

ICHフォーラム

ICH Q2(R2) (分析法バリデーション)  
Q14 (分析法開発) ガイドライン  
—最終合意文書における変更点  
及びAQbD手法の論点解説—

本講演における解説は、講演者の意見であり、ICH Q2(R2)/Q14 専門家作業部会(EWG) あるいは所属団体の公式見解ではありません

令和5年12月13日

ICHQ2(R2)/Q14 専門家会議ラポーター

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

檜山行雄

## 講演の項目

- Q2(R2), Q14作成の動機、公募案における主要点
- 公募意見の集約、修正の方針
- 主な変更点
- Q2(R2), Q14の最終目次
- より進んだ手法(AQbD)についての論点(Q14)
  - ーより進んだ手法の要素（2章）
  - ー知識管理と品質リスクマネジメント（4章）
  - ー知識とリスクに変更評価の程度は依存（7章）
  - ー上記原則の適用の流れ（付属書A）
- 今後の予定・想定
  - ー教育資料の作成（ICH）
  - ー国内通知へ向けての準備

# ICH Q2 分析法バリデーション

## 現行版Q2(R1)の問題点

多変量解析を用いる分析法（例：NIR, ラマンスペクトル測定法）をはじめとした近年の分析法技術に対応していない。



バリデーションの充足性について、申請者と規制当局の間の共通理解がない。



大量の照会事項、承認の遅延

## 改定の目的

- 多変量解析を用いる分析法のバリデーションに係る情報追加
- 堅牢な試験法開発及びライフサイクルマネジメントを実現するためのガイドの提示

# ICH Q14 分析法開発ガイドライン

## ICH Q14ガイドラインとは？

分析法を開発し、理解を深めるための科学的手法を述べるとともに、分析法の開発の経緯について承認申請資料中で提示すべき情報に関する考え方を示した新規作成中のガイドライン。

## ガイドラインのない現在の問題点

分析法の適切性を、バリデーションで得られたデータのみに基づき評価。



開発データが考慮されないと・・・

- 複雑な試験方法（例：リアルタイムリリース試験）の適切な評価が困難
- 分析法の科学的な理解が進まず、承認後の変更管理が煩雑

## 2年前の本フォーラムで示したステップ2案における『論点』

- 分析法のライフサイクル全般を記載した (Q14)
- より進んだ開発手法とそのメリットの強調 (Q14)
- 対象とする製品 (化成品から)、技術 (クロマトグラフィーから) を広げた (Q2のAnnex 2)
- 分析能パラメータ (Validation CharacteristicsからPerformance Characteristics) の整理をした (Q2の構成)
- 分析能パラメータの評価を実験 (Validation test) に限定せず他の知識 (例えば、development data) も含めたValidation study によるとした (Q2)
- 多変量解析モデルの開発とバリデーションを含めた (Q14, Q2)
- 分析法の変更の評価の程度は変更そのもののリスクと背景の知識により決まるとの認識を示し、その上でECの設定を示した。

# 公募意見の集約から編集方針

- 公募意見の集約

合計約3,000件（Q2(R2)：約1,700件、Q14：約1,300件）の意見のうち優先順位の高い約50の論点を中心に、対応・作業方針を議論(2023.2 東京)。6月のバンクーバー対面で全ての論点への方針合意。11月のプラハ対面でline by line編集を通じステップ3。

- 主要論点

- Q14のAnnex A（本文記載の流れの理解を助ける）の再編集
- Q2, Q14の関連性改善(例；頑健性)
- Q14内における関連性改善(例；リスク・知識から変更評価・変更手続き)
- 記載の明確化（例；複数の同義語、解釈幅のある用語、要件と読み取れる記載又はその逆)

# 主な変更点・追加点

- Q14のAnnex Aの再編集（新概念は本文へ、技術的な詳細は短く、**変更の流れを図示**）
- Q14の旧Annex B(分析法デザインスペース)の流れを本文のテキストとし、詳細な技術情報はAnnexごと削除。旧Annex Bは教育資料へ。
- Q2,Q14の関連性（Q2,Q14の関連性を示すQ2中の図1は案にも存在）  
Q2の多変量解析の項、頑健性の項からQ14を引用  
Q14からバリデーションについてはQ2を引用  
開発データのバリデーションデータの使用については両文書に記載
- Q14内における関係性  
**リスク・知識（Table 1）から変更評価（Table 2）、変更手続き（Figure2）への相互引用**
- 記載の明確化（例；複数の同義語、解釈幅のある用語）  
クロスバリデーション（Q2,用語）；異なる意味での使用実態、必要性の低さから**削除**
- Q14の8章；多変量解析、9章；リアルタイムリリース試験は『追加の考慮点』であることの注意喚起

# ICH Q2(R2)の構成

現行 Q2(R1)	Q2(R2) ※赤字は新規
<p>PART I : 分析法バリデーションに関するテキスト (実施項目)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. はじめに</li> <li>2. バリデーションを行うべき分析法の タイプ</li> </ol> <p>表 用語解説</p> <p>PART II : 分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法)</p> <p>はじめに</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特異性</li> <li>2. 直線性</li> <li>3. 範囲</li> <li>4. 真度</li> <li>5. 精度</li> <li>6. 検出限界</li> <li>7. 定量限界</li> <li>8. 頑健性</li> <li>9. システム適合性試験</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. はじめに 適用範囲</li> <li>2. 分析法バリデーションの一般的考慮事項             <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1 分析法バリデーション評価</li> <li>2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリ デーション</li> <li>2.3 報告値範囲</li> <li>2.4 安定性の指標となる特性 (Stability indicating properties) の実証</li> <li>2.5 多変量分析法についての留意点</li> </ol> </li> <li>3. バリデーション実験、実施方法及び評価             <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1 特異性/選択性</li> <li>3.2 範囲</li> <li>3.3 真度及び精度</li> <li>3.4 頑健性</li> </ol> </li> <li>4. 用語集</li> <li>5. 参考文献</li> <li>6. 付属書1 バリデーション実験の選択</li> <li>7. 付属書2 分析技術の事例</li> </ol> <p>真度と精度を組み合わせ て評価する手法</p> <p>Q14へ</p>



# 分析法開発ガイドライン（Q14）目次

- 1 イントロダクション 目的、適用範囲
- 2 分析法開発の一般論
  - 2.1 最小限の手法、より進んだ手法による 分析法開発の比較
- 3 目標分析プロファイル
- 4 分析法開発及び継続的改善における知識管理及びリスクマネジメント
- 5 頑健性の評価と運転パラメータ範囲
- 6 分析法管理戦略
- 7 分析法のライフサイクルマネジメント及び承認後の変更
- 8 多変量解析分析法の開発ー追加考慮点
- 9 リアルタイムリリース試験開発ー追加考慮点
- 10 申請添付への記載資料
  - 10.1 一般
  - 10.2 より進んだ手法
  - 10.3 多変量解析分析法
- 11 用語
- 12 付属書

# より進んだ手法\*

## Q14 2.1 最小限の手法及びより進んだ手法による分析法開発の比較

分析法の開発には、少なくとも次の要素を含める必要がある。

- 評価する必要のある原薬又は製剤の製品特性の特定。
- 適切な分析技術及び関連する測定装置又は適切な器具の選択。
- 報告値範囲（検量モデル、範囲の下限や上限を含む）における分析法の特異性、真度、精度等の分析能パラメータ及び頑健性を評価するための開発研究。
- 分析法管理戦略（分析法操作パラメータの設定、システム適合性等）を含む分析法の記述の規定。

より進んだ手法には、最小限の手法の要素に加えて、次の要素が適宜含まれることがある。

- 分析法の性能に影響しうる分析法操作パラメータを特定するための**リスクアセスメントの実施及び既存の知識の評価**。
- 特定された分析法操作パラメータの範囲及び分析法操作パラメータ間の相互作用を検討するための**単変量又は多変量解析（モデリングを含むことがある）の実施**
- 関連する分析法操作パラメータのセットポイントや範囲を含む分析法管理戦略の設定。これらのセットポイントや範囲には、分析法の立証された許容範囲（PAR）や分析法デザインスペース（MODR）が含まれることがある。

\*“より進んだ手法”とは？

Quality by Design (ICH Q8) や品質リスクマネジメント (ICH Q9) を用いて、『**科学とリスクに基づいて体系的に**分析法を開発し、分析法のライフサイクルを通じて性能を維持・管理する方法』。

# Q14 4章分析法の開発及び継続的な改善における知識管理及びリスクマネジメント

## 4.1 知識管理

製品及び製造工程の開発と同様に、*知識管理*は、分析法の開発及びその後の分析法のライフサイクルにおいて重要な役割を果たす。

既存の知識は、分析法の開発およびライフサイクルマネジメントを通じて十分な情報に基づいた意思決定をするために明示的に又は暗黙のうちに使用される。既存の知識には、企業独自の開発及び分析経験に基づく内部知識と、科学技術の参照文献、確立された科学原理等の外部知識が含まれる。

製品に対する既存の知識は、適切な分析技術を特定する上で重要な役割を果たす。ベストプラクティス、現在の最先端技術及び規制上の要求事項に関する知識は、使用目的に最も適した分析技術の選択に役立つ。既存のプラットフォーム分析法（例：紫外吸光度測定法によるタンパク質定量法）を活用して、追加の分析法の開発を行うことなく別の製品の特性を評価できる可能性がある。

追加の情報が得られた場合、製品ライフサイクルを通じて分析法に関連する知識を積極的に管理する必要がある。

## 4.2 リスクマネジメント

**性能の低下及び誤った結果の報告**による**リスク**が低減された頑健な分析法を開発するためには、品質リスクマネジメント（QRM）を用いることが推奨される。リスクアセスメントは、通常、**分析法の開発過程の早い段階**で行われ、追加の情報が得られると再度実施される。リスクアセスメントは形式に従った方法で実施される場合も形式にとらわれない方法で実施される場合もあり、既存の知識によって裏付けされる。

ICH Q9付属書1で説明されているリスクアセスメントのツールは、以下の目的で使用できる。

- 分析法の性能に影響を与える可能性のある分析法操作パラメータ（要因及び操作手順）の特定。**付属書A 図2（石川ダイアグラム）参照。**
- 分析法操作パラメータが分析法の性能に与える潜在的な影響の評価。
- 実験により検討する必要のある分析法操作パラメータの特定及び優先順位付け。
- **リスクレビュー**の一部として実施する**日常的モニタリング**の必要性及びその規模の把握。

分析法のライフサイクルを通じて分析法を継続的に改善するため、リスクコミュニケーションを行う必要がある。品質リスクマネジメントの結果は、申請者の医薬品品質システム（PQS）の関連する箇所において文書化されている必要がある。

## Q14 7章 分析法のライフサイクルマネジメント及び承認後の変更の骨子

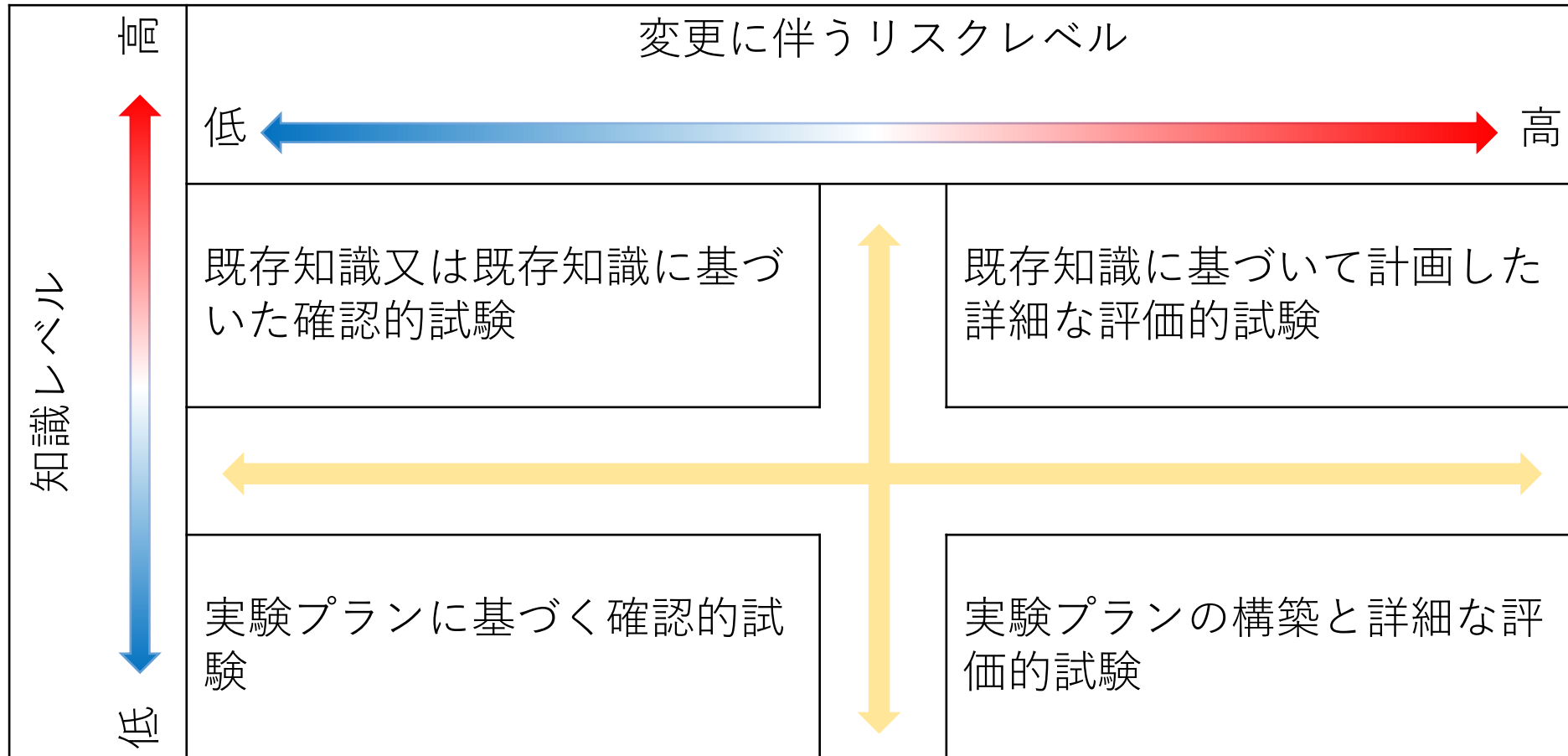
EC（を登録する場合）の報告カテゴリーの決定方法の説明;

カテゴリー分けは『知識』（特に評価方法を決めるための知識）と『リスク』に依存すること（図2）

知識レベルと変更のリスクにより変更評価の詳細さが決まる（表1）

変更シナリオによる変更前後をつなぐブリッジングの戦略の概略  
（表2）

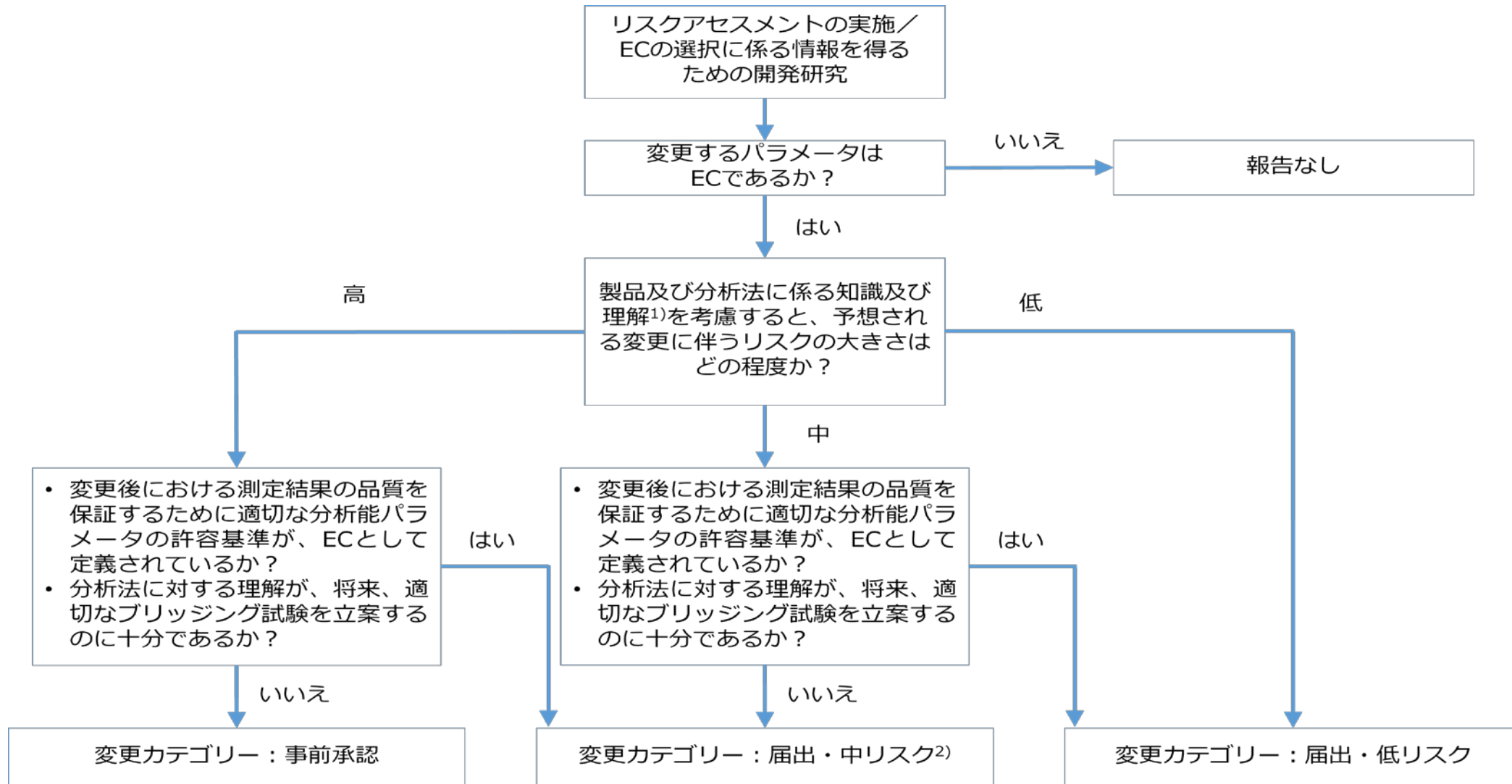
Q14 7章 表1 分析法に係る知識、変更に伴うリスク及び  
変更時に必要となる試験規模の関係



# Q14 7章 表2：分析法の変更評価の例

リスク因子：変更の程度	ブリッジング戦略	変更後の分析法の妥当性を示す根拠
<b>分析法の原理の変更</b> (物理化学的／生化学的試験)	新しい分析法のフルバリデーション 及び 代表的な試料及び標準物質との比較分析 及び／又は 変更前後の分析法で結果の適否を判定する性能が同等である ことの実証	変更後の分析法について分析能パラメータを評価した結果が基準を満たす 及び 変更前後で分析結果が同等である又は結果の相違が許容範囲内であり、規格への潜在的な影響が評価されている
<b>同一の分析法の原理内における変更</b>	変更の影響を受ける分析能パラメータに係る部分的又はフル再バリデーションの再実施 及び、適宜に 代表的な試料及び標準物質との比較分析 及び／又は 変更前後の分析法で結果の適否を判定する性能が同等である ことの実証	変更後の分析法について分析法特性を評価した結果が基準を満たす 及び／又は 変更前後で分析結果が同等である又は結果の相違が許容範囲内であり、規格への潜在的な影響が評価されている
<b>分析法自体の変更を伴わない、異なる場所への技術移転</b>	分析能パラメータに係る部分的又はフル再バリデーションの再実施 及び／又は 代表的な試料及び標準物質との比較分析 及び／又は 追加の技術移転試験を実施しないことに対する妥当性の説明	技術移転後も、分析法特性を評価した結果が基準を満たす 及び／又は 分析結果が同等である

Q14 7章 図2 より進んだ手法におけるリスクに基づくEC及びその変更カテゴリーの特定



# 付属書A 『ICH Q14の原則の活用事例』 の構成

- リスク要因、リスク軽減
- 事例 1 低分子化合物の原薬（DS）において特定の製造工程に関連する不純物として認められた立体異性体の測定

分析法目標プロフィール（表1）

分析技術の選択

分析法の開発 知識及びより進んだ手法による開発の概要

分析法 表2：分析法の記述の概要

分析法バリデーション

エスタブリッシュトコンディション（EC）及び変更カテゴリーの妥当性に係る説明

表3：評価されたリスク、提案されたエスタブリッシュトコンディション及び変更カテゴリー

変更管理及びブリッジング戦略

図1：分析法の承認後変更時にMAHが行う作業手順の例



# まとめ及び今後の予定

## まとめ

ICH Q2ガイドラインの改訂及びICH Q14ガイドラインの意見公募案からの修正点を概説するとともに、体系的な分析法開発手法についての解説・考察を行なった。

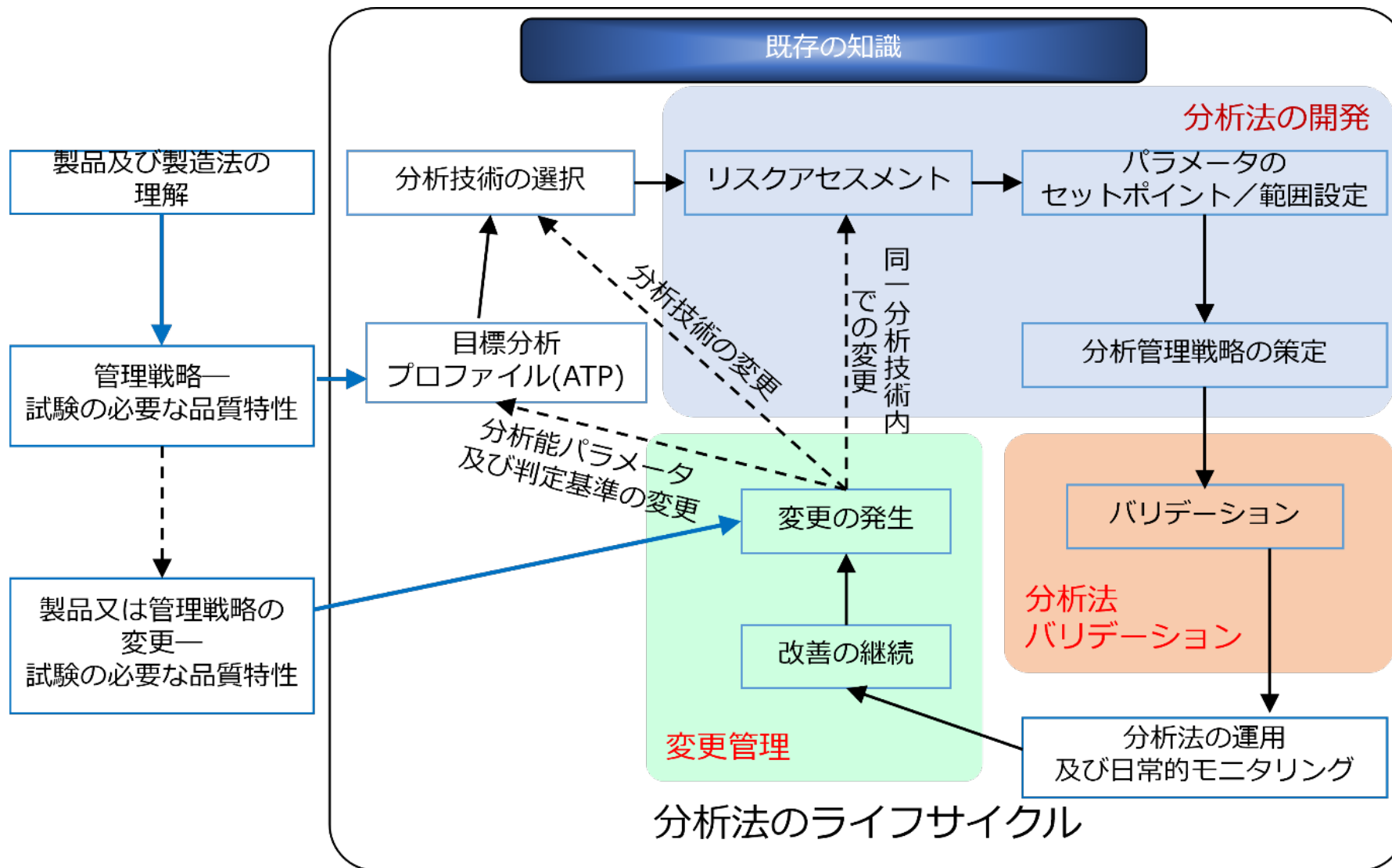
## 今後の予定

ICHでは2024年11月をゴールに教育資料を作成

国内では翻訳作業を進め、国内ルール状況に対応し速やかなステップ5  
(通知、事務連絡)をサポート

バックアップ

# Q14 2.3 図1 分析法のライフサイクル



## Q14 付属書 A 選択されたリスク (リスク因子)

- 試験との関連性

測定された品質特性が与える臨床的な影響 (有効性、安全性、薬力学及び免疫原性)、  
例：CQA及び非CQAの管理

特性に係る知識の量

管理戦略 (試験又は工程内管理) の他の要素で保証される特性

- 分析技術の複雑さ

プラットフォーム技術

新たな分析技術か、確立された技術 (例：薬局方に収載されている試験法) か  
まとめて報告される複数の特性 (例：高分子の電荷異性体)

生物学的試験、細胞応答性試験、免疫化学的試験

多特性の試験

多変量解析を用いる試験

- 変更の程度

既に立証された許容範囲外への一つ以上のパラメータに係る変更

既存の分析法の分析能パラメータ及び関連する許容基準内における分析法の変更

分析法の性能基準の変更 (例：限度値の厳格化)

## Q14 付属書 A リスク低減 (\*一部のみ表示)

リスク低減はICH Q9において、危害の発生の確率及びその危害の重大性を低減するための行動と定義されている。リスク低減には、以下に例示するような、異なる種類の知識を使用することができる。

- 製品及び製造工程に係る知識
  - 原薬／製剤の品質特性及びその許容範囲に係る知識
  - CQA及びその許容範囲を網羅する又はCQA及びその許容範囲に関連する、十分に妥当性が説明された分析法の性能基準
  - 工程パラメータの設定を通じたCQAの管理データ
- 分析法に対する理解及び分析法管理戦略
  - 分析法操作パラメータ及び当該パラメータが測定性能に与える影響に係る知識
  - 例えば、国際調和された（薬局方に収載されている）試験法であるなど、分析法の実証された頑健性
  - 許容範囲（例：PAR、MODR）の妥当性の説明を支持するより進んだ理解（例：実験計画法）
- 分析法の変更に対して実施する予定のブリッジング戦略
  - （CQAを管理できることが示された）性能基準に対する分析法の出力の評価を支持する、十分に値付けされた標準物質、関連する既存の苛酷条件下の試料
  - 変更前の分析法の出力との比較（潜在的な相違に伴うリスクの理解及び許容）
  - パラメータの変更及び他のパラメータとの潜在的な相互作用に伴うリスクへの立証された理解

# Q14 付属書 A 事例1 分析法目標プロファイル (表1)

使用目的		
サクラチニブメシル酸塩の原薬の出荷試験において、6種類の立体異性体A～Fを定量する。		
CQA（立体純度）との関連性		
本分析法を用いて立体異性体A～Fの含有量の個別値及び総量を定量し、CQAである立体純度99.0%以上を満たすことを確認する。		
分析能パラメータと許容範囲		
分析能パラメータ	許容範囲	理論的根拠
分析能パラメータ		
真度	平均添加回収率	例えば、規格値0.1%の場合、20%の誤差が存在すると分析結果に0.02%の誤差が生じる。当該誤差は、出荷判定で許容される範囲内である。
	不純物A～E（0.1%以下）：80～120% 不純物F（0.5%以下）：90～110%	
精度	室内再現精度の相対標準偏差：	同様にして、精度の値が導出された。真度の添加回収率の規格値は、報告された結果について、補正及び反応係数を用いる可能性を考慮した上で設定した。
	不純物A～E：15%以下 不純物F：10%以下	
特異性	他の製造工程関連物質又は分解生成物の存在下で、不純物A～Fを0.02%以下の誤差で定量できなければならない。	特定された不純物の定量と試料中の他の構成成分との間で生じうる相互作用を考慮した。
報告値範囲	不純物A～E：少なくとも0.05～0.12%	報告の閾値～規格値の120%
	不純物F：少なくとも0.05～0.6%	

## Q14 付属書 A

### 事例 1

## 変更管理及びブリッジング

## 戦略

### 図1：分析法の承認後変更時にMAHが行う作業手順の例

