



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）

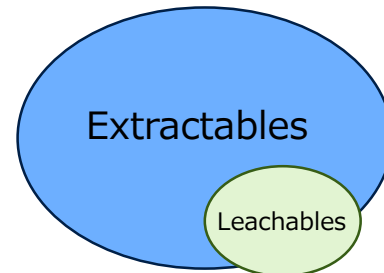
実際の保存／使用条件下で、容器施栓系／製造設備から内用液に移行する物質。

■ 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. 規制導入の背景

- バイオ医薬品の製造におけるシングルユース（SU）製品の普及
 - ・ SU製品：ロット毎の洗浄・滅菌操作が不要、洗浄バリデーションも不要 etc.
- SU製品の製造にはモノマー、重合開始剤、帯電防止剤、接着剤など多くの化学物質が使用され、SU製品中に残留するリスクがある。
- 化学物質が溶出した場合、製品の重要品質特性（CQA）に影響
 - ・ Leachablesの安全性（注射直後反応、変異原性）
 - ・ Leachablesが培養に影響するリスク
 - ・ Leachablesが目的物質と化学反応する／結合するリスク
 - ・ 不溶性微粒子、凝集物の形成を促進するリスク

| 1-2. ICHガイドライン作成の背景

- 欧米規制当局が容器施栓系に対するガイダンスを策定しているほか、米国薬局方（USP）、PQRI、BPOG、ELSIE等が独自に文書を作成・公表しているが、統一的なガイドラインがない。
 - Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (USFDA, 1999)
 - USP-PF 46(5): 〈665〉案、〈1665〉案
 - Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products. (PQRI, 2006)
 - 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. (石井ら, 2017)

| 1-3. 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. 投与経路によりリスクは異なる

- USP 〈1664〉では、注射剤と吸入剤がハイリスクとされている

		Likelihood of Dosage Form Interaction		
		High	Medium	Low
Degree of Concern Associated with the Route of Administration	Highest	Inhalation Aerosols and Sprays	Injections and Injectable Suspensions; Inhalation Solutions	Sterile Powders and Powders for Injection; Inhalation Powders
	High	Transdermal Ointments and Patches	Ophthalmic Solutions and Suspensions; Nasal Aerosols and Sprays	-
	Low	Topical Solutions and Suspensions ; Topical and Lingual Aerosols; Oral Solutions and Suspensions	-	Oral Tablets and Oral (Hard and Soft Gelatin) Capsules; Topical Powders; Oral Powders

| 2-1. 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：2020/9, 11月、2021/2, 6, 9, 12月に開催
- コアメンバーの電話会議：2020/12月、2021/2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11月に開催
- 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。

| 2-2. 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（約1.5カ月間隔）にて議論は継続。
- 今後の主なマイルストーン（遅れるかもしれません...）
 - 2022/11 : Step 1文書サインオフ
 - 2023/1~6 : 意見公募
 - 2024/11 : Step 4
- Training Material やCase Studyが作成される可能性あり

| 2-3. 参加メンバー

- ラポーター : Dr. Kim Li (PhRMA)
- レギュラトリーチェア : Dr. Jason Rodriguez (USFDA)
- 参加団体* :
ANVISA、APIC、EC、EDQM、EFPIA、USFDA、HSA、IFPMA、IGBA、
JFDA、JPMA、MHLW/PMDA、NMPA、PhRMA、TFDA、TGA、TITCK、USP
(18団体)

| 3-1: 主な論点① : Scope

- これまでLeachablesの管理が求められてきたのは、主にバイオ医薬品。
- Concept Paperに記載のとおり、Q3Eは低分子医薬品（Chemicals）にも適用される。
- Concept Paperに記載のない点
 - 既承認品目への適用？
 - （ICH-M7のような）治験薬への適用？
 - Chemicalsとは何？（化成品？生薬は含むのか？）

実施可能性？

輸液でもいる？

変更管理時のデータ評価
はどこまで必要？

| 3-2: 主な論点② : 閾値の設定

- Concept Paperでは、identification, qualification, and reporting thresholds の設定を目指すとしている。
- PQRIによるSafety Concern Thresholds (SCT)≡構造決定閾値：
 - Orally Inhaled and Nasal Drug Products (OINDP) 0.15 µg/day
 - Parenteral Drug Products (PDP) 1.5 µg/day
- PQRIによるQualification Thresholds (QT) ≡安全性確認閾値 : 5 µg/day
→ 最近は様々な毒性の種類別の閾値や評価法も議論となっている

| 3-3. ICH-Q3E CP/BPの紹介

■ 解決すべき課題

- 統一されたガイダンスの欠如：多くの異なるガイダンスが存在
- 特に次の点の統一：E&L試験、E&Lの管理戦略、資材選択・特性解析のアプローチ、リスク評価の方法、容器施栓系・製造設備の変更管理
- 閾値設定：報告と構造決定の閾値、安全性確認の閾値を投与経路、効能・効果、投与期間を加味して設定
- 安全性評価におけるprior knowledgeの活用、追加データ取得にかかる共通戦略を策定

| 3-3. ICH-Q3E CP/BPの紹介（続）

■ 解決すべき課題

- Control option : 製造工程に由来するLeachablesについて、ICH-M7と類似の、製造工程内での位置や製造条件を考慮した、管理のためのオプションを含める
- 既存のICHガイドライン（Q3A~D、M7）とのalignment : control approachなどの基本的要素は既存ガイドラインと整合させる
- 薬局方 : E&Lを扱う薬局方の基準が地域間で統一されていないため、その機会を提供する

| Take Home Message

- 多くの医薬品製販業者さんにとって、Extractablesの評価、Leachablesの管理は避けて通れないものになることが見込まれます。
 - Leachables/Extractables評価を行う準備（情報収集、ブレインストーミングなど）を早めをお願い致します。
 - 承認後の変更管理に少なからず影響が予想されます。Q3Eガイドラインの進捗も見据えて、計画的な変更管理をお願い致します。

- 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。

ご清聴ありがとうございました