

大容量注射剤およびPDE値から濃度限度値への換算

医薬品医療機器総合機構
ジェネリック医薬品等審査部
Q3D IWG専門家 小川 卓巳

モジュール4

注射剤で考慮すべきこと

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。

概略

- ガイドラインの説明
- 注射剤の限度を2 Lとする原則
- 例

Q3D: 大容量注射剤の項

最大一日投与容量が2 Lまでの注射剤については、その最大一日投与容量を用いて、許容一日曝露量(PDE)から許容濃度を算出してもよい。一日の投与量として、表示量または臨床で使用が2Lを超える製剤については(生理食塩水、ブドウ糖液、完全静脈栄養法用の液、洗腸液など)、PDE値から許容濃度を算出する際に2 Lの容量を適用してもよい。(参考文献4)

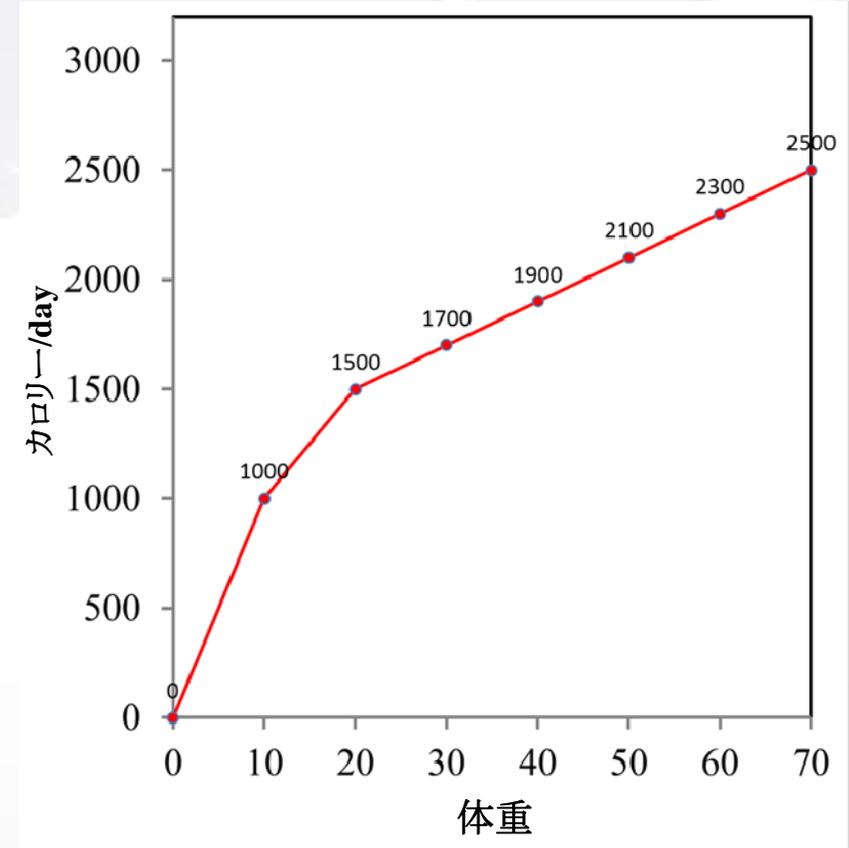
4) Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32.

- 1957年、HollidayとSegarは入院患者の平均的な一日補液必要量を設定する方法を提案した。(Holliday, Segar [1957], 参考文献1)
 - 患者の体重に基づいたカロリー算出
 - 体重 0～10kg : 100mL/kg/day
 - 体重 10～20kg : 50mL/kg/day
 - 体重 >20kg : 20mL/kg/day
- この方法は現在も標準治療とみなされている。
 - 「Holliday-Segarの式は今もなお、輸液の必要量を計算するための標準的な方法である。」(Meyers, [2009], 参考文献2)

1. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32.
2. Meyers, RS. Pediatric Fluid and Electrolyte Therapy, *Journal of Pediatric Pharmacology Therapeutics* 2009;14:204-11

Holliday-Segarのノモグラム

- 要約: 1カロリー消費するごとに補液1 mLが必要である。カロリー消費量は体重と相関関係がある。
- 体重50 kgの患者は、1日に約2000 mLの輸液を必要とする。
- Q3Dでは、大容量投与される可能性のある注射剤中の元素不純物量を決定するための基準容積として2 Lを設定した。
 - Q3Dにおける許容一日曝露量(PDE)は体重50 kgに基づいている
- 体重を考慮すると、Holliday-Segarのノモグラムでは、体重が50kg以上の患者に2L以上の容量を投与する際、追加の安全係数をかけることになる。



例1: 10%ブドウ糖注射剤、米国薬局方 (USP)

- **製品情報**
 - 1-L ポリ塩化ビニル (PVC) 製バッグ入りで供給される
 - 用量¹: 一日用量は2 Lに設定
 - 製剤の製造にはUSP注射用水を用いる
- **リスクアセスメント・アプローチ**
 - 製剤アプローチを用いて実施するリスクアセスメント
 - 製剤の構成成分の調査で、潜在的な元素不純物は確認されなかった。
 - 製造業者はリスクアセスメントの裏づけとして、代表的な市販製剤3バッチの試験を実施した(クラス1、2A及び3の元素を含む試験)。
 - 浸出物試験の結果、製品の有効期間全体にわたり、容器施栓系からの元素不純物の侵出がないことが証明された。

1. 添付文書の用量: 「医師の指示に従う。患者の年齢、体重及び臨床症状により用量は異なる。」

例1: 10%ブドウ糖注射剤、米国薬局方 (USP)

ロット番号	As、 $\mu\text{g/L}$	Cd、 $\mu\text{g/L}$	Hg、 $\mu\text{g/L}$	Pb、 $\mu\text{g/L}$
20xx001	<0.50	<0.10	<0.25	<0.10
20xx002	<0.50	<0.10	<0.25	<0.10
20xx003	<0.50	<0.10	<0.25	<0.10
	As、 μg	Cd、 μg	Hg、 μg	Pb、 μg
一日合計量 ¹	<1.0	<0.20	<0.50	<0.20
PDE	15 $\mu\text{g/day}$	2 $\mu\text{g/day}$	3 $\mu\text{g/day}$	5 $\mu\text{g/day}$
管理閾値	4.5 $\mu\text{g/day}$	0.6 $\mu\text{g/day}$	0.9 $\mu\text{g/day}$	1.5 $\mu\text{g/day}$

ロット番号	Co、 $\mu\text{g/L}$	V、 $\mu\text{g/L}$	Ni、 $\mu\text{g/L}$	Li、 $\mu\text{g/L}$	Sb、 $\mu\text{g/L}$	Ba、 $\mu\text{g/L}$	Mo、 $\mu\text{g/L}$	Cu、 $\mu\text{g/L}$	Sn、 $\mu\text{g/L}$	Cr、 $\mu\text{g/L}$
20xx001	<0.20	<0.40	<2.0	<10.0	<2.0	<1.0	<10.0	<2.0	<3.0	<10.0
20xx002	<0.20	<0.40	<2.0	<10.0	<2.0	<1.0	<10.0	<2.0	<3.0	<10.0
20xx003	<0.20	<0.40	<2.0	<10.0	<2.0	<1.0	<10.0	<2.0	<3.0	<10.0
	Co、 μg	V、 μg	Ni、 μg	Li、 μg	Sb、 μg	Ba、 μg	Mo、 μg	Cu、 μg	Sn、 μg	Cr、 μg
一日合計量 ¹	<0.40	<0.80	<4.0	<20.0	<4.0	<2.0	<20.0	<2.0	<6.0	<20.0
PDE	5 $\mu\text{g/day}$	10 $\mu\text{g/day}$	20 $\mu\text{g/day}$	250 $\mu\text{g/day}$	90 $\mu\text{g/day}$	700 $\mu\text{g/day}$	1500 $\mu\text{g/day}$	300 $\mu\text{g/day}$	600 $\mu\text{g/day}$	1100 $\mu\text{g/day}$
管理閾値	1.5 $\mu\text{g/day}$	3 $\mu\text{g/day}$	6 $\mu\text{g/day}$	75 $\mu\text{g/day}$	27 $\mu\text{g/day}$	210 $\mu\text{g/day}$	450 $\mu\text{g/day}$	90 $\mu\text{g/day}$	180 $\mu\text{g/day}$	330 $\mu\text{g/day}$

¹(2 L × 測定値)

例1: 10%ブドウ糖注射剤、米国薬局方(USP)

- **結論**

- 懸案の潜在的元素不純物の測定値はすべて検出限界未満であった。
- 各元素の定量限界は管理閾値未満である。

例2: 0.45%塩化ナトリウム注射剤、USP

- 製品情報

- 1-Lポリ塩化ビニル(PVC)製バッグ入りで供給される
- 用量¹: 一日用量は2 Lに設定
- 製剤の製造にはUSPの注射用水を用いる

- リスクアセスメント・アプローチー構成成分アプローチ

- 注射用水を評価した結果、考慮すべき潜在的元素不純物はAs、Cd、Hg及びPbのみであった。
- 文献に、バリデートされた試験法を用いて、3種のグレードの塩化ナトリウム中のAs、Cd、Hg及びPbの分析結果(平均値)が示されている
(<http://eusalt.com/salt-quality>)
- 製剤の製造条件はマイルドであることから、製造機器由来の元素不純物はない。
- 浸出物試験の結果、容器施栓系から有意に混入する元素不純物はないことが証明されている。
- 注射剤(WFI)の品質モニタリングの結果、有意に混入する元素不純物はないことが証明されている。

¹ 添付文書の用量:「医師の指示に従う。患者の年齢、体重及び臨床症状により用量は異なる。」

例2: 0.45%塩化ナトリウム注射剤、USP

	As、濃度	Cd、濃度	Hg、濃度	Pb、濃度
NaCl中の最大量*	0.024 µg/g	0.011 µg/g	0.00062 µg/g	0.0808 µg/g
注射用水	<0.50 µg/L	<0.10 µg/L	<0.25 µg/L	<0.10 µg/L
製剤1 Lあたりの不純物量	<0.5108	<0.1495	<0.25279	<0.464
	As、µg	Cd、µg	Hg、µg	Pb、µg
合計µg/day(総量2 L/dayに基づく)	<1.0216 µg	<0.299 µg	<0.50558 µg	<0.928 µg
PDE	15 µg/day	2 µg/day	3 µg/day	5 µg/day
管理閾値	4.5 µg/day	0.6 µg/day	0.9 µg/day	1.5 µg/day

* NaClの報告データは、文献で報告された量の最大値を示している(参考文献を参照)

結論:

- すべての潜在的元素不純物の量は、各元素不純物の管理閾値より低い

参考文献

- **European Committee for the Study of Salt, ECSS/CN 287-1982, Statistical Study of Inter-Laboratory Analysis of Sodium Chloride (As, Cd, Hg, Pb)**
 - As : EuSalt/AS 011-2005
 - Hg : EuSalt/AS 012-2005
 - Pb : EuSalt/AS 013-2005
 - Cd : EuSalt/AS 014-2005

モジュール7

PDE値と濃度限度値との間の換算

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。

一般原則(1)

- 許容一日曝露量(PDE)は、患者の曝露に対して安全性に基づく限度値を示す。
- Q3Dの7項には、PDEを濃度限度値に換算するためのオプションが示されている。
- PDEから算出された濃度は、元素不純物の予測値の有意性を評価するために、リスクアセスメントの際に用いることができる。
- PDEから算出された濃度は、元素不純物の管理の適切性を示すために用いることができる。

一般原則(2)

- 算出された許容濃度により、製剤の元素不純物が設定PDEを超えないことが保証できるのであれば、申請者はこれらのオプションのうちいずれも選択することができる。
- 許容濃度は以下の場合に用いることができる。
 - 濃度の実測値又は予測値をPDEと比較するためのリスクアセスメントのツールとして。
 - 上流管理に関して供給業者と議論する際に。
 - 規制当局への申請時に、管理に関する情報を示すために。

一般原則(3)

- オプションを適用する際に考慮すべき混入源
 - 製剤の構成成分
 - 原薬及び添加剤
 - 容器施栓系 (CCS)
 - 製造設備・器具
 - CCS又は製造設備・器具が製剤中の元素不純物量に影響しないと判断される場合は、オプション計算にこれらを含めない。
 - CCS又は製造機器が製剤中の元素不純物量に影響する場合は、添加剤及び原薬における許容濃度を算出する前に、これらの混入源からの推定一日摂取量をPDE値から控除しておくとい。

例

- Q3D 付録4 例:経口固形製剤
- 注射剤
- 吸入剤
- 以下の例は、Q3Dの7項に記載の原則を説明することを目的とする。

Q3D 付録4 例： 経口固形製剤

- 製剤の最大一日摂取量: 2.5 g
- 9種類の構成成分: 原薬1種類、添加剤8種類
 - 製品処方については次のスライドの表を参照
- 原薬: Pd及びNi触媒
- リスクアセスメント: Pb、As、Cd、Hg及びVが潜在的に製剤中に存在する

Q3D 付録4 例: 経口固形製剤

製剤処方

構成成分	一日摂取量、g
原薬	0.200
結晶セルロース(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
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	0.060
酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
製剤	2.500

Q3D 付録4 例: オプション1

- 製剤の最大一日投与量(10 g)を用いて、すべての構成成分に共通の最大濃度限度値を計算する。
 - これらの濃度はQ3Dの表A.2.2に示されている。
- 表A.2.2の濃度と、構成成分の実際の質量を用いて、製剤中の元素不純物の最大一日摂取量を算出する。

オプション1 濃度及び一日摂取量

構成成分	表A.2.2 許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
MCC	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
乳糖	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
リン酸カルシウム	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
クロスポビドン	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
ステアリン酸マグネシウム	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
HPMC	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
TiO ₂	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
酸化鉄	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
最大一日摂取量 (µg/day)	1.25	3.75	1.25	7.5	25	25	50
PDE (µg/day)	5	15	5	30	100	100	200

Q3D 付録4 例: オプション2a

- 製剤の最大一日投与量を用いて、すべての構成成分に共通の最大濃度限度値を計算する。
- 付録4の例では、最大一日投与量が2.5 gの製剤について検討されている。
- 表A.2.1 のPDEを一日投与量2.5 gで除して、構成成分中の元素不純物の最大許容濃度を算出する。

オプション2a 濃度及び一日摂取量

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	2	6	2	12	40	40	80
MCC	2	6	2	12	40	40	80
乳糖	2	6	2	12	40	40	80
リン酸カルシウム	2	6	2	12	40	40	80
クロスポビドン	2	6	2	12	40	40	80
ステアリン酸マグネシウム	2	6	2	12	40	40	80
HPMC	2	6	2	12	40	40	80
TiO ₂	2	6	2	12	40	40	80
酸化鉄	2	6	2	12	40	40	80
最大一日摂取量 (µg/day)	5	15	5	30	100	100	200
PDE (µg/day)	5	15	5	30	100	100	200

Q3D 付録4 例： オプション2b

- 申請者は、構成成分中の元素不純物の予測濃度に関する既存の知識に基づき、製剤の各構成成分中の許容濃度を提案する。
- 予測濃度の典拠：
 - 公表文献
 - 利用可能な場合は、公定書収載グレードの成分中の元素不純物の限度値
 - 業者からの情報
 - 申請者によるデータ又は情報

オプション2b 付録4 例 濃度¹

構成成分	濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	<LoQ	0.5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50
MCC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
乳糖	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
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	*	<LoQ	<LoQ
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	*	<LoQ	0.5
HPMC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
TiO ₂	20	1	1	1	*	1	<LoQ
酸化鉄	10	10	10	10	*	2000	50

1. この表のデータ例は、先のスライドに記載の混入源由来である。

*リスクアセスメントの結果、Pdは潜在的元素不純物でなかったことから、定量しなかった。

オプション2b 付録4 例 総一日摂取量の予測値

成分	最大値一日 摂取量 (g) (MDI) ^{1.}	Pb		As		Cd		Hg		Pd		V		Ni	
		C ^{2.}	MDI*C ^{3.}	C	MDI*C	C	MDI*C	C	MDI*C	C ^{2.}	MDI*C	C	MDI*C	C	MDI*C
原薬	0.2	0.0	0	0.5	0.1	0.0	0	0.0	0	20	4	0	0	50	10
MCC	1.1	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	0	0	0	0	0.0	0
乳糖	0.45	0.1	0.045	0.1	0.045	0.1	0.045	0.1	0.045	0	0	0	0	0.0	0
リン酸カルシウム	0.35	1.0	0.35	1.0	0.35	1.0	0.35	1.0	0.35	0	0	10	3.5	5.0	1.75
クロスポビドン	0.265	0.1	0.027	0.1	0.027	0.1	0.027	0.1	0.027	0	0	0	0	0.0	0
ステアリン酸マグネシウム	0.035	0.5	0.018	0.5	0.018	0.5	0.018	0.5	0.018	0	0	0	0	0.5	0.018
HPMC	0.06	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006	0.1	0.006	0	0	0	0	0.0	0
酸化チタン	0.025	20	0.5	1.0	0.025	1.0	0.025	1.0	0.025	0	0	1	0.025	0.0	0
酸化鉄	0.015	10	0.15	10	0.15	10	0.15	10	0.15	0	0	2000	30	50	0.75
総摂取量 ⁴ (µg/day)		1.21		0.83		0.73		0.73		4		33.53		12.52	
PDE (µg/day)		5		15		5		30		100		100		200	

1. 構成成分の摂取量 (MDI) をgで表示。
2. 元素不純物の濃度 (C) を1gあたりのµgで表示。
3. 構成成分からの元素不純物の摂取量 (MDI*C) をµgで表示。
4. 製剤中の元素不純物の総摂取量は、構成成分からの元素不純物の摂取量の合計である。

構成成分中の潜在的濃度

構成成分	潜在的濃度** (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	<LoQ	5	<LoQ	<LoQ	500	<LoQ	750
MCC	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
乳糖	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
リン酸カルシウム	5	5	5	35	*	70	80
クロスポビドン	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
ステアリン酸マグネシウム	5	10	5	125	*	<LoQ	100
HPMC	2.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
TiO ₂	50	40	10	35	*	20	<LoQ
酸化鉄	50	100	50	200	*	5000	1200
一日摂取量 (µg/day)	5.0	15.0	4.8	29.9	100	100	199.5
PDE (µg/day)	5	15	5	30	100	100	200

** 最大許容濃度は、予測濃度に基づいて申請者が提案する。他の濃度を提案してもよい。

* リスクアセスメントの結果、Pdは潜在的元素不純物でなかったことから、定量しなかった。

Q3D 付録4 例: オプション3

- オプション3では、最終製剤中の元素不純物の許容濃度を決定する。
 - 最大一日投与量に基づく

オプション3 濃度

		最大許容濃度 (µg/g)						
一日摂取量 (g)		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
製剤	2.5	2	6	2	12	40	40	80
最大一日摂取量 (µg/day)		5	15	5	30	100	100	200
PDE (µg/day)		5	15	5	30	100	100	200

オプションの結果

- 上記の例は、リスクアセスメントにおける計算オプションの事例である。
- オプションの計算は、適切に用いれば、規格設定の根拠として用いることができる。
- 管理閾値を超える可能性がある元素について：
 - オプション2bの表から、製剤中の元素不純物の主要な混入源に関する情報が得ることができる。

注射剤の例：注射用液剤

- 製剤の最大一日摂取量：1.5 g
- 6種類の成分：1種類の原薬、5種類の添加剤（注射用水を含む）
 - 成分の最大一日量については次のスライドを参照
- 原薬：Pt触媒
- リスクアセスメント：Pb、As、V及びCoが潜在的に製剤中に存在する
 - 鉛（Pb）は炭酸ナトリウム中の不純物と思われる
 - ヒ素（As）はガラス中の不純物と思われる
 - リスクアセスメントで、Cd及びHgは製剤中に存在する可能性が低いと判断した。

注射剤の例：注射用液剤

製剤処方

成分	一日摂取量、g
原薬	0.01
マンニトール	0.18
ポリソルベート80	0.01
炭酸ナトリウム	0.1
エタノール	0.2
注射用水	1
製剤	1.50

炭酸ナトリウムは製剤中のPbの潜在的混入源である。
容器はタイプIの公定書収載ガラスであり、Asの潜在的混入源である。

注射用液剤：ガラス中のAsの検討

- 製剤にガラス中のヒ素が混入する予測最大量: $1 \mu\text{g}$
- Asに対する注射剤の設定PDE: $15 \mu\text{g/day}$
- 原薬及び添加剤からの許容一日曝露量: $15 - 1 = 14 \mu\text{g/day}$

これは単に説明することを目的として示す例である。

注射用液剤の例: オプション1 濃度及び一日摂取量

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pt	V	Co
原薬	0.5	1.5	0.2	0.3	1.0	1.0	0.5
マンニトール	0.5	1.5	0.2	0.3	1.0	1.0	0.5
ポリソルベート80	0.5	1.5	0.2	0.3	1.0	1.0	0.5
炭酸ナトリウム	0.5	1.5	0.2	0.3	1.0	1.0	0.5
エタノール	0.5	1.5	0.2	0.3	1.0	1.0	0.5
注射用水	0.5	1.5	0.2	0.3	1.0	1.0	0.5
最大一日摂取量 (µg)	0.8	2.3	0.3	0.5	1.5	1.5	0.8
PDE (µg/day)	5	14¹	2	3	10	10	5

1. 許容一日曝露量は、容器施栓系からの混入分を控除する。

注射用液剤の例: オプション2a 濃度及び一日摂取量

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pt	V	Co
原薬	3.3	9.3	1.3	2.0	6.7	6.7	3.3
マンニトール	3.3	9.3	1.3	2.0	6.7	6.7	3.3
ポリソルベート80	3.3	9.3	1.3	2.0	6.7	6.7	3.3
炭酸ナトリウム	3.3	9.3	1.3	2.0	6.7	6.7	3.3
エタノール	3.3	9.3	1.3	2.0	6.7	6.7	3.3
注射用水	3.3	9.3	1.3	2.0	6.7	6.7	3.3
最大一日摂取量 (µg)	5.0	14	2.0	3.0	10.0	10.0	5.0
PDE (µg/day)	5	14¹	2	3	10	10	5

1. 許容一日曝露量は、容器施栓系からの混入分を控除する。

注射用液剤の例: オプション2b 予測濃度

構成成分	濃度実測値 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pt	V	Co
原薬	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1	1	0.5
マンニトール	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ
ポリソルベート80	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ
炭酸ナトリウム	2	1	0.2	<LOQ	*	0.1	0.1
エタノール	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ
注射用水	0.003	0.001	<LOQ	<LOQ	*	<LOQ	0.001

* リスクアセスメントの結果、Ptは潜在的元素不純物でなかったことから、定量しなかった。

注射用液剤の例: オプション2b

予測濃度からの曝露量

構成成分	MDI ¹	Pb		As		Cd		Hg		Pt		V		Co	
		C ²	MDI*C ³	C	MDI*C	C	MDI*C	C	MDI*C	C	MDI*C	C	MDI*C	C	MDI*C
原薬	0.01	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.01	1	0.01	0.5	0.005
マンニトール	0.18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ポリソルベート80	0.01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炭酸ナトリウム	0.10	2	0.2	1	0.1	0.2	0.02	0	0	0	0	0.1	0.01	0.1	0.01
エタノール	0.20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射用水	1.00	0.003		0.001	0.001	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
総摂取量 ⁴ ($\mu\text{g}/\text{day}$)	1.50	0.20		0.10		0.02		0.00		0.01		0.02		1.02	
PDE($\mu\text{g}/\text{day}$)		5		14 ⁵		2		3		10		10		5	

1. 構成成分の最大一日摂取量(MDI)をgで表示。
2. 元素不純物の濃度(C)を1gあたりの μg で表示。
3. 構成成分からの元素不純物の摂取量(MDI*C)を μg で表示。
4. 製剤中の元素不純物の総摂取量は、構成成分からの元素不純物の摂取量の合計である。
5. ヒ素については、容器からの混入分を考慮した調節後のPDEを用いる。

注射用液剤の例: オプション2b

取り得る濃度

構成成分	潜在的濃度 (µg/g)**						
	Pb	As	Cd	Hg	Pt	V	Co
原薬	0.01	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5	5	5
マンニトール	0.01	<LOQ	<LOQ	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ
ポリソルベート80	0.01	<LOQ	<LOQ	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ
炭酸ナトリウム	10	5	1	<LOQ	*	1	1
エタノール	0.01	<LOQ	<LOQ	<LOQ	*	<LOQ	<LOQ
注射用水	0.03	0.01	<LOQ	<LOQ	*	<LOQ	0.01
最大一日摂取量 (µg)	1.03	0.51	0.1	0	0.05	0.15	0.16
PDE (µg/day)	5	14	2	3	10	10	5

** 構成成分の最大許容濃度は、予測濃度に基づいて申請者が提案する。他の濃度を提案してもよい。

* リスクアセスメントの結果、Ptは潜在的元素不純物ではなかったことから、定量しなかった。

注射用液剤の例: オプション3 濃度

		最大許容濃度 (µg/g)						
一日摂取量 (g)		Pb	As	Cd	Hg	Pt	V	Co
製剤	1.5	3.33	9.3	1.33	2.0	6.67	6.67	3.33
最大一日摂取量 (µg)		5	14	2	3	10	10	5
PDE (µg/day)		5	14	2	3	10	10	5

吸入剤の例

- 製剤の最大一日摂取量: 0.1733 g
- 4種類の成分: 1種類の原薬、3種類の添加剤(注射用水を含む)
 - 構成成分の最大一日量については次のスライドを参照
- リスクアセスメント
 - Co、V及びCuは、容器施栓系から混入する可能性がある。
 - 原薬の合成でPdを使用する。

吸入剤の例

製剤処方

構成成分	一日摂取量、g
原薬	0.0003
ポリソルベート	0.1100
塩化ナトリウム	0.0030
注射用水	0.0600
製剤	0.1733

容器施栓系から元素不純物の混入に関する検討

- 容器施栓系からの最大予測混入量
 - Co: 0.5 µg
 - V: 0.25 µg
 - Cu: 1 µg
 - 調節後のPDE
 - $Co = 3 - 0.5 = 2.5$
 - $V = 1 - 0.25 = 0.75$
 - $Cu = 30 - 1 = 29$

これは単に説明することを目的として示す例である。

吸入剤の例: オプション1 濃度及び一日摂取量

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)			
	Pd	Co	V	Cu
原薬	0.10	0.25	0.075	2.9
ポリソルベート	0.10	0.25	0.075	2.9
塩化ナトリウム	0.10	0.25	0.075	2.0
注射用水	0.10	0.25	0.075	2.9
最大一日摂取量 (µg)	0.02	0.04	0.01	0.5
PDE (µg/day)¹	1	2.5	0.75	29

1. 許容一日曝露量は、容器施栓系からの混入分を控除する。

吸入剤の例: オプション2a 濃度及び一日摂取量

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)			
	Pd	Co	V	Cu
原薬	5.8	14.42	4.32	167.3
ポリソルベート	5.8	14.42	4.32	167.3
塩化ナトリウム	5.8	14.42	4.32	167.3
注射用水	5.8	14.42	4.32	167.3
最大一日摂取量 (µg)	1	2.5	0.75	29
PDE (µg/day) ¹	1	2.5	0.75	29

1. 許容一日曝露量は、容器施栓系からの混入分を控除する

吸入剤の例: オプション2b 予測濃度

構成成分	濃度実測値 (µg/g)			
	Pd	Co	V	Cu
原薬	0.10	<LOQ	1.0	1.0
ポリソルベート	<LOQ	0.10	<LOQ	<LOQ
塩化ナトリウム	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
注射用水	<LOQ	0.001	0.001	0.001

吸入剤の例：オプション2b 予測濃度からの曝露量

構成成分	最大一日摂取量 (MDI) ¹	Pd		Co		V		Cu	
		C ²	MDI*C ³	C	MDI*C	C	MDI*C	C	MDI*C
原薬	0.0003	0	0	0	0	1	0.0003	1	0.0003
ポリソルベート	0.11	0.1	0.011	0.1	0.011	0	0	0	0
塩化ナトリウム	0.003	0	0	0	0	0	0	0	0
注射用水	0.06	0.001	6E-05	0.001	6E-05	0.001	6E-05	0.001	6E-05
総摂取量 (μg/day) ⁴	0.1733	0.01		0.01		0.00		0.00	
PDE (μg/day) ⁵		1	2.5	0.75	29	1	2.5	0.75	29

1. 構成成分の最大一日摂取量 (MDI) をgで表示。
2. 元素不純物の濃度 (C) を1gあたりのμgで表示。
3. 構成成分からの元素不純物の摂取量 (MDI*C) をμgで表示。
4. 製剤中の元素不純物の総摂取量は、構成成分からの元素不純物の摂取量の合計である。
5. ヒ素については、容器からの混入分を考慮した調節後のPDEを用いる。

吸入剤の例: オプション2b

取り得る濃度

構成成分	潜在的濃度 (µg/g)			
	Pd	Co	V	Cu
原薬	0	0	10	10
ポリソルベート	1.0	1.0	0	0
塩化ナトリウム	0	0	0	0
注射用水	0.01	0.01	0.01	0.01
最大一日摂取量 (µg)	0.11	0.11	0.004	0.004
PDE (µg/day) ¹	1	2.5	0.75	29

1. ヒ素については、容器からの混入分を考慮した調節後のPDEを用いる。

吸入剤の例: オプション3 濃度

		最大許容濃度 (µg/g)			
一日摂取量 (g)		Pd	Co	V	Cu
製剤	0.1733	5.8	14.42	4.32	167.3
PDE (µg/day)		1	2.5	0.75	29