



仮訳

日米欧三薬局方検討会議
2015年6月30日～7月1日

議事要旨

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 会議室
(東京都千代田区霞が関三丁目 3-2 新霞が関ビル)

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. 改正

1.1.1.1. E-32 ポビドン Rev.1 (担当：日本薬局方)

本改正は、不純物モノマーの試験条件の改善要望に応えるものであった。改正案の議論を通じて、他の規格項目に関しても見直しが行われ、次の内容の改正が合意された。

- 赤外吸収スペクトル測定法による確認試験を調和事項とすること。
- 純度試験のうち不純物モノマー（1-ビニル-2-ピロリドン及び2-ピロリドン）の項の試験条件を改善すること。
- 純度試験のうちギ酸の項の要件としてシステム適合性を取り入れること。
- 純度試験のうちアルデヒドの項の記載内容を整備すること。
- 試薬のアセトアルデヒドアンモニアトリマー三水和物の定量法に滴定法を取り入れること。

1.1.2. 修正

1.1.2.1. E-44 ステアリン酸（調和文書表紙記載事項の改正）（担当：欧州薬局方）

凝固点測定のための代替装置が、日本薬局方の独自記載事項として調和文書に盛り込まれた。PDGは、将来の当該調和文書の改正において当該装置を三薬局方の調和事項として取り入れる上で必要な裏付けデータを検証することとする。

1.1.2.2. E-20 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース Corr.1 (担当：米国薬局方)

定量法の試験方法に記載された最大減量許容値が、%表示からmg表示に変更された。

1.1.2.3. E-21 ヒプロメロース Rev.1, Corr.1 (担当：日本薬局方)

粘度の項の試験方法に、温度条件が追加された。

1.1.2.4. E-26 メチルセルロース Rev. 2. Corr.1 (担当：日本薬局方)

粘度の項の試験方法に、温度条件が追加された。

2. 調和作業に関する全般的事項

2.1. 粘度測定法：進捗報告 (担当：米国薬局方)

担当薬局方は、医薬品添加物 3 各条に粘度測定法の設定を検討するパイロットプロジェクトの進捗状況について報告した。カルボキシメチルセルロースナトリウム及びヒドロキシエチルセルロースに関しては、製造企業との協力の下、規格の検討が進められている。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースについては、今般の PDG での議論の結果、パイロットプロジェクトの対象から除外することとされた。

2.2. 各局における ICH Q3D 元素不純物ガイドライン実施状況及び関連情報交換

各薬局方は、ICH Q3D ガイドラインの実施に関し、それぞれの取組状況に係る情報交換を行った。また、PDG は、元素不純物の測定に係る試験法の調和作業に取り組む方針を改めて確認した。

3. PDG 調和作業の進捗状況

3.1. 調和作業進展中の項目

3.1.1. G-07 元素不純物試験法 (担当：米国薬局方)

担当薬局方は、意見公募に供するステージ 4 案を準備すべく、ステージ 3 案を各薬局方に説明し、意見を求めた。

3.1.2. G-20 クロマトグラフィー (担当：欧州薬局方)

PDG 調和作業手順の改善に係る、前回ストラスブルール会合での合意事項のフォローアップとして、三極の専門家の電話会議が本年 5 月に開催され、当該試験法の調和作業において直面していた懸案事項の解決に向けて大きな進展が見られた。担当薬局方は、その他の諸般の課題の解決に取り組み、次回 PDG 会合に向け、意見公募に供するステージ 4 案の最終化を目指すとした。

3.1.3. 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、本測定の手技及び本試験法の有用性に関して意見を収集する上で最善の方法を討議するための、専門家を交えた電話会議開催の必要性を確認した。

3.1.4. B-04 タンパク質定量法 Rev.1 (担当：米国薬局方)

各操作法にシステム適合性判断基準を追加した試験法代替案を担当薬局方が提示するまで、PDG は、本試験法に係るステージ 4 文書の取りまとめを延期することとした。担当薬局方以外の各薬局方が当該代替案を精査した後に、

三極にとってステージ4案として取りまとめることが適切な文書に関して PDG としての決定がなされる見込みである。次回 PDG 会合に向けて、意見公募に供するステージ4案の最終化が図られる。担当薬局方は、電話会議の開催を検討することとされた。

3.1.5. B-05 ペプチドマップ法 Rev.1 (担当：米国薬局方)

担当薬局方は、システム適合性関連項目の拡充、適否判定基準の設定等を指摘する他極意見を精査することとされた。担当薬局方は、三極の専門家を交えた電話会議を今秋に開催し、本件に対処することとされた。

3.1.6. E-08 カルメロースナトリウム (担当：米国薬局方)

担当薬局方は、意見公募に供するステージ4案を準備すべく、各薬局方の意見を求めるステージ3案の最終化を進めている。

3.1.7. 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)

2014年11月のPDGとの会合の結果を受け、国際医薬品添加剤協会 (IPEC) は、本医薬品添加物の定量において異なる結果が得られたことに関してデータ及び説明をPDGに提供することに同意していた。しかしながら IPEC は、2015年5月の書簡において、上記の異なる結果を与えた定量法に関して追加試験を実施する計画はなく、各社の社内での定量手法をPDGと共有したい旨をPDGに通知した。更なる情報が得られないことから、PDG は、本医薬品添加物各条の調和作業を継続するかどうかについての最終決定を、2015年11月の米国ロックビルにおける次回会合まで延期することとした。

3.1.8. E-28 黄色ワセリン・E-29 白色ワセリン (担当：米国薬局方)

担当薬局方は、多環芳香族炭化水素類 (PAH) に係る適切な規格を決定すべく、2つの手法について評価中である。PAHに関する評価に加えて、PDG は、滴点といったその他の懸案事項の解決についても取り組み、調和文書の可及的速やかな最終化を目指すこととした。

3.1.9. 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、PEG 3350 に係る手法を踏まえ、ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドに係る純度試験の手法の開発に取り組んでいる。市場に存在する種々のグレードのポリエチレングリコールに対応できるよう、上記手法に関して様々な試料調製条件の評価を行っている。

3.1.10. E-36 二酸化ケイ素・E37 微粒子二酸化ケイ素 (担当：日本薬局方)

担当薬局方は、本医薬品添加物の2つのグレードを識別する赤外吸収スペクトルに係る確認手法についての評価結果の提供その他 IPEC 会員企業からなされた貢献に謝意を表明した。PDG は、IPEC との共同作業を継続すると

もに、IPECによる三極供給者間ラウンドロビン試験の結果について精査することとした。

3.1.11. E-43 コムギデンプン Rev.3 (担当：欧州薬局方)

担当薬局方は、総タンパク質規格に係る試験結果を提供した。その他の二薬局方は、次回 PDG 会合までに当該試験結果を精査する予定である。

3.1.12. E-46 タルク Potential Revision (担当：米国薬局方)

担当薬局方は、その他の二薬局方から提出された、本医薬品添加物各条案中の「アスベスト非含有」項に係る試験法が十分な特異性を有することを確保するための提案に関するコメントを受領した。担当薬局方は、当該コメントに対する公式回答を PDG 宛送付するとともに、PDG に提案すべく特異的な試験法を開発することとしている。

3.1.13. E-16 クロスポビドン (担当：欧州薬局方)、E-32 ポビドン (担当：日本薬局方)

PDG は、ケルダール法の代替法となり得、かつ、想定される意図的混入有害物質及び不純物を検出し得ることが暫定データにより示唆されている新たな GPC (ゲル浸透クロマトグラフィー) 法に係るものを含め、本医薬品添加物各条に係る技術的検討結果を共有した。この検討は、国際的な窒素含有物質の意図的混入に係る懸念に対応するものである。

3.1.14. E-54 コポビドン (担当：日本薬局方)

担当薬局方は、本年 7 月中に意見公募用の各条案を送付し、各薬局方はそれぞれのスケジュールに従って同案を公表する予定である。

3.1.15. 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、別の (粘度測定) 装置についての予備的検討の結果を簡潔に紹介し、確認試験の項としてアルファー化度を盛り込む必要性を指摘した。担当薬局方は、次回 PDG 会合に向けて、関係者からの意見を求め、情報の共有を進めることとされた。

3.1.16. E-62 注射用水 (容器入り) (担当：米国薬局方)

担当薬局方は、専門家が懸案事項を討議するための技術的な電話会議を本年 7 月に開催する予定である。過マンガン酸カリウム還元性物質に係る既存規格を総有機体炭素 (TOC) に係る規格で代替すべきとの提案に関して、担当薬局方は関連の専門家に意見照会する予定である。

3.2. 改正提案

3.2.1. Q-06 エンドトキシン試験法 (担当：日本薬局方)

エンドトキシン試験法における動物由来のカプトガニ血球抽出成分 (LAL) 試薬の代替として遺伝子組換えファクター C 試薬を導入すべきとのユーザーからの要望を受け、PDG は、現時点においては本試験法の改正を行わないこと、及び用いる試薬を LAL 試薬に限定することを決定した。

4. PDG 調和作業手順についての検討

4.1. PDG 調和作業手順の改善

4.1.1. 各薬局方 PDG ウェブサイト情報

PDG は、プレスリリース及び議事要旨の作成と同時期に、「PDG 調和文書の実施状況 (implementation time table)」及び「調和作業項目の状況 (state of works)」の表を更新することに合意した。

4.1.2. 調和作業手順の改善

PDG は、調和作業の更なる効率化を目指し、試験法の調和作業を優先することに合意した。また、速やかな作業進展を促進するために、現在作業計画に掲げられている試験法関連の調和対象項目のすべてに関して、意見公募（ステージ 4）開始及び合意署名の予定時期をあらかじめ定めておくようにする予定である。

4.2. PDG メンバー外の薬局方に対する透明性

調和作業に係る一層の透明性のために、PDG は、意見公募期間中の文書案に対するコメント機会の付与の可能性といった、PDG 調和作業に関する情報に容易にアクセスする方途を PDG メンバー外の薬局方に提供する予定である。関連情報は、WHO（世界保健機関）が主催する世界薬局方会議次回会合において共有される予定である。

5. 次回会合日程 – 米国薬局方により主催される予定

米国メリーランド州ロックビルで 2015 年 11 月 3～4 日に次回会合を開催することが提案されている。



**Pharmacopoeial Discussion Group Meeting
30 June-1 July 2015**

Meeting Highlights

**PMDA office
Shin-Kasumigaseki Building, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo, JAPAN**

1. Harmonisation Topics Signed-off

1.1. Excipients

1.1.1. Revised

1.1.1.1. E-32 Povidone Rev. 1(JP)

The revision was requested on conditions regarding testing for the impurity monomers. Through discussion on the revision, other specifications were reviewed also and in the sign-off text:

- IR test is moved to the harmonised attribute;
- Testing for the impurity monomers (1-vinyl-2-pyrrolidone and 2-pyrrolidone) is refined in terms of testing conditions;
- Formic acid test incorporates system suitability;
- Aldehydes testing is editorially corrected; and
- In reagents section, the “acetaldehyde ammonia trimer trihydrate” incorporates titration.

1.1.2. Corrected

1.1.2.1. E-44 Stearic acid (The revision of sign-off cover page) (EP)

An alternative apparatus for testing freezing point was introduced as JP local requirement. PDG will verify supporting data necessary for including the apparatus in harmonised text in future revision.

1.1.2.2. E-20 Hydroxypropylcellulose low substituted, Corr.1 (USP)

Maximum permitted weight loss was converted from percentage to milligrams.

1.1.2.3. E-21 Hypromellose, Rev. 1, Corr.1 (JP)

The temperature conditions for the viscosity method were added.

1.1.2.4. E-26 Methylcellulose, Rev. 2 Corr.1 (JP)

The temperature conditions for the viscosity method were added.

2. Major Harmonisation Topics

2.1. Viscosity tests: USP report on progress (USP)

The coordinating pharmacopoeia provided an update on the viscosity test currently used in the three monographs which are subject of a pilot project:

For Carboxymethylcellulose (CMC) Sodium and Hydroxyethylcellulose (HEC), the specifications are being developed in collaboration with manufacturers;

For Low Substituted Hydroxypropylcellulose (L-HPC), after further discussions, the monograph is removed from this pilot project.

2.2. Other topics

2.2.1. ICH Q3D implementation in each pharmacopoeia and relevant information exchange.

The three pharmacopoeias exchanged information on their respective approaches for the implementation of ICH Q3D guideline. In addition, PDG confirmed commitment to harmonise the general chapter on testing procedures for elemental impurities.

3. Harmonisation Progress on PDG Work Programme

3.1. Topics undergoing harmonisation

3.1.1. G-07 Metal Impurities (USP)

The coordinating pharmacopoeia presented a Stage 3 draft to PDG for comment in preparation for presenting a Stage 4 draft for public inquiry.

3.1.2. G-20 Chromatography (EP)

As a follow-up from recent PDG decisions on PDG process improvement, a teleconference with experts from the 3 regions had taken place in May allowing significant progress to be made in the resolution of major sticking points. The coordinating pharmacopoeia will work on the resolution of a number of other items with the aim of finalising a Stage 4 draft for public inquiry for the next PDG meeting.

3.1.3. G-21 Dynamic Light Scattering (JP)

PDG identified the need for a teleconference with experts to discuss the best way to collect feed-back on the technique and on the utility of such a chapter.

3.1.4. B-04 Protein Determination, Rev. 1 (USP)

PDG decided to put the publication of the Stage 4 text on hold until the coordinating pharmacopoeia has shared an alternative draft containing additional system suitability criteria for each methodology described. After the other pharmacopoeias have reviewed this draft, a decision will be made as to which text is suitable for all regions to publish as a Stage 4 proposal. The finalisation of the Stage 4 draft for public inquiry is aimed for the next PDG meeting. The coordinating pharmacopoeia will consider organising a teleconference.

3.1.5. B-05 Peptide Mapping, Rev. 1 (USP)

The coordinating pharmacopoeia will review the comments raised in the other regions which principally refer to the expansion of the parts related to system suitability and the setting up of acceptance criteria. A teleconference with experts from the 3 regions to address these issues will be organised by the coordinating pharmacopoeia this autumn.

3.1.6. E-08 Carmellose Sodium (USP)

The coordinating pharmacopoeia is finalising a Stage 3 draft for PDG comment in preparation for presenting a Stage 4 draft for public inquiry.

3.1.7. E-17 Ethylcellulose, Rev. 2 (EP) and E-18 Hydroxyethylcellulose (EP)

Following the PDG/IPEC meeting in November 2014, IPEC had agreed to supply data and explanations concerning differing assay results to PDG. However, IPEC informed PDG in a letter in May 2015 that they did not plan to conduct further testing on those methods but would share their in-house methods with PDG. In the absence of any further information PDG decided to postpone the final decision whether to continue the harmonisation of these monographs or not to the next meeting in Rockville in November 2015.

3.1.8. E-28 Petrolatum (USP) and E-29 Petrolatum, White (USP)

The coordinating pharmacopoeia is evaluating two methods for Polyaromatic Hydrocarbons (PAH), in order to determine an appropriate specification for PAH.

In addition to evaluation of PAH, PDG decided to work on the resolution of other issues such as drop point with the aim of finalising the harmonised text as early as possible.

3.1.9. E-30 Polyethylene Glycol (USP)

The coordinating pharmacopoeia is working to develop a test for formaldehyde and acetaldehyde which is based off of the method in PEG 3350. The coordinating pharmacopoeia is working on evaluating different sample conditions for the method to be representative of the various grades of PEG on the market.

3.1.10. E-36/37 Silicon Dioxide/Silicon Dioxide, Colloidal (JP)

The coordinating pharmacopoeia appreciates the inputs from the IPEC federation member including the results from evaluation of the identification method for infrared absorption spectrum that distinguishes between the two grades. PDG will continue collaborating with IPEC and review the results of IPEC's round-robin testing among relevant suppliers in the three regions.

3.1.11. E-43 Wheat Starch, Rev. 3 (EP)

The coordinating pharmacopoeia provided the study results for total protein. The other two pharmacopoeias will review the results by the next PDG meeting.

3.1.12. E-46 Talc potential revision, (USP)

The coordinating pharmacopoeia received comments from the other two pharmacopoeias on a proposal presented to ensure that the tests contained in the Absence of Asbestos section have adequate specificity. The coordinating pharmacopoeia will send a formal response to these comments to PDG and will develop the specific methods to be proposed to PDG.

3.1.13. E-16 Crospovidone (EP) and E-32 Povidone (JP)

PDG shared technical considerations including those on a new GPC method which preliminary data suggests may be able to serve as an alternative to the Kjeldahl Assay method, as well as detect for possible adulterants and impurities. This work is in response to concerns with intentional adulteration with nitrogen-containing substances.

3.1.14. E-54 Copovidone (JP)



The coordinating pharmacopoeia will send out a draft for public consultation in July for the three pharmacopoeias to publish according to their respective schedules.

3.1.15. E-61 Starch, Pregelatinised (JP)

The coordinating pharmacopoeia briefly introduced results of preliminary consideration of another apparatus and noted the necessity to include the degree of pregelatinisation as part of the Identity. The coordinating pharmacopoeia will solicit input from stakeholders and share them in the next meeting.

3.1.16. E-62 SWFI in Containers (USP)

The coordinating pharmacopoeia will organise a technical teleconference in July for the purpose of experts to discuss sticking points. The coordinating pharmacopoeia will consult relevant experts on the current proposal for replacing the existing oxidisable substances test with total organic carbon (TOC).

3.2. Revision Proposals

3.2.1. Q-06 Bacterial Endotoxins (JP)

Following requests from users to include recombinant factor C reagent as an alternative to the animal-sourced Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) reagent in the general chapter on bacterial endotoxins, PDG decided not to revise the chapter at this stage and limit its use strictly to LAL.

4. Discussion of PDG Process

4.1. PDG Process Improvement

4.1.1. PDG Website

PDG agreed to update the “implementation time table” and the “state of works” simultaneously with preparation of the Press Release and the Meeting Highlights.

4.1.2. Improving working procedures

In order to further stream-line their activities, PDG agreed to prioritise in the future harmonisation of general chapters. In addition, to ensure expediting progress, both target date for initiating public consultation (Stage 4) and sign-off will be defined for all topics relating to general chapters currently on the work-program.

4.2. Transparency for the sister pharmacopoeias



In order to provide increased transparency on its activities, PDG will offer an easy way to access information on its work program to its sister pharmacopoeias, including the possibility to provide comments on draft texts during the consultation period. Respective information will be shared at the next WHO international meeting of World Pharmacopoeias.

5. Date of the next meeting – to be hosted by USP

The next meeting is proposed for 3-4 November 2015 in Rockville, Maryland, USA.

