to the user should not occur without consent from the user company. For example, a change in the **biological origin** of a raw material should be considered with regard to TSE or GMO regulations. Change in raw material origin should always be communicated to the user and where appropriate, Regulatory Authorities.

レベル3-常に重要な変更:

このタイプの変更では、常にユーザーと規制当局との連絡を適切に行う必要がある。ユーザーからの同意な