

溶解性

各種温度における原薬の水に対する溶解性(mg/mL)を提示するとともに、平衡時における溶解性試験に使用した対応する溶液の pH を提示すべきである。その他の溶媒に対する溶解性の情報も提示しても良い。溶解性試験に使用した試験方法を記載する。

物理的特性

ここには物理的性質について記述する。もし、重要であれば粒子径（完全な粒子径プロファイル）、溶媒和、融点、沸点に関する情報を追加する。

pKa 及び pH

原薬の pKa および特定濃度の溶液の pH について記述する。塩の場合には、対応する塩基あるいは酸の値を記述すべきである。

その他の特性

下記に関して情報を提示すべきである。

- ・ 物理的・化学的特性（油／水分配係数、オクタノール／水分配係数、logP 等）
- ・ 重要な物理的特性について記述する。

3.2.S3.2 不純物

不純物に関する情報を記述する。不純物として潜在的に合成中に生成すると考えられる関連物質について考察し、併せて簡単にそれらの起源についても記載する。それぞれについて、不純物標品が実際に試験のために合成されたか否か及び構造分析データについて記述する。また、記載されたどの分析方法が当該不純物の検出に用いられたかを記述する。可能な分解経路を考察する。(3.2.S.7.1 参照)。分解して生成した不純物およびそれ以外の関連する不純物に関して、両者を正確に同定することは出来ないこともあ

るが、これらの個々の不純物を検出するために分析方法（検出限界 (LOD) および定量限界(LOQ)を含む) について記載する。適切なクロマトグラムの写しを示す。当該物質のロットサンプル中に検出された実際の不純物とそのレベルに関する要約を提出する。安全性および毒性データおよび不純物の管理方法に基づいて、不純物限度値を選択した妥当性について記述する。

(CPMP ガイドライン、参考文献 6,7,8,3,9,10,5)

3.2.S4 原薬の管理

3.2.S4.1 規格および試験方法

原薬の規格及び試験方法を示す。

下記の試験は最小必須条件として実施すべき試験である。

- ・ 性状
- ・ 確認試験
- ・ 不純物
- ・ 定量・力価

原体の特質に応じて付加的な試験が要求される

(CPMP ガイドライン、参考文献 8,6)

3.2.S4.2 試験方法（分析方法）

原薬の規格及び試験方法における試験方法の詳細を示す。"Official Medicines Control Laboratory"で再試験可能なように記述すべきである。

(CPMP ガイドライン、参考文献 1)

分析開発

原体の規格及び試験については、分析の開発に関する重要な事項を記載する。考察は、原薬の規格及び試験方法を取り扱う試験方法について、異常な全ての事項について焦点を当てる。純度試験及び不純物レベルに関しては不純物の項で考察す

るべきである。生物学的に管理されている試験手順が必要な場合には、特に試験の精度および真度について十分な考察をするべきである。

3.2.S4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

分析方法のバリデーションは、原薬の管理に用いられる試験方法に関する実験結果も含めて示す。原薬の分析に関するバリデーションは、最近のガイダンスによる要求事項に対応して実施されるべきである（参考文献 1,2）。

3.2.S4.4 ロット分析

ロット及びロット分析結果について記述する。

- ・ 効能適用を支持する前臨床及び臨床試験で使用された原薬のロットの記述
- ・ 原薬の日常的な実際の品質管理により得られる結果を説明するデータ。最近の連続したロット（少なくとも3ロット）で、販売承認の用途にあって供給された代表的な原薬（承認時点の市販バッチサイズの10%以上）であり、示された試験方法が、規格及び試験方法で定められた範囲に入る通常の前薬であることを示すもの。必要ならば承認後に製造しながら製造サイズのロットに関する情報を示すべきである。

結果は以下を含む

- ・ 製造データ
- ・ ロットサイズと番号
- ・ 製造場所（全ての製造場所に関するデータを示す）
- ・ 分析結果
- ・ ロットの使用用途

試験結果は不純物レベルのように数値

で示すべきである。特に規格及び試験方法において比較的広い限度値が許容されている場合には、「原薬は試験に適合した」と単に記述するだけでは結果の記載としては不十分である。ロット分析は規格及び試験方法の全結果を含む。過去のロットが異なる規格および試験方法で試験されているような場合にあっては、簡単な説明のためのノートを含めるべきである。ロット分析中に認められた明らかな不一致や異常な結果はいかなるものも説明するべきである。

（CPMP ガイドライン、参考文献 6,7,8）

3.2.S4.5 規格及び試験方法の妥当性

原薬の規格及び試験方法の妥当性について記述する。規格及び試験方法は前臨床試験結果、臨床試験結果、もし適切ならば実生産スケールロットデータおよび不純物の安全性確認の結果を考慮し、決定されるべきである。

（CPMP ガイドライン参考文献 6,7,8）

3.2.S5 標準品および標準物質

原薬の試験に用いられる標準品又は標準物質について記述する。規格及び試験方法、完全な分析学的、物理的・化学的特性、不純物プロファイルなど。日常的に実施される分析に使用される標準物質（一次および二次）設定のための基準を完全な分析プロファイルとともに記載する。

（CPMP ガイドライン参考文献 8,3）

3.2.S6 容器及び施栓系

バルク貯蔵の容器及び施栓系について、規格及び構成する素材の詳細を含め記載する。バルク貯蔵の容器及び施栓系が原薬の品質の保護と品質保証に重要である

時には、一次（ポリエチレンバッグ等）および二次（合成繊維容器あるいは金属ドラム等）包装の素材の選択に関して妥当性を示すべきである。

3.2.S7 安定性

3.2.S7.1 安定性のまとめ及び結論

実施された試験の種類、試験計画及び試験計画の要約を示す。苛酷試験、加速試験等（光苛酷試験、高温条件）の結果を含める。保存条件に関する結論及び必要に応じてリテスト期間又は有効期間に関する結論をまとめる。

（CPMP-ICH ガイドライン参考文献 5,9,10）

3.2.S7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

承認後の安定性試験計画及び試験データの取扱い方を明らかにしておくこと。

（CPMP-ICH ガイドライン参考文献 5,9,10）

3.2.S7.3 安定性データ

安定性試験結果の詳細を、苛酷試験及び加速試験の結果を含めて、表、グラフ、文章等の適切な方法で示すこと。分析方法及びそのバリデーションについても記述する。原薬の主分解経路、保存条件、リテスト期間を明らかにする。もし、規格を逸脱した原薬を再加工することが不可能な場合には、有効期間を設定すべきである。

（CPMP-ICH ガイドライン参考文献 5,9,10,12）

参考文献

1. Validation of analytical methods:

definition and terminology
CPMP/ICH/381/95

2. Validation of analytical procedures methodology: CPMP/ICH/281/95
3. Investigation of Chiral Active Substances III/3501/91
4. European Drug Muster File procedure for Active Substances III /5370/93
5. Stability testing: photostability testing of new drug substances and products CPMP/ICH/279/95
6. Impurity testing guideline: impurities in new drug substances CPMP/ICH/2737/99
7. Impurities: residual solvents CPMP/ICH/ 283/95
8. Note for Guidance on Specifications-Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products-Chemical Substances CPMP/ICH/2736/99
9. Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products CPMP/QWP/556/96
10. Note for Guidance on Summary of Requirements for active substances in part II of the dossier CPMP/QWP/297/97

II. 本ガイドラインに特徴的な記載

II-1 3.2.S3 原材料の管理に関する取扱い

製造方法をどこから記載するかに関してはCTD 専門家会議でも議論されたが、明確な結論に達することは出来なかったところである。本ガイドラインでは出発物質は原薬の重要な構成要素として取り込まれる物質であるとしており、原薬GMP の原薬出発物質の定義とほぼ一致している。そして、どの化合物が原薬出発物質として適当であるかは申請者がその妥当性を示すべきであると指摘してい

る。

我が国では平成13年10月22日厚生労働省審査管理課事務連絡「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領に関するQ&Aについて」において、「出発物質」について解説している。即ち、「(製造方法は)適切な原料又は中間体を出発物質として、原薬の品質に影響を与える工程からの範囲を記載すべきである。本ガイドラインでの「出発物質」の定義は、ICHガイドライン Q7A での出発物質の定義と同じでない場合もあり得る。」としており、出発物質の取扱いが日本とEUとの間で異なる可能性がある。

しかし、EUガイドラインにおいても、出発物質よりも前の工程について記載することも有用であるとしており、両ガイドラインに実質的な違いは大きくないものと思われる。

II-2 3.2S2.4 重要工程、重要中間体の管理の取扱い

本ガイドラインでは重要工程を「原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程」と明確に定め、例示を付している。また、重要工程を設定する際には当該原薬の用途を考慮することは重要であることに本ガイドラインは言及している。即ち、経口製剤の場合は固相状態に影響を与える原薬の特性に影響する工程が重要工程となりうることを指摘している。

II-3 3.2.S3.1 構造その他の特性の解明の取扱い

本項はCTD合意文書では簡単な記載にとどまっている箇所であるが、本ガイドラインでは詳細な記載がなされ、構造決定のための情報として元素分析等10項目を取り上げている。我が国のモックアップに記載されている本項目の事項と

比較すると、両者はかなり一致している。とくに原薬で実施している機器分析については、不一致は認められない。

一方、EUガイドラインでは合成中間体の構造証明(IRおよびNMRの使用)も構造解析に含まれている。特に立体が複雑な化合物など合成中間体の構造解析が最終原薬の構造決定に重要な役割を果たすことがあるので重要である。また、このような合成中間体の構造に関する知見を工程管理に取り入れることにより、合理的な管理が可能になることが想定される。

D. 考察

本EUガイドラインはICH-CTD合意に従って、EUの規制の実態に応じて、その内容を説明したものである。地域特異的な規制要件に関わる箇所以外では、科学的な内容においては我が国のモックアップあるいは国内向けQ&Aと記載事項と大きな差はないものと思われる。

しかし、EUのガイドラインには単なる記載すべき事項の説明にとどまらない箇所がある。例えば、原材料の管理の説明として「合成の最終段階で用いられる溶媒は初期で用いられる溶媒に比べてより厳重な管理が要求される」と記載する等、かなり積極的に実施すべき事項に関して指示を行っている。

また、重要工程の取扱いについても記載のレベルが異なっている。即ち、日本のモックアップでは、重要な基本骨格が形成される場合及び重要な不純物が生成する場合に言及しているが、本ガイドラインでは最終精製工程等も重要工程としており、踏み込んだ記載となっている。

E. 結論

欧州の原薬に関するCTD品質分野の取組みについて最近発表されたガイドラインを基に調査した。欧州が原薬について申請資料に要求している内容と我が国

のそれとはガイドラインを分析する限り極端な違いは認められないものの、重要工程のとらえ方等に関して差異が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の発表

Issues related to quality evaluation of

new drug substances and drug products、Shimazawa R, Nagata R, Okuda H, Toyoshima S、第5回 AFMC 国際医薬品化学シンポジウム（京都、平成13年10月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

登録および登録予定なし。

「国際的動向を踏まえた医薬品等の品質・安全性確保に関する研究」
国際的動向を踏まえた日本薬局方の国際化
平成 15 年度 分担研究報告書

武田 寧 ((財)日本公定書協会、専務理事)

要旨

薬局方は、薬事行政上の医薬品品質評価の基準となるものであり、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に果たす薬局方の国際化の役割は小さくない。

近年成果をあげ始めている薬局方国際調和とそれを取りまく環境の現状を調査し、最近の動向を踏まえた薬局方国際調和とその結果を反映した日本薬局方の国際化の推進に必要な事項を整理し、考察した。

キーワード：薬局方国際調和、PDG、Pharmacopoeial harmonization、Regulatory interchangeability、薬局方検討会議

A. 研究目的

薬局方は、我が国のみならず欧米諸国においても、医薬品品質確保の基本とされているものであり、外国薬局方との調和動向を的確に反映した日本薬局方の国際化を図ることが国際的動向を踏まえた医薬品等の品質確保に必要不可欠である。

日米欧の薬局方国際調和は、ICH による調和に先立ち、1990 年に日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP) 及びアメリカ薬局方 (USP) の自主的な活動として、薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG) の名の下に開始され、一般試験法 (理化学試験法、製剤試験法、微生物関連試験法、物性試験法及びバイオ医薬品関連試験法) 及び医薬品添加剤各条について、14 年余りにわたり継続されている。

本研究は、PDG による薬局方国際調和の最近の動向及び日本薬局方の PDG への対応を調査、整理し、国際的動向を踏まえた医薬品品質確保に欠くことの出来ない日本薬局方の国際化の推進に資することを目的としている。

B. 研究結果

1. 薬局方国際調和の概要

薬局方調和は、日米欧の薬局方が 1990 年 2 月に会合して薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG) を組織して以来、ほぼ半年毎に会合を持ち、薬局方調和の方針、手順、調和項目の選定等薬局方調和の推進に必要な事項を協議するとともに、調和項目別の調和進捗状況を確認し、より効率的な薬局方調和の推進を図っているものである。なお、近年の PDG による薬局方国際調和の進展に伴い、「薬事規制上の薬局方互換性」ともいえる、調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) の確立が課題となっており、Interchangeability に関する薬局方に必要な協議、調整も PDG の任務となってきている。

薬局方調和は、医薬品添加物各条の調和に始まり、その後原薬及び製剤の試験に用いられる一般試験法にも対象を拡大し、微生物試験法、理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、生物薬品関連試験法の調和が進められている。一般試験法の中の ICH 品質規格ガイドライン (Q6A Guideline) 策定に関連して医薬品業界団体から調和要請があった試験法のうち規制当局の関与が不可欠な事項については、ICH 品質専門家会合の下に組織されたタスクフォースとの協調の下に調和が検討された。

薬局方国際調和の第一段階ともいえる当初の約 10 年間は、試行錯誤期間ともいうべき期間であり、関係者の努力にもかかわらず、各薬局方が置かれている環境やその編纂方針の大きな違いが障害となり、調和の成果がほとんど形に現れることなく経過し、PDG は薬局方利用者から十分な成果が見られないとの評価を受けることとなった。PDG は、調和推進を図るため、必ずしもそれまでの全面的な調和にこだわることなく、調和が困難な部分を明示的に除外した部分的調和 (Harmonization by attribute) を取り入れる現実的な方策を取り入れ、薬局方国際調和の成果を上

げつつあり、最近の課題は調和後の Regulatory interchangeability の確立に移行しつつある。

なお、薬局方調和は、原則として専門家の会合によることなく、薬局方間の文書による意見交換により PDG において合意された手順に沿って進められ、PDG 会合において進捗状況を確認し、調和の推進に必要な措置をとることとしているが、文書交換では調和困難な問題については、必要に応じて専門家会合が開催されている。

PDG による薬局方国際調和の最近の動向は、次のとおりである。

2. 薬局方国際調和の方針の改定

薬局方調和の方針を内外に示すために PDG は 1994 年に「薬局方国際調和の方針 (Statement of harmonization policy)」をまとめ、公表した (日本薬局方フォーラム 4 巻 4 号、65 頁、1995)。これによると、PDG による調和の最終目的は、各薬局方の考え方、試験方法、判定基準、医薬品各条を一致させることであり、その重要性は認識するが、一致が困難な現実を踏まえ「調和(harmony)であり、必ずしも一致(unison)ではない」とし、一致に到達できない場合には、客観的な同等性(objective comparability)と薬局方間の差異を明確にして調和するとされている。しかし、その後の調和の実践経験から「全面調和」に加えての「部分的調和」の採択のみならず、PDG、各薬局方及びそれらの環境にも様々な変化があり、薬局方国際調和の現状に整合しない面も生じているのとの認識に基づき、2002 年に見直しを開始した。

主な見直し点には、「客観的な同等性」の理解に幅があり、調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) に問題を生じかねないことから「医薬品の適否判定に差異を生じない試験結果が得られること」を判断基準として調和することを申し合わせ、これを「薬局方調和の定義」として明文化するとともに、PDG が主体として進める薬局方国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) と、その成果を受けて規制当局が保証する調和済薬局方の行政的互換性 (Regulatory interchangeability) の切り分けをはかることであった。

薬局方国際調和は、“A pharmacopoeial general chapter or other pharmacopoeial document is harmonised when a substance or preparation tested by the harmonised procedure yields the same result and the same accept/reject decision is reached.”とし、Interchangeability に関しては、薬局方国際調和は他地域の調和済薬局方の規制当局による受け入れの根拠を提供するもの (provides a basis for interchangeability) であるとされている。

改定調和方針は、2003 年 11 月の PDG 会議における三薬局方の合意署名を経て確定した。(別添資料 1。日本薬局方フォーラム 13 巻 1 号、166 頁、2004)

3. 薬局方調和手順の改定

PDG による薬局方国際調和は同意された手順 (Working procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group) に沿って進められる。当初設定した手順は、その後改定が重ねられ、最新版は 2003 年 11 月の PDG 会議において三薬局方が合意署名した 2003 年 7 月版 (別添資料 2。日本薬局方フォーラム 13 巻 1 号、170 頁、2004) である。なお、Regulatory interchangeability の確立に向けての PDG 作業についても手順書に記載する必要があるとの考えから、再改定の必要性が議論されている。

2003 年 7 月版の調和手順は次のとおりである。

① 薬局方調和手順

各項目の調和に要する連絡調整は PDG が項目毎に指定する薬局方 (Coordinating Pharmacopoeia, CP) が担当することとされている。なお、PDG が関与するのは試験法あるいは各条の調和文書に合意署名する Stage 5 迄であり、調和内容を各薬局方改正に反映する Stage 6 以降は、各薬局方がそれぞれの薬局方所定の改正手順により進めることとされている。

Stage 1, Identification : 薬局方調和項目選定

PDG は、薬局方国際調和項目を選定し、CP を指定する。

Stage 2, Investigation : Proposal Draft (Stage 3 Draft) 作成

CP は、担当項目につき、日米欧の薬局方を比較検討の上、必要な調査・研究を実施し、国際調和第一次案である Proposal Draft (Stage 3 Draft) を作成し、その設定根拠等の説明を付して他の薬局方事務局に送付する。

Stage 3, Proposal for Expert Committee Review : Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft)作成

各薬局方事務局は、それぞれの専門家集団に Stage 3 Draft 及びその付属文書を回付し、検討を依頼する。事務局は 2~4 ヶ月以内に専門家の意見を回収し、2 ヶ月以内に各薬局方の集約意見を、CP に送付する。(薬局方事務局が Stage 3 Draft を受領してからコメントを提出するまでの期間は最大 6 ヶ月である)

CP は、各薬局方のコメントを検討し、第二次案である Official Inquiry Draft (Stage 4 Draft) を作成し、必要な説明を付して他の薬局方事務局に送付する。

Stage 4 Draft の記載様式は、できるだけ CP 固有の記載様式を排除した "global style" とする。

Stage 4, Official Inquiry : Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft)作成

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 4 Draft 及びその解説をそれぞれの薬局方機関誌 (EP: Pharmeuropa, JP: 日本薬局方フォーラム (JPF)、USP: Pharmacopeial Forum。以下「フォーラム」という) の直近号に掲載し、薬局方利用者にコメントを求める (コメント期間: 4~6 ヶ月)。なお、Stage 4 Draft の掲載に当たっては読者の便を図るため、翻訳を付加したり、各薬局方独自の表記スタイルに編集して掲載することができる。

各薬局方事務局は薬局方利用者のコメントを検討し、コメント受理後 2 ヶ月以内に、集約したコメントを CP に送付する。(Stage 4 Draft をフォーラムに掲載してからコメントを提出するまでの期間は最大 8 ヶ月である)

CP は、各薬局方のコメントに基づき必要な修正を加えた調和文書案 Draft Harmonized Document (Stage 5A Draft) を作成し、説明を付して他の薬局方事務局に送付する。

Stage 5, Consensus : 調和合意

Stage 5A, Provisional : Consensus Document (Stage 5B document)作成

各薬局方事務局は CP から送付された Stage 5A Draft を、調和合意に向けての最善の考慮を払い検討し、その受け入れ可否及び修正意見を 4 ヶ月以内に CP に連絡する。

三薬局方の合意に至らない場合には、CP は修正意見を考慮した改定調和文書案(Stage 5A/2 Draft)を作成し、各薬局方に送付する。各薬局方事務局は受け入れ可否を 2 ヶ月以内に CP に報告する。この調和文書改定作業を 3 薬局方の合意が得られるまで繰り返す。

この段階で CP が全面的な調和が困難であると判断した場合には、部分的な調和 (Harmonization by attribute) を採用することができる。この場合には、調和署名文書には調和した事項 (Harmonized attributes/provisions) のみを記載し、非調和事項 (Non-harmonized attributes) 及び特定の薬局方のみが規定する事項 (Local attributes) は記載しない。また調和署名文書の表紙には、調和合意の状況を記載した所定の書式を用いる。

Stage 5B, Draft sign-off : Consensus Document (Stage 5B document)合意署名

Stage 5A の合意を受け、直近の PDG 会議において調和合意署名する。

合意文書の事前確認のため、CP は合意署名文書案となる Stage 5B Document を PDG 会合の 4 週間前までに各薬局方に送付する。

PDG 会議における合意署名により PDG の作業は終結し、合意結果を反映した薬局方改正と施行は各薬局方に委ねられる。

Stage 6, Regional adoption and implementation : 各薬局方の改正

各薬局方の所定手順に従い、合意署名文書の内容を直近の改正または追補に反映する Stage であり、改正作業段階 (Stage 6A) 及び改正薬局方の施行段階 (Stage 6B) に分けられる。

Stage 6A, Adoption : 各薬局方における改正

各薬局方は、それぞれの所定手順に従い、合意文書の内容を反映した薬局方改正を実施する。

薬局方収載にあたり、合意事項及び未調和事項以外の事項 (Local attribute) を規定した場合には、それを PDG に報告する。

Stage 6B, Implementation : 各薬局方における施行

各薬局方は、自域における調和内容を反映した薬局方の施行日を相互通報する。

Regulatory interchangeability の基盤整備を継続する。

Stage 7, Inter-regional implementation : Regulatory interchangeability の基盤が整備された調和

日米欧 3 薬局方の全てに PDG 合意内容が反映され、Regulatory interchangeability の基盤が整備された状態であり、各薬局方の本文にその旨明示される。

② 調和後の改定手順

①の手順により合意が成立した事項の改定は合意した手順に従うこととされており、各薬局方

が独自に（勝手に）修正を行うことはできない。

改定提案を認めるものとして次のような場合が挙げられている。

- ・ 公衆衛生または安全性に係る理由がある場合
- ・ 現行規格に適合する製品の入手が困難となった場合
- ・ 試薬の入手が不可能な場合
- ・ 新規の製造法による製品が現行規格に適合しなくなる場合
- ・ より優れた試験方法に変更する場合

調和改定の提案は、PDG に改定理由と改定内容を提案し、PDG の合意と CP の指名により、調和手順の Stage 2（Stage 3 Document の作成）から開始することとされている。なお、緊急を要する場合などには、PDG の合意により手順が簡略化できることとされている。

4. 薬局方調和の現況

薬局方調和は、既収載項目の調和（Retrospective harmonization）と未収載項目の調和（Prospective harmonization）の両面にわたって進められている。前者は医薬品添加物各条及び一般試験法の調和であり、後者は生物薬品関連試験法である。

医薬品添加物各条の調和は、医薬品製剤の国際的流通の円滑化に資するとの考え方により薬局方調和の最優先課題として PDG が先ず採り上げたものであり、約 50 品目について調和が進められている。各薬局方の各条制定方針の相違もあり、当初は調和が難航したが Harmonization by attribute の採用により、2004 年 2 月現在 29 品目が調和合意され、2003 年 2 月には 10 品目が新規の調和項目に選定された。

一般試験法は、医薬品添加剤各条の調和過程において調和の必要性が認識され、調和項目に採択されたものである。対象分野は、理化学試験、微生物関連試験、製剤試験、物性試験、生物薬品関連試験法にわたり、約 30 の試験法について調和が進められている。ICH による Q6A ガイドライン策定に伴い 11 の試験法の調和が PDG に付託され、このうちの 5 試験法（Dissolution, Disintegration, Microbial contamination, Uniformity of content, Uniformity of Mass）の判定基準に関する部分は ICH 品質分科会タスクフォースによる調和合意事項が PDG に提供されている。2004 年 2 月現在 14 試験法（Q6A 関連の 7 項目を含む）が調和合意されている。

生物薬品関連試験法は、薬局方既収載項目の調和とは異なり、未収載項目の調和に該当するものである。各薬局方に収載された後の調和には既収載であるが故の種々の困難が経験されたことから、収載前に調和をはかることにより効率的な薬局方調和を期待し、採択されたものである。

① PDG による作業を終了した調和項目

2004 年 2 月現在の 3 局の調和合意署名に至ったものは、下記のとおりである。（末尾は署名年月である）

試験法（14）

- ・ Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) : 1999 年 10 月
- ・ Bacterial Endotoxin Test : 2000 年 1 月
- ・ Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations : 2000 年 7 月
- ・ Test for Particulate Contamination: Sub-visible Particles : 2001 年 5 月
- ・ Residue on Ignition/Sulphated Ash Test : 2000 年 11 月、改定 : 2002 年 9 月
- ・ Sterility test : 2002 年 9 月
- ・ Amino acid determination : 2002 年 9 月
- ・ Capillary electrophoresis : 2002 年 9 月
- ・ Isoelectric focusing : 2002 年 9 月
- ・ Protein determination : 2002 年 9 月
- ・ Peptide mapping : 2002 年 9 月
- ・ Specific Surface Area : 2003 年 11 月
- ・ Uniformity of Content: 2004 年 2 月（調和文書は、Uniformity of Mass と併合した”Uniformity of Dosage Units”である）
- ・ Uniformity of Mass: 2004 年 2 月（調和文書は、Uniformity of Content と併合した”Uniformity of Dosage Units”である）

医薬品添加剤各条（29）

- Benzyl Alcohol : 2000 年 7 月
- Citric Acid, Anhydrous : 2001 年 5 月、改定 : 2003 年 11 月
- Citric Acid, Monohydrate : 2001 年 5 月、改定 : 2003 年 11 月
- Sodium Chloride : 2001 年 5 月、改定 : 2001 年 10 月、2003 年 11 月
- Starch, Corn : 2001 年 10 月、改定 : 2004 年 2 月
- Starch, Potato : 2001 年 10 月
- Starch, Wheat : 2001 年 10 月
- Ethanol, Anhydrous : 2001 年 10 月、改定 : 2002 年 9 月
- Ethanol (95) : 2001 年 10 月、改定 : 2002 年 9 月
- Carboxymethylcellulose Calcium : 2001 年 10 月、改定 : 2003 年 7 月
- Cellulose Acetate Phthalate : 2001 年 10 月
- Croscarmellose Sodium : 2001 年 10 月
- Cellulose Acetate : 2001 年 10 月、改定 : 2003 年 2 月
- Ethylcellulose : 2002 年 2 月
- Lactose, Anhydrous : 2002 年 9 月、改定 : 2003 年 2 月
- Lactose, Monohydrate : 2002 年 9 月
- Saccharin : 2003 年 2 月
- Saccharin Calcium : 2003 年 2 月 (JP : 非収載)
- Saccharin Sodium : 2003 年 2 月、改定 : 2004 年 2 月
- Hydroxypropylmethylcellulose : 2003 年 11 月
- Methylcellulose : 2003 年 11 月
- Sodium Starch Glycolate : 2003 年 11 月
- Talc : 2003 年 11 月
- Methyl Paraben : 2004 年 2 月
- Ethyl Paraben : 2004 年 2 月
- Propyl Paraben : 2004 年 2 月
- Butyl Paraben : 2004 年 2 月
- Cellulose, Microcrystalline : 2004 年 2 月
- Cellulose, Powdered : 2004 年 2 月

② PDG による調和途上にある項目

PDG により調和項目として採択され、調和作業が現在進行中の試験法及び医薬品添加物各条を、分野別に分類して示す。[]内は Coordinating Pharmacopoeia であり、行末の調和 Stage は 2004 年 2 月現在の状況である。

ICH Q6A ガイドライン関連試験法の調和進捗状況

- Dissolution/Disintegration [USP], Stage 5A
- Microbial contamination [EP], Stage 4
- Colour/clarity [EP], Stage 3

理化学試験法

- Conductivity [EP], Stage 2
- Heavy metals [USP], Stage 3

製剤試験法

- Friability of tablets [USP], Stage 5B
- Inhalation [EP] Stage 3

物性試験法

- Analytical sieving [USP], Stage 5A
- Bulk density/Tapped density [EP], Stage 3
- Density of solids [EP], Stage 3
- Flowability [USP], Stage 4
- Optical microscopy [USP], Stage 5A
- Powder fineness [USP], Stage 5A
- Light diffraction measurement of particle size [EP], Stage 3
- Mercury intrusion porosimetry [EP], Stage 3 (JP : 調和参画辞退)

- X-ray diffraction for crystalline and non-crystalline solids [EP], Stage 3
- Gravimetric water sorption of powders [EP], Stage 2
- Thermal behaviour of powders [EP], Stage 2

医薬品添加剤各条

- Calcium disodium edetate [JP], Stage 5A
- Calcium phosphate, dibasic [JP], Stage 5A
- Calcium phosphate, dibasic, anhydrous [JP], Stage 5A
- Carboxymethylcellulose sodium [USP], Stage 4
- Crospovidone [EP], Stage 4
- Hydroxyethylcellulose [EP], Stage 4
- Hydroxypropylcellulose [USP], Stage 4
- Hydroxypropylcellulose, low-substituted [USP], Stage 4
- Hydroxypropylmethylcellulose phthalate [USP], Stage 5A
- Magnesium stearate [USP], Stage 4
- Petrolatum [USP], Stage 4
- Petrolatum, white [USP], Stage 4
- Polyethylene glycols [USP], Stage 4
- Polysorbate [EP], Stage 3
- Povidone [JP], Stage 5A
- Silicon dioxide [JP], Stage 4
- Silicon dioxide, colloidal [JP], Stage 4
- Starch, rice [EP], Stage 4
- Stearic acid [EP], Stage 4
- Glycerol [USP], Stage 3
- Sucrose [EP], Stage 3
- Carmellose [JP], Stage 2
- Calcium Carbonate [USP], Stage 2
- Copovidone [JP], Stage 2
- Gelatin [EP], Stage 2
- Glucose/Dextrose [EP], Stage 2
- Glyceryl mono stearate [USP], Stage 2
- Mannitol [EP], Stage 2
- Sodium lauryl sulphate [USP], Stage 2
- Starch pregelatinized [JP], Stage 2
- Propylene Glycol [EP], Stage 3

5. 調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability)

薬局方調和の成果である調和合意内容を反映した各地域の薬局方改正により薬局方の規定が調和しても、規制当局が、調和済の他地域薬局方を自域薬局方と同等と認め、受け入れることがなければ、薬局方使用者にとっての調和成果にはなり得ない。薬局方使用者たる製薬企業団体は、ICH を通じて、調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Interchangeability) が進まない現実への対応が PDG に求められた。

我が国においては、薬局方編纂は規制当局の所掌事務の一部として運用されているが、国際的には例外的な体制であり、薬局方編纂は薬事規制とは異なる組織によって行われるのが通例である。薬局方編纂と薬事規制との距離が特に大きいのは米国であり、FDA は、民間非営利組織であるアメリカ薬局方協会 (USPC Inc.) により編纂されたアメリカ薬局方を薬事規制の基本として運用している。

PDG による Interchangeability への対応には本質的な限界があることから、薬局方編纂と薬事規制との関係の地域間差を踏まえ、薬局方に収載される試験法及び医薬品添加物各条の国際調和 (Pharmacopoeial harmonization) は PDG が推進するものであるが、その成果である調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ (Regulatory interchangeability) を確立することへの関与は薬局方組織の域を超えるものであり、「Pharmacopoeial harmonization」と「Regulatory interchangeability」とを同列に考えることは現実的ではないとの共通認識の下に、PDG は

「Regulatory interchangeability は、規制当局が参画している ICH の場での確立するものである」との見解を ICH 運営委員会に表明した。これを受けて ICH 運営委員会は、専門家会合 (Q4 EWG) を組織して対応することとなり、現在その組織化が進められている。2004 年 6 月に開催される ICH 会合において何らかの方向性が示されることが期待される。

C. 考察

医薬品の品質確保の国際的な整合性向上に薬局方の国際化が寄与することが期待されているが、これは薬局方間の調和により完結するものではなく、調和済の他地域薬局方の規制当局による相互受け入れ体制が確立していることが前提であり、Regulatory interchangeability の確立なしには、薬局方利用者に価値のある、実効を伴った薬局方調和とはなり得ないとの認識が、薬局方当局、規制当局及び薬局方利用者の共通理解として定着しつつある現状を踏まえて、今後の国際的動向を踏まえた薬局方の国際化の推進に向けて、我が国の関係者が考慮すべき事項について考察する。

1. PDG による薬局方国際調和への日本薬局方の対応

PDG 開始当初から継続していた混沌状態を脱し、成果を十分に挙げ得る状態になり、調和が定常的に進む状況となり、薬局方利用者の関心は、PDG による調和作業の進捗に加え、各薬局方による調和内容の薬局方改正への反映状況にも及びつつある。日本薬局方の国際調和推進には、調和案の薬局方委員会における審議の促進とともに、調和事項を反映した日本薬局方改正を迅速に進めることが求められる。

日本薬局方の現状は、関係者の努力や PDG 関連調整会議の設置により、薬局方委員会の薬局方国際調和に関する共通理解の形成や調和案の審議及び審議結果に基づくコメント提出等の対応についてかなりの改善が見られ、調和案の検討についても、調和手順所定の期間を大幅に超えることなくコメントを提出するようになってきた。しかし、合意署名から日本薬局方改正までに要する期間は、依然として欧米薬局方よりもかなり長いのが現実である。これには、日局改正及び追補の間隔が長いこともあるが、調和案審議が調和後の日本薬局方改正への対応が十分に検討されることなく進められたため、調和事項を反映した日本薬局方改正検討時に我が国の実状に合わない点が浮上し、それへの対応に手間取っている場合も少なくない。このような経験を通して、薬局方国際調和は他人事ではなく、日本薬局方自体の問題に他ならないとの自覚が徐々に浸透しつつあるので、今後の改善は期待できるが、既に合意署名済の案件に関しては、必要に応じて調和文書の改定提案をするなどの対応をとりつつ、調和事項の日本薬局方への反映を着実に進めることが必要である。

ようやく実績が出はじめた PDG による薬局方国際調和には、今後さらなる飛躍が求められることになり、PDG がその機能を十分に発揮するためには各薬局方の調和対応体制の強化が求められることも考えられる。また、現状では一部に偏在しがちな負担の均等化が求められ、日本薬局方の負担が増加されることも考えられる。

日本薬局方が PDG 活動への適切な対処を欠くと、PDG の構成員としての資質を問われることにもなりかねない。今後の PDG の展開に時機を失することなく的確な対応が可能となるように、日本薬局方事務局体制の充実と強化をはかることが急務である。

2. Regulatory interchangeability の確立

調和した薬局方の規制当局による地域間の相互受け入れ (Interchangeability) の確立が論じられるようになったのは最近のことであるが、Interchangeability の確立なしには薬局方国際調和は薬局方の自己満足に終わるのみで何の実効も発揮されないため、早急な体制確立が望まれるところである。

日本薬局方は、欧米とは異なり、薬局方編纂と薬事規制とが同一の組織で進められており、薬局方国際調和の成果を薬事規制に反映することに問題が生じえない環境にある。厚生労働省がこの特性を生かし、ICH に設置された Q4 EWG における Regulatory interchangeability の三極調和に、大きな役割を果たすことが期待される。それには、PDG による薬局方国際調和と ICH による三極の規制調和の現実に関する正確な情報と的確な理解に基づいた説得力のある対応が必要である。

3. 日本薬局方事務局機能の強化

「国際調和の推進」は日本薬局方改正の5本柱のひとつに掲げられてはいるものの、日本薬局方事務局の調和への対応は、関係者の個人的奉仕精神への依存度が高い「場当たりの対応」に止まり、調和推進の当事者意識の欠如を思わせる状況に終始している。PDGの構成委員としての責務を十分に果たしえないこのような状況は、事務局構成員の資質向上のみによって改善されうるものではなく、それに加えて事務局が主体的に薬局方国際調和に関与し、これを推進することが可能となるような事務局体制の整備、強化が必要である。

2004年4月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構が設立され、審査管理課の局方関連業務の大半が新機構に移行し、整備強化されるとのことであるので、事務局が、従来の個人的奉仕精神への依存を脱し、薬局方国際調和の当事者として自覚の下に日本薬局方の国際化に主体的に取り組み、内外の十分な評価が受けられる日本薬局方に変身することが期待される。意識と組織の変革を伴わない、現状を保持した単なる業務移動に過ぎないのであれば、日本薬局方の国際化の前途に光明を見出すことは難しいことになる。

PHARMACOPOEIAL DISCUSSION GROUP

STATEMENT OF HARMONISATION POLICY

(Revision November 2003)

1. General Information

In 1989, the Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) was formed with representatives from the European Directorate for the Quality of Medicines in the Council of Europe, the United States Pharmacopoeial Convention, Incorporated, and the Japanese Pharmacopoeia in the Ministry of Health and Welfare (now the Ministry of Health, Labour and Welfare). Since that time, PDG generally meets twice a year to work on pharmacopoeial harmonization topics. In May 2001, PDG welcomed the World Health Organization as an observer. While not part of the International Conference on Harmonization (ICH), PDG usually meets in conjunction with ICH and provides the ICH Steering Committee with reports of its progress. To facilitate harmonization of some ICH Quality guidelines and the Quality section of the Common Technical Document, PDG representatives attend certain ICH expert working group discussions as observers.

2. Purpose

A pharmacopoeial monograph for an active ingredient, an excipient, a preparation or other substance used in the manufacture or compounding of a medicinal product generally provides a name, a definition, a description, and sometimes packaging, labeling, and storage statements. Thereafter, the monograph provides the test procedures and acceptance criteria that constitute the specification. For frequently cited procedures, a monograph may refer to a general chapter for editorial convenience. PDG works to harmonize excipient monographs and general chapters. This will reduce manufacturers' burden of performing analytical procedures in different ways, using different acceptance criteria. At all times, PDG works to maintain an optimal level of science consistent with protection of the public health.

3. Definition of Harmonization

PDG has defined harmonization of a pharmacopoeial monograph or general chapter as follows:

A pharmacopoeial general chapter or other pharmacopoeial document is harmonized when a substance or preparation tested by the harmonized procedure yields the same results and the same accept/reject decision is reached.

3.1 When using a fully harmonized pharmacopoeial monograph or general chapter, an analyst will reach the same accept/reject decisions, irrespective of which PDG pharmacopoeia is referenced. This approach provides a basis for interchangeability and each pharmacopoeia will identify, in an appropriate manner, such a monograph or general chapter.

3.2 When full harmonization of a pharmacopoeial monograph or general chapter

is not possible, PDG works to harmonize using an approach termed “harmonization by attribute.” According to this approach, some elements of a monograph or general chapter may be harmonized but others may not. When a monograph is harmonized by attribute, a combination of approaches is needed. For non-harmonized elements, reliance on the individual PDG pharmacopoeia is needed.¹

4. Process

Harmonization of pharmacopoeial documents in PDG occurs based upon decisions of the expert bodies of each pharmacopoeia. PDG works transparently in many ways, including, principally, the public notice and comment procedures of each pharmacopoeia. The details are described in the Working Procedures of the Pharmacopoeial Discussion Group.

5. Implementation

The implementation of a harmonized document varies in the three PDG regions, depending upon their legal requirements, need for translation, and publication schedules. Each pharmacopoeia generally allows some period of time after publication to implement official harmonized texts to allow manufacturers and other users to achieve conformity. Harmonization is not achieved until the text becomes official in all three pharmacopoeias.

6. Revision of Harmonized Monographs and General Chapters

The pharmacopoeias participating in PDG have agreed not to revise unilaterally any harmonized document after publication. Should revisions be necessary for any appropriate reasons, the initiating pharmacopoeia notifies the other pharmacopoeias and revision proceeds according to the PDG Working Procedures.

¹ All three PDG pharmacopoeias contain a statement in the General Notices regarding alternative methods. Use of alternative methods is subject to approval by the competent authority.

**WORKING PROCEDURES OF THE
PHARMACOPOEIAL DISCUSSION GROUP (PDG)
Revision (July 2003)**

General

Harmonisation may be carried out retrospectively for existing monographs or chapters or prospectively for new monographs or chapters.

The three pharmacopoeias have a commitment to respecting the agreed working procedures and the associated time deadlines as an essential part of the harmonisation procedure.

Harmonization of pharmacopoeial documents in PDG occurs based on decisions of the expert bodies of each pharmacopoeia. PDG works transparently in many ways, including, principally, the public notice and comment procedures of each pharmacopoeia.

Where necessary, meetings of experts are held to identify potential solutions to resolve difficult problems.

The specific stages of the PDG Procedure (Process) involved in harmonisation are:

Stage 1: Identification

Based on inquiry among its users, PDG identifies subjects to be harmonised among PDG pharmacopoeias and nominates a coordinating pharmacopoeia for each subject.

The PDG distributes the work by consensus amongst the three pharmacopoeias. The PDG shall strive for a balance in the distribution of coordinating pharmacopoeia assignments.

Stage 2: Investigation

The coordinating pharmacopoeia for a subject to be harmonised retrospectively collects the information on the existing specifications in the three pharmacopoeias, on the grades of products marketed and on the potential analytical methods.

The coordinating pharmacopoeia prepares a draft monograph or chapter, accompanied by a report giving the rationale for the proposal with validation data.

Stage 2 ends with the proposal draft, which is mentioned in this procedure as "stage 3 draft". The Stage 3 draft, accompanied by supporting comments or data that explain the reasons for each test method or limit proposed, is sent by the coordinating pharmacopoeia to the secretariats of the other two PDG pharmacopoeias.

Stage 3: Proposal for Expert Committee Review

The three pharmacopoeias forward the Stage 3 draft to their expert committee (meeting or consultation by correspondence).

Comments by the experts resulting from this preliminary survey are sent to their respective pharmacopoeial secretariat, preferably within 2 months. The comment period should, however, not exceed 4 months. Within 2 months of receipt of the comments, the Pharmacopoeial Secretariat should consolidate them and forward them to the coordinating pharmacopoeia.

The coordinating pharmacopoeia reviews the comments received and prepares a harmonised document (Stage 4 draft) accompanied by a commentary discussing comments received regarding the previous text and providing reasons for action taken in response to those comments.

The Stage 4 draft, as far as possible in "global style," together with the commentary is sent to the secretariats of the other pharmacopoeias (end of Stage 3).

Stage 4: Official Inquiry

The Stage 4 draft and the commentary are published in the forum of each pharmacopoeia in a section entitled International Harmonisation. The draft is published in its entirety. The corresponding secretariats may have to add information needed for the understanding of implementation of the texts, e.g., the addition of the description of an analytical procedure or of reagents that do not exist in the pharmacopoeia and a translation is added by the European and Japanese Pharmacopoeias. The style may be adapted to that of the pharmacopoeia concerned or "global style" may be used. The three pharmacopoeias endeavour to publish the drafts simultaneously or as closely as possible.

Comments regarding this draft are to be sent by readers of the forum to their respective Pharmacopoeial secretariat, preferably within 4 months and at most within 6 months of publication in the forum.

Each pharmacopoeia analyses the comments received and submits its consolidated comments to the coordinating pharmacopoeia within 2 months of the end of the review/comment period.

The coordinating pharmacopoeia reviews the comments received and prepares a draft harmonised document (Stage 5A draft) accompanied by a commentary discussing comments received regarding the previous text and providing reasons for action taken in response to those comments.

The Stage 5A draft together with the commentary is sent to the secretariats of the other two PDG pharmacopoeias.

Stage 5. Consensus

A. Provisional

The stage 5A draft is reviewed and commented on by the other two PDG pharmacopoeias within 4 months of receipt. The three pharmacopoeias shall do their utmost to reach full agreement already at this stage with a view to reaching a final consensus document.

If a consensus has not been reached, the coordinating pharmacopoeia prepares a revised version (Stage 5A/2), taking relevant substantiated comments on the Stage 5A document from the two other pharmacopoeias into consideration. The revised document (Stage 5A/2) together with the commentary is sent to the secretariats of the other two PDG pharmacopoeias. The revised document is reviewed and commented by the other two PDG pharmacopoeias preferably within 2 months of receipt. This review/comment and revision process of the 5A document is repeated (Stage 5A/n) until the three PDG pharmacopoeias reach a consensus or until the co-ordinating pharmacopoeia considers that harmonisation by attribute should be applied.

If the co-ordinating pharmacopoeia considers that certain attributes in the monograph or certain provisions in a general chapter (especially for retroactive harmonisation) are such that it will not be possible to harmonise within a reasonable time period, then harmonisation by attribute will be applied. If harmonization by attribute is applied, a special cover page (see Appendix) indicating harmonization is included with the draft. The text contains only harmonised attributes/provisions; non-harmonised and local attributes are not included. The table is prepared as follows:

3 pharmacopoeias agree on the attribute: + in all columns

2 pharmacopoeias agree that the attribute should be included and have agreed on the method and limit: + in the column for those two pharmacopoeias, – in the column for the pharmacopoeia that will not stipulate the test

3 pharmacopoeias agree that the attribute should be included but have not come to agreement on the method and/or limit: state attribute under 'Non-harmonised attributes'

1 pharmacopoeia only will include an attribute: state under 'local requirement'.

If the stage 5A draft is substantially different from the stage 4 draft, the PDG may decide that it should be published again in the forums; the draft then reverts technically to stage 4 revised.

B. Draft sign-off

When full agreement is reached, the 5B draft is sent by the coordinating pharmacopoeia to the other pharmacopoeias not later than 4 weeks before a PDG meeting for final confirmation. The document is then presented for sign-off at the PDG meeting.

Stage 6: Regional adoption and implementation

Stage 6 takes place individually according to the procedures established by each pharmacopoeial organisation.

A. Adoption

The document is submitted for adoption to the organisation responsible for each pharmacopoeia. Each pharmacopoeia incorporates the harmonised draft according to its own procedure.

Adopted texts are published by the three pharmacopoeias in the Supplements or, where applicable, in a new edition.

If necessary, the Stage 5B draft may be adopted with some amendments (local requirements) corresponding to a general policy in the national or regional (European) area. If a pharmacopoeia includes a local attribute after the sign-off of a text, it will inform the PDG.

B. Implementation

The pharmacopoeias will inform each other of the date of implementation in the particular region.

The date of implementation of a harmonized document varies in the three PDG regions depending on their legal requirements, need of translation, and publication schedules. Each pharmacopoeia generally allows some period of time after publication for implementation, to allow manufacturers and other users to achieve conformity. Harmonization is not achieved until the text becomes official in all three pharmacopoeias.

Stage 7: Inter-regional implementation

When a harmonised text has become official in all three pharmacopoeias, EP and USP publish a statement indicating the harmonisation status of the text. JP publishes a statement to the same effect at stage 6B. These statements are intended to promote regulatory acceptance of interchangeability of harmonised monographs and general chapters.

Revision

Procedure for the revision of harmonised monographs and chapters

The Pharmacopoeias participating in PDG have agreed not to revise unilaterally any harmonised document (monograph or chapter) after sign-off or after publication.

A pharmacopoeia requesting the revision of a monograph or chapter shall apply the following criteria for justification of revision:

- Public health and safety reasons.
- Insufficient supply of pharmacopoeial quality product on the market.
- Specified analytical reagents or equipment are not available
- New methods of preparation of product/reagent is not covered by the current monograph
- Analytical methods can be replaced by more appropriate/accurate/precise methods.

The PDG as a whole has to agree to initiate the revision. A coordinating pharmacopoeia will be nominated.

The coordinating pharmacopoeia, on the basis of validation data provided by the pharmacopoeia requesting the revision, will prepare a Stage 3 draft.

The Working Procedure of the PDG will then be followed. The revisions of a sign-off document prepared for this or other reasons are indicated as revision 1, 2, 3, etc.

添付資料2

In case of health and safety issues, and whenever agreed by the PDG, an accelerated procedure shall be applied (shortening and/or skipping steps).

Pharmacopoeial Discussion Group

sign-off document

Name: ...

Attribute	EP	JP	USP
Definition	+	+	+
Identification	+	+	+
...	+	+	+
...	+	+	+
...	+	+	+
...	+	+	+
...	+	-	+
...	+	+	+
...	+	+	+
...	+	-	+
...	+	+	+

Legend

+ will adopt and implement ; - will not stipulate

Non-harmonised attributes

...

Reagents and reference materials

Each pharmacopoeia will adapt the text to take account of local reference materials and reagent specifications.

Date: Signatures:

European Pharmacopoeia

Japanese Pharmacopoeia

United States Pharmacopoeia