

Pharmacopoeial Discussion Group Meeting

薬局方調和国際会議

議事要旨

2023年10月3日～4日

PDG 年次会議

ハイデラバード（インド）

米国薬局方（USP）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 3 つの分野に取り組んできた。

1.1. メンバーシップ拡大のためのパイロットプログラム

PDG は、この会議において、インド薬局方（IPC）を[新メンバーとして迎え入れた](#)。PDG の 34 年に及ぶ歴史において初となるこの IPC の加入により、薬局方規格調和への到達が促進され、その影響力が強化される。PDG は、1 年間の[メンバーシップ拡大パイロットプログラム](#)から得られた教訓について、IPC の観点から明らかとなった成功事例と注意事項および課題を含め議論を開始した。また、新メンバーの加入による運用面における影響について検討し、PDG の今後の戦略と構成及び組織の選択肢についても議論を開始した。これらの議論は、PDG が効率的かつ効果的に活動を継続するために必要不可欠である。PDG のメンバーシップ拡大の次の段階にかかる計画については、今後共有する予定である。

1.2. 規制への関与

PDG は規制当局との関与の改善策について議論を継続した。欧州薬局方（EP）、IPC、日本薬局方（JP）及び USP は、各地域の規制当局との関わり及び現時点での重要なトピックについて報告した。本会議の主催薬局方として、USP は、米国の独特な規制について他のメンバーの理解を深めるべく、自国の規制当局である米国 FDA との関わり方について詳細に説明した。それには FDA と USP の関係、政府リエゾンプログラムにおける議論、FDA による USP 薬局方フォーラムの審査プロセス、業界の役割に関する概要が含まれた。PDG は、各メンバー薬局方の異なる規制の結果により生じる薬局方調和の課題についてメンバーの更なる国際的な理解を得るために、薬局方間で対話を継続することに合意した。次回年次会議の主催薬局方として、EP は、規制との関与というテーマのもと初めて欧州の規制状況について次回の年次会議で詳細な説明を行う予定で

ある。

2. ICH Q4B ガイドライン及び付属文書

本会議の主な成果の1つが、薬局方調和に関連する [ICH Q4B 付属文書のメンテナンス作業](#)に関するフォローアップである。PDG は、本会議で、ICH Q4B ガイドラインと ICH 標準作業手順書 (SOP) 付属文書 5 を検討し、更新した。これら文書については、2023 年 11 月にプラハで開催される ICH 総会に提示される予定である。PDG は、Q4B 付属文書の作業における実証実験検証の結果をもとに、次のステップのための実施計画も提示する。

3. 調和合意署名された項目

各調和作業項目は、2023 年の PDG 年次会議前又は直後に、通信を介して調和合意署名された。これまでと同様に透明性確保のため、PDG は調和合意署名された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](#)) に掲載している。

3.1. 一般試験法

3.1.1. 修正

3.1.1.1. Q-05b 微生物限度試験法 (担当: EP)

PDG は、メンブランフィルター法の適合性を確認する際の判定手順を明確にし、結果の判定の項に記載された mould が複数形であることを反映するために s を追記する調和試験法の修正に合意した。

3.1.1.2. G-02 かさ密度測定法 (担当: EP)

PDG は、Figure 3 に示されている寸法 $3\text{mm} \pm 0.2\text{mm}$ を $14\text{mm} \pm 2\text{mm}$ に修正する調和試験法の修正に合意した。

3.1.1.3. G-20 クロマトグラフィー (担当: EP)

PDG は、クロマトグラフィー条件の調整の項 (イソクラティック溶離及びグラジエント溶離) におけるカラム内径を明確にする調和試験法の修正に合意した。

3.1.1.4. G-21 動的光散乱法による液体中の粒子径測定法 (担当: JP)

PDG は、2. 原理の項及び 7. 用語の項の(i)と(v)に記載されているストークス・アインシュタイン式の単位を修正する調和試験法の修正に合意した。

3.2. その他の文書

3.2.1. 調和方針及び調和作業手順

PDG は、IPC を PDG メンバーに関する記載に含める PDG 調和方針及び PDG 調和作業手順の改正に合意した。

3.2.2. PDG 守秘誓約 (Confidentiality Commitment)

IPC は、PDG への加入にあたり、PDG の医薬品添加物各条と一般試験法を
守秘義務下で調和させる取り組みを支える PDG メンバー守秘誓約書に署名
した。他の三薬局方は、以前にメンバー守秘誓約書に署名済みである。

3.2.3. PDG 情報共有

PDG は、文書の保存、共同作業、情報共有、メッセージ交換に対する現在の
関係する薬局方のニーズに関する議論に対応した内部用の新オンライン・コ
ラボレーション・ツールを立ち上げた。

4. PDG による検討用事項 -

4.1. 関心度の高い事項に関して PDG が如何に協力できるか

4.1.1. ニトロソアミン

PDG は、ニトロソアミン類に関する課題やこの問題への取りうる取り組みに
ついて議論し、各薬局方の状況や現在の考え方について情報共有した。その
中で、ニトロソアミンに関連する規制とリスク評価方法の遍歴についても共
有された。PDG は、今後の協力範囲と整合の可能性を確認するためのサブチ
ームを発足することに合意した。

5. PDG 作業計画

5.1. 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

5.1.1. 一般試験法

5.1.1.1. エンドトキシン試験法 (BET) / 遺伝子組換え C 因子 (rFC) (担当 : EP)

エンドトキシンの調和試験でライセート (LAL) 試薬に代わる科学に基
づいた非動物由来の試薬を提示することは、薬局方にとって重要度が高
いため、PDG は、試験法の整合を目指し、エンドトキシン試験の代替法
として遺伝子組換え試薬 (rFC 及び遺伝子組換えカスケード試薬) を使
用するための各薬局方の取り組みについて議論した。

5.2. 専門家電話会議

更なる検討を必要とする専門的な課題を解決し、困難な案件を如何に推し進
めるか、意思決定を円滑に行うために開催された。

5.2.1. G-07 元素不純物試験法 (担当 : USP)

USP は、担当薬局方として、2023 年 4 月 13 日に開催された専門家電話会議
について確認し、次の段階について議論した。この会議の目的は、精度の項
の整合への取り組みについて合意に達することであった。ステージ 3 案に関
しては、わずかなコメントを残すのみで、主な課題については殆ど対処され

た。

5.2.2. E-32 ポビドン／E-54 コポビドン（担当：USP）

USP は、担当薬局方として、2023 年 8 月 31 日に開催された専門家電話会議の最新状況について説明した。会議の目的は、定量法を現在設定されているケルダール法から変更するという主要な改正点について合意することであった。定量法として提案されている GPC-UV 法について、実行可能性を判断するための追加試験を実施し、得られたデータを基に規格を設定する予定である。全般的な目標はケルダール法を削除することであることに変わりはない。

5.2.3. E-62 注射用水（容器入り）（担当：USP）

USP は、担当薬局方として、2023 年 9 月 26 日に開催された専門家電話会議後のタイムライン及び本改正の今後の方向性に関する最新状況について説明した。電話会議では、過マンガン酸カリウム還元性物質（OS）試験を有機体炭素（TOC）試験に置き換え、TOC 規格値を設定し、TOC 法を整合させる提案について議論された。

6. その他案件

6.1. 医薬品業界における環境フットプリントの改善

PDG は、各薬局方がより持続可能な試験法を確立し、近代化を通して環境問題に対応するためにどのように努力しているか、最新状況について確認した。有毒あるいは有害な溶媒や試薬の使用を減らし、技術とともに効率を高める例やケーススタディについて情報共有された。薬局方基準を通して環境管理支援のための共同の行程について整合することも含め、環境上の課題への影響力を強化するためのそれぞれの努力を、薬局方を超えて拡大するために取りうる手法について議論された。環境管理と持続可能性を促進し、医薬品業界における環境フットプリントを改善して前進することを支援する必要性に対する PDG としての姿勢については、PDG 外の薬局方に連絡することとされた。

7. 次回会合

次回の PDG 年次会議は、2024 年 10 月 1 日～2 日に仏国ストラスブールにて、欧州薬局方により主催される予定である。また、PDG は 2024 年 10 月 3 日に公開でステークホルダー会議の開催も予定している。

Pharmacopoeial Discussion Group Meeting

Meeting Highlights

**3–4 October 2023
Hyderabad, India
Hosted by the USP**

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

The PDG welcomed the Indian Pharmacopoeia Commission (IPC) as a member during the meeting ([link](#)). The addition of the IPC, a first in the 34-year history of the PDG, facilitates the reach and enhances the impact of pharmacopoeial standards harmonisation. The PDG commenced discussions on the lessons learned from the one-year pilot for expansion ([link](#)), including what went well, items that need attention and challenges from the IPC perspective. It also initiated a review of the operational impact of adding an additional pharmacopoeia and discussed options for the future strategy, structure, and organisation of the PDG. This was necessary to ensure the PDG continues to perform efficiently and effectively in the future. Plans for the next steps in the PDG's expansion would be shared in the future.

1.2. Regulatory engagement

The PDG continued discussions on how to improve the engagement of regulators, and the EP, IPC, JP and USP reported on the current interactions with their respective regulators and the important topics of the moment. As the host of the meeting, the USP gave a detailed explanation of interactions with its own regulator, the US FDA, to allow the other members to deepen their understanding of the unique regulations in the US. This included an overview of FDA-USP interactions and discussions on the government liaison program, the FDA review process for the USP Pharmacopoeial Forum and the role of industry. It was agreed to continue the open dialogue within the PDG to further global understanding of the challenges to pharmacopoeial harmonisation resulting from differences in each member's regulatory environment. As the host of the next PDG meeting, the EP would provide a detailed explanation of the European regulatory landscape for the first time as part of this engagement topic at the next annual meeting.

2. ICH Q4B maintenance

One of the primary outcomes of the meeting was the follow-up on the maintenance work of the ICH Q4B annexes on pharmacopoeial harmonisation ([link](#)). The PDG reviewed and updated the ICH Q4B Guideline and Annex 5 for the ICH SOP at the meeting. These documents would be presented at the 2023 Fall ICH meeting in Prague. PDG would also present a timeline of the next steps for the work on the Q4B annexes based on the results of the proof-of-concept study.

3. Harmonisation topics signed off

Individual work programme sign-offs were handled by correspondence before or soon after the 2023 annual meeting. As ever committed to transparency, each PDG member would publish the full signed off texts on its own website (links: [general chapters](#), [monographs](#)).

3.1. General chapters

3.1.1. Corrected

3.1.1.1. Q-05b Microbial contamination (EP)

The PDG signed-off on the correction of this text to clarify the reading procedure to be performed when verifying the suitability of the membrane filtration method and adding the 's' to reflect the plural of the word 'moulds' in 'Interpretation of the results'.

3.1.1.2. G-02 Bulk density and Tapped density (EP)

The PDG signed-off on the correction of this text to modify the dimensions given in Figure 3 from "3 mm ± 0.2 mm" to 14 mm ± 2 mm".

3.1.1.3. G-20 Chromatography (EP)

The PDG signed-off on the correction of this text to clarify the internal diameter for the adjustments of chromatographic conditions (isocratic and gradient elution).

3.1.1.4. G-21 Dynamic light scattering (JP)

The PDG signed-off on the correction of this text to correct the units in the Stokes-Einstein equation in Section 2: Principle, and in Section 7: Glossary (i) and (v).

3.2. Other texts

3.2.1. PDG Statement of Harmonisation Policy and PDG Working Procedure

PDG signed off on a revised PDG Statement of Harmonisation Policy and PDG Working Procedure to add IPC to the PDG member description.

3.2.2. PDG Confidentiality Commitment

On joining the PDG, the IPC signed the PDG confidentiality commitment for members that supported the PDG's effort to harmonise excipient monographs and general chapters in a confidential manner. The commitment for members had previously been signed by the three other participating pharmacopoeias.

3.2.3. PDG information sharing

The PDG launched a new internal online collaboration tool that met the current document storage, collaboration, information sharing and discussion needs of the involved pharmacopoeias.

4. Hot topics for consideration by the PDG

4.1. Discussion on how the PDG can collaborate on topics of high interest

4.1.1. Nitrosamines

The PDG discussed the challenges related to nitrosamines impurities and possible approaches to the issue, with each pharmacopoeia sharing its status and current thinking on the topic. This also included a shared journey on how nitrosamine-related regulations and risk assessment measures were evolving. The PDG agreed to form a sub-team to identify the scope of collaboration and possible alignment for the future.

5. PDG work programme

5.1. Discussion/decision on the way forward for topics requiring specific emphasis

5.1.1. General chapters

5.1.1.1. Bacterial endotoxin test (BET) / recombinant Factor C (rFC) (EP)

Due to the high importance for pharmacopoeias to provide science-based non-animal derived alternatives to the use of the Limulus Amebocyte Lysate (LAL) reagent in the harmonised test for bacterial endotoxins, the PDG discussed each member's approach of using recombinant reagents (both rFC and rCascade Reagent) as alternative methods for endotoxin testing with the aim of aligning on methods used.

5.1.2. Technical teleconferences

Held to resolve technical challenges that require further discussion, and/or expedite decisions on how to push forward difficult topics.

5.1.2.1. G-07 Elemental impurities (USP)

The USP, as co-ordinating pharmacopoeia (CP), reviewed the technical teleconference that took place on 13 April 2023 and discussed the next steps. The goal of this meeting was to reach alignment on the approach for the Precision criteria. All the major issues had been addressed in the Stage 3 draft with only residual comments remaining.

5.1.2.2. E-32 Povidone and E-54 Copovidone (USP)

The USP, as CP, updated the PDG on the technical teleconference that took place on 31 August 2023. The aim of the meeting was to reach agreement on the major revision to the Assay from the current Kjeldahl test. Additional testing would be performed on the proposed GPC-UV test for the Assay to determine viability and specifications would be set based on the available data. The general goal remained to remove the Kjeldahl test.

5.1.2.3. E-62 SWFI (USP)

The USP, as CP, provided an update on the timelines and path forward on this revision for the technical teleconference that took place on 26 September 2023. The proposal to replace the Oxidizable Substances test with Total Organic Carbon (TOC), establish TOC limits and align on the TOC method was discussed.

6. Any other business

6.1. Improving the pharma environmental footprint

The PDG provided updates on how each of its members were striving to create more sustainable test methods and address environmental concerns through modernisation. Examples and case studies of reducing the use of toxic / hazardous solvents and reagents and increasing efficiencies with technologies were shared. Possible ways of extending these efforts beyond the pharmacopoeias to enhance their environmental impact were discussed, including an alignment on a joint way ahead supporting environmental stewardship through pharmacopeial standards. Pharmacopoeias outside the PDG would be contacted regarding the PDG's aligned stance on the need to facilitate environmental stewardship and sustainability, and to support improvements in the pharma environmental footprint, moving forward.

7. Next Meeting

The next annual meeting will be hosted by the EP, on 1–2 October 2024 in Strasbourg. The PDG will hold an open stakeholder meeting on 3 October 2024.