

点眼剤における
Extractables / Leachables に関する調査研究

2025 年 3 月

公益社団法人 東京医薬品工業協会 点眼剤研究会

はじめに

近年、医薬品における容器等の包装材料からの抽出物（Extractables）及び浸出物（Leachables）に関するデータの重要度が増しています。米国や欧州では医薬品の承認申請に必須のデータであり、ICHでもQ3Eとして「医薬品及び生物製剤のExtractablesとLeachablesの評価と管理（仮題）」に関するガイドライン統一の検討が進められており、2025年3月時点でstep1ではありますが、2027年1月にstep4まで到達する予定とされており、今後は日本においても承認申請での審査時にデータの提出が求められる可能性があると考えられます。

点眼剤は成分の大部分が水である液体製剤になります。点眼剤の製造においては、調製した薬液をプラスチック樹脂容器（ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレートが代表的）に充填し、その容器にラベルを貼付又はシュリンクします。容器には樹脂以外に分散剤、滑剤等の添加物が含まれることが多く、ラベルには糊成分、インキ成分が含まれております。点眼剤は薬液と容器が直接接触するため、容器由来の不純物が薬液中に浸出する懸念があります。また、点眼剤に使用される容器は主に半透過性の性質を持つため、ラベル由来の不純物も薬液中に浸出する懸念が高い剤形になります。

東京医薬品工業協会 点眼剤研究会では、近年の規制の動向や点眼剤という剤形ゆえの懸念リスクの高さから、抽出物（Extractables）及び浸出物（Leachables）に関する基礎的な知識やそれらの評価方法であるExtractables及びLeachables試験について海外法規を含めて調査して参りました。今年度はその調査内容の一部を取りまとめ、一般的なExtractables及びLeachablesの概要や公表されているガイドラインの紹介、点眼剤におけるExtractables及びLeachablesの事例について公開することとしました。

当研究会では、引き続きExtractables及びLeachablesに関する調査を継続していく予定です。本書が点眼剤の開発、製造に係る方や、関連する業界の方々にご活用いただけますと幸いです。

第1章 導入

1. Extractables, Leachables とは

Extractables とは、実験室条件下（溶媒、技術、化学量論、温度、時間等を考慮した抽出条件）において、医薬品の包装 / 送達システム（投与部位まで医薬品を送達するために使用される部材と材料の総称）、包装部材等から抽出溶媒中に放出される有機及び無機の化学物質を示す。

Leachables とは、通常の保管及び使用条件下において、又は加速試験等の安定性試験中に、包装 / 送達システム、包装部材等から医薬品製剤中に浸出する夾雑の有機及び無機の化学物質を示す。Leachables は包装又は送達システムに由来するものであるため、医薬品自体、又はその賦形剤や有効成分とは関連しない。医薬品製剤に Leachables が存在するのは、Leachables の発生源に医薬品が直接接触するためである。一次包装及び二次包装は、医薬品製剤と他の潜在的な夾雑物の発生源（段ボールや輸送用パレット等）との間のバリアとして機能することができるため、Leachables は通常、一次包装及び二次包装に由来する。

Extractables 自体、及び / 又は Extractables に由来する物質は、通常の保管及び使用条件下で、医薬品製剤に Leachables として浸出する可能性がある。

表 1. Extractables と Leachables の区別

	Extractables	Leachables
対象	包装 / 送達システム, 包装部材等から抽出溶媒中に放出される有機及び無機の化学物質	包装 / 送達システム, 包装部材等から医薬品製剤中に浸出する有機及び無機の化学物質
条件	実験室条件下（通常より苛酷）	通常の保管及び使用条件下
評価	包装部材	医薬品（最終製品）
製剤への影響	間接的（推測）	直接的（実測）

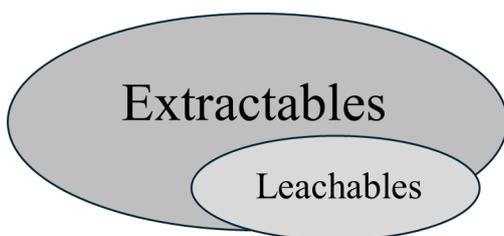


図 1. Extractables と Leachables の関係

2. Extractables, Leachables の導入の背景

医薬品製剤に混入する可能性のある不純物は、有効成分や賦形剤の分解物、合成副生成物をはじめ、その種類は非常に多岐にわたるが、その中でも前述した Leachables は医薬品の包装部材や製造設備、運搬用の資材等の多方面からの影響を受け得るものである。

近年ではバイオ医薬品の製造におけるシングルユース（SU）製品が普及し、包装部材に使用されるモノマー、重合開始剤、帯電防止剤、接着剤等の多くの化学物質が SU 製品中に残留するリスクが生じた。バイオ医薬品には抗体・タンパク質製剤等の高分子成分が含まれているため、先述の化学物質と反応し、変性するリスクがある。特に注射剤においては、種々の化学物質が医薬品製剤中に浸出した場合、安全性への懸念や凝集物形

成促進のリスクが高まるため、製剤開発の段階から医薬品製剤の重要品質特性への影響がないか検討する必要がある。

3. 国際的な Extractables, Leachables 評価のガイドライン

現在、米国薬局方 (USP) , Product Quality Research Institute (PQRI) , BioPhorum (以前は BioPhorum Operations Group (BPOG)) などの業界団体が Extractables や Leachables の試験ガイドライン等の文書を作成・公表しているが、統一的なガイドラインが定められていない。

表 2. Extractables 及び Leachables 試験のガイドライン例

ガイドライン	名称
USP < 1663 >	Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging / Delivery Systems (2020)
USP < 1664 >	Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging / Delivery Systems (2020)
PQRI	Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products (2006)
BioPhorum	BioPhorum Best Practices Guides for Extractables Testing of Polymeric Single-Use Components Used in Biopharmaceutical Manufacturing (2020)
ICH Q3E (2027 年以降発出予定)	医薬品及び生物製剤の Extractables 及び Leachables の評価と管理 (仮題)

上記ガイドラインの中でも、USP < 1663 > 及び USP < 1664 > は、Extractables や Leachables についての具体的な試験方法、許容基準が明確に設定されてはいないが、アセスメントの設計や分析手法に関する一般的なガイドラインとなっており、試験法設計時に考慮すべきポイント、検出・同定・定量に用いることができる種々の分析法等が詳述されている。

第2章 点眼剤における Extractables 及び Leachables

1. 剤形によるリスク

USP <1664> において、医薬品はその投与経路によりリスクレベルが分類され、包材と製剤の相互作用の可能性を考慮した上で、その剤形により Extractables 及び Leachables が製剤に与える安全性のリスクが異なるとされている（表3. 参照）。この中でも点眼剤は「眼科用溶液及び懸濁液」に該当し、「包材と製剤の相互作用の可能性」は中間、投与経路に関連するリスクレベルは「高い」とされており、比較的风险の高い剤形となっているため適切な Extractables 及び Leachables の評価が重要とされている。

表3. 一般的な医薬品分類の包装に関するリスクの例

投与経路に関連する リスクレベル	包材と製剤の相互作用の可能性		
	高い	中間	低い
最も高い	<ul style="list-style-type: none"> 吸入エアゾール及びスプレー 	<ul style="list-style-type: none"> 注射及び注射可能な懸濁液 吸入溶液 	<ul style="list-style-type: none"> 滅菌粉末及び注射用粉末 吸入粉末
高い	<ul style="list-style-type: none"> 経皮軟膏及びパッチ 	<ul style="list-style-type: none"> 眼科用溶液及び懸濁液 点鼻エアゾール及びスプレー 	—
低い	<ul style="list-style-type: none"> 局所溶液及び懸濁液 局所及び舌エアゾール 経口溶液及び懸濁液 	—	<ul style="list-style-type: none"> 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

2. Extractables 及び Leachables に関連した回収事例

点眼剤は先述の通り、製剤の大部分が水であり、製剤と容器が直接的に接触しているため、容器由来の不純物や間接的に接触するラベル由来の不純物が製剤中に浸出するリスクが高い剤形である。そこで、点眼剤において Extractables 及び Leachables が製剤の品質にどのように影響を与え得るかを、過去の点眼剤回収事例から調査した。

日本における2018年以降の点眼剤の回収報告件数は累計14件（表4. 参照）であり、その中でもラベルからの Extractables 及び Leachables に関連した回収報告は、2022年度以降に発生した3件であった（概要は表5. 参照）。

表 4. 2018 年以降の点眼剤の回収報告件数

年度	クラスI	クラスII	クラスIII
2018 年度	0	0	0
2019 年度	0	3	0
2020 年度	0	2	0
2021 年度	0	1	0
2022 年度	0	1	0
2023 年度	0	3	0
2024 年度*	0	4	0

* 2025 年 1 月 24 日現在

表 5. 点眼剤の回収報告のうち, Extractables 及び Leachables に関連した回収報告の概要

発生年度	薬効分類名	内容
2022 年度	緑内障・高眼圧症治療剤	当該製品の純度試験にて承認規格外の結果が得られ, 容器ラベル起因の微量物質が溶出したことが原因であった. なお, 回収時点で本件に関連した健康被害の報告はなし.
2023 年度	非ステロイド性抗炎症点眼剤	当該製品の純度試験にて承認規格外の結果が得られ, シュリンクラベルに使用されているインキが起因と推測された. なお, 回収時点で本件に関連した健康被害の報告はなし.
2023 年度	プロストン系緑内障・高眼圧症治療剤 緑内障・高眼圧症治療剤	承認規格には適合していたが, ICH-M7 ガイドラインにてクラス 2 に分類される化学物質が製剤中で許容限度を超えており, 容器ラベルに起因していた. なお, 回収時点で本件に関連した健康被害の報告はなし.

<参考> [独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：回収情報（医薬品）](#)

第3章 USP < 1663 > 及び USP < 1664 > の記載内容

1. USP <1663 > Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging / Delivery Systems

医薬品包装 / 送達システムに関連する Extractables のアセスメント

USP < 1663 > は、医薬品包装及び送達システムのための Extractables アセスメントの設定及び実行のためのフレームワークを示し、特定の試験条件や Extractables の基準を定めたものではなく情報提供を目的としていることが記載されている。

USP < 1663 > は、以下の7章で構成されている。

1. Purpose / 目的
2. Key Terms / キーワード
3. Scope / 適用範囲
4. Background Information / 背景情報
5. Generating the Extract / 抽出液の生成
6. Characterizing the Extract / 抽出液の特性評価
7. Summary / サマリー

2. USP < 1664 > Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging / Delivery Systems

医薬品包装 / 送達システムに関連する医薬品の Leachables のアセスメント

USP < 1664 > は、医薬品の包装及び送達システムに由来する医薬品の Leachables に関するアセスメントの設計、正当化及び実施のためのフレームワークを示し、Leachables アセスメントの重要な特質を定め、それぞれの特質の実際的・技術的な側面について論じている。

USP < 1664 > は、以下の11章で構成されている。

1. Purpose / 目的
2. Key Terms / キーワード
3. Background / 背景情報
4. Concepts / コンセプト
5. Leachables Study Design / Leachables 試験のデザイン
6. Leachables Characterization / Leachables の特性評価
7. Establishing a Leachables – Extractables Correlation / Leachables – Extractables 関連の確立
8. Considerations in Developing Leachables Specifications and Acceptance Criteria / Leachables の規格と許容基準を策定する際の考慮事項
9. Additional Considerations / その他の考慮事項
10. Summary / サマリー
11. Reference / 参考文献

以上