

ICH品質フォーラム

ICH Q2(R2)(分析バリデーション)
Q14(分析法開発)ガイドライン(案)からの
トピック

令和3年12月14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

はじめに

- 本講演では、間もなく開始される意見公募で提示されるICH Q2(R2)およびQ14ガイドライン案について、いくつかの論点に焦点をあて解説します。
- FDAはQ2に多変量解析モデルを入れることを主眼に改定を、厚生労働省は、生物薬品分析も意識したより進んだ開発アプローチ、Q12との関連を視野に新規開発ガイドライン(Q14)作成をそれぞれ提案した。一つの作業部会で2つのガイドライン作成を担当することになった。
- 本講演は、講演者の意見であり、ICH Q2(R2)/Q14 専門家作業部会(EWG)からの公式見解ではありません。

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

分析法バリデーションQ2(R2)案目次

- 1 イントロダクション
- 2 スコープ
- 3 分析法バリデーション
 - 分析法ライフサイクルにおけるバリデーション
 - 報告範囲(Reportable Range)
 - 安定性の指標評価
 - 多変量解析分析法への考慮点
- 4 分析法バリデーションの実施方法
 - 4-1 特異性・選択性
 - 4-2 稼働範囲(Working Range)
 - 4-3 真度(Accuracy)と精度(Precision)
 - 4-4 頑健性(Robustness)
- 5 用語
- 6 ANNEXES

分析法開発ガイドライン(Q14)案目次

- 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 minimal と enhanced, 分析法のライフサイクル
- 3 分析法目標プロファイル(ATP)
- 4 分析法開発における知識管理とリスクマネジメント及び継続的改善
- 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 ライフサイクル管理と承認後変更
- 8 多変量解析分析法の開発
- 9 リアルタイムリリース試験開発の考慮点
- 10 申請添付への記載資料
 - 10-1 一般
 - 10-2 Enhanced Approach
 - 10-3 多変量解析分析法
 - 10-4 リアルタイムリリース試験
- 11 用語
- 12 Annexes

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。

より進んだ手法

“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。

Analytical Quality by Design (AQbD) の流れ

QbD

AQbD

製
造
法
開
発

目標製品品質プロファイルの設定

重要品質特性の特定

リスクアセスメント

デザインスペース

管理戦略の設定

プロセスバリデーションの継続

Analytical Target Profile (ATP)

Analytical Procedure Attributes

Risk Assessment

Method Operable Design Region

Analytical Procedure
Control Strategy

Analytical Validation
Performance monitoring

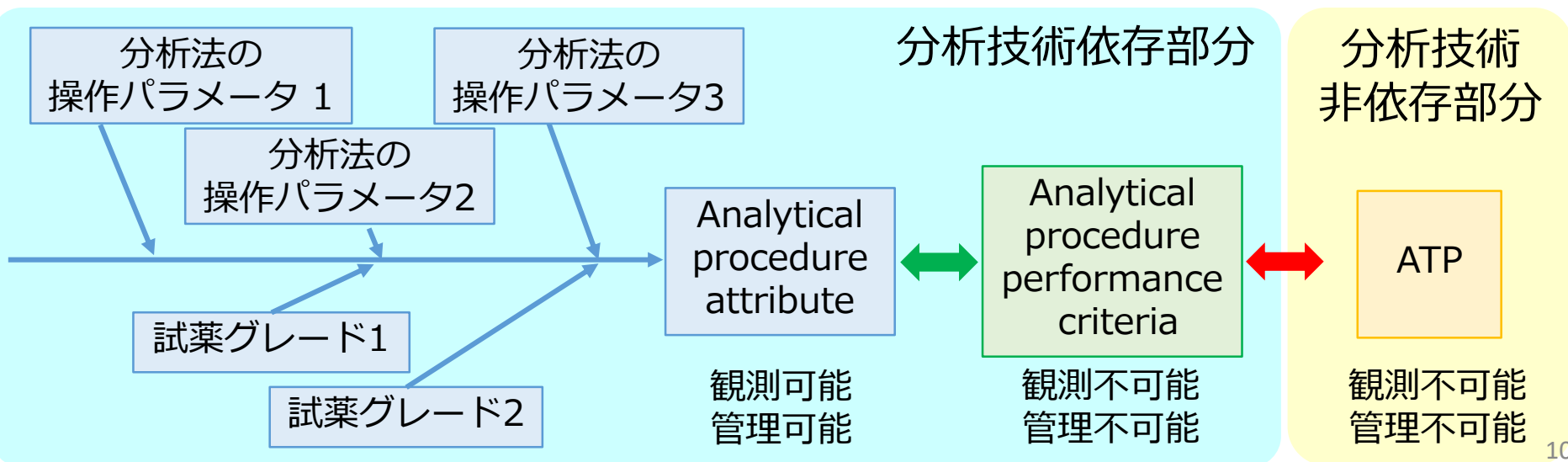
分
析
法
開
発

Analytical Target Profile (ATP)

Analytical Target Profile (ATP)とは？

事前に設定される分析法の性能の要約

- 分析法の使用目的、測定する製品特性、関連する分析能パラメータ及び分析能パラメータが満たすべき基準から構成
- 分析技術には非依存(ATPに基づいて使用する分析技術を選択)
- 分析技術の選択後も、分析法のライフサイクルの管理の基礎となる



Method Operable Design Region (MODR)

Method Operable Design Region (MODR)とは？

ATPを満たす範囲で許容可能な分析法の入力因子の変動可能範囲

デザインスペースとMODR

ライフサイクル 段階	デザインスペース	MODR
開発	実験計画法等を用いて検討・設定	実験計画法等を用いて検討・設定
バリデーション	出荷前までに完了	安定性試験・バッチ試験の実施前に一部領域に係るバリデーションが必要
薬事申請	審査・承認が必要	審査・承認が必要
承認後の変更	デザインスペース内の変更はバリデーション実験の一部を実施。審査・承認は不要	MODR内の変更はバリデーション実験の一部を実施。審査・承認は不要

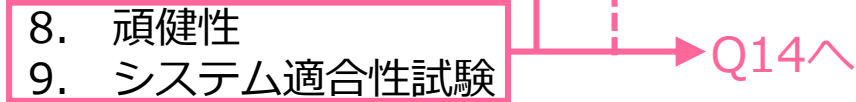
より進んだ手法

“より進んだ手法”を採用することとのメリット

- ATPに基づく目的にかなったバリデーション及び変更の実施
- 分析法の性能に關与する分析能パラメータの適切な把握
- より頑健な分析法の構築
- 分析法に対する予見性の向上
- 継続的な改善の推進
- 知識の蓄積に伴う分析法のライフサイクル管理の効率化

ICH Q2(R2)の構成

現行 Q2(R1)	改定案 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"> はじめに バリデーションを行うべき 分析法のタイプ <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"> 特異性 直線性 範囲 真度 精度 検出限界 定量限界 頑健性 システム適合性試験 	<p>Introduction</p> <p>Scope</p> <p>Analytical procedure validation study</p> <p>Validation during the lifecycle of an analytical procedure</p> <p>Reportable Range</p> <p>Demonstration of stability indicating properties</p> <p>Consideration for multivariate procedures</p> <p>VALIDATION TESTS, METHODOLOGY AND EVALUATION</p> <ol style="list-style-type: none"> Specificity/Selectivity Working Range Accuracy and Precision Robstiness <p>Annex 1 : Selection of Validation Tests</p> <p>Annex 2 : Illustrative Examples of selection of analytical validation testing methodology for common analytical techniques</p>



ICH Q2(R2) Annex 2

各種分析法に対する分析法バリデーションの事例を提示

- クロマトグラフィー／キャピラリー電気泳動による純度試験／定量法
- 誘導結合プラズマ発光分光分析法／誘導結合プラズマ質量分析法による元素不純物試験
- 液体クロマトグラフィーを用いた溶出試験
- 核磁気共鳴法を用いた定量法
- 近赤外吸収スペクトル測定法による有核錠の定量法
- 動的光散乱法／レーザー回折・散乱法による粒子径測定法
- 酵素免疫測定法／表面プラズモン共鳴法／Cell-based assayによる生物活性の測定
- 定量的PCR

ほか

ICH Q2(R2) Annex 2

例：近赤外吸収スペクトル測定法による有核錠の定量法

Performance characteristic	Validation testing methodology
Specificity /Selectivity	<p><u>Absence of interference:</u> Comparison of API spectrum and the PLS loadings plots (same pretreatments) Rejection of outliers (excipient, analogues ...) not covered by the multivariate procedure</p>
Precision	<p><u>Repeatability:</u> Repeated analysis with removal of sample from the holder between measurements.</p>
Accuracy	<p><u>Comparison with well-defined secondary procedure:</u> Demonstration across the range through comparison of the predicted and reference values using an appropriate number of determinations and concentration levels (e.g., 5 concentrations, 3 replicates). Accuracy is typically reported as the standard error of prediction (SEP or RMSEP).</p>

ICH Q2(R2) Annex 2

例：近赤外吸収スペクトル測定法による有核錠の定量法

Performance characteristic	Validation testing methodology
Reportable Range	<p><u>Linearity:</u> Demonstration of the linear relationship between predicted and reference values.</p> <p><u>Error (accuracy) across the range:</u> Information on how the method error (accuracy) changes across the calibration range, e.g., by plotting the residuals of the model prediction vs. the actual data.</p>

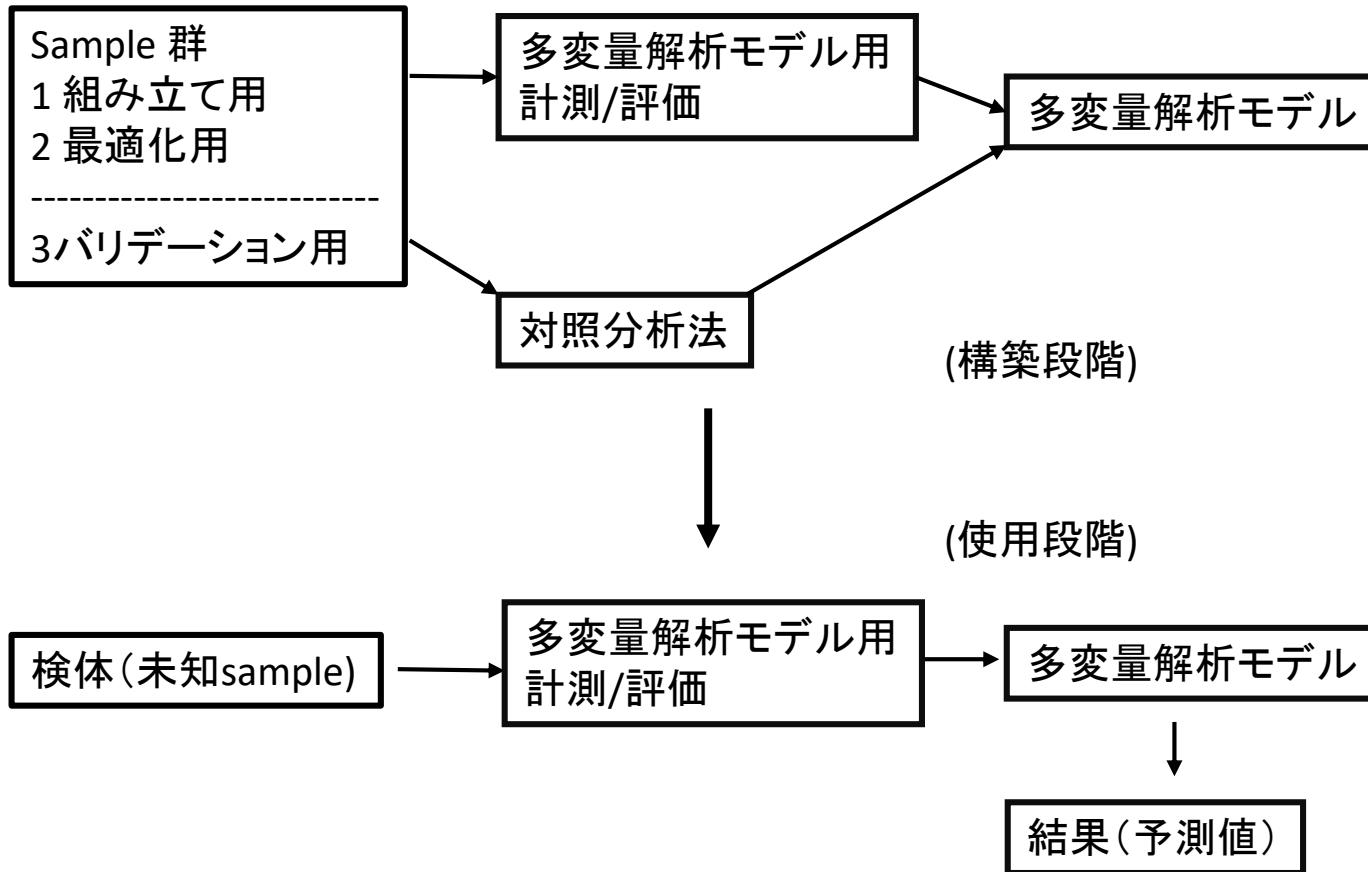
Robustness

Robustness

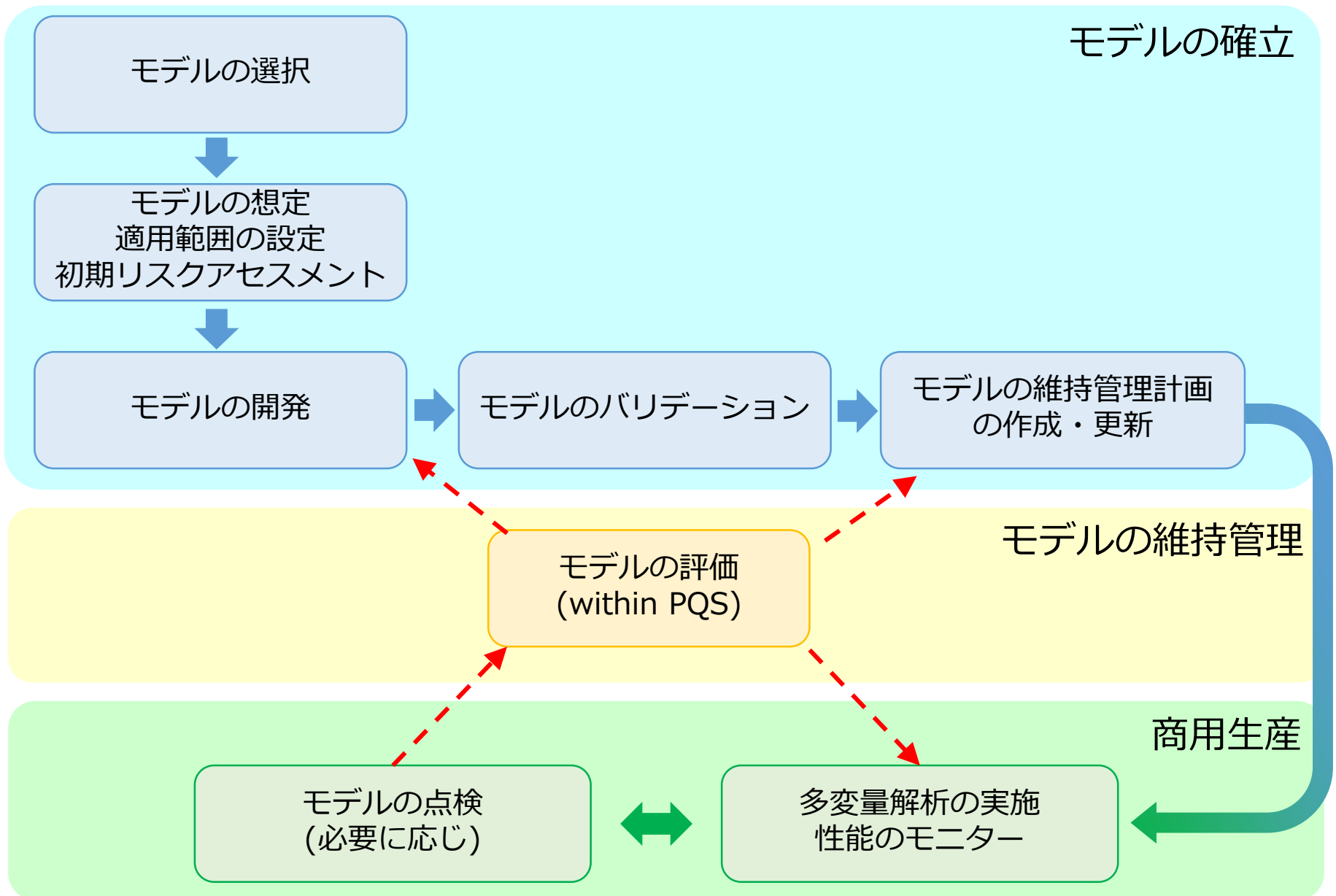
Chemical and physical factors that can impact NIR spectrum and model prediction should be represented in data sets. Examples include various sources of API and excipients, water content, tablet hardness, and orientation in the holder

Note: NIR measurements are sensitive to changes in tablets composition and properties outside variation present in the calibration set.

多変量モデルの構築（開発とバリデーション）と 実際の使用



多変量解析を用いた分析法のライフサイクル



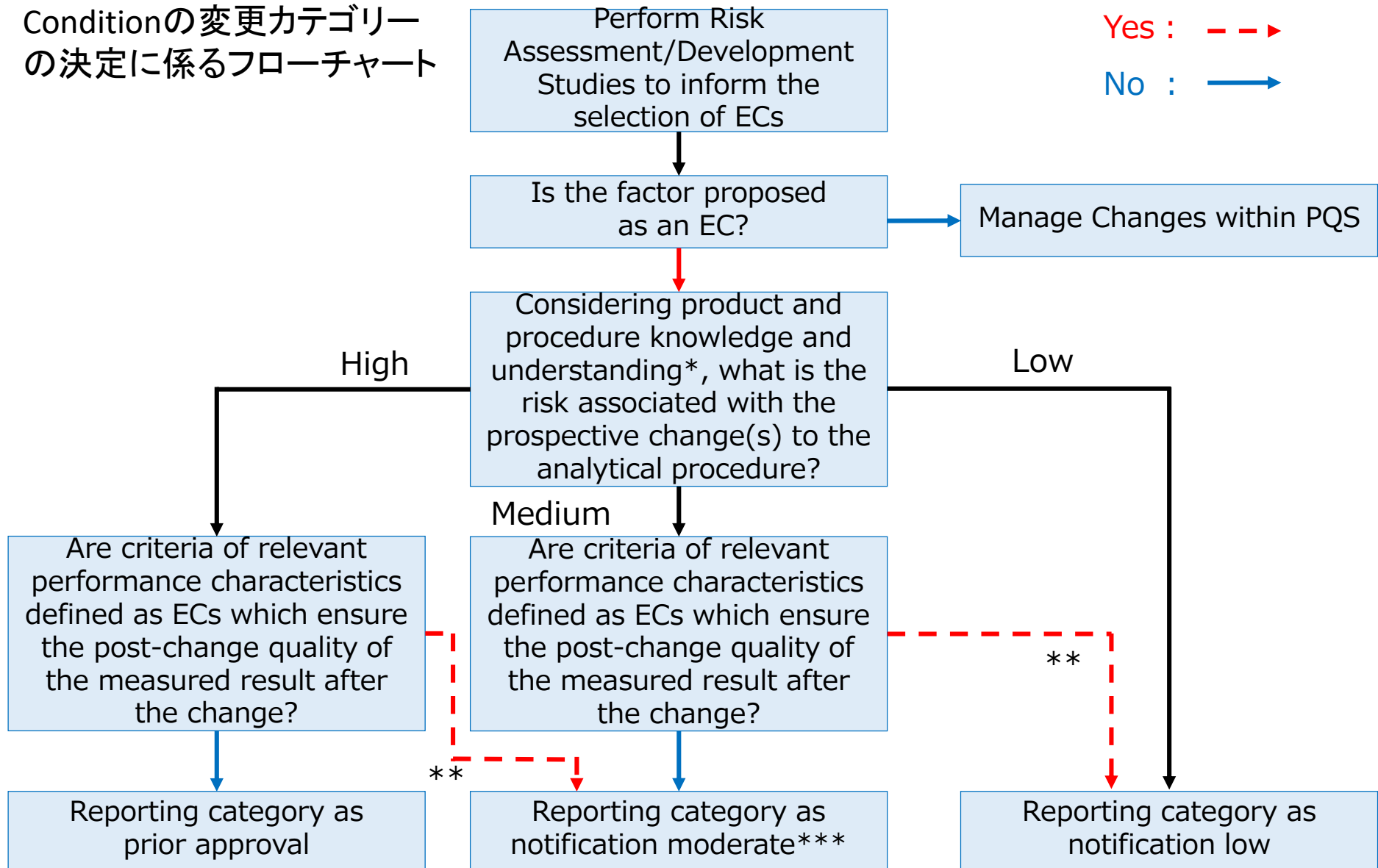
知識レベル及びリスクレベルに応じた分析法の変更に際しての検証の程度

		変更によるリスクレベル	
		低	高
知識レベル	高	事前に決められる実験プランか既存知識に基づく確認的検証	事前に決められる実験プランか既存知識に基づく評価的検証
	低	実験プランの構築と確認的検証	実験プランの構築と評価的検証

Examples of Analytical Procedure Change Evaluation

Risk Factor: Extent of change	Bridging study	Evidence of suitability of new procedure
Change of analytical procedure principle (physicochemical/biochemical basis)	Full validation of new procedure And Comparative analysis of representative samples and standards. And/or Demonstration that the analytical procedure's ability to discriminate between acceptable and non-acceptable results remains comparable	Analytical procedure performance characteristics are evaluated and criteria are met after the change And Results are comparable after change or differences are acceptable and potential impact on specification evaluated
Change within same analytical procedure principle, for example: 1. Modification of procedures 2. Transfer of procedures to different locations/environments	Comparative analysis of representative samples and standards And/or Partial or full re-validation of the performance characteristics affected by the change.	Analytical procedure attributes are evaluated and criteria are met after change. And/or Results are comparable after change or differences are acceptable and potential impact on specification evaluated

リスクに基づいたEstablished Conditionの変更カテゴリーの決定に係るフローチャート



Yes : - - - ▶
No : ———▶

* :Including analytical procedure control strategy

** :Sufficient information or prior knowledge should be available to design appropriate future bridging studies

***:In some cases, moderate risk changes proposed by the company may require prior approval based on health authority feedback

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ガイドラインの新規作成から論点を選び解説した。

- ICH Q2(R2): 分析能パラメータの整理、広汎な分析技術に対応
- ICH Q14 : 体系的な分析法開発手法、変更時のリスク・知識に基づく評価

今後の予定

年次	予定
2021.12	Step 2a/b承認
2022.1~6	意見公募
2023	Step 4