

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

2nd Revision
March 2009

**The IPEC-Americas® Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical
Excipients (First Revision, January 2005)
医薬品添加剤のための変更管理ガイド 1版**

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

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

国際医薬品添加剤協会-アメリカ (IPEC-アメリカ) 医薬品添加剤のための変更管理ガイド

(第二版、2009年3月発行)

謝辞

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

Sidney A. Goode, Pharm.D., (Retired)

Dale Carter, Huber Engineered Materials

Maria G. Jacobs, Ph.D., Pfizer Inc.

David B. Klug, sanofi-aventis

Philip H. Merrell, Ph.D., Jost Chemical

R Christian Moreton, Ph.D., FinnBrit Consulting

David R. Schoneker, Colorcon, Inc.

Irwin B. Silverstein, Ph.D., IPEA

Katherine L. Ulman, Dow Corning Corp.

Ann Van Meter, Dow Wolff Cellulosics

Priscilla Zawislak, Ashland Inc.

**The International Pharmaceutical
Excipients Council of the Americas**

Excipient Master File Guide

Excipient Master File Guide 添加剤マスターファイルガイド

本ガイドは米国の添加剤製造業者及び医薬品メーカーから構成される産業団体である国際医薬品添加剤協会 - アメリカ (IPEC-America) の会員各社の代表者によって作成されたものである。

本ガイドの作成者は以下のとおりである。

Christopher C. DeMerlis, Chair – Colorcon
Eunice Cuirle – FMC Biopolymer
Connie Dillon – Noveon, Inc.
John Fratus – Roquette America, Inc.
Mitchell B. Friedman, Ph.D. – Abbott Laboratories
Sidney A. Goode, Pharm. D. – Dow Chemical Company
Rodney J. H. Gray, Ph.D. – Hercules
Robert K. Hinderer, Ph.D. – Noveon, Inc.
Elaine Knight, Ph.D. – Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, LLC
R. Christian Moreton, Ph.D. – Idenix Pharmaceuticals, Inc.
David R. Schoneker – Colorcon
Marshall Steinberg, Ph.D. – International Pharmaceutical Excipients Auditing, Inc.
Bruce Trela – Abbott Laboratories
Katherine Ulman – Dow Corning Corporation

【本ガイド作成の背景】

米国のドラッグマスターファイル (DMF) 制度は、連邦規則 § 314.420 (21 CFR § 314.420) により規定されている。その制度利用に関するガイドラインは 1989 年 9 月にドラッグマスターファイルガイドライン (Guideline for Drug Master Files) として FDA より通知された。その後、2000 年 6 月にマイナーな改訂が行われ、現在に至っている。本制度では、DMF に登録できるタイプを以下の 4 種類に規定している。

Type II : 原薬、原薬中間体、及びそれらの原料、または医薬品 (製剤) に関する情報
Type III : 包装資材に関する情報
Type IV : 添加剤、着色剤、香料、エッセンス及びこれらに使用される物質に関する情報
Type V : FDA の承認した参考情報

医薬品添加物は Type IV に登録することができ、その登録情報は表 1 に示すとおりである。

一方、2000 年 11 月に医薬品の承認申請に添付すべき資料の様式と内容を示すガイドラインであるコモンテクニカルドキュメント (CTD) が ICH にて合意された。その CTD の「モジュール 3.P 4 添加剤の管理 (Control Excipients)」に製剤に使用する医薬品添加剤に関する項目が規定され、その項目と現行の DMF Type IV の内容を比較するとき (表 1 参照)、DMF の内容は充分なものとは言えないのが現状であった。

このような背景をもとに、IPEC アメリカでは医薬品添加剤供給者の秘密情報を守りながら、3 極すべてで ICH CTD P4 の要求を満たす添加物情報の矛盾のない提出を可能にする添加剤マスターファイルガイド (Excipient Master File Guide) の作成を行った。



London, May 2002
CPMP/QWP/158/01 Revision
EMEA/CVMP/115/01 Revision

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP)
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (CVMP)**

**NOTE FOR GUIDANCE ON QUALITY OF WATER FOR
PHARMACEUTICAL USE**

DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY (QWP)	October 2000, January 2001
TRANSMISSION TO THE CPMP/CVMP	February 2001
RELEASE FOR CONSULTATION	February 2001
DEADLINE FOR COMMENTS	August 2001
DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY (QWP)	October 2001
TRANSMISSION TO CPMP/CVMP	November 2001
ADOPTION BY CPMP /CVMP	November 2001
DISCUSSION IN QWP FOLLOWING INDUSTRY REPRESENTATION	April 2002
MODIFICATION TO TABLES 3 AND 5	
ADOPTION BY CPMP/CVMP	May 2002
DATE FOR COMING INTO OPERATION	1 June 2002

Changes are in:

- Table 3 (Final isolation and purification of API - not sterile but intended for use in sterile parenteral product)
- Table 5 - Initial rinse of containers/closures for sterile products
- Table 5 - Final rinse of containers closures for sterile parenteral products (addition of footnote).

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 85 95
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

医薬品委員会 (CPMP)
動物用医薬品委員会 (CVMP)

製薬水の品質に関するガイダンス・ノート

品質検討部会 (QWP) での議論	2000年10月～2001年1月
CPMP/CVMPへ送付	2001年2月
協議のための公開	2001年2月
コメント締め切り	2001年8月
品質検討部会 (QWP) での議論	2001年10月
CPMP/CVMPへ送付	2001年11月
CPMP/CVMPによる採択	2001年11月
品質検討部会 (QWP) での議論に続く企業説明 表3及び5の修正	2002年4月
CPMP/CVMPによる採択	2002年5月
発効日	2002年6月1日

変更は以下の通り：

- ・ 表3 (APIの最終単離及び精製－(原薬は)無菌ではないが、無菌非経口医薬品への使用を意図)
- ・ 表5－無菌医薬品の容器/栓の初回リンス
- ・ 表5－無菌非経口医薬品の容器/栓の最終リンス (脚注の追加)



E U R O P E



The IPEC Quality Agreement Guide and Template 2009

IPECの品質協定ガイドライン 及びテンプレート

2009



The IPEC Good Distribution Practices Guide

***FOR
PHARMACEUTICAL
EXCIPIENTS***

2006

IPEC Good Distribution Practices Guide For Pharmaceutical Excipients

この文書は医薬品添加物のサプライチェーンに関わる会社への助言を提供する為に書かれている。

実際の経験に基づく実施例が GDP の活用を促進する為に提供されている。

しかしながら、補助的な活用も可能である。

このガイドは”GOOD TRADE AND DISTRIBUTION PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL STARTING MATERIALS” [1] World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 917, 2003 の追加の注釈である。

このガイド中の注釈は The International Excipients Council (IPEC) の視点に立つものであり WHO の視点によるものではない。

The world Health Organization

我々は、IPEC が WHO の technical report on Good Trade and Distribution Practice For Pharmaceutical Starting Materials からの提言を使用することを喜ばしく思う。

我々は、これによりこれらの提言がより広範に知られ、積極的に推進されていく事を期待する。我々は良い医薬品を患者に提供する目的において継続的に協力することを期待している。(Dr. Lembit Rägo, Dr. Sabine Kopp; December 2005)

Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical starting materials (GTD), WHO Technical Report Series, No. 917, 2003	IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients 2006
1 品質マネージメント	
1.1 組織内において品質保証は管理ツールとしての役目を果たす。契約において、品質保証は供給者の信頼を得る役目を果たす。品質に関する供給者の全体的な目的と方向性を記載した品質ポリシーが経営者により正式に承認・表明され、書面として存在すべきである。	添加剤のサプライチェーンに関わるすべての業者は、添加剤の元来の品質を保持する為に、商品とサービスの質を管理するための品質保証システムを確立しなければならない。 これは、製造業者が封緘した容器を開封し、バルク扱い、サンプリング、試験製造（物理的・化学的操作）、再包装、再ラベリングを行う際に重要である。品質保証システムに欠かせない要件として、最高経営者は企業品質指針を入念に作り上げなければならない。（Quality Policy）
1.2 品質管理は下記を包括する ・適切な設備もしくは品質システム、包括的な組織図、手順、プロセス並びに要員 ・品質に関する要求事項を満たすための、商品（サービス）並びに関連書類の信頼性を適切に保証するために必要な組織的な取り組み ・医薬品原料並びにサービス（詳細はGMPを参照）を提供する供給者を認定するための明白な手順	適応される品質システムの要求事項に関連する書類並びにデータの管理システムが導入されなければならない。 企業品質ポリシー及び、品質管理システムを記載した品質マニュアルを作成することを推奨する。この品質マニュアルはその品質システムの基礎として書面化される。これは添加剤の流通システムに携わる者の、この書類に明記されている適切な品質基準に対する義務を記載する。品質マニュアルは最低下記の要素を含まなければならない。 ・ 品質管理システムの目的 ・ 組織図 ・ 書面化された手順、工程並びに要員もしくはそれらに言及するもの、並びに ・ 手順と部門機能の間における一連の行動と相互作用に関する記述 この品質管理システムは添加剤、包装資材もしくはサービスを提供するサプライヤーが以前に合意した事項に一貫して適合する能力を持つことを検証する為の手順を含む。
1.3 このシステムは品質保証ポリシーをカバーする	1. 2を参照
1.4 製造とサプライチェーンに従事するすべての企業は目的とする製品用途に適合することを保証するために、原料並びに製品の品質及び安全性に関する責任を共有しなければならない。	関連する企業は販売会社によって提供される添加剤が医薬品製造業者と相互に同意した規格要求事項並びに/もしくはは添加剤の目的とする用途に適合することを保証するための責任を共有しなければならない。
1.5 個人の責任が全ての品質リスクを負うように広範になるべきではない。供給者が限られた人員しか有していない場合は、いくつかの職務は委託されるか、もしくは認定された適切な人材に外注されるであろう。これらにおいてはGTDの適用に関連して、乖離もしくは説明されない重複があってはならない。	このガイドラインに従い、全ての業務を行うために必要な自社もしくは外注業者において適切な人材を十分に保有しなければならない。（2.2を参照）
1.6 電子商取引（e-コマース）を用いる場合、生産履歴管理並びに製品の品質保証を確実に行うための手順、並びに適切なシステムを實施しなければならない	6. 10を参照
1.7 適切な品質を備えた製品を、目的とする用途の為に、認定された供給者より出荷することを保証するため、承認された出荷手順を實施しなければならない。	添加剤が製造業者から出荷された元の容器に封緘されて出荷された場合、追加の試験並びにバッチリリース試験は必要ない。包装（ラベリングを含む）の状態並びに封印の検査を實施しなければならない。 製造業者の品質書類のコピー（COA, C0C等）は個々の出荷の際に



The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline



FOR
*PHARMACEUTICAL
EXCIPIENTS*

2008

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline

IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients 2006	Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical starting materials (GTDP), WHO Technical Report Series, No. 917, 2003
1 品質マネジメント	
<p>添加剤のサプライチェーンに関わるすべての業者は、添加剤の元の品質を保持する為に、商品とサービスの質を管理するための品質保証システムを確立しなければならない。</p> <p>これは、製造業者が封緘した容器を開封し、バルク扱い、サンプリング、試験製造（物理的・化学的操作）、再包装、再ラベリングを行う際に重要である。品質保証システムに欠かせない要件として、最高経営者は企業品質指針を入念に作り上げなければならない。（Quality Policy）</p>	<p>組織内において品質保証は管理ツールとしての役割を果たす。契約において、品質保証は供給者の信頼を得る役割を果たす。品質に関する供給者の全体的な目的と方向性を記載した品質ポリシーが経営者により正式に承認・表明され、書面として存在すべきである。</p>
<p>適応される品質システムの要求事項に関連する書類並びにデーターの管理システムが導入されなければならない。</p> <p>企業品質ポリシー及び、品質管理システムを記載した品質マニュアルを作成することを推奨する。この品質マニュアルはその品質システムの基礎として書面化される。これは添加剤の流通システムに携わる者の、この書類に明記されている適切な品質基準に対する義務を記載する。品質マニュアルは最低下記の要素を含まなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 品質管理システムの目的 ・ 組織図 ・ 書面化された手順、工程並びに要員もしくはそれらに言及するもの、並びに ・ 手順と部門機能の間における一連の行動と相互作用に関する記述 <p>この品質管理システムは添加剤、包装資材もしくはサービスの提供をサプライヤーが以前に合意した事項に関し一貫して適合する能力を持つことを検証する為の手順を含む。</p>	<p>品質管理は下記を包括する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な設備もしくは品質システム、包括的な組織図、手順、プロセス並びに要員 ・ 品質に関する要求事項を満たすための、商品（サービス）並びに関連書類の信頼性を適切に保証するために必要な組織的な取り組み ・ 医薬品原料並びにサービス（詳細はGMPを参照）を提供する供給者を認定するための明白な手順
1.3	このシステムは品質保証ポリシーをカバーする
1.4	製造とサプライチェーンに従事するすべての企業は目的とする製品用途に適合することを保証するために、原料並びに製品の品質及び安全性に関する責任を共有しなければならない。
1.5	個人の責任が全ての品質リスクを負うように広範になるべきではない。供給者が限られた人員しか有していない場合は、いくつかの職務は委託されるか、もしくは認定された適切な人材に外注されるであろう。これらにおいてはGTDPの適用に関連して、乖離もしくは説明されない重複があってはならない。
1.6	電子商取引（e-コマース）を用いる場合、生産履歴管理並びに製品の品質保証を確実に行うための手順、並びに適切なシステムを実施しなければならない
1.7	適切な品質を備えた製品を、目的とする用途のために、認定された供給者より出荷することを保証するため、承認された出荷手順を実施しなければならない。
6.10	を参照
	<p>添加剤が製造業者から出荷された元の容器に封緘されて出荷された場合、追加の試験並びにバッチリリース試験は必要ない。包装（ラベリングを含む）の状態並びに封印の検査を実施しなければならない。</p> <p>製造業者の品質書類のコピー（COA, COC 等）は個々の出荷の際に</p>

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section...	Refer to SQAS Distributor ESAD II section...	Notes
1. Quality Management				
Q 1.1	Is there a quality management system implemented (Covered by an ISO 9001:2000 certification)?	1.1, 1.2, 1.3	Gl.1	(ISO 9001 / 2000 証明でカバーされた) 要件を満たす品質マネジメントシステムがありますか？
Q 1.2	Is there a quality manual and written procedures describing all *GTDP related processes? * Good Trade and Distribution Practices	1.2		全てのGTDPのプロセスに関する、品質マニュアルと手順書はありますか？ (*GTDP = 優良貿易/流通基準)
Q 1.3	Is there a third party certification of the quality system (Covered by ISO 9001:2000 certification or third party HACCP verification)?	1.8	Gl.2	(ISO 9001 / 2000 証明または第三者HACCP証明でカバーされた) 品質システムの第三者証明がありますか？
Q 1.4	Is there a library of relevant regulations on starting materials for pharmaceuticals?	1.1	Gl.3	医薬品の出発物質に関する規制には記載されていますか？
Q 1.5	Is a person designated or a source defined to keep the company informed about legislative developments in the area of starting materials for pharmaceuticals?	1.1	Gl.4	医薬品の出発物質の法的な開発に関して、会社が通知を行うための、要員の規定または原料の規定は行われていますか？
Q 1.6	Are responsibilities for assessing the impact of such legislative developments and for proposing actions to comply with these clearly defined?	1.1	Gl.5	開発の法規面の影響を査定する責任、及びこれらを遵守する活動は、明確に定義されていますか？
Q 1.7	Is a regular review made of the system for compliance with legal requirements?	1.1	Gl.6	定例レビューは、法的要求事項の遵守のためのシステムとされていますか？

Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use
(94/C 63/03)
(Text with EEA relevance)

Introduction

These guidelines have been prepared in accordance with Article 10 of Council Directive 92/25/EEC of 31 March 1992 on the wholesale distribution of medicinal products for human use¹. They do not cover commercial relationships between parties involved in distribution of medicinal products nor questions of safety at work.

Principle

The Community pharmaceutical industry operates at a high level of quality assurance, achieving its pharmaceutical quality objectives by observing Good Manufacturing Practice to manufacture medicinal products which must then be authorised for marketing. This policy ensures that products released for distribution are of the appropriate quality.

This level of quality should be maintained throughout the distribution network so that authorised medicinal products are distributed to retail pharmacists and other persons entitled to sell medicinal products to the general public without any alteration of their properties. The concept of quality management in the pharmaceutical industry is described in Chapter I of the Community Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products and should be considered when relevant for the distribution of medicinal products. The general concepts of quality management and quality systems are described in the CEN standards (series 29 000).

In addition, to maintain the quality of the products and the quality of the service offered by wholesalers, Directive 92/25/EEC provides that wholesalers must comply with the principles and guidelines of good distribution practice published by the Commission of the European Communities.

The quality system operated by distributors (wholesalers) of medicinal products should ensure that medicinal products that they distribute are authorised in accordance with Community legislation, that storage conditions are observed at all times, including during transportation, that contamination from or of other products is avoided, that an adequate turnover of the stored medicinal products takes place and that products are stored in appropriately safe and secure areas. In addition to this, the quality system should ensure that the right products are delivered to the right addressee within a satisfactory time period. A tracing system should enable any faulty product to be found and there should be an effective recall procedure.

Personnel

1. A management representative should be appointed in each distribution point, who should have defined authority and responsibility for ensuring that a quality system is implemented and maintained. He should fulfil his responsibilities personally. This person should be appropriately qualified: although a degree in Pharmacy is desirable, the qualification requirements may be established by the Member State on whose territory the wholesaler is located.
2. Key personnel involved in the warehousing of medicinal products should have the appropriate ability and experience to guarantee that the products or materials are properly stored and handled.
3. Personnel should be trained in relation to the duties assigned to them and the training sessions recorded.

Documentation

4. All documentation should be made available on request of competent authorities.

Orders

5. Orders from wholesalers should be addressed only to persons authorised to supply medicinal products as wholesalers in accordance with Article 3 of Directive 92/25/EEC or holders of a

¹ OJ No L 113, 30.4.1992, p. 1

ヒト用医薬品の GDP ガイドライン
(94/C 63/03)
(欧州経済領域関係テキスト)

緒 言

本ガイドラインは、ヒト用医薬品の卸売販売に関する 1992 年 3 月 31 日の閣僚理事会指令 92/25/EEC 第 10 項に従って作成された。本ガイドラインは、医薬品の販売に関与する団体間の商業的關係にも業務上の安全性に関する疑念にも言及するものではない。

原 則

共同体の製薬企業は、市場で規制を受ける医薬品を製造するために、GMP 遵守により高度の品質保証を実施し、医薬品の品質の目的を達成している。この方針は、販売のために出荷された製品が適切な品質を有していることを確実なものにしている。

この品質レベルは販売網を通じて保持されるべきであり、その結果として品質を保証された医薬品が、一般大衆に医薬品を販売する資格を持つ小売店の薬剤師やその他の人達に品質の劣化なしに販売される。製薬企業における品質マネジメントの概念は、医薬品 GMP の共同体ガイド第 1 章に記載されており、医薬品販売に関連する場合は考慮されるべきである。品質マネジメント及び品質システムの一般的概念は、CEN 基準 (29 000 シリーズ) に記載されている。

更に、卸売業者により提供される製品及びサービスの品質を保持するために、指令 92/25/EEC は、卸売業者が欧州共同体委員会により出版された GDP の原則及びガイドラインを遵守しなければならないことを求めている。

医薬品の販売業者 (卸売業者) により行われる品質システムは、以下の点を確保すべきである。

- ・ 販売する医薬品は、欧州共同体の規制に従って保証されること
- ・ 輸送中を含めた全ての時間の保管条件が観察されること
- ・ 他の医薬品とのコンタミが避けられること
- ・ 保管されている医薬品の適切な回転が行われること
- ・ 医薬品は安全で堅固な場所に適切に保管されること

これに加えて品質システムは、正しい医薬品が正確なあて先に満足すべき時間内で配送されることを確保すべきである。追跡システムは不良品を発見でき、効率的な回収法を持つべきである。

職 員

1. 各販売所で管理責任者が任命され、彼は品質システムが実施され維持されることを

04/2008:51500

5.15. FUNCTIONALITY-RELATED CHARACTERISTICS OF EXCIPIENTS

This chapter and the FRC sections in specific monographs are not mandatory and are published for information and guidance.

PREAMBLE

Excipients that have previously been evaluated for safety are used in the formulation of pharmaceutical preparations to bring functionality to the formulation. The intended function of an excipient is to guarantee the required physical and biopharmaceutical properties of the pharmaceutical preparation.

The functionality of an excipient is determined by its physical and chemical properties and, in some cases, also by its content of by-products or of additives used to improve the intended functionality. In addition, the functionality may depend on complex interactions between the constituents of the formulation and stresses related to the process. Excipient functionality can therefore be evaluated only in the context of a particular formulation and manufacturing process, frequently by the use of a number of analytical methods. Knowledge of excipient functionalities may facilitate the application of Process Analytical Technology (PAT).

Certain excipient properties, such as the particle size of an excipient intended for a solid dosage form or the molecular mass of a polymeric material used as a viscosity-increasing agent, may however relate to functionality in a more general sense. Such functionality-related characteristics (FRCs) can be controlled and may be subject to a product-specific quality specification when the pharmaceutical development work has demonstrated their critical role for the manufacturing process and quality attributes of the medicinal product.

Monographs of the European Pharmacopoeia on excipients are designed to ensure acceptable quality for users. Information on the appearance and characters of the excipient, and requirements concerning identity, chemical and microbiological purity and physical characteristics associated with the chemical structure, such as optical rotation, are given in specific monographs and in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*.

FRCs are included in excipient monographs to aid manufacturers of pharmaceutical products in establishing specifications based on standard analytical methods. They provide manufacturers and users of excipients with a common language to support the supply of excipients with specified properties. FRCs may be labelled (in the certificate of analysis, for example) by the excipient manufacturer with a reference to the Pharmacopoeia monograph, thus indicating the method used to test a particular characteristic. The FRC section in specific monographs contains FRCs that are known to have an impact on the functionality of the excipient for the stated uses. The uses and the FRCs listed are not exhaustive due to the multiple uses of many excipients and the development of new uses.

REGULATORY GUIDANCE

According to current regulatory guidelines, for example ICH Q8 Pharmaceutical Development, the marketing authorisation application should discuss the excipients chosen and their concentration, and demonstrate the characteristics that can influence the medicinal product performance and manufacturability relative to the respective function of each excipient. The ability of excipients to provide their intended functionality throughout the intended period of validity of the formulation should also be demonstrated.

The information on excipient performance can be used as appropriate to justify the choice and quality attributes of the excipient.

Excipients are normally produced by batch processes, so there is a possibility of batch-to-batch variation from the same manufacturer. Excipients from different sources may not have identical properties with respect to their use in a specific formulation. The inevitable variation in chemical and physical properties is one of the most important input variables that can impact on a pharmaceutical manufacturing process, since excipients typically make up the major proportion of a medicinal product. Many excipients are of natural origin and composed of a mixture of chemically related compounds. Other excipients are made in chemical plants primarily designed for producing chemicals for industries other than the pharmaceutical industry. The excipient manufacturer's process may therefore be focused on the chemical characteristics and some physical properties addressing the manufacturer's primary market. In many cases, the excipient manufacturer has limited knowledge of the pharmaceutical uses of the product.

The key to a successful, robust formulation is to understand the chemical and physical nature of the active substance(s) and the excipients alone, and how their properties interact with other constituents of the formulation and the manufacturing process. During pharmaceutical development, the ingredient properties that are critical to the manufacturing process and performance of the medicinal product are identified. Having identified the critical properties of the excipients, preferably by a risk-based approach, pharmaceutical development may establish the acceptable range of the critical characteristics including both the physical and chemical property variation. The FRCs concerned may not be properties controlled by the excipient manufacturer and are therefore variable. The design of a robust manufacturing process for the medicinal product that limits the effect of the normal excipient variability is preferable.

PHYSICAL GRADES

Excipients that are particulate solids can be available in a variety of physical grades, for example with regard to particle-size distribution, which is usually controlled by the excipient supplier. However, FRCs for these excipients may concern a wide range of properties, resulting from solid-state properties and properties of the particulate solid, which may not be controlled by the excipient supplier.

Examples of solid-state properties to be considered in the development of solid dosage forms include polymorphism, pseudopolymorphism, crystallinity and density. Complementary techniques to study crystalline forms and solvates are given in the general chapters:

- 5.9. *Polymorphism*;
- 2.2.34. *Thermal analysis*;
- 2.9.33. *Characterisation of crystalline and partially crystalline solids by x-ray powder diffraction (XRPD)*;
- 2.2.42. *Density of solids*;
- 2.9.23. *Pycnometric density of solids*.

Properties of particulate solids include for example particle-size distribution, specific surface area, bulk density, flowability, wettability and water sorption. Depending on the size range, the particle-size distribution can be determined by sieve analysis (see chapter 2.9.38. *Particle-size distribution estimation by analytical sieving*) or instrumental methods, for example, 2.9.31. *Particle-size analysis by laser light diffraction*. General method 2.9.26. *Specific surface area by gas adsorption* is based on the Brunauer-Emmett-Teller

Functionality-Related Characteristics of Excipients

添加剤の機能性関連特性

添加剤に期待される機能性とは、製剤に必要な物理的及び生物薬剤学的な性質を保証することであり、ICH Q8 製剤開発などのガイドラインにおいても添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択について検討することが求められている。

欧州では、2008年に General Chapter 5.15 Functionality-Related Characteristics of Excipients (機能性関連特性、FRC)を薬局方に追加した。USPにおいても Excipient Performance Chapter <1059>の作成など同様な動きがある。局方各条への FRC 導入は、欧州薬局方独自の取り組みであるが、General Chapter 5.15 では FRC の概念や利用方法等を解説している。各条に設けられた FRC セクションは mandatory なものではなく、機能性に関する重要なパラメータ情報を提供し、試験方法や限度、許容範囲なども記載されることがある。この FRC セクションは、添加剤メーカーとユーザー間での共通言語となり、機能性に関連した特定の性質をもった添加剤の供給において有用であるとしている。

European Pharmacopoeia 6.1 General Text 5, General Chapter 5.15 Functionality-Related Characteristics of Excipients の翻訳を行ったので、以下に報告する。

© 2009 USPC, Inc. 35(5) In-Process Revision: 1059 EXCIPIENT PERFORMANCE

1059 添加物の特性 (案)