



翻訳版

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

平成 26 年 11 月 12 日～13 日  
欧州評議会医薬品品質部門（EDQM）庁舎  
ストラスブール（フランス）

### 1. 調和合意署名がなされた項目

#### 1.1. 医薬品添加物各条

##### 1.1.1. 新規

- 1.1.1.1. **E-20** 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（担当：米国薬局方）
- 1.1.1.2. **E-60** ラウリル硫酸ナトリウム（担当：米国薬局方）

##### 1.1.2. 改正

- 1.1.2.1. **E-34** サッカリンナトリウム水和物 **Rev. 2**（担当：米国薬局方）

各薬局方の各条と調和文書の比較評価の結果、改正された。

- 赤外吸収スペクトル測定法が調和され、乾燥条件が明確化された。
- 溶状（澄明性及び色調）が調和項目とされた。
- 定量法において、ブランク滴定を求めることとされた。

##### 1.1.3. 修正

- 1.1.3.1. **E-44** ステアリン酸 **Rev. 1, Corr. 2**（担当：欧州薬局方）

酸価の試験に用いられる水酸化カリウム滴定液の分子量が修正された。

#### 1.1.3.2. E-31 ポリソルベート 80 Corr. 2 (担当：欧州薬局方)

PDG 調和案作成方針に基づき、性状の項が記載整備され、非調和項目とすることが明確化された。

#### 1.1.3.3. E-56 ブドウ糖水和物 Corr. 1 (担当：欧州薬局方)

溶性デンプン又は亜硫酸塩の試験に使用される試料量の修正案が議論された。郵送により合意署名することが見込まれている。

### 2. 調和活動に関する全般的事項

#### 2.1. 粘度測定法：考え方に関する米国薬局方からの提案 (担当：米国薬局方)

前会合にて粘度測定法に関する国際調和のパイロットプロジェクトを実施することが合意された3各条（カルメロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）の進捗状況を確認した。粘度計や各添加物の粘度測定法の調和方針を確認した。ヒドロキシエチルセルロースに関しては、製造会社が提供する試験方法と試料に基づいて基準を設定することとされた。カルメロースナトリウムに関しても、同様の作業を実施することとされた。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに関しては、製造会社での試験結果を待って対応することとされた。

#### 2.2. 金属不純物 (担当：米国薬局方)

各薬局方は、ICH Q3D 金属不純物ガイドラインの薬局方への取り込みに関する考え方について意見交換を実施した。

### 3. PDG 調和活動の進捗状況

#### 3.1. 調和活動進展中の項目

##### 3.1.1. G-20 クロマトグラフィー (担当：欧州薬局方)

分離度やピークシンメトリー係数などの多くの課題を解決したが、HPLC 法からUHPLC 法への変更、グラジエント法での試験条件の許容変更範囲、純度試験のシステム再現性など幾つかの課題が残っている。これらについては、三薬局方の専門家による討議により対処することとされた。

##### 3.1.2. E-08 カルメロースナトリウム (担当：米国薬局方)

置換度規格について、国際医薬品添加剤協会から更なるデータ提供が必要であることが確認された。

### 3.1.3. E-17 エチルセルロース Rev. 2、E-18 ヒドロキシエチルセルロース（担当：欧州薬局方）

一貫性のある代表データの取得が困難であったため、調和プロセスがかなり遅れていた。国際医薬品添加剤協会から寄せられたデータを精査すべく、次回会合にて討議を再開することとされた。

### 3.1.4. E-28 ワセリン、E-29 白色ワセリン（担当：米国薬局方）

担当薬局方は、国際医薬品添加剤協会の専門家クラスターの協力により、異なる製造会社からの異なるグレードの試料で利用することができる、多環芳香族炭化水素を検出する試験法について調査を進めている。現在、欧米地域を中心に調査が進行しており、欧州ワックス連盟との共同作業も進行中であることが確認された。

### 3.1.5. E-30 ポリエチレングリコール（担当：米国薬局方）

担当薬局方は、ホルムアルデヒドの試験方法の最終化するところであり、可能な限り各地域の医薬品用のあらゆるグレードの製品を用いた検証試験を予定していることが確認された。国際医薬品添加剤協会の専門家クラスターによる、各地域での検証も依頼することとされた。

### 3.1.6. E-36/37 二酸化ケイ素・微粒子二酸化ケイ素（担当：日本薬局方）

2つのグレード間に規格値の重複部分があるため、適切な確認試験を設定することが主要な課題となっている。国際医薬品添加剤協会に対し、適切な規格値及び試験方法に関する情報を求めることとされた。

### 3.1.7. E-43 コムギデンプン Rev. 3（担当：欧州薬局方）

純度試験の総タンパク質の試験方法（硫酸による分解法やその中和操作）の改善について討議した。担当薬局方は、次回会合までに共同試験プロトコールを提供することとされた。

### 3.1.8. E-54 コポビドン（担当：日本薬局方）

担当薬局方は、1-ビニル-2-ピロリドンと酢酸ビニルの純度試験のバリデーション結果とステージ4の意見公募案を取りまとめた。ステージ4の意見公募を開始する前に、国際医薬品添加剤協会に当該試験法を検討する機会を設けることとされた。



### 3.1.9. E-61 アルファー化デンプン（担当：日本薬局方）

担当薬局方は、粘度測定による異なるグレードの判別結果を提供した。担当薬局方は、国際医薬品添加剤協会からの追加試料等について試験を行う前に、測定に用いる粘度測定装置の型式を検証することとされた。

### 3.1.10. E-62 注射用水（容器入り）（担当：米国薬局方）

有機不純物に関する規格・試験法として、有機体炭素(TOC)と過マンガン酸カリウム還元性物質のどちらの方法を採用するのかなど、多くの課題について今後、三薬局方間の合意を得る必要がある。各薬局方の専門家による会合を開催し、調和作業の進め方について議論することが合意された。

### 3.1.11. E-63 吸入剤用乳糖（担当：米国薬局方）

いくつかの規格については参考基準として検討を進めることが合意された。また、今後、担当薬局方が液体クロマトグラフィー法を採用した類縁物質の純度試験や定量法の案を作成することについても合意された。

## 3.2. その他調和活動項目全般の進捗状況

その他すべての調和活動項目の進捗状況について討議し、決定事項や今後の対応について記録した。

## 4. PDG 調和作業手順の改善について

調和作業を改善するために、前回会合にて多くの決定を行い、既にいくつかの事項を実施している。今後、それらの結果について検証する予定である。また、PDG 活動の透明性と実効性を高める方法について、引き続き対応することが確認された。その一環として、今後の調和活動において優先度の高い項目を選定する仕組みについて、次回会合にて議論する予定である。

## 5. 薬局方の調和活動全般の議論

6年前に開始した原薬のプロスペクティブハーモナイゼーションの試行的な取組みについて、米国薬局方と欧州薬局方は、2014年末まで結論を最終化し、その結果を関係者に情報提供することに合意した。日米欧三薬局方は、今後とも薬局方の調和活動に全力を尽していく。

## 6. 次回会合

次回会合は2015年6月30日～7月1日に東京にて開催することとされた。





**Pharmacopoeial Discussion Group Meeting  
12-13 November 2014**

**Meeting Highlights**

**EDQM premises  
7 Allée Kastner  
Strasbourg, France**

**1. Harmonization Topics Signed-off**

**1.1. Excipients**

**1.1.1. New**

**1.1.1.1. E-20 Hydroxypropylcellulose, Low Substituted (USP)**

**1.1.1.2. E-60 Sodium laurylsulfate (USP)**

**1.1.2. Revised**

**1.1.2.1. E-34 Saccharin Sodium Rev 2 (USP).**

The revision was an outcome of the review of the three regional texts and the sign-off text:

- IR test is now harmonised and the drying conditions have been clarified.
- Clarity and colour are now considered as harmonised.
- Assay: a blank titration is now required.

**1.1.3. Corrected**



#### 1.1.3.1. E-44 Stearic Acid Rev 1 Corr 2 (EP).

A correction was made to change the molecular weight of the potassium hydroxide titrant used in the test for Acid Value (Identification).

#### 1.1.3.2. E-31 Polysorbate 80 Corr 2 (EP).

A correction was made to align the status of the characters section with PDG policy (non-harmonised attribute).

#### 1.1.3.3. E-56 Glucose Monohydrate Corr 1 (EP).

A correction was made to adapt the sample size in the test for Soluble Starch, Sulphites. This text is expected to be signed off by correspondence.

## 2. Major Harmonization Topics

### 2.1. Viscosity tests: USP chapter concept proposal (USP)

The coordinating pharmacopoeia made an update to the viscosity test used in the three monographs for which PDG had previously agreed to start a pilot project: Carboxymethylcellulose (CMC) Sodium, Hydroxyethylcellulose (HEC) and Hydroxypropylcellulose (L-HPC), Low Substituted. PDG decided on a strategy for the viscosimeters and methods to be used for each substance. In the case of HEC, PDG will set acceptance criteria based on the use of method and samples provided by the manufacturer. For CMC Sodium, a similar process will be followed. For L-HPC, PDG is awaiting study results from the manufacturer.

### 2.2. Elemental impurities (USP)

Each pharmacopoeia exchanged their current thinking on the implementation of the ICH Q3D Elemental Impurities Guideline.

## 3. Harmonization Progress on PDG Work Programme

### 3.1. Topics undergoing harmonization

#### 3.1.1. G-20 Chromatography (EP)

A number of issues were resolved (e.g. resolution test and peak symmetry factor), but some challenges still remain, such as change from HPLC to UHPLC, allowed variations of gradient systems, and the repeatability criteria in impurity testing. These topics will be addressed by experts from the 3 pharmacopoeias.



### **3.1.2. E-08 Carmellose Sodium (USP)**

PDG will need further data from IPEC on the specifications for the degree of substitution.

### **3.1.3. E-17 Ethylcellulose, Rev. 2 (EP) and E-18 Hydroxyethylcellulose (EP)**

The harmonisation process for these items has been considerably delayed by difficulties in obtaining representative and consistent data until the receipt of recently reviewed data from IPEC. The discussion will resume at the next PDG meeting to allow PDG to review this data.

### **3.1.4. E-28 Petrolatum and E-29 Petrolatum, White (USP)**

The coordinating pharmacopoeia is currently investigating methods for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), using samples from different manufacturers and different grades and in collaboration with IPEC cluster. Enquiries are underway in Europe and USA. Collaboration with European Wax Federation is in progress

### **3.1.5. E-30 Polyethylene Glycol (USP)**

The coordinating pharmacopoeia is about to finalise the test for formaldehyde and will propose testing on a number of samples representing, as far as possible, all grades of polyethylene glycol for pharmaceutical use. Input from the IPEC cluster will be solicited regionally.

### **3.1.6. E-36/37 Silicon Dioxide/Silicon Dioxide, Colloidal (JP)**

The main challenge for this item is to agree on a suitable identification test due to the overlap between the grades of silicon dioxide. The issue has been brought to the attention of IPEC to solicit information on appropriate methods and acceptance criteria.

### **3.1.7. E-43 Wheat Starch, Rev. 3 (EP)**

PDG discussed the strategy for improvement of the test for Total Proteins (sulphuric acid digestion and neutralisation). The coordinating pharmacopoeia will provide a protocol for collaborative testing at the next PDG meeting.

### **3.1.8. E-54 Copovidone (JP)**

The coordinating pharmacopoeia has finalised the validation of the tests for 1-vinyl-2-pyrrolidone and Vinyl Acetate as part of the Stage 4 Proposal. IPEC will be given the opportunity to test the method before the monograph is published as stage 4 enquiry.

### **3.1.9. E-61 Starch, Pregelatinized (JP)**

The coordinating pharmacopoeia shared the results of experiments to distinguish different grades by viscosity measurement. The coordinating pharmacopoeia will verify the exact type of viscosity equipment required before testing additional samples to be obtained from IPEC.

### **3.1.10. E-62 SWFI in Containers (USP)**

PDG still needs to find consensus on a number of issues, such as the use of total organic carbon versus oxidisable substances. PDG agreed to convene a meeting consisting of specialists from the three pharmacopoeias to discuss a potential way forward.

### **3.1.11. E-63 Lactose for Inhalation (USP)**

PDG agreed to consider a number of tests as non-mandatory recommendations and for the coordinating pharmacopoeia to develop a liquid chromatography method for related substances and assay.

## **3.2. Discuss status of all harmonisation items**

PDG members discussed the status of all harmonisation items on the PDG workplan. Actions and outcomes were documented for all topics covered.

## **4. Discussion of PDG Process**

During the June 2014 meeting, PDG had made a number of decisions aimed at improving its process. PDG has already implemented a number of these action items in this respect and will monitor their outcome in the coming months. PDG will continue to reflect on how to improve transparency and the efficiency of its work. One topic for the next PDG meeting will be to review mechanisms for how items are prioritised in the PDG Work Programme.

## **5. General discussion on Pharmacopoeial Harmonisation**

With respect to the API pilot prospective harmonisation project started 6 years ago, USP and EP have agreed to finalise a decision before the end of this year and to subsequently inform stakeholders of the outcome. All three Pharmacopoeias remain committed to Pharmacopoeial Harmonisation.

## **6. Next meeting**

The next meeting is proposed for June 30 – July 1, 2015 in Tokyo, Japan.

