



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 新薬審査第四部  
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）

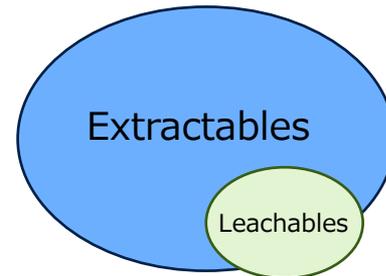
実際の保存／使用条件下で、容器施栓系／製造設備から内用液に移行する物質。

## ■ 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全体の電話会議又は対面会合：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。
- バンクーバー会合では、課題解決のためのロードマップについて検討・大枠合意できた（ロジ関係では引き続き検討すべき課題も多い）。

## | 1-4. 議論中の論点（主要なもの）

- Analytical Evaluation Threshold (AET)／Safety Concern Threshold (SCT)
- 考慮すべき毒性学的Endpoint
- 初版ガイドラインで対象に含める投与経路
- ICH-Q3Dガイドラインの対象外とされている元素不純物の取扱い
  
- 製造設備に対するLeachables評価実施の必要性

## | 1-5. 今後の予定

- 年4回のEWG全体の電話会議又は対面会合は継続。
- 残された論点解決のためのサブグループにfocusして電話会議は行う（2w～4wに1回程度）
- 今後の主なマイルストーン（←1年のextensionが認められました）
  - 2024/10 : Step 1文書サインオフ。Step 2a/b endorse
  - 2024/11～2025/5 : 意見公募
  - 2026/10 : Step 4

## | 2-1. Analytical Uncertainty

- 今回も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」Analytical Uncertainty (Uncertainty Factor)の概念の紹介を行います。
- 下記参考文書に基づき海外の議論の紹介を試みるもので、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. Analytical Uncertainty

- Leachablesのような構造未確定／特性不明の化合物を定量する際は、Analytical Uncertaintyを考慮する必要がある。
  - ① uncertainty in the proposed structure and elemental composition of the unknown leachable (e.g., positional isomerism, geometric isomerism, stereoisomerism, functional groups, heteroatoms, isobaric compounds)
  - ② uncertainty in response of a unique, unknown leachable with regard to detection and quantitation with a particular analytical technique
  - ③ sample matrix effects and interference
  - ④ quantification approach employed (e.g., internal or external standard)

## | 2-2. Uncertainty Factorの設定

- 参考資料（PQRI 2022）中では、Uncertainty Factorの設定方法として以下の方法が推奨されている。
  - one (1) % relative standard deviation in an appropriately constituted and acquired Response Factor database OR a factor of 50% of the Estimated AET, whichever is greater” (e.g.,  $AET = Est. AET * (1-RSD)$ , or,  $AET = Est. AET * (1-0.50)$ )

Analyte ID	RF Value	RRF Value
BHT	19.28	0.95
Irganox 1076	7.4	0.35
p-terphenyl-D14	17.40	0.88
Bis (2-ethylhexyl) phthalate	14.38	0.71
2,6-d-tert-butylphenol	19.96	0.96
Eicosane	15.73	0.77
Diphenylamine	21.91	1.05
Dibutyl phthalate	12.54	0.61
Statistics		
<b>Mean</b>	<b>16.08</b>	<b>0.79</b>
<b>Standard Deviation</b>	<b>4.66</b>	<b>0.23</b>
<b>%RSD</b>	<b>28.98</b>	<b>29.00</b>

左表のようなデータベースの場合、  
 $Est.AET * 0.71 > Est.AET * 0.50$   
 となるため、 $Est.AET * 0.50$ をFinal AETとして採用することになる。

## | 2-3. Analytical Uncertaintyに関する演者の理解

- RRFデータベースを作成していない場合は、Uncertainty Factorは0.50を使うことになる。（ということは、0.50を使っている限り不可という話にはならないのか？）
- Final AETを超えた場合、構造決定～安全性確認が求められる。（構造推定の上）RRFを特定できているピークについては、Analytical Uncertaintyを考慮する必要はない。Est.AETを実際の定量値が超えた場合のみ、安全性確認が必要となる。

## | 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、Leachablesのリスク評価・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、外注先があるかも検討ください。
- 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