

この文書は査察に於ける調査内容並びに査察目的のレベルを決定する査察者へのフレームワークを与える事を目的とする。

それ故に、この文書は流通業者・供給者により作成される質問集として、また査察のチェックリストの両方の用途で使用する事ができる。

III. 医薬品グレード添加物

このサプライチェーンに関与する業者は、医薬品グレードとはその添加物が局方規格、該当する法規制（もし関連する添加物があれば）を遵守して製造、小分けされ、添加物 GMP (例えば IPEC PQG GMP [2], WHO Excipient GMP [6]等)に基づいて取り扱われる製品をさす事を認識しなければならない。

テクニカルグレードもしくは工業グレード品の、局方モノグラフの要求規格に基づく分析値のみの適合性による医薬品グレードへのアップグレードは受け入れられない基準である。

IV. 謝辞

The International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC)がこの文書を作成した。

IPEC は、医薬品添加剤を開発、製造、流通、販売並びに使用する世界的に著名な化学品会社、医薬品会社並びに食品会社のメンバーシップによる世界的な業界団体である。

IPEC は 1991 年に設立され、添加物基準の国際調和、マーケットへの新規添加剤の紹介並びに添加剤に関する Good Manufacturing Practice の開発にかかわる一般的な業界の懸案事項に対処してきた。

IPEC は米国、欧州並びに日本における 3 つの地域医薬品添加剤協会の統括組織である。それぞれ IPEC-Americas, IPEC-Europe、日本医薬品添加剤協会としてしられる、この 3 つの医薬品添加剤協会の目的は医薬品の安全性と有効性を世界的に促進する事である。

IPEC は本査察ガイドラインの開発にあたり下記メンバーの多大なる協力と、彼らの会社関係者による献身的な協力に感謝する。

IPEC-Europe

Dr. Mathias Brenken

Dr. Steven Hewitt

Dr. Andreas Lekebush

George Mansveld

Dr. Frank Milek

Allan Whiston

Dow Deutschland Anlagengesellschaft mbH

Sanofi Aventis

Biesterfeld Spezialchemie GmbH

Hercules International Ltd.

Aug. Hedinger GmbH & Co., KG

QA Resolutions Ltd. · GDP Committee Chairman

査察に関する各項目に関する質問事項は下記の通り :

1. Quality Management 品質マネジメント
ISO, GTDP, HACCP,等を中心とした認証システムの有無を含む品質マネジメントに関する 22 の質問で構成される。
2. Organization and Personnel 組織並びに従業員
GMP,(GTPD), HSE, を遂行するために必要な組織、人員、研修等、組織・従業員のマネジメントに関する 20 の質問で構成される。
3. Premises 施設
施設・設備・汚染の防止・サンプリング手順を含む 17 の質問で構成される。
4. Warehousing and Storage 倉庫保管並びに保存
入・出庫手順、保管設備、保存条件、保存管理条件等に関する 36 の質問で構成される。
5. Equipment 設備
設備・機器に関する保守、点検、洗浄手順、バリデーション手順書等 28 の質問で構成される。
6. Documentation 文書管理
文書管理システム (ISO 等)、分析表、販売記録、ラベル、MSDS 等 26 の質問で構成される。
7. Repackaging and re labeling 小分け並びに再ラベリング
GMP, HACCP 等の品質保証システム、作業手順、品質試験、作業場所、サンプリング、作業記録、分析表、有効期間等 48 の質問で構成される。
8. Complaints 苦情
苦情対応手順、リコール、対策、等 6 の質問で構成される。
9. Recalls リコール
リコールの手順に関する 6 の質問で構成される。
10. Returned Goods 返送品
顧客より返品された製品の取り扱いの関する 3 の質問で構成される。
11. Handling of non-conforming materials 不適品の扱い
不適品の取り扱いに関する 6 の質問で構成される。
12. Dispatch and Transport 出荷と運送
出荷並びに運送に関する手順、輸送中の品質の安全の確保、荷積み・荷降ろしの手順
輸送機器の取り扱い・洗浄手順、輸送会社との契約、法規制の遵守等に関する 20 の
質問で構成される。
13. Contract Activities 委託業務
業務委託先の選定手順、委託先の業務評価手順 (GTPD を含む) 等に関する 8 の質問で
構成される。

The IPEC-Americas® Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients (First Revision, January 2005)

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 customers. 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顧客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。

Katherine Blake, Merck & Company (retired)

Christopher DeMerlis, Colorcon, Inc.

Sidney A. Goode, Pharm.D., The Dow Chemical Company

Scott J. Grare, National Starch & Chemical Company

Rodney J.H. Gray, Ph.D., Aqualon + Fiber Visions - Hercules Incorporated

Walter F. Joppy, OraPharma Division, Johnson & Johnson

David B. Klug, Aventis Pharmaceuticals, Inc.

Phillip H. Merrell, Ph.D., Mallinckrodt Group, Inc. (Tyco Healthcare)

R Christian Moreton, Ph.D., Idenix Pharmaceuticals, Inc.

David R. Schoneker, Colorcon, Inc.

James Slagle, Hercules Incorporated

Ed Shada, Abbott Laboratories

Irwin B. Silverstein, Ph.D., IBS Consulting in Quality (committee consultant)

Richard H. Wendt, Ph.D., Procter & Gamble Company (retired)

Mark Wiggins, Merck & Company

Priscilla Zawislak, FMC Biopolymer

TABLE OF CONTENTS**Pages**

1. Introduction	1
1.1 Purpose	1
1.2 Scope	1
1.3 Principles Adopted	1
1.4 Layout	1
2. General Guidance	2
2.1 Differentiation of Excipient Manufacturers	2
2.2 Definition of Significant Change	2
3. Significant Change	3
3.1 Evaluation Criteria	3
3.2 Determination of Significance	3
3.3 Change Risk Levels	6
3.4 Protocol Design	6
3.5 Supporting Data	7
4. Types of Changes	7
4.1 Site Change	7
4.2 Scale	8
4.3 Equipment	8
4.4 Process	8
4.5 Packaging and Labeling	9
4.6 Specifications	9
4.7 Multiple Changes	10
5. Reporting Requirements	10
5.1 Documentation	10
5.2 Notification	10
6. References	11
7. Appendix 1: Glossary	12
8. Appendix 2: Change Levels	15
Appendix 3: Decision Tree	16
9. Appendix 4: Impurity Profile	19
A.4-1 Impurity Profile	19
A.4-1.1 Definition of Impurity Profile	19
A.4-1.2 Use of the Impurity Profile	19
A.4-2 Procedure for Development of an Impurity Profile	20
A.4-2.1 Classification of Impurities	20
A.4-2.2 Impurity Profile	20
A.4-2.3 Technical Report	22
10. Appendix 5: History of Revision	23

内容

1. 序
 - 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

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 bulk pharmaceutical excipients (BPE). The purpose of the evaluation is to determine the need for informing the excipient customer and regulatory authorities about the nature of the change.

本ドキュメントは、医薬品添加剤（BPE）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、医薬品添加剤の顧客と規制当局へ変更内容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 from the point in the manufacturing process where Good Manufacturing Practices (GMP) begin.

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。ここに詳しく説明された原則は、製造プロセスにおけるGood Manufacturing Practices(GMP)が始まる時点から適用されるねばならない。

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.

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、全ての国家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。

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.

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をある製

品及び工程では適用可能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、通常感覚として用いられる用語である。

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 ‘essential concomitant components’ in the excipient should not be construed as undesirable. These concomitant components are not considered part of the impurity profile, but should be considered separately.

Water may be a concomitant component in some excipients, but may be included in the impurity profile for others. (See Appendix 4 section A.4.1.1 for more information.)

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‘必須の共存する他成分’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だ。

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、Appendix4 sectionA.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 customer 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、変更の評価と顧客及び/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。不純物プロファイルを設定するガイドを含んでいる変更は重要であるので、あるセクションではこのリスク決定の規準が含まれている。

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 添加剤製造の有効成分との違い

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 **bulk pharmaceutical excipient (BPE)** 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 BPE 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 *IPEC GMP Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*.

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(BPE)は広範囲な有効成分とともに用いられ、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、BPE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、Bulk Pharmaceutical Excipientsに関するIPEC GMPガイドを参照のこと。

The U.S. Food and Drug Administration issued in February 2001 a Guidance for Industry titled *BACPAC I: Intermediates in Drug Substances, Bulk Actives Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation*. The FDA guide establishes criteria for evaluating changes involving the manufacture of intermediates leading up to the final intermediate of an active ingredient. While BACPAC I was used as a reference, this guide may recommend other considerations because of differences between active and excipient ingredients, as discussed earlier, for the purpose of reporting requirements.

米国食品医薬品局 (FDA) は、2001年2月にBACPAC Iというタイトルの“Guidance for Industry”を発行した。「医薬物質中の中間体、活性成分の承認後の変更: 化学、製造、およびコントロールに関する文書」。FDAのこのガイドでは有効成分の最終中間体に導く中間体の製造にかかわる変更の評価基準を確立する。参考情報としてBACPAC Iが用いられる間は、報告要件について以前に検討されたことではあるが、有効成分及び医薬品添加剤の違いより、本ガイドでは異なった考えを推奨する場合がある。

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 customers of a **significant change** so that the customer can evaluate the impact of the change on the customer'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 customer 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、顧客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、メーカーは顧客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、医薬品会社の顧客には通知が推奨される。

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:

医薬品添加剤の変更の影響評価は、少なくともGMPの適合要件が求められる最初の工程の原料から求められる。:

GMP requirements increase as the manufacturing process progresses. Thus, at some logical processing step, usually well before the final finishing operation, appropriate GMPs should be imposed and maintained throughout the remainder of the process. Methods [such as] HACCP [Hazard Analysis and Critical Control Point], [Failure Effects Mode Analysis (FEMA)] or a detailed process flow diagram may be used to identify the unit operations, required equipment, stages at which various substances are added, key steps in the process, critical parameters (time, temperature, pressure, etc.), and necessary monitoring points. [Judgment based on risk analysis] and a thorough knowledge of the process are required to determine at which processing step GMP should be implemented.

製造プロセスが進むにつれて、GMP要件は増加する。したがって、適切なGMPは何らか

の論理的な処理工程段階、言い換えれば通常は最終的な仕上げ作業の段階までは全てのプロセスに課せられ、維持される。方法として、(例えば) HACCP [*Hazard Analysis and Critical Control Point*], [Failure Effects Mode Analysis (FEMA)]あるいは、詳細なプロセスフローチャートが、単位操作、必要な設備、様々な物質がプロセスに加えられるステージ、工程中の主要なステップ、クリティカルパラメータ(時間、温度、圧力など)および必要なモニタリングポイントの特定に使用される。どの工程にGMPが適用されるかを決定するには、リスクアナリシスに基づく判断とプロセスに関する十分な知識が必要である。

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.

医薬品添加剤が合成または分離された以降でパッケージ以前の工程について、変更に対しては、十分に考察することが重要である。工程の初期段階への変更は医薬品添加剤の機能性に影響すること認識して、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:

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?

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、検討項目としてここに評価基準を提示します。それらは以下の通りです。

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 BPE manufacturer to evaluate the

significance of the change on the excipient for the purpose of notifying the regulatory authorities and/or the customer. IPEC *GMP Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*, page 2

以上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、生体起源または機能性に変化が生ずるような変更である場合、評価のための客観基準が重要となる。これは、BPEメーカーが規制当局及び/または顧客へ通知する目的で医薬品添加剤に関する変更の重要度を評価するのを可能にする。

IPEC *GMP Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*, page 2

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仕様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 customers. Also a physical property that is part of a mutually agreed upon specification between the manufacturer and customer 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顧客の用途にかかる機能に基づく評価が必要である。さらに、メーカーと顧客の間で同意された仕様の一部である物理的特性に評価は必要である。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慮することが必要である。

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 0.1% whether specified or not
- residual solvents
- inorganic impurities

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
- ・ 0.1%以上の未同定有機不純物
- ・ 残留溶媒
- ・ 無機不純物

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留意が必要である。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を同定したり及び定量した努力の結果を文書にして得られた範囲の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 0.1% 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、プロフィールがいったん設定されると変更後のプロフィールの再確認が必要である。未同定の不純物が0.1%以上存在し、生理活性が未評価であったり低容量で安全でないこと知られている場合には、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%以上含まれる場合、または0.1%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。各条の規格に規定されて、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。

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.

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。

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, customers 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、このタイプの検討内容は医薬品添加剤、製剤におけるアプリケーション、および医薬品添加剤メーカーの能力次第で大きく異なる。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認めなければならない。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は、顧客への通知が必要であり、顧客の最終の医薬品における変更の影響を確定できるように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、仮に公定書か仕様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 the 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.

評価基準7: 原料の由来及び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着される。起源の変更は原料の原産国、地質学的起源、生物種に関する。

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

牛海綿状脳症(BSE)、感染性海綿状脳症(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するので、原料及び接触する包装材料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。合衆国農務省のウェブサイトでBSEとその関連疾患の現行情報は提供されている。(usda.gov)

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. 鉱物由来の医薬品添加物の地質学的起源を変更すると、医薬品添加物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。

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 customers who have a concern about the presence of GMO in the excipient.

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するるので、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可能性を高める。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の存在を懸念する顧客に影響を与える。

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:

医薬品添加剤の変更の影響評価では、客観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、変更タイプを以下の三つのレベルを用いて分類する。:

Level 1-Minor Change

Level 2-Might be Significant

Level 3-Always Significant

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-重要な変更：通常

Level 1 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 customer is not necessary.

レベル1の変更は、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がマイナーであると考えられる。このような変更は文書化が必要であるが、顧客への通知は必須ではない。

Level 2 changes might be significant. The impact of the change should be evaluated against criteria 1, 2, and 3 (chemical and physical properties and impurity profile) to determine its potential impact on the excipient functionality.

A change in the **biological origin** of a raw material should be considered with regard to TSE or GMO regulations. Notification of these types of changes to the customer is strongly suggested. However, pre-approval by the user is not normally needed.

レベル2の変更は、重要な変更の可能性がある。医薬品添加剤の機能性への影響の可能性を判断するために評価基準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。

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。これらのタイプ変更では、顧客への通知が強く推奨される。しかしながら、通常、ユーザによる事前承認は必要ではない。

Level 3 changes are almost always significant. If there is a sound basis for concluding the change impacts excipient functionality, notification to the customer is expected. Shipment of the changed excipient to the customer should not occur without consent from the user company.

レベル3の変更はほとんどの場合、重要な変更である。この変更が医薬品添加剤の機能性に影響を与えると結論づけるための十分な根拠があれば、顧客への通知が期待される。顧客の会社から同意がない場合は、変更された医薬品添加剤を出荷するべきではない。

3.3 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.

その変更評価が重要であるならば、変更評価を判断する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なう試験、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、できう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。

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.

メーカーは、変更後に作られた医薬品添加剤の規格試験を行い、歴代の結果との比較を行なう必要がある。新旧のデータの比較をするためには、t-テストなどの標準的な統計的検査法を用いる必要がある。適切な統計分析を使用して、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一緒に標準のSQC管理図にプロットすることが推奨される。

3.4 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. The U.S. Food and Drug Administration in its draft Guidance for Industry BACPAC I, has indicated that the manufacturer should compare 3 batches of excipient made after the change with 10 batches manufactured before the change was put into effect. FDA indicates that 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. Therefore, whenever sufficient material exists, it is preferable to compare 10 batches of pre-change material to a minimum of 3 post-change excipient batches.

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の変更であると思なされる。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、この変更は重要度であるLevel3と思なされる。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