

いただいた事前質問と回答



質問： Q2の特異性の「妨害を受けないこと」に分解生成物による影響を受けないことを立証することが記載されています。ガスクロマトグラフィーによる残留溶媒試験の場合、溶媒のピークなのか試料分解物のピークなのかはガスクロマトグラフィーの手法では判別困難と考えます。その場合はGC-MSなどの別な手法で確認する必要がありますでしょうか？

回答： 評価対象の溶媒は絞ることができると思いますので、溶媒由来のピークかどうかをそれぞれの溶媒を単品で分析することで評価できると考えます。よほど特殊なケースを除いてGC-MSによる同定による検証は不要と考えます。

質問： 滴定による定量法の場合，類縁物質が本品と同じ挙動を示す場合（滴定液と反応する場合），真度の立証は困難と考えます．このことを踏まえると，今後は滴定による定量法は設定困難と考えてよろしいでしょうか？

回答： おそらく別法で類縁物質を定量されると思います。その前提に立って、本製品のQTPPや分析法のATPを考慮し、どの程度の特異性および真度で分析を行う必要があるのかを考える価値はあると考えます。また、その分析法のパフォーマンスに対応した判定基準を設けることも重要です。規格は分析方法と判定基準の一式ですので。例えば、かなり微量の類縁物質が、本体として定量されてしまう場合で、含量の判定基準値もかなり小さな桁数まで管理されて、規格幅も狭いような場合は、さらに特異性の高い分析手法を用いることも必要ですが、規格値の幅が比較的広く、ある程度の分析誤差を許容できるような場合であればその必要はないと考えます。

質問：統計手法などがトレーニングマテリアルで解説されることはありますでしょうか？

回答：解説の中でご説明しました、Module3 Part Bをご参照ください。

質問： トレーニングマテリアルの日本語版は出ますでしょうか？

回答： 鋭意検討中です

質問：多変量解析はNIR・ラマン・画像解析などが想定されている印象です。オミクス解析も対象となり得ますでしょうか。特に新モダリティ医薬品ではオミクス解析の活用も進むと思われるので、このあたりの業界動向について教えていただけますでしょうか。

回答：スライド9、Q14の8章初めで記載のある通り、“その他の手法でも同様の考え方の使用”に触れています。従ってオミクスを基礎にした手法についても考え方は適用できると考えます。

多変量分析法の開発 追加で考慮すべき事項

多変量分析法とは

複数の変数を多変量検量モデルに入力することにより結果が決定される
分析法

8章の説明対象及び適用範囲

多用される手法についての考慮点
を示す。他の手法も排除しない。

- 直接測定される変数と数学的に関連する変換変数を使用するモデルにおいて考慮すべき事項
- ニューラルネットワーク等の機械学習や最適化手法をはじめとしたその他の手法でも同様の考え方を使用できる可能性がある。

質問：CTD第3部における変更点をご教示いただきたいです。

回答：ICH Q2(R2)ガイドラインは、改正前の内容を踏襲しており、新たな要件を追加するものではありませんので、ICH Q2(R2)ガイドラインに伴う変更点はないものと考えます。

ICH Q14ガイドラインについて、従前のおり最小限の手法を用いて分析法を開発する場合は、変更点は生じないものと考えます。なお、より進んだ手法を用いて分析法を開発し、開発時のデータ等を提出する場合は、第10章にしたがう必要があります。

承認申請資料への記載(最小限の手法)

原薬

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法)

3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

分析法の記述：実施に必要な以下の要素

- ・ 試料 ・ 標準物質及び試薬・ 試液
- ・ 試料及び対照の調製方法
- ・ 装置の使用
- ・ 検量線の作成方法
- ・ 報告値の算出法 ・ 繰り返し回数 etc.

製剤

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)

3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

- ・ バリデーションデータ
- ・ バリデーション評価の許容基準

- ・ 管理戦略の一部として使用される他の分析法：関連するCTDセクション (例：3.2.S.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4)
- ・ 分析法のECが提案される場合、ECは参考情報と明確に区別して記載
- ・ ECやその変更カテゴリーの妥当性を説明するための開発及びバリデーションに係る追加情報も記載可能 (3.2.S.4.3及び3.2.P.5.3)

承認申請資料への記載(より進んだ手法)

原薬

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法)

3.2.S.4.3 試験方法 (分析)

分析法の記述で説明する事項

- 分析能パラメータとその許容基準 (例：ATP)
- その他のより進んだ手法の要素(例：MODR, PAR)

製剤

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)

3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

ECを提案する場合

- ECとその変更カテゴリー (分析法の記述に含める)
- 特定したECの妥当性説明
- リスクアセスメントの要約
- 開発研究の要約

etc.

より進んだ手法の利用が、薬事手続きにおいて分析法に関する記載が減ることにつながるべきではない。

質問：分析法バリデーションにおいて、報告値範囲と稼働範囲が異なる場合の具体例、また、両者の使い分けや、計画書において記載すべき表現（範囲/報告値範囲/稼働範囲）があればご教授ください。

回答：具体例は解説のとおりで、報告値範囲と稼働範囲は目的が異なる。報告値範囲は真度・精度を保証できる上限下限を含み、最終的に報告される値（分析結果）がとり得る範囲となる。稼働範囲はその分析法が意味のある結果を出せる試料濃度等の範囲のこと。

バリデーション計画書では、分析能パラメータの性能評価として範囲は必須で、報告値範囲を包含すXX%~YY%の範囲で、真度、精度等の妥当性を検証する、など。報告値範囲は規格値上限をカバーすることから、範囲と整合することが多く、規格〇〇を満たす幅として、AA%~BB%など。稼働範囲は分析法の管理に関するもので必須ではないが、必ずしも稼働範囲が報告値範囲に対応するとは限らず、また変更管理を見据えると記載が有用なこともある。それぞれの目的を意識して記載することが大切。

報告値範囲と稼働範囲の比較 (例)



ICH Q2(R2) / Q14 Training Module 2

Range

Example of reportable range and working range

	Dissolution with HPLC	Assay with HPLC	Impurity with HPLC	High molecular weight species (HMWS) with size exclusion chromatography
Background	Immediate release tablets, two strength 50 mg and 100 mg, 900 mL of media volume, Q=80%	Powder for oral solution, 20 mg/sachet, powder equivalent to 20 mg DS dissolved in 100 mL	Small molecule drug substance, process related impurity A $\leq 0.1\%$	Biological product, HMWS $\leq 5.0\%$
Reportable range	35% (Q-45%) of 50 mg strength to 130% of 100 mg strength of tablets	80-120%	0.05-0.12 % impurity A	0.2% (QL) - 6.0% HMWS
Working range	Sample concentration: 0.019-0.144 mg/mL	Sample concentration: 0.16-0.24 mg/mL	0.05-0.12% spiking level of impurity A (0.1-0.24 $\mu\text{g/mL}$ impurity A against drug substance 2 mg/mL)	Sample concentration : 50 - 150% of the nominal sample concentration (8 mg/mL protein)

- **Case of dissolution, assay and impurity with HPLC : a typical example of reportable range and working range**
The reportable range derived from specification acceptance criteria or declared content is a target working range to be evaluated. % of strength level is transformed to the sample concentration by calculation.
- **Case of HMWS with size exclusion chromatography: an example in which the reportable and working ranges are not identical.** In addition to the evaluation of reportable range, the proportionality of the total peak area with sample load may be demonstrated.

質問：分析法バリデーションにおいて精度として今後はRSDの95%信頼区間上限を申請書類に記載する必要があるとの解釈で良いでしょうか？

トレーニングマテリアルのモジュール3のP12に算出されていますが、pooled SDの95% CL上限÷全平均の結果とも一致しており、 χ^2 乗分布÷定数ではpooled RSDの95%CL上限を算出することはできないと考えます。

申請書類に記載を求める場合は χ^2 乗分布÷t分布の比の信頼区間を求める方法をご教授下さい。

回答：算出が難しい場合や、その必要がないと企業側が判断する場合は記載の必要はないと考えます。もし、照会事項等で確認がある場合はその旨ご回答ください。今回のガイドラインの制改訂においては、分析法においてもサイエンスやリスクに基づくコミュニケーションを企業と規制当局間で行うことで、相互理解を促進し、審査やその後の分析法のLCMをスムーズに進められるようにと考えて中身を記載しています。精度について、3.3.2.4推奨されるデータの1文目は、R1からR2で変わっていないこと（標準偏差の信頼区間で良い）、トレマテでは各分析技術で概ね一般的と考えられる評価方法を例示しており、他のアプローチも許容されます。またトレマテのモジュール3 use of confidence intervalsもご参考になさってください。（正規分布の場合、RSDの信頼区間は、単純にSDの信頼区間を平均値で割って良い。）

質問： Q14の表2のブリッジング戦略として記載されている、異なる試験室への技術移転時の「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実施」について、移転先でこの再バリデーションを実施すれば、移転元との比較分析や共同バリデーション（空間再現精度）は必ずしも必要ではないとの理解で合っているのでしょうか？
また、定量法（HPLC法）の技術移転において、ブリッジング戦略としてフルではなく部分的再バリデーションを選択した場合、代表的な分析能パラメータは何になるのでしょうか？

回答： 表2の右側のコラムに、「変更後の分析法の妥当性を示す根拠」を例示しております。ここに示してあるとおり、検討の要否及び規模は分析法の複雑さや、開発時に得られている知識・データなどに応じて個別に判断されるものと理解しております

質問： Q14の表2における「代表的な試料と標準物質との比較分析」とは具体的に何を指すのでしょうか？

当該記載からは実測値の比較ではなく「代表的な試料vs標準物質の比較」と捉えることができますが、当該記載の意図するものは何でしょうか？

定量法（HPLC法）を例にご教示いただけますと幸いです。

回答： 該当箇所の英文は「Comparative analysis of representative samples and reference materials.」で、代表的な試料と標準物質間の比較ではなく、代表的な試料と標準物質を使った、変更前後の試験法の比較、を意図しております。

質問： CNX分類について、cに分類する根拠となる資料はどのレベルでまとめる必要があるのでしょうか。QC部門のチェックが必須なのか、検討レベルであることも多いことから課内QCレベルでよいのでしょうか。

回答： CNX分類は、より進んだ手法を使った分析法開発において用いられるリスクアセスメントの一例であり、CNX分類の活用を必須とするものではありません。CNX分類を活用する場合のQC部門によるチェックの要否は、各企業のルール等によって異なると考えますので、一般論としての回答は持ち合わせておりません。なお、パラメータの分類の根拠となる情報（既存の知識、実験結果等）は、整理された知識として関連する組織内で管理されていること及び技術移転時に適切に引き継ぐことができる状態としていることが望ましいと考えます。