

妥当と考えられる高濃度での試験を可能とするため、ICH に準拠した試験との一致性が高いことが証明されている小規模の試験系により、細菌を用いる変異原性試験を実施することができる。

注3 *in vitro* 変異原性物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性) の *in vivo* への関連性を検討するための試験

<i>in vivo</i> 試験	目的に適した試験法選択の妥当性を示す要素
トランスジェニック 突然変異試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>細菌を用いる変異原性試験で陽性。試験に選択した組織や臓器が妥当であることを示す</li> </ul>
<i>Pig-a</i> 試験 (血液)	<ul style="list-style-type: none"> <li>直接作用する変異原性物質 (細菌を用いる変異原性試験が S9 非存在下で陽性) *</li> </ul>
小核試験 (血液又は骨髄)	<ul style="list-style-type: none"> <li>直接作用する変異原性物質 (細菌を用いる変異原性試験が S9 非存在下で陽性) でかつ染色体異常誘発作用が確認されている化合物*</li> </ul>
ラット肝不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>特に細菌を用いる変異原性試験が S9 存在下でのみ陽性</li> <li>原因となる肝代謝物について以下が確認されている <ul style="list-style-type: none"> <li>試験に用いた動物種で生成される</li> <li>バルキーアダクトを誘発する</li> </ul> </li> </ul>
コメント試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>妥当性を示す必要あり (アルカリに不安定な部位や一本鎖切断などの形成といった、突然変異に至る可能性のある初期 DNA 損傷に特有な作用機序を有した化合物クラス)</li> <li>試験に選択した組織や臓器が妥当であることを示す</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>説得力のある根拠を示す。</li> </ul>

\* 間接的に作用する (代謝活性化を必要とする) 変異原性物質については、代謝物の曝露量が妥当であることを立証する必要がある。

注4 TD<sub>50</sub>からの直線外挿の例

TD<sub>50</sub>値 (腫瘍発生率が 50%となる用量であり、発がんリスクの確率が 1/2 であることと同等) などのげっ歯類の発がん性データから、化合物特異的許容摂取量を算出することができる。10 万分の 1 (すなわち、生涯許容リスクレベル) の確率への直線外挿は、単純に TD<sub>50</sub>を 50,000 で除すことで実施できる。これは TTC の算出に用いられる手順と類似している。

計算例: エチレンオキシド

発がん性データベースによれば、エチレンオキシドの TD<sub>50</sub>値は 21.3 mg/kg body weight/day (ラット)、及び 63.7 mg/kg body weight/day (マウス) である。許容摂取量の算出には、より低い (すなわち、より慎重な) ラットでの値を用いる。

動物 10 万匹中 1 匹に腫瘍を引き起こす用量を求めるには、以下のように 50,000 で除す。

$$21.3 \text{ mg/kg} \div 50,000 = 0.42 \text{ } \mu\text{g/kg}$$

ヒトの総 1 日量は以下のように求める。

$$0.42 \text{ } \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg body weight} = 21.3 \text{ } \mu\text{g/person/day}$$

このように、1 日当たり 21.3  $\mu\text{g}$  のエチレンオキシドの一生涯にわたる摂取は、 $10^{-5}$  の理論上の発がんリスクに相当し、この値が原薬中に不純物として存在する場合の許容摂取量となる。

#### 発がんリスクの評価に関する代替方法及び公表された規制上の限度値

ヒトとの関連性とは関係なくげっ歯類のがん原性試験から最も慎重な  $\text{TD}_{50}$  値を用いる方法を選択する代わりに、入手可能な発がん性データを毒性専門家が詳細に評価してもよい。これは、直線外挿の基準点を求めるための基礎として、ヒトのリスク評価との関連性が最も高い所見 (動物種、臓器など) を最初に特定するために行われる。また、用量 - 反応曲線の形状についてより直接的に考察するため、発がん性の数値的指標として  $\text{TD}_{50}$  値を用いる代わりに、10%ベンチマーク用量信頼下限値 (BMDL10 : benchmark dose lower confidence limit 10%、げっ歯類における発がん率が 10%以下であると 95%の確率で信頼できる推定最低用量) のようなベンチマーク用量を用いることもできる。その場合、単純に BMDL10 を 10,000 で除すことで、10 万分の 1 (すなわち、生涯許容リスクレベル) の確率への直線外挿を実施できる。

化合物特異的許容摂取量も、適切な生涯リスクレベルである  $10^{-5}$  を使い、世界保健機関 (WHO、International Program on Chemical Safety [IPCS] Cancer Risk Assessment Programme) などの国際的に認知された機関が公表した推奨値から求めることができる。一般に、規制上の限度値として適用される値は最新の科学的に裏付けされたデータ又は方法に基づいている必要がある。

注 5 変異原性不純物の化合物特異的許容摂取量の算出は、化学的に定義された既知の発がん物質のクラスに構造が類似している (発がん性データがない) 変異原性不純物に適用してもよい。例えば、単官能基塩化アルキルの発がん性に関連する因子は特定されており (15)、これを用いて、医薬品合成によく用いられる塩化アルキルの一群である、単官能基塩化アルキルの安全許容摂取量を修正することができる。多官能基塩化アルキルと比較して、単官能基化合物は極めて弱い発がん物質であり、 $\text{TD}_{50}$  値は 36 ~ 1810  $\text{mg/kg/day}$  の範囲にある (n=15、明確に異なる 2 つの官能基を持つエピクロルヒドリンは除外している)。したがって 36  $\text{mg/kg/day}$  という  $\text{TD}_{50}$  値は、単官能基塩化アルキルの許

容摂取量を算出する際、クラス特異的発がん性に対し、依然として非常に慎重である基準点として用いることができる。この発がんレベルは、既定の生涯 TTC (1.5 µg/day) に相当する TD<sub>50</sub>である 1.25 mg/kg/day の 10 分の 1 以下であるため、単官能基塩化アルキルの一生涯及び一生涯より短い期間の 1 日摂取量を既定量の 10 倍とすることが妥当となる。

注6 医薬品中の変異原性不純物に対する一生涯より短い期間の許容摂取量の設定については、臨床開発に対して段階的 TTC 限度値を設定した前例がある (16)。毒性学の基本概念である Haber の法則の原理では、濃度 (C : concentration) × 時間 (T : time) = 定数 (k : constant) であり、一生涯より短い期間の許容摂取量 (AI : acceptable intake) の算出はこの原理に基づく。したがって、発がん性は投与量及び曝露期間の両方に基づいている。

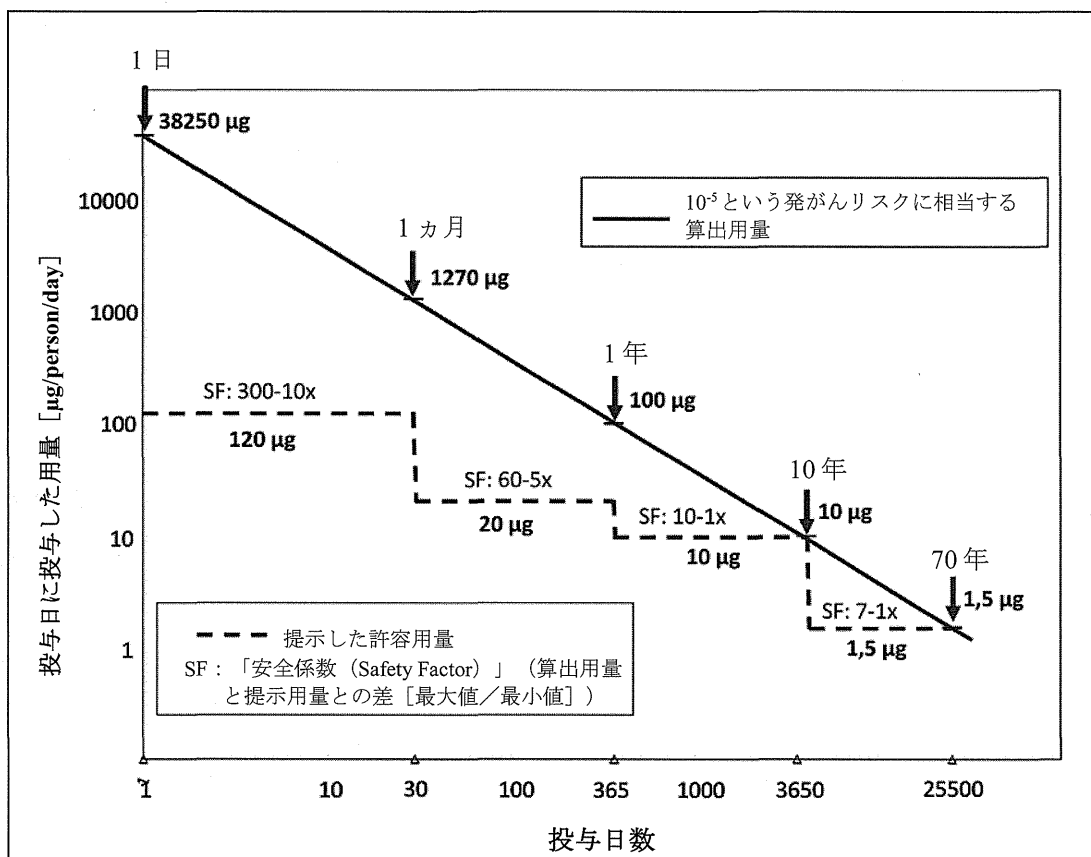


図 1: 投与期間の関数として表した 1 : 100,000 という理論上の発がんリスクに相当する量として算出した変異原性不純物の 1 日量と、7.3 項で推奨している許容摂取量レベルとの比較。

図 1 の実線は、10<sup>-5</sup> という発がんリスクに相当する変異原性不純物の 1 日摂取量と投与日数との直線関係を表す。この計算は、一生涯の投与に対し本ガイドラインで適用される

TTC レベル、すなわち 1.5 µg/person/day というレベルに基づいており、以下の式を用いている。

$$\text{一生涯より短い期間の AI} = \frac{1.5 \mu\text{g} \times (365 \text{日} \times \text{一生涯} 70 \text{年} = 25,550)}{\text{総投与日数}}$$

したがって算出した 1 日摂取量レベルは、投与期間が 70 年の場合 1.5 µg、10 年では 10 µg、1 年では 100 µg、1 ヶ月では 1270 µg、単回投与の場合約 38.3 mg となる。その結果いずれも同一の累積摂取量となるため、発がんリスクは理論的に同一となる (10 万分の 1)。

階段状の破線は、臨床開発中の製品及び市販製品について本ガイドラインの 7 項で推奨したとおりに一生涯より短い期間の曝露に補正した、実際の 1 日摂取量レベルを表す。提示したこれらのレベルは一般に算出値より著しく低いため、これによって得られる安全係数は投与期間が短くなるほど大きくなる。

投与期間が 6 ヶ月以下である場合、提示した許容 1 日摂取量は、 $10^{-6}$  という発がんリスクレベルにも合致している。そのため、ベネフィットがまだ確立していない、健常者や患者を対象とした初期の臨床試験に適用可能である。この場合、前述のグラフに示したように、安全係数は 10 分の 1 に減少すると考えられる。

注 7

表 4：許容摂取量を適用する様々な投与期間の臨床使用シナリオの例

シナリオ <sup>1</sup>	許容摂取量 (µg/day)
投与期間が 1 ヶ月以下：例えば、救急処置に用いられる医薬品 (解毒剤、麻酔薬、急性虚血性脳卒中)、光線角化症、シラミ治療など	120
投与期間が 1 ヶ月超 12 ヶ月まで：例えば、最大 12 ヶ月の投与を伴う抗感染症治療 (HCV)、非経口栄養剤、抗インフルエンザ薬の予防的投与 (5 ヶ月程度)、消化性潰瘍、生殖補助医療 (ART)、早期分娩、妊娠中毒症、術前投与 (子宮摘出術)、骨折治癒など (これらは短期使用であるが半減期が長い)	20
投与期間が 1 年超 10 年まで：例えば、平均余命が短い病期にある疾患 (重度のアルツハイマー病)、長期生存する患者集団で使用される非遺伝毒性型抗がん療法 (乳癌、慢性骨髄性白血病)、10 年以下の使用とするよう特別に注意喚起された医薬品、急性の症状再発を治療するため間歇的に投与される薬剤 <sup>2</sup> (慢性ヘルペス、痛風発作、禁煙のような物質依存症)、黄斑変性、HIV <sup>3</sup> など	10

投与期間が10年超から一生涯：例えば、幅広い年齢層が生涯使用する可能性が高い長期使用の適応症（高血圧、脂質異常症、喘息、アルツハイマー病（重度のアルツハイマー病を除く）、ホルモン療法（例えば成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモンなど）、リポジストロフィー、統合失調症、うつ病、乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、季節性及び通年性のアレルギー性鼻炎など	1.5
---	-----

- 1 この表は一般的な例を示しており、各例はケースバイケースで評価すべきである。例えば、重度のアルツハイマー病のように患者の平均余命が限られている可能性がある症例では、その医薬品の使用が10年を超えうる場合であっても、10 µg/day という値を許容できる。
- 2 10年を超える期間にわたる間歇的な使用であるが、算出した累積用量に基づくと1年超10年までの分類に該当する。
- 3 HIVは慢性適応症と考えられるが、5～10年後には医薬品に対する抵抗性が現れ、治療が他のHIV薬に変更される。

## 用語の解説

### 許容摂取量 (AI) (acceptable intake)

本ガイドラインでは、発がんリスクを無視できる摂取量レベル、又は重篤又は生命を脅かす疾患に対する適応症についてリスクとベネフィットとのバランスが適切である摂取量レベルを意味する。

### 許容限度値 (acceptable limit)

原薬又は製剤中の不純物の最高許容濃度。許容摂取量及び医薬品の 1 日用量から決定される。

### 判定基準 (acceptance criterion)

分析手順の結果が受け入れ可能か判定するための限度値、範囲、その他の適切な基準。

### 管理戦略 (control strategy)

最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理には、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。

### 累積摂取量 (cumulative intake)

人が経年的に曝露された場合の物質の総摂取量。

### 分解生成物 (degradation product)

時間とともに及び／又は光、熱、pH 及び水の作用、あるいは医薬品添加剤や直接容器／施栓系との反応により、原薬が化学変化を起こして生成した分子。

### DNA 反応性 (DNA-reactive)

DNA との化学反応により DNA に直接損傷を引き起こす能力。

### 専門的知識 (expert knowledge)

本ガイドラインでは、既存データのレビュー及び他の関連情報の利用により *in silico* モデルによる変異原性の予測の正確性を評価することを、専門的知識と定義する。

### 遺伝毒性 (genotoxicity)

誘発の機序に関係なく、ゲノムに生じた有害な変化の総称。

### 不純物 (impurity)

原薬又は医薬品添加剤以外に原薬又は製剤中に存在する成分。

### 変異原性不純物 (mutagenic impurity)

適切な変異原性試験 (例えば、細菌を用いる変異原性試験) において変異原性を有することが確認されている不純物。

### 定期的検証試験 (periodic verification testing)

ICH Q6A では定期的試験又はスキップ試験とも呼ばれている。

### **(Q)SAR 及び SAR**

本ガイドラインでは、実験データから得られた(定量的)構造活性相関を用いた、化合物の分子(部分)構造とその変異原性活性との相関関係をいう。

### **パージファクター (purge factor)**

除去はある工程が不純物の量を低減する能力を反映しており、パージファクターは工程の上流点での不純物レベルを下流点での不純物レベルで除した値と定義される。パージファクターは測定する場合や予測する場合がある。

### **警告構造 (structural alert)**

本ガイドラインでは、変異原性に関連する化学構造群又は分子(部分)構造。

## 参考文献

1. International Conference on Harmonisation (2006). Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances.
2. International Conference on Harmonisation (2006). Q3B(R2): Impurities in New Drug Products.
3. International Conference on Harmonisation (2009). M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals.
4. International Conference on Harmonisation (2009). S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals.
5. International Conference on Harmonisation (1996). Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
6. Sutter A, Amberg A, Boyer S, Brigo A, Contrera JF, Custer LL, Dobo KL, Gervais V, Glowienke S, van Gompel J, Greene N, Muster W, Nicolette J, Reddy MV, Thybaud V, Vock E, White AT, Müller L (2013). Use of in silico systems and expert knowledge for structure-based assessment of potentially mutagenic impurities. *RegulToxicolPharmacol* 2013 67:39-52.
7. International Conference on Harmonisation (2011). Q3C(R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents.
8. International Conference on Harmonisation (2008). Q10: Pharmaceutical Quality System.
9. International Conference on Harmonisation (2005). Q9: Quality Risk Management.
10. International Conference on Harmonisation (2000). Q6A: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
11. Teasdale A., Elder D., Chang S-J, Wang S, Thompson R, Benz N, Sanchez Flores I, (2013) Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control. *Org Process Res Dev* 17:221–230.
12. International Conference on Harmonisation (2012). Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities).
13. International Conference on Harmonisation (2011). S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.
14. Test 471. Bacterial Reverse Mutation Test OECD Guideline for Testing of Chemicals Section 41997July
15. Brigo, A. and Müller, L. (2011) Development of the Threshold of Toxicological Concern Concept and its Relationship to Duration of Exposure, in *Genotoxic Impurities* (Ed. A. Teasdale), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi: 10.1002/9780470929377.ch2
16. Müller L., Mauthe R.J., Riley C.M., Andino M.M., De Antonis D., Beels C., DeGeorge J., De Knaep A.G.M., Ellison D., Fagerland J.A., Frank R., Fritschel B., Galloway S., Harpur E., Humfrey C.D.N., Jacks A.S.J., Jagota N., Mackinnon J., Mohan G., Ness D.K., O'Donovan M.R., Smith M.D., Vudathala G., Yotti L. (2006). A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *RegulToxicolPharmacol* 44:198-211.



付録

付録 1：ICH M7 ガイドラインの適用対象に関するシナリオ

シナリオ	原薬への 適用	製剤への 適用	コメント
新原薬及びその製剤の承認申請	適用	適用	M7 ガイドラインの主たる目的
新原薬及びその製剤の治験届	適用	適用	M7 ガイドラインの主たる目的
ICH S9 で示された抗悪性腫瘍薬の新原薬の治験届	適用外	適用外	M7 ガイドラインの適用範囲外
希少疾病用薬の新原薬の治験届	適用	適用	ケースバイケースで、不純物の限度値を高くできる
原薬の製造工程に変更がない既存の原薬を使用した新製剤の治験届	適用外	適用	合成法に変更がない限り、M7 ガイドラインは市販製品に対する回顧的適用を目的とはしていない。原薬の合成法には変更がないため、原薬の再評価は必要ない。製剤は新規であるため、本ガイドラインの適用が求められる。
既承認の原薬を使用した新製剤の承認申請	適用外	適用	4.2 項参照
ある ICH 地域において既承認の製品について、別の ICH 地域で初めて承認申請を行う場合。当該製品には変更なし。	適用	適用	相互認証がないため、ある ICH 地域において既承認の製品は、別の ICH 地域における初めての承認申請では新製品とみなされる。
原薬の新たな供給業者又は新たな製造場所を追加する承認申請の場合。これらの製造工程には変更なし。	適用外	適用外	原薬の合成法が既承認の方法と一致している限り、変異原性不純物のリスク再評価は必要ない。申請者は既承認の工程や製品に変更がないことを証明する必要がある。4.1 項参照。
進行がんを適応症とする既存の製品（ICH M7 の発出後に承認され、ICH S9 に基づき不純物の限度値がより高く設定されている）を、生命が脅かされていない疾患を適応症として新たに承認申請する場合	適用	適用	患者集団及び許容される発がんリスクが変更されているため、既承認の不純物の管理戦略及び限度値について再評価する必要がある。4.3 項参照。

新原薬及び既存の原薬を含む 新配合剤の承認申請	適用 (新 原薬) 適用 外 (既存の 原薬)	適用	新原薬に対して M7 ガイドラインを適用する。既存の原薬には、M7 ガイドラインの既存製品への回顧的な適用を意図していない。製剤については、新製剤に分類されるため、新規の分解生成物又はより高いレベルの分解生成物に対して本ガイドラインが適用される。
----------------------------	-------------------------------------	----	---

## 付録 2 : 想定される管理方法の事例

### 事例 1 : オプション 3 の管理戦略の例

中間体 X は原薬から 2 つ離れた工程で形成し、中間体 X 中には不純物 A が日常的に検出されている。不純物 A は安定な化合物であり、原薬まで持ち越される。実験室スケールで、不純物 A の中間体 X へのスパイク試験を種々の濃度で実施した。これらの試験の結果は、不純物 A が中間体 X 中に 1%存在する場合であっても、原薬中の TTC に基づく限度値の 30%未満まで一貫して除去された。この中間体 X は原薬から 2 つしか離れていない工程で形成し、中間体 X 中の不純物 A のレベルは比較的高いため、この工程の除去能力について更なる確認のため、複数のパイロットスケールバッチの原薬中の不純物 A の量を測定した。その結果は、TTC に基づく限度値の 30%未満であった。したがって、中間体 X 中の不純物 A の管理として、許容限度値を 1.0%とすることは妥当であり、原薬規格でこの不純物を試験する必要はない。

### 事例 2 : オプション 3 の管理戦略の例 : 標準的分析法を用いたスパイク試験から予測されるパーシを根拠とした場合

出発物質 Y は 5 工程からなる合成の第 3 工程で導入され、出発物質 Y 中には 0.1%未満の不純物 B が通常的分析法によって日常的に検出されている。出発物質中の 0.1%という不純物の規格が許容できるか判断するため、不純物 B を 10%までの様々な濃度で出発物質 Y に添加した実験室スケールでの除去試験を行ったところ、最後の 3 工程を通して 500 倍を超えるパーシファクターが確認された。このパーシファクターを用いると、出発物質 Y 中の 0.1%という規格から、原薬中の不純物 B の予測レベルは 2 ppm 未満となった。この結果は、原薬中のこの不純物に対する TTC に基づく限度値である 50 ppm より低いことから、出発物質 Y 中の不純物 B の規格である 0.1%は正当化され、パイロットスケール又は実生産スケールバッチの原薬のデータを提出する必要はない。

### 事例 3 : オプション 2 及びオプション 4 の管理戦略の例 : 構造的に類似している変異原性不純物の管理

5 工程からなる合成の第 1 工程中間体は芳香族ニトロ化合物であり、少量の不純物 C を含む可能性がある。不純物 C は第 1 工程中間体の位置異性体であり、芳香族ニトロ化合物でもある。第 1 工程中間体中の不純物 C は、通常の分析法では検出されていないが、少量で存在する可能性がある。第 1 工程中間体は、細菌を用いる変異原性試験において陽性である。第 2 工程の水素化反応により、99%の第 1 工程中間体は、相当する芳香族アミンに変換される。これは工程内試験により確認されている。残留する第 1 工程中間体芳香族ニトロ化合物の除去に関して評価したところ、その後続く第 3 工程及び第 4 工程における除去ポイントに基づいた、高いパージファクターが予測された。第 5 工程における除去は期待できず、第 1 工程中間体の TTC に基づく限度値を第 4 工程中間体の規格として設定された (オプション 2 の管理手法)。位置異性体である不純物 C は、第 1 工程中間体と同じ除去ポイントで除去されると予測されるため、常に第 1 工程中間体よりはるかに少なくなる。したがって試験は不要であり、不純物 C にオプション 4 の管理戦略を用いることが支持され、追加の実験室スケール又はパイロットスケールのデータは必要とされない。

### 事例 4 : オプション 4 の管理戦略の例 : 高反応性不純物

塩化チオニルは反応性の高い化合物であり、変異原性を有する。この試薬は 5 工程からなる合成の第 1 工程で導入される。合成の複数のポイントにおいて、多量の水が使用される。塩化チオニルは瞬時に水と反応するため、原薬に残留することはない。オプション 4 による管理が適しており、実験室スケール又はパイロットスケールのデータは不要である。

**ガイドラインの実施：**

M7は公開後に実施が推奨される。ただし、ガイドラインが複雑であるため、ICHでの公開18ヵ月後までは、M7の適用は求められない。

18ヵ月という期間とは別に下記の事項が適用される。

1. ICHでの公開後はM7に従ってエームス試験を実施すること。ただし、M7の公開前にエームス試験を実施している場合、やり直しをする必要はない。
2. M7の公開前に、開発プログラムが第IIb相又は第III相の治験を開始していた場合、これらのプログラムの製造販売承認申請や承認までの期間については、次に挙げる事項が適用される。
  - 6項に概要を示した、2つのQSAR評価を実施する必要はない。
  - 5項に概要を示した、製品中の不純物の評価範囲に準拠している必要はない。
  - 9項に概要を示した、ドキュメンテーションの推奨事項に準拠している必要はない。
3. 商業生産工程の開発も同様の課題が伴うことを考慮し、M7がICHで公開されてから36ヵ月後までは、第IIb相又は第III相治験を含まない新規製造販売承認申請へのM7の適用は求められない。

## 一 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究一

研究分担者：四方田千佳子（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員）

広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室）

### 研究要旨

医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの調和を目的とし、平成22年よりQ3Dとして新たなトピックが開始された。平成25年の6月のブリュッセル会議でステップ2文書の合意に至り、計8回目の対面会合が行われ平成26年5月のミネアポリス会議で、パブリックコメントを踏まえた最終調整が行われた後、10月に専門家グループによる合意がなされた後、ステップ4文書が12月16日付けでICHのWebページで公開された。

キーワード：金属不純物、一日許容摂取量（PDE）、管理閾値

### 研究協力者：

（EWGメンバー）

三島 雅之 中外製薬（株）安全性研究部

植西 祐子 大日本住友製薬（株）分析研究所

東 利則 医薬品医療機器総合機構

前田さゆり 医薬品医療機器総合機構

（研究班メンバー 日本製薬工業協会）

井越 伸和、大久保恒夫、高木由記子、

岡鼻 仁生、福津 直人、宮部 孝彦、

百瀬 洋介、山下 博子、凌 義明、

若林 三都子

個別金属試法の設定の提案に欧州医薬品庁（EMA）の金属触媒の基準も加え、国際調和の観点から、個別金属の規制値の設定に関してはICHの場での議論が適当であろうという判断がなされ、2010年6月よりICHのトピックスとして調和が開始された。その後、昨年度ステップ2文章が合意され、それに対する各極のパブリックコメントをパブリックコメントに反映させ、計8回の対面会合により2014年末にステップ4に達した。ICHの元素不純物のガイドラインステップ4では、ステップ2から、既存薬への適用時期、大容量注射の取り扱いに関する記載が具体的に追加された他、適用範囲（生薬の定義）、元素不純物のPDE値やクラス分けの変更、その他の投与経路における安全性評価、スペシエーション、付録1のQ3Cからの変更、付録4の事例解説等に変更が行われた。

### B. 研究方法

ICHQ3Dガイドラインの開始からサインオフまでの経緯は以下のものである。

2010. 6 タリン会議でEWG議論開始

2010.11 福岡会議

### A. 研究目的

医薬品中の金属不純物の規制は、従来、重金属試験法が主に用いられており、限度値としては、Pbとして総量5、10又は20ppm等が設定されてきた。しかし、微量で重篤な有害事象を引き起こすため、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分であった。近年の原子吸光光度法や誘導結合プラズマ発光による分析法の発達により、承認申請時にはより厳しい個別の金属規格を設定する方向にあった。

アメリカ薬局方（USP）の個別金属の規格設定と

- 2011. 6 シンシナティ会議（プレステップ2-1文書  
で関係者の意見聴取）
- 2011.11 セビリア会議
- 2012. 6 福岡会議
- 2012.11 サンディエゴ会議（プレステップ2-2文書  
で関係者の意見聴取）直前の電話会議で  
Metalを、Elementalへ変更
- 2013. 6 ブリュッセル会議（7回目）  
ガイドライン全体の見直し  
6月6日にサインオフし、ステップ2へ  
日本 10月4日～11月29日まで意見募集
- 2013.2～5 毎週電話会議でパブコメ対応を議論
- 2014. 5 ミネアポリス会議（8回目） PDE値の修  
正、元素のクラス分け修正、リスクアセス  
メント部分の記載修正後、ステップ4案ほ  
ぼ完成

その後：既存薬に関する取り扱いを明記、高容量注  
射剤の取り扱いを修正し、MHLWは10月22日にポス  
タルサインオフ、リスボン会議でSCの承認を経て、  
ステップ4文書は2014年12月16日にICHホームペー  
ジに掲載

リスクアセスメント部分の記載をわかりやすく修  
文すると共に、ガイドライン本体のみでの説明では  
不十分であるため、最終的にIWG立ち上げて、トレ  
ーニングマテリアル作成の必要性が確認された。

## C. 研究結果／考察

### ・ Q3Dステップ4文書の概要

Q3D最終文書の目次及び概要は以下のとおりであ  
る。

1. はじめに
2. ガイドラインの適用範囲
3. 元素不純物の安全性評価
4. 元素の分類
5. 元素不純物のリスク評価と管理
6. 元素不純物の管理
7. PDEとから濃度限度値の変換
8. スペシエーションその他

9. 分析方法
10. ライフサイクルマネジメント  
用語  
付録1：曝露限度値の設定方法  
付録2：元素不純物のPDE値  
付録3：個別の安全性評価  
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  
解説事例－元素不純物の評価

### 1章 はじめに

医薬品に混入する元素不純物は複数の起源に由来  
する。例えば、原薬の合成において意図的に添加さ  
れた触媒の残留物や、不純物（例えば、製造機器や  
容器／施栓系との相互作用により混入するもの、又  
は製剤の各構成成分に含まれるもの）として存在す  
る可能性があり、製剤中に残存する量は許容限度値  
内に管理されるべきである。本ガイドラインは、元  
素不純物の毒性データの評価、毒性学的に懸念のあ  
る元素の1日許容曝露量（permitted daily exposure：  
PDE）の設定、製剤中に含まれる元素不純物のリス  
クに基づいた管理方法の適用の3つの部分から構成  
されている。本ガイドラインで設定したPDE値は、  
全ての患者の健康を保護するものであると考えられ  
る。毒性に基づく閾値よりも低い値で製剤の品質特  
性に影響を及ぼす元素については、さらに低い値で  
の管理を求められる可能性もある。また、PDE値が  
高い元素の場合には、医薬品の品質の観点に基づい  
た限度値の設定が必要となる可能性もあり、ICH  
Q3Aなどのガイドラインを参考にする必要がある。

ICH Q9に記載されているリスクマネジメントの  
原則を用いて製剤中の元素不純物を評価し、管理す  
るプロセスを、このガイドラインに示す。

#### 1. 2章 ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは、新製剤（ICH Q6A及びQ6Bの  
定義に従うもの）及び既存の原薬を用いた新規製剤  
に適用される。精製されたタンパク質及びポリペプ  
チド（遺伝子組換え又は非組換え細胞培養発現系に  
より製造されるタンパク質やポリペプチドを含む）、

それらの誘導体及びそれらが構成成分である医薬品（例えば、コンジュゲート）を含有する製剤は、合成されたポリペプチド、ポリヌクレオチド及びオリゴ糖類を含有する製剤と同様に、本ガイドラインの適用範囲に含まれる。

本ガイドラインは、生薬、放射性医薬品、ワクチン、細胞の代謝産物、DNAを構成成分とする医薬品、アレルギー抽出物、細胞、全血、細胞性血液成分、血漿及び血漿製剤を含む血液製剤、体循環に移行しない透析液及び薬理作用を目的として製剤に添加された元素には適用されない。本ガイドラインは、遺伝子（遺伝子治療）、細胞（細胞療法）、組織（組織工学）に基づいた製剤には適用されない。また、開発段階で臨床試験に用いられる製剤には適用されない。

既承認の製剤に対するQ3Dの適用は、ICHにより当該ガイドラインの発行後、36箇月までは期待されない。

### 3章 元素不純物の安全性評価

#### 3.1 経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不純物の安全性評価の原則

PDE値の設定方法の詳細は付録1に示す。基本的なプロセスは、ICH Q3C（残留溶媒）で用いられた原則に準拠している。PDE値は経口製剤、注射剤及び吸入剤に対して設定した。実際上は、付録2の表A.2.1に示す製剤に適用するPDE値は四捨五入して有効数字1又は2桁とした。

表 A.2.1 元素不純物の PDE 値

Element	Class <sup>2</sup>	Oral PDE µg/day	Parenteral PDE, µg/day	Inhalation PDE, µg/day
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2 A	50	5	3
V	2 A	100	10	1
Ni	2 A	200	20	5
Tl	2 B	8	8	8
Au	2 B	100	100	1
Pd	2 B	100	10	1
Ir	2 B	100	10	1
Os	2 B	100	10	1
Rh	2 B	100	10	1
Ru	2 B	100	10	1
Se	2 B	150	80	130
Ag	2 B	150	10	7
Pt	2 B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

PDE値の設定根拠は元素別に付録3に示す。Ir、Os、Rh及びRuについては、PDE値を設定するための十分なデータが存在しないため、Pdとの類似性に基

づいて設定された。

PDE値を設定するための安全性評価に考慮した要素について、重視したおおよその順に以下に示す。

- ・製剤中で生じ得る酸化状態
- ・適切に収集されたヒトに対する曝露及び安全性データ
- ・最も適切な動物試験
- ・投与経路
- ・適切な評価指標

一部の元素不純物では、食品、水、空気及び職業性曝露について、一日摂取量の基準が定められ、必要に応じて、これらの基準を考慮した。

一般に、最も長期にわたる動物試験成績に基づいてPDE値を設定したが、短期間の成績を用いた場合には個別にその根拠を示した。

吸入曝露時の安全性評価及びPDE値の算出には、微粒子を用いる試験よりも可溶性塩類の試験を優先して用いた。データに応じて、吸入曝露時のPDE値は局所(呼吸器系)毒性又は全身毒性から算出した。注射及び／又は吸入経路のデータがない場合、及び／又はデータがあるが安全性評価に十分とは考えられない場合、経口曝露時の生物学的利用率に基づいた修正係数を用いて、経口製剤のPDE値からこれらの投与経路のPDE値を算出した。

- ・経口曝露時の生物学的利用率1%未満：修正係数100で除する
- ・経口曝露時の生物学的利用率1%以上、50%未満：修正係数10で除する
- ・経口曝露時の生物学的利用率50%以上、90%未満：修正係数2で除する
- ・経口曝露時の生物学的利用率90%以上：修正係数1で除する

吸入時の職業性曝露限界値を入手できない場合、経口製剤のPDE値を修正係数100で除してPDE値を算出した。

### 3.2 その他の投与経路

他の投与経路についてPDE値が必要な場合には、PDE値の算出に本ガイドラインの基本的な考え方を使用することができる。他の投与経路のPDE値の算出プロセスは以下のとおりである：

- ・投与経路固有のPDE値の設定の起点として、経口曝露時のPDE値を考慮する。科学的評価に基づき、

注射剤や吸入剤のPDE値がより適切な起点となる場合もある。

- ・意図する投与経路により投与したときに、元素不純物が局所影響を示すことが予想されるかどうかを評価する。
- ・可能な場合、意図する投与経路による元素の生物学的利用率を評価し、これを本ガイドラインで設定されているPDE値の投与経路による当該元素の生物学的利用率と比較する。
- ・新たな投与経路に対して提案されたPDE値が、既に本ガイドラインで設定されたPDE値よりも高い場合、品質特性に関する考慮を必要とする場合がある。

### 3.3 設定されたPDE値よりも高い量を含む元素不純物の妥当性

元素不純物の量がPDE値を超える場合でも、以下に示す条件であれば許容される場合もある。なお、ここに示す条件は一例にすぎない。

- ・間欠投与の場合
- ・曝露期間が短い場合
- ・生命を脅かす疾病、アンメット・メディカル・ニーズ、希少疾病など特殊な適用

具体例として、修正係数のサブファクターアプローチを用いた例をしめすが、他のアプローチを用いてPDE値を超えたことの妥当性を示してもよい。その場合、個別にその妥当性を示すべきである。

ガイドラインに示された例1および例2では、対象金属の体内消失半減期に基づいて、間欠投与の間隔の長い場合には、PDE値として最大三倍程度まで高い値として許容可能であることを示唆している。(ただし、ここで用いられている元素の半減期は必ずしも明らかではない場合も有り、限られた範囲での適用例であることを念頭においておく必要がある。)

### 3.4 注射剤

最大1日投与量が2Lまでの注射剤は、最大1日投与量を用いてPDE値から許容濃度を算出する。添付文書に記載されている投与量が1日あたり2Lを



超える製剤、あるいは一般的な臨床使用量が1日あたり2Lを超える可能性のある製剤は、PDE値からの許容濃度の算出に2Lを用いることができる。

## 2章 元素の分類

本ガイドラインに記載されている元素は、それらの毒性（PDE値）及び製剤中に存在する可能性に基づいて3つのクラスに分類されている。存在の可能性を判断する要因として、医薬品の製造プロセスで使用する可能性、医薬品の製造プロセスで使用する原材料中に混入している可能性、その元素の実際の天然存在量及び環境分布が考えられる。本ガイドラインの目的を考慮して、天然の存在量が低い元素とは、天然存在量がSi原子 $10^6$ 個当たり1原子以下と報告されている元素とする。クラス分類の方法は、各元素のリスクアセスメントに焦点を合わせて、表5.1に示すよう設定した：

クラス1：As、Cd、Hg及びPbはヒトに対する毒性物質であり、医薬品の製造において使用が制限されているが、製剤に含まれるこれらの元素は一般に、通常用いられる原材料に由来する。これら4種類の元素不純物については、混入する可能性のある起源及び投与経路のすべてを対象としたリスクアセスメントが必要である。場合によってはその中にクラス1の元素の試験が含まれる可能性がある。PDE値に適合することを保証するため、実測が必要であることがリスクアセスメントによって確認されたときに限り、その実測が適用される。

クラス2：このクラスの元素は、一般にリスクは投与経路に依存していると考えられる。クラス2元素不純物は、製剤中に存在する相対的な可能性に基づいて、サブクラス2A及び2Bに分類される。

- ・クラス2Aの元素は製剤中に存在する可能性が比較的高いので、混入する可能性のある元素不純物の起源及び投与経路のすべてを対象としたリスクアセスメントが必要である。クラス2Aに含まれる元素はCo、Ni及びVである。
- ・クラス2Bの元素は天然存在量が少なく、原材料等に混入している可能性は低いことから、原薬、

添加剤又は製剤のその他の構成成分の製造中に意図的に添加されない限り、リスクアセスメントから除外される。クラス2Bに含まれる元素不純物は、Ag、Au、Ir、Os、Pd、Pt、Rh、Ru、Se及びTlである。

クラス3：このクラスの元素は経口製剤による毒性が比較的低い（PDE値が概して500 µg/dayより大きい）が、注射剤や吸入剤では、その経路固有のPDE値が500 µg/dayより大きい場合を除き、リスクアセスメントでこれらの元素不純物が混入する可能性を評価すべきである。このクラスに含まれる元素はBa、Cr、Cu、Li、Mo、Sb及びSnである。

その他の元素：低毒性のため、及び／又は各極の規制の違いのためにPDE値が設定されていない元素不純物は、このガイドラインで取り扱わない。今回検討した元素としては、Al、B、Ca、Fe、K、Mg、Mn、Na、W及びZnが含まれる。

## 5章 元素不純物のリスクアセスメント及び管理

製剤中の元素不純物の管理戦略においては、ICH Q9に記載されている品質リスクマネジメントの原則に従う必要がある。また、製剤及びその製造プロセスの理解（ICH Q8及びQ11）を結び付ける必要がある。元素不純物の場合、製品のリスクアセスメントは、製剤中の元素不純物量を評価するための情報には、申請者が作製したデータ、原薬及び添加剤の製造業者が提供する情報、公表論文から得られるデータなどが挙げられる。

申請者は、リスクアセスメント及び管理戦略を適切な方法で文書化すべきである。しかし、原理的な手法として広く認知されているツール及び／又は正式な手順、標準業務手順書などを用いることを、常に要求するわけではなく、状況に応じて、経験的なツール及び／又は社内手順などを用いることも許容される。

### 5.1 一般原則

リスクアセスメントプロセスは次の3つのステップからなる。

- ・製剤の製造過程での元素不純物の混入源を明確にする。
- ・製剤中の個々の元素不純物について、実測値、予測値、そして設定されたPDE値と対比させる。
- ・リスクアセスメントの結果をまとめ、文書化する。そしてプロセスに組み込まれた管理が十分であるかどうかを確認する。また、製剤中の元素不純物を制限するために考慮すべき追加の管理方法について確認する。

多くの場合、これらのステップは同時に行われ、元素不純物の量がPDE値以下であることを保証するアプローチを見出すまで、繰り返される。

### 5.2 元素不純物の混入起源

製剤の製造では、元素不純物の混入起源は、いくつかの幅広いカテゴリーが存在する。

- ・意図的に添加した元素が不純物として残留したもの。原薬のリスクアセスメントでは、製剤中に元素不純物が混入する可能性について検討
- ・意図的に添加されないが、水又は添加剤に存在する可能性がある元素不純物。
- ・製造設備から原薬、及び／又は製剤中に移行する可能性がある元素不純物。
- ・容器及び施栓系から原薬及び製剤中に溶出する可能性がある元素不純物。

原材料、又は構成成分のそれぞれにおいが、混入起源の個々又は組み合わせにより、製剤への元素不純物の混入に影響する。これらの潜在的な個々の混入起源からの元素不純物の量は、製剤の元素不純物の総量となることを考慮すべきである。

元素不純物の混入リスクは、GMPの管理により軽減できる。製造工程で精製水又は注射用水を用いている場合、公定書（各極の局方等）の水の品質要件に従うことにより軽減できる。

### 5.3 潜在的な元素不純物の特定

意図的に添加した触媒又は無機試薬に由来する元素不純物：

原薬及び／又は添加剤類の中に存在する元素不純物：

製造設備由来の元素不純物：

容器施栓系から溶出する元素不純物：

液剤及び半固形製剤について考慮すべき要素の一例を以下に示す。

- ・親水性／疎水性
- ・イオン含量
- ・pH
- ・温度（低温流通、室温及び製造条件）
- ・接触面積
- ・容器／資材の組成、材質
- ・最終滅菌
- ・包装工程
- ・資材の滅菌
- ・保存期間

### 5.4 リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素に関する推奨事項

リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素

元素	クラス	意図的に添加した場合 (すべての経路)	意図的に添加しない場合		
			経口	注射	吸入
Cd	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
As	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Co	2 A	要	要	要	要
V	2 A	要	要	要	要
Ni	2 A	要	要	要	要
Tl	2 B	要	不要	不要	不要
Au	2 B	要	不要	不要	不要
Pd	2 B	要	不要	不要	不要
Ir	2 B	要	不要	不要	不要
Os	2 B	要	不要	不要	不要
Rh	2 B	要	不要	不要	不要
Ru	2 B	要	不要	不要	不要
Se	2 B	要	不要	不要	不要
Ag	2 B	要	不要	不要	不要
Pt	2 B	要	不要	不要	不要
Li	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Ba	3	要	不要	不要	要
Mo	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要

## 5.5 評価

潜在的な元素不純物の特定により、

- ・リスクアセスメントにより潜在的な元素不純物が特定されない。→リスクアセスメントの結論と根拠となる情報及びデータを文書化すること。
- ・リスクアセスメントにより、1つ以上の潜在的な元素不純物が特定される。→元素不純物が検出された場合には、複数の混入起源について考察し、評価の結論と裏付けとなる情報を文書化すること。

原薬、添加剤、容器施栓系及び製造設備の供給業者により提供される元素不純物に関する情報として以下の例に示すように多くの情報源から得ることができる。

- ・既存の知識
- ・公表論文
- ・類似した工程から得られたデータ
- ・供給業者からの情報又はデータ
- ・製剤の構成成分の分析
- ・製剤の分析

リスクアセスメントにおいて、潜在的な不純物の量に影響を及ぼす可能性がある因子の例下が含まれる

- ・先のプロセスにおける元素不純物の除去効率
- ・元素の天然存在量（意図的に添加していない元素のカテゴリーでは特に重要）
- ・特定の混入起源からの元素不純物の濃度範囲に関するこれまでの知識
- ・製剤の構成成分

## 5.6 リスクアセスメントプロセスの概要

リスクアセスメントでは、製剤中に検出される可能性の高い元素不純物を特定し、PDE値はを実測値又は予測値と比較してその重大性を考慮する。元素不純物の実測値の重大性の指標として、製剤で設定されるPDE値の30%のレベルを管理閾値と規定し、この閾値を用いて更なる管理の要否を判断する。

製剤中のすべての混入起源に由来する元素不純物の総量が一貫してPDE値の30%以下と予想される場合、データを適切に評価し、元素不純物が適切に管

理されていることを示すことにより、更なる管理は必要とされない。元素不純物の量が一貫して管理閾値より低いことが実証できない場合には、製剤中の元素不純物量がPDE値を超えないことを保証する管理方法を設定する必要がある（6項参照）。

元素不純物の量のバラツキについては、製剤の申請資料において管理閾値に関する情報に含めなければならない。その要因としては下記の事項が含まれる

- ・分析法のバラツキ
- ・特定の混入起源における元素不純物量のバラツキ
- ・製剤中の元素不純物量のバラツキ

申請時点で他に正当化する理由がない場合、構成成分もしくは製品の代表的な実生産スケール3ロット又はパイロットスケール6ロットから得られたデータを示すことによって、元素不純物量及びバラツキを設定することができる。固有のバラツキがある構成成分については（例えば、鉱物由来の添加剤）、管理閾値を適用するために更なるデータが必要と場合がある。

リスクアセスメントの結果を要約し文書化する際には、概要として、元素不純物、その混入起源、必要に応じた管理と判定基準が記述されていなければならない。

## 5.7 バイオテクノロジー応用医薬品で特別に検討すべきこと

バイオテクノロジー応用医薬品では、原薬段階で安全性に懸念のあるレベルで存在する元素不純物に関連するリスクは低いと考えられる。主要な要因は：

- a) バイオテクノロジー応用医薬品の製造では一般的に元素を触媒又は試薬として使用しない。
- b) 細胞培養工程で培地に微量の元素を添加するが、その後の工程で大幅に希釈／除去される。
- c) 典型的に用いられる、抽出、クロマトグラフィー工程、透析又は限外ろ過／ダイアフィルトレーション(UF/DF)などの精製工程は、元素を無視できるレベルにまで取り除く能力がある。

これらの要因のため、バイオテクノロジー応用原

薬までの段階において元素不純物の特別な管理は通常必要とされない。バイオテクノロジー応用原薬が合成的な要素を含む場合（例えば、抗体-薬物複合体）、低分子成分に対する元素不純物の適切な管理について評価する。しかし、製品の製造過程（例えば、添加剤）や他の環境に由来する混入起源については、バイオテクノロジー応用医薬品であっても考慮すべきである。

## 6章 元素不純物の管理

元素不純物の管理は、元素不純物がPDE値を超えないことを保証する製剤管理戦略全体の一部である。元素不純物量が管理閾値を超える可能性がある場合、この量がPDE値を超えないことを保証するための更なる対策を実施しなければならない。申請者が取り組むことができるアプローチ例を以下に示す。

- ・ 特異的又は非特異的な精製ステップにより、結果として元素不純物を管理閾値以下に低減できる製造工程中のステップの変更
- ・ 製剤中の元素不純物の濃度を管理閾値以下に制限するように設計された、工程内又は上流での管理の実施
- ・ 添加剤又は原材料（例えば、合成中間体）での規格値の設定
- ・ 原薬での規格値の設定
- ・ 製剤での規格値の設定
- ・ 適切な容器施栓系の選択

ICH Q6Aに記載されている原則に従って、元素不純物の定期的試験を実施してもよい。

規制当局への申請で提示する情報としては、リスクアセスメントの概要、必要に応じて適切なデータ、元素不純物を制限するために設定した管理に関する説明などが挙げられる。

## 7章 PDE値から濃度限度値への換算

PDE値（ $\mu\text{g/day}$ ）は、製剤の1日最大摂取量中に含まれる可能性のある各元素の最大許容量を示している。PDE値は製剤からの総曝露量を反映しており、

製剤又はその構成成分中の元素不純物を評価する際のツールとして、PDE値から濃度へ換算することが必要である。本項に記載したオプションは、製剤がPDE値を超えないことを保証するため、製剤又は構成成分中の元素不純物の濃度を設定するためにとりうるアプローチを示すものであり、いずれのオプションも選択できる。オプションの選択に際して当該製剤の1日の摂取量を決定又は仮定する必要がある。許容濃度限度値は以下の目的に使用できる。

- ・ 実測値又は予測値とPDE値を比較するリスクアセスメントのツールとして
- ・ 供給業者との議論において、製剤がPDE値を超えないことを保証するために必要な、上流における管理の設定に役立てるため
- ・ 元素不純物の工程管理を策定する際の目標濃度を設定するため
- ・ 薬事申請の際に元素不純物の管理についての情報を伝えるため

製剤中の元素不純物には複数の混入起源があり、いずれのオプションを適用する場合にも、容器施栓系及び製造設備からの元素不純物も考慮しなければならない。リスクアセスメントにおいて、容器施栓系及び製造設備が製剤中の元素不純物の量に寄与しないことがわかっている場合には、それらを考慮する必要はないが、寄与が認められる場合には、添加剤中及び原薬中の許容濃度を算出する前に、これらの起源から推定される1日摂取量をPDE値の評価に組み入れる。

オプション1：1日摂取量が**10 g**以下の製剤に対する、製剤の構成成分のすべてに共通な元素不純物の許容濃度限度値：

本オプションでは、製剤の1日摂取量は10 g以下で、リスクアセスメントで特定した元素不純物（対象元素）が製剤のすべての構成成分中に存在すると仮定している。以下に示される式（1）を用いることにより、製剤の1日摂取量を10 gとして、製剤中の各構成成分に共通な許容目標元素濃度を算出する。このアプローチでは、各々の対象元素に対し、同じの共通最大濃度を、各構成成分1 g当たりの $\mu\text{g}$ 数として求めることができる。