

くして、変更された医薬品添加剤を出荷するべきではない。たとえば、原料の生物由来の変更はTSE及びGMO規制に照らして考えられる必要がある。原料由来の変更では、ユーザーとの連絡、規制当局との適切な連絡が常に必要である。

3.4 Protocol Design

3.4 プロトコルデザイン

There should be a written protocol for the evaluation of a change to determine if it is significant. The protocol should describe the nature of the change, the reason it may be significant, the testing to be performed to evaluate the change, and the criteria for determining the significance. If the change is due to a new biological source for raw materials used in manufacturing the excipient, it is recommended that the regulatory status of the raw material (i.e. BSE/TSE, GMO agents) is first evaluated. Then, where possible, the results from the testing of a minimum of 10 pre- and 3 post-change batches of excipient should be compared (see Section 3.5 Supporting Data). If significant changes are seen, then an assessment of the significance should be made. The manufacturer should test the excipient made after the change for all specification properties and compare the results to the historical data. A standard statistical test such as a t-test of the means should be used to compare the new data with the historical data. If when using an appropriate statistical analysis there is sufficient evidence that the populations are different at the 95% confidence interval, the change should be considered significant. As a further check on consistency, it is also recommended that the new batch specification properties be plotted on standard SQC control charts, along with standard batch results.

変更が重要であるかどうかを決定するためには、変更評価のための文書化されたプロトコルが必要である。このプロトコルには変更内容、重要と考える理由、重要度を判定するために行う試験、重要度を判定する基準の記述が必要である。医薬品添加剤を製造する際に使用する原料が新たな生物由来原料に起因する変更ならば、原料(すなわち、BSE/TSE、GMO 因子)の規制状況を最初に評価することが推奨される。次に、できるならば少なくとも変更前の 10 バッチと変更後の 3 バッチの試験結果を比較する必要がある。(セクション 3.5 根拠データを参照。)変更の重要度を確認するには、重要度の評価が必要となる。メーカーは、変更後に作られた医薬品添加剤で規格試験を行い、歴代の結果との比較を行う必要がある。新旧のデータの比較をするためには、t-検定などのような標準的な統計学的な判定法を用いる必要がある。適切な統計分析を用いて、母集団に対して 95%信頼区間で有意差ありとの十分な証拠がある場合、この変更は重要と判断される。さらに、一貫性の確認として新しいバッチの規格試験結果を標準バッチの結果とともに標準の SQC 管理図にプロットすることが推奨される。

3.5 Supporting Data

3.5 根拠データ

It is preferable to use data to measure the effect of a change on the excipient. Whenever sufficient material exists, it is preferable to compare 10 batches of pre-change material to a minimum of 3 post-change excipient batches. Retained samples are suitable for this purpose as long as it is known that the properties to be tested on the sample have not themselves changed appreciably since the batch was produced.

医薬品添加剤の変更の影響を評価するには、データを使用するのが望ましい。十分なサンプルがある場合に

は、変更前の10バッチと変更後の最低3バッチを比較するのが望ましい。試験特性が、製造後ほとんど変化しないことが知られているものならば、参考品サンプルを用いるのが適切である。

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. 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.

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、バイオーバーデン、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、サンプルで比較する必要があるかを適切に判断する必要がある。化学的及び物理的な特性は定量的測定に役立つ。これらの特性は、しばしば医薬品添加剤のための規格の一部である。変更後に作られた医薬品添加剤のデータと比較すべき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 pre-change and post-change batches. If the following conditions are met there has been no significant change in the impurity profile⁶:

6 NOTE: Residual Solvents <467> notes that under certain circumstances an impurity concentration below 0.10% may be of concern and the excipient manufacturer should take this into consideration.

1. No new impurity is present at or above 0.10% nor has an impurity at this level disappeared that was previously in the impurity profile.
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。⁶ :

6 NOTE: Residual Solvents <467> において、「ある状況では0.10%未満の不純物濃度は重要であり、医薬品添加剤メーカーはこれを考慮に入れるべき場合がある」と記載されている。

1. 0.10%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：0.10%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%信頼区間内に入る。

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. 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.

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、Level 3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、Level 1の変更であると見なされる。しかしながら、医薬品添加剤が以前のサイトと同じ工程、設備、ユーティリティ、および原料によって1年以上前に作られていたのならば、このリスクは中間もしくはLevel 2である。変更が品質試験室にかかわるのならば、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Level 1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Level 2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だす。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、この変更の重要度はLevel 3と見なされる。しばしばバッチ工程で見られる新しい設備の使用に関して、スケールの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の場合はLevel 2である。しばしば連続工程で見られ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、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、Level 1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、既存設備と同等であるかどうかの問題である。一般に、同等な設備への交換ではマイナーなLevel 1の変更と見なされる。新しい設備が同等な設備への置換ではないが、プロセス・バリデーションの範疇の場合はLevel 1である。その他の場合の変更はLevel 3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、再加工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のデジジョンツリーではさらにそれぞれのタイプの工程の変更を詳述している。

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、Level 1の変更である。しかしながら、バリデーション範囲外のプロセス・パラメータであるのなら、この変更はLevel 2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、工程に対してマイナーなわずか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Level 2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い。このためLevel 3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.

精製工程の前の添加剤の再加工は、その工程が典型的なものでない場合にはLevel 2の変更と評価される。

しかしながら、医薬品添加剤の精製をその後には行わない工程の変更の場合は、Level 3であると見なされる。

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.

本変更は、医薬品添加剤の保護と流通を目的とするパッケージの部材に関する。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の部材及びパッケージ部材に関する変更に関して、同等品への交換の変更はマイナー (Level 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、同じ部材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Level 3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Level 3として評価される。

4.6 Specifications

4.6 規格

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 pharmaceutical excipient 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). In addition, any change in 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 pharmaceutical excipient 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.

原料の差異は、供給者、規格、生物由来、動物由来の原料の原産国、および医薬品添加剤の工程で原料の添加または除去などによって詳しく定義される。新しい供給者が、元の供給会社と規格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、Level 1として扱われる。しかしながら、規格、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 (Level 2) として評価される。さらに、9CFR94.18で規定されているリスクのある国からではないと判断される原料の場合には、動物由来原料の供給源の変更はLevel 2として扱う必要がある。最終的に原料の変更が医薬品添加剤の製造工程または保存工程において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 (Level 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、アレルギーンまたは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 finished excipient, or intermediate component.

医薬品添加剤の規格もしくは品質試験の試験方法に関する変更がなされる場合がある。公定書の各条変更による変更でない場合には、この変更の重要度を評価する必要がある。このような試験方法や規格の変更によって、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 made to an excipient sales specification or test method should be evaluated. For example adding a new specification parameter for the purpose of improving the quality of the excipient is potentially a Level 3 change. If the specification change relaxes a specification parameter, the impact on the excipient quality should also be evaluated as a Level 3 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. In addition, changing a sales specification within the existing specification range without modifying the process is a Level 1 change.

医薬品添加剤の販売規格または試験方法の変更には評価が必要である。例えば、医薬品添加剤の品質を向上させる目的で、新しい規格パラメーターを加えてロット選別を行う場合は、非常に重要な変更である可能性が高く、Level 3の変更である。規格書変更が規格パラメーターを緩める場合は、医薬品添加剤の品質への影響評価が必要であり、Level 3の変更である。医薬品添加剤により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、試験法を追加する例はマイナーな変更でありかつLevel 1のリスクではあるが、通知することが推奨される。さらに、既存の規格範囲の中でプロセスを変更せずに販売明細書を変えるのは、Level 1の変更である。

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 or 3 as appropriate). 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.

同じ供給者からの原料の規格を厳しくする場合、この変更は重要ではない (Level 1)。一方、その規格を緩める場合は、この変更は慎重な評価が必要である (Level 2または3を適用する)。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、Level 1として扱われる。工程管理の変更で管理を緩くする場合には、Level 2として影響を慎重に評価する必要がある。pH管理がその例である。新しいpHメーターによって正確に測定できるなら、工程管理は向上するので変更Level 1となる。しかしながら、より精度の低い測定装置を使用することによってpH管理が甘くなる場合には、変更Level 2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、総合的なリスクがさらに高いかもしれないと示唆される場合には、変更のトータルな影響を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 文書化

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文書化されるのが推奨される。このレポートには、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。この変更が重要であると見なした結論に至る評価結果は、バリデーションによってはっきりと示される。

5.2 Notification

5.2 通知

The user should be given as much advance notification of impending change as possible. For Level 3 changes in particular, the user may require time to complete the evaluation of the impact of the change on their formulations. During this period the user may request inventory of the excipient produced before the change was made. The manufacturer should plan for the change with this eventuality in mind. For Level 2 changes, the user should be notified with as much advance notice as possible, recognizing that it may not always be possible to provide as much advanced notice as would be expected for Level 3. Regardless of the apparent Level of the change, changes that are found to meet the definition of significant change resulting from the evaluation require user notification. Regulatory authorities often require notification of significant changes involving the manufacture of excipients. Such notification should be made as required by the applicable authority. Consult the IPEC-Americas Excipient Master File guide for more details.

可能な限り変更実施前に、ユーザーへ変更の通知を行う必要がある。特にLevel 3の変更に関しては、ユーザーは、製剤への影響を評価する時間を要求する必要がある。この期間、ユーザーは変更前に製造した添加剤の在庫を要求する必要がある。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。

る。Level 3の変更時に想定されるのと同程度に事前通知するのは必ずしも可能ではないかもしれないが、Level 2の変更に関しても同様に可能な限り事前にユーザーへ通知する必要がある。見かけの変更レベルにかかわらず、評価を行った結果として重要な変更の定義に当てはまる場合には、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-Americas Excipient Master File guideをご参照頂きたい。

6. 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 - Pharmaceutical Quality Group *Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients*
- IPEC-Americas *Excipient Master File Guide*
- 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*.
- U.S. FDA 9 CFR 94.18, *Restrictions on importation of meat and edible products from ruminants due to bovine spongiform encephalopathy*
- United States Pharmacopoeia/National Formulary (*USP-NF*)

APPENDIX 1: GLOSSARY

付録 1 : 用語集

(以下、訳は省略)

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.

Chemical Property: A quality parameter that is measured by chemical or physiochemical 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 user.

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 pharmaceutical excipient 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.

Statistical Quality Control (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

付録2: 変更レベル

For guidance, examples of changes that typically would be classified into these levels are provided. 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、ドラッグマスターファイル)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規格の改訂。
5. 添加剤の規格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. 医薬品添加剤の二次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戻す製造場所の変更。
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. 医薬品添加剤の取扱い、保管、供給の変更。新しい粉体コンベヤを使用して、粉体移動を変更する例。運送用コンテナに関して、医薬品添加剤の保管条件が変更される例。格納における変更。医薬品添加剤の配送に関して、温度制御トラックから非制御のトラックへの変更する例。この逆は含まない。
5. 容器サイズまたは形状の変更。

Level 3

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

レベル3

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

APPENDIX 3: DECISION TREE

付録2: デシジョンツリー

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

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

(図は省略：原文を参照。)

APPENDIX 4: IMPURITY PROFILE

付録4: 不純物プロファイル

A.4-1 Impurity Profile

A. 4-1不純物プロファイル

A.4-1.1 Definition of Impurity Profile

A. 4-1. 1不純物プロファイルの定義

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

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

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

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

A.4-1.2 Use of the Impurity Profile

A. 4-1. 2 不純物プロファイルの利用

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

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

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

A. 4-2. 不純物プロファイルの作成手順

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

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

A.4-2.1 Classification of Impurities

A. 4-2. 1 不純物の分類

Excipient impurities are classified as follows:

医薬品添加剤の不純物は以下の通り分類される。:

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

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

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

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

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

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

A.4-2.2 Impurity Profile

A.4-2.2 不純物プロファイル

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

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

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

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

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

Excipients for which purity can be measured

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

不純物を測定できる医薬品添加剤

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Excipients for which purity cannot be measured

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

不純物を測定できない医薬品添加剤

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

A.4-2.3 Documentation

A.4-2.3 文書化

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

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

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

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

APPENDIX 5: HISTORY OF REVISION

付録5:改訂履歴

(訳は省略：原文を参照。)