

ICH Q3E

医薬品及び生物製剤の

ExtractablesとLeachablesの評価と管理

2023.12.20

JPMA Q3E トピックリーダー

小松 一聖

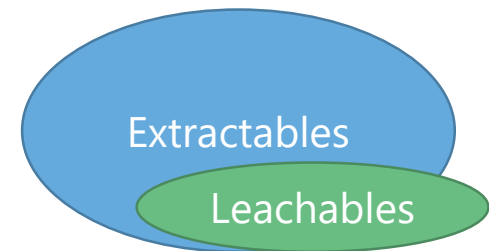
# 本日の発表内容

- Q3Eの背景
  - プラハ会議前までの進捗
  - プラハ会議での進捗
  - 今後の予定
  - 業界が注目している国内動向
- 
- 本発表は演者の個人的見解を示したものであり、本発表に登場する団体等の公式見解を示したものではないことにご留意ください

# Q3Eの背景

## Extractablesとは? / Leachablesとは? (概念)

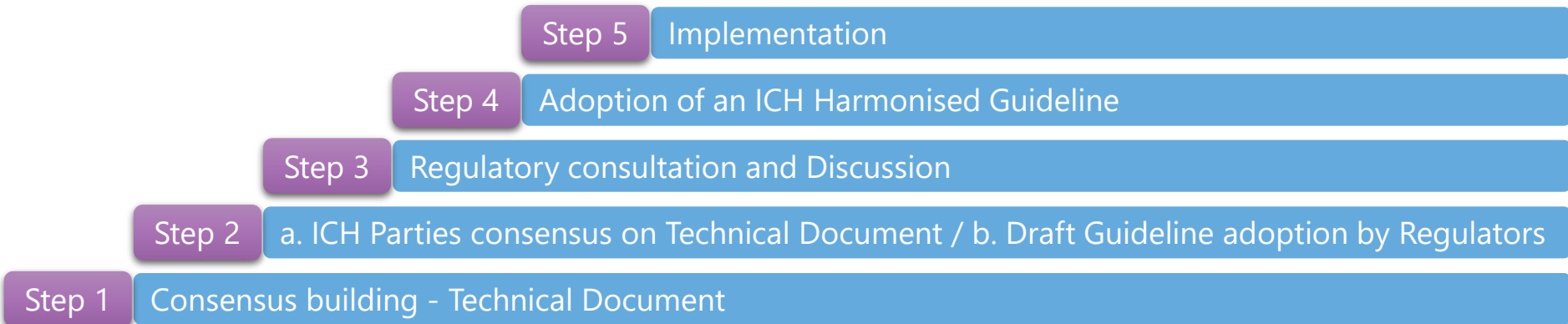
- Extractables (抽出物 ; E)
  - 苛酷条件下で, 容器施栓系 / 製造設備から溶媒中に抽出される物質. ワーストケースにおいて製品 / 内用液中に移行しうるもの
- Leachables (溶出物 ; L)
  - 実際の保存 / 使用条件下で, 容器施栓系 / 製造設備から内用液に移行する物質
- 製品中で最終的に管理されるべき不純物は、Leachables



# Q3Eの背景

- 医薬品のE&Lの評価と管理に関し，統一されたガイダンスがない
  - 具体的には，以下に対処するための国際的なガイダンスがない
    - 多様な治療方法や剤型
    - 報告，構造決定，安全性確認の閾値
    - 安全性評価
    - サイエンス/リスクベース，Quality by Design (QbD) のアプローチの原則との整合
- Q3EはE&Lに関する業界・当局間のギャップと不確実性の解消を促す
- Q3Eは薬物デリバリーデバイス資材を含めた医薬品の，重要な側面に焦点を当て，要件の透明性を向上する

# プラハ会議前までの活動



Ref: ICH website - Formal ICH Procedure

We are here

2019.6~	EWG web会議 サブチームweb会議	Concept Paper / Business Plan Scope, 閾値等検討. ガイドラインドラフト継続 対面会議が困難で, 地道な課題解決協議
2022.11	インチョン会議	AET / SCT, リスクの要素等検討
2023.6	バンクーバー会議	Threshold Project. 安全性・品質各々で課題に注力 課題解決のためのロードマップの検討・大枠合意

AET: Analytical Evaluation Threshold, SCT: Safety Concern Threshold

2023.12.20 ICH即時報告会

# プラハ会議前までに作成したガイドライン文書構成案

- Introduction
- Scope
- Risk Assessment and Control of Extractables and Leachables
- Analytical Evaluation Threshold
- Chemical Testing and Assessment
- Safety Assessment
- Documentation and Compliance
- Risk Review/Lifecycle Management
- Glossary, References, Appendices

ベンダー情報の利用

安定性試験

閾値の協議

# プラハ会議前までの進捗

- コンセプトペーパーに沿った内容のガイドラインドラフト
- キーになるセクションの内容の推敲
  - リスクアセスメント, AET等に関係する文案の大筋合意
  - 経口, 注射, 吸入の安全性リスク評価に関する指針構築を優先
  - Q3Dで取り上げられていない元素不純物の閾値の検討
  - 感作性の扱いの検討
  - 用語の定義の整備
- Threshold Project の推進

# プラハ会議での進捗：重大な決定・方針転換はない

- バイオアベイラビリティ情報がないLeachablesの評価・判断法を協議
  - 注射・吸入経路に対するフローチャートを作成中
- 経皮投与でのPDE算出の適用と限界について協議
  - 対象が多いと考えられる経口・注射・吸入投与の協議を優先する
- Threshold Project外注の契約締結が10月下旬となり，そこから評価活動期間に1年程度必要と考え，Step 1迄の期間を更に6箇月延長する



# Threshold Project

- 既知物質の毒性データを精査し，安全性確認閾値を調和合意する
- EWG支持母体と外部委託で個別PDEの検討・EWG確認を併進中
  - 個別PDEの確認チェックリストは整備完了
  - 委託先の報告書への要望・フィードバック内容を確認
  - 今後PDEが集積出来てからの閾値の調和方法を確認

本Projectで確認する数は  
これらより多く，外部委託も利用

ガイドライン	取り上げられている対象数	EWGメンバー数	該当ページ数
Q3C(R8)	63	24	216
Q3D(R2)	24 (x 2経路)	27	45
M7(R2)	22	27	141

ICH Q3C(R8) [000241452.pdf \(pmda.go.jp\)](#)

Q3C Support Documents

ICH Q3D(R2) [000246300.pdf \(pmda.go.jp\)](#)

ICH M7(R2) Addendum [000252115.pdf \(pmda.go.jp\)](#)

# 今後の予定

- 公開しているWork Planを踏まえると以下のような日程感が想定される

自	至	課題／活動	備考
～～	2024年3月	品質セクションの最終化	品質パートの意見の一致
～～	2024年11月	(Threshold Project) 外部委託契約・覚書の承認 EWG内外でのPDE算出作業 得られたPDE情報の確認と採択	得られたPDE情報の批評 順次PDEの分布の解析方法・結果の確認
2024年12月	2025年3月	(ガイドライン文書) Threshold projectの結果のガイドライン内容への反映 ガイドライン全体の内容の整合 ICH書式に整える	Threshold Projectの結果に基づくQT値の判断 コンセプトペーパーに記載の課題に対する内容の整備 PWP諮問前のEWG合意
2025年4月	2025年5月	PWP諮問	PWPコメント対応
2025年6月		Step 1サインオフ, Step 2a/b承認	

# Q3Eで想定される影響：日本特有の考慮点

- リスクベースのガイドラインになるはず (コンセプトペーパーより)
  - 製品への各種変更の程度もリスク評価が期待されるはず
- ▼
- 製造所変更迅速一変は？
    - 化成品で、基本的に審査を省略しGMP調査のみで製造所追加/変更を行える制度 (標準的事務処理期間：3カ月)
    - Q3Eに係る評価の審査が行われるなら当該制度の利用に制約が出る？
  - 軽微変更届出の対象は？
    - 平成17年2月10日通知の「関連工程を共有する同系統の品目」：過去2年以内のGMP調査結果を利用し国内製造所が追加可能
    - 上記と同様の制限が発生する？
- ▼
- 国内規制への影響や各制度の動向に、業界からも働きかけを続けたい

## おわりに：繰り返しお伝えしてきていること

- Q3E対応には、(Q3Dと同様) 医薬品製販業者とサプライヤー双方の、ガイドラインに対する理解と相互協力関係が不可欠
- 開発中の製品で、例えば、PQRIが提唱するようなLeachablesのリスク評価・管理を行うことができそうか。自社で対応が難しい場合、外注先があるかも要検討
- 実施可能性が極めて低い場合や、特定の製剤／剤形でExceptionが必要な場合は、早めに(Step 1前)声を上げていく必要がある