

GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES

—本資料は WHO の許可を得て WHO_TRS_996_Annex1 を日本語訳（仮訳）したものである—

目次

薬局方作成指針（GPhP）

1. 背景
2. GPhP の目的及び適用範囲
3. 用語集
4. GPhP のベネフィット
5. 施行
6. 医薬品各条の作成
 - 6.1 一般的考察
 - 6.1.1 薬局方基準の採択
 - 6.1.2 透明性のある作成過程
 - 6.1.3 調和
 - 6.1.4 法的位置づけ
 - 6.1.5 薬局方の医薬品各条の遵守
 - 6.1.6 分析の要件
 - 6.1.7 判定基準
 - 6.2 技術ガイダンス
 - 6.2.1 医薬品原料の医薬品各条
 - 6.2.2 医薬品最終製品（FPP）の医薬品各条
7. 分析試験手順と方法

1. 背景

薬局方の核心となる使命は、医薬品の品質を保証するために利用可能な公的基準として公衆衛生を守ることである。薬局方基準は、規制当局が医薬品原料、医薬品最終製品（FPP）及び関連物質の品質を規制する手助けとなり、また、使用者又は調達者が品質に関して独自の判断を下す上でのツールを提供する。これにより、公衆衛生を守ることになる。

現在、世界に49の薬局方が存在する（2015年版WHO薬局方一覧による）。薬局方間には、各薬局方に示された技術の利用、並びに収載されている医薬品及びその他の項目に相違が認められる。薬局方は、それぞれの国や地域の規制環境に組み込まれており、規制当局が承認した規格が反映されている。

薬局方調和への取り組みは、一世紀以上前に始まった。1948年に世界保健機関（WHO）が設立された際に、この取り組みはその任務に含まれた。このことが*国際薬局方（The International Pharmacopoeia）*の作成につながり、最初のグローバルな薬局方の活動となった。その後、他の多くの活動が続いた。

薬局方の調和は、日米欧三薬局方検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group: PDG）によって、「調和文書に記載された手順で医薬品原料又は製品を試験した場合に同じ結果が得られ、同じ適否判定に至る」と定義されている。

科学及び医療行為の発展、グローバル化の進行、疑似／変造／誤ラベル／偽造

（Spurious/Falsified/Falsely labelled/Counterfeit: SFFC）製品の存在に対応するため、薬局方の各条及びその他の内容については継続的な改正が必要である。新たな課題への対応やリソースの制約に対しては、業界との十分な相互協力により支援された薬局方委員会と規制当局の間の調和及び連携強化が役立つであろう。

品質管理規格の国際調和に関する議論をグローバルな規模で再開する最初の取り組みは、2002年6月24日に香港で開催された「薬局方の規格－世界的なアプローチの必要性は？」と題する第10回医薬品規制当局国際会議（International Conference of Drug Regulatory Authorities: ICDRA）のサイドミーティングでなされた。これは、2004年にマドリードで開催された第11回ICDRA会議での規制当局間のさらなる議論につながった。その翌年以降、他の国際的イベ

ントにおいて、規制当局と薬局方間、及び薬局方間での本トピックに関する議論が可能となった。

これらのイベントの結果、WHO 主導による国際調和を促進するための薬局方作成指針 (GPhP) の作成が主たる提言として提出された。

すなわち、医薬品の規格に関する WHO 専門委員会の後援により、その確立された国際基準設定プロセス及び手順を活用して GPhP を作成することが合意された。このプロセスには国際的な幅広い協議のプロセスが含まれ、これを経ることにより利害関係者やユーザーすべてが作成プロセスに参加することが可能となる。最終的なガイダンスは、この手順に従い、WHO の 194 の加盟国及び薬局方当局に示される。

2. GPhP の目的及び適用範囲

GPhP の主目的は、調和を最終目標としつつ、薬局方の基準を設定する際のアプローチ及び方針を明らかにすることにある。

本 GPhP は、各国の薬局方当局 (national pharmacopoeial authority: NPA) 及び地域の薬局方当局 (regional pharmacopoeial authority: RPA) に対して、薬局方基準の適切なデザイン、作成及び維持を促進するためのガイダンスとなるよう、一連の原則を記載したものである。

本 GPhP は医薬品原料及び FPP に焦点をあてたものである。ただし、この原則は他の製品にも適用することができる。

3. 用語集

本文書に記載の用語は WHO の用語にしたがって用いられているが、個々の薬局方は各局独自の用語使用の方針を採用することができる。

有効成分 (active pharmaceutical ingredient) : 医薬品製剤の製造に用い、当該医薬品製剤の有効成分となるあらゆる物質及び混合物質。これらの物質は薬理学的作用、若しくは疾病の診

断、治療、緩和、処置、予防に向けたその他の直接作用を担う物質、又は生体の構造や機能に影響を及ぼすことを意図する物質である。

剤形 (dosage form) : 医薬品最終製品における製剤の形状。錠剤、カプセル、エリキシル剤、坐剤及び注射剤等。

医薬品添加物 (excipient) : 有効成分及び包装材料以外の物質又は化合物であり、医薬品の製造に用いられる。

医薬品最終製品 (finished pharmaceutical product: FPP) : 最終包装における包装及び表示を含む全ての製造工程を経た医薬品の最終製品。

使用期間 (period of use) : 複数回投与製品の開封、再調製又は溶液の希釈後の利用期間

医薬品原料 (pharmaceutical substance) : 医薬品の生産に用いられる規定された品質を有するあらゆる物質。包装材料は除く。有効成分及び医薬品添加物を含む。

有効期間 (shelf life) : 表示に示されたとおりの保存条件で、医薬品が規格に適合することが期待される期間であり、当該製品の複数バッチについて実施した安定性試験によって決定される。有効期間は各バッチの有効期限を設定する際に用いられる。

4. GPhP のベネフィット

GPhP は、薬局方間の連携を促進するようにデザインされており、NPA 及び RPA の間でのワークシェアリングの可能性、基準の調和、及び公表した基準の認証につながる。

さらに、GPhP の確立によって以下のことにつながる可能性がある。

- 薬局方のグローバルな協力が強化される。
- 薬局方の基準がどのように作成され、透明性のある方法によって維持されているかについて、利害関係者の理解が深められる。
- 薬局方の基準の調和を促進する目的で NPA/RPA 及び利害関係者（例：規制当局、医薬品業界）の間の協力が改善され、業務の重複が低減される。
- 手ごろな価格で、かつ良質な医薬品の利用や利用可能性を増大させる。

共通の基準を確立することにより、GPhP は、ある薬局方の基準を別の薬局方が採用又は適用することを促進し、現在必要とされているよりもかなり少ない努力で、積極的に要件を調和させることができる。

GPhP は、最終的には薬局方の基準の調和を可能にするはずである。

5. 施行

各 NPA 及び RPA が GPhP を施行することは任意であるとはいえ、多くの局方が施行することは、利害関係者及び最終的には患者に対してより大きなベネフィットをもたらすため、推奨・奨励される。

6. 医薬品各条の作成

医薬品各条の作成には、情報及び収載候補物質の検討が必要となる。この情報は、提供者、文献、一般公開されている様々な資料、その他の薬局方から得られる場合や、薬局方や公的試験検査機関（official medicines control laboratory: OMCL）のような権限のある当局の研究機関の中から得られる場合もある。原案は、利害関係者がレビューやインプットをできるように、十分な時間をパブリックコメントにかけるべきである。

薬局方は、可能であれば、調和に関する取組み作業の成果（例えば WHO、医薬品規制調和国際会議（ICH）及び日米欧三薬局方検討会議（PDG））に従うことが奨励される。

6.1 一般的考察

薬局方の医薬品各条は、品質試験を通じて、上市されている医薬品成分及び製品の品質を保証するための重要なツールを提供する。医薬品各条は、化学的最終製品、生物学的最終製品及び生薬の最終製品、並びにそれらの成分を広く包含し、それらは各国の規制当局に承認されているか、又は合法的に上市されている。天然由来の製品、栄養製品及び医療機器のような品目の基準を含む薬局方もある。GPhP の原則はヒト及び動物に適用される医薬品に用いられる医薬品原料と製品に等しく適用される。ICH 及びそれに対応する動物用医薬品規制調和国際会議（VICH）ガイドラインに含まれる要件のように、ヒト及び動物用医薬品には異なる要件が適用されることがある。

薬局方の規格は、FPP 及びその成分（有効成分と医薬品添加物）の品質管理の方策全体からみると一部である。医薬品各条は、製品又は製品の原料が、その有効期間中に適合することが求められる公的規格である。そのため、その原料は、FPP の調製に使用される時点まで薬局方の医薬品各条に適合していることを示すことができなければならない。FPP は、可能であれば、その有効期間全体に渡って、医薬品各条に適合していることを示すことができなければならない。薬局方の規格は、医薬品製造販売承認システムの中で、製造業者、供給業者、購入者及び患者の代理者によって使用されるものである。

医薬品各条を作成する前に、当該医薬品原料又は FPP の品質を保証するために必要な規格（試験及び判定基準）を検討することが重要である。市場アクセスを制限するような規格、例えば 1 つの製造業者に有利となり、他の業者を排除する規格は、避けなければならない。

例えば、ICH ガイドライン Q6A（*新医薬品の規格及び試験方法の設定*）は局方規格の設定の基礎として使用することができよう。特定の医薬品各条で示されているか総則中で示されているかはともかく、可能な限り関係する全ての薬局方において、規格は医薬品各条において一様に適用されるべきである。しかしながら、国／地域の規制当局によっては、異なる判定基準が要求される場合もある。国／地域の規制などにより、NPA 及び RPA が更なる試験を追加することもありうる。

薬局方の基準は試験者個々が試験を実施できるよう十分な情報を含むものであり、FPP の品質、安全性及び有効性を確保する上での「セーフティネット」の最重要部分となる。薬局方の基準は、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）と密接に関連するものである。

薬局方の基準は、一貫性のある品質を有する医薬品の利用を可能にすることにより、患者をサポートし患者にベネフィットをもたらすよう、適切な時期に FPP、有効成分、さらにその他関連物質について設定されるべきである。薬局方の基準は、通常規制当局が承認した有効期間規格¹又は非承認製品（例：国又は地域の規制で定められた薬局製剤や他の製剤）の規格に基づく。

¹国際薬局方規格の場合は、WHO の医薬品事前承認チームによって評価された有効期間規格

医薬品各条では、適格な試験者が確立された技術及び設備を使用して試験することを前提にデザインされた試験について、検証された様々な分析手順を採用する。

薬局方の基準は、科学的根拠の下に、データ主導で、信頼できる分析的測定およびその検証データに基づき定められる公的な基準である。

薬局方では、提供者の知的所有権が尊重され、所有権に係る第三者情報の機密性を維持することの重要性が認識されている。公的基準の作成において、薬局方は、規制当局（医薬品規制当局、OMCL 及び査察官を含む）、医薬品業界（製造業者及び取引業者団体を含む）、学界、医療従事者、患者擁護団体（必要に応じて）及びその他の利害関係者と協力して作業するよう努める。

6.1.1 薬局方基準の採択

(a) 薬局方の医薬品各条又は一般試験法のテキストは、公表されている規定と手続きに従って、薬局方の専門家組織が承認する。これには、意見公募、利益相反規定及び機密保持規定などの適用が含まれる。

(b) 薬局方に引用された標準品も、薬局方の専門家組織が承認する。

6.1.2 透明性のある作成過程

薬局方の基準は、最新の科学的な知識に基づくとともに、市販の医薬品原料及び FPP の品質を反映するものである。

薬局方では、医薬品各条及びその他のテキストの作成と改正全体を通して、以下のような取り組みにより公開性及び透明性を確保する。

- (i) 適切かつ適時の公的な通知やコメントによる、薬局方基準の日常的な作成及び改正への利害関係者の参加。
- (ii) 主要な公衆衛生上の懸念に対処するための、基準の適時の作成及び改正への利害関係者の参加。
- (iii) 作業プログラムの公開を含む、薬局方の活動の全般的な透明化。

- (iv) フォーラム、ワークショップ及びその他の交流を通じた利害関係者との良好なコミュニケーション。
- (v) ユーザーの問い合わせへの適時の対応。
- (vi) 薬局方のプロセス及び最終決定された基準に関するユーザーへの研修及び教育の機会。
- (vii) 必要に応じ、公定文書としての誤りの迅速な訂正。
- (viii) 必要に応じ、公定書に定めた基準の適時かつ適切な改正及び／又は削除（削除された医薬品各条の法的位置づけは、国の規制の枠組みに依存する）。

6.1.3 調和

薬局方は、医薬品各条及び総則を通して、可能な限り基準を調和しなければならない。調和は、以下のようないくつかのプロセスによって行われるがこれらに限られない。すなわち、既存の基準の採用／適用²、協調的な検討による新しい基準の作成（プロスペクティブな調和）、2つ以上の薬局方間における基準の改正（2局間又は多局間の調和）、調和活動（例：PDG）を通じた基準の作成又は改正がある。

6.1.4 法的な位置づけ

薬局方の医薬品各条は、当該国又は当該地域の要件に基づき、法的な地位を得て、規制の根拠を提供するといえる。

6.1.5 薬局方の医薬品各条の遵守

医薬品各条の対象となるあらゆる医薬品原料及びFPPは、その使用期間又は有効期間を通じ、薬局方に規定されたすべての必須要件に適合しなければならない。

記載された定量法及び試験は、薬局方基準の基となる公的試験法である。各国及び地域の法律に基づき、試験者は代替法を利用することができる。その場合代替法のバリデーションを実施し、医薬品各条に記載されている分析法と同等以上のパフォーマンスを示さなければならない。薬事承認を受けた場合は、代替法を日常の分析目的に使用することができる。その

² 本文の出典を提示しなければならない。

際は、代替法を用いる根拠、バリデーションデータ、及び薬局方の方法と代替法を使用して得られた結果を比較したデータを提供する必要がある。

疑義又は異議が出された場合は、公的な薬局方の方法が優先され、信頼すべき方法となる。

6.1.6 分析の要件

薬局方の試験法と判定基準は、遵守すべき要件としての使用を意図して設定されているものであり、総合的品質保証をカバーする要件ではない。

製品の試験から最大限のベネフィットを得るためには、試験方法の実行可能性と経済的な入手可能性を考慮し、可能ならば、様々に異なる分析技術を利用することが推奨される。

6.1.7 判定基準

判定基準は、分析試験の結果を可と判断するための数量的限度、範囲又はその他の適切な尺度であり、これにより合否の基準が決定される。薬局方の医薬品各条に示された判定基準は、分析誤差、製造プロセスにおける避け難い変動、実際の保管条件下で許容可能と考えられる程度までの変動を許容する。これらの判定基準は、有効期間又は使用期間を通じて医薬品原料又は FPP が満たさなければならない基準となる。

6.2 技術ガイダンス

以下に記載する各技術ガイダンスは、関係する薬局方間で合意された最小限の要件とみなすものである。本ガイダンスは、各国又は地域の規制などにより、当該国又は当該地域の薬局方が医薬品各条に補足的な規定を加えることを妨げない。

6.2.1 医薬品原料の医薬品各条

いずれの医薬品各条を作成するより前に、対象となる物質に関する情報を可能な限り収集することは必要不可欠である。

特に以下の事項を確認することが必要である。

- 物質の基原

- 必要に応じた物質の調製方法
- 物質が混合物か又は単一物質か
- 異なる物質（酸、塩基、塩など）が利用可能かどうか
- 物質の確認及び分類に寄与する物理化学的特性（例えば、溶解性又は旋光性）
- 結晶性又は多形などの物理的形態に差があるかどうか。これらの特性は、物質の挙動に影響を与える可能性があるためである。
- 単一の光学異性体（例：鏡像異性体/エナンチオマー）並びに異性体の混合物（例：ラセミ体）が利用可能か
- 無水、異なる水和物又は溶媒和物が利用可能かどうか

一つの医薬品各条に記載される物質は、極めて類似した物質群に属する物質である場合がある。その場合、グループのすべての物質に共通した特性を記載した医薬品総合各条（general monograph）を作成することもあり、それはグループ中の単一物質の確認にも利用可能である。

6.2.1.1 医薬品各条名

各薬局方が独自の命名法の方針を適用することは認められるが、利用できる限りは、WHOが確立した国際一般名（INN）又は修飾国際一般名（Modified INN; INNМ）の利用を検討すべきである。

6.2.1.2 医薬品原料を規定するための一般情報

薬局方の医薬品各条は、以下のような医薬品原料に関する情報を含む。

- 構造式
- 実験式／分子式及び相対分子量（後者は、必要に応じて水和度を考慮し、国際相対原子量表の数字を基に計算される）
- 可能な場合は、ケミカルアブストラクトサービス（CAS）登録番号
- 化学名

- 存在する可能性のある異性体。存在する異性体を特定するか、又はその物質が異性体の混合物であることを明らかにする。
- 光学異性体の場合、非対称の中心における絶対配位を、*R/S* システム又はその他の適切なシステム（例：炭水化物及びアミノ酸用）で示す。
- 関連する場合は水和又は溶媒和の状態。明確に規定された水和物と溶媒和物である物質、及び可変量の水又は溶媒を含む物質との間を明確に識別するために、適切な方法で水和又は溶媒和の状態を確認する。
 - 明確に規定された水和物又は溶媒和物については、水又は溶媒の含量範囲を明記する。
 - 可変量の水又は溶媒を含む物質については、最大含量のみを与える。
 - 物質が、非水和型（又は非溶媒和型）と水和型（又は溶媒和型）のいずれでも存在し、これらのすべての型が使用され、明確に識別される場合、国／地域で採用している規制方針によっては、それらは個々の物質として扱うことができる。

治療上では、明確に規定された化学物質の組合せ、又は混合物も使用される場合がある。そのような場合、組合せ又は混合物の各構成要素を、その化学構造及び存在比とともに明確に規定する必要がある。

6.2.1.3 含量

含量が収まる範囲で定量の限度値を規定する。含量が下限としてのみ与えられる場合がある。定量の限度では、試験法の精度並びに物質の許容可能な純度が考慮される。通常、定量の限度値は、乾燥物、無水物及び／又は溶媒を含まない物質に関して示される。

有効成分の含量についての限度値を設定する際は、以下の事項を考慮する。

- 調製法。これによって、合理的に要求される純度が決定される。
- 分析法の精度及び真度
- 類縁物質の試験及び定量法の双方に分離法を採用する場合、不純物の最大許容量及び分析誤差を考慮して、限度値を設定する。

- 保存中の分解の程度の評価（限度値は、出荷試験時だけでなく、物質の有効期間全体を通じて適用されることを意図しているため）
- 可能であれば、由来や時間経過の異なる複数バッチ（3バッチ以上）を基に得られた十分な数の実験結果

6.2.1.4 医薬品原料の定性的特性

本見出しの下に述べる事項は、厳密に扱われるべきものではなく、分析要件とはみなされな
い。注意事項がここに含まれることがある。

言及される可能性がある主要な特性は、以下のとおりである。

- 外観
- 溶解性
- 安定性因子
- 吸湿性
- 固体特性
- 必要に応じ、その他の特性

6.2.1.5 確認試験

確認試験の項に記載される試験は、物質の化学構造又は組成を完全に確認するようにデザインされてはいない。この試験は、物質がラベルに表示されたものであるということを、ある許容度で確認することを意図している。確認試験の特異性は、類似の構造を示す医薬品を識別できるものでなければならない。一連の確認試験を検討する場合、試験中の特定の試験を組み合わせることで1つの物質とその類似物質（薬局方の医薬品各条の対象であるか否かは問わない）を同時に試験すれば、両者を確実に識別できることが望ましい。既知の不純物の存在に起因する偽陽性反応は避けるべきである。

また、医薬品各条の純度試験は、場合によっては部分的に変更すれば、確認目的に適する場合があり、項の間で試験法を参照利用することができる。これは、類似した物質を識別する特性と、純度や組成を管理する特性が関連している場合に特に適している。場合によっては、分析対象物質を、類似したよくみられる危険性の高い混入物質と識別できるように、有機不純物の試験の手順を導入してもよい。

類似した医薬品原料に対する各条の場合、物質の種類を確認を、グループの個々の物質を特定するための選択的だが識別能のある分析試験で補ってもよい。

6.2.1.6 不純物試験及びその他の試験

特殊な製剤（非経口剤、透析用剤など）には特定の試験を適用しても良い。また、特定の使用に対して特別な限度値を試験に設定してもよい（特定の試験／限度値の適用は試験の中に示す）。

6.2.1.6.1 有機不純物

本項は、主に化学物質中の不純物を制限することを目的としている。

透明性のために、次のような情報を含む：この試験により管理される不純物、及び明示された各不純物又は不純物類に関して規定された、近似等量（百分率、ppm など）で表された限度値。

必要な情報及び試料（医薬品原料及びその不純物）が製造業者から入手可能である限り、承認医薬品中で用いられる医薬品原料中に存在する可能性のある不純物に関する試験及びその判定基準を、医薬品各条に記載しなければならない。

通常、有機化合物の医薬品各条には、「類縁物質」と題して関連する有機不純物を管理するためにデザインされた試験（又は表題は異なるが同等の目的の試験）を記載する。管理すべき不純物としては、合成中間体及び副生成物、天然由来の製品においては同時に抽出される物質及び分解産物がある。

医薬品原料に関する医薬品各条は、ICH ガイドライン Q3A (R2) 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」又は同等なガイドラインに定められた原則を考慮するとともに、規制当局の意思決定に従わなければならない。発酵製品及びそれから得られた半合成医薬品は、同じ原則を適用して制限するが、これら製品に適切と考えられる閾値で扱うべきである。同じ原則は医薬品添加物にも適用される。

極めて強力又は有毒な不純物： 上述の要件に加え、極めて強力な不純物、又は有毒若しくは予期しない薬理作用を有する不純物の場合は、特別に考慮する必要がある。これに類することであるが、遺伝毒性不純物の要件も同様である。

異なる合成経路や精製手順が用いられるため、医薬品各条はしばしば様々な不純物プロファイルをカバーするようにデザインされなければならない。

薬局方においては、分離法を用いた純度試験の目的は、通常、既知の製造工程及び分解経路に由来する1つ以上の不純物を管理することにある。しかしながら、その試験条件、特に検出システムは、その試験の適用範囲を不必要に狭くしないように選択される必要がある。

医薬品各条がクロマトグラフ法を含む場合、この医薬品各条は、規格設定されたすべての不純物をクロマトグラム上で検出する信頼性の高い方法であるべきである。

6.2.1.6.2 無機不純物

無機不純物には、試薬、リガンド及び触媒、元素不純物、無機塩類、並びにろ過助剤などその他の物質（該当する場合）が含まれる。

既知の不純物が存在する場合、これらの不純物は、通常、個別の試験で測定される。

6.2.1.6.3 残留溶媒

適用可能な場合は、残留溶媒は、例えばICHガイドラインQ3C（医薬品の残留溶媒ガイドライン）で説明されているように管理する必要がある。

6.2.1.6.4 その他の試験

以下の試験を考慮する必要があるが、これらに限らない。

- 外来の陰イオン及び／又は陽イオン
- 乾燥減量
- 水分のセミマイクロ測定（カールフィッシャー法）
- 水分のマイクロ測定（電量滴定法）
- 硫酸塩灰分／強熱残分

- 蒸発残留物
- 無菌
- 微生物学的純度
- エンドトキシン

6.2.1.7 定量法

以下のような場合を除き、定量法は医薬品各条に含まれる。

- 予測しうるあらゆる不純物を検出することができ、かつ十分な精度で制限することができる。
- 定量法と類似した特定の定量的試験が、十分な精度で行われる。
- 実施する試験が、その物質の品質を規定する上で十分である（通常はエタノール及び水などの非有効成分）。

場合によっては複数の定量法が必要となる可能性がある。例えば、測定対象物質が、必ずしも完全に固定した割合で存在するわけではない2つの部分から構成されているため、その2つの構成要素のうちの1つのみの定量法では、全体として物質の含量を正確に測定することができない場合があげられる。

明確に定義された塩類の場合は、一般には1つの構成要素、望ましくは薬理活性のある構成要素の定量法で十分と考えられる。

6.2.2 医薬品最終製品（FPP）の医薬品各条

特定の剤形に適用できる（かつ特定の処方に固有のものではない）試験法とその判定基準は、一つにまとめることができる。この例には、錠剤に適用されるような含量均一性試験、摩損度試験及び崩壊試験がある。これらの試験は、試験法が錠剤すべてに対して同様に当てはめられるため、製剤総則（本例では錠剤）に含められる。

FPPが適切な品質を有するというエビデンスを示すために必要とされ、特定の医薬品剤形に特異的である試験法は、特有の試験法としてまとめられる。一例として、錠剤の医薬品各条

の試験には、確認試験、類縁物質試験、定量法及び溶出試験が含まれる。これらの試験は、純度、組成及び薬物放出性を管理するために設定されるが、試験内容は医薬品原料によっても異なる。

各医薬品各条を作成する前に、当該製品の疑問点についてできる限り多くの情報を集めることが必要である。特に、以下の点を確認する必要がある。

- FPP が混合物又は単一の有効成分を含有しているのか
- FPP が異なる物質（酸、塩基、塩類など）から得られる可能性があるか
- 有効成分が結晶多形を示す場合、FPP の医薬品各条に物質の結晶形を記載する必要があるか
- FPP に異なる含量があるかどうか、また異なる含量が存在する場合、1つの医薬品各条ですべての含量を管理できるか

6.2.2.1 医薬品各条名

FPP の医薬品各条名は、有効成分と医薬品剤形の名称を組み合わせたものとする。

有効成分の名称は、それが利用可能である限り、INN 又は国ごとの名称に基づいたものでなければならない（INN も国ごとの名称も共に利用できない場合は、汎用名を使用すべきである）。必要な場合には、INN^M で補う。名称には、国ごと又は地域ごとに認められた医薬品剤形分類（又は公開されている標準的な用語）が続く。

複数の有効成分を含む FPP（「配合剤」）については、可能であれば、個々の INN を使用しなければならない。処方をもととして各国薬局方に組合せ名称（共同名称）が存在することもありうる。

6.2.2.2 FPP を規定するための一般情報

このような一般情報には、有効成分に関連した成分、含量の表現、及びその他剤形に関する必須の特徴を含む。関連する医薬品総合各条への参照も含まれる。

以下の点について注意すること。

- 本項では有効成分について触れられるが、FPPの医薬品各条の本項中には医薬品原料各条で規定された情報（すなわち、化学名など）を転載する必要はない。
- FPP製造中に生成する生体中で活性を示す塩類については、本項中で言及しなければならぬ。
- 一般情報中には有効成分の名称を記載する。含量が各条名以外の名称で規定されている場合は、「含量」（6.2.2.3項参照）の項に記載されている限度値を表示に反映すべきである。

6.2.2.3 含量

FPP中の有効成分の含量が収まる範囲に定量限度値を規定する。これには各有効成分（複数である場合）、又は個々の構成要素の限度値が含まれる。定量限度値の設定にあたっては、FPPの含量とともに測定法の精度を考慮しなければならない。定量限度値は、各国又は地域の要件に従い、通常、活性本体又は表示名となっている成分に対して規定される。

限度値は適切であることが示され、さらに以下の点について考慮される必要がある。

- FPPの含量
- 特定のFPP中の有効成分の安定性

微生物学的定量法で測定される抗生物質の場合、含量の限度値は国際単位（IU）で表記する。場合によっては、含量の限度値は以下のように範囲で規定される。「定量法の精度は、誤差の信頼限界が推定力価の95%以上、105%以下である。誤差の信頼限界上限は記載IUの97.0%以上であり、誤差の信頼限界下限は記載IUの110.0%以下である。」

6.2.2.4 確認試験

確認試験の項に記載される試験は、最終製品の有効成分の化学構造又は組成を完全に確認するようにはデザインされていない。これらの試験は、製品の有効成分がラベルに記載されたものであるということを、許容可能な程度の確かさで確認することを意図している。有効成分が試料マトリックスから適切に抽出されることを保証するために、試料調製にあたっては特別な注意を払わなければならない。

同一性を適切に保証するために、必要最小限の数の試験が含まなければならない。例えば、医薬品各条には、医薬品製剤中の有効成分を確認するために少なくとも2つの方法が記載されることもあるが、確認方法が活性成分を明確に識別できるフィンガープリントであるとみなされるなら、1つの有効成分につき1つの試験で十分な場合もある（例：赤外吸収スペクトル測定法）。

6.2.2.5 不純物試験及びその他の試験

本項には、特定の FPP の品質を明らかにする上で必要とされるすべての特異的試験を含めなければならない。

「試験」の項は、以下を目的とする。

- FPP 中の不純物を制限する。これは、最終製品の有効期間を通して生じる分解不純物及び製造工程に起因して生じる不純物を含む。状況によっては、医薬品原料の合成に起因する FPP 中の不純物を管理する必要がある。
- FPP 中の有効成分の投薬間の均質性を保証する。
- FPP の活性成分の放出を制限する試料マトリックスの影響を考慮する（すなわち、錠剤の医薬品各条における溶出試験）。
- 非経口 FPP 中の発熱性物質の含量を制限する（すなわち、エンドトキシン試験又は単球活性化試験）。

6.2.2.5.1 不純物：試験名

特定及び不特定の不純物を管理することを試験目的とする場合、試験名は、各国又は地域の実施の基準に従い、「類縁物質」又は「類縁化合物」又はこれに類似する名称にする必要がある。

試験が、1つ又は限られた数の特定の不純物を管理することを目的とする場合、試験名には管理される不純物が示されなければならない。

6.2.2.5.2 類縁物質 [又は類縁化合物]

医薬品原料各条の項に追加して、FPP の医薬品各条の類縁物質試験については以下の点を考慮しなければならない。

- 特異的、定量的方法（すなわち、高速液体クロマトグラフィー（HPLC））が望ましい。
- 特異的な方法が利用可能でない又は適していない場合に限り、非特異的又は非定量的方法を使用する。
- 分解産物及び不純物の管理を目的として、試験法を開発しなければならない。最終製品において、医薬品原料の合成に起因する不純物を管理することが必要な場合もある（例えば、これらの不純物が類縁物質試験において個別規格を設定しない不純物の限度値より高いレベルで検出される場合）。
- 個別規格を設定しない不純物の限度値を超えるレベルで管理される不純物は、標準品又はその他の適切な方法を用いて確認しなければならない。

ICH ガイドライン Q3B（R2）「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」などに示されている原理は、出発点として使用することができる。

6.2.2.6 性能試験

製剤によって、適切な性能試験を医薬品各条に含めることが必要な場合もある。そのような試験には、溶出試験又は放出量の試験などがあるが、これらに限らない。

6.2.2.7 製剤均一性

単回投与単位で提供される医薬品は、特異的製剤の医薬品各条に規定された試験に従わなければならない。

特定の製品／製剤の判定基準は、地域ごとに規定されることもある。

6.2.2.8 その他の試験

以下の試験を考慮する必要があるが、これらに限られない。

- 無菌
- エンドトキシン
- 微生物学的品質
- 必要に応じ、抗酸化剤及び抗菌剤などの添加剤に関する試験

6.2.2.9 天然由来製品

ヒト及び動物用医薬品を介し、動物の海綿状脳症病原体を伝播させるリスクを最小限に抑えるために、地域ごとの要件に注意を払う必要がある。

6.2.2.10 定量法

定量法によって、FPP中の有効成分を定量する。各国及び地域の法律によっては、定量法によって保存剤などの特定の医薬品添加物を定量することがある。可能な場合には、用いる方法は、医薬品原料の医薬品各条に記載されている方法と調和する必要があるが、試料マトリックスの影響で調和できない場合もある。

定量法と同様に、特定の定量的試験が十分な精度で行えない場合（例えば、含量均一性のように個々の結果の平均が正確な定量とみなされる試験）を除いて、定量法はすべてのFPPの医薬品各条に含まれる。

FPPが2種類以上の有効成分を含有する場合など、複数の定量法が必要となることもある。

抗生物質などの製品では、定量的試験の結果が十分に治療活性を表さない場合があり、その場合は微生物学的定量法及び成分試験が含まれる。

可能であれば、例えば、液体クロマトグラフィー又はガスクロマトグラフィーなどの特異的な定量法を用いる必要がある。特異的な定量法は、非特異的な定量法を使用した場合に大きな誤差につながる可能性のある医薬品添加物（製剤マトリックス）の干渉を取り除く。

可能な場合、安定性を確認できる方法を定量法として使用すべきである。一般的に、クロマトグラフィー法が優先される。安定性が確認できない定量法を採用する場合は、別途、安定性を確かめるための不純物試験を提供すべきである。

7. 分析試験手順と方法

分析試験手順及び方法は医薬品原料及びFPPの確認、純度、含量といった品質を確立するために用いられる。薬局方に規定される分析方法や分析技術は頑健で信頼性があり、正確、精密で感度に優れ、特異的である必要がある。また、容易に入手可能な材料や装置を用いるべきである。

薬局方は、医薬品原料及び FPP を分析するために、主に物理的、物理化学的又は化学的手法及び微生物学的試験といった異なるタイプの手法を提供する。分析に用いられる手法のタイプは物質及び製品の性質に依存する。

バリデーション手法の原理は、薬局方における全てのタイプの分析手順に適用される。しかしながら、特定の手法が、試験に供される特定の医薬品原料又は FPP に対して有効であることを検証するのはユーザーの責任である。

各条に記載される分析手順のバリデーションは、例えば、「WHO Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation, Appendix 4 on Analytical method validation」、2006 年発行の WHO のテクニカルレポートシリーズ No. 937 の付随文書 4、及び ICH ガイドライン (Q2R1) の「分析バリデーションに関するテキスト「Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology」に記載される要件を満たすべきである。

Copyright Notice:

“Translated, with permission of the publisher, from WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations (Fiftieth report) WHO technical report series; no. 996. Geneva, World Health Organization, 2016 (Annex 1 Good pharmacopoeial practices http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/trs_996/en/, accessed 10 January 2017)”