

## The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

12.4	液体（タンク）並びにバルクもしくは梱包された製品を運搬する場合には、適切な清掃方法、2次汚染の防止に関する手順を備えなければならない。	バルク品の運送に関する最善の方法は、専用機器を使用し、取り扱い手順を取り決めることである。もしこれができない場合は、運送機器のタイプ並びに適切な供給機器（例：シール、接合部、ホース、ポンプ）を特定しなければならない。使用される材質は、運送される添加剤に適していないなければならない。封入材、もしくはホースと運送される製品の不台致に関しては、特に溶剤の場合を考慮するべきである。洗浄手順並びにその頻度を証明する書類は、異なる製品の積み込みを行う場合（切り替え）に際し、使用しなければならない。制限貨物も、もしくは、その貨物に関する考察を行わなければならない。運送会社と確認しなければならない。バルク運送機器並びに供給機器の変更は適切に管理され、評価され最終的に契約者により承認されなければならない。
12.5	医薬品原料のバルク輸送の場合は汚染並びに2次汚染を防止するための多くの予防策が必要である。最善策は専用の機器、タンク、もしくは容器を使用することである。	12.4を参照
12.6	包装資材並びに輸送容器は輸送中に医薬品原料の破損を防止するために適切でなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
12.7	バルク輸送に関しては、承認された洗浄手法が荷積みと荷積みの間に行われなければならない、また先の制限貨物のリストを輸送会社に提供しなければならない。	12.4を参照
12.8	輸送中の製品に対する、許可されていないアクセスを防止する手段をとらなければならない。	保安上の見地からの考察が、なされるべきである。例えば、バルク添加剤の輸送には、封ろうシステムが用いられるべきである。コンテナは開封防止封かんを備えていなければならない。
12.9	保安上の見地に関する一般的な国際的な要求事項（例：防爆、環境汚染、等）に注意をはらわなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
13	委託業務	
13.1	GMP並びにGDPガイドラインに関連して行われる活動を他の団体に委託する場合には書面での契約書にて合意しなければならない。	それらの活動の権限は契約もしくは技術契約によって委託されなければならない。
13.2	契約を行うものは、契約受託者のGDP遵守事項を契約前に評価しなければならない。	その評価には、契約受託者の施設並びに品質システムを含めなければならない。
13.3	全ての契約受託者は、これらのガイドラインの要求事項を遵守しなければならない。2次汚染並びに履歴管理に限り特別な考慮を行わなければならない。	12.4を参照
13.4	契約を行うものとして契約を請け負う者の間には、責任、GDP並びにどちらの団体がどの品質対策に責任を持つかが詳細に規定し、委託したことを示す書面にて確認された契約もしくは正式な契約書がなければならない。	
13.5	下請けは特定の条件下では、契約者との合意を条件として特にサンプリング、分析、小分け並びに再ラベリング等の活動に関しては許容される。	



**The IPEC  
Excipient  
Composition  
Guide  
2009**

この書類は医薬品添加剤産業のための自主的なガイダンスであり、その内容は規制要求事項と解釈すべきでない。本ガイドに述べられている事項のための別の取り組みが実施されるかもしれない。

## 目 次

1.1	Purpose	1
1.2	Scope	1
1.3	Principles Adopted	1
1.4	Layout	2
2	General Guidance	2
2.1	Differentiation of Excipients and APIs	2
2.2	Definition of Excipients	2
2.3	Intended Uses of Excipients	3
3	Types of Excipients	3
3.1	Standard Excipients	3
3.2	Mixed Excipients	3
3.3	Co-processed Excipients	3
4	Assessment of Composition Profile	3
4.1	Types of Components and Physico-Chemical Characterization of Excipients	4
4.2	Concomitant Components	4
4.3	Additives	5
4.4	Processing Aids	5
4.5	Degradants	5
4.6	Residual Solvents	5
4.7	Other Components	5
4.7.1	Unreacted Starting Materials	6
4.7.2	Residual catalysts or metal reagents	6
4.7.3	Reaction By-products	6
4.7.4	Raw Material Components	6
4.8	Components having Exposure Concerns	6
5	Establishing an Excipient Composition Profile	7
6	Process Change	7
7	Communication of Excipient Composition	7
7.1	Regulatory Requirements	8
7.2	Information Disclosure	8
8	Confidentiality Agreements	8
9	Glossary	ii
	APPENDIX	12

## 1 はじめに

### 1.1 目的

本ガイドは添加剤製造業者が医薬品添加剤の組成プロファイルを確立するための手引きを提供するものである。組成プロファイルは添加剤供給業者或いはユーザーによる規制の目的、品質の一貫性、製造工程のモニタリングや変更管理、製品規格設定或いは安全性評価に使用することができる。

### 1.2 範囲(スコープ)

このガイドラインは既存及び新規の化学物質の両方を含むすべての添加剤をカバーするように意図されている。本ガイドは添加剤の全般的な組成の評価のための方針とその情報をどのようにユーザーや規制当局に開示するかを添加剤製造業者に提供することを意図したものである。また、それは添加剤ユーザーに添加剤の組成が影響するもの及びこれが医薬品に如何に影響を与えるかを理解する手段を提供することができる。しかしながら、ガイドは各適用のためのケースバイケースで評価しなければならない添加剤の投与ルートや機能を考慮していない。さらに、本ガイドはそれらがたとえ薬効成分としての機能を有するものであっても、本ガイドは添加剤として使用される物質にのみに適用される。

このガイドを導入する際に、各製造業者はこれをいかに特定の製品及び工程に適用するかを考慮しなければならない。さらに、組成プロファイルの開発がある添加剤には技術的に適していないかもしれない。本文中の“should”や“it is recommended”は“must”を意味するものではなく、本ガイドの適用においては常識的に判断されなければならない。

本ガイドは一般の添加剤製造業者固有の情報をつくることを意図したものではない。添加剤ユーザーへの適切な情報提供の仕方に関する助言のためのものであり、7章及び8章を参照すること。ある添加剤組成情報の秘密事項はユーザーによって認められなければならない、規制要求に適合するためや、製造業者の知的財産を保護するために、秘密保持契約などのもので適切に扱われなければならない。これはドラッグマスターファイルなどの手段を通して添加剤製造業者によって規制当局に直接、添加剤組成情報を提供することになる。

### 1.3 採用した理念

本ガイドは添加剤がしばしば医薬品用途以外の使用があることを念頭に置きながら、国際的に適用すべきである。さらに、医薬品添加剤は広範囲の薬物やさまざまな投与剤形に使用されている。国際的なガイドラインとして、本書は法的要求事項を定めるものでもなく、またすべての添加剤の個々の特性を定めるものでもない。ICH Q3A (R2) Impurities for New Drug Substancesのような現行のガイドラインは本質と定義によって不活性成分である既存或いは新添加剤のどちらにも適用しないし、これらの基準に支配されるべきでない。

### 1.4 レイアウト

本ガイドはいくつかの項に分かれている。はじめにガイドライン概要の項では医薬品添加剤に見られる成分の本質と起原を考えるための背景議論の必要性を規定する。次の項は成分のタイプとソース、成分プロファイルの構築及び添加剤ユーザー或いはまた規制当局へのそれらの情報の伝達方法を含む。最後の項には定義やその他の書類への参照及び成分プロファイル作成に有用なウェブサイトを含む。

## 2 ガイドライン概要 General Guidance

### 2.1 添加剤と薬効成分の違い

薬効成分と医薬品製剤との関連で、不純物は以下のように定義された：

- 不純物：新薬として定義された化学物質ではない新薬物質中の成分（ICH Q3A (R2)）
- 不純物：製剤原料或いは医薬品中の添加剤ではない新医薬品のすべての成分（ICH Q3B）
- 不純物：望ましい物質ではない中間体或いは薬効成分中の成分

添加剤は、それらがしばしば多成分であるので状況はより複雑であり、あまり良く定義されていない。添加剤の機能は表示物質以外の成分の存在に依存することがある。したがって、上記の“不純物”の定義を添加剤に適用すると誤りを導くことになる。それらの成分と真の不純物を区別するために、添加剤を論議する際の適当な表現は“マイナー成分“或いは”共存成分“である。例えば、最適な滑沢効果のために必要なステアリン酸マグネシウム中の結晶水のように。

添加剤には薬効成分としても使われることがある。しかしながら、本ガイドで採用したアプローチは添加剤に限定し、薬効成分として使用した場合の要求事項を満足しないことがある。

### 2.2 添加剤の定義

医薬品添加剤は安全性を適切に評価された薬効成分以外の成分であり、薬物送達システムに意図的に含有されるものである。例えば、添加剤は：

- 薬物送達システム製造工程の補助
- 保護、支持或いは安定性、バイオアベラビリティの向上及び患者の受容性
- 製品の識別性を助ける
- 全体的な安全性、有効性或いは保存や使用時の薬の搬送などの特性の向上

動物、植物或いはまた合成からの複雑な混合物を含む医薬品添加剤の多様性のため、それらの特性を示すためには異なったアプローチが必要である。生物学的な方法により製造されるより複雑な添加剤については、その組成を理解するためには広範囲な物理化学的な特性を示す必要がある。

### 2.3 添加剤の使用目的

上述したように、医薬品添加剤は極めて広い範囲の入手可能な医薬品に使用されているさまざまな物質である。異なった投与ルートに使用される添加剤は組成プロファイルの異なった理解が必要であるかもしれない。添加剤製造業者はそれがどのように使用されるかを想定しようとするべきである。しかしながら、商業目的のために、この情報をユーザーから必ずしも入手できないものである。

## 3. 添加剤の種類

### 3.1 標準的な添加剤

標準的な添加剤は混合添加剤(3.2 参照)やコプロセス添加剤(3.3 参照)ではない公定書或いは非公定書収載の物質として定義される。それらは共存物質、残留工程助剤や添加物などの他の成分を含むことがある (Appendix 1 参照)。

### 3.2 混合添加剤

混合添加剤は低～中程度のせん断工程により製造された 2 種類以上の公定書或いは非公定書収載の物質の単純物理的混合物として定義される。個々の成分は混合されているが、個々の化学

的物質は残っているもの、即ち、成分の本質は化学的に変化していない。混合添加剤は固体或いは液体である。単純物理的混合は一般的には短時間である。混合の延長や高エネルギーの付与に関しては、この種の組み合わせはコプロセッシングと見なされなければならないかもしれない。

### 3.3 コプロセス添加剤

コプロセス添加剤は単純な物理的混合では得られないような性質を物理的に修飾するように設計した2種類以上の公定書又は非公定書収載の物質の組成物であり、著しい化学的な変化のないものである。しかしながら、場合によっては必要な成分の形成が起こることもある、例えば、in-situの塩形成のような。コプロセッシングの方法には、造粒、スプレードライ、熔融押し出し、粉碎等の多くの異なった標準的な単位操作が用いられる。特別な操作の選択は使用する物質やその形状（例えば、乾燥粉末或いは液体）及び目的とする特定の物理的性質に依存する。同様に成分の比率は目的とする性能により変わる。

## 4. 組成プロファイルの評価

本章において論じるいくつかの情報、所有者或いは所有者の企業秘密を考慮されるかもしれない。そのような所有者の情報は秘密開示契約のもとでユーザーに開示される（8章参照）か、米国や日本のような国では添加剤ドラッグマスターファイル（DMF）を介して規制当局に直接提供される。欧州においては同様の添加剤DMFはないが、欧州薬局方（Ph.Eur）に各条をもつ添加剤に対してはその秘密事項は自主的な適合性証明（Certificate of Suitability）によってカバーされることができる。

### 4.1 成分の種類と添加剤の物理化学的性質

医薬品添加剤の成分プロファイルは定められた製造工程により製造された代表的なロット中に存在する成分と定義される。添加剤の主成分はそのほとんどの場合、それが使用される医薬品中で機能を果たすことができるものである（また、それは‘名称上の’（Nominal）添加剤として知られている；Appendix 1を参照）。また、その他の必要成分、即ち、共存成分、添加物及び工程助剤が存在するかもしれない。未反応の出発物質、反応副生成物、分解物及び残留溶媒もまた添加剤製造工程の必然的な結果として存在するかもしれない。これらの成分は添加剤工程の別の段階で生じることもあり、添加剤成分プロファイルの一部と考えられる。これについては4.3章以降で詳細に論じる。

最後に、混入物質が存在するかもしれない、即ち、添加剤の製造工程（合成および精製）からの直接的な物質ではなく、環境（例えば、人、装置、包装、他の製品）のような外部因子からの物質である。混入物質は組成プロファイルの一部とは見なされない；しかしながら、それらは製造管理及び品質管理基準（GMP）を通して管理されるべきである。

添加剤は一般的には更なる精製なしに使われるので、添加剤製造業者は必要に応じて成分の確認と適当な限度を設定すべきである。これらの限度は適当な安全性データ、公定書に記載された限度或いはその他の要求事項や妥当なGMP考慮に基づいたものであるべきである。好ましくない成分が設定した限度を超えないために、製造工程は適切に管理されるべきである。

多くの添加剤において、すべての成分を分別し、定量することができないことがある。その成分に関連した方法と規格については妥当化されるべきである。従来からの使用により認められ、その地位を確立している多くの添加剤があるが、それらについては、もしそうでないことを示唆するような科学的な証拠が現れないならば、安全性の目的のためにすべての成分を同定し、その安全性を再評価する可能性や必要性はない。組成プロファイルの作成において、各成分の確認、分類及び定量化（幅で表示）を含むべきである、或いは、もし確認できないならば、保

持時間などの定性的な記述を含むべきである。妥当な報告の基準は ICH Q3A(R2)ガイドラインを利用することができる。

#### 4.2 共存成分 (Concomitant Components)

しばしば添加剤成分と機能性の間にはバランスがある。添加剤はしばしばそれが共存成分（主成分に付加している物質）を含むことにより機能することがある。これらの成分は組成プロファイルの一部として考えるべきであり、したがって、好ましくない成分や添加成分（添加物、工程助剤或いは他の成分）と混同すべきではない。注意：水はその医薬品添加剤中の役割に依存して共存成分として、或いは好ましくない無機成分のどちらにも分類されることができる。

#### 4.3 添加物 (Additives)

添加物は物理的・化学的性質を改善するために、例えば、抗酸化剤、安定化剤、pH調整剤或いは流動化助剤など、その添加剤に意図的に加えられた化学物質である。通常、添加物は添加剤の製造時に単純混合により組み込まれ、それらの意図された効果を付与するために必要な量だけを添加する。添加物は公定書グレードである必要は無いが、意図した用途に対して適当な品質であるべきであり、その安全性はその提示用途に対して適切であるものとして評価されなければならない。したがって、添加物は添加剤の機能や最終製剤の有効性・安全性に有害な影響をもたらしてはならない。

#### 4.4 工程助剤 (Processing Aids)

工程助剤は必要な特定の工程や、添加剤の製造工程にプラスになる、例えば、製造工程中の安定性を与えたり、化学合成反応を促進したり、化学的或いは物理的プロセスの改善（例、ろ過助剤）又は、添加剤の収率を上げるために使われる化学物質である。添加物と同様に、工程助剤の安全性は評価されなければならないし、対象とする用途に対して適当であることを示さなければならない。工程助剤は添加剤の製造工程中で取り除かれるかもしれないし、或いは工程の除去能力によるが、最終添加剤中に低レベルの残留物として残るかもしれない、その場合にはその添加剤が使用される最終医薬品製剤の安全性と有効性を損なうべきではない。

#### 4.5 分解物 (Degradants)

いくつかの添加剤は種々の要因により経時的に分解することがある、例えば、熱に不安定、湿度の高い環境での空気中の水分との反応、酸素、残留の触媒、原料/包装材料或いは添加物や処方中の API(薬効成分)や他の添加剤との反応など。そのような反応の副産物は総称して分解物として知られている。新規の化学的添加剤には、実施可能であれば、分解物は強制劣化/過酷試験などを使って同定されるべきである。

#### 4.6 残留溶媒 (Residual Solvents)

残留溶媒は製造工程中の不完全な除去によって添加剤中に残った有機あるいは無機溶媒（その起原に関係なく）である。注意：残留溶媒はまた共存成分として分類されることができる。添加剤中の残留溶媒について直接的に指定したガイドラインはない。医薬品中の残留溶媒は ICH Q3C(R3)に述べられている。添加剤は医薬品の一部であるので、医薬品中の残留溶媒の全含量への寄与は評価されなければならない。いくつかの添加剤は ICH Q3C(R3)の限度値を超える残留溶媒レベルを持つであろう。これは容認されるが；ICH Q3C(R3)オプション2が当該ケースに使用されなければならない。

#### 4.7 その他の成分(Other Components)

上記の成分に加えて、存在するかもしれない他の成分として、添加剤の定義した構成要素（主成分/共存成分）だけでなく、添加剤の製造工程の変化の直接的な結果として存在する有機或いは無機成分がある、例えば、

- 重合に用いられるモノマーのような未反応の出発原料

- 残留触媒或いは金属試薬
- 反応副生成物（例えば、異性体や副反応物）
- 原料成分（特に天然物原料物質）

#### 4.7.1 未反応出発原料 (Unreacted Starting Materials)

製品の製造に必要な化学量論を超えた過剰の反応物質があり、その反応物質が次工程で充分に取り除かれない場合、未反応出発原料が残ることがある。それらはまた反応が完全に進まなかった結果として原料があるレベルで残ることがある。例えば、多くの合成ポリマーにおいて未反応ポリマーは一般的であり、それ故、許容限度内で適切に管理されるべきである。

#### 4.7.2 残留触媒或いは金属試薬 (Residual catalysis or metal reagents)

添加剤の製造工程に触媒が使われることがあり、定量する必要のあるかもしれない最終添加剤中の残留触媒の可能性を導く。最近、EMEA は医薬品製剤中の残留金属触媒と金属試薬についてのガイドラインを公示した。もしこれらの金属が添加剤中に存在する場合、それらは適当な方法で管理されるべきであり（例えば、供給業者の適格性或いはまた適切な管理）、添加剤の規格に含まれるべきである。

#### 4.7.3 反応副生成物 (Reaction By-products)

ある成分はプロセス化学の副反応が起原であることがある。実際、多くの反応はいくつかの副反応を有する。これらの副反応には望ましい製品の異性体の形成を含む。もし副生成物に毒性の可能性があれば、その副生成物は確認、定量され、限度値を設定されるべきである。

#### 4.7.4 原料成分 (Raw Material Components)

添加剤の製造に使用される多くの原料、特に天然物由来のものはさまざまな組成を示す。これは地理的、気候或いはまた種変動の結果としてのこれらの物質の起源に固有である。さらに、原料物質の不純物が工程の最期まで持ち越されたり、最終の添加剤中に存在することがある。もしこれらに毒性の可能性があれば、確認、定量及びこれらの不純物を管理することが重要である。

### 4.8 汚染懸念のある成分 (Components having Exposure Concerns)

可能であれば、添加剤製造業者は汚染の懸念のある成分、例えば、外因性内分泌かく乱化学物質（環境ホルモン）、アレルゲン、遺伝毒性物質、非経口用途のための添加剤中のエンドトキシン（内毒素）などを特定し、適切な限度値を設定すべきである。

例えば、遺伝毒性の可能性を持った成分（遺伝毒性不純物）が医薬品添加剤中に存在することがある。もし遺伝毒性不純物が添加剤中に検出された場合、それらの毒性の可能性を評価し、許容限度値を設定すべきである。添加剤中の汚染懸念のある成分に対する特別なガイドラインはないが、EMEA の遺伝毒性不純物ガイドラインが新規の添加剤の限度値を設定するために役立つかもしれない。（安全な使用の確立した歴史をもつ既存の添加剤に対しては、新しい知見が得られないならば、許容レベルを超える更なる管理は必要ない。）

## 5 添加剤組成プロファイルの設定 (Establishing an Excipient Composition Profile)

可能であれば、添加剤製造業者は添加剤の主成分が確認され、それらの通常の濃度範囲が決定される組成プロファイルを設定すべきである。状況によっては、許容限度は健全な科学を用いてリスクアセスメント（危険性評価）に基づくべきである。



添加剤組成プロファイルの評価は、製造工程と関連した可能性のある好ましくない成分の知識と理解を用いて製造業者によって行われるべきである。添加剤成分（即ち、主/共存成分、添加物、工程助剤及び好ましくない成分）は可能な限り、適当な分析技術を用いて確認、定量されるべきである。適当な分析法とは、公定書法或いは適切にクオリファイされた製造業者固有の方法である。組成プロファイルの開発に用いた物質は、代表的なものであり品質管理のロット試験のために用いられるのと同様の方法でサンプリングされたものであるべきである（即ち、製造工程におけるサンプリング技法及びサンプリング場所）。

組成プロファイルの開発の目的のために、添加剤は純度が直接測定できるものか（例えば、規格或いは各条に純度が含まれているもの）、純度を直接測定できないもの（例えば、ポリマーや自然に発生する誘導体）に分類されることができる。

純度を直接測定できる添加剤では、0.1%以上の好ましくない有機及び無機成分は確認されるべきであり、量的な限度の必要性（もしあれば）の決定を評価されるべきである。量的な限度が必要な場合、上記のような適当な分析技術を使うべきである。確認/定量ができない場合、クロマトグラフィーの保持時間のような定性的な記述により評価すべきである。

純度の直接的な測定ができない添加剤には、間接的な方法（検出の最小値、抽出可能な最大値、乾燥減量或いは強熱残分）を用いて全不純物の量を評価すべきである。残留溶媒、可能性のある毒性成分や遺伝毒性成分は本ガイドの 3.6、3.7 及び 3.8 章に述べたガイドラインに沿って評価、報告すべきである。

## 6 工程変更 (Process Change)

もし添加剤製造業者が工程を変更することを決めたならば、その工程変更が顧客への通知を必要とする場合、IPEC Significant Change Guide (IPEC 重要変更ガイド) を利用すべきである。組成プロファイルは顧客へ十分に開示されないかもしれない。しかしながら、それは、工程変更の影響を評価することにおいて重要な考慮すべき事項であろう。

## 7 添加剤組成のコミュニケーション (Communication of Excipient Composition)

添加剤組成情報は医薬品用途に使われる添加剤の性能と安全性を評価するために使用者と規制当局者によって必要とされる。それ故、どの程度の添加剤組成情報が必要であるか、またそれがどのように知らされるべきかを判断することは必要である。製剤処方する添加剤使用者と製剤登録に責任をもつ規制当局者の双方へ主要な添加剤組成情報の伝達を許す一方で添加剤製造業者の秘密知的財産を保護するために適当な対策が取られることは必要である。

### 7.1 規制要求 (Regulatory Requirements)

局方各条を持つ添加剤では、添加剤組成に関する要求事項は通則 (General Notices、各条及び適当な概説の General Chapters) にある。各条だけの準拠では局方に準拠すると断言するには不十分である。各条に参照されている General Chapters は各条のための必須事項である。

すべての添加剤が局方各条の対象ではない。これは異なった国或いはグローバルで異なるであろう。さらに、医薬品添加剤として使われているいくつかの物質では組成に関して他の法的要求も適用されるかもしれない。

すべての添加剤は以下の点が評価されるべきである。

- － 局方要求事項
- － 国／地域の要求事項
- － 製造業者要求事項（グレードの相違、GMP など）
- － 使用者の要求事項（規制登録を含む）

## 7.2 情報開示 (Information Disclosure)

IPEC 添加剤情報パッケージ (IPEC Excipient Information Package) は添加剤使用者へ開示されるべき標準的な情報を含むべきであり、そこには非機密情報である組成プロファイル情報を含む。組成プロファイルに関する追加情報は必要であれば秘密開示契約の元で要求により入手できることがある (8章参照)。

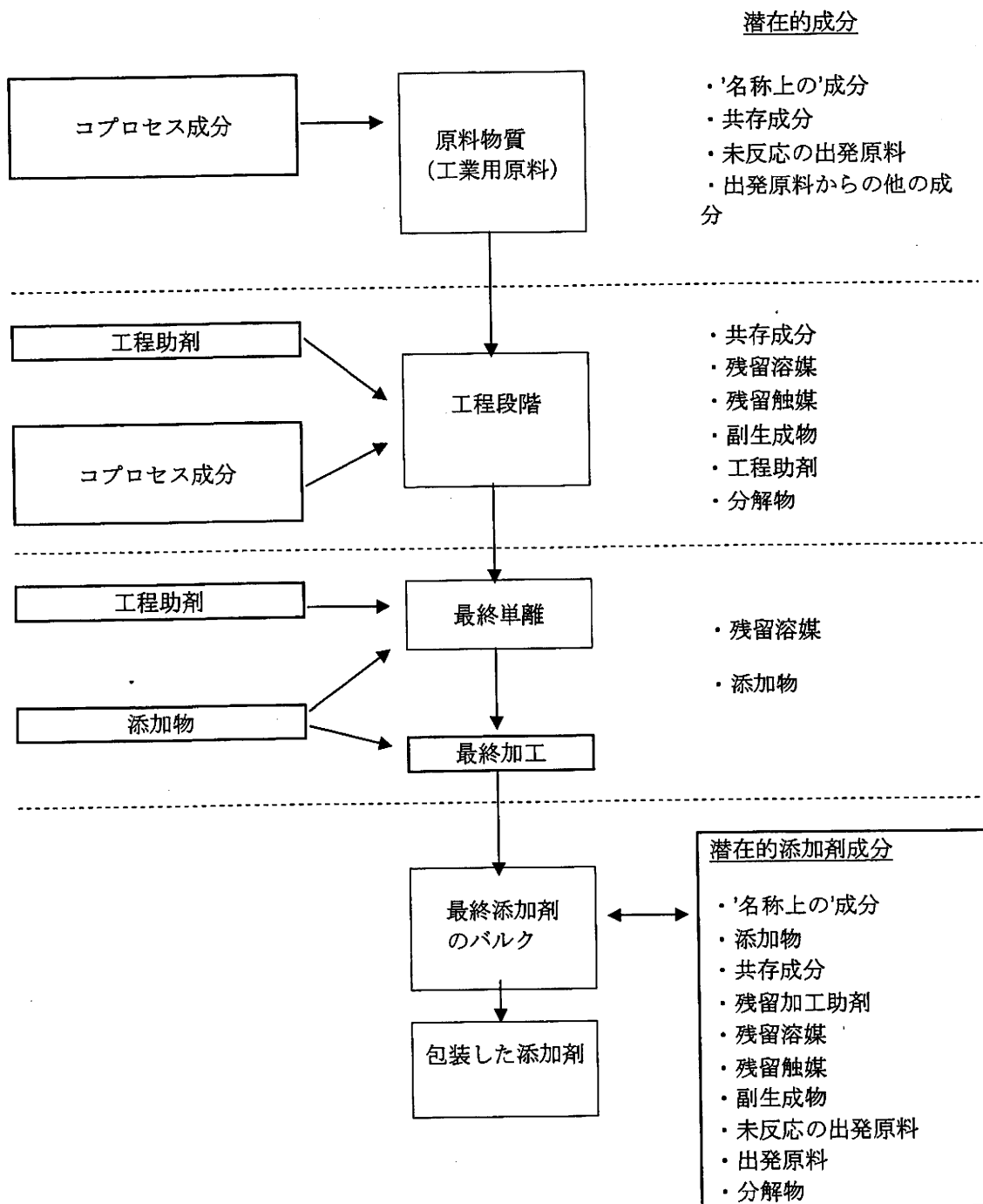
## 8 秘密保持契約 (Confidentiality Agreements)

添加剤供給業者と添加剤使用者の間での添加剤組成の話し合いの中で、供給業者或いは使用者のどちらかの所有権と思われるいくつかの情報交換の必要性があるだろう。秘密開示契約 (CDA) とはその所有権／秘密保持を強調する一方で、そのような情報を両者で交換することを許す法的な同意である。

秘密の組成情報に関して、添加剤製造業者が特定の使用者の適用に限定する必要がある場合には、CDA が不可欠である。しかしながら、CDA の存在はすべての情報を供給するということを保証するものではない。CDA の存在にかかわらず他者が入手するにはあまりにも敏感な情報と思われる場合があるかもしれない。この場合、その情報はドラッグマスターファイル、欧州薬局方の適合性証明 (CEP) ,或いは類似の申請により規制当局に提供されることができる。

## APPENDIX 1:

## 添加剤の潜在的成分とその起源



注意：この図はいかに添加剤成分が生じるかを示したものであり、すべての添加剤ですべてのタイプの成分が存在するものではない。

Copyright © 2009 The International Pharmaceutical Excipients Council

# **The IPEC Quality Agreement Guide and Template**

**2009**

This document represents voluntary guidance for the pharmaceutical excipient industry and the contents should not be interpreted as regulatory requirements. Alternative approaches to those described in this guide may be implemented.

この文書は医薬品添加剤工業のための自主的な手引きであり、法的要求項目として解釈されるべきものではない。それら法的要求項目を代替するものとして、このガイドに記されている内容を実行されることがある。

## FOREWORD

IPEC is an international industry association formed in 1991 by manufacturers and end-users of excipients. It is an association comprising four regional pharmaceutical excipient industry associations covering the United States, Europe, China and Japan (which are known respectively as IPEC-Americas, IPEC Europe, IPEC-China and JPEC). IPEC's objective is to contribute to the development and harmonization of international excipient standards, the introduction of useful new excipients to the marketplace and the development of best practice and guidance concerning excipients.

### 序文

IPECは添加剤製造業者とユーザーによって、1991年に組織された国際的な工業協会であり、日米欧中4極の医薬品添加剤協会（IPEC-America、IPEC Europe、IPEC China、JPEC）で構成されている。IPECの目的は、国際的な添加剤基準（standards）の開発と調和、有益な新添加剤の市場への導入と、添加剤に関する最適の基準（best practice）及びガイドの開発に貢献することである。

IPEC has three major stakeholder groups;

1. Excipient manufacturers and distributors, who are considered suppliers in this document,
2. Pharmaceutical manufacturers, who are called users, and
3. Regulatory authorities who regulate medicines.

IPECの3つの主要な関係者グループ。

1. 本文書で供給者と考えられる添加剤製造者及び販売業者。
2. ユーザーと呼ばれる医薬品製造者。
3. 医薬品の規制当局。

This document offers best practice and guidance in the establishment of a quality agreement between a buyer and a supplier of an excipient. The excipient supplier may be a manufacturer or a distributor (or both). The Guide highlights the factors to consider when planning and executing a such agreement between the parties.

本ガイドは、添加剤供給者と添加剤ユーザーが関係を結ぶ上で、最適な基準とガイドを提供するものである。

添加剤供給者は製造業者または販売者（あるいは両方）である。

本文書は、当事者間でおこりうる課題に着目し、それらの対処方法に関する助言と最適な基準を提供し、その結果、当事者間の円滑な関係の確保、ユーザーによる添加剤の使用及び規制当局に於ける添加剤の取り扱いをより簡便にするものである。

## ACKNOWLEDGEMENTS

This guideline is the result of the hard work and substantial resources, of IPEC member companies. IPEC greatly appreciates the many hours the following individuals devoted to develop this guide and the generous support of their employers for providing the necessary time and resources.

### 謝辞

このガイドは、IPECメンバー各社の精力的な活動と十分な援助の結果できあがったものである。IPECは各位がこのガイドの開発に多くの時間を注いだことと貴重な時間と資源を提供してくれた彼らの会社の惜しみない援助に感謝する。

#### IPEC-AMERICAS

- . Alexa Smith, Colorcon
- . Priscilla Zawislak, Hercules Incorporated
- . Craig Scott, JRS Pharma LP
- . Laura Horne, Mutchler, Inc.
- . David B. Klug, sanofi-aventis
- . Maria Guazzaroni Jacobs, Pfizer
- . Londa Ritchey, Wyeth
- . Chris Armstrong, Evonik
- . Judy Emmert, Abbott
- . Ann Van Meter, Dow
- . Cindy Libonati, Purdue Pharma L.P.

#### IPEC EUROPE

- . Johanna Eisele, Evonik Röhm GmbH
- . Karen M. Hudson,, Lilly UK
- . Iain Moore, Ph.D., Croda Europe Ltd,

## INTRODUCTION

In the current regulatory environment surrounding excipients, pharmaceutical manufacturers are under increasing pressure to develop better knowledge of their excipient supply chain. As part of solidifying supplier relationships, quality agreements have been introduced because they are considered to be beneficial in a supply relationship and are required in some jurisdictions for manufacturing under contract. They enable excipient users and suppliers to create a quality partnership between the two companies. Quality agreements are legally binding agreements that are mutually negotiated between users and suppliers of excipients. They are intended to be an agreement between quality departments. The purpose of the quality agreement is to define who is responsible for quality activities and how quality issues will be resolved that will allow excipient suppliers to provide safe products that are suitable for the user's intended application. By clearly delineating GMP (good manufacturing practice) responsibilities, costly product quality issues resulting from miscommunication can be reduced or eliminated.

### 序論

医薬品添加剤を取り巻く現在の法規制環境において、医薬品製造業者に対する彼らの医薬品添加剤サプライヤーについてのよりよい知見を高めることへの要求は増加している。品質協定は供給関係を強める一つの方法として、供給関係が有益になることを目的とし、契約下での製造に対して要求される。それらは医薬品添加剤ユーザーと供給者間の良好な提携を結ぶことを可能にする。品質協定は法的拘束力のある契約であり、医薬品添加剤のユーザーと供給者の間で互いに交渉されたものである。それらは両社の品質保証部門の承認がなされたことを意味している。品質協定の目的は、品質活動における責任が誰にあり、ユーザーが意図するアプリケーションに適した安全な製品を供給することを医薬品添加剤供給者に確認させ品質的な課題をいかに解決するかを定義することにある。

GMP(Good Manufacturing Practice)における責任を明確にすることにより、伝達ミスから生じる製品の品質問題を削減あるいは無くすことができるようになる。

Due to the increasing desire to have quality agreements in place with key suppliers, there has been a trend to use templates to get a large number of agreements in place quickly. Many companies, both users and suppliers, have developed their own templates to address quality agreements. Unfortunately, these individual templates have often been designed to cover multiple types of products (excipients, active pharmaceutical ingredients and/or packaging) and been presented in an inflexible manner. The result of this has been extensive negotiations between companies, significant time and resources spent, and fewer agreements completed.

重要な供給者から出される品質協定の要求の増加と迅速に要求される多数の協定に応えるためにテンプレートを用いることがトレンドとなって来ている。多くのユーザーと供給者は、品質協定を結ぶために彼ら自身のテンプレートを開発した。残念ながら多くの会社では、これら個々のテンプレートはしばしば複数の製品(医薬品添加剤、薬理活性物質、および/あるいは包装材料)をカバーするように設計されており、柔軟性のない方法で表現されることがある。その結果、会社間の広範に亘る折衝、重要な時間と資源の浪費、および完成度の低い協定をもたらすことになる。

IPEC is committed to improving communications between excipient users and suppliers. As part of that on-going effort, IPEC has developed the IPEC Quality Agreement Template. The IPEC Quality Agreement Template is designed to provide excipient users and suppliers a common starting point to create quality agreements that address fundamental quality issues specific to the manufacture and use of excipients. By utilizing the IPEC Quality Agreement Template, users and suppliers will be able to reduce the time and effort needed to complete successful quality agreements. Having appropriate quality agreements in place can significantly improve communications, limit product quality issues that result from misunderstandings, and improve supply chain relationships.

IPECは医薬品添加剤ユーザーと供給者間のコミュニケーションを改善する使命がある。その取り組みの一つとしてIPECはIPEC品質協定テンプレート(IPEC Quality Agreement Template)を開発した。IPEC品質協定テンプレートは医薬品添加剤ユーザーと供給者に、医薬品添加剤の製造と使用に特に関連する基本的な品質事項に対処した品質協定を作成するための共通の出発点を提供するように設計されている。IPEC品質協定テンプレートを使用することにより、ユーザーと供給者は完璧で良好な品質協定を得るための時間と努力を削減することができるようになるであろう。状況に応じた適切な品質協定を用いることで、コミュニケーションを大幅に向上させ、誤解から生じる製品品質上の問題を制限することができ、サプライチェーン関係を改善することができる。

## SCOPE AND PURPOSE

The IPEC Quality Agreement Template is designed to be a flexible model for crafting quality agreements where an agreement is desired. It is intended to define the appropriate topics that should be addressed in a quality agreement related to excipients. The template is designed to be global in scope thus being suitable for use in many regions. There is both a manufacturer template and a distributor template. The information below is provided to assist in determining which template is appropriate for the individual situation.

**Manufacturer Template:** Designed for use between the original manufacturer and either the end user or a distributor. The original manufacturer is the company manufacturing a material to the stage at which it is designated as a pharmaceutical starting material.

**Distributor Template:** Designed for use between the distributor and the end user. Distributors are those parties handling the excipient after the point at which the excipient is transferred outside the control of the original manufacturer's material management system. Distributors include those parties involved in trade and distribution, reprocessors, repackagers, transport and warehousing companies, forwarding agents, brokers, traders and suppliers other than the original manufacturer.

### 範囲と目的

IPEC品質協定テンプレートは、合意が必要である品質協定を精巧に作るための柔軟なモデルになるよう設計されている。それは医薬品添加剤に関連した品質協定に記述すべき適切な項目を定義することを意図している。そのテンプレートはグローバルに適用できるように設計されており、それ故に多くの地域での使用に適している。その中には製造業者テンプレートとディストリビューターテンプレートの二つがある。以下の情報は、テンプレートが個々の状況において適切であると決定することを促進するために提供される。

**製造業者テンプレート:** オリジナルの製造業者とエンドユーザーあるいはディストリビューター、もしくは双方の間で使用するために設計されている。オリジナルの製造業者とは、製剤出発物質として設計されている原料を製造している会社を指す。

**ディストリビューターテンプレート:** ディストリビューターとユーザー間で使用するために設計されている。ディストリビューターとは医薬品添加剤がオリジナルの製造業者の原料マネージメントシステム管理外に移されたところから取り扱う会社の事を示す。ディストリビューターには、小売り、物流、再処理、再包装、輸送および倉庫会社、通運業、ブローカー、トレーダーならびにオリジナルの製造業者以外の供給者が含まれる。

A quality agreement is intended to be a formalized, joint agreement on quality responsibilities and activities defining both the user's and supplier's respective obligations as they relate to quality. They are intended to address quality commitments between the parties and are based on the quality procedures in place. However, quality agreements cannot take the place of an audit.



品質協定は、ユーザーと供給者それぞれの義務を規定した品質責任と活動に関する正式な双務契約であることを意図している。それらは会社間の品質上の契約事項を記すことを目的としており、適切な品質上の手続きに基づくものである。しかしながら、品質協定は監査に置き換わるものではない。

Quality agreements are not designed to replace commercial supply agreements but rather complement them. Other agreements may contain references to quality responsibilities and activities. During periodic reviews of these other agreements, excipient users and suppliers may wish to consider replacing specific quality information in the agreement with reference to a quality agreement.

さらに品質協定は取引上の供給協定に置き換わるよう設計されておらず供給協定を補完するものである。その他の協定書が品質責任と活動に関する事項を含むことがある。これらその他の協定書の定期的な見直しの際に、医薬品添加剤ユーザーと供給者は、品質協定に関連する事項を考慮して特別な品質情報を置き換えたいと考えることがある。

## FORMAT OF THE EXCIPIENT QUALITY AGREEMENT DOCUMENTS

The IPEC Quality Agreement Template format is a combination of a legal-style format and a tabular format. The Introduction/Purpose section of the template is presented in a legal-style format and the Quality Responsibilities section is presented in a tabular format. The legal style format addresses the terms and conditions and scope of the agreement. The tabular format allows for quick and easy identification of quality responsibilities which are the central point of the agreement. The template addresses the main quality points and responsibilities that should be included in a quality agreement appropriate for excipients; however, it does not list every element of the quality system used. It is not necessary to reiterate agreement on every point of the quality system when general agreement on the applicable quality criteria has been stated. However, included in the template are quality responsibilities that may require action by one or both parties.

### 医薬品添加剤品質協定書の形式

IPEC品質協定テンプレートは、法的な条項を示したフォーマットと一覧表フォーマットとの組み合わせからなるものである。テンプレートの序論/目的部分は法的条項を示したフォーマットと一覧表フォーマットで示され、品質責任の部分は一覧表フォーマットで示されている。一覧表フォーマットは協定の中心である品質責任を迅速に、かつ容易に確認できるようにしてくれる。テンプレートには重要な品質の要点と責任が記されており、それらには医薬品添加剤に対して適切な品質協定を包括しなければならない。しかしながら、このテンプレートには品質システムに用いられる全ての要素がリスト化されているわけではない。品質基準上の一般的な合意が為されるときには、協定書で品質システムに関する全ての要点について確認する必要はない。一方でテンプレートに含まれる事項には品質責任があり、それはどちらか一方あるいは双方が履行することが要求されるものである。

The format is intended to be flexible with the template offering the elements needed for most excipient quality agreements. Modifying the template should be done with care and only as necessary to avoid lengthy negotiations. It is suggested that excipient suppliers prepare in advance a quality agreement based on the template to be used to begin the negotiation process with their customers when a quality agreement is requested.

As with any binding agreement, it is advisable to seek the review of legal counsel of all companies that are party to the agreement.

そのフォーマットは大部分の医薬品添加剤の品質協定で必要とされる要素を提案するテンプレートとして柔軟性を持つ様に意図されている。テンプレートの修正には慎重になるべきであり、交渉が長引くことを避けるときのみ、すべきものである。医薬品添加剤供給者には、彼らの顧客と交渉を始める前に、予めテンプレートに基づいた品質協定書を作成しておくことを勧める。

いかなる拘束力のある合意を持つ場合でも、契約の当事者が所属する会社の法務部門の審査を受けることが望ましい。

## QUALITY AGREEMENT RESPONSIBILITIES AND REVIEW

Effective implementation of any quality agreement is dependent on both excipient supplier and user ensuring that the obligations of the agreement are consistent with the quality systems at the respective sites. Use of a template allows a supplier to conduct this review once, prior to initiating any quality agreements with users. Any obligations or commitments added during the negotiation phase of an agreement should require additional review of the affected quality systems to assure compliance prior to signature. When a supply agreement exists, or is being generated at the same time as the quality agreement, reviewers should assure that any quality provisions captured in the supply agreement are also reflected and/or not contradicted in the quality agreement.

### 品質協定責任とレビュー(見直し)

あらゆる品質協定の効果的な履行は、医薬品添加剤供給者とユーザー双方が協定書の義務とそれぞれの事業所における品質システムと一致することを確認することからなる。テンプレートの使用は供給者をユーザーと品質協定を結ぶ前にこのレビューへと導くことができる。協定書の交渉段階において加えられるあらゆる義務や約束は、サインをする前に法規制上の適合性を反映した品質システムの更なるレビューを必要とされる。供給に関する協定が存在する場合、あるいは品質協定として同時発生する場合、レビューを行う者は供給協定に盛り込まれた品質対策が品質協定書に反映されていること、あるいは否定されていないことを保証しなければならない。

It is dependent upon both parties to assure the quality agreement is maintained as a current, accurate document during the entire effective period. Amendment(s) and/or addendum(s) may be needed to assure the current requirements and/or responsibilities are reflected in the quality agreement. Both parties are responsible for reviewing requests for amendments/addendums to assure the quality systems support such changes.

All quality agreements and amendments/addendums require legally binding signatures. It is the responsibility of each party to assure the signatures in the quality agreement reflect the legally binding signatures representing each party.

有効期間中、現在の正確な文書として維持された品質協定を保証することは両社の会社に依存する。改正あるいは付記が、現在の必要条件あるいは品質協定に反映した責任を保証するために必要となることがある。互いの会社は、この様な改正を指示する品質システムを保証することを改正あるいは付記としての要求を見直す責任を負う。

全ての品質協定と改正/付記は法的に拘束力のある署名を必要とする。それぞれの会社を代表する法的に拘束力のある署名を反映した品質協定書中にある署名を保証することはそれぞれに責任がある。

# Manufacturer's Quality Agreement Template

## 製造者品質協定テンプレート

### 1. Introduction/Purpose

#### 1. 序論/目的

#### Scope

#### 適用範囲

#### Parties to the agreement

#### 契約の当事者

#### Example wording:

This Quality Agreement is by and between <Supplier Name> with office at <address>, hereafter referred to as <Supplier> and <Customer Name> with office at <address>, hereafter referred to as <Customer>. Whereas, <Supplier> supplies excipients suitable for pharmaceutical use to <Customer>.

*Note: Company name can be expanded to include further descriptive information about the company such as Company X, a manufacturer of pharmaceutical excipients duly organized and existing under the laws of <list appropriate jurisdiction>.*

#### 例文：

この品質協定書は<供給者名、所在地>(以下、サプライヤーとする)と<顧客名、所在地>(以下、カスタマーとする)において取り交わされたものである。 <サプライヤー>は<カスタマー>が使用する製薬にふさわしい医薬品添加剤を供給する。

#### Specify excipients covered by agreement

#### Example wording:

This agreement pertains to the following excipient(s) (or excipient processes/types/locations, etc), hereafter referred to as <Excipients>: <list or see attachment>.

#### 本協定で対象となる医薬品添加剤

本協定は以下の医薬品添加剤(あるいは医薬品添加剤プロセス、タイプ、ケーション等)に関するものである。(以下、<医薬品添加剤>とする。); <添付資料参照>。

#### Definition of the quality criteria

#### Example wording:

Supplier will manufacture, test and release the <Excipients> in accordance with the following quality criteria:

#### Examples of potential quality criteria:

IPEC PQG GMP, current version **(Primary Reference)**

#### Others as applicable:

GMP as published in USP General Chapter <1078>, current version  
 ISO-9001, current version  
 WHO Guideline on GMP, current version  
 United States FD&C Act Misbranding and Adulteration Provisions  
 Documented HACCP Concept  
 Other regional certification, as applicable

#### 品質基準の定義

##### 例文

サプライヤーは以下の品質基準に従い<医薬品添加剤>を製造し、試験を行い、販売する。

#### 重要な品質基準の例

現行版 IPEC PQG GMP (もっとも重要な規定)

#### その他適用できる文献

現行版 USP一般<1078>章に記載されているGMP

現行版 ISO-9001

現行版 GMPに関するWHOガイドライン

米国FD&C 商標偽装ならびに不純物混入対策法

文書化されたHACCPコンセプト

その他、適用できるものとしての地域の証明書

### Responsibilities for quality activities

#### Example wording:

This Quality Agreement will outline the responsibilities of <Supplier> and <Customer> with regard to the quality activities described in the quality criteria listed above.

#### Site(s) involved

*Note: Sites supplying <Excipients> should be mutually agreed upon. The Supplier sites involved can be specified here if needed(may refer to an appendix). If the sites involved are not listed in this agreement, it should be indicated where the agreed sites are specified.*

### 品質活動のための責任

#### 例文

本品質協定は上記の品質基準で記された品質活動に関する<サプライヤー>と<カスタマー>間の責任を概説したものである。

#### 対象となる事業所(工場)

注釈:<医薬品添加剤>を供給する事業所(工場)は相互に同意されていなければならない。対象となるサプライヤーの事業所は必要に応じて、(この項で特定することができる。(あるいは付記として参照にしてもよい。))対象となる事業所が本協定書に記載されていない場合、同意された事業所がどこで特定されるのかを示さなければならない。

### Use of third parties

#### Example wording:

If <Supplier> uses third parties to manufacture, package, label, test or release <Excipients>, such use is set forth <list here or specify attachment>. Changes in the use of third parties as set forth in this agreement will not be made without prior written notification to the <Customer>. <Supplier> shall, however, retain all obligations under this Agreement whether or not a third party manufactures, packages, labels, inspects,