

ICH Q3E

医薬品の抽出物及び溶出物ガイドライン

2025.7.1

日本製薬工業協会 Q3E トピックリーダー

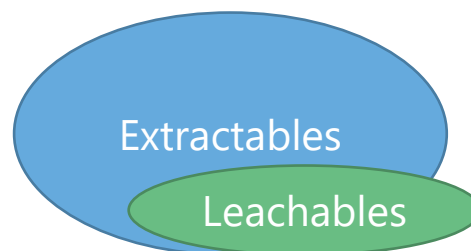
小松 一聖

本日の発表内容

- Q3Eの背景
 - マドリッド会議前までの進捗
 - マドリッド会議での進捗
 - 今後の予定
-
- 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ありませんことにご留意ください

Q3Eの背景 抽出物とは?／溶出物とは? (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／製造設備から製品中に移行する物質
- 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，統一されたガイドラインがない
 - 具体的には，以下に対処するための国際的なガイドラインがない
 - 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，QbDのアプローチの原則との整合

QbD: Quality by Design

- 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

ガイドライン案の適用範囲

- 新製剤
 - 細胞治療・遺伝子治療製品を含む
 - 医薬品またはバイオ医薬品の定義を満たすコンビネーション製品を含む
- 有機溶出物に焦点を当てる
 - 元素溶出物の安全性評価はICH Q3Dで規定される
- 既承認品目の変更管理 (製剤, 製造, 投与量, 容器施栓系など)
 - 溶出物プロファイルまたは患者曝露に影響する場合

適用

- 生薬および動植物由来の未加工医薬品
 - 液状製剤には, 各地域の規定が適用される場合あり
- 臨床試験段階で使用される製剤
 - 患者へのリスクが高い場合には, 適用される場合あり
- 放射性医薬品
- 添加剤の製造または保管に用いられるもの

適用外

関連するガイドライン

- ICH M7(R2)
 - E&Lの, 変異原性のリスク評価を考える際
- ICH Q3D
 - E&Lのうち, 元素不純物についての評価を考える際 (Q3E適用外)
- ICH M4Q(R2) Step 2
 - E&Lに関して, CTDへの記載を行う際
 - Assessment of the potential risks associated with E&L
 - Cross-reference
 - selection of materials, manufacturing systems, container closure systems, and device components
 - actual controls
 - safety data
 - supportive information

マドリード会議前までの進捗

- SCT 設定のための QT 調査研究の継続
 - QT は非変異原性の安全性閾値
 - SCT (TTC, QT いずれか低い方) よりも少なければ安全性の懸念は無し
- SCT: Safety Concern Threshold
QT: Qualification Threshold
- Step 1 に向けた議論の継続
 - 簡素で効率的なガイドライン案を目指した議論と記載整備
 - 各Party内部でのレビューを追加で実施
 - ICHの手順に基づく PWP レビューを実施
 - マドリード会議前までにコメントを受領し, 確認を開始

マドリード会議での進捗

- ガイドライン案の更新
 - PWPコメントの議論及び回答準備
 - 各Party内部でのレビュー結果の取り込み
- 未解決であったセクションへの記載の充足
 - SCT 設定のための調査研究に基づく, L のクラス分類を含む
- Step 1 においての QT の合意
 - 以降もデータ確認を継続する

Duration	TTC [$\mu\text{g/day}$]	QT [$\mu\text{g/day}$]
~ 1 month	120	**
~ 1 year	20	**
~ 10 years	10	**
Lifetime	1.5	**

マドリード会議での進捗 (続き)

- SCT 設定のための調査研究
 - Step 4 での QT の最終化に向けたアプローチ
 - カバーすべき構造群中で PDE を調査する対象化合物の協議
- データ確認作業の継続
- 本調査の成果報告の形式
- トレーニングマテリアルの計画を確認
 - 簡素化したガイドラインを補足する. Step 4 まで並行で作業予定

ガイドライン案文書構成

- Introduction
- Scope
- Risk Assessment and Control of Extractables and Leachables
- Chemical Testing and Assessment
- Analytical Evaluation Threshold
- Safety Assessment
- Glossary
- References
- Appendices

本項に概要集約

各論: 事前知識が重要.
素材/資材選定後, E&Lの
試験を適切な評価に用いる

各論: 閾値を製品中の濃度
に換算するとともに, 分析
不確かさを考慮する

各論: 閾値の一覧. 毒性ク
ラス分類や評価の流れ. 対
象疾患や投与経路を考慮

低リスク事例. E&L試験
のタイプ. 限度値算出法

今後の予定

- Step 2 文書公開間近．国内説明会計画中
- コメントは，トレーニングマテリアルへの反映も含めて検討予定

時期	内容
2025 / 7 ~	Step 2b 文書公開
2025 / 11 ~	パブリックコメント収集完了時期
2027 / 6	Step 4 最終ガイドライン承認