



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 抽出物と溶出物の評価と管理

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. 溶出物とは？／抽出物とは？（概念）

■ Leachables（溶出物）

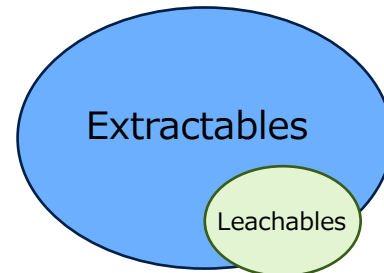
実際の保存／使用条件下で、容器施栓系／製造設備から内用液に移行する物質。

■ 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 : 対象（概要）

- 化成品、バイオ医薬品など、ほぼすべてのモダリティが対象（生薬は対象外）。
- 溶出する元素不純物はICH-Q3Dガイドラインにより規制済の為、溶出する有機化合物を主にカバーする。
- 新規申請だけでなく、既承認品目の変更管理にも適用される。治験薬は原則、規制対象外。
- 添加剤は、単独では規制対象外。
- 投与経路や剤形により、要求水準が異なる。

| 1-3. これまでの活動／福岡会合

- 2019/6月にトピックがEndorse。2020/7月にConcept Paper/Business PlanがEndorse。
- EWG全体の電話会議（又は対面会合）：2024年以降は毎月実施
- サブグループが作成した各Chapterを統合し、2024/3～4月に各partyが内部Reviewを実施。【ご協力ありがとうございました】
- 現在は、Safety Concern Threshold（SCT）設定のための調査研究、内部Reviewで寄せられたコメント等を中心に、ドラフトの最終化を進めている。
→ 福岡会合では、調査研究の進捗と主要なコメントへの対応方針を議論

| 1-4. 今後の活動方針

- Step 2までに追加のExtensionは行わない方針。
- 残課題解決のため、サブグループでの電話会議は行う（約2wに1回程度）
- トレーニングマテリアルの検討も開始。

- 今後の主なマイルストーン
 - 2025/6 : Step 1文書サインオフ。Step 2a/b endorse
 - 2025/7～2025/11頃 : 意見公募

| 2-1. Reviewコメントへの対応（概要）

【共通して多く寄せられたコメント】

- 評価方法に関する記載が画一的かつ保守的だが、状況に応じてより柔軟なアプローチも取れるよう、flexibilityを希望するご意見
 - 対応方法のより具体的な記載（どこまで掘り下げるか等）を期待するご意見
- Prior knowledgeや事前情報がない状況での典型的な対応を例示している箇所は、位置づけが分かるように記載する。
- ガイドライン本体はflexibilityを残した記載としつつ、トレーニングマテリアルなどで具体的な対応を例示する。

| 2-2. Flexibilityに関する論点

- ❑ Vender / Supplier提供のデータや、事前知識を活用し、製造設備のExtraction試験を省略できる可能性
- ❑ Extractables-Leachables相関を確立し、容器施栓系変更時等のLeachables試験を省略する可能性
- ❑ Leachables試験の実施と分析が技術的に困難な場合の対応
- ❑ PDE値が特に高い場合、食品添加物等として十分な使用実績がある場合等に安全性評価を省力化する可能性

など

| 2-3. その他 : LoHCの管理

- 特に安全性上の懸念が高い溶出物をLoHC (Leachables of High Concern) として定義。
- LoHCのPDE値は、一般にはSCTより低い。
 - 網羅的に分析・管理することは現実的なのか？
 - 混入の潜在的リスクがない場合も、測定が必要なのか？
 - 事後的に測定・管理できないのであれば、潜在的リスクがない製造設備、容器施栓系の使用を原則とすべきなのか？
- 「特に安全性上の懸念が高い」以上、考慮不要との整理は困難か。

| Take Home Message

- 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。
- ICH-Q3Eへの対応を進めるにあたり、製造設備／容器施栓系の供給業者さんからの情報提供は重要な要素となります。ICH-Q3D対応と同様、どの程度の協力を受けられるのか、早めにコミュニケーションを取ることをお勧めします。
- 今後、ガイドライン内容の発信は増えると思われます。PQRIなど主要団体の動向と併せて、ICH-Q3Eの発信にもご留意をお願い致します。

ご清聴ありがとうございました