

を2倍にする。非吸収光は試料に反射して検出器に戻る。

$$T^* = I/I_T$$

I_T = 試料のない、透過反射光の強度

I = 試料で測定された透過光および反射光の強度

$$A^* = \log_{10} (1/T^*)$$

試料調製／導入

透過モード. 透過率 (T) の測定は、計算する際に、バックグラウンド透過率スペクトルに左右される。バックグラウンド基準は、空気、空のセル、溶剤ブランクでもよく、特殊な場合として基準試料でもよい。この方法は一般に希釈された液体、希釈されていない液体、懸濁液、溶液、固体に適用される。固体の透過率の測定には、適切な試料付属物が用いられる。試料は、NIR 光に対し透明な、適切なパス長 (一般に 0.5–4mm) のセル内、あるいは適切な配置の光ファイバプローブを浸すことによって検査される。これにより、装置の仕様と一致し、用途について適切な透明帯に位置するスペクトルが得られる。

拡散反射モード. この方法は一般に固体に適用される。試料は適切な装置内で検査される。できる限り試料間で測定条件が再現可能なものとなるよう注意しなければならない。試料中に光ファイバプローブを侵入させる場合は、スペクトルの撮影中にプローブが静止しているよう、また測定条件が試料間で可能な限り再現可能となるようにプローブの位置に注意しなければならない。バックグラウンド基準の反射光は、ベースラインを得るためにスキャンし、その後ひとつあるいはそれ以上の検体試料の反射率を測定する。よく用いられる反射率基準はセラミックタイル、パーフルオロ化ポリマー、金である。他に適当な物質が用いられることもある。互いに直接比較可能であるのは、同じ光学特性を持つバックグラウンドに対して測定されたスペクトルのみである。粒径、水和物水、溶媒化の状態を

考慮する必要がある。

透過反射モード. パス長が倍になるように反射器は試料の後に置く。光源と検出器が試料と同じ側にある反射器と光ファイバプローブシステムと同じ機器の位置関係を共有するために、この配置を採用することができる。試料は、鏡か NIR 領域を吸収しない金属あるいは不活性物質 (たとえば二酸化チタン) のいずれかでできた適切な拡散反射器により、セル内で検査される。

スペクトルに影響を与える要因

試料の温度. これは水溶液や多くの液体において重要であり、温度が数度違えばスペクトルが相当変化する場合がある。また、水を含む固体や粉末でも重要な変数である。

湿度および溶剤残留物. 試料中に存在する湿度と溶剤残留物は、NIR 領域でかなりの吸収バンドを生じる。

試料の厚さ. 試料の厚さはスペクトルの変動のソースであることが知られており、これを理解し、および/あるいは管理する必要がある。たとえば、反射測定では、試料は「無限大に」厚い場合があり、あるいは一定の厚さでそれより薄い試料は、一定の、望ましくは高度の反射性を持つ拡散反射支持物質が必要となる。

試料の光学的特性. 固体では、試料の表面およびバルク散乱特性を考慮しなければならない。物理的、化学的、光学的に異成分からなる試料のスペクトルの場合、ビームサイズを大きくしたり、複数の試料を検査したり、プローブを回転させることによって試料の平均化が必要な場合がある。粒子化物質の圧密や粒径の程度や表面仕上げが異なる場合などの一定の要因により、相当のスペクトルの違いが生じる。

結晶多形. 結晶化構造の変動 (多形) はスペクトルに影響を及ぼす。このため固体の不定形体とともに、異なる結晶形態が、NIR スペクトルに基づいて互いに区別される場合がある。複数の結晶形態が存在する場合は、キャ

リブレーション基準には、使用目的に関連する形態が分布しているように注意しなければならない。

試料の古さ。時間の経過とともに試料の化学的、物理的、光学的特性は変化しうる。NIR分析用の試料は、キャリブレーション用に用いられたものの代表となるように注意しなければならない。異なる古さの試料を分析する場合は、特性の潜在的な違いの原因を説明する必要がある。

装置の性能の管理

製造業者の指示に従って装置を使用し、装置の使用と検査される物質に従って、定期的に指示された検定を実行する。

波長スケールの検定(フィルター装置を除く)。使用される波長スケールを検定する。一般に約780nmから約2,500nm(約12,800 cm^{-1} から約4,000 cm^{-1})の領域、あるいは用いられる波長範囲内の特性最大値あるいは最小値を持つひとつ以上の適切な波長基準を用いる対象とするスペクトル範囲である。たとえば、塩化メチレンや希土酸化物は適切な基準物質である。認証値を得るために用いたものと同じ波長分解能で、あるスペクトルをとり、使用される範囲にわたり分布する少なくとも3ピークの位置を測定する。許容差は1,200nmで $\pm 1\text{nm}$ 、1,600nmで $\pm 1\text{nm}$ 、2,000nmで1.5nm(8,300 cm^{-1} で $\pm 8\text{cm}^{-1}$ 、6,250 cm^{-1} で $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 、5,000 cm^{-1} で $\pm 4\text{cm}^{-1}$)である。用いられる基準物質について、用いられる各ピーク用に上記から最も近い波長(波数)についての許容差を適用する。FT装置については、波数スケールのキャリブレーションは7,299.86 cm^{-1} で細い水蒸気線あるいは、認証物質による細い線を用いて実施されることがある。希土酸化物についてはNIST1920(a)が最適な基準となる。

透過モードでの測定。塩化メチレン R は1.0mmの光学パス長で用いることができる。塩化メチレンは、特徴的な鋭いバンドが1,155nm、1,366nm、1,417nm、1,690nm、1,838nm、1,894nm、2,068nm、2,245nmに存在する。

1,155nm、1,417nm、1,690nm、2,245nmのバンドがキャリブレーションに用いられる。他の適切な標準が用いられることもある。

拡散反射(反射率)モードでの測定。ジスプロジウム、ホルミウム、酸化エルビウムの混合物(質量で1+1+1)あるいは他の認証物質が用いられる場合がある。この基準物質は、1,261nm、1,681nm、1,935nmに特徴的ピークを示す。外部の固体基準を用いることができない場合、また拡散反射の測定がセル内で行われる場合、あるいは光ファイバプローブが用いられる場合は、約4mLの塩化メチレン R に1.2gの二酸化チタン R の懸濁液を、強く振って、セル内あるいはプローブ内で直接用いる。2分後にスペクトルを記録する。二酸化チタンはNIR領域では吸収を生じない。スペクトルは2,500nmで10nm(4,000 cm^{-1} で16 cm^{-1})の最大公称装置バンド幅で記録する。測定は、使用される領域にわたって分布する少なくとも3ピークの位置で行う。許容差は波長スケールの検定の項に示している。用いられる基準物質については、用いられる各ピークについて最も近い波長(波数)に対する許容差を適用する。

波長繰返し精度の検定(フィルター装置を除く)。適切な標準を用いて波長の繰返し精度を検定する。波長の標準偏差は、装置の製造業者の仕様と一致する。

測光直線性および反応安定性の検定。測光直線性の検定は、透過率あるいは反射率のパーセントで表される既知の値での透過標準あるいは反射標準のセットにより示される。反射率測定には、炭素をドーブしたポリマーの標準が利用できる。10-90%の範囲内で、それぞれが1.0、0.7、0.4、0.1の吸収値を持つ10%、20%、40%、80%といった、少なくとも4つの基準標準が用いられる。1.0より高い吸収率を持つ検体についてこのシステムを用いる場合は、2%および/あるいは5%の標準をセットに加える。観察された吸収率値を基準吸収率値に対してプロットし、線形回帰を実行する。許容差は傾斜については 1.00 ± 0.05 、切

片については 0.00 ± 0.05 である。

反射率標準から得られたスペクトルは、工場でキャリブレーションされた実験条件下と、その後使用される条件下の差による変動を免れない。このため、セットのキャリブレーション標準で提供された割合の反射率値は、任意の装置用の「絶対的」キャリブレーションを確立する際には役に立たない場合がある。しかし化学的、物理的に標準が変わらず、また認証値を得るために用いられたものと同じ基準バックグラウンドが用いられる限りは、その後の、正確な試料位置などの同一条件による同一標準の測定からは、測光反応の長期的安定性についての情報がもたらされる。長期的安定性については $\pm 2\%$ の許容差が許される。これは、スペクトルが前処理なしで用いられた場合にのみ必要となるものである。

測光ノイズの検定. 例えば、白色反射性セラミックタイルあるいは反射性熱可塑性樹脂（たとえば PTFE）などの、適切な反射率標準を用いて測光ノイズを測定する。製造業者の推奨に従って、適切な波長/波数範囲にわたる反射標準をスキャンし、最大振幅ノイズとして測光ノイズを計算する。その値は標準偏差の約 2 倍である。測光ノイズは分光光度計の仕様と一致する。

同定および特性記述(定性分析)

参照スペクトルライブラリの確立. 確立された仕様に従って完全に試験されており、分析される物質に典型的な変動（たとえば製造業者、物理的形態、粒径）を示す物質の適切な数のバッチのスペクトルを記録する。そのスペクトルのセットは、その物質についての類似性境界を定義する同定および特性記述用の情報を表し、その物質を同定するのに用いられるスペクトルライブラリでその物質用の入力となる。

ライブラリにおける物質の数は具体的用途に左右されるが、あまりにライブラリが多いと、異なる物質の区別とバリデーションになんらかの困難を生じることがある。用いられ

るライブラリの全スペクトルは以下の点で同じとする。

- スペクトル範囲とデータポイントの数
- 測定法
- データの前処理

サブグループ（ライブラリ）を作成する場合、上述の基準を各群に独立して適用する。ライブラリのスペクトルの集積は、同定用に用いられる数学的手法により定義される異なる方法で表されることがある。それには次のようなものがある。

- その物質を示すすべての個別スペクトル
- 物質の各バッチの平均スペクトル
- 必要であれば、物質のスペクトル内における変動の記述

スペクトルライブラリの作成用の電子原データを保存することが必要である。

データの前処理. 多くの場合、特に反射モードスペクトルについては、識別モデルあるいはキャリブレーションモデルを作成する前に、スペクトルに対しなんらかの数学的前処理を行うと役に立つことがある。その目的は、たとえばベースライン変動を低下させたり、その後生じる数学モデルに干渉している既知の変動の影響を低下させたり、使用前にデータを圧縮することなどである。典型的な方法は、多重散乱補正（MSC）、クベルカ-ムンク（Kubelka-Munk）変換、ウィンドウ化とノイズ削減、スペクトルの 1 次、2 次微分の数値的計算などを含むスペクトル圧縮法である。それより高次の微分は推奨されない。場合によってはスペクトルも正規化されることがある。たとえば最大吸収率、平均吸収率、スペクトル下の積分吸収面積に対して行われる。

数学的変換を行う場合は、人工物が入り込んだり、不可欠な情報（定性法について重要）が失われたりすることがあるため、注意を要する。アルゴリズムを理解することが必要であり、すべてのケースで変換の使用についての理論的根拠を文書化しなければならない。

データの評価. 検査中の物質のスペクトルの直接比較は、数学的相関関係やその他の適切な

アルゴリズムに基づいて、データベースの全物質の個々の基準スペクトルあるいは平均基準スペクトルとなされる。既知の基準平均スペクトルのセット、およびこの平均周囲の変動は、識別用のアルゴリズムとともに用いてもよい。クラスター分析と主成分分析 (PCA) を組み合わせたもの、SIMCA (クラスアナロジーによるソフト独立モデリング)、フィルターや UNEQ (不等散乱クラス) を用いた COMPARE 関数、他に NIR 装置のソフトウェアで用いたり、サードパーティのソフトウェアとして提供されるものに基づく異なるアルゴリズムがある。特定の用途に選択されたアルゴリズムの信頼性についてはバリデートする必要がある。例えば、相関係数、二乗残差の総計、クラスター分析を用いた距離は、バリデーション工程で定義された許容限界を満たしていなければならない。

データベースのバリデーション

特異性. 任意の物質の陽性同定用のデータベーススペクトルを用いた識別の選択度とデータベースの他の物質に対する適切な区別は、バリデーション工程中に確立される。許容閾値を確立する。閾値が高ければ、より高い識別力が得られるが、物質自体の変動性によりなんらかの誤りが生じることがある。閾値が低ければ、これらの問題を解消することはできるが、結果があいまいとなる場合がある。潜在的な問題は、スペクトルデータベースに提出しなければならない。これらは、視覚的外観、化学的構造あるいは名称でデータベースメンバーに類似した、現場で受領された物質の可能性もある。この問題は同定できないはずである。データベースに示されていたが、それ (すなわち異なるバッチ、混合物) を作るために用いられなかった物質の独立試料は、分析時に陽性同定が得られるはずである。

堅牢性. 定性工程の堅牢性も、分析時の正常な操作条件に対するわずかな変化の影響を試験するために妥当性を問う必要がある。前加工およびキャリブレーションアルゴリズム変数についての変更はあってはならない。典

型的な問題は以下の通りである。

- 環境条件 (たとえば、検査室の温度や湿度) の変動に対するオペレータ間の違いの影響
- 試料の温度、光学窓上の試料の位置、プローブの深さおよび物質の圧縮/パッキングの影響
- 装置の部品やサンプリング導入装置の交換

定量分析

キャリブレーションモデル用のスペクトル基準ライブラリの確立。キャリブレーションとは分析装置からの反応を試料の特性に関係付ける数学的モデルを構築する工程である。厳密な数学的表現で明確に定義でき、適切な結果を出すことのできるあらゆるキャリブレーションアルゴリズムが使用可能である。測定される範囲を通じて、項目の既知の値により適切な数の試料のスペクトルを記録する (たとえば、含水量)。キャリブレーションモデルに用いられる波長は、対象の検体のバンドがキャリブレーションに用いられていることを検定するために、検体の既知のバンドおよびマトリックスの既知のバンドと比較することができる。測定された試料の約 3 分の 2 によりキャリブレーションモデルを確立する。測定された試料の残りの 3 分の 1 をデータベースと比較する。全試料が、方法の用途により定義されるような精度間隔内の定量結果を生じるはずである。正確な定量を、特定の範囲内のマトリックスの変動の存在する状態で実証しなければならない。重回帰 (MLR)、部分最小 2 乗 (PLS) および主成分回帰 (PCR) が一般に用いられる。PLS や PCR キャリブレーションについては、係数あるいは負荷をプロットし、大きな係数の領域を検体のスペクトルと比較してもよい。キャリブレーションモデル作成用の原データは前処理を行わずに保存しなければならない。

データの前処理. データの前処理とは、キャリブレーションモデルの作成前の、スペクトルの特徴の増強および/あるいは望ましくない

変動源を除去あるいは減少させるための NIR スペクトルデータの数学的変換と定義できる。データの前処理用およびキャリブレーション用に多くの適切なアルゴリズムが存在する。その選択は用途に対する適切性に基づく。波長を選択すれば、MLR（たとえば、粒径の測定）などのキャリブレーションモデルの効率を改善しうる。たとえば水と物水の測定で、波長スケールの一定の領域を削除することが有益な場合がある。波長圧縮をそのデータに適用することもある。

バリデーション変数. NIR 法のバリデーションを実証するために考慮される分析性能特性は、あらゆる分析手順に必要なものと類似している。各バリデーション変数用の具体的許容基準は、方法の用途と一致していなければならない。

特異性. 定量測定のための相対的識別力と選択性は、定性分析の項目で記述したものと類似したものとなるはずである。特異性試験の範囲は、用途と管理されているリスクに左右される。その方法の操作範囲内のマトリックス濃度の変動は定量測定に大きな影響を与えるものであってはならない。

直線性. 直線性のバリデーションには、用いられたアルゴリズム内の NIR 反応から計算された NIR の結果を、キャリブレーションモデルの定義された範囲を通じて分布する基準法の結果を相関させることが含まれる。非直線の実際の NIR 反応でも、なお妥当である可能性がある。

範囲. 検体基準値の範囲は NIR 法の範囲およびその方法の定量限界を定める。バリデートされた範囲外の結果を認めないように管理を行う必要がある。

正確さ. これはバリデーション法あるいは既知の試料（ブランクの試料や試験された物質の加えた量の試料）との比較により決定できる。正確さは、バリデートされた方法のデータと強く一致する NIR 法の予測標準誤差 (SEP) により示される。SEP とは、特定の試

料についての分析基準データを NIR の結果と比較して得られた残差の標準偏差である。これは、SEP をバリデーションに用いられた基準法と比較することにより、NIR 結果を分析基準データと相関させて実証される。NIR 結果を基準値と比較するために、別の統計的比較手法が用いられることがある（ペアード t 検定、バイアス評価）。

精度. これは処方された条件下で一連の測定値間の一致の近さを表す。精度は開発された分析法に従って実施された最低 6 回の測定値により評価される。これは、繰返し精度（試料の位置の変動のある場合、ない場合で同一試料の測定を反復する）と中間精度（異なる検体を異なる測定日の測定で反復する）の 2 段階で検討される。

堅牢性. これには温度、湿度、試料の扱いの影響、装置の変更の影響などが含まれる。

はずれ値. キャリブレーション範囲外の検体を含む試料の NIR 測定からはずれ値が得られた場合は、さらなる試験が必要なことを示している。適切な分析法によってさらに試料を試験し、仕様内の検体内容が得られた場合は、これを認め、仕様を満たしたとみなすことができる。このように、試料の NIR 測定により生じたはずれ値結果は、なおも対象検体についての仕様を満たしている場合がある。

継続的モデル評価

使用するためにバリデートされた NIR モデルは、継続的性能評価およびバリデーション変数のモニタリングの対象となる。不具合が発見された場合は、是正措置が必要となる。必要となる再バリデーションの程度は変化の性質によって異なる。新しい物質が基準ライブラリに加えられた場合は、定性モデルの再バリデーションが必要であり、物質の物理的特性の変化が生じた場合、提供ソースの変更が生じた場合にも必要となる場合がある。定量モデルの再バリデーションは、最終製品の組成、製造工程、原料のソース/グレードの変更の理由で必要となる。

データベースの移動

データベースが別の装置に移動される場合は、スペクトル範囲、データポイント数、波長分解能などの変数を考慮する必要がある。そのモデルが新しいデータベースや新しい装置でも妥当性を保つことを実証するために、他の手順や基準を適用することが必要である。

データの保存

現行の規制に従って、電子的 NIR スペクトル、ライブラリ、データを保存する。

現行の仕様に従って、特別な用途（たとえば同定、粒径分析、含水量など）用に必要なデータ前処理を行って NIR スペクトルを保存する。

D. 結論

ICH の品質分野において合意された最新の品質管理技法又はコンセプトを活用するためには、日本薬局方として何が欠けており、どのような対応があり得るのかという観点より、複数の小課題：

- ① 医薬品用原薬の不純物管理のあり方について
- ② ICH 合意の安定性試験と貯法について (Ver.3)
- ③ 無機性不純物に対するプロファイル分析について
- ④ 近赤外吸収分光法について

を定め検討を行った。

その結果、

①については、欧州薬局方 (EP^{5th}) における考え方をベースにして、日本薬局方としての対応につき、ドラフトの作成を行った。

②については、平成 14 年度からの継続研究課題であるが、昨年度までの報告に対する関係者からの意見を反映させて、全体的な見直しを行い、Ver. 3 を作成した。

③については、重金属など無機性不純物に対するプロファイル分析が可能な分析法として、高周波誘導プラズマ分析法 (ICP) の日局への導入を意図して、ICP 法と重金属試験法及び強熱残分試験法との比較実験を行うと

もに、一般試験法 (案) の作成を行った。

④については、欧州薬局方 (EP^{5th}) の一般試験法「近赤外吸収分光光度法」の翻訳作業を行い、日局としての対応のための基盤づくりを行った。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

01/2005:51000

5.10. CONTROL OF IMPURITIES IN SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE

Preamble

The monographs of the European Pharmacopoeia on substances for pharmaceutical use are designed to ensure acceptable quality for users. The role of the Pharmacopoeia in public health protection requires that adequate control of impurities be provided by monographs. The quality required is based on scientific, technical and regulatory considerations.

Requirements concerning impurities are given in specific monographs and in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*. Specific monographs and the general monograph are complementary: specific monographs prescribe acceptance criteria for impurities whereas the general monograph deals with the need for qualification, identification and reporting of any organic impurities that occur in *active substances*.

The thresholds for reporting, identification and qualification contained in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)* apply to all related substances. However, if a monograph does not contain a related substances test based on a quantitative method, any new impurities occurring above a threshold may be overlooked since the test is not capable to detect those impurities.

The provisions of the Related substances section of the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*, notably those concerning thresholds, do not apply to excipients; also excluded from the provisions of this section are: biological and biotechnological products; peptides; oligonucleotides; radiopharmaceuticals; fermentation products and semisynthetic products derived therefrom; herbal products and crude products of animal and plant origin. Although the thresholds stated in the general monograph do not apply, the general concepts of reporting, identification (wherever possible) and qualification of impurities are equally valid for these classes.

Basis for the elaboration of monographs of the European Pharmacopoeia

European Pharmacopoeia monographs are elaborated on substances that are present in medicinal products that have been authorised by the competent authorities of Parties to the *European Pharmacopoeia Convention*. Consequently, these monographs do not necessarily cover all sources of substances for pharmaceutical use on the world market.

Organic and inorganic impurities present in those substances that have been evaluated by the competent authorities are qualified with respect to safety at the maximum authorised content (at the maximum daily dose) unless new safety data that become available following evaluation justify lower limits.

European Pharmacopoeia monographs on substances for pharmaceutical use are elaborated by groups of experts and working parties collaborating with national pharmacopoeia authorities, the competent authorities for marketing authorisation, national control laboratories and the European Pharmacopoeia laboratory; they are also assisted by the producers of the substances and/or the pharmaceutical manufacturers that use these substances.

Control of impurities in substances for pharmaceutical use

The quality with respect to impurities is controlled by a set of tests within a monograph. These tests are intended to cover

organic and inorganic impurities that are relevant in view of the sources of active substances in authorised medicinal products.

Control of residual solvents is provided by the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)* and general chapter 5.4. *Residual solvents*. The certificate of suitability of a monograph of the European Pharmacopoeia for a given source of a substance indicates the residual solvents that are controlled together with the specified acceptance criteria and the validated control method where this differs from those described in general chapter 2.4.24. *Identification and control of residual solvents*.

Monographs on organic chemicals usually have a test entitled "Related substances" that covers relevant organic impurities. This test may be supplemented by specific tests where the general test does not control a given impurity or where there are particular reasons (for example, safety reasons) for requiring special control.

Where a monograph has no Related substances (or equivalent) test but only specific tests, the user of a substance must nevertheless ensure that there is suitable control of organic impurities; those occurring above the identification threshold are to be identified (wherever possible) and, unless justified, those occurring above the qualification threshold are to be qualified (see also under Recommendations to users of monographs of active substances).

Where the monograph covers substances with different impurity profiles, it may have a single related substances test to cover all impurities mentioned in the Impurities section or several tests may be necessary to give control of all known profiles. Compliance may be established by carrying out only the tests relevant to the known impurity profile for the source of the substance.

Instructions for control of impurities may be included in the Production section of a monograph, for example where the only analytical method appropriate for the control of a given impurity is to be performed by the manufacturer since the method is too technically complex for general use or cannot be applied to the final drug substance and/or where validation of the production process (including the purification step) will give sufficient control.

Impurities section in monographs on active substances

The Impurities section in a monograph includes impurities (chemical structure and name wherever possible), which are usually organic, that are known to be detected by the tests prescribed in the monograph. It is based on information available at the time of elaboration or revision of the monograph and is not necessarily exhaustive. The section includes specified impurities and, where so indicated, other detectable impurities.

Specified impurities have an acceptance criterion not greater than that authorised by the competent authorities.

Other detectable impurities are potential impurities with a defined structure but not known to be normally present above the identification threshold in substances used in medicinal products that have been authorised by the competent authorities of Parties to the Convention. They are given in the Impurities section for information.

Where an impurity other than a specified impurity is found in an active substance it is the responsibility of the user of the substance to check whether it has to be identified/qualified, depending on its content, nature, maximum daily dose and relevant identification/qualification threshold, in accordance with the general monograph on *Substances for pharmaceutical use (2034)*, Related substances section.

It should be noted that specific thresholds are applied to substances exclusively for veterinary use.

Interpretation of the test for related substances in the monographs on active substances

A specific monograph on a substance for pharmaceutical use is to be read and interpreted in conjunction with the general monograph on *Substances for pharmaceutical use (2034)*.

Where a general acceptance criterion for impurities ("any other impurity", "other impurities", "any impurity") equivalent to a nominal content greater than the applicable identification threshold (see the general monograph on *Substances for pharmaceutical use (2034)*) is prescribed, this is valid only for specified impurities mentioned in the Impurities section. The need for identification (wherever possible), reporting, specification and qualification of other impurities that occur must be considered according to the requirements of the general monograph. It is the responsibility of the user of the substance to determine the validity of the acceptance criteria for impurities not mentioned in the Impurities section and for those indicated as other detectable impurities.

The following examples are given as an aid in the interpretation of acceptance criteria for impurities in specific monographs. The examples correspond to different styles currently used in monographs pending harmonisation in a future edition.

Example 1

Consider a monograph on a substance for human use where the Impurities section lists 8 impurities (A-H), 2 of which are indicated to be other detectable impurities (G, H) and there are the following acceptance criteria:

- *impurity A*: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent),
- *any other impurity*: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.2 per cent),
- *total*: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1.0 per cent),
- *disregard limit*: 0.25 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.05 per cent).

A substance complies with the test if:

- impurity A is present at a nominal concentration less than or equal to 0.5 per cent,
- impurities B, C, D, E, F are each present at a nominal concentration less than or equal to 0.2 per cent,
- any other impurity is present at a nominal concentration less than or equal to the identification threshold applicable for the active substance,
- the sum of nominal concentrations of impurities that are above the disregard limit is less than or equal to 1.0 per cent.

Example 2

Consider a monograph on a substance for human use where the Impurities section lists 6 impurities (A-F) with the following acceptance criteria.

In the chromatogram obtained with the test solution: the area of any peak, apart from the principal peak, is not greater than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent); the sum of the areas of all peaks, apart from the principal peak, is not greater than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1.0 per

cent). Disregard any peak obtained with the blank and any peak with an area less than 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b).

A substance complies with the test if:

- impurities A, B, C, D, E, F are each present at a nominal concentration less than or equal to 0.5 per cent,
- any other impurity is present at a nominal concentration less than or equal to the identification threshold applicable for the active substance,
- the sum of nominal concentrations of impurities that are above the disregard limit is less than or equal to 1.0 per cent.

Example 3

Consider a monograph on a substance for human use (for which the maximum daily dose is not more than 2 g/day) in more explicit style where the Impurities section lists 7 impurities, 6 of which (A-F) are defined as *Specified impurities* and the seventh (G) is given under *Other detectable impurities*.

Limits:

- *correction factor*: for the calculation of content, multiply the peak area of impurity A by 2.3,
- *impurity B*: not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.3 per cent),
- *impurity E*: not more than 4 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.4 per cent),
- *impurities A, C, D, F*: for each impurity, not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent),
- *any other impurity*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent),
- *total*: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1.0 per cent),
- *disregard limit*: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

A substance complies with the test if:

- impurity B is present at a nominal concentration less than or equal to 0.3 per cent,
- impurity E is present at a nominal concentration less than or equal to 0.4 per cent,
- impurities A, C, D, F are each present at a nominal concentration less than or equal to 0.2 per cent; the peak area of impurity A has been multiplied by 2.3 for the calculation of content,
- any other impurity is present at a nominal concentration less than or equal to 0.10 per cent (identification threshold),
- the sum of nominal concentrations of impurities that are above the disregard limit is less than or equal to 1.0 per cent.

Recommendations to users of monographs of active substances

Monographs give a specification for suitable quality of substances with impurity profiles corresponding to those taken into account during elaboration and/or revision of the monograph. It is the responsibility of the user of the substance to check that the monograph provides adequate control of impurities for a substance for pharmaceutical use from a given source, notably by using the procedure

for certification of suitability of the monographs of the European Pharmacopoeia.

A monograph with a related substances test based on a quantitative method (such as liquid chromatography, gas chromatography and capillary electrophoresis) provides adequate control of impurities for a substance from a given source if impurities present in amounts above the applicable identification threshold are specified impurities mentioned in the Impurities section.

If the substance contains impurities other than those mentioned in the Impurities section, it has to be verified that these impurities are detectable by the method described in the monograph, otherwise a new method must be developed and revision of the monograph must be requested. Depending on the contents found and the limits proposed, the identification and/or the qualification of these impurities must be considered.

Where a single related substances test covers different impurity profiles, only impurities for the known profile from a single source need to be reported in the certificate of analysis unless the marketing authorisation holder uses active substances with different impurity profiles.

Identification of impurities (peak assignment)

Where a monograph has an individual limit for an impurity, it is often necessary to define means of identification, for example using a reference substance, a representative chromatogram or relative retention. The user of the substance may find it necessary to identify impurities other than those for which the monograph provides a means of identification, for example to check the suitability of the specification for a given impurity profile by comparison with the Impurities section. The European Pharmacopoeia does not provide reference substances, representative chromatograms or information on relative retentions for this purpose, unless prescribed in the monograph. Users will therefore have to apply the available scientific techniques for identification.

New impurities/Specified impurities above the specified limit

Where a new manufacturing process or change in an established process leads to the occurrence of a new impurity, it is necessary to apply the provisions of the general monograph on *Substances for pharmaceutical use (2034)* regarding identification and qualification and to verify the suitability of the monograph for control of the impurity. A certificate of suitability is a means for confirming for a substance from a given source that the new impurity is adequately controlled or the certificate contains a method for control with a defined acceptance criterion. In the latter case revision of the monograph will be initiated.

Where a new manufacturing process or change in an established process leads to the occurrence of a specified impurity above the specified limit, it is necessary to apply the provisions of the general monograph on *Substances for pharmaceutical use (2034)* regarding qualification.

Chromatographic methods

General chapter 2.2.46. *Chromatographic separation techniques* deals with various aspects of impurities control.

Information is available via the EDQM web site (www.pheur.org) on commercial names for columns and other reagents and equipment found suitable during monograph development, where this is considered useful.

GLOSSARY

Disregard limit: in chromatographic tests, the nominal content at or below which peaks/signals are not taken into account for calculating a sum of impurities. The numerical values for the disregard limit and the reporting threshold are usually the same.

Identification threshold: a limit above which an impurity is to be identified.

Identified impurity: an impurity for which structural characterisation has been achieved.

Impurity: any component of a substance for pharmaceutical use that is not the chemical entity defined as the substance.

Nominal concentration: concentration calculated on the basis of the concentration of the prescribed reference and taking account of the prescribed correction factor.

Other detectable impurities: potential impurities with a defined structure that are known to be detected by the tests in a monograph but not known to be normally present above the identification threshold in substances used in medicinal products that have been authorised by the competent authorities of Parties to the Convention. They are unspecified impurities and are thus limited by a general acceptance criterion.

Potential impurity: an impurity that theoretically can arise during manufacture or storage. It may or may not actually appear in the substance. Where a potential impurity is known to be detected by the tests in a monograph but not known to be normally present in substances used in medicinal products that have been authorised by the competent authorities of Parties to the Convention, it will be included in the Impurities section under *Other detectable impurities* for information.

Qualification: the process of acquiring and evaluating data that establishes the biological safety of an individual impurity or a given impurity profile at the level(s) specified.

Qualification threshold: a limit above which an impurity is to be qualified.

Related substances: title used in monographs for general tests for organic impurities.

Reporting threshold: a limit above which an impurity is to be reported. Synonym: reporting level.

Specified impurity: an impurity that is individually listed and limited with a specific acceptance criterion in a monograph. A specified impurity can be either identified or unidentified.

Unidentified impurity: an impurity for which a structural characterisation has not been achieved and that is defined solely by qualitative analytical properties (for example, relative retention).

Unspecified impurity: an impurity that is limited by a general acceptance criterion and not individually listed with its own specific acceptance criterion.

– *Hybridisation conditions.* The stringency of hybridisation conditions is such as to ensure specific hybridisation between probes and standard DNA preparations and the drug substances must not interfere with hybridisation at the concentrations used.

Sequence-independent techniques

Suitable procedures include: detection of sulphonated cytosine residues in single-stranded DNA (where DNA is immobilised on a filter and cytosines are derivatised *in situ*, before detection and quantitation using an antibody directed against the sulphonated group); detection of single-stranded DNA using a fragment of single-stranded DNA bound to a protein and an antibody of this protein. Neither procedure requires the use of specific host or vector DNA as an assay standard. However, the method used must be validated to ensure parallelism with the DNA standard used, linearity of response and non-interference of either the drug substance or excipients of the formulation at the dilutions used in the assay.

IDENTIFICATION, TESTS AND ASSAY

The requirements with which the final product (bulk material or dose form) must comply throughout its period of validity, as well as specific test methods, are stated in the individual monograph.

STORAGE

See the individual monographs.

LABELLING

See the individual monographs.

01/2005:2034

SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE

Corpora ad usum pharmaceuticum

The statements in this monograph are intended to be read in conjunction with individual monographs on substances in the Pharmacopoeia. Application of the monograph to other substances may be decided by the competent authority.

DEFINITION

Substances for pharmaceutical use are any organic or inorganic substances that are used as active substances or excipients for the production of medicinal products for human or veterinary use. They may be obtained from natural sources or produced by extraction from raw materials, fermentation or synthesis.

Substances for pharmaceutical use may be used as such or as starting materials for subsequent formulation to prepare medicinal products. Depending on the formulation, certain substances may be used either as active substances or excipients. Solid substances may be compacted, coated, granulated, powdered to a certain fineness or processed in other ways. Processing with addition of excipients is permitted only where this is specifically stated in the Definition of the individual monograph.

Substance for pharmaceutical use of special grade. Unless otherwise indicated or restricted in the individual monographs, a substance for pharmaceutical use is intended for human and veterinary use, and is of appropriate quality for manufacture of all dosage forms in which it can be used.

Polymorphism. Individual monographs do not usually specify crystalline or amorphous forms, unless bioavailability is affected. All forms of a substance for pharmaceutical use comply with the requirements of the monograph, unless otherwise indicated.

PRODUCTION

Substances for pharmaceutical use are manufactured by procedures that are designed to ensure a consistent quality and comply with the requirements of the individual monograph or approved specification.

The provisions of general chapter 5.10 apply to the control of impurities in substances for pharmaceutical use.

Whether or not it is specifically stated in the individual monograph that the substance for pharmaceutical use:

- is a recombinant protein or another substance obtained as a direct gene product based on genetic modification, where applicable, the substance also complies with the requirements of the general monograph on *Products of recombinant DNA technology (0784)*;
- is obtained from animals susceptible to transmissible spongiform encephalopathies other than by experimental challenge, where applicable, the substance also complies with the requirements of the general monograph on *Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies (1483)*;
- is a substance derived from a fermentation process whether or not the micro-organisms involved are modified by traditional procedures or recombinant DNA (rDNA) technology, where applicable, the substance complies with the requirements of the general monograph on *Products of fermentation (1468)*.

If solvents are used during production, they are of suitable quality. In addition, their toxicity and their residual level are taken into consideration (5.4). If water is used during production, it is of suitable quality.

If substances are produced or processed to yield a certain form or grade, that specific form or grade of the substance complies with the requirements of the monograph. Certain functionality-related tests may be described to control properties that may influence the suitability of the substance and subsequently the properties of dosage forms prepared from it.

Powdered substances may be processed to obtain a certain degree of fineness (2.9.12).

Compacted substances are processed to increase the particle size or to obtain particles of a specific form and/or to obtain a substance with a higher bulk density.

Coated active substances consist of particles of the active substance coated with one or more suitable excipients.

Granulated active substances are particles of a specified size and/or form produced from the active substance by granulation directly or with one or more suitable excipients.

If substances are processed with excipients, these excipients comply with the requirements of the relevant monograph or, where no such monograph exists, the approved specification.

CHARACTERS

The statements under the heading Characters (e.g. statements about the solubility or a decomposition point) are not to be interpreted in a strict sense and are not requirements. They are given for information.

Where a substance may show polymorphism, this may be stated under Characters in order to draw this to the attention of the user who may have to take this characteristic into consideration during formulation of a preparation.

IDENTIFICATION

Where under Identification an individual monograph contains subdivisions entitled *First identification* and *Second identification*, the test or tests that constitute the *First identification* may be used in all circumstances. The test or tests that constitute the *Second identification* may be used for identification, provided it can be demonstrated that the substance is fully traceable to a batch certified to comply with all the other requirements of the monograph.

TESTS

Polymorphism (5.9). If the nature of a crystalline or amorphous form imposes restrictions on its use in preparations, the nature of the specific crystalline or amorphous form is identified, its morphology is adequately controlled and its identity is stated on the label.

Related substances. Organic impurities in active substances are to be reported, identified wherever possible, and qualified as indicated in Table 2034.-1.

Specific thresholds may be applied for impurities known to be unusually potent or to produce toxic or unexpected pharmacological effects.

If the individual monograph does not provide suitable control for a new impurity, a suitable test for control must be developed and included in the specification for the substance.

The requirements above do not apply to biological and biotechnological products, peptides, oligonucleotides, radiopharmaceuticals, products of fermentation and semi-synthetic products derived therefrom, to crude products of animal or plant origin or herbal products.

Residual solvents are limited according to the principles defined in the chapter (5.4), using the general method (2.4.24) or other suitable methods. Where a quantitative determination of a residual solvent is carried out and a test for loss on drying is not carried out, the content of residual solvent is taken into account for calculation of the assay content of the substance.

Sterility (2.6.1). If intended for use in the manufacture of sterile dosage forms without a further appropriate sterilisation procedure, or if offered as sterile grade, the substance for pharmaceutical use complies with the test for sterility.

Bacterial endotoxins (2.6.14). If offered as bacterial endotoxin-free grade, the substance for pharmaceutical use complies with the test for bacterial endotoxins. The limit and test method (if not gelation method A) are stated in the individual monograph. The limit is calculated in accordance with *Test for bacterial endotoxins: guidelines (2.6.14)*, unless a lower limit is justified from results from production batches or is required by the competent authority. Where a test for bacterial endotoxins is prescribed, a test for pyrogens is not required.

Pyrogens (2.6.8). If the test for pyrogens is justified rather than the test for bacterial endotoxins and if a pyrogen-free grade is offered, the substance for pharmaceutical use complies with the test for pyrogens. The limit and test method are stated in the individual monograph or approved by the competent authority. Based on appropriate test validation for bacterial endotoxins and pyrogens, the test for bacterial endotoxins may replace the test for pyrogens.

Additional properties. Control of additional properties (e.g. physical characteristics, functionality-related characteristics) may be necessary for individual manufacturing processes or formulations. Grades (such as sterile, endotoxin-free, pyrogen-free) may be produced with a view to manufacture of preparations for parenteral administration or other dosage forms and appropriate requirements may be specified in an individual monograph.

ASSAY

Unless justified and authorised, contents of substances for pharmaceutical use are determined. Suitable methods are used.

LABELLING

In general, labelling is subject to supranational and national regulation and to international agreements. The statements under the heading Labelling therefore are not comprehensive and, moreover, for the purposes of the Pharmacopoeia only those statements that are necessary to demonstrate compliance or non-compliance with the monograph are mandatory. Any other labelling statements are included as recommendations. When the term "label" is used in the Pharmacopoeia, the labelling statements may appear on the container, the package, a leaflet accompanying the package or a certificate of analysis accompanying the article, as decided by the competent authority.

Where appropriate, the label includes statements that the substance is:

- intended for a specific use,
- of a distinct crystalline form,
- of a specific degree of fineness,
- compacted,
- coated,
- granulated,
- sterile,
- free from bacterial endotoxins,
- free from pyrogens,
- containing gliding agents.

Where appropriate, the label indicates the degree of hydration, the nature of any added antimicrobial preservative, antioxidant or other excipient. When active substances are processed with addition of excipients, the label indicates the excipients used and the content of active substance and excipients.

Table 2034.-1. – Reporting, identification and qualification of organic impurities in active substances

Use	Maximum daily dose	Reporting threshold	Identification threshold	Qualification threshold
Human use or human and veterinary use	≤ 2 g/day	> 0.05 per cent	> 0.10 per cent or a daily intake of > 1.0 mg (whichever is the lower)	> 0.15 per cent or a daily intake of > 1.0 mg (whichever is the lower)
Human use or human and veterinary use	> 2 g/day	> 0.03 per cent	> 0.05 per cent	> 0.05 per cent
Veterinary use only	Not applicable	> 0.1 per cent	> 0.2 per cent	> 0.5 per cent

SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE

(EP 5.0, 01/2005:2034)

医薬品用原料物質

このモノグラフ（モノグラフ総論の部に収載）中で記載されることは、薬局方中の医薬品各条での記載と合わせて読んでいただけるよう意図されている。また、このモノグラフのバイテク医薬品等、対象外医薬品への適用は各国規制当局の判断によるものとする。

定 義

医薬品用原料物質とは、ヒト又は動物用医薬品の製造のために原薬又は添加剤として用いられる有機性又は無機性原料物質のすべてをいう。それらは、天然物又はそれからの抽出物であったり、発酵生産物又は化学合成品であったりする。

医薬品用原料物質は、そのまま用いられることもあれば、医療用医薬品として製品化するための出発物質として用いられる。剤形如何によっては、ある種の原料物質は有効成分として用いられることもあれば、添加剤として用いられることもある。固体状の物質は、圧縮成形されたり、コーティング又は造粒されたり、一定の細かさまで粉碎されたり、あるいはその他の方法で加工されたりする。原料医薬品中に添加剤を加えて加工することは、医薬品各条中の定義（Definition）の項で特別に記載されている場合にのみ認められる。

特別グレードの医薬品用原料物質

個々の医薬品各条において指示又は制限されない限り、医薬品用原料物質はヒト用又は動物用医薬品のために製造されたものであり、それが用いられるあらゆる剤形の医薬品製造に適した品質を有する。

結晶多形

個々の医薬品各条は、生物学的同等性に影響がない限り、通常、結晶形を特定しないし、無晶形であることを求めることもない。医薬品用原料物質のあらゆる結晶形は、別に規定するもののほか、医薬品各条の規格試験法に適合する。

製 法

医薬品用原料物質は、一定の品質が確保され、医薬品各条又は承認規格に適合するようデザインされた工程に従って製造される。

特別な要求事項は、必要があれば、医薬品各条中に「本品は、・・・」のように記載される。例えば、

- 一 遺伝子組み換えたん白質又は遺伝子修飾に基づく直接の遺伝子産物として得られる。その原料物質は、モノグラフ総論の部の「組み換え DNA 技術に基づく産物

(Products of recombinant DNA technology(0784))」における要求事項にも適合している。

- 実験目的による以外は、海綿状脳症に感染の恐れがある動物から得られる。その原料物質は、モノグラフ総論の部の「動物海綿状脳症伝達物質に汚染される恐れのある産物 (Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies(1468))」における要求事項にも適合する。
- 発酵法により得られる。含まれる微生物が伝統的な手法により改変(変異? modified)されているか、又は組み替え DNA 技術によるかは問わない。その原料物質は、モノグラフ総論の部の「発酵生産物 (Products of fermentation(1468))」における要求事項にも適合する。

製造過程で溶媒が用いられる場合、適切な品質であることが求められる。加えて、それらの毒性及び残留レベルが考慮される (5.4)。製造過程で水が用いられる場合、その品質が適切であるべきことは当然である。

医薬品原料が、もし、ある一定の形 (form) 又はグレードが確保されるよう製造又は加工されるものとすれば、その形又はグレードは各条での要求事項に適合する。ある機能関連の試験は、その原料の適合性に影響を及ぼすような性質並びにそれから調製される製剤の性質が担保されるよう規定されることになる。

粉末状原料物質 ある一定の細かさ (fineness : 2.9.12) が得られるよう、加工される。

圧縮成形原料物質 粒子径を増したり、特別の形状をもつ粒子及び/又はより大きなかさ密度をもつ粉体を得るために加工される。

被膜化原料物質 原薬を1種又は複数種の添加剤により被覆した粒

粒化原料物質 規定のサイズに調製された粉体粒子及び/又は直接ないしは、1種又は複数の添加剤を加えて造粒することにより一定の形状に調製された粒

もし、原料物質が添加剤を加えて加工された場合には、これらの添加剤は関連する各条の規定に適合しなければならない。また、各条規定がない場合には、承認規格に従う必要がある。

性 状 (Characters)

性状の項で記載されること (例えば、溶解性又は分解点に関する記載) は、厳密なものとして理解されるべきではなく、要求事項ではない。それらは、情報として提供されるものである。

ある原料物質が結晶多形を示すことがあるような場合、その原料物質ユーザーが製剤化の過程でその事実を考慮して作業を進めることができるよう、「性状」の項にこの現

象があることを記載する。

確認・同定 (Identification)

医薬品各条の確認試験の項が、第一確認試験と第二確認試験のように二つの目に分かれている場合、対象となる原料物質が、医薬品各条のすべての要求事項に適合することが証明されているバッチに完全にトレーサブルであることが示されているならば、第一確認試験の単一又は複数の試験に替えて、第二確認試験の単一又は複数の確認試験を適用することができる。

試 験

結晶多形

原薬の結晶形又は無晶形の性質が、その製品としての利用にあたって重大な制約をもたらすような場合、特別な結晶形又は無晶形としての性質は確認され (identify)、その結晶形は確実に管理され、また、その結晶性 (identity) はラベル上に表示される。

類縁物質

原薬中に存在する有機性不純物の報告、可能な限りの構造決定及び安全性確認の閾値は、表 2034-1 に示される。

特別な (specific) 閾値は、異常に活性が高い (potent) か又は毒性があったり、予期せざる薬理学的作用のあることが知られている不純物に適用される。

上記の要求事項は、生物学的・バイテク医薬品、ペプチド、オリゴヌクレオチド、放射性医薬品、発酵生産物及びその半合成医薬品、及び動物又は植物起原の生薬 (Crude products) 等には適用されない。

表 2034-1 原薬中の有機性不純物に対する報告、構造決定及び安全性確認の閾値

適用対象	最大1日投与量	報告の閾値	構造決定の閾値	安全性確認の閾値
ヒト用 又は ヒト及び動物用	≤2 g/day	>0.05 %	>0.10% 又は 1日摂取量1.0mg のいずれか低い方	>0.15 % 又は 1日摂取量1.0mg のいずれか低い方
ヒト用 又は ヒト及び動物用	>2 g/day	>0.03 %	>0.05 %	>0.05 %
動物用	—	>0.1 %	>0.2 %	>0.5 %

残留溶媒

残留溶媒は、総論の部 (5.4) で示される考え方に従って限度規制され、その試験法としては一般試験法 (2.4.24) 又は他の適当な方法が用いられる。残留溶媒に対する定量的試験が実施され、乾燥減量試験が適用されない場合、残留溶媒量は定量法における含量計算の際に考慮されねばならない。

無菌性 (2.6.1)

ある原料物質が、後工程で適当な無菌操作なしに無菌製剤の製造用に用いられようとする場合、又は無菌グレードの原料として供給される場合、その原料は無菌試験に適合する。

細菌性エンドトキシン (2.6.14)

ある医薬品用原料が、エンドトキシンフリーのグレードとして供給される場合、その原料はエンドトキシン試験に適合する。限度値と試験法 (ゲル化法 A) は、医薬品各条に記載される。その限度値については、バッチ試験の結果からはその下限値が定められなかったり、又は規制当局からの要求がない限り、細菌性エンドトキシン試験：ガイドライン (2.6.14) に従って計算される。なお、エンドトキシン試験が規定される場合、発熱性物質試験は要求されない。

発熱性物質 (2.6.8)

エンドトキシン試験でなく、発熱性物質試験が適用される場合、又はピロジェンフリー品として提供される場合、その医薬品用原料は発熱性物質試験に適合する。限度値及び試験法は、医薬品各条で規定されるか、又は規制当局より承認を受けることになる。エンドトキシン試験と発熱性物質試験に対する適切なバリデーション結果に基づいて、発熱性物質試験をエンドトキシン試験で代替することができる。

付加的性質 (Additional properties)

付加的な性質 (例えば、物理的性質、機能性関連の性質) の適切な管理は、個々の製造プロセスだけでなく、製剤化の過程においても必要な事項である。原料品質の等級グレード (例えば、無菌、エンドトキシンフリー、ピロジェンフリー) は、非経口 (輸液) 製剤又は他の剤形製品の製造の観点より導入されたものであり、適切な要求事項は各条中に規定される。

定 量

特別な場合を除き (Unless justified and authorized), 医薬品用原料の含量は、適切な方法を用いて規格化される。

表 示 (Labelling)

医薬品の表示は、一般に、超国家的及び国家的規制に従っており、かつ、国際的合意に基づいている。したがって、表示の項における記載は、概括的なものであり、さらに、各条での規定に適合するか否かを示す必要があると記載することだけが、薬局方の目的に照らして、強制的に求められている。表示におけるその他の記載は、「推奨」としてのものである。薬局方中で「表示 (label)」の用語が用いられている場合、表示事項は、規制当局による指示に従って、容器、包装又は添付文書中に記載される。

表示事項中には、必要に応じて、原材料物質に関する次のような情報が含まれる：

- 特殊用途
- 結晶形 (特定される場合)
- 粉末の細かさの度合い
- 圧縮成形の有無
- コーティングの有無
- 粒化の有無
- 無菌性
- エンドトキシン フリー
- パイロジェン フリー
- 滑沢剤を含む

また、表示事項中には、水和の度合い、抗菌性保存剤、抗酸化剤、あるいはその他の添加剤に関する情報を適切に含める。原薬 (active substances) が添加剤を加えて加工される場合、その表示には、用いられた添加剤の種類と原薬及び添加剤の含量が記載される。

EU における医薬品用原薬の適合性証明について

Certification

Purpose of the procedure

The Procedure is based on a Resolution of the Public Health Committee (Partial Agreement, Resolution AP-CSP (99) 4). Under this official procedure, manufacturers or suppliers of substances for pharmaceutical use can apply for a certificate concerning: the evaluation of the suitability of the monograph for the control of the chemical purity and microbiological quality of their substance according to the corresponding specific monograph, or the evaluation of reduction of Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) risk, according to the new general monograph, or both. This procedure is aimed at facilitating and simplifying exchanges between the partners to ensure that the quality of substances is guaranteed and that these substances comply with the European Pharmacopoeia.

適合性証明

手続きの目的

手続きは Public Health Committee (Resolution AP-CSP (99)4, 部分合意) の決議文に基づく。この公的な手続きの下で、医薬品用原料の製造者または供給者は、次に関する証明書のために申請することができ、それは、対応する個別モノグラフ (specific monograph) に従ってそれら原料の化学純度及び微生物学的な品質を管理するために、そのモノグラフに適合しているかの評価、または新しい一般モノグラフ (general monograph) に従って伝染性海綿状脳症 (TSE) の危険性が減少されているかの評価、もしくは両方の評価に関するものである。この手続きは、パートナー間において、原料の品質の保証と EP 適合品であることの確認の取り交わしを容易にし、そして簡素化することを目的としている。

Purpose of certificates of suitability (CEP)

CEP are recognised by 34 signatory states of the European Pharmacopoeia Convention and by the European Union. Other countries have also chosen to recognise them. CEP can be used by the manufacturers of pharmaceutical products in their applications for marketing authorisation to demonstrate the compliance of the substance used with the monographs of the European Pharmacopoeia and Directives 2001/83/EC and 2001/82/EC.

適合性証明書(CEP)の目的

CEP は European Pharmacopoeia Convention (EP 協議会) に加盟する 34 カ国と EU に認知されている。その他の国々もまた CEP を認知することを選択した。医薬品製造者は、販売承認申請に CEP を利用し、用いられる原料が EP のモノグラフや 2001/83/EC と 2001/82/EC の指針に適