



仮訳

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

2015年11月3日～4日
米国薬局方（USP）
米国メリーランド州ロックビル

1. 調和合意署名がなされた項目

1.1. 一般試験法

1.1.1. 改正

1.2.1.1. Q-03/04 製剤均一性試験法（担当：米国薬局方）

この改正により、表 1 の「その他」が次のように明確化された：「他の項目に分類されないが、有効成分の皮膚への適用および全身分布を目的とした坐剤・経皮吸収型（パッチ）・半固形製剤に限定されない製剤。」

1.2. 医薬品添加物

1.2.1. 修正—独自記載事項の追加または改正

1.2.1.1. E-32 ポビドン（担当：日本薬局方）

調和文書表紙の改正により、各薬局方の独自記載事項が反映された。

1.2.1.2. E-43 コムギデンプン Rev. 2（担当：欧州薬局方）

調和文書表紙の改正により、総タンパク質（分解促進剤に Se の代替として TiO₂ を使用）が、日本薬局方の独自記載事項として盛り込まれた。

1.2.1.3. E-56 精製ブドウ糖・ブドウ糖水和物（担当：欧州薬局方）

調和文書表紙の改正により、米国薬局方の独自記載事項である確認試験（呈色反応）が、確認試験（IR 法）に置き換えられた。

1.2.1.4. E-64 イソマル水和物（担当：欧州薬局方）

調和文書表紙の改正により、日本のステークホルダーの懸案を解消すべく、標準品の秤取量の低減が日本薬局方の独自記載事項に追記された。今後、改正に必要なデータを検証することとされた。

2. 調和作業に関する全般的事項

2.1. セルロース類の粘度測定

2.1.1. E-08 カルメロースナトリウム

担当薬局方からステージ 3 ver.3 案の粘度測定法の最新情報について説明された。粘度計装置の種類や装置の回転軸、測定速度、溶液の濃度などを表示することについて議論された。

2.2. ICH Q3D 元素不純物ガイドライン

各薬局方は、ICH Q3D 元素不純物ガイドラインの各極での適用に関し、各局方での最新情報および進捗状況について情報交換が行われた。

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. Q-03/04 製剤均一性試験法（担当：米国薬局方）

担当薬局方から、最近発行された米国薬局方の論文である Stimuli to the revision process : An Evaluation of the Indifference Zone of the USP <905> Content Uniformity Test について説明された。当該論文は既存の試験方法を支持するものであり、正式な改正依頼を意味するものではないとの説明であり、各局方は専門家からコメントを求め、担当薬局方に提供することとされた。

3.1.2. G-07 元素不純物試験法（担当：米国薬局方）

ステージ 3 案について寄せられた広範囲に渡る多くの意見に対応するために、専門家電話会議を開催することとされた。

3.1.3. G-08 吸入剤の空気力学的粒度測定法（担当：欧州薬局方）

進捗状況が確認された。担当薬局方は、当試験法について三局方の専門家と電話会議を開催することとされた。

3.1.4. G-17 吸入剤の送達量均一性試験法（担当：欧州薬局方）

担当薬局方からステージ 2 ver.2 案が提供された。各局方は、検討の上、コメントを提供することとされた。

3.1.5. G-20 クロマトグラフィー（担当：欧州薬局方）

調和案の修正版について議論された。システム適合性の条件と、特にカラムの寸法の調整などクロマトグラフィーの条件の変更について各局から寄せられたコメントを検討することとされた。調和案の修正版について寄せられたコメントについては、担当薬局方の専門家によって検討されることとされた。

3.1.6. 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）

担当薬局方から、ステージ 2 案に対するコメントが反映されたステージ 3 案が提示された。各局方は、検討の上、コメントを提供することとされた。

3.1.7. B-04 タンパク質定量法（担当：米国薬局方）

担当薬局方から、ステージ 4 の代替案として、米国薬局方の一般試験法<507> Protein Determination Procedures が提示された。各局方は、検討の上、コメントを提供することとされた。

3.1.8. B-05 ペプチドマップ法（担当：米国薬局方）

担当薬局方は、改正案を作成中であり、最終化され次第、専門家電話会議を開催する予定である。

3.1.9. E-04 エデト酸カルシウムナトリウム水和物（担当：日本薬局方）

進捗状況が確認され、担当薬局方はステージ 4 案を作成することとされた。

3.1.10. E-06 無水リン酸水素カルシウム（担当：日本薬局方）

定量法の試験結果と規格値の変更案について議論された結果、更なる検討が必要であることが確認された。

3.1.11. E-08 カルメロースナトリウム（担当：米国薬局方）

ステージ 3 ver.3 案の IR 法による確認試験と置換度を指標とした定量法に関わる懸念事項について議論された。専門家による更なる検討が必要であることが確認された。本各条は、調和に向けた粘度測定法の検討をするためのパイロットスタディの一環として進めているものである。

3.1.12. E-17/E-18 エチルセルロース・ヒドロキシエチルセルロース（担当：欧州薬局方）

前回会合での議論に引き続き、ステークホルダーから提供された追加データが検討された。

エチルセルロースに関しては、PDG が提案する定量法とステークホルダーの試験方法による比較試験データが提示された。専門家による更なる検討が必要ではあるが、PDG 提案の定量法を採用する方向で審議を継続し、2016 年 2 月中旬までに今後の方向性について意見の一致を図ることとされた。

ヒドロキシエチルセルロースについては、PDG が提案する定量法とステークホルダーの試験方法による比較試験データに加え、IR 法による確認試験についても、専門家による検討が必要であることが確認された。

3.1.13. E-23/E-24 無水乳糖・乳糖水和物（担当：米国薬局方）

定量法と不純物試験を設定するための 2 つの試験方法について議論された。各局方は、検討の上、その検討結果について報告することとされた。

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

多環芳香族炭化水素類（PAH）について適切な規格を設定するために、2 つの試験方法による試験結果が提示された。担当薬局方は、試験方法についてステークホルダーと電話会議を開催する予定である。また、追加試験も予定をしており、追って進捗状況を報告することとされた。一方、他の二薬局方は試験結果について検討し、担当薬局方にコメントを提供することとされた。さらに、PDG は、滴点を採用する案を取り下げ、代わりに融点を使用する検討を開始した。

3.1.15. 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、ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドについて、USP の PEG 3350 各条に採用した試験方法を踏まえた純度試験の開発を進めており、各グレードのポリエチレングリコールについて、様々な試料調製条件のもと実施した試験結果を提示した。他の二薬局方は検討の上、その検討結果について担当薬局方に報告することとされた。

3.1.16. E-32/E-54 ポビドン・コポビドン (担当：日本薬局方)

混入の恐れのある異物や不純物を検出するために、非特異的な窒素定量法であるケルダール法に代わって検討されている新しいゲル浸透クロマトグラフィー法による試験方法の開発について、進捗状況が確認された。開発中の試験方法が最終化され次第、情報提供されることとなった。

3.1.17. E-33/E-34/E-35 サッカリン・サッカリンナトリウム・サッカリンカルシウム(担当：米国薬局方)

担当薬局方から、様々な製造方法による定量法の試験結果が提示された。担当薬局方は引き続き試験方法の検証を進め、PDG に情報提供することとされた。

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

担当薬局方から、現在開発中の適切な確認試験について、進捗状況が報告された。国際医薬品添加剤協会が、共同ラウンドロビン試験の実施に向けて試験実施計画書を作成中である。PDG は、その試験結果が提供され次第、検討することとされた。

3.1.19. E-43 コムギデンプン (担当：欧州薬局方)

担当薬局方は、総タンパク質に関する試験結果に関して他の二薬局方から寄せられたコメント及び質問について、検討の上、回答した。PDG は、その内容について更に検討することとされた。

3.1.20. E-44 ステアリン酸 (担当：欧州薬局方) -凝固点測定用日本薬局方代替装置の採用

日本薬局方が提案する代替装置の調和文書への取り込みについて議論された。日本薬局方は、試験実施計画書を 12 月末までに、試料を 1 月末までに提供することとされた。

3.1.21. E-46 タルク (担当：米国薬局方)

担当薬局方から、アスベスト試験の改正状況について、最新情報が共有された。担当薬局方のエキスパートパネルでタルクの分析試験方法を設定するための専門家が募集されていることが報告された。

3.1.22. E-51 グリセリン (担当：米国薬局方)

担当薬局方から、ガスクロマトグラフィー法を採用した定量法の確立、および、適切な規格値の設定に関して最新情報が提供された。また、アルデヒドについては 2 つの試験方法が検討されていることが報告された。

3.1.23. E-53 炭酸カルシウム（担当：日本薬局方）

担当薬局方から、確認試験および ICH Q3D 元素不純物ガイドラインの採用について、最新状況が提供された。他の薬局方は、各専門家と検討することとされた。

3.1.24. E-61 アルファー化デンプン（担当：日本薬局方）

担当薬局方から、アルファー化デンプンと部分アルファー化デンプンを粘度による判別について日本医薬品添加剤協会による予備検討結果が提示された。担当薬局方は、12 月末までに予備試験の結果を報告することとされた。また、国際医薬品添加剤協会と共同ラウンドロビン試験を実施する提案がなされた。

3.1.25. E-62 注射用水（容器入り）（担当：米国薬局方）

担当薬局方から 7 月に開催された専門家会議にて審議された内容について報告された。担当薬局方にて、コメントが提供され次第、引き続き対応されることとされた。

3.1.26. E-63 吸入剤用乳糖（担当：米国薬局方）

無水乳糖・乳糖水和物における定量法と純度試験「類縁物質」について議論された。担当薬局方は、PDG において吸入剤用乳糖における重要な物質特性をどのように取り扱うかについて検討することとされた。

3.2. 改正提案

3.2.1. Q-09 注射剤の不溶性微粒子試験法（担当：米国薬局方）

改正提案について議論された。担当薬局方は寄せられたコメントについて検討することとされた。

3.2.2. E-10 結晶セルロース（担当：米国薬局方）

IR 法による確認試験に関する改正提案について寄せられたコメントについて検討された。引き続き検討されることとされた。

3.2.3. E-60 ラウリル硫酸ナトリウム（担当：米国薬局方）

改正提案について検討された。容量滴定による定量法の終点の判定に問題があったため、異なる指示薬を用いる方法が提案され、その試験結果が共有された。

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

調和作業の合理化およびステークホルダーに対する透明性の向上のために、ステージ 6C「(各地域における採用および施行) 調和の表示」を決定するための改善案について議論された。実現可能性を判断するために、次回会合に向けて幾つかの事例を検討することが同意された。

5. 訂正

2015年6月30日~7月31日に開催された PDG 東京会合議事要旨 3.1.13 のトピック名を「E-32 ポビドン・E-54 コポビドン（担当：日本薬局方）」に訂正することとされた。

6. 次回会合

2016年5月25日~26日にフランス ストラスブールで開催される予定である。



Pharmacopeial Discussion Group Meeting

Meeting Highlights

November 3-4, 2015

USP Headquarters

Rockville, Maryland, USA

1. Harmonization Topics Signed-off

1.1. General Chapters

1.1.1. Revised

Q-03/04 Uniformity of Content/Mass (USP)

This revision brings clarification of “Others” in Table 1: Dosage forms not addressed by the other categories in this table including but not limited to suppositories, transdermal systems (patches) and semisolid preparations applied cutaneously and intended for systemic distribution of the drug substance.

1.2. Excipients

1.2.1. Corrected – Addition or revision of a local requirement

1.2.1.1. E-32 Povidone (JP)

A revision to the cover sheet was made to address individual local requirements.

1.2.1.2. E-43 Wheat Starch, Rev. 2 (EP)

A revision to the cover sheet was made due to local requirement for JP: Total protein (Catalyst – TiO₂ instead of Se).

1.2.1.3. E-56 Glucose monohydrate/anhydrous (EP)

A revision to the cover sheet was made to replace the Identification (colour reaction) with Identification (IR-spectrophotometry) under USP local requirements.

1.2.1.4. E-64 Isomalt (EP)

A revision to the cover sheet was made due to local requirement for JP: the modified procedure uses a lower amount of Isomalt CRS

and to address Stakeholder concerns. PDG will verify supporting data necessary for the procedure in future revision.

2. Major Harmonization Topics

2.1.1. Viscosity of Cellulosics

2.1.1.1. E-08 Carmellose Sodium

The coordinating pharmacopeia provided a Stage 3 ver.3 proposal update on the viscosity test using Carmellose sodium. The concept of liaising the type of viscometer apparatus, spindle, speed, and concentration of the solution to the labelling was discussed.

2.1.2. ICH Q3D: Guideline for Elemental Impurities

Each pharmacopeia exchanged their updates and progress on the implementation of the ICH Q3D Elemental Impurities Guideline for their respective regions.

3. Harmonization Progress on PDG Work Programme

3.1. Topics undergoing harmonization

3.1.1. Q-03/04 Uniformity of Content (USP)

The coordinating pharmacopeia reviewed the *Stimuli* article: Stimuli to the Revision Process: An Evaluation of the Indifference Zone of the USP <905> Content Uniformity Test recently published. The article recommends keeping the current test and not pursuing a formal proposal for revision. Expert comments from PDG will be sent to the coordinating pharmacopeia.

3.1.2. G-07 Metal Impurities (USP)

The coordinating pharmacopeia sent a Stage 3 draft for review. Based on the number and scope of the comments received, PDG agreed to schedule an Expert teleconference meeting between the pharmacopeias to address comments.

3.1.3. G-08 Inhalation (EP)

PDG provided updates on the chapter. The coordinating pharmacopeia will organize a teleconference with PDG experts to discuss this chapter.

3.1.4. G-17 Uniformity of Delivered Dose of Inhalations (EP)

The coordinating pharmacopeia requested comments for the Stage 2 version 2 draft sent to PDG. PDG will review the draft and send comments to the coordinating pharmacopeia.

3.1.5. G-20 Chromatography (EP)

The coordinating pharmacopeia discussed the revised draft version of the chapter and will consider comments from PDG, including for system suitability requirements and modifications of chromatographic conditions especially for adjustments of column dimensions. The comments received will be further discussed with the Experts of the coordinating pharmacopeia.

3.1.6. G-21 Dynamic Light Scattering (JP)

The coordinating pharmacopeia addressed the comments from the Stage 2 draft and sent a Stage 3 draft proposal to PDG. PDG will review the proposal and send comments to the coordinating pharmacopeia.

3.1.7. B-04 Protein Determination (USP)

The coordinating pharmacopeia presented the USP chapter <507> text as an alternative to the Stage 4 proposal for total protein determination. PDG will consider the proposal and send feedback to the coordinating pharmacopeia.

3.1.8. B-05 Peptide Mapping (USP)

The coordinating pharmacopeia is preparing a revision and will setup a teleconference with PDG Experts once finalized.

3.1.9. E-04 Calcium Disodium Edetate (JP)

The coordinating pharmacopeia provided an update and PDG agreed to proceed with a Stage 4 draft.

3.1.10. E-06 Calcium Phosphate Dibasic Anhydrous (JP)

PDG discussed the Assay results and the proposal for changing the acceptance criteria. PDG agreed that further discussions are needed.

3.1.11. E-08 Carmellose Sodium (USP)

PDG reviewed the Stage 3, version 3 draft and discussed issues with the identification test by IR-spectrophotometry and the Assay test for degree of substitution (DS). More discussion with the Experts is needed. This monograph is one of two monographs in the pilot study for developing a harmonized procedure for viscosity.

3.1.12. E-17/E-18 Ethylcellulose (EP)/Hydroxyethylcellulose (EP)

Following discussion from the last meeting on the status on the harmonization activities of EC and HEC, PDG considered additional data provided by an individual Stakeholder.

For EC, the coordinating pharmacopeia presented and reviewed the data comparing the PDG proposed Assay method with individual Stakeholder method. The recommendation was to continue with the PDG proposed Assay method, although additional discussion with the Experts is needed. PDG is proposing to reach consensus by Mid-February 2016 in its path forward.

For HEC, the coordinating pharmacopeia presented the data comparing the PDG proposed Assay method with other Stakeholder method. In addition, an IR-spectrophotometric procedure for identification will be reviewed with Experts before moving forward.

3.1.13. E-23/E-24 Lactose anhydrous (USP)/Lactose monohydrate (USP)

An individual pharmacopeia reviewed two methods developed for Assay and Impurities. The other two pharmacopeias will review the results and respond to the coordinating pharmacopeia.

3.1.14. E-28/E-29 Petrolatum (USP)/Petrolatum, White (USP)

The coordinating pharmacopoeia presented lab data on the two methods for Polyaromatic Hydrocarbons (PAH) for determining an appropriate specification for PAH. A teleconference is scheduled with a Stakeholder organization for discussion on the method. Additional lab studies may be performed and the coordinating pharmacopeia will update PDG on the progress. The other two pharmacopeias will review the results and respond to the coordinating pharmacopeia. As part of the proposed method, PDG considered removal of the drop point method and replacing with the melting point method.

3.1.15. E-30 Polyethylene Glycol (USP)

The coordinating pharmacopeia is working to develop a test for formaldehyde and acetaldehyde which is based on the method in PEG 3350 in USP. The coordinating pharmacopeia presented lab results on various grades of PEG using different sample conditions for the method. The other two pharmacopeias will review the results and respond to the coordinating pharmacopeia.

3.1.16. E-32/E-54 Povidone (JP)/Copovidone (JP)

PDG shared results on method development on a new GPC method under consideration for replacement of the nonspecific Nitrogen Kjeldahl Assay method, as well as to detect for possible adulterants and impurities. Method development is on-going and the method will be shared with PDG once complete.

3.1.17. E-33/E-34/E-35 Saccharin/Saccharin Sodium/Saccharin Calcium (USP)

The coordinating pharmacopeia provided an update on Assay lab results from different manufacturing processes. The coordinating pharmacopeia will proceed with method validation and submit a report to PDG for feedback.

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

The coordinating pharmacopeia discussed the progress on development of a suitable identification test. The Trade association, IPEC, is in the process of conducting a collaborative round robin study and preparing a protocol. PDG will review results when IPEC completes the study.

3.1.19. E-43 Wheat Starch (EP)

The coordinating pharmacopeia reviewed the comments on the test for total protein and provided answers to the other pharmacopeia's questions that will be further considered by PDG.

3.1.20. E-44 Stearic Acid (EP) – Discussion on inclusion of JP alternative apparatus in the harmonized test for freezing point

PDG discussed inclusion of JP alternative apparatus in harmonized test. The individual pharmacopeia will send a protocol by the end of December and samples for testing by the end of January.

3.1.21. E-46 Talc (USP)

The coordinating pharmacopeia provided an update on revising the current asbestos testing for Talc and is currently recruiting Talc Methods experts to form an Expert Panel.

3.1.22. E-51 Glycerin (USP)

The coordinating pharmacopeia provided updates on strengthening the GC assay method and currently setting an appropriate Assay specification limit. In addition, two methods are being considered for the Aldehydes method.

3.1.23. E-53 Calcium Carbonate (JP)

The coordinating pharmacopeia provided an update on the Identification tests and application of the Q3D guideline for elemental impurities. The individual pharmacopeia will review these comments with its Experts.

3.1.24. E-61 Starch, Pregelatinized (JP)

The coordinating pharmacopeia provided preliminary data results from an IPEC-Japan study to discriminate between pregelatinized starch and partially pregelatinized starch by viscosity testing. The coordinating pharmacopeia will report results from the first step of the study by the end of December and proposed a collaborative round robin study with the IPEC Federation.

3.1.25. E-62 SWFI in Containers (USP)

The coordinating pharmacopeia reviewed the meeting notes of the SWFI Expert Meeting in July on reviewing SWFI specifications in PDG and will complete actions from the meeting once all comments are received.

3.1.26. E-63 Lactose for Inhalation (USP)

The coordinating pharmacopeia discussed earlier the assay/impurities under Lactose anhydrous/monohydrate. The coordinating pharmacopeia will determine how PDG members handle critical material attributes for inhalation grades.

3.2. Revision Proposals

3.2.1. Q-09 Particulate contamination (USP)

The coordinating pharmacopeia reviewed the revision proposal for the harmonized chapter and will review comments received from PDG.

3.2.2. E-10 Microcrystalline Cellulose (USP)

The coordinating pharmacopeia reviewed comments on the proposed revision updates for the identification test by IR-spectrophotometry. Continued discussion is planned.

3.2.3. E-60 Sodium Lauryl Sulfate (USP)

The coordinating pharmacopeia reviewed the revision proposal, which had issues with determining the endpoint in the assay by volumetric titration. The results from the modified method using a different indicator were reviewed.

4. Discussion of PDG Process

4.1. Improvement of Working Procedure

PDG discussed an alternative model to determine Stage 6C Indication of Harmonization in order to streamline the process, and improve transparency to our stakeholders through a formal acceptance at Stage 6C. PDG agreed to consider a few examples for the next PDG meeting to determine feasibility.

5. Correction

Topic 3.1.13 was corrected to E-32 Povidone (JP) and E-54 Co-Povidone (JP) from the Meeting Highlights of the June 30-July 1, 2015 PDG Meeting in Tokyo, Japan.

6. Next Meeting

The next meeting will take place May 25-26, 2016 in Strasbourg, France.