



製薬協

# 医薬品のExtractables & Leachables (ICH Q3E) に対する 製薬企業の取り組みに関する調査結果の報告

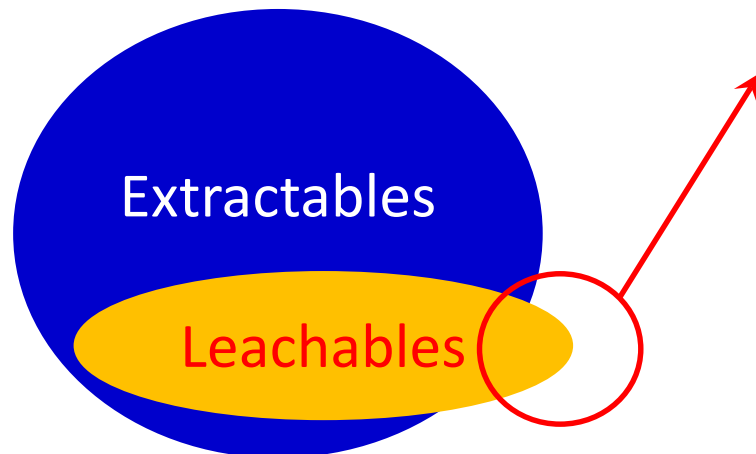
日本製薬工業協会 品質委員会 製剤研究部会 E&Lプロジェクトリーダー  
キッセイ薬品工業株式会社 CMC研究部 製剤研究所 製剤研究グループ  
倉嶋 誉

- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ 結論

- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ 結論

# Extractables & Leachables

- ◆ Extractables (E) : 溶出物、抽出物
  - 接液表面の材質から過酷な条件下（溶媒、温度、pH、接液時間）で抽出される可能性のある化学成分
  - 滅菌条件、接液条件などワーストケースを考える → Test the material
- ◆ Leachables (L) : 滲出物、浸出物
  - 接液材質あるいは非接液材質から実際の工程条件下で浸出し、最終製品中に検出される化学成分 → Test the product



LeachablesはExtractablesの一種であるが、そうでない場合もある。

例) 反応物、分解物

製品中で最終的に管理されるべき不純物はLeachables

# Leachablesに対するリスク

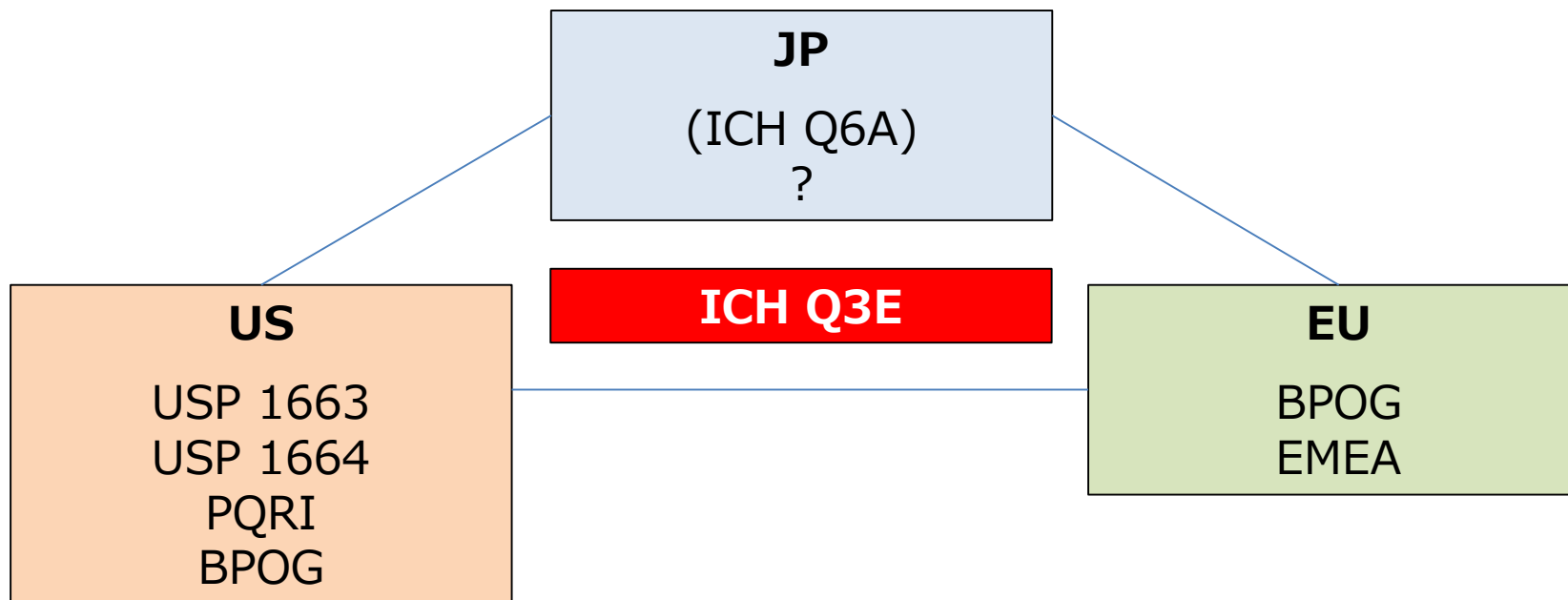
## ◆ USP 1664

- 投与経路および剤形により、Leachablesに対するリスクは異なる
- 注射剤と吸入剤がハイリスクとされている

医薬品における包装上のリスクの例			
懸念レベル	包材と剤形の相互作用の可能性		
	高い	中間	低い
最高	・吸入エアロゾルおよびスプレー	・注射および注射可能な懸濁液 ・吸入溶液	・滅菌粉末および注射用粉末 ・吸入パウダー
高い	・経皮軟膏およびパッチ	・眼科用溶液および懸濁液 ・鼻エアロゾル及びスプレー	—
低い	・局所溶液および懸濁液 ・局所及び舌エアロゾル ・経口溶液及び懸濁液	—	・経口錠剤及び経口カプセル (硬質及び軟質ゼラチン) ・局所用粉末 ・口腔用粉末

# E&Lに関する現況

- ◆ 欧米での議論が活発であり、当局や様々な団体からガイドラインが発出されている
- ◆ ICHにより、国際的なハーモナイズの動きが開始された
  - Q3E：不純物；医薬品及び生物製剤の溶出物及び滲出物（E&L）の評価と管理（令和元年）



# ICH Q3Eに関する現況

- ◆ 2020年7月にConcept Paper及びBusiness Planが最終化された
  - ◆ 2021年12月にEWG Work Planが改訂された
  - ◆ 2025年5月を目標にガイドラインが完成する予定である
  - ◆ 現在のステータスはStep1である
- <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> 参照

完了予定日	マイルストーン
2022年2月～2025年5月	四半期ごとのEWGミーティング（バーチャルまたは対面式）
2023年5月	ステップ1の承認、ステップ2a/bの開始
2023年6月～11月	公開協議期間
2025年5月	ステップ3の承認、最終ガイドラインのステップ4採択

ICH Q3E EWG Work Plan (December 16, 2021) 改編

ステップ1：新しい調和ガイドラインを作成する提案が新しいトピックとして総会により承認を受けると、専門家作業部会が設置されます。専門家作業部会では協議を重ねて技術ドキュメント（ガイドライン案のベース）を作成します。

## ◆ プロジェクトタイトル

- 注射剤開発におけるE&L評価に関する情報交換

## ◆ ゴール

- グローバル申請上のE&L課題を理解し、参考となる申請要件のパッケージをPJ参加企業内で共有できること → Q3E JPMA EWGとの共有

## ◆ 活動概略

- **製薬協参加企業の現状把握**
  - ✓ 各社へのアンケート調査（例 グローバル/日本申請におけるE&L評価に関する照会/回答経験）
  - ✓ 取得情報に基づく共通課題の表出化
- PJ参加企業内の勉強会
- PJ参加企業内で共有するグローバル申請要件の参考データパッケージ



# 目次

- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ 結論

## ◆ 目的

- 今後の医薬品申請及び品質保証にあたり、医薬品のE&L評価に関して適切に対応するため、各社の現状を調査し、承認申請時に提出すべきE&L評価資料及び品質保証におけるE&L管理方法の指標になるような参考情報をまとめること

## ◆ アンケート調査対象

- 品質委員会：製剤研究部会、GMP部会
- バイオ医薬品委員会：技術実務委員会、ワクチン実務委員会

## ◆ アンケート調査対象品目

- 2015年1月～2020年9月までの承認申請品目

## ◆ 実施期間

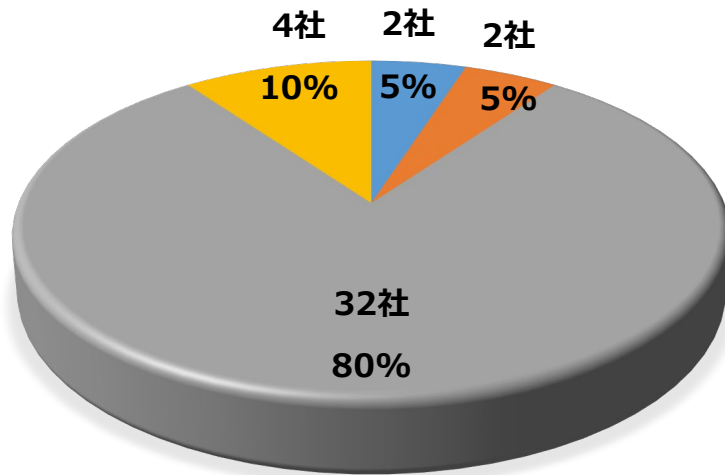
- 2020年10月5日～2020年12月25日（3ヵ月間）

## ◆ 回答企業

- 41社

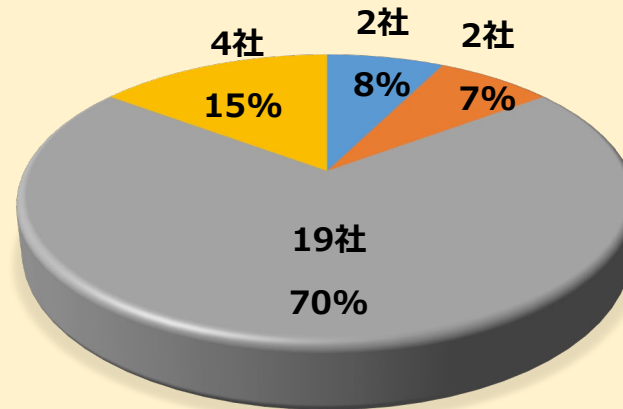
# E&L試験及び評価の実施状況

全体（回答40社）

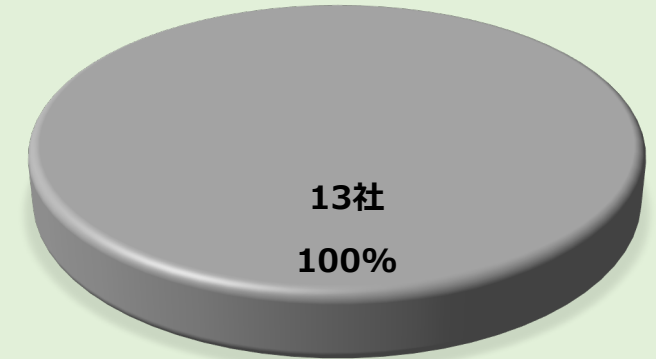


■ Eだけ ■ Lだけ ■ E&L両方 ■ 実施していない

内資（回答27社）



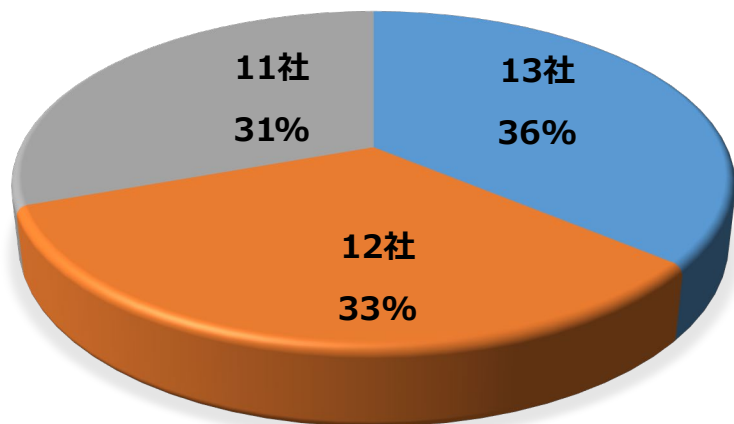
外資（回答13社）



- ◆ 内資、外資ともに、E及びLの両者を評価することが基本であるが、内資では、「EもしくはLだけ実施」や「実施していない」との回答も認められた
- ◆ 外資の方が先行してE&Lに対応している現状が明らかとなった

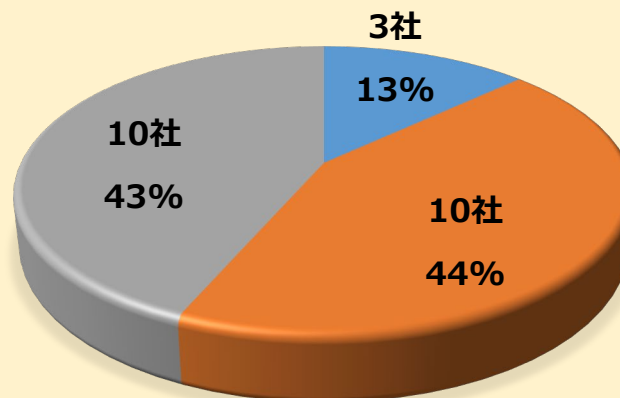
# 社内基準（SOP等）の設定状況

全体（回答36社）

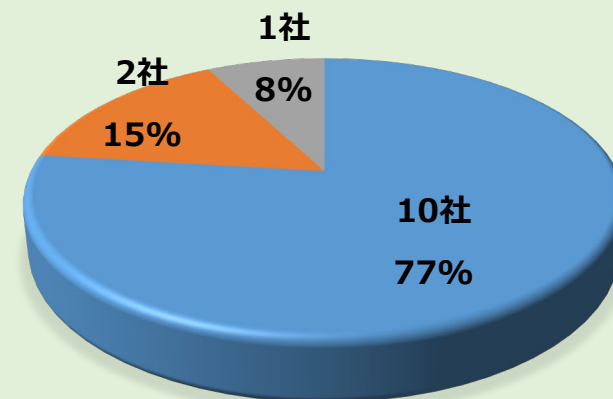


- 設定している
- 設定していないが設定する予定がある
- 設定する予定もない

内資（回答23社）



外資（回答13社）



- ◆ 内資では、23社中3社のみが設定済みであり、「設定する予定がある」や「設定する予定もない」との回答がほとんどであった
- ◆ 外資では、13社中10社が社内基準を設定していた

# 責任部門

全回答（回答25社）

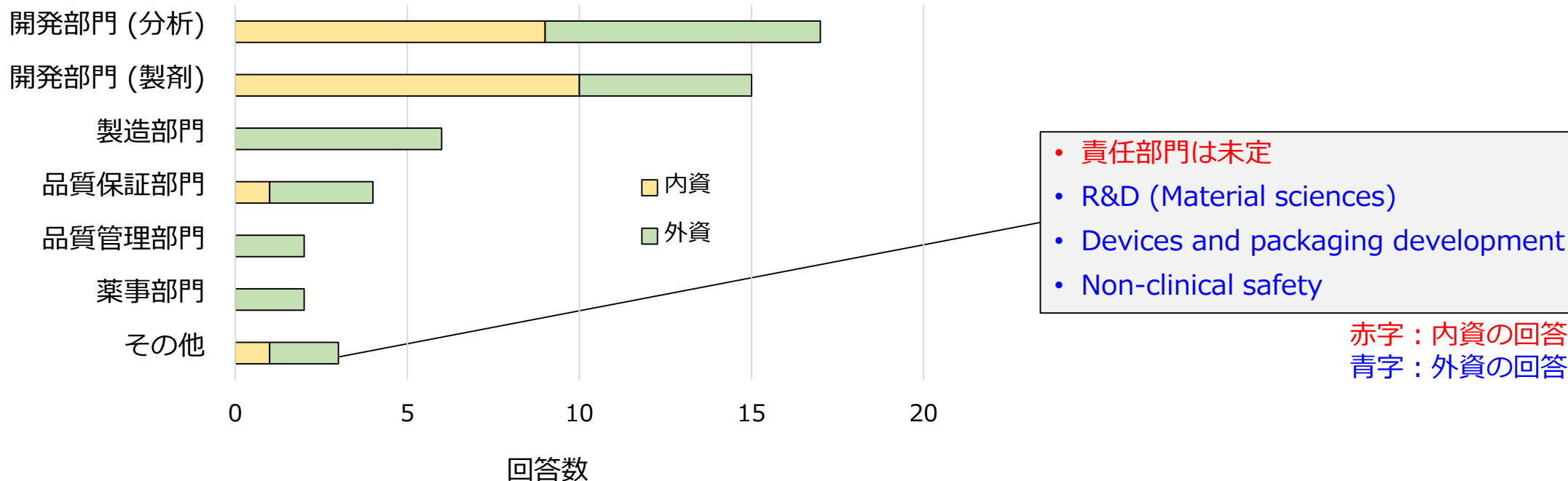
複数回答あり

内資（回答13社）

複数回答あり

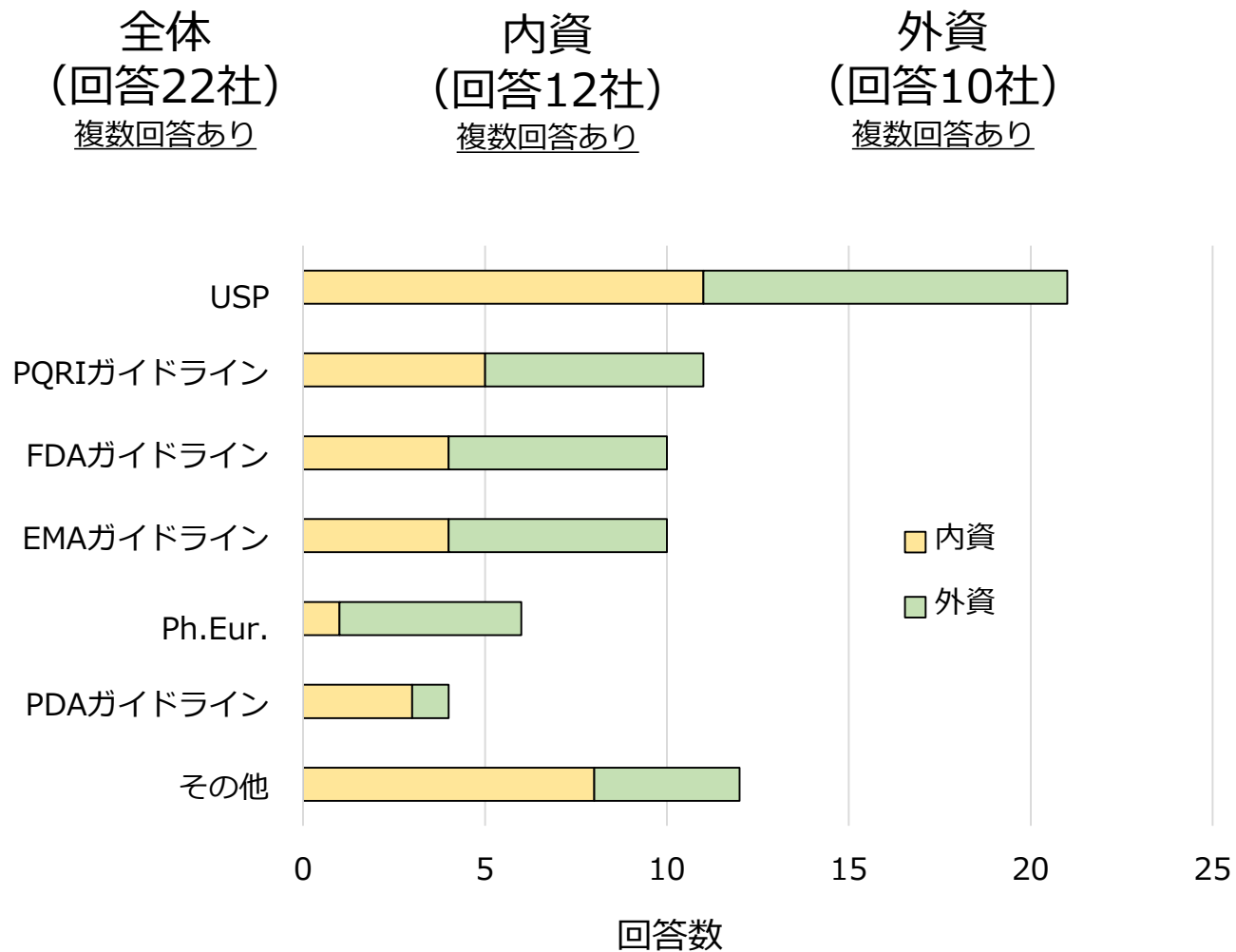
外資（回答12社）

複数回答あり



- ◆ 内資では、製剤・分析等の開発担当組織が責任部門であるが、外資では、製造、品質保証、品質管理、薬事部門などが責任組織となる場合があり、様々な責任体系が取られていた

# 参考ガイドライン



- ◆ 全体として、USP、PQRIガイドライン、FDAガイドライン、EMAガイドラインならびに欧州薬局方を参考にしている企業が多かった
- ◆ 複数のガイドラインを参考としている企業がほとんどであった
- ◆ 内資は無回答が多かった

# E&L組織体制のまとめ

- ◆ 内資より外資の方がE&Lに関する基準やSOPを設定していることが多く、幅広い組織でE&Lについて認識されていると考えられる

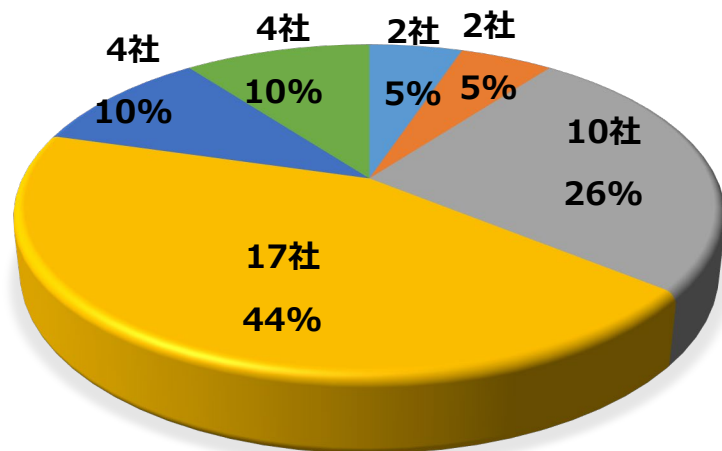
# 目次

- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ 結論



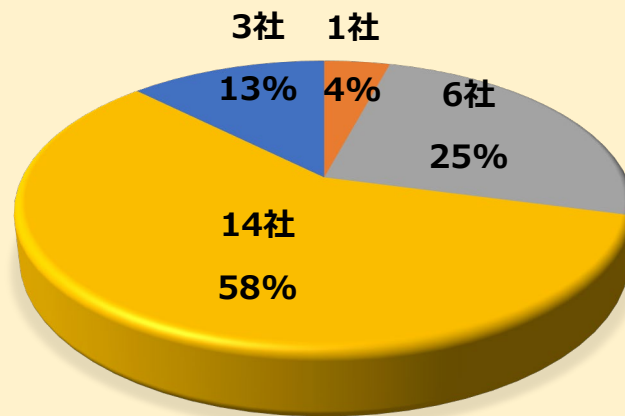
# 外部試験機関の利用状況

全体（回答34社） 複数回答あり

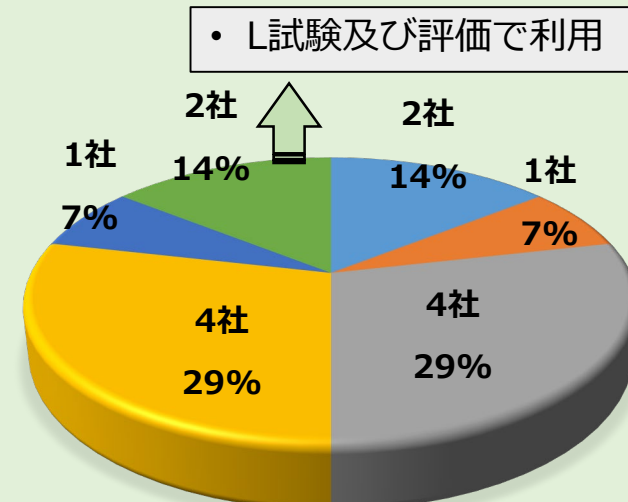


- E試験だけ利用
- E&Lの試験だけ利用
- 利用していない
- L試験だけ利用
- E&L試験及び評価で利用
- その他

内資（回答22社） 複数回答あり



外資（回答12社） 複数回答あり



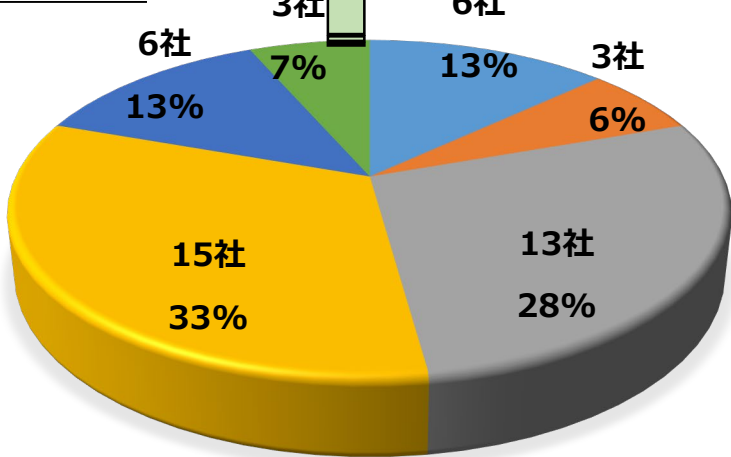
- ◆ 内資、外資に関係なく、外部試験機関の利用例は多く、9割以上の企業が外部試験機関を利用していた
- ◆ 外部試験機関を利用するという回答の中には、試験のみで外部試験機関を利用する場合と、評価も含めて外部試験機関を利用する場合の2つのケースが含まれていた
- ◆ E評価、L評価ともに、試験委託される傾向にあり、結果取得後の安全性評価については、委託する場合と委託しない場合に分かれた

# E&L試験を開始する開発段階

- リスクを考慮し実施期間を決定
- Design selection for new material
- Aligned with validation and commercial registration activities

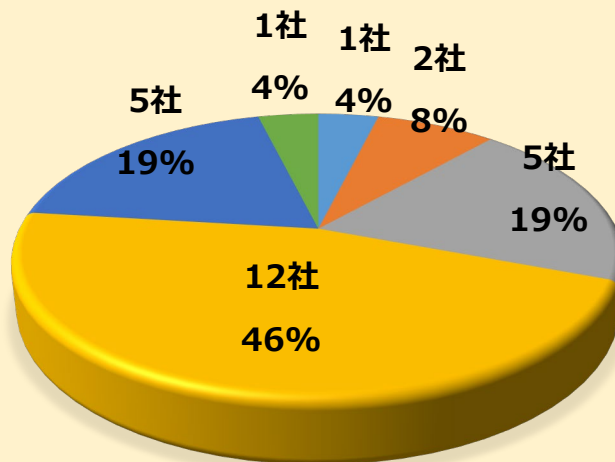
全体（回答34社）  
複数回答あり

赤字：内資の回答  
青字：外資の回答

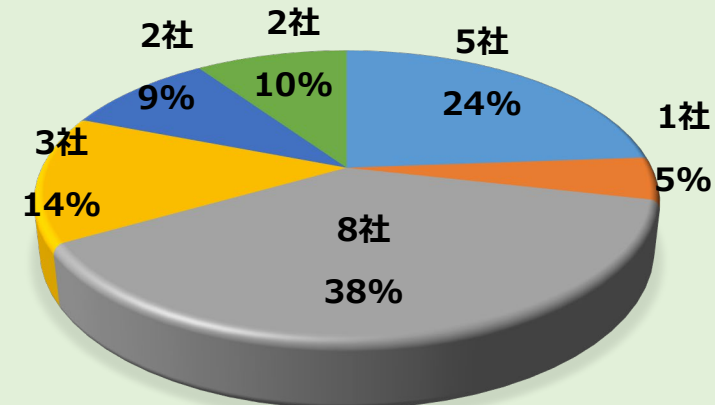


- 容器・部材の材質選定時
- Phase III
- 特に決まっていない
- Phase I/II
- 申請用安定性検体製造・申請準備時
- その他

内資（回答22社） 複数回答あり



外資（回答12社） 複数回答あり



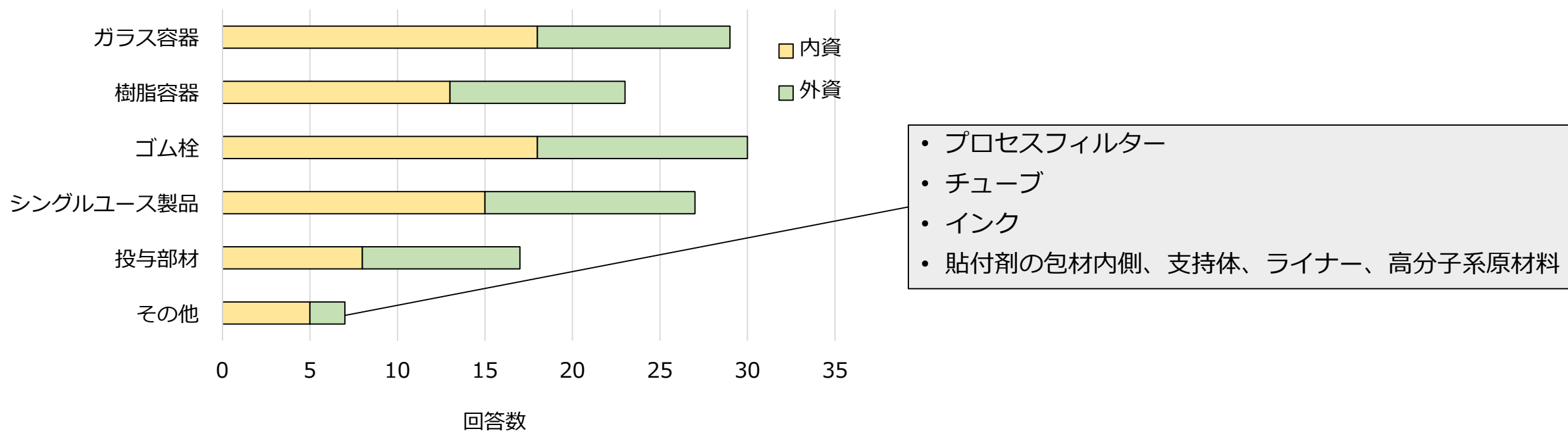
- ◆ 内資では、申請用安定性試験のタイミングから着手することが多いが、外資では、容器・部材の材質選定時から検討を開始する企業もあり、Phase IIIまでには検討を開始していることが多かった

# 評価対象

全回答（回答34社）  
複数回答あり

内資（回答22社）  
複数回答あり

外資（回答12社）  
複数回答あり

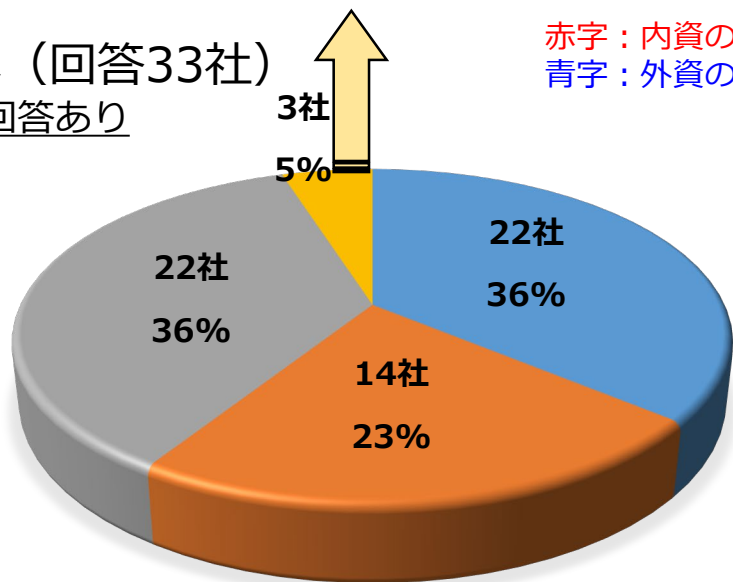


- ◆ 投与部材の評価を行う割合について、外資の方がやや高い回答が得られたが、全体として、内資及び外資でE&Lの評価対象に大きな差異は認められなかった
- ◆ 申請に向けて、フィルターやチューブ、インクなどin-useの条件に基づいた評価項目が設定されていた

# 分析条件の設定状況 (E試験)

- 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を参照
- 外部試験機関と協議して設定、もしくは導入元が設定
- All options

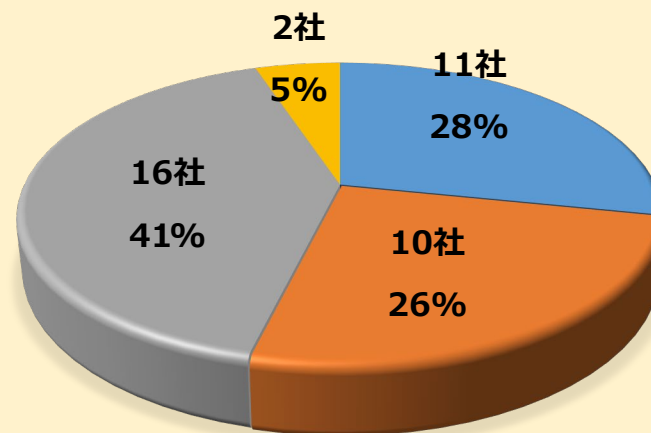
全体 (回答33社)  
複数回答あり



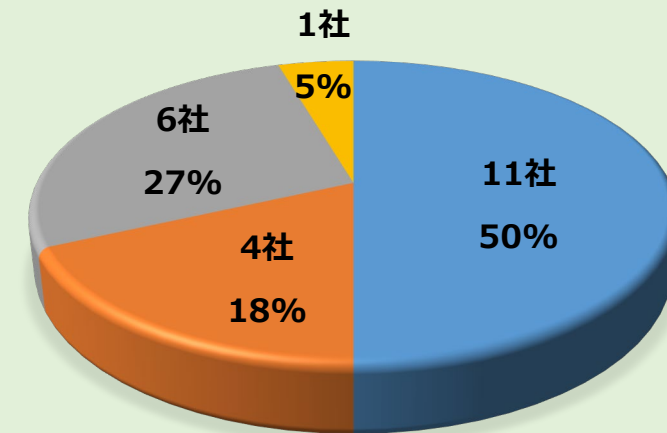
赤字：内資の回答  
青字：外資の回答

- 社内で設定
- 包材メーカーが設定
- 外部試験機関が設定
- その他

内資 (回答21社) 複数回答あり



外資 (回答12社) 複数回答あり



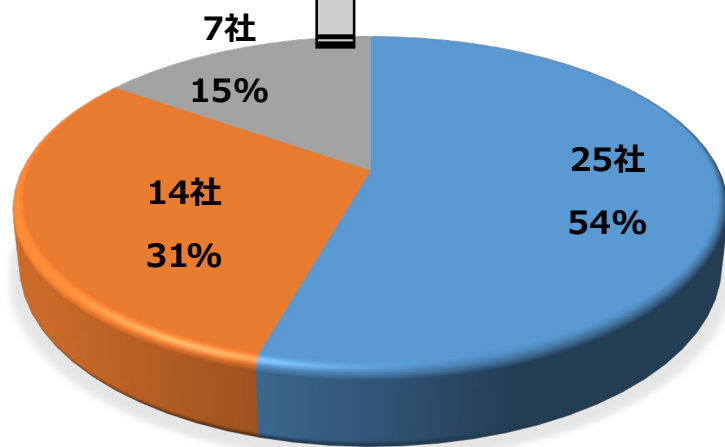
◆ E試験の分析条件は、主に、社内、包材メーカー又は外部試験機関で設定されており、外資の方が社内で設定している割合が高く、約半数を占めた

# 分析条件の設定方法 (E試験)

- 外部試験機関の標準条件を参考に設定
- Previous experience of similar materials
- In-house protocol based on information of formulation, packaging configuration, process conditions, intended storage or use conditions

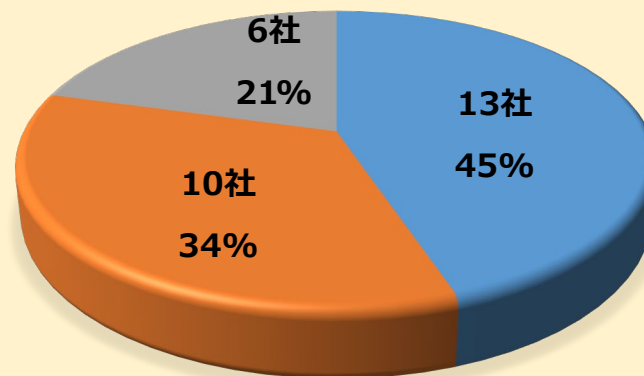
全体 (回答33社)  
複数回答あり

赤字：内資の回答  
青字：外資の回答

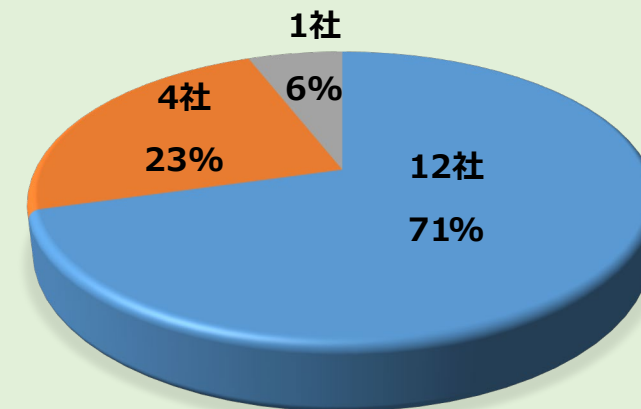


- 文献の条件を参考に設定
- 容器・部材メーカーの条件を参考に設定
- その他

内資 (回答21社) 複数回答あり

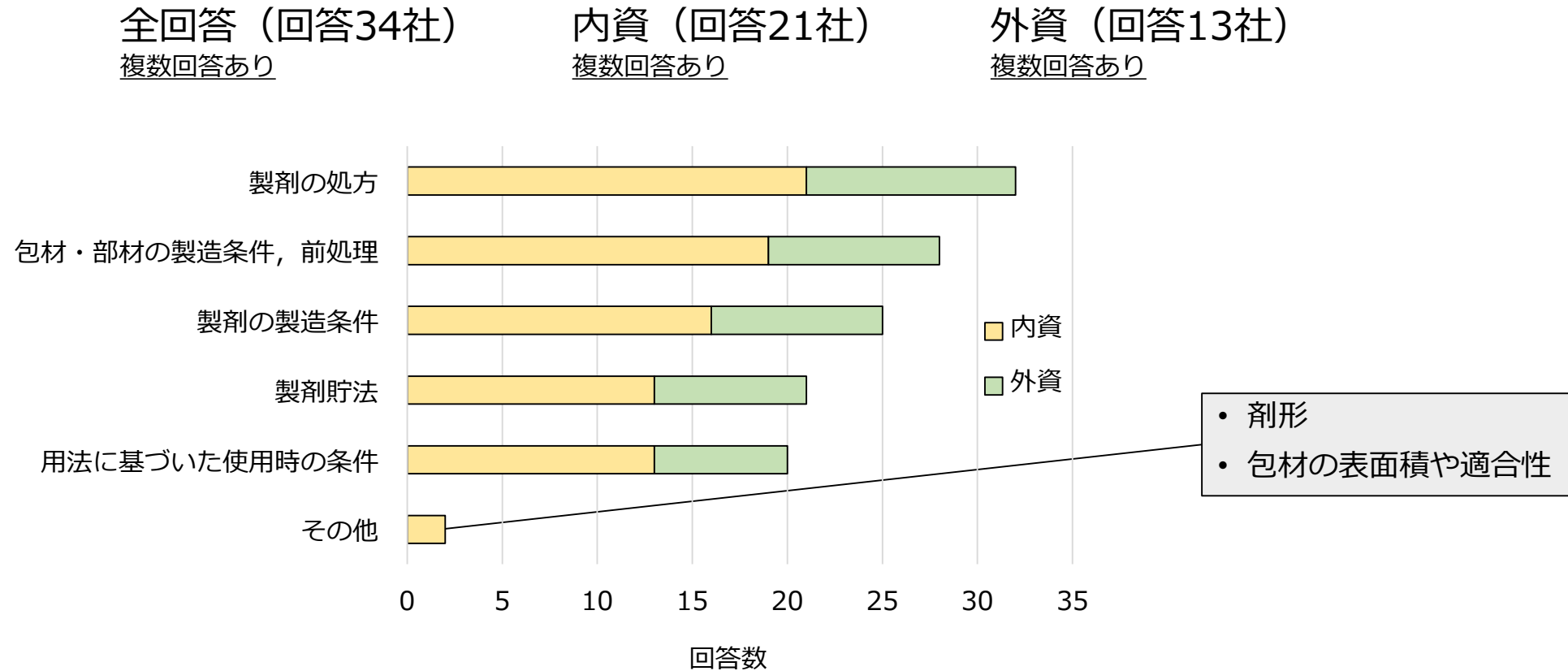


外資 (回答12社) 複数回答あり



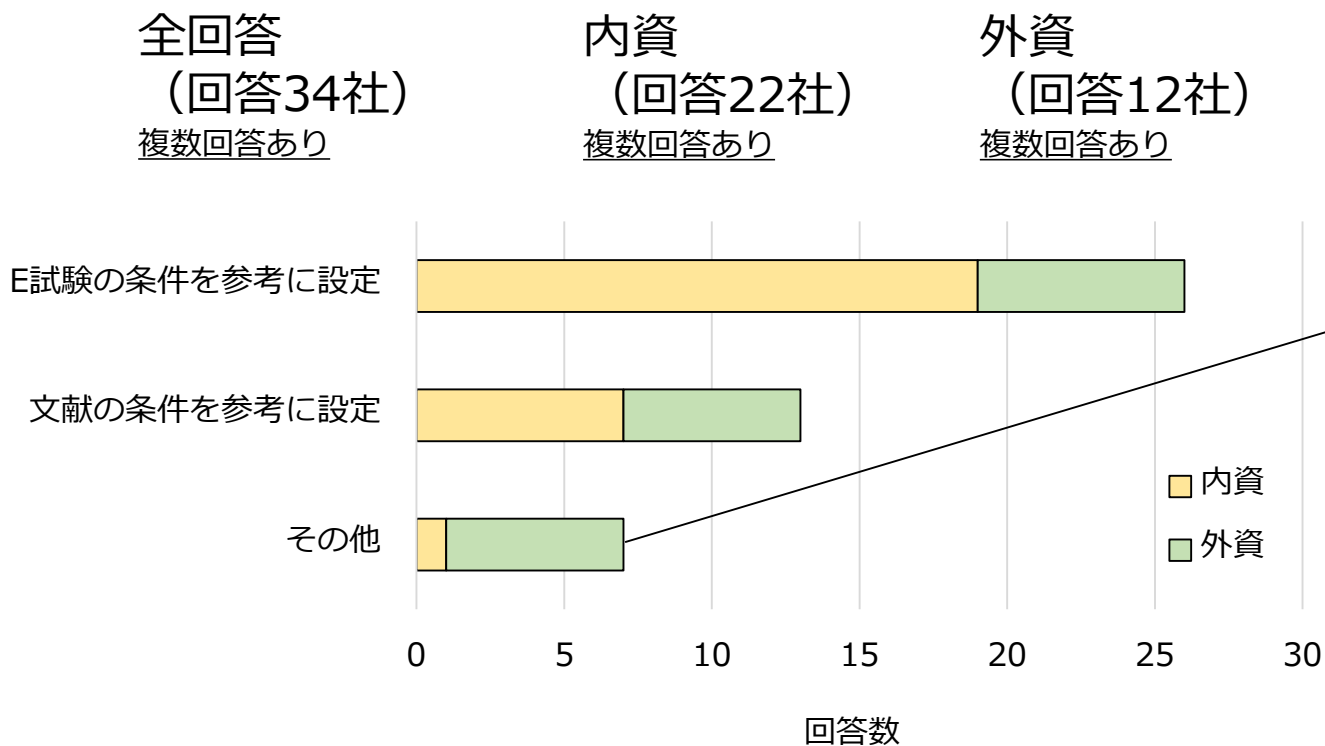
- ◆ ガイドライン等の文献や容器・部材メーカーの条件を参考に、E試験の分析条件を設定する割合が高く、外部試験機関の標準条件や過去の類似の製品の実績を参考にする場合もあった
- ◆ 外資は文献を参考にする割合が高かった

# 分析条件の設定時に考慮する内容（E試験）



- ◆ 内資及び外資で回答に差異はなく、製剤の処方、包材・部材の製造条件、前処理、製剤の製造条件、製剤の貯法、使用時条件などが考慮されていた
- ◆ 内資では無回答が多かった
- ◆ 科学的な観点では、内資及び外資で注目する点は同じであった

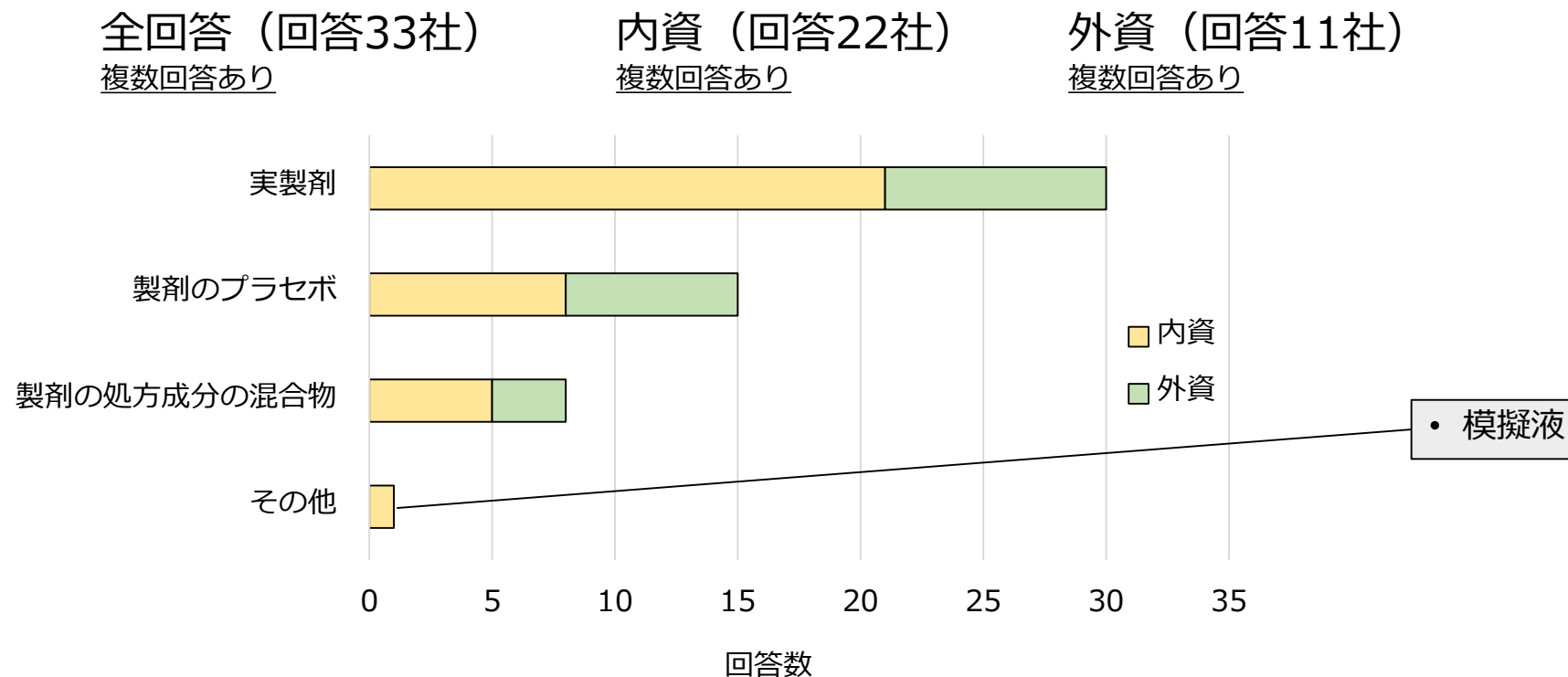
# 分析条件の設定方法 (L試験)



- Prior experience, ensuring methods cover wide range of possible leachables
- Drug storage and usage
- Dosage form
- Patient group
- Maximum daily dose
- Treatment duration
- E試験で安全性に問題がないと評価されたらL試験は実施しない
- In-house protocol based on information of formulation, packaging configuration, process conditions, intended storage or use conditions

- ◆ 内資の方が「E試験の結果を参考に設定している」という回答割合が高かった
- ◆ 「その他」の回答として、E試験の結果から安全性に問題がないと判断できる場合、L試験は実施しないという回答も得られた

# 使用検体 (L試験)



- ◆ 多くの場合、実製剤とプラセボが用いられることが明らかとなった
- ◆ 「その他」として模擬液を使用しているという回答も得られた

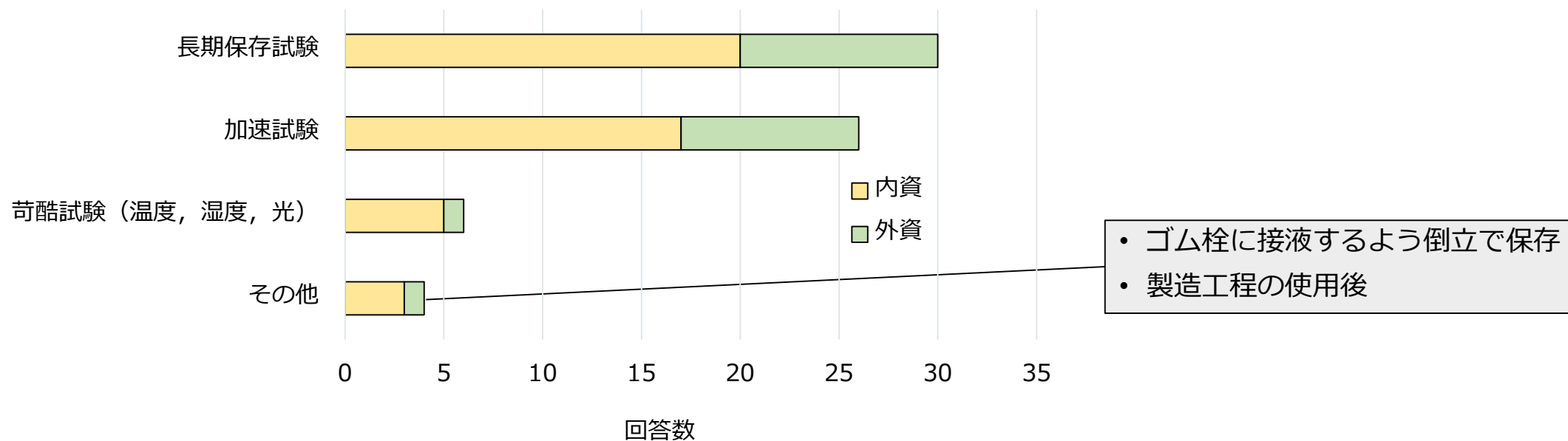


# 使用検体の保存条件（L試験）

全回答（回答33社）  
複数回答あり

内資（回答22社）  
複数回答あり

外資（回答11社）  
複数回答あり



- ◆ 内資、外資ともに、長期保存条件及び加速条件で保存した検体を使用するという回答が多かった
- ◆ 苛酷条件で保存した検体を使用するという回答も一部で認められた

# 承認申請に向けたE&L検討のまとめ

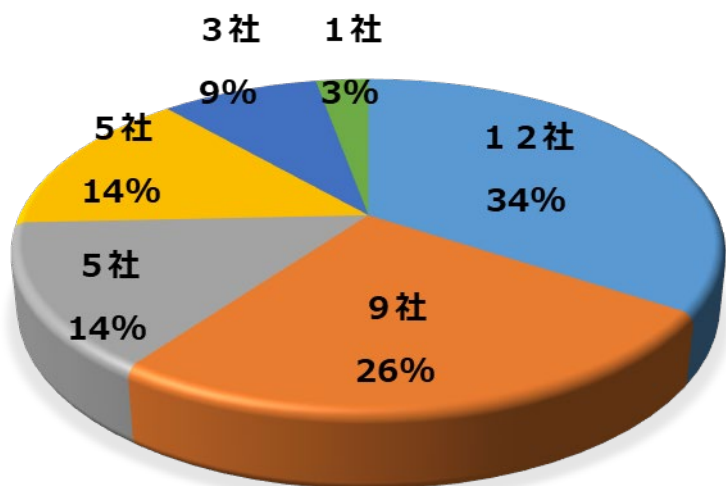
- ◆ 科学的な側面から、申請段階で必要なデータとしては、内資及び外資で認識に差異はないと考えられるが、外資の方が早期から検討に着手していると考えられた
- ◆ 手順の特殊さや必要な装置の構成から、内資、外資ともに、外部試験機関に試験を委託する傾向であるが、試験の内容や評価について、内資は外部試験機関に任せる例が多いが、外資は文献を参考にしつつ社内で判断する傾向が認められた

# 目次

- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ 結論

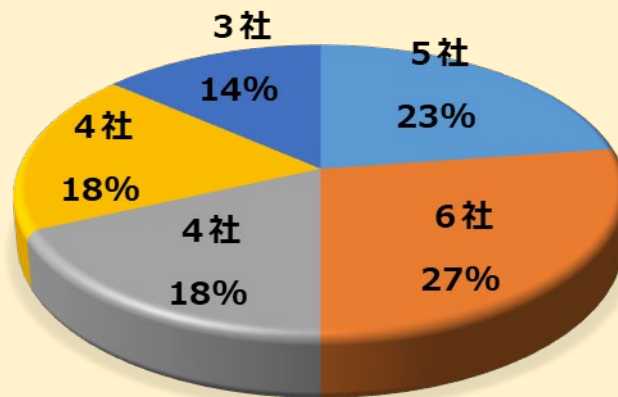
# 結果評価の状況

全体（回答35社）

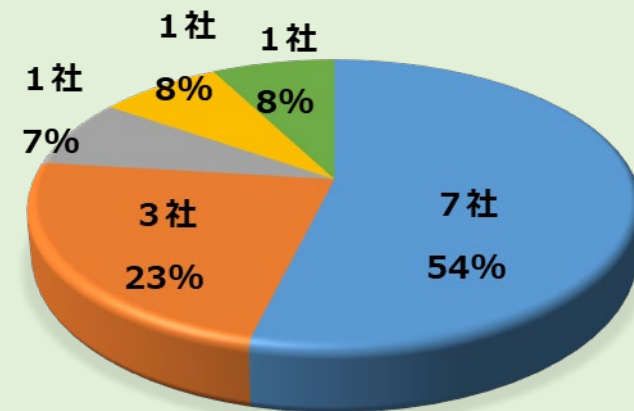


- 自社のみ
- 自社+外部試験機関
- 自社+外部試験機関+包材メーカー
- 外部試験機関のみ
- 外部試験機関+包材メーカー
- 自社+外部試験機関+コンサルタント

内資（回答22社） 複数回答あり



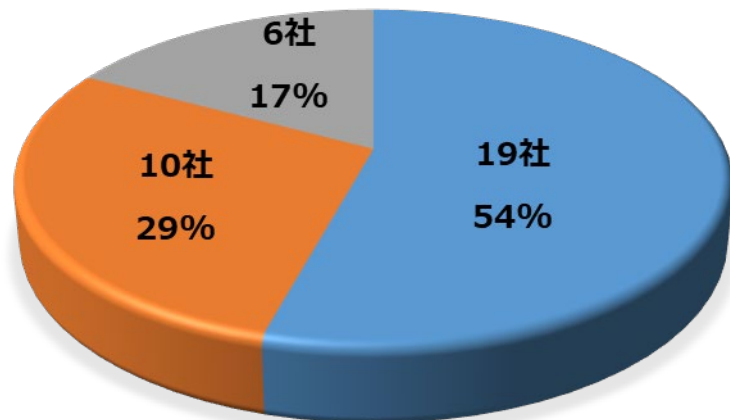
外資（回答13社） 複数回答あり



- ◆ 自社のみで評価していると回答した企業は34%であった
- ◆ 外部試験機関又は包材メーカーと共同で評価しているという回答も含めると77%であった
- ◆ 外部試験機関又は包材メーカーに評価まですべて任せると回答した企業も23%あった
- ◆ 自社のみで評価しているという回答は外資で54%、内資で23%であり、外部試験機関又は包材メーカーに評価まで任せるという回答は外資で8%、内資で32%と差異が認められた
- ◆ コンサルタントを使用するという回答も1社あった

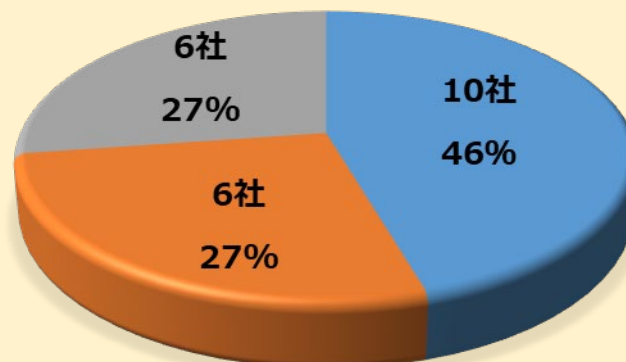
# 評価対象化合物の選定状況

全体（回答35社）

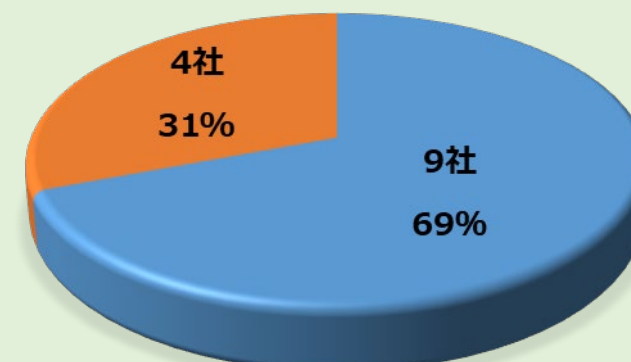


■ 自社 ■ 自社+外部試験機関 ■ 外部試験機関

内資（回答22社）



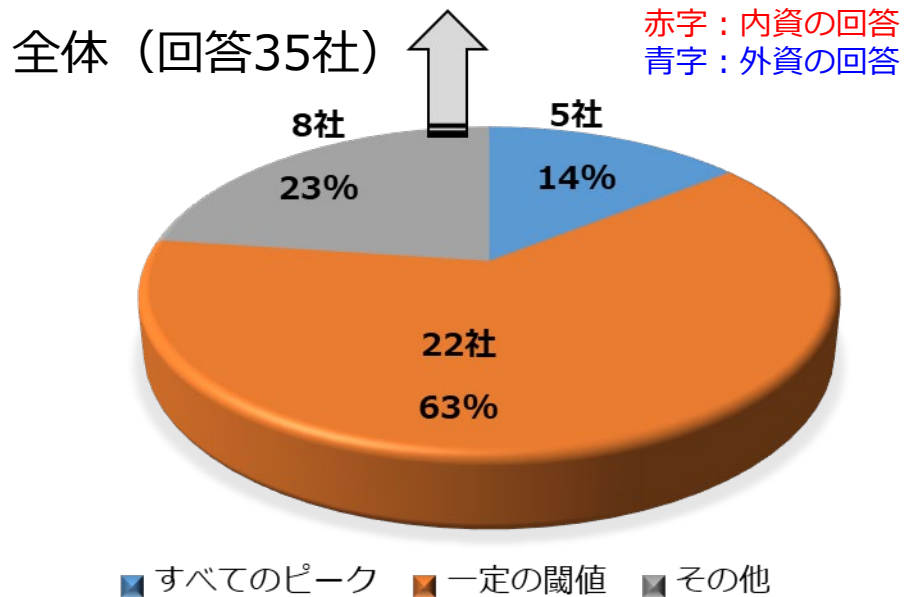
外資（回答13社）



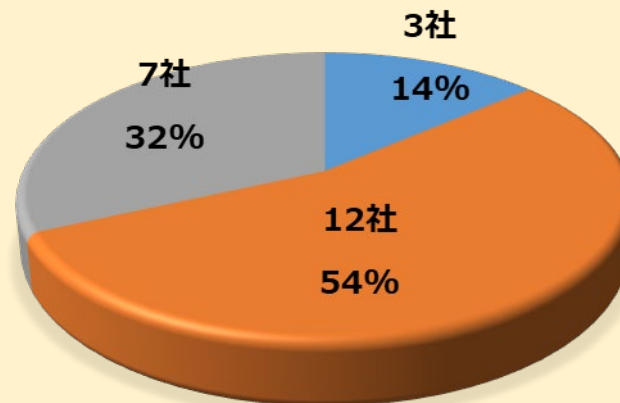
- ◆ 自社のみで評価対象化合物を選定していると回答した企業は54%であり、外部試験機関の協力も含めると83%であった
- ◆ 外部試験機関にすべて任せるという回答も17%あった
- ◆ 外資では69%が自社のみで設定しており、また、外部試験機関と共同での設定も含めると、すべての企業が評価対象化合物の設定に関与していると回答した
- ◆ 内資では、自社のみで設定していると回答した企業は46%であり、外部試験機関で設定すると回答した企業も27%あった

# 構造推定を行う対象物質

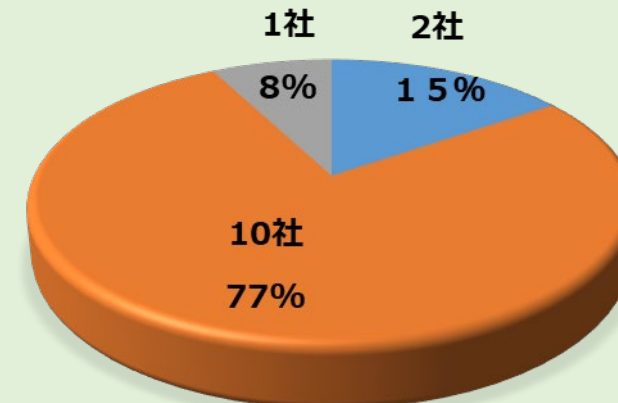
- ケースバイケース (すべてのピーク、一定の閾値)
- 製剤の影響で顕著に増加した物質
- Simulated L試験の結果、閾値を超えたピークが対象
- ライブラリーで検索可能な物質のみ
- 試験機関による
- 基本的にE試験結果をもとに全てスクリーニング的に推定するが、多い場合は閾値設定も考慮したい
- 製剤中に認められる微粒子
- Case by case depending on the leachable study itself



内資 (回答22社)



外資 (回答13社)



- ◆ E試験で検出されたすべてのピークについて構造確認すると回答した企業は14%であり、一定の閾値を設定しているという回答は63%、その他は23%であった
- ◆ 多くの企業で一定の閾値が設定されていることが明らかとなった
- ◆ 外資では、一定の閾値を設定しているという回答が77%であったが、内資では、54%とわずかな差異が認められた
- ◆ 「その他」の回答割合については、外資8%、内資32%と差異が認められた

# 構造推定の閾値の設定方法

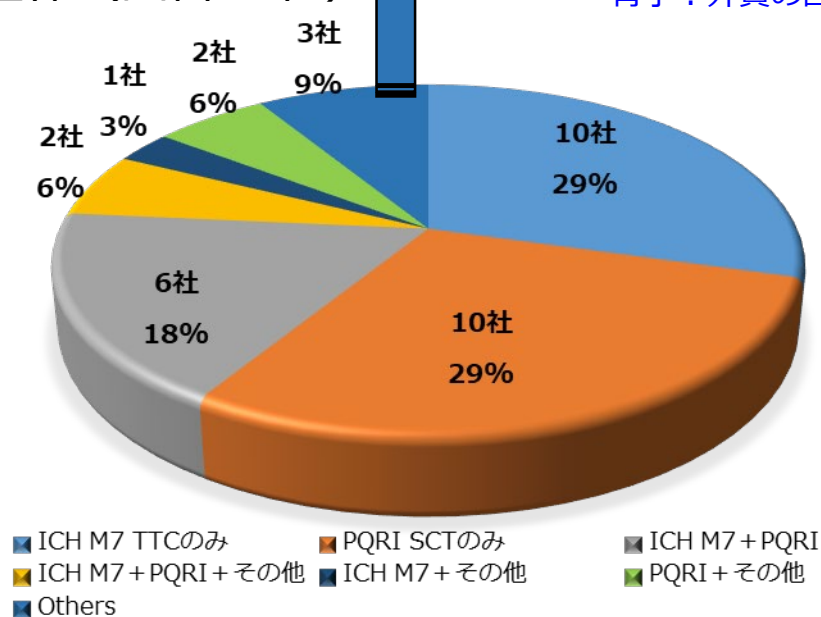
- ◆ 構造確認の閾値は、PQRIのSCT（安全性懸念閾値）及びICH M7のTTC（毒性学的懸念閾値）を参考に求めたAET（分析評価閾値）を採用しているという回答が多かった
- ◆ 安全性のマーヅンをかけて設定している企業もあった
- ◆ それ以外の回答として、0.5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ を超えるもの、ICH Q3A & Q3Bに基づいた構造決定の閾値等、各社でそれぞれ設定されていた
- ◆ 外資の多くは、ICH M7あるいはPQRIに基づき、一定の閾値を設定しているようであるが、内資は、各社各様であった
- ◆ 多くの企業は、PQRIのSCT及びICH M7のTTCを参考に求めているようであった



# 安全性の閾値の設定方法

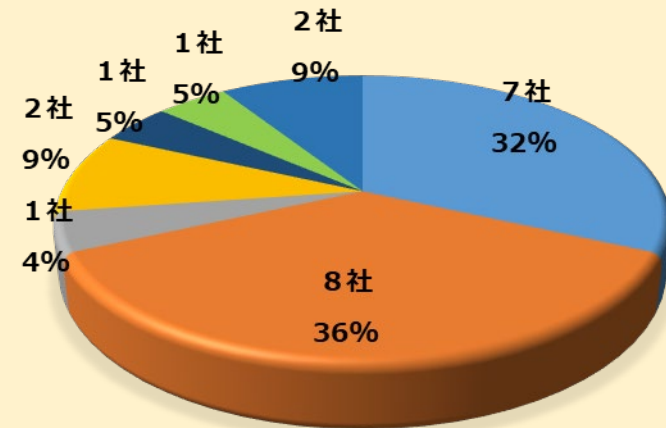
- ICH Q3CのPDE
- ICH Q3DのPDE
- 構造推定されたものについてはそのPDE
- ICH M7のTTCとPQRIのSCTを組み合わせで設定
- 米国食品医薬品局（FDA）が定める非経口投与製剤における安全値、非経口投与製剤における残留金属触媒の規格に対する欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン、ICH Q3Cなど
- sensitizer limit

全体（回答34社）

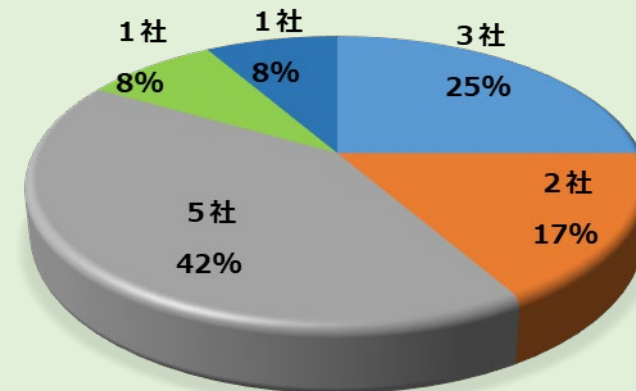


赤字：内資の回答  
青字：外資の回答

内資（回答22社）



外資（回答12社）



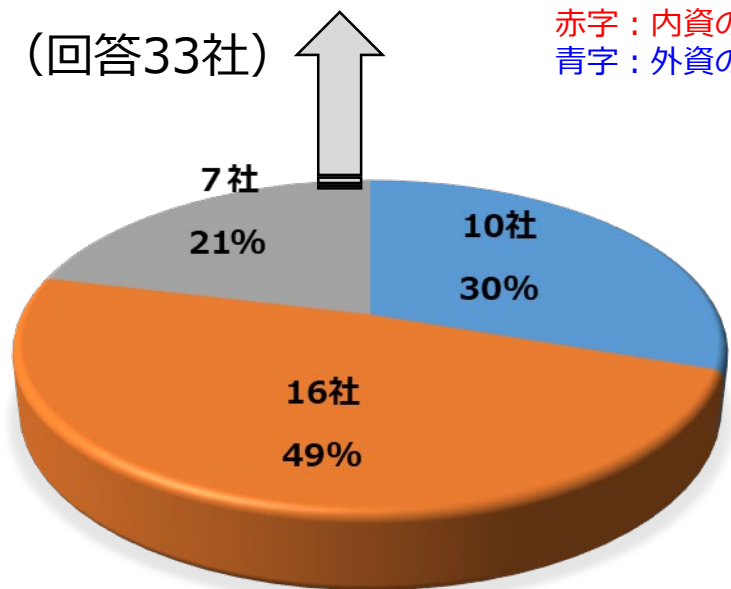
- ◆ 安全性の閾値の設定は、ICH M7のTTCのみを参考に行っているという回答が29%、PQRIのSCTのみを参考に行っているという回答が29%、その両者を参考に行っているという回答が18%であった
- ◆ 多くの企業がPQRIのSCT又はICH M7のTTC、あるいはその両者を参考に行っているようである
- ◆ 内資は、ICH M7のみを参考に行っているという回答が32%、PQRIのSCTのみを参考に行っているという回答が36%であり、ICH M7又はPQRIのSCTのいずれかを参考に行っている企業が多かった
- ◆ 外資は、ICH M7のみを参考に行っているという回答が25%、PQRIのSCTのみを参考に行っているという回答が17%であったが、ICH M7とPQRIの両者を参考に行っているという回答が42%と最も多かった



# 安全性の閾値を超えた場合の対応方針の設定状況

- 決まった方法を設定しているわけではないが、PDEを算出するのが適切と考える
- テーマ・リスクベースで対応方法を設定
- 今後対応設定予定
- 現状、実績がないため未設定であるが、超えた場合の対応は設定予定
- ICH M7 and internal guidance

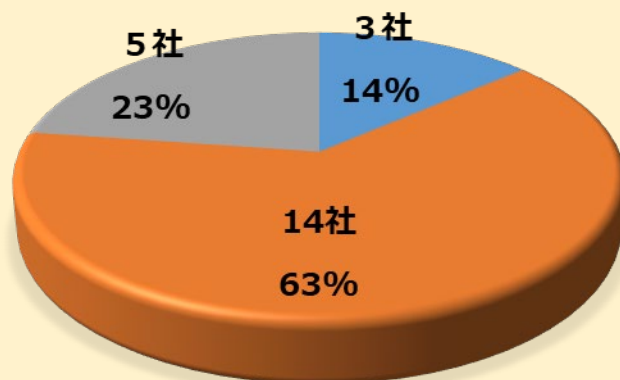
全体（回答33社）



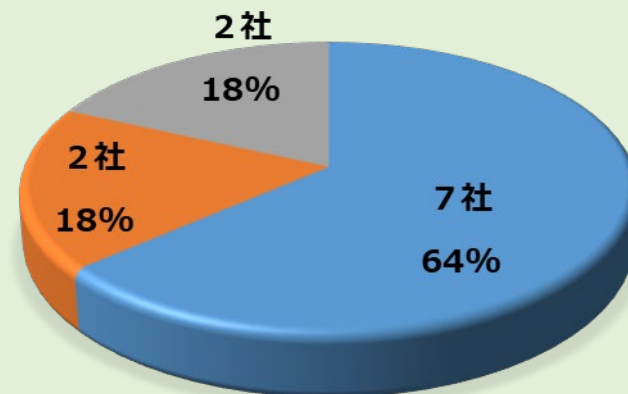
■ 設定している ■ 設定していない ■ その他

赤字：内資の回答  
青字：外資の回答

内資（回答22社）



外資（回答11社）



- ◆ 安定性の閾値を超えた場合における対応方法については、「設定している」という回答が30%、「設定していない」という回答が49%、「その他」の回答が21%であった
- ◆ 外資では、「設定している」という回答が64%（「設定していない」という回答が18%）であったが、内資では、「設定している」という回答が14%（「設定していない」という回答が63%）であり、その対応は大きく異なっていた
- ◆ 外資では、多くの企業が安定性の閾値を超えた時の対応方法を決めているが、内資では、対応を決めていない企業が多く、対応が大きく異なっていた

# 安全性の閾値を超えた場合の基本的な対応方針

- ◆ 「E試験を実施して基準（SCT、TTC）を超えた場合、L試験を実施する」、「L試験でも基準を超えた場合、毒性試験を実施して個別に安全性の閾値を設定する」、あるいは「包材を変更する」という回答が得られた
- ◆ 外資と内資で基本的な対応方針はほぼ同じであった

# 承認申請に向けたE&L評価のまとめ

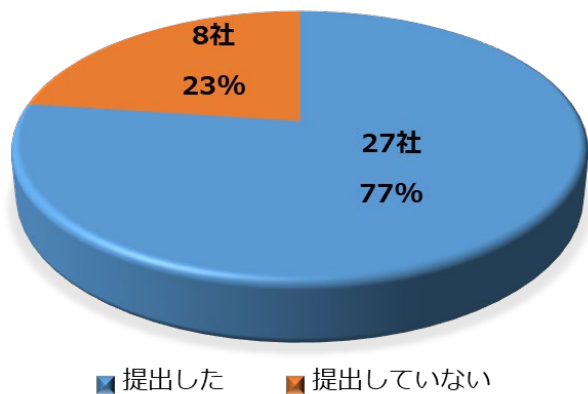
- ◆ 結果評価の状況及び評価対象化合物の選定状況の結果から、多くの企業は、E&L評価対象の設定から評価に至るまで、包材メーカーあるいは外部試験機関を利用していることが分かる
- ◆ E&L対応において、包材メーカーあるいは外部試験機関の関与が重要であることを示す結果であると考えられる
- ◆ 構造確認の閾値は、PQRIのSCT又はICH M7のTTCからAETを算出し、設定している企業が多いようである
- ◆ 安全性確認の閾値は、PQRIのSCT及びICH M7のTTCの一方あるいは両者を参考に設定している企業が多いようである
- ◆ 安全性の閾値を超えた場合の対処法については、あらかじめ決めている企業も多いようであるが、基準を超えた場合は、毒性試験を実施して安全性を担保するか、もしくは、包材を変更するという回答が得られた
- ◆ 外資は内資に比べ社内的な評価環境の整備が進んでいると考えられた

# 目次

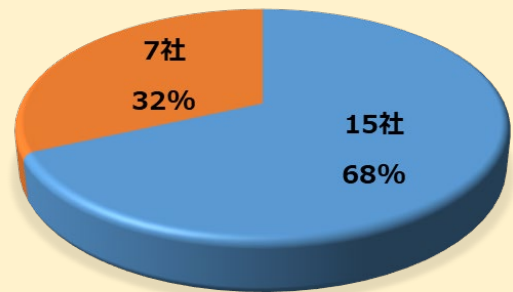
- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ 結論

# E&Lデータおよび評価の提出状況（申請時）

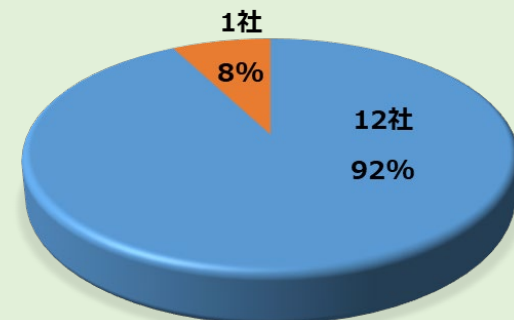
全体（回答35社）



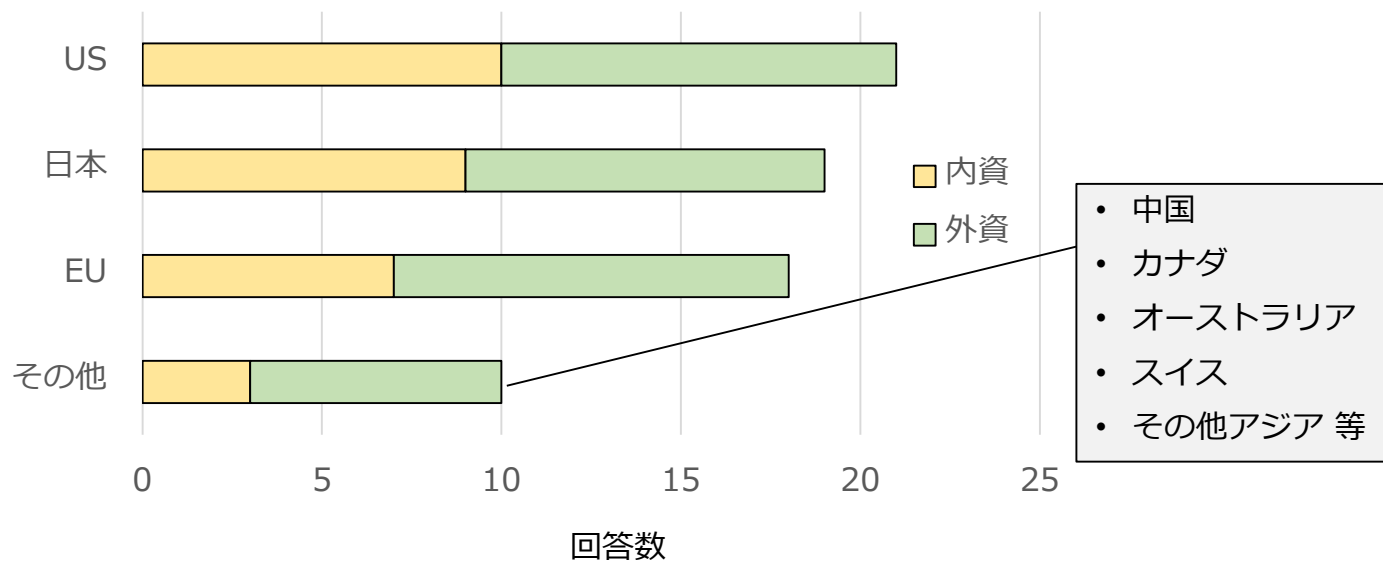
内資（回答22社）



外資（回答13社）



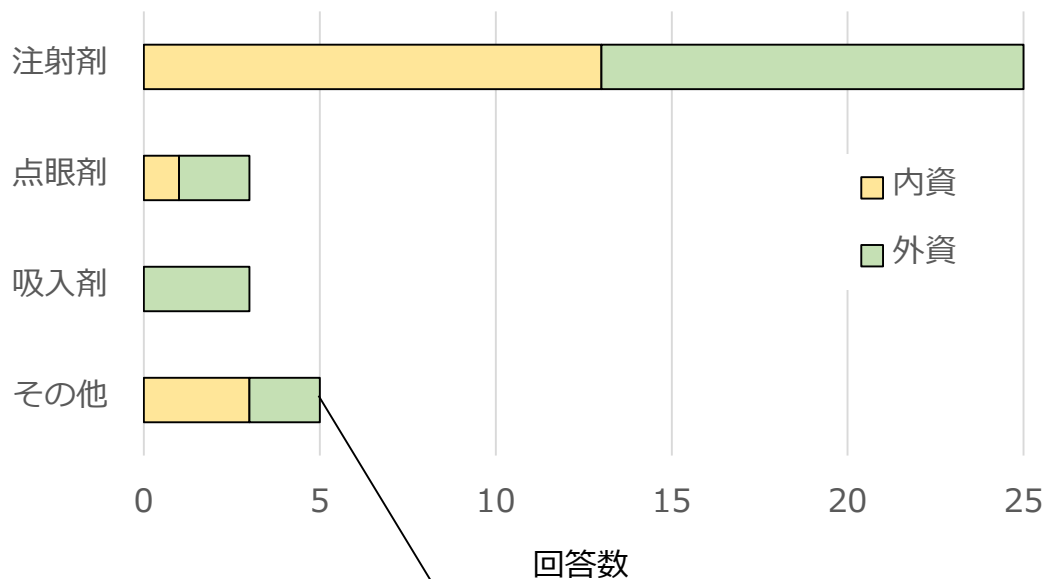
データの提出先（回答27社（内資：15社、外資：12社）） 複数回答あり



- ◆ E&Lのデータ及び評価を提出していないと回答があった8社のうち、1社はSummary data packageを提出したという回答であった
- ◆ それを含めると、28社が承認審査時にE&L評価資料を提出しており、多くの企業がE&L評価資料を提出していることが分かった
- ◆ 内資は22社中15社がE&Lのデータ及び評価を提出していたが、外資は13社中12社がデータを提出していた
- ◆ データの提出先は内資、外資ともに、3極で偏りはなかった

# 提出資料の剤形分類

回答27社 (内資 : 15社、外資 : 12社) 複数回答あり

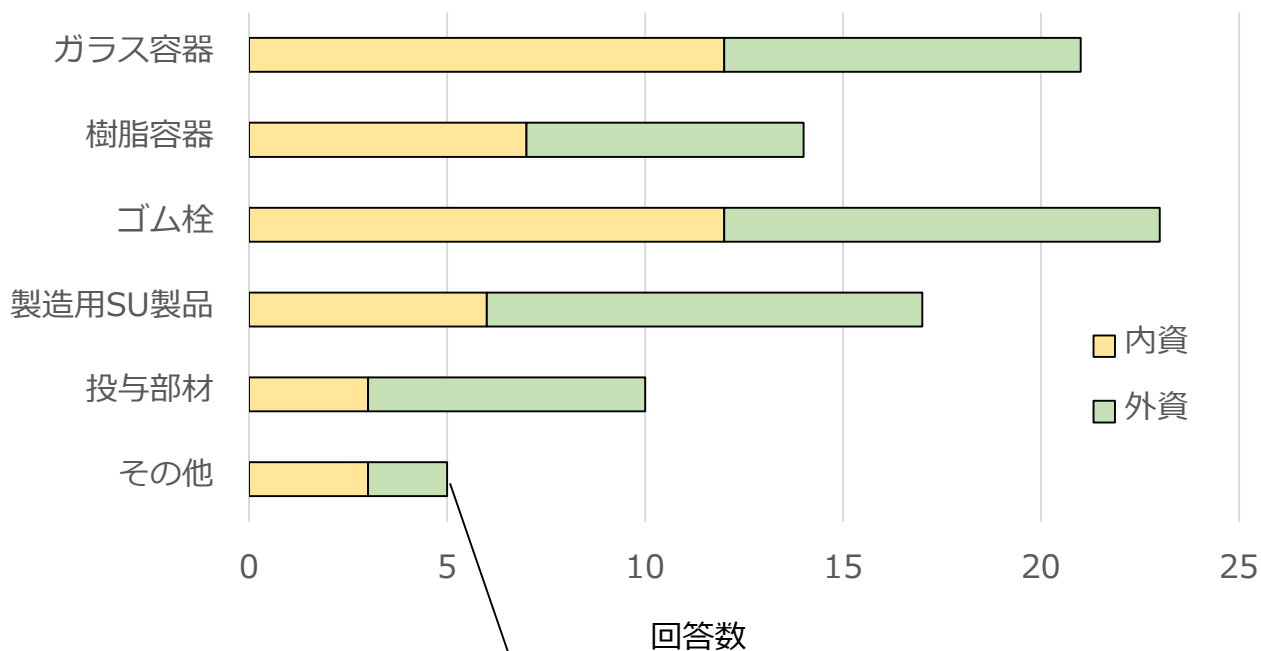


- 内服懸濁液用顆粒
- 経口液剤
- 外用剤
- 貼付剤

- ◆ 多くの企業が注射剤のデータを提出していると回答した
- ◆ 内資及び外資で傾向に差異はなかった
- ◆ 「その他」の回答として、「内服懸濁液用顆粒」が1社、「経口液剤」が2社、「外用剤」が1社、「貼付剤」1社が含まれていた
- ◆ 承認申請時にE&Lに関するデータを提出している剤形は、注射剤が最も多かったが、一方で、回答数は少ないものの、点眼剤、貼付剤、経口液剤等の回答もあった

# 提出資料の評価対象

回答27社 (内資：15社、外資：12社) 複数回答あり

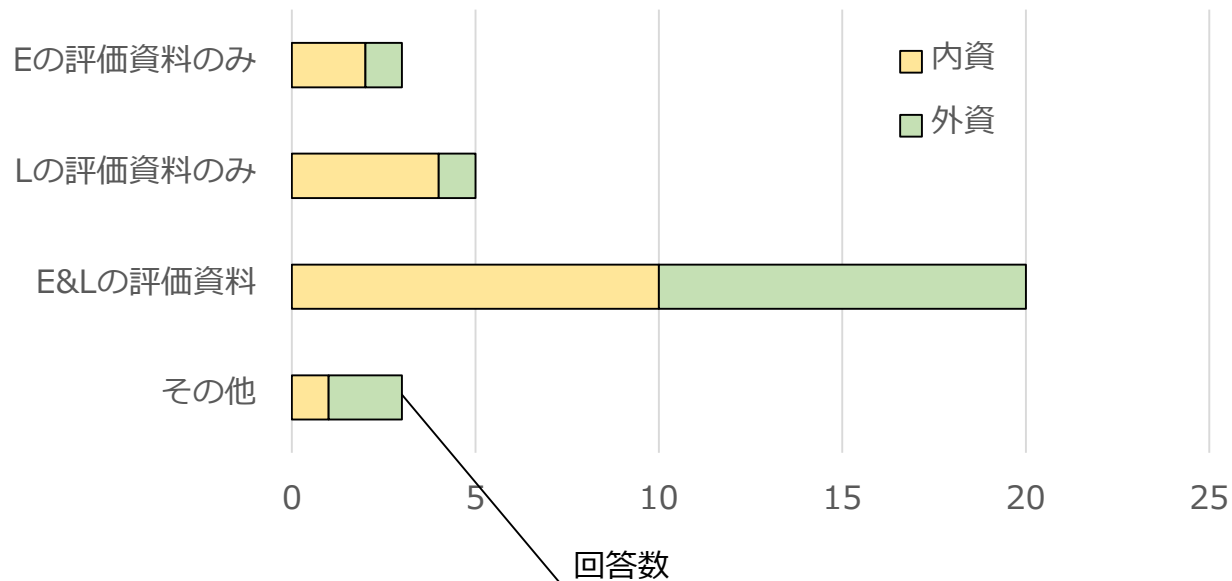


- 樹脂製ライナー、樹脂製キャップ
- Plastic container / closures
- 包材、支持体、ライナー、高分子系基剤
- 製造に用いるシングルユースではない装置
- 無菌ろ過フィルター

- ◆ ガラス容器やゴム栓など、注射剤の容器施栓系に関連するデータを提出している企業が多かった
- ◆ 内資及び外資で傾向に差異は認められなかった
- ◆ 製造用のシングルユース製品や投与部材などのデータを提出している企業も多く、製剤の保管時の容器だけではなく、製造工程及び投与時も考慮したデータ取得が行われているようである

# 提出した評価資料

回答27社 (内資 : 15社、外資 : 12社) 複数回答あり



- ◆ EのみやLのみとの回答もあったが、ほとんどの企業がE&Lの両者のデータを提出していると回答した
- ◆ 内資及び外資で傾向に差異は認められなかった
- ◆ 「その他」として、評価対象によってEのみを提出するという回答があった
- ◆ Eのみのデータを提出した企業は、アセスメントの結果、リスクが低いと判断し、Lのデータを提出しなかった可能性がある

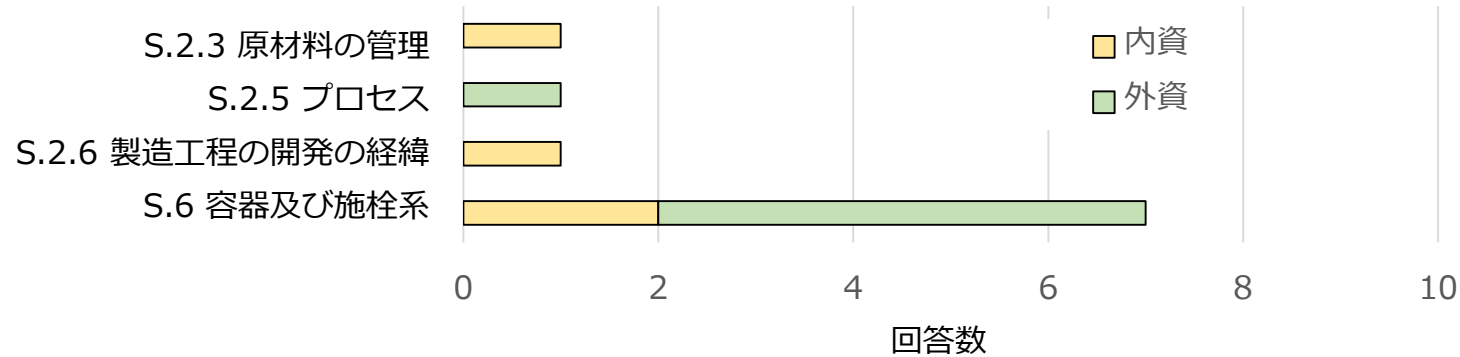
- 凍結品の場合はE試験のみ
- Specific M3 document for extractables or leachables, depending on data and case
- Summaries of E and where applicable L reports



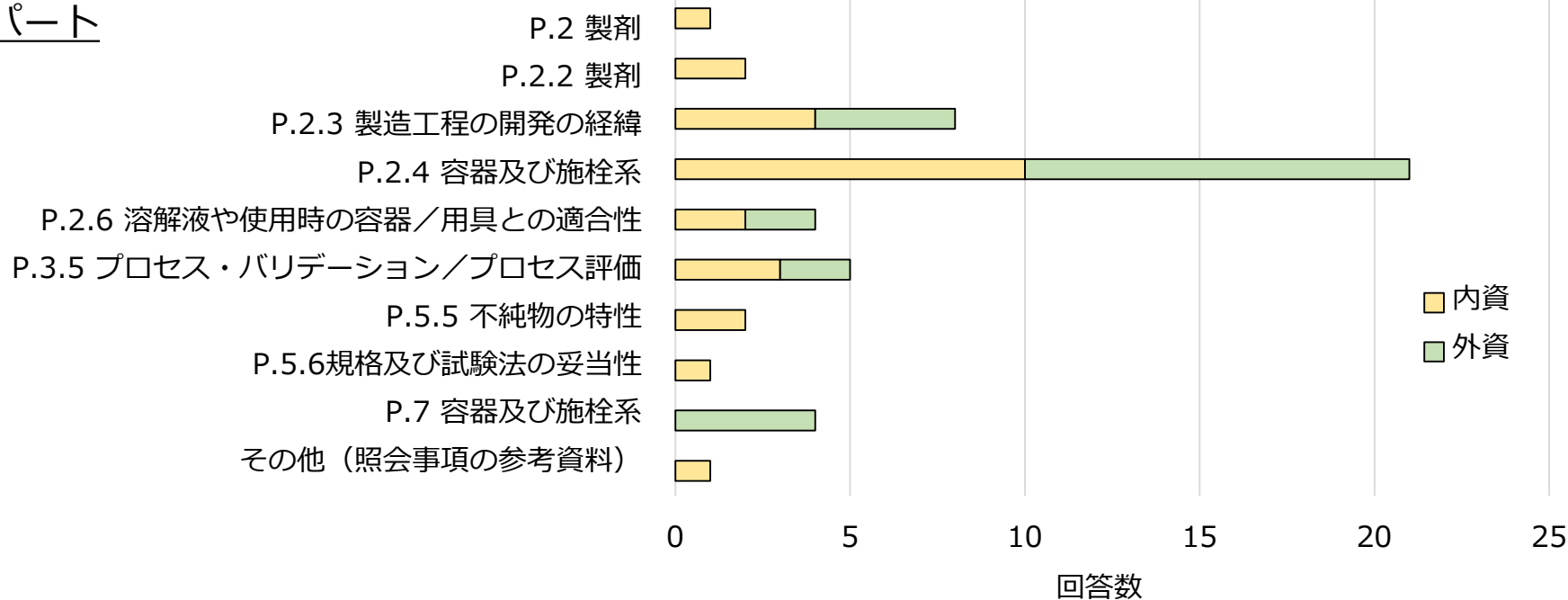
# E&Lの評価を記載したModule 3の記載パート

回答27社（内資：15社、外資：12社） 複数回答あり

## 原薬パート



## 製剤パート



# E&Lの評価を記載したModule 3の記載パート

- ◆ 原薬パートでは、主に、製造工程・容器施栓系でデータを提出していたが、製剤パートでは、製造工程・容器施栓系以外でもデータを提出していた
- ◆ 製剤パート中の回答「P.2 製剤」は「その他」として回答されたものであるが、P.2中のどのパートかまでの記載はなかった
- ◆ 製剤パートでは、外資の方が記載パートは絞られている傾向があった
- ◆ 「その他」として、照会事項の参考資料として提出した企業もあった
- ◆ E&L関連の評価結果を記載するModule 3のパートとしては、「3.2.P.2.4 容器及び施栓系」が最も多かったが、この結果は、製剤の容器についてE&Lの評価が行われるケースが多いことに由来している可能性がある

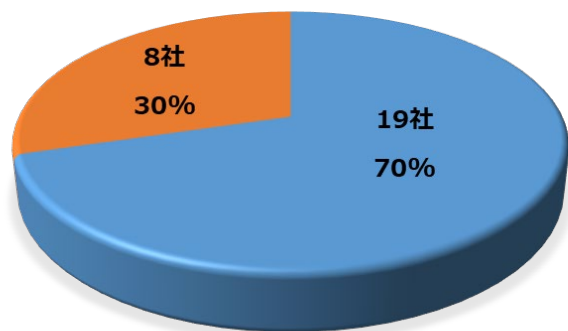
- ◆ 申請時にE&L評価資料を提出している企業は外資の方が割合は高く、剤形としては注射剤が大勢を占めていた
- ◆ 海外ではバイオ医薬品の開発が先行していることから、E&Lのリスクが高いとされている剤形・投与経路である注射剤は規制の対象になりやすく、外資でE&L対応が進んだことが考えられる
- ◆ 申請書の記載パートについては、内資の方が多岐に渡る傾向があり、E&L評価資料の提出経験が外資と比較して少ないことから、適切な記載パートを模索している段階と考えられる
- ◆ スムーズな承認申請のために、記載パート及び記載方法の考え方に関するICH Q3Eによる調和が期待される

# 目次

- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ 結論

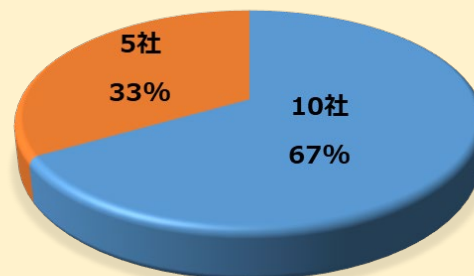
# 申請後の照会状況

全体（回答27社）

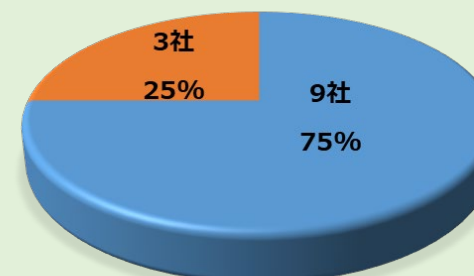


■ 受けた ■ 受けなかった

内資（回答15社）

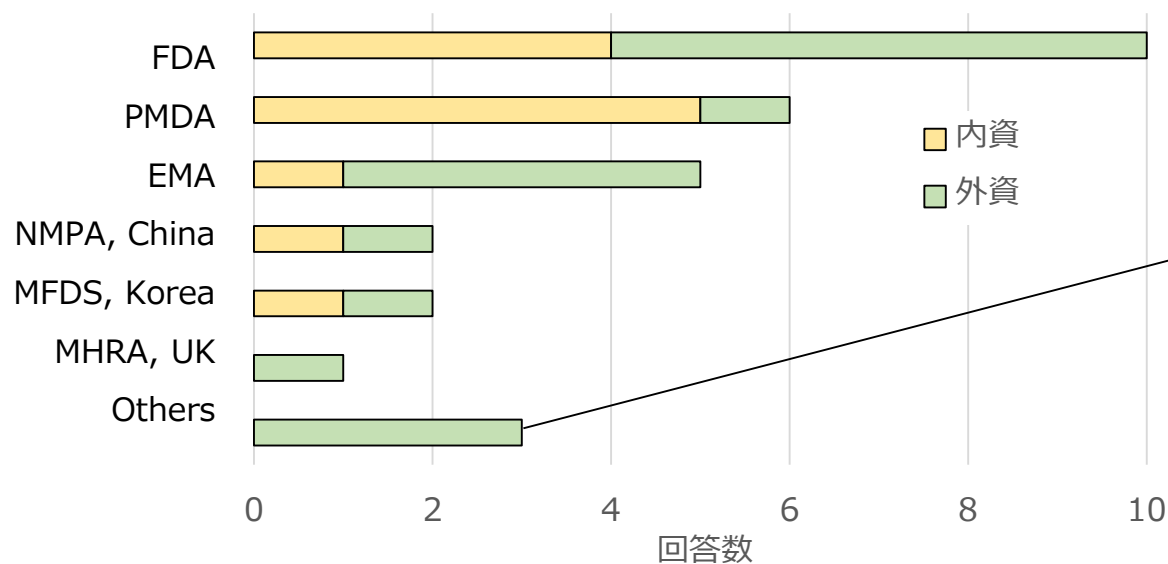


外資（回答12社）



照会元の当局名（回答16社（内資：9社、外資：7社）

複数回答あり



Othersを含めて回答した3社の回答

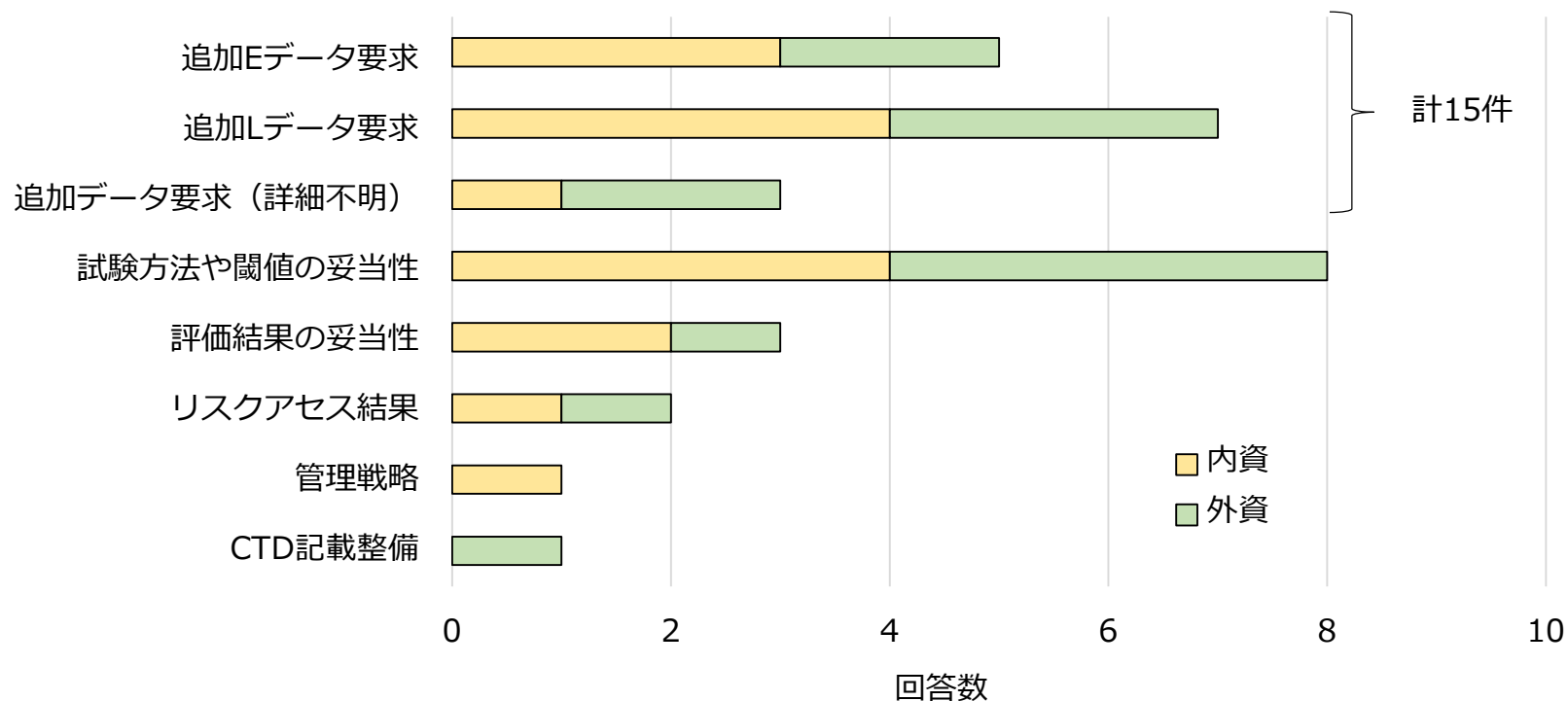
- FDA, EMA, others
- FDA, EMA, NMPA, others
- FDA, EMA, MRHA, others

# 申請後の照会状況

- ◆ 承認申請時にE&Lデータ及び評価を提出した企業のうち約7割は照会事項を受けていると回答した
- ◆ 内資及び外資で傾向に差異はなかった
- ◆ 照会元の当局はFDAが最も多かった
- ◆ 申請資料に載せた21社のうち10社がFDAから照会を受けており、割合としても高かった
- ◆ 次いで、PMDA、EMAの順であった
- ◆ 照会事項を受けたという回答が7割に達していることから、E&Lは照会を受けやすい事項であることが明らかとなった
- ◆ E&L組織体制に対する回答より、外資の方がE&L対応が進んでいることが伺えたが、内資及び外資で照会事項を受けた割合について差異は認められなかった

# 照会事項の内容

回答17社 (内資：8社、外資：9社) 複数回答あり



- ◆ 回答を分類した結果、照会内容として追加データを要求されたという回答が計15件と最も多く、次いで、試験方法や閾値の妥当性などを問われるケースが多かった
- ◆ 内資及び外資で傾向に差異は認められなかった
- ◆ E&Lの管理戦略に関する照会やE&LデータのCTD記載箇所を整備するように指摘された事例もあるようである

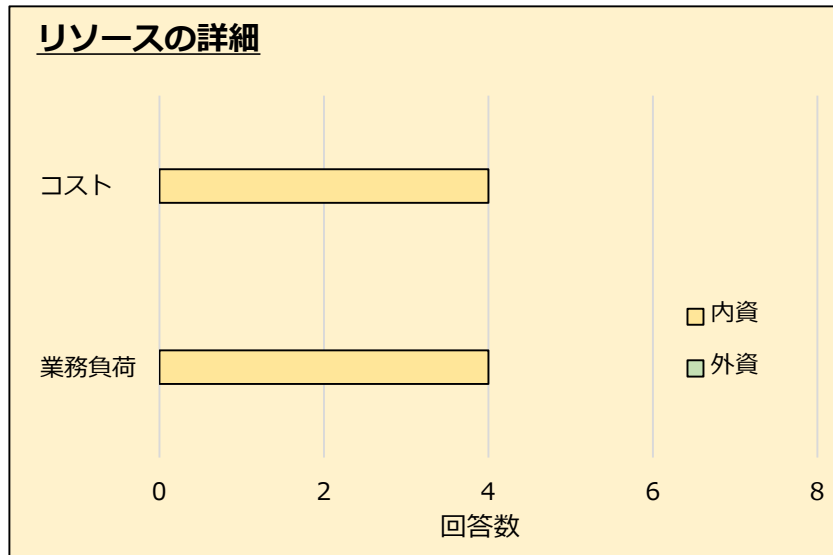
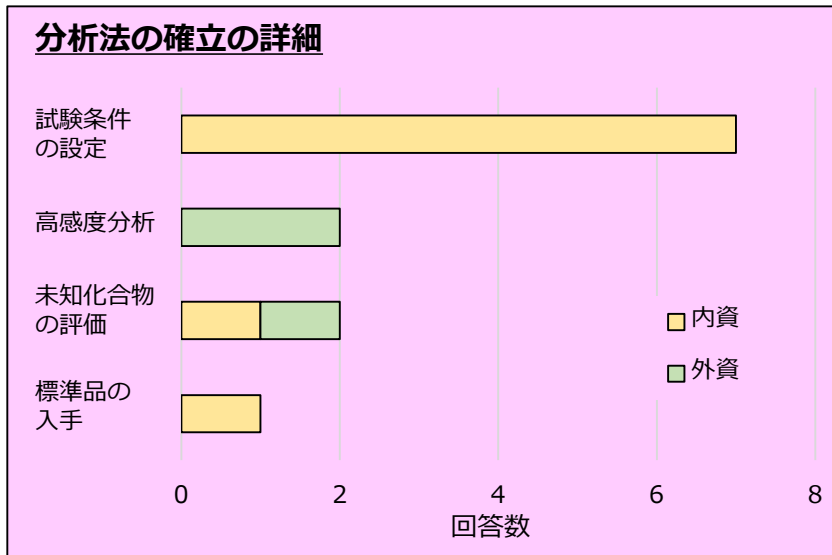
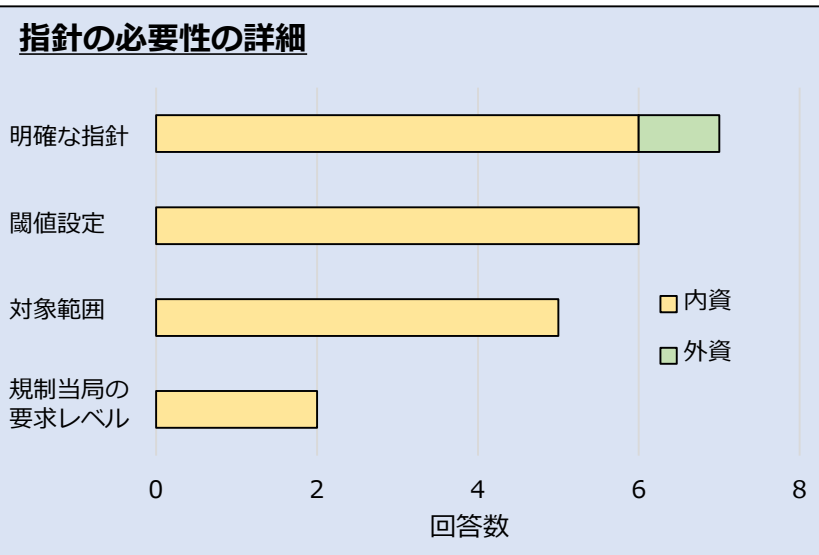
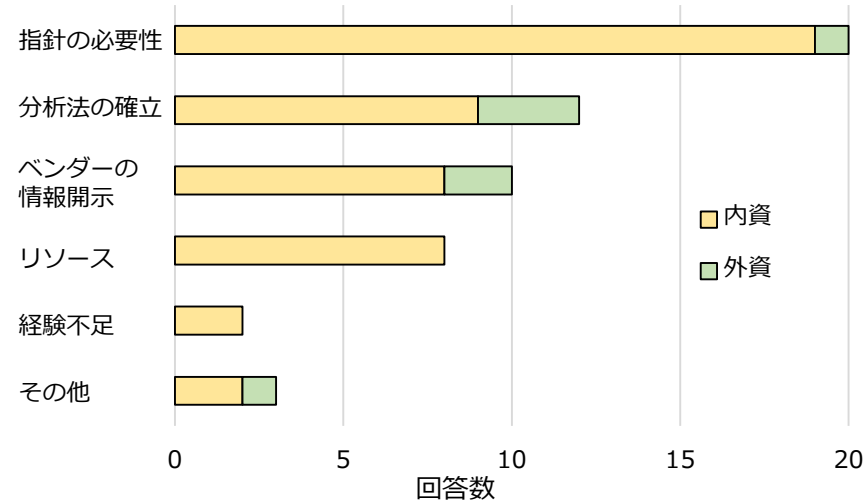
- ◆ 承認申請において、提出したE&L評価資料について照会事項を受けた割合は7割に達したことから、E&Lは照会を受けやすい事項であることが明らかとなった
- ◆ E&L対応が進んでいると考えられる外資においても、照会事項を受ける割合が高いことから、E&Lについて国際的に調和されたガイドラインがないために、企業と規制当局の間で必要と考えるデータや説明の充足性にギャップが生じていることが推察される
- ◆ E&Lに対して規制当局が厳しく審査していることも伺え、特に、FDAからの照会が多かった
- ◆ 照会内容としては、追加データを要求されたケースが最も多かった
- ◆ 承認申請に必要なデータパッケージについてICH Q3Eで調和されることが期待される



# 目次

- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ 結論

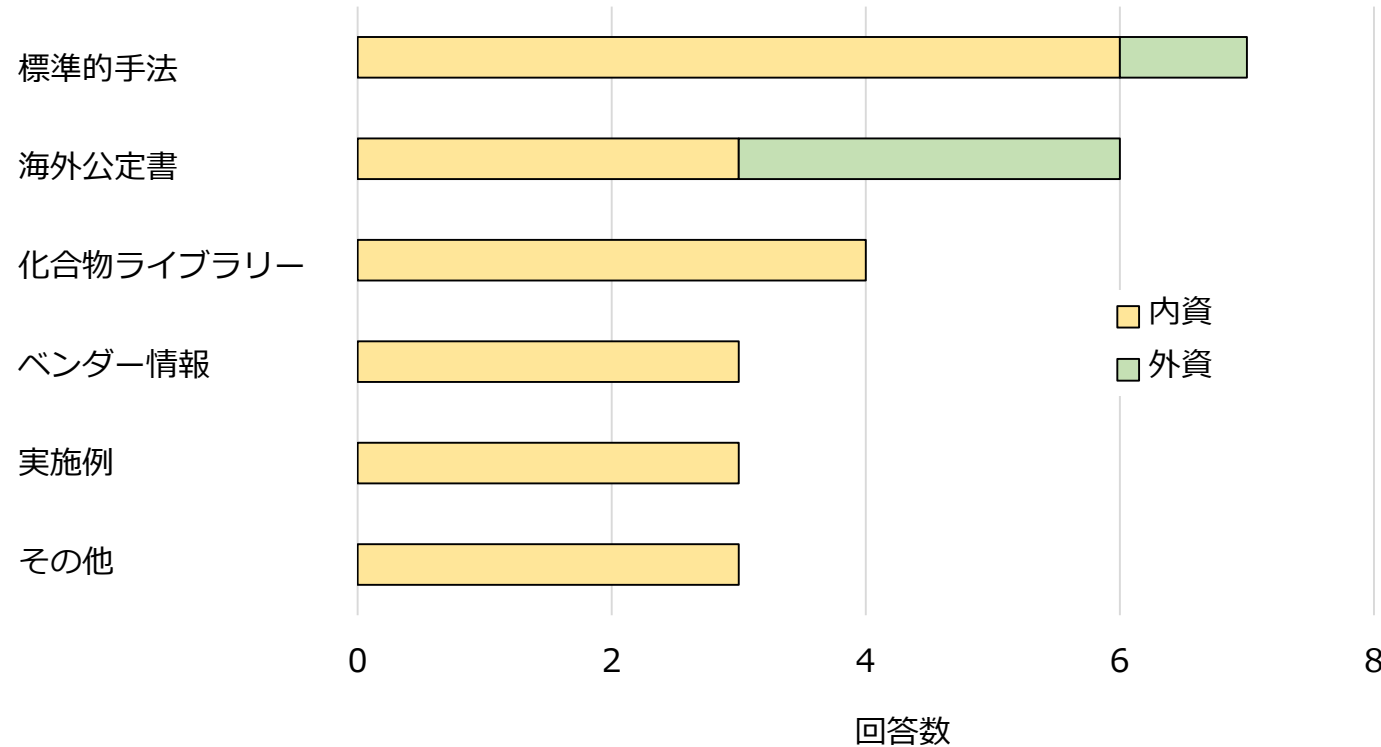
# E&L試験および評価を行う上での問題点



# E&L試験および評価を行う上での問題点

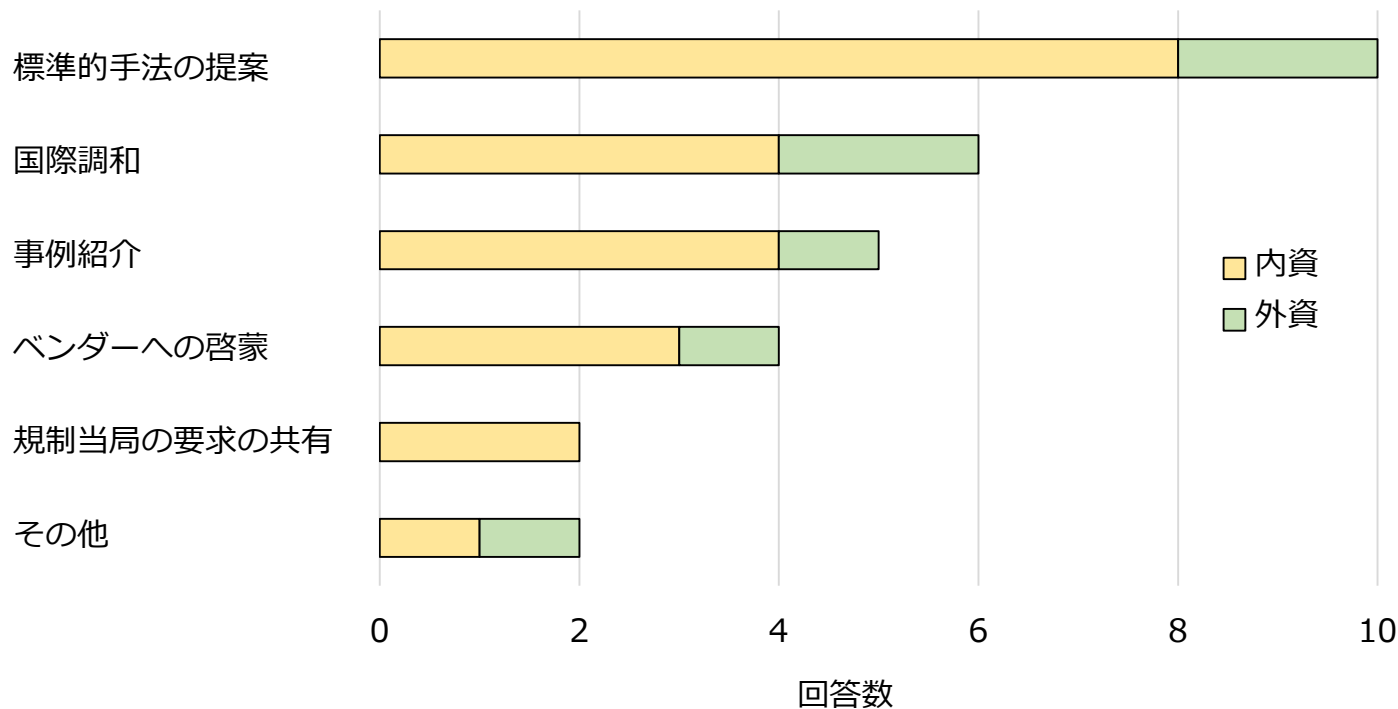
- ◆ 指針の必要性、分析法の確立、ベンダーの情報開示、リソース、経験不足などを問題として感じている意見が多かった
- ◆ 内資では、指針の必要性を問題として感じている意見が最も多かった
- ◆ 外資では、指針の必要性についてはあまり問題視しておらず、分析法の確立やベンダーの情報開示を問題として感じている意見が多かった
- ◆ 内資特有の問題として、リソースや経験不足が挙げられた
- ◆ 指針の必要性に関する問題点としては、明確な指針、閾値設定、対象範囲、規制当局の要求レベルが不明である点などが挙げられた
- ◆ 分析法の確立に関する問題点としては、試験条件の設定、高感度分析、未知化合物の評価、標準品の入手が困難である点などが挙げられた
- ◆ 外資では、高感度分析を問題点として捉えていた
- ◆ 内資では、リソースに関する問題点として、コスト及び業務負荷が高まる点が挙げられた
- ◆ 内資では、E&L試験及び評価の実施に際して指針の不足を課題として挙げられていることに対して、外資では、低濃度分析法の設定など、より具体的な個別課題が挙げられていた

# E&L試験および評価を行う上で有用と思われる情報



- ◆ 標準的手法、海外公定書、化合物ライブラリー、ベンダー情報、実施例などを有用な情報として感じている意見が多かった
- ◆ 内資では、標準的手法を有用な情報として感じている意見が最も多かった
- ◆ 外資では、海外公定書を有用な情報として感じている意見が最も多かった

# 製剤研究部会 E&L Project Teamに対する期待



- ◆ 標準的手法の提案、国際調和、事例紹介、ベンダーへの啓蒙、規制当局の要求の共有などを製剤研究部会 E&L Project Teamに対して期待している意見が多かった
- ◆ 内資、外資ともに、意見に大きな差異は認められなかった
- ◆ 特に、標準的手法の提案、規制当局への働きかけと要望の確認、ベンダーへの啓蒙といった、本分野の業界でのリーディングへの期待が大きかった
- ◆ 具体的な事例紹介により、試験方法や評価方法の提供を期待する声も挙げられた

- ◆ 重複したキーワードが数多く確認され、関心度の高いポイントは概ね集約されつつあることが確認できた
- ◆ 企業側にE&L対応経験、確定した情報（試験方法、評価方法等）が少なく、数少ない情報や既出のガイドラインを参考に、各社個別の解釈に基づいた手探りでの対応が続いていることが示唆された
- ◆ 内資及び外資で問題点の認識に差異があり、内資とE&L対応実績が先行している外資では、現状で捉えている課題にギャップが発生していることが推察された
- ◆ 当Project Teamに対しては、常識的なリソースバランスを考慮した実施内容明確化の実現に向け、規制当局や業界内外への働きかけを含む業界のリーディングの役割が期待されている

# 目次

- ◆ Extractables & Leachables (E&L) の概要
- ◆ アンケート調査
  - E&L組織体制
  - 承認申請に向けたE&L検討
  - 承認申請に向けたE&L評価
  - 承認申請
  - 審査
  - その他
- ◆ **結論**

- ◆ 今回実施したアンケートを通して、日本の製薬企業は、E&L対応経験が十分ではなく、PQRI、FDA等のガイドラインや情報を参考に、各社で手探りによる対応が続けられている状況であることが把握できた
- ◆ このような状況を反映し、本アンケートでは、製薬企業から、標準的手法の提案、国際調和、事例紹介、ベンダーへの啓蒙、規制当局の要求の共有等の要望が多く挙げられたものと考えられる
- ◆ 今後、国際的な潮流に従い、製薬企業はE&Lに対しより積極的に取り組む必要があると考えられる
- ◆ 実用的なICH Q3Eガイドラインの策定に向け、当Project Teamでは、本アンケートで得られた企業からの要望も考慮しながら、業界内外、添加剤メーカー、包装資材メーカーへの働きかけなどを通して、業界をリードする役割を担っていく所存である
  - E&L Project Teamに対する期待として「標準的手法の提案」が最も多かったため、次のStepとして、標準的手法のWhite Paper化に取り組んでいる