厚生労働行政推進調査事業費補助金
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業）
分担研究報告書

改訂案作成

研究代表者　齋藤嘉朗　国立医薬品食品衛生研究所　所長
研究分担者　加藤くみ子　北里大学薬学部　教授
研究分担者　出水庸介　　国立医薬品食品衛生研究所　有機化学部　部長

研究要旨：
最近、日本薬局方に収載された 11 種の原薬に関し、日本薬局方と USP/EP の医薬品各条に関する比較を行い、日本薬局方原案作成要領に取り込むことを検討すべき内容を抽出した。また、「化学薬品の各条」に収載の原薬・製剤の調達及び試験の実施において課題となっており、改訂を希望される点に関するアンケート調査を、各条原案作成を依頼している製薬企業が所属する 3 企業団体に依頼し、56 の意見を受領して、対応方針を決定した。これらの結果に加え、海外調査として行った USP/EP の原案作成要領に関する調査結果、等を基に、他の参考情報や記載例の作成時期等を勘案して、原案作成要領に現時点で反映しうる改訂を行い、「第二十改正日本薬局方原案作成要領（素案）」を作成して、厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課及び医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部 医薬品基準課に提出した。

A. 研究目的

日本薬局方は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法）第 41 条に基づき、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事審議会の意見を聴いて、厚生労働大臣が定める公的な規格基準であり、薬機法においては第 2 条及び第 56 条等にその位置付けが記されている。現行の第十八改正日本薬局方第二追補において、各医薬品等の「規格及び試験方法」を定めた各条は 2,048 件、試験方法の内容を定めた「一般試験法」は 90 件に及ぶ。

特に各条は、「日本薬局方原案作成要領」（現行版は、第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正、その 2）、薬機審マ発第 65 号 令和 7 年 7 月 28 日、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構　審査マネジメント部長通知）に則って、その必要データ項目や記載方法に関する記述がなされている。しかし、原薬の確認試験における試験方法を一般的に指定する記載等、米国薬局方や欧州薬局方と必ずしも一致しない日本独自の要求内容もあり、これが海外からの原薬輸入における障害となりうるとして、医薬品安定供給確保における問題の一つに取り上げられている。

本分担研究は、米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）における各条の記載内容に関する調査、及び原案作成会社が所属

する企業団体に改訂に関するアンケート調査を行い、その結果及び別途行うUSP/EPの原案作成要領に関する調査結果を基に、主として科学的及び国際調和の観点から現行の日本薬局方原案作成要領の見直すべき点を検討し、第二十改正日本薬局方原案作成要領の原案を作成することを目的とする。なお、検討の対象は、特に国際調和が課題となっている、化学薬品の主として原薬を対象とする。

B. 研究方法

B-1. 欧米における化学薬品各条の記載例に関する調査

11品目を選択して、比較を行った。品目選択の基準として、1) 日本薬局方に最近収載された品目であること（理由：現行の原案作成要領に近い内容を反映して作成されているため)、2) 原薬であること（理由：原薬に関する規格及び試験方法の局方間における違いが国内の安定供給における支障とされていること、またEPでは製剤の各条が少ないこと)、から第十七改正日本薬局方第二追補以降に収載された11品目を選定した。

具体的な対象品目は、以下の通りである（日本薬局方はJPとして表示)。

- JP17-2収載： イリノテカン塩酸塩水和物、フェロジピン
- JP18収載： ゲフィチニブ、セレコキシブ、フェノフィブラート、ロスバスタチンカルシウム
- JP18-1収載： アナストロゾール、テモゾロミド、
- JP18-2収載： アリピプラゾール、オキサリプラチン
- JP19収載予定： レベチラセタム

第十八改正日本薬局方第二追補までの記載と、現行のUSP/EP（オンライン版）との記載の比較を各項目について行った。その上で、日本薬局方の原案作成要領に反映すべき項目を抽出した。

B-2. 企業団体へのアンケート調査

現行の「第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正、その2)」（令和7年7月28日 薬機審マ発第65号、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部長）の内容に関し、「化学薬品の各条」に収載の原薬・製剤の調達及び試験の実施において課題となっており、改訂を希望される点に関するアンケート調査を実施した。依頼した団体は、各条原案を作成する製薬企業が所属する東京医薬品工業協会（局方CMC委員会)、関西医薬品協会（技術研究委員会)、日本製薬団体連合会（薬局方委員会）である。令和7年9月19日に依頼し、同年10月31日を締め切りとした。

B-3. 改訂案の作成

別途実施したUSP/EPの原案作成要領に関する海外調査、及びB-1及びB-2の調査結果を基に、「第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正、その2)」を改訂して「第二十改正日本薬局方原案作成要領（素案)」を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、公開資料のみを対象とした研究であり、特に倫理申請等は不要と考えられた。

C. 研究結果

C-1. 欧米における化学薬品各条の記載例に関する調査

無料で公開している日本薬局方と異なり、USP 及び EP は有料公開しているため結果の比較表を提示することは困難であるが、日本薬局方と USP 又は EP と相違が大きい項目とその内容で、日本薬局方原案作成要領に取り込むことを検討すべきものとして以下が挙げられた。

- 確認試験：USP/EP では、赤外吸収スペクトルのみ（EP で多い）、又は赤外吸収スペクトル+定量法条件による LC における保持時間（USP で多い）、という設定が多い。日本薬局方では、基本は紫外吸収スペクトル＋赤外吸収スペクトルが基本である。
- 純度試験（類縁物質）：USP/EP では、報告の閾値（概ね 0.05%）を採用している品目が多いが、日本薬局方ではない。
- システム適合性の「検出の確認」設定に関し、日本薬局方は概ね設定されているが、USP/EP では SN 比の設定がある品目は少ない。
- 定量法： システム適合性の「システムの性能」設定で、日本薬局方では分離度又は理論段数＋シンメトリー係数（アイソクラテックの場合）が主だが、USP/EP ではよりフレキシブルであり、分離度＋シンメトリー係数の設定もあれば、シンメトリー係数のみの設定もある。
- 標準品を用いた試験： USP/EP では類縁物質標準品の種類が多いが、日本薬局方では少ない。

一方で、日本薬局方と USP 又は EP と相違が大きい項目とその内容で、JP の原案作成要領に取り込まなくても良い、又は取り込むことが困難な内容は以下の通りである。

- 性状：USP には性状の記載が無いが、EP には日本薬局方と同様に記載がある。
- 性状、その他：EP ではエタノールの濃度は 96%が主であるが、日本薬局方では JIS 規格により 95%か 99.5%となっている。

C-2. 企業団体へのアンケート調査

アンケート調査への回答を依頼した 3 団体から合計 56 の意見をいただいた。主な論点は以下の通りであった。

- 科学的に妥当な規定や試験方法の容認等の柔軟性の向上（原薬の確認試験における「赤外吸収スペクトル法＋紫外可視吸収スペクトル法」を一般に記載することの柔軟性の向上、を含む）
- 純度試験における報告の閾値の導入
- 一般試験法＜2.00＞クロマトグラフィー総論に関する記載例の充実
- 試料の秤量値を記載するのではなく、濃度記載を容認すること
- 「医薬品の品質に係る承認事項の変更に係る取扱い等について」の一部改正について（医薬薬審発 0409 第 1 号、医薬監麻発 0409 第 1 号、令和 7 年 4 月 9 日、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長）及び医療用医薬品の承認申請書の規格及び試験方法欄にかかる記載の合理化について（令和 4

年 1 月 28 日、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課　事務連絡）の適用

等が指摘された。

C-3. 改訂案の作成

日本薬局方と USP/EP の医薬品各条に関する比較、企業団体へのアンケート調査結果、及び海外調査として行った USP/EP の原案作成要領に関する調査結果、等を基に、他の参考情報や記載例の作成時期等を勘案して、原案作成要領に現時点で反映しうる改訂を行い、「第二十改正日本薬局方原案作成要領（素案)」を作成して、厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課及び医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部 医薬品基準課に提出した。

D. 考察

原案作成要領は、過去の各条原案検討において課題となった点について、委員間で議論し、明確になるように留意事項をまとめたものであり、設定・記載方法の指針を示すことで原案作成会社と原案検討委員会間の意思疎通を円滑にし、さらに迅速な原案作成・検討と最終化をもたらしてきた公的文書である。一方で、国際調和の観点から内容を検討されてきたとは言い切れない点もある。今回の国内医薬品の安定供給問題を契機に、国際調和の観点から原案作成要領の内容を改訂することは、大きな意義を有すると考えられる。

また「後発医薬品等への ICH ガイドラインの適用について（令和 7 年 11 月 17 日、医薬薬審発 1117 第 1 号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）が発出され、日本薬局方における各条作成にも ICH Q3A（原薬不純物）及び Q3B（製剤不純物）を準用する必要があり、純度試験における「報告の閾値」の導入は、必要と考える。

今後は、提出した素案を基に、厚生労働省の医薬品審査管理課及び医薬品医療機器総合機構の医薬品基準課と議論を行い、素案を原案の形に改訂する予定である。その後、その原案を基に、医薬品医療機器総合機構の日本薬局方原案検討委員会総合小委員会で議論が行われるが、引き続き、記載例の作成等を行って同委員会での対応を支援する予定である。さらに、改訂部分に対する英訳の作成と、規制上の頻出専門用語を対象に USP/EP における使用英単語と日本語とを比較して、使用されるべき適切な英単語の日英対比のリストを作成する予定である。

E. 結論

最近、日本薬局方に収載された 11 種の原薬に関し、日本薬局方と USP/EP の医薬品各条に関する比較を行い、日本薬局方原案作成要領に取り込むことを検討すべき内容を抽出した。また、「化学薬品の各条」に収載の原薬・製剤の調達及び試験の実施において課題となっており、改訂を希望される点に関するアンケート調査を、各条原案作成を依頼している製薬企業が所属する 3 企業団体に依頼し、56 の意見を受領して、対応方針を決定した。これらの結果に加え、海外調査として行った USP/EP の原案作成要領に関する調査結果、等を基に、他の参考情報や記載例の作成時期等を勘案して、原案作成要領に現時点で反映し

うる改訂を行い、「第二十改正日本薬局方原案作成要領（素案)」を作成して、厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課及び医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部 医薬品基準課に提出した。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業）
分担研究報告書

海外調査

研究分担者　齋藤嘉朗　国立医薬品食品衛生研究所　所長

研究要旨：
薬局方における医薬品各条の作成方法には、各国/地域で独特の流儀がある。日本では、日本薬局方原案作成要領が発出され、これに基づいて原案作成会社に作成の依頼と必要データの提出を依頼している。本研究では、薬局方調和億歳会議の発足メンバーであり、世界で影響力が大きい米国薬局方（USP）と欧州薬局方（EP）について、日本と同様の原案作成要領が存在するか、また存在する場合、日本との相違に関し、明らかにすることを目的として調査を行った。
USP に関しては、相当する文書はなかったものの、EP では存在し、さらに調査の結果、日本版の原案作成要領と相違する部分として、原薬に関しては、確認試験等において液体クロマトグラフィーを用いる場合に、保持時間の他にピークサイズ（面積）を求めること、確認試験において、赤外吸収スペクトルを単独で十分な確認試験とし、測定モード（ATR 法等）は記載しないこと、純度試験（類縁物質）で、報告の閾値等を導入していること、等が日本版への取り込みを検討してよいと考えられた。また製剤では、確認試験で複数の方法の組み合わせを選択肢として記載することを容認していたことは、日本でも検討可能と考えられた。
この結果を含め、第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正 その２）の改訂を検討する予定である。

A. 研究目的

日本薬局方は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法）第 41 条に基づき、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事審議会の意見を聴いて、厚生労働大臣が定める公的な規格基準であり、薬機法においては第 2 条及び第 56 条等にその位置付けが記されている。現行の第十八改正日本薬局方第二追補において、各医薬品等の「規格及び試験方法」を定めた各条は 2,048 件、試験方法の内容を定めた「一般試験法」は 90 件に及ぶ。

薬局方における医薬品各条の作成方法には、各国/地域で独特の流儀がある。日本では、日本薬局方原案作成要領が発出され、これに基づいて原案作成会社に作成の依頼と必要データの提出を依頼している。一方で、欧米に関して調査した報告は認められないことから、本研究では、薬局方調和国際会議の発足メンバーであり、世界で影響力が大きい米国薬局方（USP）と欧州

薬局方（EP）について、日本と同様の原案作成要領が存在するか、また存在する場合、日本との相違を明らかにすることを目的として調査を行った。

B. 研究方法

B-1. USP に関する調査

USP に関しては、そのホームページ上で、原案作成要領に類する文書を確認できなかったため、令和 7 年 5 月 5 日～11 日に米国 USP に出張し、USP Convention 2025 に出席して、今後 5 年間の全体方針を確認するとともに、USP 担当者と直接面談して、原案作成要領の存在と医薬品各条の作成方針を教示いただいた。

USP 担当者としては、科学、戦略/規制科学、国際関係、各モダリティの責任者等、11 名が参加して面談した。

B-2. EP に関する調査

EP からは下記の文書が公開されている。

・Technical guide for the elaboration of monographs（8th Ed. 2022）: 原薬

・Technical guide for the elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances（3rd Ed. 2023）: 製剤

これら 2 つの文書に関して調査を行い、日本版である「第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正 その２）、薬機審マ発第 65 号、令和 7 年 7 月 28 日、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部長」と比較して異なる部分を抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、公開資料のみを対象とした研究であり、特に倫理申請等は不要と考えられた。

C. 研究結果

C-1. USP に関する調査

USP Convention は、USP の今後 5 年間の方針を決定する重要な会議である。USP の今後 5 年間の柱としては、以下の 7 つが決議されていた。

1. 世界で最も使用されている医薬品の入手性向上
2. バイオ医薬品のアクセス向上
3. グローバルな医薬品サプライチェーンの強靭化
4. デジタル技術による品質向上
5. 環境持続可能性の推進
6. 医薬品・サプリメント・食品の品質課題解決
7. 規制システムの国際的強化

また医薬品各条関係では、複雑なジェネリック医薬品に関する作成の優先度が高いとされていた。

また担当者との協議では、USP の医薬品各条の改正要望の提出様式（Checklist for Submitting Requests for Revision to the USP–NF for New and Existing Small Molecules Monographs）はあるものの、日本の原案作成要領と類似の文書は作成していないこと、また自施設の実験室において規格及び試験方法を確認し、科学的に妥当な項目を設定しているとの回答があった。

C-2. EP に関する調査

別添 1（原薬）及び別添 2（製剤）に

EP 原案作成要領に関し、全体及び各項目に関するポイントをまとめた。なお、日本の原案作成要領にないバリデーション項目等は除いた。さらに、日本の原案作成要領と異なり、調和に向けた検討を行うことが可能と思われる点を赤字で示した。

まず原薬に関しては、

・確認試験等において液体クロマトグラフィーを用いる場合に、保持時間の他にピークサイズ（面積）を求める
・確認試験において、赤外吸収スペクトルを単独で十分な確認試験とし、測定モード（ATR 法等）は記載しない
・純度試験（類縁物質）で、報告の閾値等を導入している

等が日本版への取り込みを検討してよいと考えられた。

一方で、日本薬局方では、

・確認試験において標準品と比較する場合でも参照スペクトルを設定している場合が多い
・JIS 規格のエタノール濃度は 95%か 99.5%であり、欧州で用いられている 96%はない

等の独自の事情があり、こちらは検討対象とすることは困難と考えられた。

製剤に関しては、

・確認試験として、原薬標準品との比較により、「LC の保持時間＋主ピークサイズ（LC）」＋「可能なら 210-400 nm 範囲で測定するダイオードアレイによる主ピークの UV スペクトラム（UV diode array）」という組み合わせ評価（LC/UV diode array）、または LC に加えて、直接又は抽出後に赤外吸収スペクトルを測定すること（LC+IR）が推奨されている
・確認試験として、上記 2 つを選択肢として記載可能である

等が日本版への取り込みの可否を検討すべきと考えられた。

一方で、

・製剤固有の不純物の名称は、錠剤の場合 T をつけて TA, TB・・・としているが、EP では FP-A, FP-B・・・としていた

がこれは、単なる名称の問題であり、対応は可能であることから、国際調和において問題とはならないと考えられることから、対応は不要と考えられた。

D. 考察

USP 及び EP では、その作成団体として独自の実験室を有しており、自らの検討が可能であるが、日本薬局方は有しておらず、原案作成会社の協力に依存している。このため、規格値や試験方法を USP や EP の記載に合致させるのは、必ずしも容易でないケースがあると考えられる。主として販売されているエタノールの濃度等の相違もこれに該当する。

一方で、原案作成要領の内容を可能な限り国際調和して、各条原案の作成方法を共通かつ柔軟にすれば、少なくとも一部については、輸入原薬に必要な試験は削減可能と考える。

また EP では、純度試験に報告の閾値を導入していたが、日本でも「後発医薬品等への ICH ガイドラインの適用について、医薬薬審発 1117 第 1 号、令和 7 年 11 月 17 日、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知」が発出され、ICH Q3A (R2)及び Q3B (R2)も適用されることとなった。従って、この動向を踏まえると、純度試験

における報告の閾値等の考え方については、各条及び原案作成要領への反映が必要であり、原案作成要領に反映すべきと考えられた。

E. 結論

EP の原案作成要領相当の文書を調査して、日本版に取り込むことを検討可能な項目を抽出した。この結果を含め、第十九改正日本薬局方原案作成要領（一部改正 その２）の改訂を検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

別添 1

EP 原案作成要領に記載の事項において、日本の原案作成要領と異なり、調和検討を行うことが可能と思われる点を赤字で示した（ポイントとしてまとめたものであり、原文と異なる点がある。また、日本の原案作成要領にないバリデーション項目等は除いた。）

◆ Technical guide for elaboration of monographs (EDQM: 8th edition, 2022)

- I.1 本ガイドの目的
  - ✓ 本文書は、各条の作成者向けのガイドであると同時に、欧州薬局方（Ph. Eur.）の利用者、特に業界、認可当局、公的医薬品検査所に対して、単項書の作成及び改訂に関する原則を伝達する手段でもある。規格の策定および改訂に適用される原則およびガイダンスは、認可当局が適用するものと同一であるべきであるため、この技術ガイドは、販売承認申請書への記載を目的とした規格の策定におけるガイドラインとしても機能し得る。
  - ✓ 各条は強制的な基準となり、欧州薬局方作成に関する条約（以下「欧州薬局方条約」）の締約国すべてにおいて、販売承認手続きに適用されなければならないことを留意する必要がある。

- I.2 分析手順
  - ✓ 薬局方各条の大部分を構成する確認試験、純度試験及び含量試験に選択される分析手順は、欧州薬局方（Ph. Eur.）で既に記載され利用されているものが望ましい。この文脈において、各条の著者は欧州薬局方の一般試験法だけでなく、類似物質に関する公表済みの各条も参照すべきである。上記の考慮事項は、欧州薬局方内での合理的な調和を確保することを目的としており、当該手順が特定の目的に適していると認められる場合にのみ適用される。ただし、感度、精度、正確性、または特異性／選択性の面で著しい改善をもたらす新規手順の開発にも十分な注意を払う必要がある。
  - ✓ 各条に含まれる分析手順は、本ガイドのパート III（分析的検証）およびその他の関連する特定パートに記載されている通り、バリデート（検証）される。検証報告書は欧州医薬品品質管理局（EDQM）に提出されるが、公表されることも、ユーザーに提供されることもない。各条に含まれる分析手順は、2 つ以上の研究所で検証され、さらに確認される。そのうちの 1 つは、当初その手順を検証した手順の提供者である場合がある。
  - ✓ 検証および妥当性確認に関する試験報告書は、将来のトレーサビリティを確保するため、欧州医薬品品質管理局（EDQM）に提出されるものとする。

- ✓ あらゆる分析手順の説明は、結果に影響を与えうるすべての要因を網羅し、経験豊富な分析者が、認められた実験室慣行に従って作業する場合に、当該調査に関する事前の知識を必ずしも持たずに分析を実行するために不可欠とみなされるものである。類似の分析手順の説明における差異は避けるべきである。

- I.3 装置
  - ✓ 分析手順に使用される装置が欧州薬局方条約締約国において一般的に入手できない場合、欧州薬局方（Ph. Eur.）の記述に従って製作することが可能でなければならない。

- I.4 量
  - ✓ 量（すなわち、分析のために採取する物質、試薬および溶媒の質量および体積）を規定する場合、欧州薬局方では、測定すべき正確な目標値を、与えられた有効数字数で示すことが慣例である（一般事項の「量」に関する項を参照)。
  - ✓ 分析溶液調製時の誤差を最小限に抑えるための指針として、相対不確かさの推定値を示す表 1 を参照すること。相対不確かさの推定値を示す表 1 は、分析溶液の調製における誤差を最小限に抑えるための指針として参照すること。
  - ✓ 極端に少ない量または不必要に多い量の溶媒の使用を避けるため、特に分光光度測定に使用される希薄溶液の調製には、多くの場合、希釈系列を規定しなければならない。この場合、希釈手順のランダム誤差には、すべての希釈段階の組み合わせ（通常は 2 つまたは 3 つ）が均等に寄与するわけではない。目的上重要であれば、各種容量ピペットや容量フラスコに伴う相対誤差（容量公差÷公称容量）を考慮し最適な希釈を規定する。相対希釈誤差の標準推定式は個々の相対誤差の二乗和の平方根である。
  - ✓ 容量測定用ガラス器具の容量許容差に関する所定の仕様に基づき、所定の希釈比を達成するために必要な最適な希釈ステップの数と性質を示す表が文献で入手可能である。参考として表 2 を参照のこと（これらの係数には読み取り誤差は含まれていないことに注意)。

- I.5 試薬
  - ✓ 試薬の品質が、その使用目的にとって一つ以上の特性が重要である場合、その適合性を示す適切な試験を規定することにより、慎重に定義されなければならない。通常、分析用試薬が用いられる。この場合、試薬名、CAS 番号、および化学式を記載すれば十分である。
  - ✓ 可能な限り、欧州薬局方一般試験法 4「試薬」で既に記載されている試薬物質、試薬溶液、緩衝液、容量法溶液、標準溶液を使用すること。単回使用のために調製される試薬の簡易溶液は、当該各条自体に記載すること。

- ✓ 極めて毒性が強い、あるいはその他の危険性（発がん性など）が認められている試薬の使用は、特にその危険性を制御することが困難な状況（微粉末として取り扱われる場合や噴霧試薬として使用される場合など）では避けること。欧州薬局方条約の締約国の一つ以上で禁止または制限されている物質（水銀含有試薬、REACH 規則付属書 XIV によって規制されている物質など）の使用も避けるべきである。これらの試薬が依然として記載されている各条については、関連する専門家グループ（GoE）は、可能な限りそのような試薬を避けることを目標として、関連する試験の改訂を開始すべきである。

- I.6 商用名称
  - ✓ クロマトグラフィーカラム／プレートおよび水分測定用溶媒／滴定剤／条件の商用名称は、常に各条原案の脚注として記載される。分析者にとって有用と認められる場合、他の製品（試験キット、単一供給元から入手可能な試薬、フィルタータイプなど）についても、商用名が提供されることがある。これらの商用名は、規格が採用された後、EDQM Knowledge Database に移管され、欧州薬局方（Ph. Eur.）には掲載されない。

- I.7 標準品
  - ✓ 欧州薬局方（Ph. Eur.）標準品に関する基本方針は、参考情報として第 5.12 章「標準品」に概説されている。候補物質の調達及び参照標準物質の確立に加え、EDQM は標準品の保管及び配布を担当する。候補標準品（特に不純物標準品）が限定数量でしか入手できない場合、溶液調製に規定される量は最小限に抑えられる。同様の理由から、標準品が各条または一般試験法に導入される際には、その長期的な持続可能性を考慮する必要がある。欧州薬局方に各条を掲載する前に、必要な候補物質を EDQM に供給すべきである。EDQM は、限定数量で入手可能な物質の利用を最適化しつつ（例：添加物質の調製、「不純物含有試料」の使用、不純物単体の供給）、標準品の最適な戦略について助言する。EDQM は、各条の公表日までに、あるいはそれが不可能な場合には遅くとも実施時期までに、標準品を入手可能とすることを目指している。この目標を達成するためには、各条が採択される前に、EDQM が適切な候補標準品を十分な量で入手可能にしておくことが前提条件である。赤外吸収（IR）による確認試験については、特別な場合（例：調達困難な場合）を除き、基準スペクトルよりも化学的標準品（CRS）を優先する。麻薬・向精神薬に関する各条では例外的に、関連する欧州政府間委員会（GoE）が確認試験において CRS と基準スペクトルの両方を記載することを決定する場合がある。

- II. 医薬品原薬に関する各条

- ✓ 各条は、加盟国で承認された医薬品に使用される原薬の規格に基づいている。各条が作業計画に追加されると、EDQM は当該原薬の製造業者を特定するための照会を行い、受け取った全てのデータは各条作成の際に考慮される。関係者は、当該主題が作業計画に追加された際に各条作成への協力を要請され、承認済み規格が考慮される。
- ✓ 各条作成に先立ち、対象物質に関する可能な限りの情報を収集することが不可欠である。特に以下の事項を確認する必要がある：
  ・原薬が天然由来、合成由来、または半合成由来であるか否か；
  ・原薬が混合物か単一物質か；
  ・結晶形が異なる場合（このパラメータにより物質特性が変化する可能性があるため）；
  ・エナンチオマーとラセミ体、またはエナンチオマー混合物の両方が入手可能か；
  ・水和度の異なる（定義済みまたは可変の）原薬が入手可能か；
  ・溶媒和物（水和物を除く）として入手可能か；
  ・異なる形態（酸、塩基、塩など）が入手可能か；
  ・該当する場合、調製方法。
- ✓ 類似物質に関する規格が存在するか、または策定中であるかを確認するため、欧州薬局方（Ph. Eur.）および作業状況に関するその他の関連文書を参照しなければならない。該当する場合、分析技術の発展や異なる規格など、逸脱する正当な理由がない限り、類似の原薬各条が同一のアプローチに従うことを確保することが重要である。物質が、無水形態と、水分の含有量が異なる一つ以上の水和物の形態の両方で存在し、かつ、これらの形態がすべて使用される場合、それらは通常、個別の各条を必要とする個別の原薬として扱われる。他の溶媒和物についても、同じ規則が適用される。
- ✓ 各条に記載される物質は、非常に類似した物質群（ファミリー）に属する場合がある。これは特にマクロゴールなどの添加剤に当てはまる。このような場合、ファミリー内の全構成員に共通し、かつ個々の構成員を識別できる属性を明確に記載したマスター各条（family monograph）を作成する。
- ✓ ほとんどの原薬および添加剤は、General Monograph「医薬品用物質（2034）」の規定の対象となる。

- II.1 タイトル
  - ✓ 国際一般名（INN）が利用可能な場合は必ず使用すべき。必要に応じて、陰イオンまたは陽イオンの名称、および水和度を補足する。陰イオンおよび陽イオンは、適切に「モノ-、ジ-、トリ-、等」と表記する。
  - ✓ 水和度の表記に関する規則は以下の通りである：

・明確に定義された水和物の場合、名称に「ヘミ-, モノ-, 1.5-, ジ-, トリ-, など水和物」を付加する。一方、単一規格で複数の水和度が扱われる場合は、一般的な用語「水和物」を用いる。欧州薬局方第 9 版以降、「無水」物質に関する各条は、その付加価値が認められ、かつ/または一般的な科学用語で使用されている（例：無水エタノール）ごく一部の各条を除き、その名称に「無水」と明記することはなくなった。

- II.2 化学式、質量及び CAS 番号
  - ✓ 以下の正確な値を確定するため、化学構造は可能な限り細心の注意をもって確認されなければならない：
    ・構造式；
    ・経験式及び相対分子量。後者は以下の方法で算出される：まず、国際原子量表の数値を用いて、相対原子質量またはその倍数をすべて加算する。合計値は一般規則に従い四捨五入し、分子量が 600 未満の場合は有効数字 4 桁、それ以外は有効数字 3 桁で表記する。
    ・ 参考情報として、適切な場合には CAS 番号を含める。
    ・化学名（各条の定義セクションに記載)。特に以下を含む：使用する異性体を特定できるよう、異性体の存在可能性を調査。不可能な場合は、製品が異性体の混合物であることを明記；立体異性体の場合、光学回転の方向のみを考慮するだけでは不十分で、絶対配置は、不斉中心における適切な IUPAC 命名法（例：R/S 体系）によって表記。明確な水和物（一水和物、二水和物、三水和物など）と可変量の水分を含む生成物を明確に区別する。後者の場合、化学名に「x 水和物」という用語を導入。

- II.3 定義
  - ✓ 物質が可変量の水分を含む場合、あるいは無水物と水和物の両方を指す場合、各条の正確な適用範囲を説明するための文が定義セクションに追加される。一部の化学物質、特に天然由来の原料から得られる物質や発酵によって生産される物質は、特定の関連物質（例えばキニーネ塩）から容易に分離できない場合がある。これらは以下のように扱われる：・極めて純粋な状態で得られ、かつ物理化学的方法による定量が可能である場合は化学製品として；・関連物質を一定割合伴う物質として、主成分のみを正確に定義する場合（例：ネオマイシン)；・定義が困難な場合もある複数成分の混合物で、全体的な記述で十分とされるもの（例：ナイスタチン)。
  - ✓ 該当する場合、物質の由来（物質が由来する生物の名称及び株）を明記しなければならない。該当する場合、各条は当該物質が半合成であり発酵産物由来であることを明記する［General Monograph「医薬用物質（2034)」の適用範囲を明確化するため］。

- II.3.1. 配合物
  - ✓ 医薬品においては、より明確に定義された化学的配合物（例：テオフィリン・エチレンジアミン）あるいは混合物が使用されることがある。このような場合、配合物または混合物の各成分を、その化学構造および含有割合とともに正確に特定する必要がある
- II.3.2 含量：　3バッチ以上の実測値、安定性のデータ、現行バッチの出荷時の 10 バッチ以上のデータ等を勘案して決定。滴定法では、通常、99.0-101.0%とする。UV-Vis 法では広めで良い。LC/GC を用いた場合は、上限は 102.0%とするが、下限値は不純物量に応じて 98.0%以下でも良い。通常、無水物か乾燥物で表記。

- II.4　製法：　通例、法的に拘束力がある要求が記載される。

- II.5　性状：

外観：　定性的な評価をせずに白とは記載しない。色としては、原色か原色の混合として記載。

味覚：　記載しない。

臭気：　記載するなら、理由を書く。

溶解性：　通例として、水、アルコール（例：96%エタノールか無水エタノール）、脂溶性溶媒（例：ヘプタン）を記載。クロロホルムやエーテルの記載は推奨されない。

結晶形：　利用者に注意を促すために記載するが、医薬品各条において、通常は可能性のある結晶形を排除しない。

- II.6　確認試験

II.6.1 一般原則

特異性の確保が必要（過度に高い感度は不要。必要とする時間も考慮。）。通常、1 セットの試験法群で良いが、代替として複数法を別途挙げても良い。定量法の方法を参照しても良く、その場合は、LC の保持時間とピークサイズ（面積）が一般的。保持時間（の幅）の判定基準は記載せず、各製販企業で規定すべき。family monograph（複数の類似した品目や規格を、一つの包括的な各条としてまとめて扱うという概念・手法）では、各成分を区別しうる手法を記載。

確認試験としては、以下がある。

- ✓ 赤外吸収スペクトル（IR）又は核磁気共鳴スペクトル（NMR）
- ✓ クロマトグラフィー法：ガスクロマトグラフィー（GC）又は液体クロマトグラフィー（LC）
- ✓ 他の適切なら用いて良い方法として、融点、凝固点、沸点、旋光度、紫外吸収スペクトル、比吸光度、密度、粘度。また、呈色反応、沈殿反応。薄層クロマトグラフィー（TLC）や高性能 TLC。

薬局製剤では、より簡便な手法・機器を用いる二次的確認試験を用いることができる（但し、少なくとも 2 種の方法で行う）。

- II.6.3　赤外吸収スペクトル（IR）
  - ✓ IR は酸・塩基以外の化学物質で、単独で十分な確認試験である。参照試料（標準品）の利用が望ましいが、無いときには参照スペクトルで良い。有機物といくつかの無機塩が判別可能だが、硫酸塩の場合、4000-650 cm^{-1} ではなく 4000-400 cm^{-1} の範囲に拡張して測定することが必要。
  - ✓ 各条には、通常、特定の測定モード（ATR 法、透過法等）は記載しない（あらゆるモードが利用可）。
  - ✓ IR 法が単独で確認試験として十分でないのは、以下のケース。
    - ・有機酸・塩基の塩
    - ・構造が類似した分子
    - ・複数の結晶多型がある：結晶多型がある場合、測定前の再結晶の記載を行う。
    - ・光学活性体
- II.6.4 紫外可視吸収スペクトル
  - ✓ いくつか（several：3~6 種？）の極大・極小を示さない場合、単独の確認試験として十分でない。標準品を通常用いない。
  - ✓ 通常は、1 cm のセルで測定し、吸光度は 0.5~1.5 の間で測定。
  - ✓ 極大・極小波長を、±2 nm の範囲で示す。肩も約～と記載して良い。
  - ✓ 複数の極大を示す場合、それらの比の値を用いても良い。
  - ✓ 溶媒中の不純物による妨害に注意。またスリット幅が解像度に影響するので注意。
- II.6.5 融点、凝固点、沸点
  - ✓ 十分理解されており、測定モードに依存しない範囲で、分解を伴わない場合に、確認試験足りうる。IR との組み合わせにより、十分な確認試験となる。
  - ✓ 結晶多型がある場合は、融点が異なるので考慮する。必要な場合、融点の設定は意図しない型を排除しうる。固相間の多型遷移がある場合、測定値の変化が起こりうることに注意。
- II.6.6　 1 種以上の光学活性体がある場合
  - ✓ ラセミ体の各条の場合、旋光度が求められる。
  - ✓ 特定のエナンチオマーの場合、鏡像異性体の類縁物質試験が必要。
- II.6.7　薄相クロマトグラフィー（TLC）
  - ✓ 標準品の使用が必要で、特異性を高めるためには化学反応を含めることが有用。

- ✓ 純度試験結果を準用することは適切なら可能で、この場合、通常、標準品を 5-20 µg を用いて試験する。

➢ II.6.8 ガスクロマトグラフィー（GC）及び液体クロマトグラフィー（LC）

- ✓ 定量法や類縁物質試験法を準用する形で良く用いられるが、他の方法の選択肢がない場合に設定し、単独では確認試験になり得ない。

➢ II.6.9 化学反応

- ✓ イオンや官能基の試験として一般試験法に記載されており、通常、一種類が各条に適用される。
- ✓ 毒性を有する試薬を用いた試験は、徐々に用いられなくなっている。
- ✓ 臭気や味覚試験は、設定されない。

● II.7 試験

➢ II.7.1 一般原則

過度に高い品質を求めるものではない。

判定基準値や限度値は、10 バッチ以上の結果を基に、平均を算出し、範囲は SD で 3σ とする。ただし、自動的に適用するのではなく、実データに基づき決定する。

➢ II.7.2 試験法名

- ✓ 特定の物質を測定する場合は、その不純物名とする。
- ✓ 非特定の物質を測定する場合は、より一般的な名称とする。ただし、方法そのものは避ける。

➢ II.7.3 溶液の名称

- ✓ 溶液の名称は、2 つ以上の試験で用いる場合に命名する。
- ✓ 溶液は、通例、20-50 mg/mL となるようにする。ただし、10 mg/mL 以下や 100 mg/mL 以上を排除するものではない、
- ✓ 外観、pH、一部の確認試験：溶液濃度の真度は 5-10%で十分
  多くの限度試験：溶液濃度の真度は約 2%が適切
  旋光度、吸光度、計算で結果を求める試験：溶液濃度の真度は 2%未満が必要
- ✓ 濃度が 1%以下で必要な場合：小数点第一位まで求める

➢ II.7.4 溶液の外観(2.2.1, 2.2.2)

- ✓ 非溶解性や色のついた不純物の確認に用いる。非経口剤では実質的に規定されているが、それ以外の場合、特定の不純物の情報を得るのに有用な場合のみ適用される。
- ✓ 試験方法としては、1) 溶液の透明度と乳光度、2) 溶液の着色度、がある。これら 2 種の試験は、通常、他の同一の溶液を試験する。通常、溶媒は水であるが、溶解度に基づき別の溶媒でも可。

- ✓ 1) 溶液の透明度と乳光度：通常は、透明な原液、またはわずかに着色している溶液で行う。一般試験法に規定されているように、直径が 15-25 mm のチューブを用いて 7-20 mL の溶液を用いて行う。多くの場合、試験溶液は透明である。
- ✓ 2) 着色度：3 種の試験方法がある。方法 1: 色調が極めて濃い溶液について、2mL を用いて、例外的に行われる。方法 2: より多くの液量を用いて行われ、より判別性が高く、適用される頻度も高い。方法 3: 機器を用いて測定（ただし、EP で規定された例はなく、これまでは全て目視試験)。適用方法と共に、結果を報告する。いずれか 1 法を記載。参照溶液 B よりも色が薄い場合、色はないと記載する。方法 1 を用いる場合、400-450 nm での吸光度の上限と、溶液の濃度を規定する。

➢ II.7.5　pH と酸・アルカリ性

- ✓ 指示薬と電気的測定法の 2 種の半定量法が、EP に収載されている。
- ✓ 試料が緩衝能を有する場合、pH メーターでの測定を行う。そうでない場合は、滴定法を用いる。pH 測定または酸・アルカリ性の評価を行うかは、試料の緩衝能の見積もりを基に判断しうる。この目的のため、意図した濃度（10-50 mg/mL）で、0.01 M HCl と 0.01 M NaOH をそれぞれ用いて、滴定曲線を作成し、電位差測定法で pH を測定する。
- ✓ 緩衝能は、滴定曲線の変曲点が溶液の真の pH である。10 mL の試験溶液に、それぞれ 0.25 mL の 0.01 M HCl と 0.01 M NaOH を加えた際の滴定曲線から、pH の総変化（ΔpH）を算出して求める。緩衝能は、ΔpH と反比例する。
- ✓ ΔpH の範囲は、プロトン分解性不純物の限度を評価するために行う。ΔpH の大きさに基づき、Class A~D までの 4 種の方法（用いる指示薬の種類数と pH 測定法の選択）で評価する。
- ✓ 着色した溶液の場合は、（指示薬ではなく）電気的測定法で行う。また、緩衝能がほとんどない溶液で規定する場合、CO_2 を含まない水を用いて調製する。

➢ II.7.6　旋光度(2.2.7)

- ✓ 光学活性体の総合的な純度を、比旋光度を測定することで評価しうる。又はラセミ体（光学不活性体）中の光学活性不純物の評価しうる（この場合、589 nm にて一定の条件下で測定することにより、±0.1°の幅で設定できる)。しかし、エナンチオマーの管理はキラルクロマトグラフィーの方が望ましい。
- ✓ 留意点として、1) 非水系の溶媒では、含まれる水分量に注意。2) 秤量は 1%の精度で行い、また液量も小数点第一位までで調製する。3) 通常、25 mL で規定する。0.01°で読み取れる機器を用いて、目視で判定する場合、最低 5 回

測定する。4）測定結果は、有効数字 2 桁又は 3 桁で示される(値が 10 以上は 3 桁、10 未満は 2 桁)。

- ✓ 比旋光度は、脱水又は乾燥した標準物質を用いて計算する。

➢ II.7.7　吸光分光法（紫外及び可視）(2.2.25)

- ✓ 不純物特有の吸収がある場合、吸光分光法を純度試験に利用して良い。
- ✓ 試験溶液の測定をそのままで行い、最大吸光度を特定波長かある範囲で測定する。又は化学反応後、原薬は吸収がない波長で測定して規程。
- ✓ UV の場合、230 nm 未満は妨害や迷光が多いので避けることを推奨。

➢ II.7.8　　類縁物質

- ✓ 医薬品各条には、「個々の不純物（特定不純物)」「その他の不純物（非特定不純物)」「総不純物」の判定基準値を記載する。
- ✓ DNA 反応性不純物（変異原性不純物）：ICH M7 が有効だが、個々の各条に記載するのは、変異原性試験データがある場合のみ。構造的なアラートのみでは記載には不十分。記載する場合、一般的でない特別な試験が必要な場合や特定の試験方法や限度値がない場合は「製法」のセクションに、一方、一般的な試験方法及びその限度値があり、広く使える試験法の場合は「試験（類縁物質)」の項目に記載する。
- ✓ 純度試験法としては、LC, GC, CE を推奨。既存の TLC 法は、LC や GC で管理できない場合はそのままとするが、他の場合は徐々に置き換えていく。
- ✓ 医薬品各条での記載は、合成法が異なっても適用できるよう、異なる種々の不純物を測定できるようデザインする。一般には LC 法を用いる。
- ✓ 原薬の個々の不純物の判定基準値では、同定閾値を設定しても良い。個々の不純物の判定基準値は、承認時の値と最近の 3 バッチ以上のデータを考慮して設定する。感度係数で換算すると閾値を超える場合は、その不純物を特定する必要がある。
- ✓ 修正係数＝感度係数 0.8-1.25（応答係数で 1.2-0.8）の範囲なら、その値を記載する必要はない。
- ✓ 応答係数（その物質に対する検出器の感度）の計算式を記載。塩では不純物も塩で計算。
- ✓ 含量の計算式を記載。含量（%）=[100-(水分＋残留溶媒)]×（クロマトグラフィー上の純度(%)/100）

・分離方法

- ✓ クロマトグラフィーによる純度試験が、新規製造方法や事故による混入に基づく有機不純物を網羅的に検出できるため、最も適切な方法である。

- ✓ クロマトグラムデータは、欧州薬局方には掲載されないが、EDQM Knowledge Database に掲載されている。
- ✓ 認定標準品（ピーク同定標準品、不純物混合標準品、システム適合性標準品等）が利用可能で各条に述べられている場合、クロマトグラムデータは標準品と共に提供される。
- ✓ 各条はシステム適合性試験で用いられた不純物や全ての特定された不純物について、クロマトグラム上で位置を特定しうる手段を提供すべきである。感度係数を適用する場合、その他の（非特定）不純物の限度値以下の不純物の同定が必要であり、そのような場合は個々の（特定）不純物としてリスト化が必要である。
- ✓ ピークは、各不純物に対する標準品や標準物質を用いて、または一部又は全ての不純物を含む標準品を用いて位置を特定して良い。相対保持時間による位置の特定は、特にグラジエント条件の場合、通常十分でないと考えられる。単独または混合の不純物標準品を用いる場合、当該標準品確立のため、個々の特定不純物の試料を EDQM に提供すべきである。
- ✓ 通常、相対保持時間は小数点以下第 1 位で、近接ピークがあって必要な場合は、第 2 位まで記載する。
- ✓ 主ピークの相対保持時間の測定は、飽和しない濃度に希釈して行う。

➢ II.7.8.1 TLC

- ✓ TLC は特定の不純物を管理するため、及び LC, GC, CE 法が適切でない場合にのみ用いるべきである。
- ✓ プレートの商品名は各条原案の脚注に記載され、各条が採択された場合には EDQM Knowledge Database に追加される。各条には、HPTLC プレートの粒子サイズを含むプレートの種類を記載し、さらにシステム適合性試験を含める。システム適合性試験に適切な化合物は個別には利用が容易ではない場合があるため、混入物質としてそれらを含んでいる測定対象物質のサンプルや意図的にスパイクした原薬を用いることができる。
- ✓ 前処理が必要な場合やクロマトグラフィーを不飽和条件で実施する場合、これらの情報を各条に記載。
- ✓ 選択されたクロマトグラフィー条件下で、比較対象となる不純物が同様の挙動を示す場合、通常、測定対象物質の 1 つ以上の原薬希釈液が参照目的として十分（2 段階の希釈は不要）である場合が多い。

➢ II.7.8.2　液体クロマトグラフィー

- ✓ カラムの種類や時にバッチ間での差異によって、分離が影響を受ける場合がある。

- ✓ LC 用カラムの商品名と固相（粒子サイズや細孔径（ポアサイズ）等）に関する記載は、EDQM の Extranet に掲載される。
- ✓ クロマトグラフィーシステムで記載すべき事項は、以下の通り：カラム寸法（長さおよび内径)、調製または前処理手順を含む固相の性質、移動相の組成および流速（グラジエントプログラムがある場合を含む)、カラムおよびオートサンプラーの温度 （室温と異なる場合、特に恒温管理されている場合)、注入方法（重要な場合)、注入量、検出方法。(齋藤追記：面積測定範囲は、主ピークの保持時間の何倍、として設定される）
- ✓ 各条作成過程でプレカラムが有用と判断され、かつプレカラムを用いた検証データが得られた場合、その使用は通常各条に記載される。
- ✓ 選択した検出波長に応じて、分析者は移動相を調製する際に適切なグレードの溶媒を選択すべきである。
- ✓ 可能な限り、ピーク異常を最小限に抑えるため、移動相を溶媒として試験溶液および標準溶液を調製する。
- ✓ 定量用溶液とは異なり、定性用参照溶液に規定される量は、小数点以下を省略して記載される。
- ✓ 頑健性と再現性を考慮し、アイソクラテックが推奨される。しかし、アイソクラテックでは十分な選択性が得られない場合があるため、グラジエント法採用の必要性が増している。グラジエントを記述する場合、必要なすべてのパラメータ（移動相の組成、平衡条件、グラジエント条件（リニアまたはステップ）など）を明確に記述しなければならない。一般的に、初期条件への復帰および再平衡は、各条では規定されていない（機器特有のため)。
- ✓ LC におけるグラジエント溶出において考慮すべき重要なパラメータは、溶媒混合室とカラム先端の間の容積で、滞留容積（dwell volume)、「D」と呼ばれる（その他の用語として、有効システム遅延容積、デッドボリューム、遅延容積などがある)。滞留容積は原案本文の脚注に記載され、各条採択後に EDQM Knowledge Database へ移行される。

➢ II.7.8.2.a システム適合性クライテリア

・分離能力（＝システムの性能）

- ✓ 分離度：一般試験法 2.2.46 に示された式により算出される。二つの近接溶出ピーク（重要対）を用いる。複数の近接溶出不純物が存在する場合には、特にグラジエントシステムにおいて、複数の分解能要件を記述することが有用である。記載される分解度試験は、重要対だけでなく、手順で管理される全ての不純物が互いに、かつ主ピークから分離されることを保証すべきである。検出器が飽和していない限り、異なる高さのピークを用いて分解能を算出できる。

✓ ピーク・バレー比：隣接する 2 つのピーク間の完全な分離が達成できない場合（すなわち分離度が 1.5 未満の場合）に採用できる。ピーク・バレー比の最小要件は 1.5 以上であるべきである。

✓ グラジエント溶出について記述する場合、各重要なグラジエントステップに対するシステム適合性要件を記述することが望ましい。

✓ 酸化、加水分解、Z-E 異性化、閉環などの In situ 分解の生成物のピークを用いて、分解能やピーク・バレー比を決定することができる。これは不純物標準品を使用する有用な代替法となり得る。

・感度（＝検出の確認）

✓ 無視限度／報告閾値は、以下の二重の目的を果たす：

・不純物のピーク面積または補正後ピーク面積を不純物総量に含めるか否かの判断基準；

・実際のクロマトグラフィーシステムが「一般試験法 2.2.46 クロマトグラフィー分離技術」の要求事項（無視限度／報告閾値におけるシグナル対ノイズ比（S/N 比）≧10）に適合しているか否かを決定する一般的な基準。

✓ 通常、各条で規定される物質の測定不要濃度値は、表 2034.-1（医薬品原薬（2034）参照）に記載の報告閾値に基づいて設定される。ただし、無視限度は、関連する原薬試験に比較方法が使用されている場合（＝限度試験）にのみ記載される。新規および改訂の各条は定量方式で記述し、報告閾値を含めるべきである。この閾値は、異なる分析システムを使用する際に観察される感度の差異を補正するのに役立つ。

✓ 定量に正規化（normalization）法を用いる場合、試験には常に報告閾値が含まれる。また、外部標準法を用いる場合、複数の不純物が制限（規定）され総不純物の限度値が規定されているときは、試験に報告閾値が含まれる。単一の不純物のみが制限される場合、報告閾値は含まれないが、感度が境界値である場合には、最小 S/N 比要件が規格に追加されることがある。

✓ 感度係数 CF が 1.25 を超える特定不純物（すなわち応答係数が 0.8 未満）については、ピークはその物質の限度値の値のみでなく、無視限度値／報告閾値まで低めて定量可能であるべきであり、これは不純物の合計を決定する上で重要である。

・例：不純物 X は 0.15%と規定され、感度係数は 5、一般的な無視源度／報告閾値は 0.05%である。検討対象の不純物 X について、測定感度は、以下の条件を満たせば十分である。(1) 不純物 X が試薬/認定標準品として入手可能であり、外部標準として使用される場合、不純物 X の 0.05% 溶液（試験溶液に対する）を用いて、最低 10 の S/N 比が得られること。または (2) 不純物 X が入手できない場合、原薬の 0.05%溶液で S/N 比は、最低 50（補正係数 10×5）が得られること。

不純物が限られた量しか入手できず、かつ個々の（特定）不純物の感度係数が 0.2 から 5 の間にある場合には、オプション(2)が望ましい。この範囲外では、乗算係数による追加の不確かさを避けるため、不純物を外部標準として使用することが望ましい。オプション(2)の場合、不純物 X の感度係数は 5（すなわち応答係数は 0.2）であり、定量には試験溶液の希釈液が使用されるため、試験法のバリデーション中にその感度を確認することが推奨される。定量可能とするためには、報告閾値における不純物ピークの S/N 比は少なくとも 10 以上であるべきである。使用機器の感度差を考慮するため、不純物ピークの観測 S/N が報告閾値で 50 を超えない場合、最小 SN 比を各条に記載すべきである。導入された SN 比要件は、感度係数の少なくとも 10 倍であるべきである（例：補正係数が 4 の場合、SN 比の要件は少なくとも 40 であるべき）。

✓ ppm レベルで制限される不純物（例：DNA 反応性不純物）の試験では、システム適合性試験に最小 SN 比要件が含まれる場合がある。

・再現性（＝システムの再現性）：UV 検出装置を用いた LC では、試験溶液の 0.1%に相当する参照溶液を最低 3 回注入して得られたピーク面積の相対標準偏差が 5.0%以下であることが一般的に認められている。

➢ II.7.8.2. b 不純物の定量

✓ 個々の（特定）不純物、その他の（非特定）不純物および総不純物に適用される限度値については定量が必要である。最も一般的な方法は外部標準法であり、比較的少ないが正規化法による場合もある。正規化法の使用は直線性の問題が生じる可能性があるため推奨されない。

✓ 外部標準法：試験溶液／測定対象物質の希釈液を使用する。ただし、特定（または例外的に非特定）不純物の検出器応答に大きな差異があり、特定の外部標準の使用を必要とする場合はこの限りではない。

✓ 外部標準としては以下が挙げられる：・不純物の溶液（通常は参照標準品、推奨される選択肢）。・ 試験物質溶液に既知量の不純物を含むもの。

✓ 試験物質の希釈液を外部標準として使用する場合、不純物の感度係数を決定すべきであり、それらは 0.8～1.25 の範囲外（すなわち、対応する応答係数が 0.8～1.2 の範囲外）である場合にのみ、各条に値が記載される。通常、感度係数は小数点以下 1 桁で表示する。0.2 以下や 5 以上の感度係数を個々の不純物に適用することは推奨されないが、外部標準に関しては適用可能である。異なる応答を考慮するために、特定の不純物の管理には、デフォルトの波長とは異なる波長を使用することが可能である。特に規定がない限り、試験溶液および参照溶液は同じ波長で記録されるものと理解される。判定基準は、ピーク面積の比較（従来使

用されてきた「比較試験方式」）または数値（新規または大幅な改訂では推奨される「定量試験方式」）のいずれかで記載することができる。

- ✓ 一般各条「医薬品用物質」（2034）の要件に基づき：・ 比較方式を採用する各条では （判定基準をピーク面積の比較として表現）、通常、試験溶液の希釈度を参照して無視限度値を設定する。・判定基準の数値を参照する規格では、報告閾値を数値（%）として定義する。

➢ 正規化手順

- ✓ （ピーク）面積による定量では、すべての溶質が溶出・検出されていることが確認されていること、および検出器応答が使用濃度の約 120%まで直線的であることが必要である。これは検証されなければならない。
- ✓ 一般試験法 2.2.46「クロマトグラフィー分離技術」で示される通り、溶媒や試薬に起因するピーク、移動相や試料マトリックス由来のピーク、および報告閾値以下にあるピークは、正規化による物質含有率の算出前に除外される。報告閾値を決定するため、追加の標準溶液が規定される。

➢ II.7.8.3　ガスクロマトグラフィーによる純度試験

- ✓ 必要な性能を得るためにクロマトグラフィーのパラメータを変化させることができるよう、記述される実験の詳細は例として表現されなければならない。試験した固定相の種類が十分な分離を示した場合、適切な試薬項目（4.1.1）を選択してこれを定義する。GC カラムの商品名と試薬固定相記述の対応表は、EDQM の Extranet の専門家向け一般情報セクションで入手可能である。試薬名の後には、膜厚（µm 単位、キャピラリーカラム）または粒子径（µm 単位、充填カラム、旧式手順）が記載される。原案作成過程で適切と認められたカラムの商品名は、各条原案の脚注に記載され、各条採択後に EDQM Knowledge Database へ移行される。クロマトグラフィーシステムは、LC と基本的に同じ方法で記述し、適切な調整（溶出プログラムではなく温度プログラム（ある場合）、注入ポートおよび検出器の温度など）を行う必要がある。充填カラムの使用は避けるべき。
  - ✓ 異なるパラメータの許容調整は、一般試験法 2.2.46 「クロマトグラフィー分離技術」に記載されている。頑健性および再現性の観点から、アイソクラテック条件が望ましい。定量は通常、内部標準法または（面積）正規化手順に基づく。LC で述べたピーク応答の合計に関する制限は、ここでも同様に適用される。
  - ✓ 判定基準の表現については、LC に関するパート II.7.8.2.b で定義された原則を適用する。

（II.7.8.4 キャピラリー電気泳動～II.7.9 容易に炭化可能な物質 は割愛）

- II.7.10 （不純物としての）外来の陰イオン/陽イオン
  - ✓ 強無機酸および強無機塩基は合成に広く用いられるため、物質中の外来陰イオンおよび／または陽イオンの存在は、その精製度の指標となり得る。また、類縁物質の混入の有無を明らかにすることもできる。通常、他の無機物から調製される無機物質については、より広範な異物イオンの試験を検討しなければならない。
  - ✓ 有機物質中の外来陰イオン試験の導入を検討する場合、理論的には複数の陰イオンが存在する可能性があるとしても、通常は塩化物、硫酸塩、あるいはより稀に硝酸塩のいずれかに対する単一の試験で十分である。試験は、最も豊富な陰イオンに対して実施する。塩化物試験（0.10%まで）を検討する場合は、滴定ではなく限度試験を使用すべきである。
  - ✓ 特定の陽イオンは、その毒性や触媒活性のため、厳しく制限されなければならない。これらはパート II.7.11 で別途扱う。有機物質では、個々に、あるいはより小さなグループでその存在を制限する特別な理由がない限り、強熱残分試験によって、ほとんどの陽イオンが適切に管理される（パート II.7.18 を参照）。

- II.7.11 元素不純物
  - ✓ ICH Q3D ガイドラインが義務化された。欧州薬局方第 9 版以降、重金属試験（2.4.8）はヒト用・動物用の原薬の個別規格から全て削除された。第 11 版では、動物専用原薬の個別規格からも重金属試験が削除される予定である。
  - ✓ 元素不純物に関する特定の試験を記載した各条については、別の方針が適用される。これらの各条、特に天然由来の添加剤に関する各条について試験を維持するかどうかは、ケースバイケースで決定される。

- II.7.12 乾燥減量
  - ✓ 乾燥減量試験は、規定の乾燥温度で揮発性のある水およびその他の揮発性物質の両方を対象とする点に留意すべきである。
  - ✓ 一般に、乾燥減量の上限値のみが示される。原薬が水和物（または溶媒和物）と定義される場合、上限値と下限値が示される。乾燥は恒量まで行うが、各条に乾燥時間が規定されている場合はこの限りではない。乾燥温度が単一値で示されている場合、±2℃の許容差がある。105 °C を超える温度については、各条にそれ以上の許容幅を明記しなければならない。
    - ✓ PDG での合意に基づき、この試験の推奨温度として化学物質には一般的に 105 °C が規定されている。
    - ✓ 一般試験法 2.2.32.「乾燥減量」は、従来式を用いて規格書で言及される四種類の標準条件を含む： a）デシケーター中、b）真空下（室温で

2.5kPa を超えない圧力の分子ふるい上）； c) 「指定温度範囲内の真空下」（各条で指定された温度範囲内で、2.5kPa を超えない圧力下、分子ふるい上）； d) 「指定温度範囲内のオーブン中」（日本及び米国薬局方との調和のため、推奨指定温度は 105℃、±2℃の許容幅を含む）。他の条件、特に低圧（例：抗生物質用）を使用する場合は、各条に記載する。分子ふるい 0.5nm が好ましい乾燥剤である。10%未満の限度値は有効数字 2 桁で、10%以上の限度値は有効数字 3 桁で表示する。試料の量は、乾燥前後の差が 5～50 mg となるよう選択し、4 桁の有効数字で表示する。製品が 105 ℃ で十分に安定している場合は、方法 d) を優先する。そうでない場合は、通常、方法 b) または c) を適用する。

- II.7.13　熱重量測定法（2.2.34）
  - ✓ この方法は、原薬の量が限定されている場合、または分析者の有害物質（例：硫酸ビンクリスチン及び硫酸ビンブラスチン）への曝露を減らす場合に、乾燥減量を求めるために使用できる。

- II.7.14　セミミクロ水分測定法（2.5.12）－容積滴定法：カール・フィッシャー法
  - ✓ 各条原案作成過程で使用した滴定剤及び溶媒の商品名は、各条の脚注に記載すること。各条採択後、EDQM Knowledge Database へ移行される。
  - ✓ 10%未満の限度値は有効数字 2 桁で、10%以上の限度値は有効数字 3 桁で示すこと。水分含有量が 0.5%未満の場合は、ミクロ水分測定法への切り替えを推奨する。試料量は、約 1mL の滴定容量が得られるように選択し、3 桁の有効数字で記載する。水分含有量の低い試料を試験する場合、滴定剤の濃度を下げることが必要となる場合がある。
  - ✓ 明確に定義された水和物の場合、水分含有量は範囲として規定されるが、変動量の水分を含む製品については、通常、最大含有量が規定される。

- II.7.15　ミクロ水分測定法（2.5.32）－電量滴定法：カール・フィッシャー法
  - ✓ 一般試験法（2.5.32）では、多くが市販の即用型試薬を使用しているため、電解質試薬（陽極液および陰極液）の組成に関する詳細な説明は記載されていない。
  - ✓ 各条作成時に使用した滴定剤（電解質試薬）の市販名は、各条の脚注に記載すること。各条採択後、EDQM Knowledge Database に転送される。
  - ✓ 試料調製法を記述しなければならない。無水溶媒への溶解が必要な場合、溶媒と体積を明記する。試料から水分を放出するためにオーブン法を用い

る場合、加熱温度を各条に記載する。選択したガス及びガス流量は脚注で示し、EDQM Knowledge Database に転送する。加熱時間も、使用する機器に応じて記載することができる。

- ✓ 限度値は有効数字 2 桁で表す。明確に定義された水和物の場合、水分含有量は範囲として規定されるが、変動量の水分を含む製品については通常、最大含有量が規定される。複数の形態が同定された場合、水試験への相互参照を規格書の「同定」項に記載する。
- ✓ 試料量は通常、水分含有量が 100µg から 10 mg となるように選択する。10µg まで量を下げた滴定は、水分含有量が極めて低い場合、または物質のコストにより試料量が制限される場合にのみ規定される。計算は、各条に記載された最大値に基づいて行う。試料量は有効数字 3 桁で記載すること。

➢ II.7.16 ガスクロマトグラフ法による水分測定

- ✓ 本法は熱伝導度検出器（TCD）を用い、水分測定にも適用可能である。

➢ II.7.17 蒸留法による水分測定（2.2.13）

- ✓ 本法は主に生薬に用いられる。2～3mL の水分を生じ得る量の物質に適用可能である。

➢ II.7.18 強熱残分（2.4.14）

- ✓ 本試験は通常、有機物質および試験条件下で揮発する無機物質中に存在する外来の全陽イオンの測定を目的とする。結果として生じる高いバイアスにより、本試験は有機物質の無機塩の大半に対する純度要求としてはほとんど価値がない。
- ✓ 限度値は、特に正当な理由がない限り、通常 0.1%に設定される。試験に用いる物質の量は、限度値に対応する残留物が 1mg 以上（質量差で計算）となるように設定し、規定物質質量は適切な有効数字で表示する（例：1.0g）。試験物質にフッ素が含まれる場合、試験法では白金るつぼの使用を明記すること。

➢ II.7.19 蒸発残留物

- ✓ 試験に規定される液体物質の量は、限界値に対応する残留物が少なくとも 1.0 mg の重量となるような量とする。通常、物質の適切な質量または体積は 10～100 g（または mL）の範囲となる。

➢ II.7.20 残留溶媒

✓ 残留溶媒の管理は、一般試験法 5.4「残留溶媒」および ICH Q3C ガイドラインを適用する General Monograph「医薬品原料（2034)」で規定されている。一般試験法 2.4.24 に記載の手順は、物質中の残留溶媒を定量的に管理する場合、必ず検証されなければならない。一般試験法 2.4.24 に記載の手順に代えて、適切な検証済み手順を使用することができる。

✓ クラス 1 溶媒の試験は、承認製品に潜在的に存在する場合、各条に含まれる。クラス 2 溶媒の試験は、製剤中の全成分が考慮される一般試験法 5.4 のオプション 2（残留溶媒）を用いて限度を設定できるため、各条には記載しない。クラス 3 溶媒の試験は、承認製品に 0.5%を超えるレベルで潜在的に存在する場合に含める。それ以外の場合は、通常、乾燥減量試験が規定される。

✓ 残留溶媒の定量測定が行われ、乾燥減量試験が行われない場合、残留溶媒の含有量は、物質の含量、比旋光度、および比吸光度の計算において考慮される。

➢ II.7.21 エンドトキシン試験

✓ 医薬品用途の物質が注射または洗浄を目的とする場合、当該物質は細菌性エンドトキシン試験に適合しなければならない。限度値の設定方法に関するガイダンスは、一般試験法 5.1.10「細菌性エンドトキシン試験の実施に関するガイドライン」に記載されている。原則として、各条への試験項目の追加は行わず、試験への適合は General Monograph「医薬品用物質（2034)」を通じて要求される。各条にエンドトキシン試験が記載される場合は、限度値は記載しない。

✓ 各条の策定および、該当する場合、改訂の過程において、個々の各条に特定の検体調製手順を記載する必要があるか、あるいは、細菌性エンドトキシンに関する事項は、General Monograph「医薬品用物質（2034)」で十分に網羅されているとみなすことができるかを判断するために、データが収集され、検討される。これらのデータには、細菌性エンドトキシン試験の妥当性確認、バッチデータ、および被験物質が試験に干渉しないことの証明が含まれる。

✓ 発熱性物質試験がエンドトキシン試験に置き換えられる場合、その試験を各条に含めるか否かの決定は、上記の考察に従って行われる。試験手順の置き換えに関する情報は、EDQM Knowledge Database に記載される。

● II.8 定量法

- ✓ 分析法は、以下の場合を除き、各条に含まれる：
  - ・予見可能な不純物をすべて十分な精度と正確さで検出・制限できる場合
  - ・分析法に類似した特定の定量試験（比旋光度、比吸光度など）が十分な精度と正確さで実施される場合
  - ・脂肪酸分画の組成や油脂のステロール分画組成など、関連物質の特定プロファイルが確立されている場合
  - ・実施された試験が物質の品質を確立するのに十分である場合（通常、非活性物質、例えばエタノールや水の場合）
- ✓ 以下の場合には、複数の定量試験が必要となる場合がある：
  - ・測定対象物質が、必ずしも絶対的に固定された比率で存在しない二つの構成物から構成される場合。このため、二つの構成成分のうち一方のみを定量しても、物質全体を正しく決定することができない（例：テオフィリンとエチレンジアミン）。
  - ・定量試験の結果が治療活性を完全に反映しない場合。この場合、生物学的試験が含まれる。
- ✓ 明確に定義された塩の場合、一般に、イオンのうち一つ（好ましくは薬理学的に活性な部分）のみを定量すれば十分とみなされる。
- ✓ 確認試験及び純度試験が十分に特異的かつ選択的である場合、特異的だが精度が低い試験法ではなく、非特異的だが精密な試験法（例：容量滴定法）を用いることができる。
- ✓ 原薬（有効成分）が各条の対象であり、対応する製剤に関する各条がすでに存在するか、または作成中である場合は、理想的には同じクロマトグラフィーによる定量法が記載されるべきである。
- ✓ 提案されるすべての定量法は、パート III 「分析法バリデーション」で記載されたさまざまな技術に関する手順に従って検証されなければならない。

➢ II.8.1. 吸収分光法（紫外及び可視）(2.2.25)

- ✓ UV-Vis 分光測定法は、直接、または適切な化学反応後に実施することができる。通常は他の手法が優先される。UV-Vis 分光光度測定のみに基づく定量法を含む各条を改訂する際には、クロマトグラフィー分離に基づく定量法または滴定法に置き換えることが推奨される。

・II.8.1.1. 直接測定

- ✓ この方法は特異的ではないが、許容できる精度と正確性があり、通常、参照物質を使用せずに実施される。新規物質については、比吸光度値を検証

しなければならない。製造者は「真の」値の採用を裏付ける検証データを提出する必要がある。

- ✓ 参照物質を用いて、活性物質含有量は、測定対象溶液の吸光度を参照物質溶液の吸光度と比較することにより算出される。

➢ II.8.2. 容量分析

- ✓ 分析に用いる物質の量は、自動滴定装置を用いた最終滴定において、滴定剤の消費量が 10 mL 未満（好ましくは 7〜8 mL）となるように設定。これにより、標準的な滴定装置の使用が可能となる。逆滴定の場合、最初に添加する滴定剤の固定容量も適切でなければならず、測定結果が過度に類似した容量に基づいていないことを保証する。
- ✓ 必要に応じてブランク試験を規定すること。容量測定溶液を標準化する溶媒の組成が、使用される溶媒の組成と同一である場合には、ブランク試験を省略できる。
- ✓ 酸塩基滴定または酸化還元滴定を記載する場合、各条では電位差終点検出法または視覚的変色指示薬のいずれかを指定できる。電位差終点検出法（2.2.20. 電位差滴定）はほぼ全てのケースに適用可能である。
- ✓ 視覚的な色変化による判定は、通常不可能な錯体滴定を除き避けるべきである。電位差検出が規定されている場合、その目的に適した指示電極は、必要に応じて（特殊な電極タイプ）本文中でのみ記載する。評価すべき変曲点の数も明記する。アンペロメトリック法（2.2.19. アンペロメトリック滴定）やボルタメトリック法（2.2.65. ボルタンメトリー滴定）も利用可能である。
- ✓ 有機塩基のハロゲン化物塩及び一部の第四級アンモニウム化合物の滴定には、以下の方法が推奨される：a) アルコール媒体におけるアルカリ滴定。b) 過塩素酸を用いた滴定。c) 銀滴定。

➢ II.8.3. クロマトグラフィーに基づく技術

- ✓ 定量試験の基礎となるクロマトグラフィー技術は通常、LC および GC に限定される。
- ✓ LC における外部標準物質の使用および GC における内部標準物質の添加が推奨される。これらの方法には、含有量が割り当てられた認定標準品の使用が必要である。

➢ II.8.4. 硫酸分解による窒素の定量（いわゆるケルダール法）(2.5.9)

- ✓ 本法により定量する物質は、その分解プロファイルの決定後に割り当てられた分解時間を有する。

- II.9 貯法
  - ✓ 各条において本項目の記述は、薬局方要件を構成するものではないが、薬局方収載品の貯蔵中の品質を保護するための適切な情報は、必要に応じて本項目に記載される。
  - ✓ 通則及び一般試験法 3.2 に記載された用語を使用すること。気相を介した成分の損失または吸収に対する保護には「気密容器(airtight container)」が必要である。「密封容器（sealed container)」は「改ざん防止機能」も有するが、その逆は必ずしも真ではない。
  - ✓ 製造業者に対し安定性データの提供を求めるべきである。各条への記載を検討する際には、大気への曝露、様々な湿度レベル、異なる温度、および光化学的照射に対する物質の挙動を考慮に入れること。物質が特性欄において吸湿性、潮解性、または空気感受性であると記載されている場合、「気密容器」が示される。物質が光感受性であると知られている場合、「遮光」が示される。

- II.10 表示（Labelling）
  - ✓ 医薬品の表示は国際協定及び地域・国の規制の対象となるため、表示項目の記載内容は網羅的ではない。これらは、義務的記載事項（規格の適用に必要なもの）と、推奨事項としてのみ含まれるその他の記載事項とで構成される。一般に、バルク活性物質については、本節の薬局方各条で規定される要件は、各条の他の要件を正しく解釈するために不可欠な要件に限定される。例えば、出発物質が追加要件（例えば無菌性）を満たす必要がある場合、容器内容物が当該用途に適していることを適宜表示しなければならない。さらに、特定の安定剤その他の添加剤の添加が規格で認められている場合、その存在は通常、表示に記載される必要がある。

- II.11 不純物
  - ✓ 有機化学物質の各条には、規格試験により検出が確認され、かつ類縁物質の判定基準設定において考慮された不純物を定義する「不純物」の項を設けるべきである。小見出しとして「個々の（特定）不純物」および「その他の検出可能不純物」を設ける。本項には、各条で対象とする全ての個々の（特定）不純物が含まれる。加えて、検出可能なその他の不純物（規格試験による検出が知られており実験的に確認されているが、現行製造バッチにおいて同定閾値を超え

て存在することが知られていない不純物）に関する情報を含めることが有用である場合がある。

- ✓ 不純物の項では、各不純物について化学構造と化学命名法（塩ではなく塩基/酸/中性物質として）を示すリストを記載する。不純物は大文字（A、B、C、D など）で指定する。情報価値があると判断される場合は、一般名（通称）を括弧内に記載してもよい。不純物の項では、個々の（特定）の不純物を制限する試験に関する情報を記載することも可能である。例えば、その試験が「類縁物質」試験（例えば、エナンチオマー純度）ではない場合や、「類縁物質」試験が複数ある場合などである。

- II.12 機能性関連特性
  - ✓ 添加剤の各条には、機能性関連特性（FRC）に関するセクションを設けることができる。これは、非必須のステータスを示す標準段落で導入される。各 FRC が関連する用途も明記される。FRC は以下のように提示される：・単に名称を記載する；・名称と欧州薬局方一般試験法からの推奨試験法を記載する；・名称、推奨方法及び代表的な値を示す；・名称と、各条の必須部分に記載されている試験への相互参照を示す。

別添 2

◆ Technical guide for elaboration of monographs on medicinal products containing chemically defined active substances (EDQM: 3rd edition, 2023)

1. はじめに

製剤各条は、化学的に定義された原薬各条と同様の全体構成で作成される。本作成要領は、化学的に定義された有効成分を含む製剤に関連し、かつ前述の原薬のガイドに記載されていない具体的な事項について詳述する。製剤に関する個々の各条は、欧州薬局方（Ph. Eur.）第 1 章「一般事項」と併せて読む。特に免除されていない限り、剤形や医薬製剤（2619）などに関する関連する general monograph の要件は、個々の各条に適用される。明確にするため、関連する剤形規格への参照は、当該規格の「定義」の項に記載されている。

2. 原則

・各条の策定過程で検討された医薬品の用量（x mg, y mg 等）は、各条原案の脚注に記載され、各条採択後に EDQM Knowledge Database に追加される。
・塩、酸/塩基や溶媒和が異なる場合は、異なる原薬（有効成分）として扱う。但し、原薬の水和物違い（無水物と一水和物等）は、同じ製剤各条とする。

3. 製剤名

・原薬名＋剤形とする。
・国際一般名（INN）（またはそれに由来する修正国際一般名（INNM））が利用可能な場合は、常にそれを使用すべき。
・塩や溶媒和は、名称に含めるが、水和形態は含めない。
・合剤の名称の順番は、WHOCC/ATC コード順とする。
・カプセルには、硬と軟を含む。

4. 定義

・当該製剤各条が対象とする剤形、適用範囲（すなわち、ヒト用）を規定し、関連する原薬各条を参照するよう記載。複数の水和物を対象とする場合も同様。
・該当する場合、本項に当該製剤が無菌であることを記載。

5．製法

・水和物以外の溶媒和物については、各条に以下を記載

「製造販売業者は、溶媒和物としての有効成分の存在が、医薬品の品質、有効性および／または安全性にとって重要であるかどうかを評価し、該当する場合は、所管当局が満足する水準で、当該医薬品中の対応する溶媒に対する管理戦略を実施することが求められる。溶媒和は品質に重要と記載する。」

6. 確認試験

・有効成分と、存在が予想される構造が類似した化合物とを区別できるものでなければならない。特定の対イオンの存在を確認したり、溶媒／水分の含有量を測定したりするための試験は含まれない。

・通例、赤外吸収スペクトル等の分光分析、LC 等のクロマトグラフィー、紫外可視吸収スペクトルで設定される。通常、LC の保持時間のみでは、十分な確認試験とはならないが、原理が異なる 2 つの LC の組み合わせや、LC/GC と MS 又はダイオードアレイとの組み合わせは、許容できる。製剤では、原薬標準品との比較により、「LC の保持時間＋主ピークサイズ」＋「可能なら 210-400 nm 範囲で測定するダイオードアレイによる主ピークの UV スペクトラム」という組み合わせ評価が望ましい（LC/UV diode array)。しかし、直接又は抽出後（添加剤の影響を低減する）に赤外吸収スペクトルを測定することにより、紫外可視吸収スペクトルに代替できる（LC+IR)。製剤各条には、2 つの選択肢（LC/UV diode array または LC＋IR）の両方を記載することができる。もし UV 吸収がない構造の原薬の場合は、UV でなく TLC で規定可能である。

7. 試験

7.1 類縁物質

・ICH Q6A や Q3B に従い、製剤工程や保管中に生じる分解生成物（分解生成物でもある合成不純物を含む）等を規定する（原薬中の不純物は、製剤で検出の場合でも評価は不要)。

・有機不純物の管理において最も一般的かつ推奨される手法は液体クロマトグラフィー。可能な限り、原薬と製剤の各条において、同様の手法が記載される。

・個々の（特定）不純物、その他の（非特定）不純物、総不純物の評価は、希釈した試験溶液を用いて行うことが望ましい（感度に大きな差が無ければ)。通常、その他の（非特定）不純物に対して設定された限度値に相当する濃度（例：0.2%）が規定される。

7.2 pH

・安定性を示す指標となる場合に限り、液剤や半固形製剤で規定。

7.3 水分

・水分量は各製剤により異なるので、規定しない。

7.4 溶媒和物（水和物を除く）

・関連する溶媒の試験は記載しないが、有効成分の溶媒和物を含む医薬品の規格には「製造」の項が設けられる。

7.5 その他の試験

・エンドトキシン試験、微生物限度試験、無菌試験、微生物、製剤均一性試験・含量均一性試験及び残留溶媒試験は、一般試験法、General monograph、Dosage form monograph に記載しているので、特別な方法や規制値を設定する場合以外は、記載しない。

7.6 溶出試験/崩壊試験

・固形製剤（例：錠剤、カプセル剤、顆粒剤）に規定される。いずれかの一般試験法を引用する。
・溶出試験で、記載されることが必要なパラメータは以下の通り。
  - ✓ 装置の種類
  - ✓ 溶出溶媒（pH：通常生理的 pH、容量：通常 900~1000 mL。界面活性剤の使用は避けるべき）
  - ✓ 回転速度（通常、50 か 100 rpm）
  - ✓ シンカー（沈降装置）（用いる場合）
  - ✓ 測定時点（速放性製剤：単一時点、徐放性製剤：適切な試料採取手法を設定）
  - ✓ 定量法：一般に LC 又は UV-Vis 法（測定波長、セル長。直線性範囲で測定）。
・ICH Q6A に記載の通り、生理的範囲全体で溶解度の高い有効成分を含む速溶性製剤については、崩壊試験を溶出試験に代えて実施可能。

8. 定量法
・含量を測定するための特定の安定性指標試験を含める。可能な限り、類縁物質試験で規定されている方法と同じ手順を用いる。含有量均一性試験の結果も、その手順が定量試験として適切である場合には、含量の定量に用いることが可能。
・含量は、95.0-105.0%が通例。5 回以上の試験溶液調整に基づく測定結果を用いることを推奨。
・システム適合性のシステムの再現性に関し、基準は個別に設定するが、通例、6 回の繰り返しで、相対標準偏差が 1.0%以下とすることが適切。
・非特異的な測定法（滴定法）を用いる場合は、不純物を測定しうる試験法との組み合わせとする。
・キラルな有効成分を含む製剤については、その製造および保存中にラセミ化が有意ではないことが示されている場合、非キラルな定量法で十分である。そうでない場合は、キラル定量法を使用するか、あるいは、非キラル定量法と、もう一方のエナンチオマーの存在を管理するためのバリデーション済みの手順（エナンチオマーの純度試験）を組み合わせた方法を使用することができる。

9. 貯法
・記載する。

10. 表示（Labelling）
・専門家グループによる推奨があり、かつ欧州薬局方委員会（Ph. Eur. Commission）の承認がない限り、通常、製剤各条には追加情報は記載されない。

11. 不純物

・各条の試験のいずれかによって検出されることが知られている不純物（分解生成物または合成物など、その性質を問わず）全てのリストを記載。
・不純物の名称は、原薬と同じ記号（A, B, ...）を用いる。製剤特有の不純物は、FP-A, FP-B...と命名する。