



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

# ICH-Q3E : 医薬品及び生物製剤の ExtractablesとLeachablesの評価と管理

PMDA ジェネリック医薬品等審査部  
MHLW/PMDA Topic Leader  
竹田 寛

## | 免責事項

- 本発表内容は演者の個人的見解であり、所属する組織の意見や立場を代表するものではないこと、ご注意ください。

# | 1-1. Leachablesとは？ / Extractablesとは？（概念）

## ■ Leachables（溶出物）

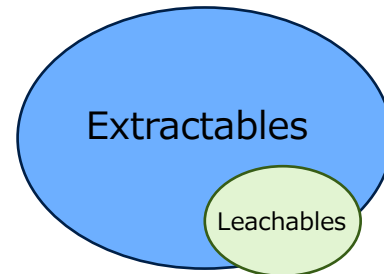
実際の保存／使用条件下で、容器施栓系／製造設備から内用液に移行する物質。

## ■ Extractables（抽出物）

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。

✓ 製品中で最終的に管理されるべき不純物は、Leachables

※ 訳語は「シングルユースシステムを用いて製造されるバイオ医薬品の品質確保に関する提言、日本PDA学術誌 GMPとバリデーション 2017; 19: 15-29.」を参考に選定



## | 1-2. ICH-Q3E : CP/BP記載のScope

The scope of the proposed new quality guideline will include:

- Chemical, biological and biotechnological products, as well as drug-devicecombination drug products.
- All associated dosages forms and take into account the extracting/leaching conditions, the route of administration, drug indication and patient exposure.

(Business Planより)

## | 1-3. これまでの活動

- 2019/6にトピックがEndorse。2020/7にConcept Paper/Business PlanがEndorse。
- EWG全体の電話会議：年4回開催（2022年は2, 6, 10, 12月）
- コアメンバーの電話会議：ほぼ月1回の頻度で開催
- サブグループが作成した各Chapterを統合し、ガイドライン初版を作成中。
- 残された論点について、サブグループで議論継続中。
- 残念ながら、仁川会合で特記すべき進展はありませんでした...

## | 1-4. 今後の予定

- 年4回のEWG全体の電話会議、コアメンバーの電話会議にて議論は継続。
- 今後の主なマイルストーン
  - 2022/11 : Step 1文書サインオフ → 6カ月のExtensionが認められた
  - 2023/7~12 (??) : 意見公募
  - 2025/5 (??) : Step 4
- Training Material やCase Studyが作成される可能性あり

## | 2-1. 事例検討

- 今回はこれ以上お話しできないことがないので、「Q3Eとは直接関係のない」事例検討（容器施栓系からのLeachables管理）を行います。
- 下記参考文書に基づき頭の体操を試みるもので、本邦での審査水準、判断基準等を踏まえたものではありません。
- 参考：Safety Thresholds and Best Demonstrated Practices for Extractables and Leachables in Parenteral Drug Products (Intravenous, Subcutaneous, and Intramuscular), PQRI  
<https://pqri.org/wp-content/uploads/2022/03/PQRI-PDP-Recommendation-2022.pdf>

## | 2-1. 事例検討

### [モデル薬剤]

- 効能・効果：神経筋疾患X（20歳ごろ発症して、生涯投薬）
- 用法・用量：10mg/1mLを1日1回筋肉内投与（注射剤）
- 容器・施栓系：プラスチック製プレフィルドシリンジ+シュリンクラベル
- 薬液の組成：有効成分 10mg／界面活性剤 1mg／懸濁化剤 2.5mg  
／リン酸緩衝液に溶解（pH 6.5～7.5）
- 冷蔵保存。ただし、最大1週間室温保存可と情報提供したい



## | 2-2. Material/Component Characterization

- 一次包装：プラスチック製プレフィルドシリンジを構成する各部材（注射筒、ストッパー、プランジャー）と、その原材料の供給業者から部材の組成、製法に関する情報を可能な限り入手
- シュリンクラベルからのmigrationの可能性があるので、シュリンクラベルの供給業者から部材の組成、製法に関する情報を可能な限り入手



- **Potential Leachables**を推定
- この段階でニトロソアミン等毒性の強いLeachablesのリスクが示唆された場合、部材の変更を検討。

## | 2-3. Controlled Extraction Study

### ■ Extraction試験の条件を検討

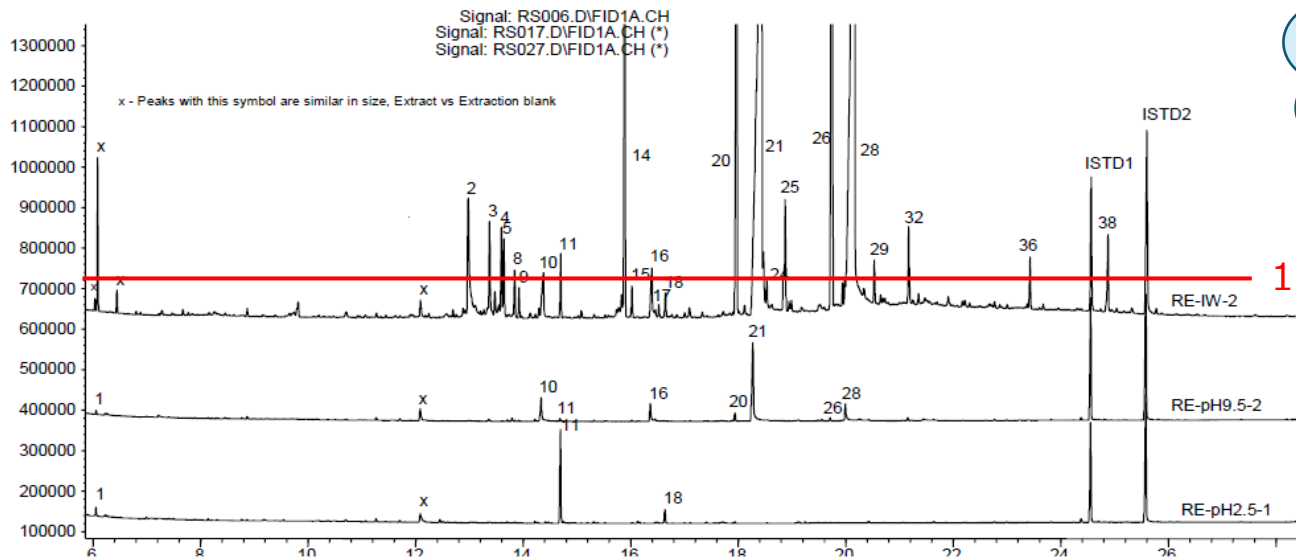
- pH：ワーストケースを想定して酸性側／塩基性側の条件を設定（PQRIは、6～8の間は不可としている）
- 界面活性剤／懸濁化剤：抽出力が高くなるよう（有機化合物濃度が高くなるよう）ワーストケースを想定
- リン酸緩衝液：ロット間で濃度が変動する場合、イオン強度が高くなるようワーストケースを想定
- 保存温度・保存期間：いわゆる加速条件的な考え方で設定。「最大1週間室温保管」をカバーする検討は別途実施。

### ■ 分析条件を設定

- 2-2で収集した情報に基づき、potential Leachablesを分離測定できるもの。
- 揮発性／不揮発性の有機物質、元素不純物など、特性の異なるLeachablesをそれぞれ測定。

## | 2-3. Controlled Extraction Study

### ■ Extraction試験結果の評価（下図は参考文献書Fig 3-1を改変）



（この後実施する  
 Leachables試験で）  
 この水準を超えた  
 ピークはすべて構造  
 決定し、QSAR！

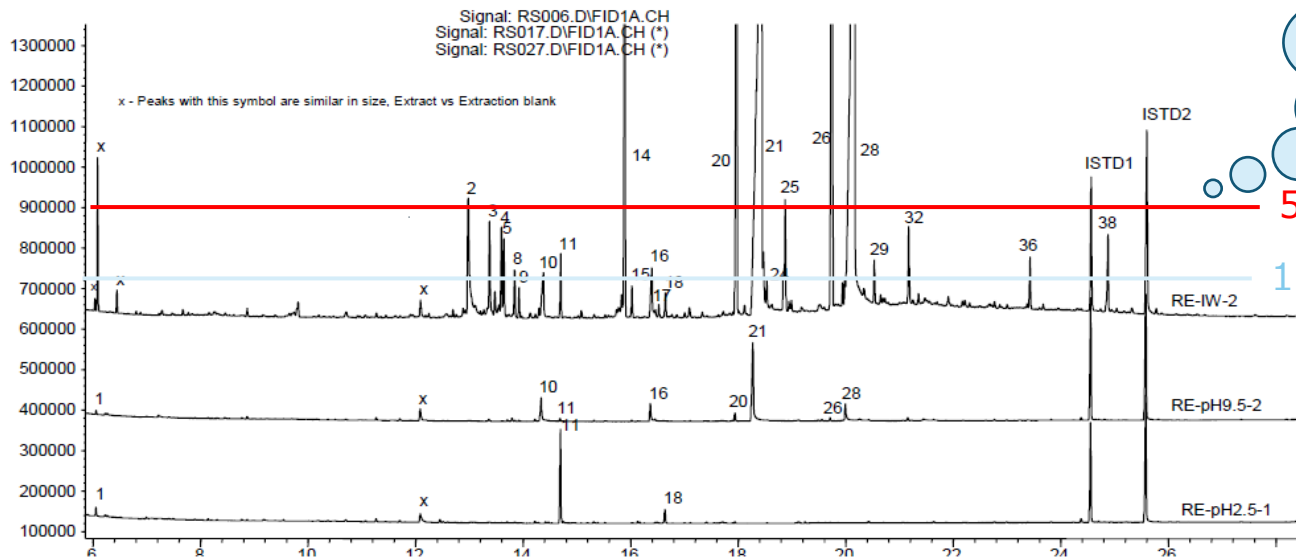
1.5µg/day



開発上のリスクを考慮し  
 て、Extraction試験の段  
 階で可能な範囲での構造  
 決定とQSARを行い、変  
 異原性不純物が認められ  
 た場合は対策を検討

## | 2-3. Controlled Extraction Study

### ■ Extraction試験結果の評価（下図は参考文献書Fig 3-1を改変）



（この後実施する  
 Leachables試験で）  
 この水準を超えた  
 ピークは安全性評価  
 が必要！

5µg/day\*

1.5µg/day

開発上のリスクを考慮し  
 て、Extraction試験の段  
 階で構造決定を行い、安  
 全性データ収集を開始。

\* Response Factorが未知の化合物では、Uncertainty Factor (=50%) の使用（2.5µg/dayを超えた水準で安全性評価を行うこと）をPQRIは推奨している。

## | 2-4. Leachables Study

- 実保存条件／保存期間での評価（外挿なしの長期保存試験）が必要
- 2-3で $1.5\mu\text{g}/\text{day}$ 以上のPotential Leachablesについて、個別定量可能な分析法を設定（分析法バリデーションも必要）。加えて、「Non-targeted screening methods」も必要。
- $1.5\mu\text{g}/\text{day}$ 以上のLeachablesすべての構造決定、QSARを行い、変異原性不純物ではないことを確認（認められた場合は、安全性上問題ない水準まで低減が必要）
- $5\mu\text{g}/\text{day}$ 以上のLeachablesすべての安全性評価が必要（各LeachablesのPDEを超えた場合は、安全性上問題ない水準まで低減が必要）

## | 2-4. Leachables Study

- “Complete qualitative and quantitative leachables-extractables correlations (which require that extractables assessments be accomplished on all critical packaging components)”

→Extraction StudyとLeachables Studyの結果を比べ、差分（特に、Leachables Studyのみで認められた不純物）の由来と、Extraction Studyの十分性について検討を求めるということか？大きな差分があった場合、Extraction Studyからやり直し？？

## | 2-5. 閾値について

- PQRI推奨の閾値 (1.5/5 $\mu$ g/day) は、投与液量が増えるほど分析が困難になる。
- 1日投与量が1Lを超える製品 (LVP) へのConsiderationとしてSimulation Studyに言及されている。 → LVPでなければConsiderationはない??

剤のイメージ	PFS筋注製剤 (今回の事例)	注射剤 (バイアル)	注射剤 (バッグ製剤)	輸液
1日投与液量	1mL	5mL	100mL	2000mL
1. 5 $\mu$ g/day	1.5ppm	0.3ppm	15ppb	0.75ppb
5 $\mu$ g/day	5ppm	1ppm	50ppb	2.5ppb

## | Take Home Message

- Q3E対応には、（Q3Dと同様）医薬品製販業者さんとサプライヤーさん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です。
- 皆さまが製造販売されている／開発されている製品で、PQRIが提唱する管理を行うことができそうか、社内でブレインストーミングされることをお勧めします。自社で対応が難しい場合、外注先があるかもお考えください。
- 実施可能性が極めて低い場合や、特定の製剤でExceptionが必要な場合は、早めに声を上げていく必要があります。ご協力をお願い致します。



ご清聴ありがとうございました