

PDE値を超える場合の妥当性の説明および ガイドラインにない元素の許容レベル

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター
安全性予測評価部長

ICH Q3D IWGトピックリーダー

広瀬明彦

モジュール2

設定PDE値を上回る元素不純物量の妥当性説明

ICH Q3D元素不純物

免責事項:

本プレゼンテーションは、元素不純物の理論及び実践に関する著者の見解を含む。
本プレゼンテーションは、当局や業界の公的なガイダンスや方針を示すものではない。

日米EU医薬品規制調和国際会議

注意事項

本スライドは、合意されたModuleを基に作成していますが、皆様にご理解いただくことを優先する目的で、意識、省略等があります。確定した内容ではないことにご留意ください

法的な通知

本プレゼンテーションは著作権により保護されており、ICHの著作権が常に認められるなら、公有使用許諾のもとで使用、複製、他の業務への組み込み、翻案、修正、翻訳又は配布することができる。本文書を翻案、修正又は翻訳する場合、原プレゼンテーションの変更が行われたこと、又は変更が原本に基づくことを明確に示す、区分する、もしくは確認するための合理的な段階を踏まなければならない。原文書の翻案、修正又は翻訳がICHにより承認された、又はICHの後援のもとに行われたという印象は避けなければならない。

本文書は「現状のまま」提供され、一切の保証を伴わない。如何なる場合もICH又は原文書の著者は、本文書の使用によって発生する要求、損害もしくはその他の債務に対して責めを負わない。

第三者により供給された内容には、上述した許可を適用しない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書の場合、その著作権の保有者から複製の許可を取得すること。

内容

- 許容一日曝露量(PDE)を超えることの妥当性を示す – Q3Dガイドラインより
- 指針
- 1つの経路には1つのPDEしかない
- リスクに基づくアプローチ
 - A) サブファクター・アプローチ
 - B) 修正係数の修正
 - C) 最適な試験の変更
- 例
 - ガイドラインの例A1: サブファクター・アプローチ: 修正係数 (M2.1)
 - ガイドラインの例A2: サブファクター・アプローチ: 経口製剤の最小リスクレベル (MRL) (M2.2)
 - 例A3: サブファクター・アプローチ: 間欠投与 (M2.3)
 - 例B4: 間欠投与でF3を修正 (M2.4)
 - 例B5: 単回投与でF3/リスク・ベネフィットを修正 (M2.5)
 - 例C6: 許容量を導くための新規出発点 (M2.6)

3.3項：設定PDE値を上回る元素不純物量の妥当性説明

設定PDE値(表A.2.1参照)を上回る元素不純物量は、以下に示す事例においては許容されることがある。なお、以下に示す事例は一例であり、これらに限定されるものではない。

- 間欠投与
- 短期間(例えば、30日間以下)投与
- 特殊な効能・効果(例えば、生命を脅かす疾病、対処法の確立していない疾病、希少疾病)

修正係数のサブファクター・アプローチ(参考文献2,3)を用いた、設定PDE値を上回る元素不純物量の妥当性説明の例を以下に示す。その他のアプローチを用いて設定PDE値を上回る元素不純物量の妥当性を説明してもよい。設定PDE値を上回る元素不純物量の提案に関しては、個別にその妥当性を説明すべきである。

ガイドラインの記載

ガイドラインの例1

- 経口製剤中に元素Xが含まれている。付録3の元素Xのモノグラフから、無毒性量 (NOAEL) が 1.1
- mg/kg/dayであった。修正係数F1～F5は、それぞれ5、10、5、1及び1 と設定されている。付録1に記載した修正係数の標準的アプローチを用いて、以下のようにPDE 値が算出される。
- $PDE = 1.1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 220 \text{ } \mu\text{g/day}$
- この場合、修正係数F2(初期値 = 10)については2 つのサブファクターに分割することができる。1つはトキシコキネティクス(TK)、もう1つはトキシコダイナミクスであり、それぞれの範囲は1～3.16である。血漿中半減期は5日間であることから、週1回投与(～1半減期)の場合にはTK調整係数を1.58まで、また月1回投与(～5半減期)の場合にはTK調整係数を1まで減ずることができる。修正係数F2に対してサブファクター・アプローチを用いて、週1回投与される元素Xの量を次式により算出し、提案することができる。
- 提案された量 = $1.1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times (1.6 \times 3.16) \times 5 \times 1 \times 1) = 440 \text{ } \mu\text{g/day}$
- 実務に資するものとするため、この値については四捨五入して400 $\mu\text{g/day}$ とする。

ガイドラインの記載

ガイドラインの例2

- TK調整係数アプローチは、修正係数アプローチを用いずにPDEが設定された元素不純物に対して適用しても差支えない。
- 元素Zに関しては、MRL(最小リスクレベル)である0.02 mg/kg/dayが経口製剤のPDE値を設定するために用いられた。文献で血漿中半減期が4日間と報告されている。この元素は、3週間に1回投与(～5半減期)の経口製剤に含まれる不純物である。一次反応速度式を用いて、MRLから設定されたPDE値1000 µg/dayを以下のように修正した。
- 提案された量 = $0.02 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 1/3.16 = 3.16 \text{ mg/day}$
- 実務に資するものとするため、この値については四捨五入して3000 µg/dayとする。

ガイドラインの記載

指針

- 製剤中に不純物として存在する元素に曝露することが、生涯にわたる一日曝露量に基づき安全であることを保証するために、Q3Dに従って導出したPDEを設定した。
- PDEの計算は修正係数アプローチを用いて行った(詳細についてはガイドラインの付録1を参照)。
- 典型的なステップを以下に示す。
 1. 最適な試験(動物又はヒト)を特定する
 2. 計算(NOEL、LOAELなど)に最適な出発点(SP)を特定する
 3. 適切な修正係数を選択する
 4. 計算:
$$\text{PDE} = \text{SP} \times \text{質量調整} / [\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}]$$

1つの経路には1つのPDEしかない

- 1つの元素につき、ガイドラインで定める投与経路である経口、注射及び吸入の設定PDEは1組しかない。
- 「PDE値を上回る元素不純物量は、以下に示す事例においては許容されることがある」とあるが、許容レベル(AL)はPDEではない。

設定PDEを上回る許容量について考慮すべきこと

- 元素、処方、製剤の臨床用途、患者集団などにより評価は異なるため、評価はケースバイケースで個別に準備する必要がある
- 科学及びリスクに基づくアプローチにより妥当性を説明する必要がある
- PDE値を上回る量が、製剤のリスク・ベネフィット・品質プロファイルに好ましくない影響を与えてはならない
- 規制当局による審査及び承認を受ける必要がある

リスクに基づいたアプローチの例

- A. サブファクター・アプローチ (WHO, 2009)、F2を薬物動態のサブファクターと薬動力学のサブファクターに分割する
- B. 設定PDEに用いた修正係数を修正することで、用途プロファイルとの整合性を改善する
- C. PDEの設定に用いた試験を最適な試験に置き換える(曝露期間又は投与経路に基づく)

その他のアプローチで妥当性を説明してもよい

注: すべてのアプローチは、公表文献や独自のデータで裏づけなければならない

A] サブファクター・アプローチ

- 世界保健機関(WHO)で公表された手法
 - WHO.コバルト及び無機コバルト化合物. 国際化学物質簡潔評価文書. 化学物質の適正管理のための国際機関間プログラム (IOMC). WHO, 2006;69.
- この方法では、F2(ばらつきを補正する)を $F2 = F2.1 \times F2.2$ と表すことができる
 - F2.1は薬物動態(PK)を示し、F2.2は薬動力学(PD)を示す
 - 固有のデータがない場合:PK及びPDの側面は同等に重要と考えられ、両者の値は $3.16(10^{1/2})$ である
 - 個々のFサブファクターの範囲は1~3.16である
- 投与の期間及び頻度に関連して、例えば消失半減期に基づいてF2.1を修正することができる
 - 5半減期の後、元素不純物は完全に消失したと考えられる

ガイドラインの例A1:サブファクター・アプローチ:修正係数

- この例では、修正係数アプローチを用いて算出した経口製剤のPDEから許容レベルを計算するために、サブファクター・アプローチを用いる例を説明する
- 事例:経口製剤に350 µgの元素Xが含まれている
- Q3Dにおける設定PDE:経口製剤のPDEとして220 µg/day
 - $PDE(\text{経口}) = 1.1 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 220 \text{ µg/day}$
- 血漿中消失半減期(5日)に関連した投与間隔に基づいてF2.1を修正できる:
 - 週1回の投与スケジュール(~1半減期)の場合は、F2.1を1.58(50%)まで減ずることができる
 - 月1回の投与スケジュール(~5半減期)の場合は、F2.1を1まで減ずることができる
- F2.1の計算方法についてはモジュール2の付属書を参照

ガイドラインの例A1:サブファクター・アプローチ:修正係数(続き)

元素不純物Xの許容レベル(AL)は以下のように算出できる。

- 週1回投与の場合

- $F2(\text{修正後}) = F2.1 \times F2.2 = 1.58 \times 3.16 = 4.99 \sim 5$

$$AL = 1.1 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 5 \times \mathbf{5} \times 5 \times 1 \times 1 = 440 \text{ } \mu\text{g/day}$$

実務に資するものとするため、この値については四捨五入して $\sim 400 \text{ } \mu\text{g/day}$ とする。

- 月1回投与の場合

- $F2(\text{修正後}) = F2.1 \times F2.2 = 1 \times 3.16 = 3.16$

- $AL = 1.1 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 5 \times \mathbf{3.16} \times 5 \times 1 \times 1 = 611 \text{ } \mu\text{g/day} \sim 600 \text{ } \mu\text{g/day}$

ガイドラインの例A2: サブファクター・アプローチ: 経口製剤の最小リスクレベル(MRL)

- この例では、ヒトでのMRLを用いて経口製剤のPDEを算出した場合に、サブファクター・アプローチを用いて許容レベル(AL)を計算する例を説明するMRLの導出時に既に修正係数を適用している。
- 事例: 3週間に1回投与の経口製剤に元素不純物Zが含まれている
- Q3Dにおける設定PDE: 経口製剤のPDEとして1000 µg/day
 - $PDE(\text{経口}) = 0.02 \text{ mg/kg/d (MRL)} \times 50 \text{ kg} = 1000 \text{ µg/day}$
- 血漿中消失半減期(4日)に関連した投与間隔に基づき、F2.1を3.16から1に修正できる(～5半減期、初期値の1になる)F2.2は3.16のままとする。
 - $F2(\text{修正後}) = F2.1 \times F2.2 = 1 \times 3.16 = 3.16$
 - $AL = \text{経口製剤のPDE} \times (\text{修正後のF2} / \text{元のF2})$
 - $Z\text{のAL} = (0.02 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg}) \times (3.16/10) = 1000 \text{ µg/day} \times 0.316 = 316 \text{ µg/day} \sim 300 \text{ µg/day}$

例A3: サブファクター・アプローチ: 間欠投与

- この例では、10で除して導く静脈注射剤のPDEのように、間接的に算出するPDEにサブファクター・アプローチを適用できる例を説明する。
 - 係数10は、経口と静脈注射のバイオアベイラビリティの差を補正するための初期値である（Q3Dの3.1項を参照）。
- 事例: 週1回静脈内投与
- Q3Dにおける設定PDE:
 - 経口製剤のPDE = $0.12 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 120 \text{ } \mu\text{g/day}$
 - 静脈注射剤のPDE = $120/10 = 12 \text{ } \mu\text{g/day}$
- 血漿中消失半減期(10日)に関連した投与間隔に基づき、F2.1は2.33に修正できる(投与間隔/半減期の比率 = $7/10 = 0.7$ 、数値についてはモジュール2の付属書を参照)。F2.2は3.16のままとする。
 - $F2(\text{修正後}) = F2.1 \times F2.2 = 2.33 \times 3.16 = 7.36$
- 経口製剤の許容レベル(AL) = $0.12 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 1 \times \mathbf{7.36} \times 5 \times 1 \times 1 = 163 \text{ } \mu\text{g/day}$
- 静脈注射剤のAL = $163 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = \sim 16 \text{ } \mu\text{g/day}$

B] 修正係数の修正

- PDEは生涯にわたる曝露量に対して算出された
- 非慢性的な使用を考慮して修正係数は調整できる。
 - 目的の臨床用途に関連してPDEを設定するために用いた試験の期間(係数F3)
 - 観察された毒性の本質及び重大性、ならびに毒性が可逆的であったかどうか(係数F4)
- 例：
 - B4: 間欠投与
 - B5: 単回投与治療

例B4: 間欠投与でF3を修正

- 事例: 3ヵ月ごとに静脈内投与が必要な骨粗鬆症の治療。
- 製剤の調製: 滅菌水で1 mg/mLの濃度に再溶解したドライパウダーには、23 µgの元素不純物Xが含まれることがわかっている。
- Q3Dにおける設定PDE: 注射剤のPDEとして12 µg/day
 - $\text{PDE(経口)} = 0.12 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0.12 \text{ mg/d} = 120 \text{ µg/day}$
 - $\text{PDE(注射)} = \text{PDE(経口)} / 10 = 12 \text{ µg/day}$

例B4: 間欠投与でF3を修正(続き)

- F3を5から2に変更する妥当性の説明:
 - 設定PDEはラット3ヵ月試験に基づいており、これをF3 = 5で長期投与に外挿した。
 - 連日投与に比べて投与頻度が低い
 - 元素不純物Xが急性毒性や局所作用を示すという証拠はない
- 修正した計算:
 - 経口製剤の許容レベル(AL) = $0.12 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1 = 300 \text{ } \mu\text{g/day}$
 - 注射剤のAL = $\text{PDE(経口)} / 10 = 30 \text{ } \mu\text{g/day}$
- したがって、この製剤における安全性の点では、観察された元素不純物Xの量 $23 \text{ } \mu\text{g}$ の妥当性を説明できると結論できる
- 品質特性を確認する必要がある。

例B5: 単回投与でF3／リスク・ベネフィットを修正

- 脳卒中用の製剤は急速投与する静脈注射剤である
- 用途は単回投与である
- 製剤の調製: 滅菌水で1 mg/mLの濃度に再溶解したドライパウダーには、17.3 µgの元素不純物X及び50 µgの元素不純物Yが含まれることがわかっている。
 - 治療に必要な投与容量は1 mLである。
 - 工程や供給元の変更によって元素不純物X及びYの量をさらに減らすことはできない。

例B5: 単回投与でF3／リスク・ベネフィットを修正 (続き)

- Q3Dにおける設定PDE
 - 元素不純物X: 注射剤のPDE = 5 µg/day
 - 元素不純物Y: 注射剤のPDE = 20 µg/day
- PDEの由来
 - 元素不純物X: ヒトでの最小リスクレベル(MRL)に基づく。調整用の修正係数はない。
 - 元素不純物Y: 係数F3は、げっ歯類を用いた2年間の発がん性試験に基づく。F3は1である。
- この例では係数F3の変更を適用できない。代わりにリスク・ベネフィットのアプローチを用いることができる。

例B5: 単回投与でF3／リスク・ベネフィットを修正 (続き)

- リスク・ベネフィットの評価
 - リスク
 - 元素不純物X及びYは急性毒性を示さない
 - ベネフィット
 - 健康に大きな影響を与える治療
 - 命を救う可能性がある
- リスク・ベネフィットの結論
 - 目的の効能・効果に対する製剤の利用についてはベネフィットがリスクを上回る

C] 最適な試験の変更

- 以下の場合に適用できる。
 - 他の関連データが存在する(社内試験又はQ3D後の公表データ)。
 - より適切な曝露期間を示す良好な品質データが入手可能である(慢性対急性)。
- 以下の調整
 - 無毒性量(NOAEL)／無影響量(NOEL)(用量)
 - F1 - 種間外挿
 - F3 - 試験の期間
 - F5 - NOAEL
- 強固な妥当性の説明が必要となる

例C6: 許容レベルを導くための新規出発点

- 製剤: 術後疼痛管理のための経口錠剤(1日1回)10日間の投与計画。
- 元素不純物Xに対する経口製剤の設定PDEは、ラット6カ月試験に基づく
 - 無毒性量(NOAE)は腎臓に対する影響に基づく(臨床病理学及び病理学)
 - $PDE = 0.06 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1 = 0.03 \text{ mg/d} = 30 \text{ } \mu\text{g/day}$

例C6: 許容レベルを導くための新規出発点(続き)

- 妥当性の説明
 - 製剤は短期間の使用のみが承認されている
 - 元素不純物Xに対する経口製剤のPDEは、ラット6ヵ月試験に基づく
 - PDEを短期間使用に適応させる妥当性を説明できる関連データを設定するために、スポンサーはイヌ3ヵ月試験を実施した
 - これにより、無毒性量(NOEL)(用量)、係数F1、F3及びF4の調整が可能になる
- 許容レベル(AL)
 - 臨床病理学的変化(腎臓)に基づくNOELを0.3 mg/kgとして行ったイヌ3ヵ月GLP試験から入手できる元素不純物Xのデータ
 - $AL = 0.3 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} / 2 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 = 75 \text{ } \mu\text{g/day}$
 - イヌに対してF1= 2、短期間試験に対してF3 = 10(控えめに選択した。さらに低い値を論じることもし可能)。作用の重篤度に対してF4 = 1

結論

- Q3Dの意図は、PDEを設定するとともに、元素不純物管理のメカニズムを開発することである
- 許容レベル(AL)の算出は場合によって認められることがある。なお、以下に示す事例は一例であり、これらに限定されるものではない。
 - 間欠投与
 - 短期間(例えば、30日間以下)投与
 - 特殊な効能・効果(例えば、生命を脅かす疾病、対処法の確立していない疾病、希少疾病)
- 強力な根拠を示すべきである
 - 以下の根拠は一例であり、これらに限定されるものではない。
 - PDEを上回る量の根拠
 - 製剤の安全性、有効性及び品質に対する影響に関する記載
- 許容レベルは規制当局による審査及び承認を受ける必要がある

付属書モジュール2

F2-1の割合の導出

- 算出基準
 - 消失半減期 ($t_{1/2}$) の5倍の期間を経た後の残存量は無視できると考えられる。
 - 蓄積可能性の範囲 (Rac) は、 $Rac = 1 / (1 - 0.5^{(投与間隔 / t_{1/2})})$ で表すことができる。
 - Racの値は、投与間隔が長くなるほど減少して1に近づき、投与間隔が0に近づくと無限大まで増加する。
 - これにより、F2.1を以下のように算出できる。
 - $F2.1 = 1 + 2.16 \times (Rac - 1) / Rac$
 - Racが無限大のとき、 $F2.1 = 3.16$ であり、Racが1まで減少するとき、F2.1は1である。

F2-1の典型的な値

比率(投与間隔/ t1/2)	F2-1	F2@ (F2-1*F2-2)
0.10	3.02	9.54
0.25	2.82	8.91
0.50	2.53	7.99
0.75	2.28	7.20
1.00	2.08	6.57
2.00	1.54	4.87
5.00	1.07	3.38

@:すべての事例でF2-2は3.16である

モジュール3

Q3Dに含まれない元素不純物の許容レベルの算出

ICH Q3D元素不純物

免責事項:

本プレゼンテーションは、元素不純物の理論及び実践に関する著者の見解を含む。
本プレゼンテーションは、当局や業界の公的なガイダンスや方針を示すものではない。

日米EU医薬品規制調和国際会議

注意事項

本スライドは、合意されたModuleを基に作成していますが、皆様にご理解いただくことを優先する目的で、意識、省略等があります。確定した内容ではないことにご留意ください

法的な通知

本プレゼンテーションは著作権により保護されており、ICHの著作権が常に認められるなら、公有使用許諾のもとで使用、複製、他の業務への組み込み、翻案、修正、翻訳又は配布することができる。本文書を翻案、修正又は翻訳する場合、原プレゼンテーションの変更が行われたこと、又は変更が原本に基づくことを明確に示す、区分する、もしくは確認するための合理的な段階を踏まなければならない。原文書の翻案、修正又は翻訳がICHにより承認された、又はICHの後援のもとに行われたという印象は避けなければならない。

本文書は「現状のまま」提供され、一切の保証を伴わない。如何なる場合もICH又は原文書の著者は、本文書の使用によって発生する要求、損害もしくはその他の債務に対して責めを負わない。

第三者により供給された内容には、上述した許可を適用しない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書の場合、その著作権の保有者から複製の許可を取得すること。

Q3Dに含まれない元素不純物(EI)の許容レベル(AL)の算出

- ガイドライン(付録1)に概略されるように、PDEを算出するためには以下の原則に従う必要がある
- 安全性の情報を見いだすために文献を精査する必要がある
- 情報の品質及び適用可能性を判断する必要がある
- 注: 以下の例はICH Q3Dに基づくPDEを示すものではない。単に説明の目的で示す例である。

例1: Q3Dに含まれない元素不純物の安全性確認

- プレフィルドシリンジ(PFS)製剤
- 栓は硫化ゴム製である
 - 元素硫黄(S)は容器施栓系の浸出物試験で検出されるが、モノクローナル抗体(mAb)由来の硫黄ではない
 - 製剤の有効期間に基づき、硫黄の濃度を2.3 µg/用量とした
- 製剤はmAbであり、皮下(SC)投与する(8週間ごとに1用量)
- 品質特性
 - 硫黄はmAbの品質に影響しないことがわかっている



許容レベルの決定

- Q3Dの原則を用いて、注射剤中の元素硫黄の許容レベル(AL)を算出できる
 - 注: ICH Q3Dに基づくPDEではない。単に説明の目的で示す例である。
- 利用可能な注射剤のデータが限られている – 経口製剤の試験データを用いてALを算出する
 - 報告されたヒトのデータは、硫黄が相対的に毒性を示さないことを示唆しているが、最小リスクレベル(MRL)は把握できていない
 - ウサギ静脈内投与試験; 1用量の投与、動物数が限られている、非GLP、使用したコロイド硫黄には多硫化物が含まれる (Greengard and Woolley, 1940; Studies on colloidal sulfur-polysulfide mixture. Toxicity J. Am. Pharmaceut. Assoc. 29:289-292)。
 - 硫黄の経口バイオアベイラビリティは不明である
 - 仔ウシを用いた飼料試験で、2種類の硫黄濃度(硫酸カルシウムとして)の飼料を85日間投与した結果、最大16 mg/kg/dayの用量まで、健康、体重、銅(Cu)及びセレン(Se)濃度、Cu及びSeに依存的な酵素の活性に影響は見られなかった。したがって、無毒性量(NOEL)は16 mg/kg/dayである。
 - 硫黄摂取量(経口) = $16 \text{ mg/kg/d} \times 50 \text{ kg} \div (10 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1) = 0.8 \text{ mg/day}$ (800 µg/day)
 - この試験は許容レベルの決定に最適であると思われた

許容レベルの決定(続き)

- 注射剤の許容レベル(AL)
- 最も保守的修正係数100(Q3Dの3.1項、経口バイオアベイラビリティ < 1%)を用いると、硫黄に対する注射剤の許容レベルは以下のとおり。
$$800 \mu\text{g/day} \div 100 = 8 \mu\text{g/day}$$
- プレフィルドシリンジ(PFS)製剤中の硫黄
 - 算出した硫黄の許容レベルは8 $\mu\text{g/day}$ である
 - PFS製剤には、ワーストケースの濃度で2.3 $\mu\text{g/}$ 用量の硫黄が含まれる
 - 患者は8週間に1回投薬を受ける
 - 製剤中の硫黄の量は許容できると思われる
 - 許容レベルは規制当局による審査及び承認を受ける必要がある
- **注:これはICH Q3Dに基づくPDEを示すものではない。単に説明の目的で示す例である。**