



仮訳

Pharmacopoeial Discussion Group Meeting 日米欧三薬局方検討会議 議事要旨

2022年10月18日～21日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）
日本薬局方（JP）主催

1. PDG の将来の在り方（Future of PDG）

PDG は、PDG の今後を保証する上で鍵となる以下の 3 つの分野に取り組んできた。

1.1. PDG を日米欧以外の薬局方へ広げるための参加パイロットプログラム

[2021年10月5日～8日に開催されたPDG年次会議](#)において、PDG は、PDG に参加していない国・地域の薬局方と統一化を図ることを目的としたパイロットプログラムに着手することを決定した。[2022年9月発行のプレスリリース](#)にて報告したとおり、PDG は、本パイロットプログラムへの参加に興味を示した各国・地域の薬局方から提出された申請資料を詳細に評価した結果、インド薬局方（IPC）を本パイロットプログラムの参加者として迎え入れることに合意した。IPC は、初めての PDG 会議への参加となることから、インド薬局方の組織体系、薬局方の内容、及び PDG における調和項目との調和計画について紹介した。PDG 創始メンバー及び WHO は、IPC に PDG における活動やプロセスについて理解してもらうため、PDG や各薬局方の活動について説明した。IPC は、この 2022 年の PDG 年次会議より開始した 1 年間のパイロットプログラムを通して該当する全ての PDG 活動に参加することになっている。PDG 創始メンバーは、2023 年に開催予定の次回年次会議にてこのパイロットプログラムの結果を評価する予定である。

1.2. ステークホルダーの早期段階での関与

PDG は、調和プロセスの早期段階でステークホルダー（利害関係者）とどのように関与するべきか議論してきた。調和作業の早期段階でステークホルダーが関与するモデルとなるコンセプトペーパー案が、パイロットとして医薬品添加物各条「ポリソルベート 20」を用いて提案された。本提案は、「ポリソルベート 20」と類似した試験法が設定されている PDG において調和済みの各条である「ポリソルベート 80」の改正提案と共に提出された。PDG メンバー薬局方がこのコンセプトペーパー案を詳細

に評価した後、PDG はステークホルダーをどのようにコンセプトペーパーにある提案内容に関与させていくべきか議論する予定である。

1.3. 規制当局の早期段階での関与

PDG は、どのように規制当局との関与方法の改善していくべきか議論してきた。本取り組みの第一歩として、日本薬局方、欧州薬局方、及び米国薬局方は、各薬局方が属する国・地域の規制当局との関係について紹介し、意見交換を行った。本会議の主催薬局方である日本薬局方は、日本の規制について他のメンバー薬局方による理解を深めるべく、ICH Q3D ガイドライン（医薬品の元素不純物ガイドライン）の適用を例に挙げ、日本の規制当局（厚生労働省及び PMDA）との関係について詳細に説明した。PDG は、各メンバー薬局方の異なる規制環境内での運用起因する薬局方調和の課題となる事項について更に理解を深めるために、対話を継続することに合意した。

2. ICH Q4B 付属文書

日本薬局方は、本会議の主催薬局方として、[ICH Q4B 付属文書のメンテナンス作業の実証実験検証](#)についての議論及び結果を取りまとめた。[2022年3月15日及び28日に開催された PDG 中間会議](#)における議論の後、3つの ICH Q4B 付属文書（Annex 6：製剤均一性試験法、Annex 7：溶出試験法、及び Annex 8：無菌試験法）の改正案が作成された。これら改正案を基に、PDG は、実証実験検証で特定された重要な課題に対する推奨事項を含めた報告書を取りまとめた。PDG は、ICH Q4B 付属文書のメンテナンス作業の実証実験検証の結果を、次のステップを決めるための推奨事項と共に、2022年11月開催された ICH 総会で報告した。

3. 調和合意署名された項目

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行を受け、各調和作業項目は、本テレビ会議の後に調和合意署名された。PDG は、透明性確保のため、これらの合意署名文書全文を各薬局方のウェブサイト（リンク：[試験法等](#)、[医薬品各条](#)）に掲載する予定である。

3.1. 一般試験法

3.1.1. 新規

3.1.1.1. G-21 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法（担当：日本薬局方）

PDG は、本試験法の新規調和に合意した。本測定法は、液体中に分散したサブミクロン粒子の平均粒子径及び粒子径分布を測定する方法である。粒子径分布は、乳濁性注射剤、懸濁性注射剤、リポソーム製剤などのコロイド分散系の製剤を中心にその特性を示す重要な因子の一つである。

3.1.2. 改正

3.1.2.1. G-02 かさ密度及びタップ密度測定法（担当：欧州薬局方）

PDG は、粉体試料がどのように充填されているかに関係せず、試料容積に対する粉体試料の質量の比として定義される「かさ密度」の定義を変更する改正に合意した。改正された調和文書では、「疎充填かさ密度」と「タップ充填かさ密度」はサブカテゴリーとして使用される。従って、試験法名は、「かさ密度及びタップ密度測定法」から「かさ密度測定法」に変更された。

3.1.2.2. G-05 粉体の流動性（担当：欧州薬局方）

PDG は、改正に合意した。G-02 かさ密度及びタップ密度測定法と用語を整合化させる改正に加え、「オリフィスからの流出速度測定法」及び「せん断セル法」の項の改正が行われた。

3.1.2.3. B-05 ペプチドマップ法（担当：米国薬局方）

PDG は、改正に合意した。本改正は、使用される装置や方法の近代化等、最近の発展や実態を考慮した全般的な改正である。改正合意された調和文書では、ペプチドマップ法の開発に特化した章を設け、開発の主なステップを記載している他、ペプチドマップ法を開発する際のステップと決定方法を概説するためのフローダイアグラム図が導入されている。

3.2. 医薬品添加物

3.2.1. 修正

3.2.1.1. E-07 カルメロースカルシウム（担当：米国薬局方）

PDG は、乾燥減量測定法で使用する試料量の規定、硫酸塩試験で使用する試薬への注釈の追記、及び表示規定を調和事項として追加する調和文書の修正に合意した。

3.2.1.2. E-20 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（担当：欧州薬局方）

3.2.1.3. E-21 ヒプロメロース（担当：欧州薬局方）

3.2.1.4. E-26 メチルセルロース（担当：欧州薬局方）

PDG は、分解瓶の容量及び気密性が重要な側面であることに着目し、定量法で使用される分解瓶と加熱器の穴の正確な寸法の規定を削除する調和文書の修正に合意した。

3.2.1.5. E-23 無水乳糖（担当：欧州薬局方）

3.2.1.6. E-24 乳糖水和物（担当：欧州薬局方）

PDG は、欧州薬局方と米国薬局方間で異なる規定となる薄層クロマトグラフィー試験を調和文書から削除することに合意した。米国薬局方は赤外吸収スペクトル測定法による確認試験に加えて必要な確認試験として規定する一方で、欧州薬局方は薬局でのみ使用可能な一連の代替試験法の一部として規定している。欧州薬局方及び米国薬局方は、薄層クロマトグラフィー試験を変更せずに、独自要件として各薬局方に規定し続ける予定である。

3.2.2. 調和文書表紙の修正

3.2.2.1. 重金属試験及び個別金属不純物試験の削除（担当：日本薬局方）

日本薬局方における ICH Q3D ガイドラインの取り込みに伴う、第十八改正日本薬局方第一追補での医薬品添加物各条の改正を反映するための 30 項目の医薬品添加物各条の調和文書表紙の修正が合意された。

3.3. その他の文書

3.3.1. PDG 守秘誓約（Confidentiality Commitment）

PDG は、医薬品添加物各条及び一般試験法を調和するための PDG による活動を支援するために必要とされる情報が全ての関係者により守秘条件下で取り扱われることを文面で強調した「PDG 守秘誓約書」を作成した。本誓約書は、各参加薬局方により合意署名された。

4. 調和作業の進捗状況

4.1. 重点的な検討を要する項目の今後の方針に関する議論及び決定事項

4.1.1. 一般試験法

4.1.1.1. G-07 元素不純物試験法（担当：米国薬局方）

担当薬局方より、本試験法の進捗状況について報告され、初回調和を達成するための次のステップについて議論された。残された主な課題として、分析法バリデーションの要件に焦点が当てられている。PDG は、近い将来の調和合意に向けて議論を継続する予定である。

4.1.1.2. G-20 クロマトグラフィー（担当：米国薬局方 USP）

米国薬局方は本調和試験法 G-20 クロマトグラフィーで規定されるシステムの感度及びピークのシンメトリー（対称性）の要件について、ステークホルダーの意見を考慮したことによる取り込みの遅延について計画を詳細に説明した。欧州薬局方及び日本薬局方は、各薬局方への取り込み方法を説明し、米国薬局方と同様な状況に直面していない旨を情報共有した。米国薬局方は、これら 2 つの要件（システムの感度及びピークのシ

ンメトリー（対称性）の取り込みの遅延について、引き続き検討する予定である。

4.1.2. 医薬品添加物

4.1.2.1. E-46 タルク（担当：欧州薬局方）

欧州薬局方は、調和項目 E46 タルクの調和対象に含めるべきか検討されているアスベスト否定試験について、欧州薬局方の一般試験法における最新の状況を共有した。

5. その他の案件

5.1. 製薬産業における環境フットプリントの改善：米国薬局方の新たな取り組み

米国薬局方は、毒性のある或いは有害な溶媒及び試薬の使用を減らす等の近代化を通して、より持続可能な試験法を開発する取り組みを他の PDG メンバーと情報共有した。米国薬局方は、PDG は国際調和による効率化を通して持続性を改善する方法を模索すべきか、またどのように模索すべきか質問した。議論の中で、試験法の国際調和により繰返しの試験を避けることができ、繰返しの試験を避けることで医療製品の環境フットプリントを低減する一助になるとの意見がでた。様々な可能性について議論され、各薬局方は更なる意見を持ち寄って米国薬局方と共に次回の PDG 会議で議論する予定である。

6. PDG 調和作業計画

[2021 年 PDG 年次会議の議事要旨](#)で報告した通り、PDG は、メンバーシップ拡大のためのパイロットプログラムに注力しながらも、PDG 調和作業計画により重要な品目を追加することを検討してきた。[2022 年 3 月に開催された PDG 中間会議](#)における議論及び他の全ての進行中の取り組みを考慮し、PDG は、ステークホルダーからの要望に応えるために、「ポリソルベート 20」、「精製水」及び「注射用水」の 3 項目を PDG 調和作業計画に追加することを決定した。PDG は、これらの影響力のある医薬品添加物各条の調和に向けて作業を進めていく予定である。

7. 次回会合

2023 年 10 月 3 日～4 日にインド ハイデラバードにて USP により主催される予定である。



Pharmacopoeial Discussion Group Meeting

Meeting Highlights

18-21 October 2022

Videoconference

Hosted by the Japanese Pharmacopoeia

1. Future of the PDG

The PDG has been working on three areas considered as key to ensuring the future of the Group.

1.1. Pilot phase for opening up to other pharmacopoeias

At the annual meeting on 5-8 October, 2021 ([link](#)), the PDG decided to launch a pilot phase to integrate additional pharmacopoeias from regions not yet represented in the PDG. After a detailed review of each application, as reported in the press release in the September 2022 ([link](#)), the PDG agreed by consensus to welcome the Indian Pharmacopoeia Commission (IPC) as a pilot participant. As it was the first time the IPC had taken part in a PDG meeting, the IPC introduced its organisational structure, its pharmacopoeia and its plan for harmonising its texts with the PDG workplan. The established PDG members and WHO presented an outline of the activities of the PDG and of each pharmacopoeia, to provide an insight into PDG and processes. The IPC would join all applicable PDG activities for this one-year pilot phase beginning at this annual meeting in 2022, and the established PDG members would evaluate the outcome of this pilot at the next annual meeting in 2023.

1.2. Stakeholder engagement

The PDG had discussed how to get stakeholders involved at earliest stages of the harmonisation process. A draft concept paper for the early engagement model for stakeholders was proposed using the excipient “Polysorbate 20” as

a pilot; this was accompanied by a revision proposal for the existing PDG monograph, “Polysorbate 80” which contained methods similar to those of “Polysorbate 20”. The PDG would discuss how to involve stakeholders on the proposals included in the concept paper after an in-depth review by the PDG pharmacopoeias.

1.3. Regulatory engagement

The PDG had also discussed how to improve the engagement of regulators . As a first step in these activities, the EP, the JP and the USP reported on the interactions with their respective regulators and exchanged their opinions. As an example for the other members and to deepen their understanding of regulations in Japan, the JP (as the host of the meeting) gave a detailed explanation of the interactions with its own regulators (i.e. the Ministry of Health, Labour and Welfare: MHLW and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agencies: PMDA) on adoption of the ICH Q3D guideline . The PDG members agreed to continue the open dialogue to further their understanding of the challenges to pharmacopoeial harmonisation arising from their different regulatory environments.

2. ICH Q4B maintenance

As the host of the PDG meeting, the JP summarised the discussions and the outcomes of the recent proof-of-concept study for the maintenance of the ICH Q4B annexes ([link](#)). Following the discussion at the PDG interim videoconferences on 15 and 28 March 2022 ([link](#)), draft revisions of three selected Q4B annexes (Annex 6: Uniformity of Dosage Units, Annex 7: Dissolution and Annex 8: Sterility) had been prepared. Based on these drafts, the PDG prepared and summarised reports with recommendations for some key questions that had been raised in this proof-of-concept study. The PDG reported the conclusions of this study with recommendations for next steps to the ICH Assembly in November 2022.

3. Harmonisation Topics Signed off

Owing to the COVID-19 pandemic, individual work programme sign-offs would be handled by correspondence after the 2022 annual meeting. As ever committed to transparency, the PDG would publish the full texts signed off in 2022 on each pharmacopoeia’s website (links: [general chapters](#), [monographs](#))

3.1. General Chapter

3.1.1. New

3.1.1.1. G-21 Particle Size Analysis by Dynamic Light Scattering (JP)

The PDG signed-off this new text. This chapter could be used to determine the average hydrodynamic particle size and the broadness of the size distribution of submicron particles dispersed in a liquid. Particle size distribution is an important characteristic of dispersed systems such as emulsions, suspensions and liposomal formulations.

3.1.2. Revised

3.1.2.1. G-02 Bulk Density and Tapped Density (EP)

The PDG agreed to sign off this text, which had been revised to change the definition of “bulk density” to be the ratio of the mass of a powder sample to its volume, independently of how it is packed. “Untapped bulk density” and “tapped bulk density” are now used as subcategories. Accordingly, the chapter title was revised to change from “Bulk Density and Tapped density of Powders” to “Bulk Density of Powders”.

3.1.2.2. G-05 Powder Flow (EP)

The PDG agreed to sign off this text. In addition to the change of terms to align with G-02 Bulk Density and Tapped Density, the Flow Through an Orifice and the Shear Cell Methods sections were updated.

3.1.2.3. B-05 Peptide Mapping (USP)

The PDG agreed to sign off this text. This was a general revision to take into account recent developments and current practices including modernisation of the equipment and methods used. The text now described the major steps in developing a peptide mapping procedure in dedicated sections and a flow diagram had been introduced to outline the steps and decisions when developing a peptide mapping procedure..

3.2. Excipients

3.2.1. Corrected

3.2.1.1. E-07 Carmellose Calcium (USP)

The PDG agreed to sign off the correction of this text to specify the

sample amount for the Loss on Drying, add a note on the reagents used in the Limit of Sulfate test and to add the section on Labelling as a harmonised attribute..

3.2.1.2. E-20 Hydroxypropylcellulose, Low Substituted (EP)

3.2.1.3. E-21 Hypromellose (EP)

3.2.1.4. E-26 Methylcellulose (EP)

The PDG agreed to sign off these texts, which had been corrected to remove the exact size specifications for reaction vials and the heating block used in the Assay test while focussing on the important aspect of the volume of the vial and its air-tightness.

3.2.1.5. E-23 Lactose, Anhydrous (EP)

3.2.1.6. E-24 Lactose, Monohydrate (EP)

The PDG agreed to sign off the corrections of these texts to remove the TLC test from the harmonised text due to the differences in the status of the test in the EP and the USP. While the USP required the test in addition to an IR identification, the EP prescribed it as part of an alternative test series that may only be used in pharmacies. The EP and the USP would keep the test unchanged as their local requirements.

3.2.2. Correction of sign-off cover sheet

3.2.2.1. Deletion of heavy metals and individual impurity tests (JP)

It was agreed to correct the sign-off coversheets for 30 excipients to reflect the revision of these monographs in the JP18-1 in response to JP's implementation of the ICH Q3D guideline.

3.3. Other texts

3.3.1. PDG Confidentiality Commitment

The PDG drafted a PDG specific Confidentiality Commitment to emphasise in writing that the information required to support the PDG's efforts to harmonise excipient monographs and general chapters would be handled confidentially by all involved parties. The commitments had been signed by each participating pharmacopoeia..

4. PDG Work Programme

4.1. Discussion/Decision on way forward for topics requiring specific emphasis

4.1.1. General Chapters

4.1.1.1. G-07 Elemental Impurities (USP)

The co-ordinating pharmacopoeia updated the PDG on the status of this item and the next steps to complete the initial harmonisation were discussed. The key remaining question was focused on the validation requirements. PDG would continue discussions with the aim of harmonising this item in the near future.

4.1.1.2. G-20 Chromatography (USP)

The USP provided a detailed explanation of its plan to delay the implementation of the requirements for System sensitivity and Peak symmetry as specified in G-20 chromatography in light of stakeholder comments received. The EP and the JP shared with the USP their implementation approaches that had not led to a similar situation. The USP would move forward with the delay implementation of these two requirements.

4.1.2. Excipients

4.1.2.1. E-46 Talc (EP)

The EP shared an update on the status of asbestos testing in the EP general chapter that was under consideration for inclusion in the harmonisation work on E-46 Talc.

5. Any Other Business

5.1. Improving the Pharma Environmental Footprint: USP Initiative

The USP shared with the PDG its efforts to create more sustainable test methods through modernization, such as by reducing the use of toxic / hazardous solvents and reagents. The USP asked if or how PDG would also like to explore ways to improve sustainability through efficiencies with global harmonisation. Through global harmonisation of test methods, repetitive testing could be avoided and this would also help reduce the environmental footprint of medicinal products. Opportunities were discussed, with the USP to come back to the PDG with further thoughts at the next meeting..

6. PDG Work programme

As announced in the 2021 Annual Meeting Highlights ([link](#)), the PDG has considered adding further important items to its work programme while focusing on moving forward all active items on its work programme and concentrating its efforts on the pilot phase for expansion . Following the discussion at the interim videoconference in March 2022 ([link](#)) and in view of all other ongoing efforts, the PDG was pleased to add three items “Polysorbate 20”, “Purified Water” and “Water for Injection” to its work programme in response to stakeholders’ request. The PDG would work towards harmonisation of these impactful excipients.

7. Next Meeting

The next annual meeting will be hosted by the USP, on 3-4 October, 2023 in Hyderabad, India.