

Final Concept Paper
ICH Q3E: Guideline for Extractables and Leachables (E&L)
Dated 30 June 2020
Endorsed by the Management Committee on 10 July 2020

ファイナルコンセプトペーパー
ICH Q3E：抽出物・浸出物（E&L）のガイドライン
2020 年 6 月 30 日付
2020 年 7 月 10 日に運営委員会によって承認

Type of Harmonisation Action Proposed

提案された調和活動のタイプ

A new guideline on the assessment and control of extractables and leachables (E&L) is proposed. ICH has developed guidelines covering many aspects of impurities. This includes process and product related substances (Q3A, Q3B), residual solvents (Q3C) and new guidelines covering elemental (Q3D) and mutagenic (M7) impurities. However, E&L impurities are excluded from the scope of the general ICH impurity guidelines. For the purpose of this document, “extractables” are any chemical entities that will extract from components of a manufacturing or packaging system into a solvent under forced conditions. This provides an effective worst case scenario in terms of what can migrate from a component. Knowledge of these extractables is important in identifying potential “leachables” that can migrate via contact with manufacturing systems, container-closure systems, and drug delivery device components.

抽出物と浸出物（E&L）の評価と管理に関する新しいガイドラインが提案されています。ICH は、不純物の多くの側面をカバーするガイドラインを作成してきました。これには、プロセス及び製品関連物質（Q3A、Q3B）、残留溶媒（Q3C）、元素（Q3D）及び変異原性（M7）不純物を対象とする新しいガイドラインが含まれます。ただし、E&L 不純物は、一般的な ICH 不純物ガイドラインの範囲から除外されています。当文書においては、「抽出物」とは、強制的な条件下で製造又は包装システムのコンポーネントから溶媒に抽出される化学物質を指します。これは、コンポーネントから移行する可能性があるものという点で、効果的な最悪シナリオを規定します。これらの抽出物の知見は、製造システム、容器完全性システム、及びドラッ

グデリバリーデバイスのコンポーネントとの接触を介して移行する可能性のある潜在的な「浸出物」を特定する上で重要です。

It is anticipated that the scope of such a guideline would include chemical, biological and biotechnological products, including drug-device combination drug products, however, it will not apply to medical devices as defined by the pertinent ISO guidance. It would also include all associated dosages forms and take into account the extracting/leaching conditions, the route of administration, drug indication and patient exposure.

このようなガイドラインの範囲には、薬物とデバイスの組み合わせの医薬品を含む、化学的、生物学的、及び生物工学的製品が含まれると予想されますが、関連する ISO ガイダンスで定義されている医療機器には適用されません。

また、関連するすべての投与形態が含まれ、抽出/浸出条件、投与経路、薬剤の適応症、及び患者への曝露が考慮されます。

Statement of the Perceived Problem

認識された問題のステートメント

No internationally harmonized guidance on E&L assessment and control exists. Specifically, no international guidance that addresses multiple therapeutic modalities and dosage forms; includes identification, qualification, and reporting thresholds; addresses safety assessment; and aligns to the principles of science-based, risk-based and quality-by-design approaches is currently available. This current gap generates uncertainty for industry and regulators due to lack of clarity regarding E&L to meet regulatory expectations. The uncertainty creates potential delays in the approval of regulatory applications, and it can lead to variable interpretation. Ultimately, this may cause delays in the accessibility of medicines to patients. An ICH harmonized guideline addressing the gaps and inconsistencies would remove much uncertainty currently associated with this topic. Such a guideline would assist both applicants and regulators by providing focus on critical aspects, and improving transparency in requirements for medicinal products including drug delivery device components.

E&L の評価と管理に関する国際的に調和したガイダンスは存在しません。

具体的には、複数の治療法と剤形に対処する国際的なガイダンスは、確認試験、評価試験、レポートの閾値を含まず、安全性評価にも対応していません。また、科学ベース、リスクベ

ース、及びデザインによる品質のアプローチの原則に沿っておらず、利用することができません。

この現状のギャップは、規制の期待に応えるための E&L に関する明確性の欠如により、業界と規制当局に不確実性をもたらします。

不確実性は、規制における承認申請に潜在的な遅延を引き起こし、さまざまな解釈につながる可能性があります。

最終的に、これは患者の医薬品へのアクセスの遅れを引き起こす可能性があります。

ギャップと矛盾に対処する ICH の調和したガイドラインにより、現状このトピックに関連している多くの不確実性を取り除くことができるでしょう。

このようなガイドラインは、重要な側面に焦点を当て、ドラッグデリバリーデバイスコンポーネントを含む医薬品の要件の透明性を向上させることにより、申請者と規制当局の双方を支援します。

Issues to be Resolved

解決すべき課題

- Lack of aligned E&L guidance framework:

There is a current lack of alignment, consensus and clarity among existing guidelines, pharmacopoeial and other standards addressing E&L. This lack of alignment leads to variability in both application and interpretation of standards by industry and regulators.

These differences with respect to key areas such as quality and safety assessment impact the global development of new medicines. Development of an ICH guideline provides a clear opportunity to harmonize current expectations covering all medicines, allowing clearer definition of scope and focus on critical quality and safety aspects.

整合性のある E&L ガイダンスフレームワークの欠如：

現在、既存のガイドライン、薬局方、及び E&L について言及しているその他の基準の間には、整合性、コンセンサス、及び明確性が欠けています。

この整合性の欠如は、業界と規制当局による基準の適用と解釈の両方にばらつきをもたらします。

品質や安全性の評価などの重要な分野におけるこれらの違いは、新薬の世界的な発展に影響を与えます。

ICH ガイドラインの作成により、すべての医薬品をカバーする現状の期待を調和させる明確な機会を提供し、範囲のより明確な定義を可能にし、重要な品質と安全性の側面に焦点を

当てることができます。

- Lack of guidance alignment regarding:

the conduct of E&L studies; the design of an E&L control strategy based on science and risk-based principles; processes to address material and component selection and characterization; risk assessment; and lifecycle management (including post-approval changes) for container-closure systems, manufacturing systems, and drug delivery device components.

以下に関するガイダンスの調整の欠如：

E&L 試験の実施、科学とリスクベースの原則に基づく E&L 管理戦略の設計、材料とコンポーネントの選択と特性評価に取り組むプロセス、リスク評価、容器完全性システム、製造システム、及びドラッグデリバリーデバイスコンポーネントのライフサイクル管理（承認後の変更を含む）。

- Thresholds:

Development of harmonized thresholds for reporting and identifying E&L and qualifying leachables in context of route of administration, drug indication and patient exposure, with an emphasis on science-based and risk-based approaches. The guideline should seek to achieve an appropriate level of detail to ensure it remains relevant and applicable to future innovations in the long term.

閾値：

科学ベース及びリスクベースのアプローチに重点を置いた、投与経路、薬剤適応症、及び患者への曝露に関連して、E&L 及び適格な浸出物を報告及び特定するための調和した閾値の開発。

ガイドラインは、適切なレベルの詳細を達成して、長期的に将来のイノベーションに関与し、適用できるようにする必要があります。

- Safety Assessment:

Establishment of limits that are relevant to route of administration, drug indication and patient exposure. The guidance will clarify how prior knowledge may be considered to determine the need for further safety studies. Where additional safety data are needed, a common strategy for obtaining these data will be developed.

安全性評価：

投与経路、薬の適応症、及び患者への曝露に関連する制限の確立。

ガイダンスは、さらなる安全性試験の必要性を決定するための予備知識をどのように考慮するかを明確にします。

追加の安全性データが必要な場合、これらのデータを取得するための一般的な戦略が開発されます。

- Control options:

This would include options to mitigate and control process-derived leachables including considerations such as distance along the production stream and processing conditions analogous to ICH M7.

制御オプション：

これには、生産ストリームに沿った距離や ICH M7 に類似した処理条件などの検討事項を含む、プロセス由来の浸出物を軽減及び制御するためのオプションが含まれます。

- Alignment with existing ICH guidelines:

The guideline would employ principles (e.g., control approaches) consistent with those described within other ICH impurities guidelines (Q3A-D, M7) to create a complementary guideline.

既存の ICH ガイドラインとの整合性：

ガイドラインは、他の ICH 不純物ガイドライン（Q3A-D、M7）に記載されているものと一致する原則（制御アプローチなど）を使用して、補足的なガイドラインを作成します。

- Pharmacopoeial standards:

At present, although there are some pharmacopoeial standards relating to E&L, these are national or regional and generally not aligned across all Pharmacopeias. Development of a global E&L guidance framework would provide a key opportunity for pharmacopoeias to align.

薬局方基準：

現在、E&L に関連するいくつかの薬局方基準がありますが、これらは国または地域に限定されたものであり、一般的にすべての薬局方で調整されているわけではありません。グローバルな E&L ガイダンスフレームワークの開発は、薬局方が連携するための重要な機会となります。

Background to the Proposal

提案の背景

The variety of documents either directly or indirectly related to E&L issues are limited to specific regions and/or specific drug or manufacturing applications.

Some packaging guidelines already exist [e.g., EC, Europe, FDA, United States], and some groups have produced recommendations for specific dosage forms [e.g., Product Quality Research Institute (PQRI)].

In addition, other recommendations exist as pharmacopoeial standards.

Furthermore, indirect reference is made to leachables within ICH M7; although application of the guideline to leachables is not intended, safety risk assessment principles outlined therein (e.g., the threshold of toxicological concern [TTC]) may apply.

ICH Q3D covers elemental impurities from processing equipment and container closure systems, and ISO 21726 discusses application of a TTC to leachables from devices.

E&L の課題に直接的または間接的に関連するさまざまな文書は、特定の地域及び/または特定の医薬品または製造アプリケーションに限定されています。

一部のパッケージガイドラインはすでに存在し（例：EC、ヨーロッパ、FDA、米国）、一部のグループは特定の剤形の推奨事項を作成しています [例： Product Quality Research Institute (PQRI)]。

さらに、薬局方の基準として他の推奨事項が存在します。

さらに、ICH M7 の浸出物が間接的に参照されています。浸出物へのガイドラインの適用は意図されていませんが、そこに概説されている安全性リスク評価の原則 [例：毒物学的懸念の閾値 (TTC)] が適用される場合があります。

ICH Q3D は、処理装置及び容器完全性システムからの元素不純物を対象としており、ISO 21726 は、デバイスからの浸出物への TTC の適用について説明しています。

Type of Expert Working Group and Resources

専門家ワーキンググループの種類とリソース

The Expert Working Group should be composed of experts with (bio)pharmaceutical quality, chemistry, manufacturing and control (CMC) and toxicology backgrounds familiar with the assessment and control of extractables and leachables.

専門家ワーキンググループは、抽出物と浸出物の評価と管理に精通した（バイオ）医薬品の品質、化学、製造と管理（CMC）、及び毒性についてのバックグラウンドを持つ専門家で構成される必要があります。

Timing

タイミング

It is expected that this project could be completed within the timeframe outlined in the business plan.

当プロジェクトは、事業計画に概説された期間内に完了することが期待されています。

以上