

医薬品・医療機器の抽出物・溶出物 (E&L) 試験における化学的キャラクタリゼーションの 最近の動向

発表者： 三輪 怜史 (高分子技術部門)

1. 背景及び目的

医療機器及び医薬品の製造・包装・投与プロセスにおいて、材料から溶出する不純物が患者の安全性に及ぼす影響を評価することは、極めて重要な課題となっている。近年、動物福祉 (3R) の観点から、生体適合性評価は従来の動物試験 (*in vivo*) から機器分析 (*in chemico*) を用いた評価へと歴史的な転換を遂げている。特に、バイオ医薬品の製造現場においては、従来のステンレス設備からポリマー製のシングルユースシステム (SUS) への移行が進んでおり、ポリマー材料由来の溶出物に対するリスク評価の重要性が高まっている。

これに伴い各国の規制当局は、デバイス又は SUS から「何が、どれだけ溶出するか」を定量的に明らかにする化学的キャラクタリゼーションを推奨している。これにより、承認申請者には極微量な化合物の特定と、それに基づく毒性学的根拠の提示という、高度な分析化学スキルとリスク評価能力が求められるようになってきている。

本技術報告では、Extractables & Leachables (E&L) 試験を取り巻く最新のグローバル規制動向を概説するとともに、これらの要求水準に応えるための化学的キャラクタリゼーション技術、及び毒性評価を統合した本機構のアプローチについて報告する。

2. グローバルガイドラインの最新動向

現在、E&L 試験は「医療機器」「製造設備 (SUS 等)」「医薬品」の 3 分野において、表 1 に示す法規制の適用が進められている。いずれのガイドラインも「リスクベースアプローチ」を基盤としており、申請者には高い技術的ハードルが課せられている。

表 1 E&L 試験のガイドライン

分野	ガイドライン及びその概略
医療機器	医療機器の化学的評価のグローバル基準である ISO 10993-18:2020 では、段階的アプローチ、網羅的抽出、及び分析評価閾値 (AET) に基づく未知物質の同定が明確に義務付けられた。日本の PMDA、米国の FDA、欧州の MDR においても本規格に基づく運用がなされている。さらに FDA

	は 2024 年に試験の推奨事項を示す Draft Guidance ¹⁾ を発行しており、より詳細かつ厳格な分析要件が提示されている。
製造設備	医薬品製造ラインで使用されるコンポーネントに対する評価として、法的拘束力を持つ米国薬局方 USP <665> (2026 年 5 月施行) と、製薬業界のベストプラクティスとして定着している BioPhorum プロトコル ²⁾ が双璧をなしている。
医薬品	抽出物及び溶出物評価の基準として ICH Q3E の議論が進んでおり、2025 年にステップ 2 合意、2027 年にステップ 4 (最終化) が予定されている。製剤容器にとどまらず、製造プロセス全体を通じた累積的リスク評価及び、分析化学と毒性学の包括的な統合が求められている。

3. 段階的アプローチによる評価プロセスの確立

化学的キャラクタリゼーションは、むやみに機器分析を行うのではなく、合理的かつ科学的な段階的アプローチによって進めることが鉄則である。

第一段階の抽出物試験では、材料に対して臨床における実使用環境より過酷な条件 (高温、長時間の溶媒浸漬など) を負荷し、強制的に化合物を抽出する。これにより、潜在的なリスク (ワーストケース) を特定し、その後の毒性評価及び/又は溶出物試験のターゲットを決定する。

第二段階の溶出物試験では、抽出物試験で特定された高リスク物質をターゲットとし、実際の使用条件において製剤又は体内へ実際に移行する患者への曝露量を定量的に評価する。

3.1. 網羅的抽出の証明

長期接触デバイス等においては、部材からの網羅的抽出が要求される。これを証明するためには、極性、準極性、非極性という異なる極性を持つ複数の溶媒による抽出が不可欠である。

溶媒選定においては、材料から化合物を抽出することと、材料自体を破壊 (劣化) させることを明確に区別しなければならない。非現実的な過酷条件で生じた材料の分解物は、その後の毒性評価においてノイズとなる。また、抽出用溶媒に関しては、FDA Draft Guidance では過去頻繁に用いられてきた 50%エタノール等のアルコール水溶液について、相分離及び/又は予期せぬポリマー膨潤を引き起こすとして原則非推奨としている一方、USP <665>及び BioPhorum では 50%エタノールの使用が規定されている。申請先のガイドラインに合わせた柔軟かつ理論的な試験設計が不可欠である。

3.2. 分析評価閾値 (AET) の厳格化と分析不確実性係数 (UF) の正当化

E&L 試験の最大の技術的ハードルが、クロマトグラム上に現れる無数の微量ピークの

うち、どのピークまでを同定・毒性評価の対象とするかを定める AET の科学的な設定である。AET は次式により求める。

$$AET = \frac{DBT \times Dose\ Unit}{D \times UF}$$

ここで、DBT は安全性・毒性学的懸念に基づく用量ベースの閾値、Dose Unit は容器の容量等、D は最大 1 日曝露量を指す。

近年、規制当局の審査において問われるのが、化合物のレスポンスを補正する係数である UF の取り扱いである。分析メソッドによって作成された相対応答係数 (RRF) のデータベースに基づき、設定した UF の妥当性を科学的に正当化する能力が強く求められている。

4. 未知物質の特定に向けた高度分析ソリューション

4.1. 最新ガイドラインが要求する高分解能質量分析 (HRMS)

本機構では、揮発性 (VOC)、準揮発性 (SVOC)、難揮発性 (NVOC)、金属元素 (Element) の全プロファイルに対して、ヘッドスペース-ガスクロマトグラフィー質量分析法、ガスクロマトグラフィー質量分析法、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) 法、誘導結合プラズマ質量分析法を網羅した分析体制を構築している。

特に、NVOC の LC/MS 分析において、FDA Draft Guidance は「質量精度：親イオン 10 ppm 未満、プロダクトイオン 20 ppm 未満」「質量分解能：最低 10,000」という高いハードルを設定している。これに対し、本機構では質量精度 1 ppm 未満、最高分解能 40,000 を有する LC/四重極飛行時間質量分析 (Q-TOFMS) を適用し、化合物の元素組成を一意に決定できる分析インフラを有している。

4.2. 同定レベルの向上と網羅的スクリーニング

FDA のガイダンスでは、化合物の同定レベルを 4 段階 (Confirmed, Confident, Tentative, Unknown) に分類し、毒性評価には原則として Confirmed (真物質と一致) 又は Confident (ライブラリデータ等と十分に一致) レベルを推奨している。構造が特定できない Unknown (不明) のままでは、リスク評価を前に進めることができない。

Unknown を上位レベルへ引き上げるため、本機構は独自の添加剤データベース及び標準ポリマーのデータを有している。これに加え、HRMS において、全ての親イオンとフラグメント (子) イオンの情報を自動取得する Data Independent Acquisition (DIA) 法を採用している。この閾値を持たない完全網羅的スクリーニングにより、ポリマー添加剤の微量な分解物の見逃しリスクを排除している。また、全データは完全なデジタルアーカイブとして保存されるため、申請後に当局から追加の解析報告を求められた場合でも、サンプルの再抽出及び再測定を行うことなく遡及的に構造推定を行うことが可能である。

5. 化学分析と毒性学のシームレスな統合

E&L 試験の最終目的は、特定された化合物のプロファイルが患者の人体に対して安全かを証明する毒性学的リスク評価 (TRA) を完了させることである。単に「言われた通りに測定するだけの受託分析」では、年々複雑化・厳格化する承認の壁を乗り越えることはできない。

本機構の強みは、化学分析の専門家と、日本毒性学会認定トキシコロジスト等の毒性評価の専門家が常駐し、シームレスな連携体制を構築している点にある。ISO 10993-17:2023 に準拠した評価手法はもちろんのこと、未知化合物に対する *in silico* 予測 (QSAR による発がん性・変異原性予測など) を駆使し、分析結果を直接安全性証明へと変換するデータパッケージを提供する。

6. まとめ

医療機器又は医薬品の製造プロセスを取り巻く規制環境は大きな転換期を迎え、高度な化学的キャラクタリゼーション技術と毒性評価の統合が求められている。網羅的抽出の科学的証明、AET の算出と正当化、HRMS を用いた未知化合物の特定、そして専門的な毒性評価は、製品を迅速に市場へ送り出すための生命線である。

本機構は、長年にわたり蓄積した高度な分析化学的知見と毒性学の専門性を融合させたワンストップソリューションにより、規制要件の壁を超えて、皆様の革新的な製品を安全かつ速やかに市場へ届けるためのパートナーとして貢献していく所存である。

7. 参考文献

- 1) FDA (2024) Chemical Analysis for Biocompatibility Assessment of Medical Devices Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff
- 2) BioPhorum (2020) Biophorum best practice guide for extractables testing of polymeric single-use components used in biopharmaceutical manufacturing