

2424
2425 付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、注射曝露時のPDE値を以下のよ
2426 うに算出した。

2427
2428 $0.014 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} = 700 \text{ ug/d/1} \times 10 \times 1 \times 1 \times 2 = 35 \text{ ug/day}$
2429

2430 銀中毒の所見は重篤な毒性とは考えられないことから、F5については係数2を選択した。
2431 F2には係数10を用い、統合した修正係数として20を用いた。

2432
2433 吸入曝露時のPDE値

2434
2435 ヒトが銀を高レベルで吸入した場合に生じる症状は主に肺及び咽喉の刺激並びに胃痛で
2436 あった。

2437
2438 金属銀及び銀の可溶性化合物のTLV 0.01 mg/m^3 を用い (US DoL 2013)、付録1で取り上
2439 げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出した。

2440
2441 $0.01 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ L/m}^3 = 0.00001 \text{ mg/L}$
2442

2443 24時間連続曝露換算

2444 $= 0.00001 \text{ mg/L} \times 8 \text{ h} \times 5 \text{ d} / 24 \times 7 = 0.00000238 \text{ mg/L}$
2445

2446
2447 1日投与量 = $\frac{0.00000238 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L/day}}{50 \text{ kg}} = 0.00137 \text{ mg/kg/day}$

2448
2449 PDE = $\frac{0.00137 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg}}{1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1} = 0.0069 \text{ mg/day} = 6.9 \text{ ug/day}$
2450

2451
2452 一般集団に外挿するために、係数F2は10に設定した。

2453
2454 参考文献

2455 ATSDR (1990). Toxicological Profile for Silver. Agency for Toxic Substances and Disease
2456 Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

2457 Hymowitz N, Eckholt H. Effects of a 2.5-mg Silver Acetate Lozenge on Initial and Long-Term
2458 Smoking Cessation. Preventative Medicine (1996) 25: 537-546

2459 Rungby J, Danscher G. 1984. Hypoactivity in silver exposed mice. Acta Pharmacol Toxicol
2460 55:398-401.

2461 J. Rungby, and G. Danscher. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver
2462 exposed rats Acta Neuropathologica, 1983, Volume 60, Issue 1-2, pp 92-98.

2463 US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. 2013.

2464 US EPA (2003). Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System (IRIS).

2465
2466
2467
2468

2469 タリウム

2470

2471 タリウムの PDE 値の概要

タリウム (Tl)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	8.0	8.0	69

2472

2473 序論

2474

2475 純粋なタリウム (Tl) は、青白色の金属である。タリウムは、主に、1 価 (thallous) 及
 2476 び 3 価 (thallic) の 2 種の原子価状態で存在する。1 価のタリウムは、イオン半径及び電
 2477 荷がカリウム (K+) と類似しており、このような類似性が毒性にも現れている。不溶性
 2478 の酸化タリウム (III) を除き、タリウム塩の多くが水溶性である。硫酸タリウムは医薬
 2479 品として、主に脱毛薬のほか、性病、頭皮の白癬、チフス、結核、マラリアなどの感染
 2480 症治療に用いられている。タリウム (III) 塩は有機合成に用いられている。タリウムは
 2481 栄養学的には必須でなく、代謝生理学的な機能は不明である (ATSDR, 1992)。

2482

2483 安全性基準の根拠となった毒性

2484

2485 ヒト及び動物にタリウムを反復経口曝露させた場合、皮膚、特に毛包が最も感受性の高
 2486 い毒性標的器官と考えられる (US EPA, 2009)。

2487

2488 経口曝露時の PDE 値

2489

2490 ヒト及び動物にタリウムを経口曝露させた場合の主な標的器官は皮膚、特に毛包と考
 2491 られている。これは硫酸タリウムのラットを用いた 90 日間毒性試験で示されている。用
 2492 量が高いほど脱毛症の発症率が高くなることから、タリウムの NOAEL を 0.04 mg/kg と
 2493 定めた (Stoltz et al., 1986; US EPA, 2009)。したがって、経口曝露時の PDE 値は、ラッ
 2494 トにおけるタリウムの NOAEL 0.04 mg/kg に基づいて決定した。

2495

2496 付録1で示す修正係数 (F1~F5) を考慮して、経口曝露時のPDE値を以下のように算出し
 2497 た。

2498

$$2499 \text{ PDE} = 0.04 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1] = 0.008 \text{ mg/day} = 8.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

2500

2501 注射による曝露時の PDE 値

2502

2503 タリウム化合物の注射曝露に関するデータはない。可溶性のタリウム塩の生物学的利用
 2504 率は高い (> 80%) (US EPA, 2009)。したがって、注射曝露時の PDE 値は、経口曝露
 2505 時の PDE 値と同一である。

2506

$$2507 \text{ PDE} = 8.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

2508

2509 吸入曝露時の PDE 値

2510

2511 タリウム化合物の吸入曝露に関するデータはない。タリウムの可溶性化合物について、
 2512 TLV 0.1 mg/m³を用いる (US DoL, 2013; CEC, 2000)。

2513

2514 付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値を以下のよ
 2515 うに算出した。

2516

$$2517 0.1 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ L/m}^3 = 0.0001 \text{ mg/L}$$

2518

2519 24時間連続曝露換算
2520 $=0.0001 \text{ mg/L} \times 8 \text{ h} \times 5 \text{ d}/24 \times 7 = 0.0000238 \text{ mg/L}$

2521
1日投与量 = $\frac{0.0000238 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L/day}}{50 \text{ kg}} = 0.0137 \text{ mg/kg/day}$

2522
 $\text{PDE} = \frac{0.0137 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg}}{1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1} = 0.069 \text{ mg/day} = 69 \text{ } \mu\text{g/day}$

2523

2524

2525 参考文献

2526

2527 ATSDR (1992). Toxicological Profile for Thallium. Agency for Toxic Substances and Disease
2528 Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

2529

2530 CEC (2000). Commission of the European Communities (CEC). Commission Directive
2531 2000/39/EC of 8 June 2000 establishing a first list of indicative occupational exposure limit values
2532 in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of
2533 workers from the risks related to chemical agents at work. Official Journal of the European
2534 Communities 2000; L142 (16/06/2000): 47-50.

2535

2536 Stoltz ML, Stedham MA, Brown LK, et al. Subchronic (90-day) toxicity of thallium (I) sulfate
2537 (CAS No. 7446-18-6) in Sprague-Dawley rats. Final Report. Project no. 8702-L(18). 1980.
2538 Prepared for U.S. Environmental Protection Agency by Midwest Research Institute; cited in:
2539 OEHHA (1999). Public Health Goal for Thallium in Drinking Water. Office of Environmental
2540 Health Hazard Assessment, Berkeley and Sacramento, CA.

2541

2542 US DoL (2013). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants.

2543

2544 US EPA (2009). Toxicological Review of Thallium and Compounds (7440-28-0). Integrated Risk
2545 Information System (IRIS).

2546

2547 スズ
2548
2549 スズの PDE 値の概要

スズ (Sn)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	6400	640	64

2550
2551

2552 序論
2553

2554 スズ (Sn) は、銀白色の金属で、2価及び4価の原子価状態で存在する。スズ無機化合物
2555 のうち最も重要なのは、酸化物、塩化物、フッ化物並びにハロゲン化スズ酸ナトリウム
2556 及び亜スズ酸ナトリウムである。スズは、マルチビタミン及びミネラル栄養補助食品中
2557 に加えられている (1錠あたり最高10 µg)。スズは、一部の動物では栄養学的に必須と
2558 考えられているが、ヒトでは必須であるとは示されていない。塩化スズ (II) は、還元
2559 剤として、また、ポリ塩化ビニル (PVC) の安定化剤として用いられている。製剤中に
2560 含まれる金属不純物としては、有機スズ化合物よりも、高頻度に存在する無機スズの
2561 方が重要なため、この安全性アセスメントは無機スズに注目している。

2562

2563 安全性基準の根拠となった毒性

2564

2565 スズ及びスズ塩の *in vivo*での遺伝毒性及び発がん性に関する報告はない。複数のラット
2566 試験で最も感受性の高い評価指標は、貧血の初期徴候となるヘモグロビン減少であった。

2567

2568 経口曝露時のPDE値

2569

2570 反復経口投与させたラットにおける、最も感受性の高い評価指標は貧血であった。した
2571 がって、PDE値は、最も低いNOAELである150 ppm (スズとして32 mg/kg/day) に基づい
2572 て決定した。この値は、ラットに塩化第一スズ (塩化スズ (II)) を90日間混餌投与し
2573 た試験において、貧血の徴候が500 ppmから認められたことに基づいて設定された (De
2574 Groot et al., 1973) 。

2575

2576 付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のよ
2577 うに算出した。

2578

2579
$$PDE = 32 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1] = 6.4 \text{ mg/day} = 6400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

2580

2581 注射による曝露時のPDE値

2582

2583 スズについての安全性レビューでは、注射曝露に対する PDE 値算出の基となる重要な評
2584 価を特定することができなかった。スズ及び無機スズ化合物の経口曝露時の生物学的利
2585 用率が約 5%であること (ATSDR, 2005) から、標準係数 10 を用いて注射曝露時のスズ
2586 の PDE 値を以下のように算出した (3.1 項に記載) 。

2587

2588
$$PDE = 6400 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 640 \text{ } \mu\text{g/day}$$

2589

2590 吸入曝露時のPDE値

2591

2592 スズについての安全性レビューでは、吸入経路での無機スズの曝露に対する PDE 値算出
2593 の基となる重要な評価を特定することができなかった。スズについて TLV が利用可能で
2594 あるが (2 mg/m³; US DoL, 2013) 、MRL を設定するにはデータは不十分である (ATSDR
2595 2005; EU SCOEL 2003) 。

2596
2597 したがって、経口曝露時の PDE 値を吸入曝露時の PDE 値に変換するために、係数 100
2598 を用いて、スズの PDE 値を算出する（3.1 項に記載されているとおりに）。

2599
2600 $PDE = 6400 \mu\text{g/day} / 100 = 64 \mu\text{g/day}$

2601
2602

2603 参考文献

2604
2605 ATSDR (2005). Toxicological Profile for Tin and Tin Compounds. Agency for Toxic Substances
2606 and Disease Registry. Centers for Disease Control, Atlanta GA.

2607
2608 De Groot AP, Feron V, Til H. Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats.
2609 Food Cos and Toxicol. 1972;11:19-30.

2610
2611 EU SCOEL (2003). Recommendation from the European Scientific Committee on Occupational
2612 Exposure Limits for tin and inorganic tin compounds SCOEL/SUM/97.

2613
2614 US DoL (OHSa). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. 2013.

2615

2616 バナジウム

2617

2618 バナジウムの PDE 値の概要

バナジウム (V)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	120	12	1.2

2619

2620

2621 序論

2622

2623 バナジウム (V) は地殻中に微量元素として存在し、様々な酸化状態を取りうる (-1、0、
2624 +2、+3、+4及び+5)。バナジウムはほとんどの生物有機体に微量であるが認められ、主
2625 なるイオンはバナジン酸 (VO₃⁻) 及びバナジル (VO₂⁺) である。バナジウムの消化管から
2626 の吸収性は低い。ヒトでの食事性バナジウムの総摂取量は10~60 µg/dayと推定されてい
2627 る。飲料水からの摂取量は水源により異なり、140 µg/day以下と推定されている。一般集
2628 団でのバナジウムの血清濃度は様々であるが、2 µg/Lが基準範囲の上限である。バナジ
2629 ウムは体内に広く分布しているにも関わらず、ヒトで重要な生物学的役割は確定してい
2630 ない。バナジウムは、骨粗鬆症、骨減少症、がん及び糖尿病の治療に有益な効果を有す
2631 る可能性が報告されている。一部の栄養補助食品には、筋肉増強を目的として硫酸バナ
2632 ジル (経口摂取用) が、最高で20 mg/day含まれている。酸化バナジウムは、硫酸の製造
2633 に触媒として用いられている。

2634

2635 安全性基準の根拠となった毒性

2636

2637 バナジウムには遺伝毒性があるが、変異原性はない (ATSDR, 2009)。五酸化バナジウ
2638 ムは、ヒトに発がんを及ぼす可能性のある物質として分類されている (Group 2B; IARC,
2639 2012)。

2640

2641 経口曝露時のPDE値

2642

2643 動物及びヒトに経口投与した後の主な標的毒性は、消化管、心血管系及び血液系である。
2644 経口投与によるバナジウムの毒性を評価するのに最も適切な試験として、ヒトにバナジ
2645 ウムを12週間曝露して実施された。この試験では、被験者に、酒石酸アンモニウムバナ
2646 ジル又は硫酸バナジル (バナジウムとして0.12又は0.19 mg) をカプセルで6~12週間投与
2647 したが、血液学的パラメータ、肝機能 (血清中の酵素レベルにより測定)、コレステロ
2648 ール及びトリグリセリドレベル、腎機能 (血中尿素窒素の測定)、体重又は血圧に顕著
2649 な変化は認められなかった (ATSDR, 2012)。血液学的影響及び血圧への影響を考慮し
2650 たバナジウムのNOAEL 0.12 mg/kg/dayが、経口曝露時のPDE値を算出するために用いら
2651 れた。

2652

2653 付録1で取り上げた修正係数 (F1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のよ
2654 うに算出する。

2655

$$2656 \text{ PDE} = 0.12 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [1 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1] = 0.12 \text{ mg/day} = 120 \text{ µg/day}$$

2657

2658 注射による曝露時のPDE値

2659

2660 バナジウムについての安全性レビューでは、注射経路での曝露に対する PDE 値算出の基
2661 となる重要な評価を特定することができなかった。バナジウム及び無機バナジウム化合
2662 物の経口曝露時の生物学的利用率が約 1%~10%であることを基にして (ATSDR, 2012)、
2663 経口での PDE 値を 10 で除した (3.1 項に記載のとおり)。

2664

2665 PDE = 120 µg/day / 10 = 12 µg/day

2666

2667 吸入曝露時のPDE値

2668

2669 ラットの2年間の慢性吸入曝露試験が、バナジウムの吸入曝露時のPDE値を算出するに当
2670 たって考慮された。この試験では、最低用量である五酸化バナジウム0.5 mg/m³から発がん
2671 性が認められた (Ress et al, 2003)。五酸化バナジウムは腐食剤であり、製剤中には存
2672 在しないと考えられる。したがって、バナジウムの吸入曝露時のPDE値は、経口曝露時
2673 のPDE値を係数100で除して算出された (3.1項に記載されているとおりに)。

2674

2675 PDE = 120/100 = 1.2 µg/day

2676

2677

2678 参考文献

2679

2680 ATSDR (2012). Toxicological Profile for Vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease
2681 Registry (ATSDR). Centers for Disease Control. Atlanta, GA.

2682

2683 IARC (2012). Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts: A review of human carcinogens. Volume 100C.
2684 Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.

2685

2686 Ress NB, Chou BJ, Renne RA, et al. Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/N
2687 rats and B6C3F1 mice. Toxicol Sci. 2003;74(2):287-296.

2688

2689 付録 4： 事例を用いた解説－PDE 値を濃度に換算する計算方法
2690

2691 **PDE 値を許容金属不純物濃度へ換算する例**

2692

2693 オプション 1：1 日摂取量が 10 g 以下の医薬品について、製剤の構成成分全てに共通する金属不純物の許容濃度限度値

2695

2696 例として、9成分（1つの原薬、8種の添加物、表 A.4.1 参照）を含む、最大1日摂取量が
 2697 2.5 g の経口固形製剤について考える。この製剤の最大1日摂取量は10 g を超えないため、
 2698 表 A2.2 の許容濃度を用いることができる。オプション1では共通の許容濃度となるため、
 2699 製剤処方9成分、それぞれをどのような比率で用いてもよい。原薬の合成にパラジウム及
 2700 びニッケル触媒を用いており、また、申請者はリスクアセスメントに基づき、鉛、ヒ素、
 2701 カドミウム、水銀及びバナジウムについても懸念を有しているとする。各金属不純物が
 2702 表 A2.2 に示す濃度で存在していると仮定したときの、製剤における各金属不純物の最大
 2703 1日摂取量を表 A4.2 に示す。ある金属不純物がとりうる最大1日摂取量は、製剤の1日摂
 2704 取量と表 A2.2の金属不純物の濃度限度値を用いて求める（濃度限度値に実際の製剤の1
 2705 日摂取量2.5 g を乗じる）。各金属不純物の最大1日摂取量は、各々の縦列の値を合計し
 2706 た値ではない。

2707

2708 この計算は、それぞれのPDE値を超える金属不純物はないことを示している。したがっ
 2709 て、個々の構成成分で許容濃度を超えていなければ、製剤として特定の金属不純物がそ
 2710 のPDE値以下であることが保証される。

2711

2712 **表 A4.1：製剤成分の最大1日摂取量**

2713

構成成分	1日摂取量 (g)
原薬	0.200
MCC	1.100
乳糖	0.450
リン酸カルシウム	0.350
クロスポビドン	0.265
ステアリン酸マグネシウム	0.035
HPMC	0.060
酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
製剤	2.500

2714

2715

2716 表 A4.2 : 表 A2.2 から求めた許容濃度 (均一な濃度及び1日摂取量 10 g と仮定した場合)
2717

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
MCC	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
乳糖	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
リン酸カルシウム	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
クロスポビドン	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
ステアリン酸マグネシウム	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
HPMC	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
酸化チタン	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
酸化鉄	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
最大1日摂取量 (µg)	1.25	3.75	1.25	10	25	30	150
PDE (µg/day)	5.0	15	5.0	40	100	120	600

2718

2719 オプション 2a : 1 日摂取量が定められている医薬品について、製剤の構成成分に共通す
2720 る金属不純物の許容濃度限度値 :

2721

2722 例として、オプション1で取り上げた9成分 (1つの原薬、8種の添加物、表 A4.1参照) を
2723 含む、最大1日摂取量が2.5 gの経口固形製剤について考える。オプション2aでは共通の許
2724 容濃度となるため、製剤処方9成分は、それぞれをどのような比率で用いてもよい。原薬
2725 の合成にパラジウム及びニッケル触媒を用いており、また、申請者はリスクアセスメン
2726 トに基づき、鉛、ヒ素、カドミウム、水銀及びバナジウムについても懸念を有している。
2727 リスクアセスメントで特定した各金属不純物の濃度は、表 A.2.1のPDE値及び式1を用い
2728 て求める。

2729

2730 ある金属不純物がとりうる最大1日摂取量は、製剤の1日摂取量と表A.4.3の金属不純物の
2731 濃度限度値を用いて求める (濃度限度値に実際の製剤の1日摂取量2.5 gを乗じる)。各金
2732 属不純物の最大1日摂取量は、各々の縦列の値を合計した値ではない。

2733

2734 この計算は、それぞれのPDE値を超える金属不純物はないことを示している。したがっ
2735 て、各構成成分で許容濃度を超えていなければ、製剤として、特定された各金属不純物
2736 がそのPDE値を満たすことが保証される。

2737

2738 オプション1とオプション2aの許容濃度を比較した場合、オプション2aの許容濃度が4倍
2739 となっているのは、製剤の1日摂取量をそれぞれ10 gと2.5 gとしたことによるものである。

2740

2741

2742 表 A4.3 : 1 日摂取量が定められている製剤についての許容濃度 (構成成分中の濃度が同じ
2743 と仮定した場合)
2744

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	2	6	2	16	40	48	240
MCC	2	6	2	16	40	48	240
乳糖	2	6	2	16	40	48	240
リン酸カルシウム	2	6	2	16	40	48	240
クロスポビドン	2	6	2	16	40	48	240
ステアリン酸マグネシウム	2	6	2	16	40	48	240
HPMC	2	6	2	16	40	48	240
酸化チタン	2	6	2	16	40	48	240
酸化鉄	2	6	2	16	40	48	240
最大1日摂取量 (µg)	5.0	15	5.0	40	100	120	600
PDE (µg/day)	5.0	15	5.0	40	100	120	600

2745 オプション 2b : 1 日摂取量が決められている医薬品について製剤の構成成分全てに共通
2746 する金属不純物の許容濃度限度値 :
2747

2748 この例として、オプション1及び2aで取り上げた9つの構成成分 (1つの原薬と8種の添加
2749 物、表 A4.1を参照) を含み、最大1日摂取量が2.5 gの同じ経口固形製剤について考える。
2750 原薬の合成にパラジウム及びニッケルを触媒として用いており、また、申請者はリスク
2751 アセスメントに基き、鉛、ヒ素、カドミウム、水銀及びバナジウムの混入も懸念を有し
2752 ている。オプション2bを用いるためには、申請者はその製剤処方を適用し、更に構成成
2753 分中の各金属不純物の量に関して更なる情報を得なければならない。申請者は、製剤の
2754 構成成分中の金属不純物に関する次のデータを作成する。
2755

2756 表 A4.4 : 構成成分中の金属不純物濃度 (実測値) (µg/g)
2757
2758

構成成分	濃度の実測値 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	ND	0.5	ND	ND	20	ND	50
MCC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
乳糖	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
リン酸カルシウム	1	1	1	1	*	10	5
クロスポビドン	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	*	ND	0.5
HPMC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
酸化チタン	20	1	1	1	*	1	ND
酸化鉄	10	10	10	10	*	2000	50

2759 ND 検出限界以下
2760 * リスクアセスメントにより、パラジウムは混入の可能性がないと特定されたため、定量
2761 結果は求めなかった。
2762

2763 申請者は、製剤の最大1日摂取量が2.5 gであること理解した上で、表 A4.5に示すよう
2764 に各構成成分の最大1日摂取量を求める。
2765

2766 濃度の実測値 (表 A4.4参照) を基に、申請者は構成成分中の各金属不純物について、
2767 見込まれる最大許容濃度を見積もった。選択されている濃度 (表 A4.5参照) は、各
2768 構成成分で最大許容濃度に到達しても、PDE値を満たすことを保証するレベルで設

2769 定されている。表 A4.5中の最大1日摂取量は、全ての構成成分について、構成成分の
 2770 実際の質量に各金属不純物の最大許容濃度を乗ずることにより得られる値の合計で
 2771 ある。
 2772

2773 表 A4.5：構成成分中の金属不純物の最大許容濃度
 2774

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	**	5	**	**	500	**	2000
MCC	0.5	5	1	10	*	**	**
乳糖	0.5	5	1	10	*	**	**
リン酸カルシウム	5	5	5	40	*	125	475
クロスボビドン	0.5	5	1	10	*	**	**
ステアリン酸マグネシウム	5	10	5	100	*	**	50
HPMC	2.5	5	1	10	*	**	**
酸化チタン	40	20	10	25	*	50	**
酸化鉄	20	100	50	200	*	5000	2000
最大1日摂取量 (µg)	4.3	14.5	4.8	39.9	100	120	598
PDE (µg/day)	5.0	15	5.0	40	100	120	600

2775 * リスクアセスメントにより、パラジウムは混入の可能性がないと特定されたため、定量
 2776 結果は求めなかった。

2777 ** 検出限界未満であった。(訳者注：検出限界は定量限界へ修正提案予定)

2778
 2779 オプション3：最終製品の分析

2780
 2781 この例として、オプション 1、2a 及び 2b で取り上げた 9 つの構成成分 (1 つの原薬と 8
 2782 種の添加物) を含む、最大 1 日摂取量が 2.5 g の同じ経口固形製剤について考える。原薬
 2783 の合成にパラジウム及びニッケルを触媒として用いており、また、申請者はリスクアセ
 2784 スメントに基づき、鉛、ヒ素、カドミウム、水銀及びバナジウムの混入も懸念している。
 2785 製剤中の各金属不純物の最大濃度は、式 (1)を用いて、製剤の 1 日摂取量及び金属不純物
 2786 の PDE 値を用いて求めることができる。各金属不純物の総質量は、PDE 値以下でなけれ
 2787 ばならない。
 2788
 2789

$$\text{濃度 (µg/g)} = \frac{\text{PDE (µg/日)}}{\text{製剤の1日摂取量 (g/日)}} \quad (1)$$

2790
 2791 表 4.6：最終製剤の濃度の計算
 2792

	1日摂取量 (g)	最大許容濃度 (µg/g)						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
製剤	2.5	2	6	2	16	40	48*	240*
最大1日摂取量 (µg)		5	15	5	40	100	120	600

2793 *原文中の数値記載ミスのため翻訳時修正、修正提案予定
 2794

2795 解説事例－金属不純物の評価

2796

2797 次の例は、金属不純物のリスクアセスメントの説明を意図したものである。この例は、
2798 説明のためであり、アセスメントを文書化するための唯一の方法として示したものでは
2799 ない。リスクアセスメントのプロセス及びその文書化に取り組むための多くの方法がある。
2800

2801

2802 この例は、付録 4 に記載されている経口製剤に基づいている。9 つの構成成分（1 つの原
2803 薬と 8 種の添加物）を含み、最大 1 日摂取量が 2.5 g の経口固形製剤について考える。原
2804 薬の合成は、パラジウム及びニッケルを触媒として用いている。
2805

2806 申請者は、5 項に記載のプロセスに従って、存在する可能性のある金属不純物の特定から始まる
2807 リスクアセスメントを実施する。申請者は、製剤中に用いられている添加物について限られた履歴データしか持っていないので、評価段階を通じてクラス 1 の金属
2808 （ヒ素、カドミウム、水銀、鉛）を取り上げることを選定した。以下の表は、評価の特定段階で得られた知見の概要を示している。
2809
2810

2811

2812 表 A4.7：存在する可能性のある金属不純物の特定

2813

構成成分	存在する可能性のある金属不純物			
	意図的に添加した金属	相対的に高い量で存在する可能性のある金属不純物及び／又は添加物又は試薬中の不純物	製造設備に由来して、存在する可能性のある金属不純物	容器及び施栓系に由来して、存在する可能性のある金属不純物
原薬	パラジウム、ニッケル	ヒ素	ニッケル	なし
MCC	なし	ヒ素、カドミウム、水銀、鉛	なし	なし
乳糖	なし	ヒ素、カドミウム、水銀、鉛	なし	なし
リン酸カルシウム	なし	ヒ素、カドミウム、水銀、鉛	バナジウム、ニッケル	なし
クロスポビドン	なし	ヒ素、カドミウム、水銀、鉛	なし	なし
ステアリン酸マグネシウム	なし	ヒ素、カドミウム、水銀、鉛	ニッケル	なし
HPMC	なし	ヒ素、カドミウム、水銀、鉛	なし	なし
酸化チタン	なし	ヒ素、カドミウム、水銀、鉛	バナジウム	なし
酸化鉄	なし	ヒ素、カドミウム、水銀、鉛	バナジウム、ニッケル	なし

2814

2815 アセスメントの特定段階で、更なる評価が必要とされる 7 種の金属不純物が特定された。
2816 特定された金属不純物のうち 3 種は、複数の構成成分中に認められた。申請者は、販売業者からの情報及び利用可能な開発データを収集してリスクアセスメントを継続した。
2817 結果の概要は、表 A4.9 に示されている。個々の構成成分のデータをアセスメントプロセスの評価に適用したものを、以下の表 A4.8 に示す。
2818
2819
2820

2821 表 A4.8 : 金属不純物のアセスメント—製剤中の金属不純物の総量への一日あたりの寄与に関する評価
2822

構成成分	1日摂取量 (g/day)	濃度 (実測値) (µg/g)							金属不純物の一日あたりの総量 (µg)						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	0.2	ND	0.5	ND	ND	20	ND	50	0	0.1	0	0	4	0	10
MCC	1.1	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND	0.11	0.11	0.11	0.11	0	0	0
乳糖	0.45	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND	0.045	0.045	0.045	0.045	0	0	0
リン酸カルシウム	0.35	1	1	1	1	*	10	5	0.35	0.35	0.35	0.35	0	3.5	1.75
クロスポビドン	0.265	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND	0.0265	0.0265	0.0265	0.0265	0	0	0
ステアリン酸マグネシウム	0.035	0.5	0.5	0.5	0.5	*	ND	0.5	0.0175	0.0175	0.0175	0.0175	0	0	0.0175
HPMC	0.06	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND	0.006	0.006	0.006	0.006	0	0	0
酸化チタン	0.025	20	1	1	1	*	1	ND	0.5	0.025	0.025	0.025	0	0.025	0
酸化鉄	0.015	10	10	10	10	*	400	50	0.15	0.15	0.15	0.15	0	6	0.75
1日あたりの 金属不純物摂取量 (µg/day)									1.2	0.8	0.7	0.7	4.0	9.5	12.5

2823
2824 表 A4.9 : アセスメント例—データ記入の方法
2825

- 2826 記入欄 1 : 製造で意図的に添加した金属がないか、製剤成分をを調べる (主な混入起源は原薬である)。用いた金属は記録に残し、アセスメン
2827 トでの更なる検討に備える。
- 2828 記入欄 2 : 製剤の製造に用いた添加物又は試薬に関連して金属不純物が存在しないか特定する。アセスメントで更に検討するために混入起源を
2829 記録する。
- 2830 記入欄 3 : 製造設備から溶出することが確認されている又は予想される金属不純物を特定する。アセスメントで更に検討するために、特定の金
2831 属不純物を記録する。
- 2832 記入欄 4 : 容器及び施栓系から溶出することが確認されている又は予想される金属不純物を特定する。アセスメントで更に検討するために、特
2833 定の金属不純物を記録する。
- 2834 記入欄 5 : 製剤の全成分から寄与を合計し、存在する可能性のある金属不純物の総量を算出する。
- 2835 記入欄 6 : 構成成分中の金属不純物の量のバラツキを評価する。

- 2836 記入欄 7 : 存在する可能性があるとして特定した各金属不純物の管理閾値を記入する。バラツキが既知で許容限度値内であれば、各金属不純物に管理閾値 (PDE 値の 30%) を適用することができる。
- 2837
- 2838 記入欄 8 : 実施した措置を記載する—記入欄 5 の値が管理閾値 (記入欄 7) 未満の場合は不要。バラツキが大きい、又は管理閾値を超えている
- 2839 場合には、管理要素を規定する。
- 2840

	1	2	3	4	5	6	7	8
金属	意図的な添加 (工程で用いる場合)	相対的に高い量で存在する金属不純物及び/又は添加物又は試薬中の不純物	製造設備由来	容器及び施栓系からの溶出	金属不純物の総量 (µg/day)	金属不純物量のバラツキは許容される程度か	管理閾値 (µg/day)	措置
As	なし	全ての添加物及び原薬中に認められる混在物	なし	なし	0.8	あり	4.5	更なる管理は必要なし
Cd	なし	全ての添加物中に認められる混在物	なし	なし	0.7	あり	1.5	更なる管理は必要なし
Hg	なし	全ての添加物中に認められる混在物	なし	なし	0.7	あり	12	更なる管理は必要なし
Pb	なし	全ての添加物中に認められる混在物	なし	なし	1.2	あり	1.5	更なる管理は必要なし
Pd	原薬の触媒	なし	なし	なし	4.0	あり	30	更なる管理は必要なし
Ni	原薬の触媒	3種の添加物中に認められる	なし	なし	12.5	あり	180	更なる管理は必要なし
V	なし	3種の添加物中に認められる	なし	なし	9.5	あり	36	更なる管理は必要なし

2841

第 15 回医薬品品質フォーラムシンポジウムプログラム

ICH 金属不純物のガイドライン (ステップ 2) の概要と評価方法

主催 医薬品品質フォーラム
 共催 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会、日本製薬工業協会、日本ジェネリック製薬協会
 日時 2013 年 11 月 1 日 (金)
 場所 全電通労働会館ホール
 (〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 3 丁目 6 電話 03-3219-2211)

- 10:00～10:05 開会の挨拶 医薬品品質フォーラム代表世話人 奥田晴宏
- 午前の部 座長：大久保 恒夫
- 10:05～10:25 Q3D ガイドラインステップ 2 の元素の毒性評価法の概要
 国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室 (MHLW 副トピックリーダー) 広瀬 明彦
- 10:25～10:50 Q3D ガイドラインステップ 2 の主な元素の毒性評価結果
 日本製薬工業協会 ICH プロジェクト委員会 Q3D トピックリーダー 三島 雅之
- 座長：井越 伸和
- 10:50～11:25 Q3D ガイドラインステップ 2 の品質に関する概要
 医薬品医療機器総合機構規格基準部 (MHLW トピックリーダー) 四方田千佳子
- 11:25～12:00 ガイドラインのアセスメントの進め方
 日本製薬工業協会 ICH プロジェクト委員会 Q3D 副トピックリーダー 植西 祐子
- 12:00～13:00 昼食
- 午後の部 座長：四方田 千佳子
- 13:00～13:35 医薬品添加剤の Q3D に対する海外の動きと国内の調査結果例
 日本医薬品添加剤協会 レギュラトリー委員会 小笠原由明
- 座長：植西 祐子
- 13:35～14:30 ICP-OES および ICP-MS による金属分析法概論
 (独) 産業技術総合研究所計測標準研究部門 無機分析科無機標準研究室 野々瀬菜穂子
- 座長：東 利則
- 14:30～15:15 医薬品製剤中の金属分析の実際
 東レリサーチセンター無機分析化学研究部 中山 明弘
- 15:15～15:30 休憩
- 座長：広瀬 明彦
- 15:30～15:45 ICH の最近の動向と Q3D
 医薬品医療機器総合機構国際部 中島宣雅
- 15:45～16:15 Q&A
 (予定： ICH EWG メンバー 5 名、小笠原、野々瀬、中山)
- 16:15 閉会の挨拶 医薬品医療機器総合機構規格基準部 鹿野真弓

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成25年度分担研究報告書

医薬品一般試験法に関する研究
－薬局方の国際活動について－

研究分担者：川西 徹（国立医薬品食品衛生研究所 所長）

研究要旨

医薬品の品質管理に汎用する一般試験法の国際調和では薬局方の国際調和を含めた国際活動が重要な役割をもつ。日本薬局方にとって薬局方の国際活動は従来PDG（薬局方検討会議）を舞台とした日米欧三薬局方の国際調和活動を意味していた。しかし医薬品の製造・流通の国際化に伴い、日米欧以外の国々の比重も高まり、より広い範囲でも国際交流が望まれるようになってきている。このような状況下、PDG活動については、薬局方を支える科学技術を先導する活動になるよう今後の方向を定めるとともに、世界の主要薬局方が参加する世界薬局方国際会議で作成が開始されたGPhPにおいては、作成に積極的に関与し先導的役割を果たすべきと考える。

キーワード：試験法、PDG、GPhP

A. 研究目的

医薬品の承認申請の際に規制当局に提出すべきデータや審査に必要な資料の要件に関する国際調和は、ICH等を舞台とした国際調和活動によって進捗してきた。医薬品の品質関連分野においても、申請に必要な資料等に関する基本的な要件は国際調和されてきた。しかし、ICHの調和対象は品質分野では特定の試験法でなく評価の一般原則であり、品質特性の解析あるいは品質管理に用いられる試験法の調和は扱われていない。この点についてはICH品質ガイドラインでは、ICH-Q6A：化学医薬品の規格および試験法ガイドラインの中に、主要な品質試験法については薬局方一般試験法の国際調和に委ねる旨のステートメントが記されており、一般試験法の国際調和を扱う場としては、薬局方の国際交流が主な舞台となっている。

従来、日本薬局方ではPDG（薬局方検討会議）の場で日米欧の国際調和が行われており、調和対象は一般試験法と医薬品添加物各条である。一般試験法

については、上記ICH-Q6Aに具体的に調和すべき試験として示された試験法について調和が進捗してきた。さらに、ICHではQ4Bが開始され、PDGで調和された試験法について、三極の規制当局が相互に受け入れ可能であるか、さらに可能な場合は受け入れ条件についての確認を国際調和活動として行ってきた。しかしながら、現在PDGの枠組みについては、欧米局方関係者を中心としてその進捗速度等について批判がでている。また医薬品の生産・流通の国際化の中で、役割を増しつつある中南米あるいはアジア諸国からより広い国際間の薬局方の交流を望む声がおきている。

そこで、本研究では、初年度は薬局方の国際状況および国際交流について調査研究を行った。今年度は平成25年度における薬局方の国際活動をまとめるとともに、近年開催された薬局方国際会議、特にその中で作成が開始された適正薬局方規範（GPhP）についてまとめる。

B. 研究方法

医薬品の品質試験法の国際調和の舞台となっている国際、地域、各国薬局方の国際活動の状況について調査するとともに、その将来動向について考察する。

C. 研究結果

C-1. 日本薬局方の国際活動

第17改正日本薬局方の改正基本方針（5本の柱）には「日・米・欧の三極で医薬品承認申請に係わるガイドライン等の国際調和、薬局方収載試験法及び医薬品各条の国際調和並びに調和項目の規制当局受入の促進が検討されていること、さらにはアジア地域での貢献等を踏まえ、日本薬局方の国際化を図ることが重要な課題である」があり、日米欧の国際調和の推進とアジア地域での貢献を活動があげられている。

このような日本薬局方の国際活動は、日本薬局方改正原案審議委員会では国際調和検討委員会が担当しており、日局の国際対応に関する審議を行っている。この委員会の17局改正に向けての検討事項は以下のようにまとめられる。

1. PDG会議及びICHにおける局方関連事項の進捗状況の把握
2. PDG会議及びICHにおける局方関連事項に対する日本としての対応方針案の策定
3. USP、EP等からの照会事項等への対応案の策定
4. PDG調和合意事項及びICHにおける局方関連合意事項のJPへの反映内容の確認と反映状況の把握
5. PDG会議及びICHにおける局方関連事項に関連するJP各種委員会との連絡調整
6. その他（国際調和案件事項への対応等）

以上のように近年20年余の日局の国際活動は事実上PDG対応およびICH-Q4B対応を意味していた。

C-2. PDG活動

PDGは日本薬局方（JP）、欧州薬局方（EP）、米国薬局方（USP）から構成されており、1989年発足し、

通例年に2回の対面会議が行われて三薬局方の国際調和を行ってきた。またこの会議には2001年からはWHOもオブザーバーとして参加している（参考資料3、図3参照）。

PDGの調和対象は、医薬品各条で汎用される一般試験法および医薬品添加物の調和である（参考資料3、図4参照）。

C-3. PDGの最近一年の進捗

平成25年度はストラスブルグ（6月26－27日）および東京（11月5－6日）で2回の対面会議が開催された。

ストラスブルグ会議ではヒドロキシプロピルセルロースおよびイソマルの2つの添加物各条が調和に至った。そのほかサッカリン（r1）、デンプングリコール酸ナトリウム（r3）の2項目の添加物各条の改正が調和、エタノール、無水エタノール、ステアリン酸マグネシウムの4項目の添加物各条で訂正がなされた。また各局方の地域限定の改正を反映させるための調和カバーシートの改正2件が行われた。

東京会議では新規の調和はなかったが、一般試験法ではかさ密度及びタップ密度測定法など、2項目の調和改正案が、医薬品添加物では塩化ナトリウムとコメデンプンなど5項目の調和改正案が合意署名に至った。東京会議の結果、試験法については、累計28項目、医薬品添加物については、累計45項目が調和に至ったことになる。

その他本報告では、インド薬局方のPDGへのオブザーバー参加の要望に対する対応の議論に触れておく。これは平成25年4月に開催された第二回世界薬局方国際会議（デリー）において、インド薬局方から正式に参加要望が表明されたもので、それに対してPDG側が検討を約束したものである。まずストラスブルグ会議の議題に挙げられ議論された。日局はPDGとしても今後透明性をもたせた活動が必要であり、他局方のオブザーバー参加も考慮すべきであるものの、インド薬局方をオブザーバーとして迎えた場合のPDG運営への影響等を分析して結論を出すべきとの主張を行った。EPはインド薬局方だけにオブザーバー参加を認めるわけにもならず、その後の影

響を考慮しなければならないとのコメントが表明された。一方USPは、事前の意見集約がなされておらず、意見表明ができなかった。そのため、東京会議までにさらに各局方が議論を深め、結論を出すこととなった。東京会議では再度議題として取り上げられ、再審議を行った。その結果、(1)他の局方のオブザーバーを認める前にPDGの方向性をよく議論すべき、(2)インド薬局方だけにオブザーバー参加を認める訳にも参らず、とはいえ今後他の薬局方のオブザーバー参加を迎えた上での会議運営の困難さ、が指摘され、現段階ではインド薬局方のオブザーバー参加は認めないということで三薬局方の合意が得られた。さらに今後PDGが透明性を高める上で、会議報告等に工夫を加えることとした。

C-4. ICH-Q4B関係の進捗

このようにPDGでは薬局方の調和作業が続けられているが、薬局方は世界的にみると規制当局そのものが作成しているとは限らず、実際米国USPは医薬品規制当局FDAとは異なるNPO法人であるUSP Conventionが発行している。またEPは医薬品規制にかかわる国際組織であるものの、欧州規制当局のEMAとは別組織が作成・発行している。そのため薬局方間で調和しても、FDAやEMAが医薬品の審査で調和試験法を受け入れることを保証するものではない。そこでICHでは、ICH-Q6A：化学医薬品の規格および試験法ガイドラインにおいて医薬品品質試験で汎用され調和することが望ましいとされた試験法（参考資料3、図7参照）について、ICH-Q4Bトピック：各薬局方を各極規制当局が相互に受け入れるための評価および勧告として、ICH参加日米欧規制当局および日米欧業界代表によってPDG調和試験法が相互受け入れ可能interchangeableなものとして扱ってよいかとの検討が行われた（参考資料3、図8参照）。またICH-Q6Aで言及された試験法以外にも、5試験法が追加されICH-Q4Bで検討された。これらの検討結果は、相互受け入れする上での条件等も追記された調和文書としてまとめられ、ICH-Q4Bガイドダンスの補遺として公表されている（参考資料3、図13参照）。

ICH-Q4B活動はその後平成22年11月のICH福岡会議で当初の目的を達したという理由でトピックを終了することが決定され、平成24年度までに、Annex6製剤均一性試験法を残してStep4の合意署名が行われていた。平成25年度は、残りのAnnex6のStep4の合意署名がなされ、ICH-Q4Bの常設活動は終了した。なお、各調和試験法の改定は継続的に行われており、その場合にはアドホックに検討が行われる予定となっている。

C-5. 世界の薬局方の国際交流

昨年度の分担報告書で、世界の薬局方が集う会議が行われるようになったことを報告した。これら国際会議の平成25年度の開催情報は以下の通りである。

- (1) The Global Summit of Pharmacopoeias 薬局方グローバルサミット
主催者等：中国薬局方CPとUSPが提案者となった薬局方の国際会議
具体的活動内容：局方収載医薬品データベースの作成
平成25年9月：第三回会議（ボルチモア）がUSP主催、中国薬局方共催で開催（参考資料1参照）
- (2) International Meeting of World Pharmacopoeias 世界薬局方国際会議
主催者等：WHOが提案者となった国際、地域、国別薬局方が参加している国際会議
具体的活動：Good Pharmacopoeial Practice (GPhP)の作成
平成25年4月第二回会議（デリー）がインド薬局方主催、WHO共催で開催

C-6. 適正薬局方規範 GPhP (Good Pharmacopoeia Practices) の作成

C-6-1. コンセプトペーパーの作成

昨年の報告書に記したように、第一回世界薬局方国際会議（平成24年2月、ジュネーブ）において、適正薬局方規範GPhPを作成することが決定された。以下のその後の経過をまとめる。

第一回会議の議論をもとに、事務局のWHOが

GPhP一次ドラフトを作成し、コメントを募ったところ、日局等からコンセプトペーパー作成の必要性についての意見が寄せられた。そのためGPhPドラフトと平行して、まずはコンセプトペーパードラフト作成が行われ、一回の電話会議を挟んで、第二回会議で本格的討論をうけてコンセプトペーパードラフトの一次改正案が完成した。その内容をC-6-2に示す。

C-6-2. コンセプトペーパー一次改正案

コンセプトペーパー：適正薬局方規範Pharmacopoeial Practice (GPhP)

1. 背景

薬局方間の調和の努力は一世紀以上前に開始された。WHOは1948年にその事務局とともに設立したが、あわせて国際薬局方も創設された。

薬局方は各国あるいは各地域の環境の中で根付いている。レトロスペクティブな調和は達成が困難なことが示されてきた。薬局方基準は長期的な視点で維持が図られる必要があり、プロスペクティブな調和はより容易に見えるが、今のところ初期的な試みや、特定の面での試みが行われているだけである。

薬局方の完全な調和は、規制システムが調和された場合にのみ可能となる。科学および医療の進歩、国際化や違法混入物の存在のため、薬局方は常に改訂されてゆくことが必要となっている。産業界との適切な交流による支援を得ながら、薬局方委員会や規制当局者が結束し、協力関係を強化することにより、新たな挑戦が可能となり、資源不足を補うこととなるだろう。

世界的な規模での品質管理規格の国際調和に関する議論を再開させようとする考えは、第10回ICDRA（医薬品規制当局国際会議）の開催の折りに、「薬局方規格－世界的規模でのアプローチの必要性？」と題して2002年6月24日に香港で開催されたサイドミーティングで出された。この話題は2004年マドリッ

ドで開催された第11回ICDRAでも行政官間で再び議論された。

翌年以降、その他の国際会議等において、薬局方との議論および薬局方間の議論において、同様の話題が取り上げられている。

2012年には、以下の一連の会議等において、薬局方間や利害関係者との間で、この話題が討議されている。

- － 2012年2月28日－3月2日：第1回世界薬局方国際会議（WHO本部、ジュネーブ）
- － 2012年10月7－8日：FIP-WHO共同会議 FIP会議（アムステルダム）
- － 2012年10月9－12日：第47回医薬品製剤規格に関するWHO専門家委員会（アムステルダム）
- － 2012年10月21－22日：世界における医薬品品質－医薬品原薬の焦点をあてて、に関する pre-ICDRA（タリン）
- － 2012年10月23－26日：第15回ICDRA（医薬品規制当局国際会議）（タリン）

これらの会議において示された主な方向性としては、WHOがとりまとめる、プロスペクティブな調和を指向した適正薬局方規範の作成がある。多くの薬局方が第一次ドラフトに参加することに合意した。

医薬品製剤規格に関するWHO専門家委員会は確立した国際標準作成過程を確立しているため、その恩恵を受けることができるので、この委員会の賛助のもと、調和適正薬局方規範を作成することが合意された。国際的な協議プロセスを経た作成過程をとるので、すべての利害関係者とユーザーが作成に参加することが可能である。最終ガイダンスは、上記の作成過程に則り、WHOの194メンバー国および薬