

質問への回答

ICH Q3E「医薬品の抽出物及び溶出物ガイドライン（案）」説明会

2. 適用範囲

「本ガイドラインは、細胞治療及び遺伝子治療製品を含む新製剤における溶出物のリスクアセスメントと管理に適用される。」とあるが、本ガイドラインは、新製剤にのみ適用され、既存の製剤には適用されないと理解してよいのか。もしくは、同様の文面のあるQ3Dのように、通知にて既存の医療用医薬品製剤にも適用されるか。

「2. 適用範囲」に記載のとおり、既承認製品についても、処方、製造、投与、容器施栓系等、溶出物プロファイル又は患者曝露に影響する可能性のある変更では適用されます。

2. 適用範囲

new drug products（新製剤）には、ダイレクトOTC以外の要指導・一般用医薬品も含まれるか。

本邦では、現時点においては、「新製剤」は、他のICHガイドラインと同様、一般用医薬品を含まないものと想定しています。

2. 適用範囲

本ガイドラインの適用範囲としては、一般用医薬品の外用剤も含まれるか。

本邦においては、現時点では原則として一般用医薬品の外用剤は適用範囲に含まれないものと想定しています。

3.1. 一般原則

Analytical ChemistとSafety Expertの緊密な連携が不可欠とあるが、Safety Expertの関与は必須か。

Safety Expertの資格要件は定義されるのか。

(背景及び理由)

Q3E以外でも、毒性学専門家の関与が述べられているガイドラインを見たことがある。Safety Expertと呼ばれる人の関与が必須なのか、またその資格要件があれば教えてほしい。

毒性学的専門家の関与は推奨されるものの、義務付けや具体的要件を示す指針案とはなっていません。

ICH M7やQ3Dでも同様と考えられる一方、M7/Q3Dの対応に必要なレベルは期待されるものと考えられます。

3.2. 図2

図2のリスクマトリックスの中の製造条件でHigh pressureと記載がある。他のガイドラインでは、温度や接液時間が要因となるといった記載があるが、圧力について触れられていない。E&Lリスクを増大させる圧力の基準について何か知見はあるか。

（背景及び理由）

バイオ医薬品の一般的な製造プロセスは、通常は高圧条件で行われないため、評価に含めなくても差し支えないか、その判断に必要な情報が欲しい。

ろ過フィルター等を想定した指針案となっています。

3.3. 及び 補遺1

3.3. Risk assessmentのStep 1では、2次容器を含む薬液と非接触な部材についてのアセスメントの必要性が記載されている一方で、「In general, comprehensive extractable and leachable data should be provided for all primary packaging components/systems and delivery device components.」の記載においては、1次容器に関して、抽出物及び溶出物データの必要性が述べられている。

2次容器を含む薬液と非接触な部材の抽出物及び溶出物データの必要性について明確にしたい。

一次包装として半透過性容器を採用している場合等、二次包装からの溶出物リスクを否定できない場合は、二次包装を含めたリスク評価／データ取得が必要となります。

3.4. リスクコントロール

「製造設備の構成部品／システムについては、すべての抽出物ピークが製剤に適用される分析評価の閾値（AET）以下であり、かつクラス1溶出物が認められない場合」との記載があるが、クラス1の物質については抽出物ではなく、溶出物での評価が必要という意図か。

「AETを超え、かつ適用される安全性閾値を下回る抽出物が全く／ほとんど検出されない場合」とあるが、意味が読み取りづらい。「AETまたは適用される安全性閾値を超える抽出物が全く／ほとんど検出されない場合」ではどうか。

本ガイドラインでは、最終的に管理すべき対象が溶出物であることから「クラス1溶出物」「クラス3溶出物」という呼称を用いていますが、そのリスク管理として溶出物試験の実施を必須としているわけではありません。

抽出物試験／溶出物試験では、まずAETを超える抽出物／溶出物の有無の判定が行われた上で、AETを超える抽出物／溶出物が認められた場合のみ、当該抽出物／溶出物の構造決定とQT値を用いた安全性評価が行われることが実際には想定されます。実際のリスク評価の流れを踏まえて原文は記載されたものと考えます。

3.4. リスクコントロール

Risk Controlで示されるacceptance criteria及びquality agreementは、CTD上どのように取り扱う意図で策定されているか。

溶出物の規定は新たな概念であるため、明確な取扱いを確認したい。

当該項における記載は、CTDにおける何らかの記載を指定する意図を含むものではなく、該当するものがあれば、溶出物に係る包括的な説明の中に含めていただきたいと考えます。

なお、CTDにおける抽出物及び溶出物関連の記載は、現在Step2となっているICH M4Q(R2)ガイドラインにおける議論も踏まえて検討されるものと理解しています。

3.4. リスクコントロール

保管容器（packaging and delivery device components）において、原薬及び製剤によらず、Extractables試験だけでなく、Leachables試験を実施すべきと理解した。

保管条件が凍結の原薬においても、凍結前と融解後は溶液の状態であるため、この原則は適用されると考えているが、その認識でよいか。

Extractables試験の結果やリスクベースドアプローチ（品質や安全性の両面）を組み合わせることで、Leachables試験を不要とするアセスメントは、Q3Eガイドラインの考えに合致しており、可能であるか。

（背景と理由）

リスクベースドアプローチにより省略することも可能であるか確認したい。ガイドライン案136行目に、特定の状況下では、正当化された代替アプローチで提案可能と記載されている。

原薬容器でのリスクコントロールでは、液状で接触している状態について考慮すべきという指針案となっています。例えば、補遺1の簡略データパッケージの事例の充実に繋がる具体的ご意見もパブリックコメントで提出いただけます。

補遺1 図4

原薬容器に関して、抽出物試験でAETを超える物質がない場合には溶出物試験は不要か。

原薬容器でのリスクコントロールでは、液状で接触している状態について考慮すべきという指針案となっています（3.4.1項参照）。液状の原薬では長期保存時に溶出物が認められる可能性があり、なんらかの妥当性を示すことになると考えられます。

補遺1 図5

個別の部材についてExtractables studyが求められているが、その理由は何か。

実際の保管条件を考慮して、バイアル等でゴム栓とバイアルを組み合わせ、抽出液を充填して抽出を実施すれば、Extractable dataとして利用可能と考えている。これにより、ゴム栓のラミネートによる浸出リスクの低減効果も加味して評価可能と考えている。

接触面積として保守的になると考えられる点や、個別の部材のサプライヤ情報を利用するケース等を想定に含めた指針案となっています。

妥当性を示すことができる試験デザインであれば、受け入れられると考えられます。

3.4.1. 特別な留意事項

same or similar materialと記載があるため、製造部材全てのcumulative leachable 評価を求めているわけではないと理解したが、similar materialとはTube、Filter等で分類するのが適切か、もしくはPP、PEなどの原料で分類するのが適切か。

同じ原料を使用していれば、同じ溶出物が認められても不思議はなく、その観点での指針案となっています。

3.4.1. 特別な留意事項

原薬の凍結保管期間もカバーするように、原薬保管容器の長期間のLeachable評価を実施していたが、凍結融解前後の保管温度及び保管期間をカバーして、凍結融解時のLeachableの影響を含んで条件を設定することで、凍結保管原薬の保管容器の評価は代替可能か、確認したい。

原薬容器でのリスクコントロールでは、液状で接触している状態について考慮すべきという指針案となっています。

3.4.1. 特別な留意事項

バイオテクノロジー由来製品の原薬製造について、最終精製工程でLeachablesが除去可能かもしれないとの記載がある。

一般的なバイオ医薬品の製造プロセスを鑑みれば、最終精製工程でLeachablesが除去できる可能性が高いと言えると思うが、製品ごとに科学的かつリスクベースで正当化する必要はあるか。

正当化された場合、培養工程のような上流工程で使用する評価対象物について、リスクアセスメントの対象外としてよいか。もしくは、リスクアセスメントの対象に含めるが、その評価プロセスの中で「最終精製工程で除去されるため、リスクを無視できる」のように結論付けておく必要があるか。

（質問の背景）

シングルユース技術を用いてバイオ医薬品の原薬製造を行っており、上流の培養工程から下流の精製工程、また最終の原薬容器まで含めると、リスクアセスメントの評価対象となる材料、素材の種類と数は多岐にわたる。このような背景のため、リスクベースのアプローチが不可欠であり、ガイドライン案195行目に記載された考え方は、実務的にも合理的であり、納得できる内容である。

製品ごとにリスクアセスメントの対象に含めて正当化することを期待する指針案となっています。
この中で、同様の製造工程のPrior Knowledgeの利用等は可能と考えております。

3.5. ドキュメンテーション及びコンプライアンス

manufacturing and packaging components/systemsを受入れ可能と評価した場合、材質名又は部材の型番等について、CTDへどの程度の記載が必要か。

当該項における記載は、抽出物及び溶出物に関する試験結果を申請添付資料に含めることを求める記載であり、CTDにおける何らかの記載を指定する意図を含むものではないと考えます。

なお、CTDにおける抽出物及び溶出物関連の記載は、現在Step2となっているICH M4Q(R2)ガイドラインにおける議論も踏まえて検討されるものと理解しています。

4.3. 抽出物試験

モデルケースを用いて少し具体的な解説をしてほしい。

次のようなケースを想定して補足説明いたします。

- ・溶液製剤 (投与量1 mL)
- ・サプライヤ情報：低分子エステル・カルボン酸類の溶出可能性
- ・抽出物試験：酸性・塩基性・アルコール系など。GC-MSにて既知のエステル・カルボン酸をAET以上で確認。市販試薬を標準物質とし、エステルは許容限度値に対して十分少ない。
- ・溶出物試験：抽出物試験で用いた試験法で、カルボン酸についてAETを十分下回る結果。安定性試験で継続確認している。

4.3. 抽出物試験

抽出物試験は、製剤固有の製造又は保存条件のワーストケース・シナリオ下で適切な溶媒と抽出条件を組み合わせ実施すべきとされているが、予定している製剤処方への抽出力が低く、また、中性付近のため懸念材料がない場合、こういった条件を想定すべきか。標準的な条件は提示されるか。

抽出物試験の条件設定については、個別製品毎に、想定しうる変動要因を踏まえたワーストケースを定め、それをカバーするように設定する必要があります。Q3Eは、溶媒・時間など画一的条件で資材から遊離する物質で、あらゆる製剤のケースをカバーすることはできないという立場であり、標準的な抽出条件は提示していません。

ご質問のような事例であれば、実際の薬液より高い抽出力を有し、設定予定のpH規格の上下限値の外側を選択する、といった考え方は取り得ると考えますが、詳細についてはPMDAの対面助言の活用もご検討ください。

4.3. 抽出物試験

分析対象の有機化合物について、不揮発性、半揮発性、揮発性と記載されているが、注射剤や輸液などの液剤では、投与経路的に揮発性成分の摂取リスクは低いと考える。投与経路を理由に、揮発性有機化合物の分析は不要とする考えは妥当か。

現行のHS-GC-MSの性能では、最大1日投与量が2Lの製剤において $LOQ > AET$ となる（低含量の揮発性成分は、検体の前処理（濃縮等）で損失し、 LOQ 未満の分析が困難）。

注射剤や輸液においても揮発性有機化合物の評価が必須の場合、試験方法やシミュレーション研究の具体例を示していただきたい。

化学分析の観点で揮発性のものでも、薬液に溶け込むような成分は考えられます。容器に対し試験液量を低減した状態で溶出する成分を確認するような、模擬的方法を含めた指針案となっています。

LVPに特化した具体例を扱ったトレーニングマテリアルの作成を希望される場合は、パブリックコメントにてご意見を願います。

4.4. 溶出物試験

溶出物試験について、実際の使用期限を反映した試験結果が求められているが、例えば3年の使用期限に対して加速6カ月または、加速プラス室温長期（有効期間を決める際の考え方）でのデータは認められるか。

容器施栓系では加速試験もありえるとの記載があるが、室温長期にて有効期間分を評価した上で追加データとして加速試験が必要か。

容器施栓系に係る溶出物試験については、実保存条件での評価が求められていることから、通常、長期保存試験での分析結果を中心に評価を行うこととなります。加速試験での分析結果を補足的に利用できる場合もありますが、一律に必要なデータとは位置付けられていません。

4.5. 模擬的な溶出物試験

注射剤の医薬品においては、医療機関が調達、保有している生理食塩液やブドウ糖などの輸液に医薬品を希釈して患者に投与するケースがあるが、市場に流通する輸液に使われる包材は多種多様であり、主成分以外の構成成分まで含めると、医薬品の申請者が市場に流通するすべての輸液に関するExtractablesデータを入手してE&Lのリスク評価を行うのは事実上不可能と思われる。また、輸液用ライン等、投与に使用する資材も同様かと思われる。

医療機関が調達、保有している輸液や投与資材を使用することを前提としたE&Lリスク評価も必要か。必要な場合、期待されるE&Lリスク評価の具体的アプローチはあるか。

「4.4. 溶出物試験」に記載のとおり、in-use periodを通じたリスク評価が求められています。薬液の調製・投与に用いられるフィルター、シリンジ、ライン等の資材については、ガイドライン上明確な規定はありません。

対象についてさらなる明確化を希望する場合は、パブリックコメントにてご意見をお願い致します。

6.1. 一般原則

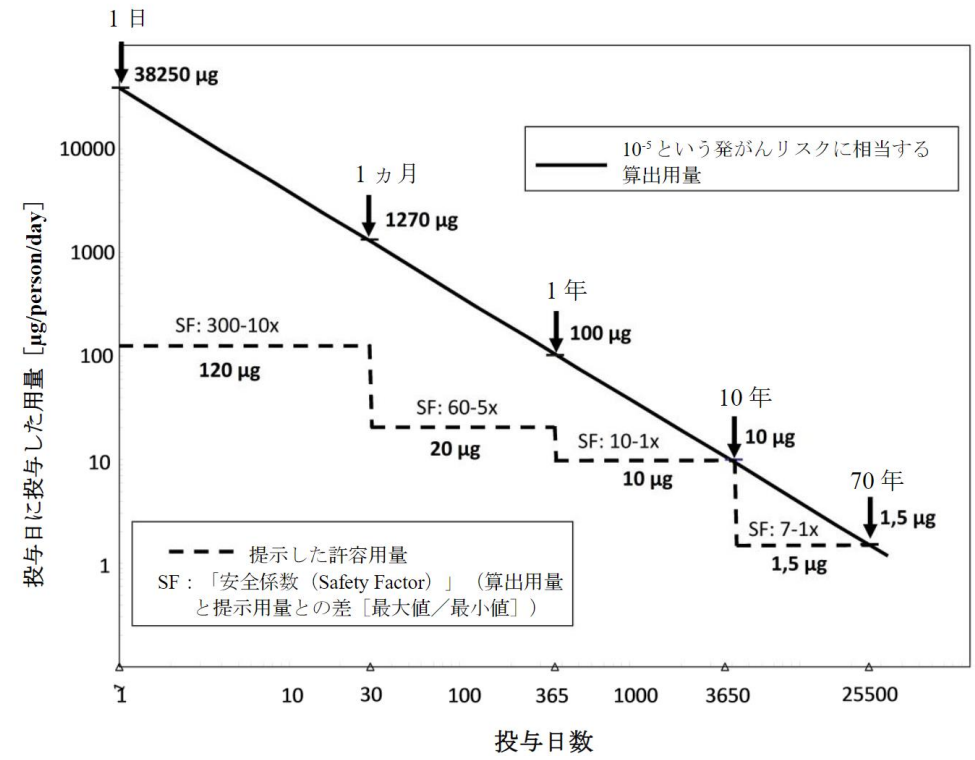
本ガイドライン案のTable1にはクラス2に該当するLeachablesのSCTが示されているが、非経口の全身毒性において、曝露期間が短いとQTのほうがTTCよりも厳しくなる理由及び妥当性について、説明してほしい。

変異原性と非変異原性では毒性発現機序が異なるため、閾値は異なる経路により算出されています。

- 変異原性（TTC）：遺伝子突然変異の蓄積を前提としており、Haberの法則に基づき一生涯よりも短い投与期間に対して閾値が調整されています。
- 非変異原性（QT）：メカニズムが多様であり、投与期間に関する係数はF3（最大10）で規定されます。ICH Q3Dで取り入れられた、短期投与の場合に一生涯投与とは異なるF3を用いて算出される許容値の分布から短期曝露のQTが算出されています。

■ 変異原性（TTC）

- Haberの法則（濃度×時間＝定数）に基づいて、投与期間に応じた許容量が調整される



ICH M7(R2)ガイドライン

■ 非変異原性（QT）

- Haberの法則が適用できない
- 急性許容曝露量と慢性PDEのそれぞれの分布から、投与期間に応じたQTが算出される

注射における許容曝露量及び PDE

注射投与による反復投与毒性試験が実施されていないため、経口投与の PoD 試験を用いることとし、エルカミドの物理化学的特性（分子量＝337.6 g/mol 及び予測 LogP＝8.8）に基づき、生物学的利用率の修正係数（F6）を含めて、注射 PDE を算出した。したがって、F6 は 10 を適用する。

注射	
PoD	1,000 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間：90 日間)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 5
F4 (重度な毒性なし)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (物理化学的特性)	10
F7 (リードアクロス)	非該当
急性許容曝露量＝1,000 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×1×1×1×10)＝100 mg×1000 μg/mg＝100,000 μg/day	
慢性 PDE 値＝1,000 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×5×1×1×10)＝20 mg×1,000 μg/mg＝20,000 μg/day	

ICH Q3Eガイドライン案

補遺4

ICH Q3C、Q3D、M7ガイドラインでは、PDEは50kgを仮定して算出されており、標準体重の60 kg、70 kgに対して追加の安全係数を設定している記載や、小児に対する体重補正についての記載も含まれている。

これらに関して、Q3Eで設定するQT、PDEの考え方を聴きたい。

Q3EガイドラインにおいてもQ3C、Q3D、M7ガイドラインの考え方にならうものと考えます。

Q3Eガイドライン中に明記すべきとのご意見であれば、パブリックコメントにてご意見をお願いいたします。

補足資料1

クラス3化合物の2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール（BHT）は酸化防止剤として一般的に使用されている物質であり、製剤によっては医薬品添加剤として使用しているものもある。

このような場合、安全性評価はどのように進めればよいか。

意図的添加量と溶出量の総量で安全性評価を行うべきと考えます。