

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っ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性質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は帰着する。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

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る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のデシ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 Creutzfeldt-Jakobs disease (vCJD) in humans.

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

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

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

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

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

Drug Substance: see Active Pharmaceutical Ingredient.

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

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

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

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

Genetically Modified Organism (GMO): Living organisms such as animals, plants, or bacteria

with an altered genetic makeup produced using a special set of technologies.

Impurity: A component of an excipient that is not the intended chemical entity or a concomitant component, but is present as a consequence of either the raw materials used or the manufacturing process and is not a foreign substance.

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

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

Packaging: The container and its components that holds the excipient for transport to the 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。