

第41回 ICH即時報告会
2019年12月18日(水) 全電通労働会館

ICH Q2(R2)/Q14

-分析法開発/分析法バリデーション改定-
-Analytical Procedure Development and Analytical Validation-

柴田 寛子
Q2(R2)/Q14 EWGトピックリーダー
(国立衛研)

本日のトピック

1. シンガポール会合までの経緯
2. Q2(R2)およびQ14の概略と提案の背景
3. シンガポール会合までの進捗
4. シンガポール会合における進捗
5. 今後の予定
6. Q2(R2)/Q14 EWGメンバー

シンガポール会合までの経緯

年次	Q2(R1) 分析法バリデーション ガイドライン改定	Q14 分析法開発ガイドライン
1994	Q2A: 分析法バリデーション実施項目	-
1996	Q2B: 分析法バリデーション実施方法	-
2005	Q2(R1): Q2AおよびQ2Bを合体編集	-
2014	-	Informal Quality Discussion WorkshopでEnhanced Approaches for Analytical Procedureが提案テーマにリストされる
2017	Q2(R1)の改定（多変量解析を追加）を米国FDAが提案	分析法開発ガイドラインを厚生労働省が提案
2018	Q2(R1)改定と分析法開発ガイドラインの同一グループによる作成を厚生労働省と米国FDAが共同提案	
2018.06	神戸対面会議： Q2(R2)/Q14が新規トピックとして採用	
2018.11	シャーロット対面会議： EWG, concept paper/business planの承認 各ガイドラインのキーメッセージの理解のアラインメント	
2019.06	アムステルダム対面会議	
2019.11	シンガポール対面会議	

Q2(R2)および Q14の概略

Q2(R1) ガイドライン (分析法バリデーション) の改定では、多変量解析を必要とする分光学的分析手法も含めた分析法バリデーションの考え方を示す。主にQ6A及びQ6Bの範囲に入る製品に適用される。現行のフレームワークは維持される。

Q14分析法開発では、分析法を開発し、理解を深めるための手法について述べるとともに、分析法開発のプロセスについて提供すべき記載内容に関する考え方を示す。このガイドラインを適用することで審査側と申請側の相互理解が進み、科学とリスクに基づいて、分析法のより合理的な承認及び承認後変更管理が可能となる。

* Q2(R2), Q14ともに、基本的には、CTD のS4, P4, P5へのガイドライン

Q2(R2)提案の背景

Q2(R1) ガイドライン（分析法バリデーション）の改定

- ◆現在のQ2(R1)ガイドラインではNIRやRamanなど多変量解析を用いる分析法を含む近年の分析法のバリデーションについて明確にカバーできていないケースがある。
- ◆このことは企業と規制当局間で認識のギャップを生み、時として不十分なバリデーションデータが申請されたり、そのことによって審査の過程で多くのやり取りが発生したりするため、承認が遅延するなどの懸念がある。
- ◆Q2(R1)を多変量解析を用いる分析法のバリデーションの情報追加を中心に改訂することで多様な分析法のバリデーションに関する共通理解を提供し、上述の懸念を解消するとともに、堅牢な試験法開発およ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を示す。

Q14提案の背景

Q14分析法開発

- ◆ 現在、分析法開発に関するICHガイドラインは無いため、多くの場合、分析法バリデーションのデータ（結果）のみを基礎に分析法の妥当性が評価されている。
- ◆ この限られた情報に基づくと、企業と規制当局間の分析法に関するコミュニケーションは時として不十分なものになる。特に、複雑な試験方法（リアルタイムリリース試験など）ではその傾向は顕著になる。
- ◆ また、科学的な分析法の妥当性を基礎にした、承認後変更の手続きの効率化の機会の喪失にもつながる懸念がある。

シンガポール会合までの進捗

1 回目シャーロット会合 2018年11月

□ Q2(R2)キーマッセージ／キーポイントの例

- ◆ 現行の分析法バリデーションのフレームワークは継続して提供される。
- ◆ 多変量解析を使った測定に対して分析法バリデーションの考え方を追加する。
- ◆ リアルタイムリリース試験に用いる分析法もカバー
- ◆ 必要な場合、新しいモダリティに用いる分析法に対する考え方も付録として取り込まれる可能性がある。
- ◆ 分析法開発の過程で得られた適切な実験結果を、バリデーションデータに代わるものとして使用できる場合がある。
- ◆ Q2とQ14は、Q8からQ13のガイドラインと連携し、補完するガイドラインとなる。

シンガポール会合までの進捗

1 回目シャーロット会合 2018年11月

□ Q14キーメッセージ／キーポイントの例

- ◆分析法の開発は、製品および製造工程の開発と深く関連し、開発段階に応じて分析法も更新される。
- ◆分析法開発の目的は、使用目的に適った分析法を構築することである。
- ◆分析法は“従来の手法”か“より進んだ手法”を適用することにより開発される。
- ◆最低限の要素を明確にする；どのように分析性能の基準を設定するか
- ◆“より進んだ手法”を適用することで得られた知識を提示する機会が提供される。

シンガポール会合までの進捗

2回目アムステルダム会合 2019年6月

- **Q2(R2) および Q14** のテキスト化の段階で抽出された論点の全メンバーでのレビューと議論
- **Q2(R2) の主論点・作業**
 - ◆ 分析能パラメータの再検討（現在の実施項目に記載されているもの）
頑健性、システム適合性では開発Q14へ移す、「トータルエラー」を認知
 - ◆ [実施方法]の部分の編集
 - ◆ キャリブレーションの役割
- **Q14 の主論点・作業**
 - ◆ より進んだ手法は得られる知識の充実につながり、継続的改善につながる
 - ◆ ATP, MODR, 分析法の管理戦略などより進んだ手法に含まれる
概念、具体的手法
- **Q12 Lifecycle Managementチームとの非公式会合**
- **Q13 Continuous Manufacturingチームとの非公式会合**

シンガポール会合までの進捗

2回目アムステルダム会合 2019年6月

Q12 チームおよびQ13チームの代表者とQ2(R2)/Q14チームの代表者とでそれぞれにディスカッションの時間を設け、以下の内容についてお互いの認識のすりあわせを実施

関連ガイドライン	内容
Q12 Lifecycle Management	Q12は製造方法、分析法（試験方法）の薬事登録変更をスコープとし、Q14は分析法開発の技術的側面を検討することにより分析法のライフサイクルに貢献する。 Q14は分析法開発に関するガイドラインで Established Conditionの設定など薬事手続きをスコープにはしない。
Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products	連続生産において用いられるリアルタイムリリース試験、工程管理試験について Q2/Q14の記載でカバーされるかどうかを考慮して、改定、制定作業を進める。

シンガポール会合までの進捗

アムステルダム会合からシンガポール会合まで
主にQ2(R2)およびQ14の二つのドラフティングサブチームで作業

□ シンガポール対面会合に向けたドラフト文書の作成

- ◆ 文書全体の構成の調整と重複箇所の修正
- ◆ Q2(R2)およびQ14に共通して使用する用語集の草案

□ Q2(R2)

- ◆ Annex 1に収載予定のディシジョンツリーの作成
- ◆ Annex 2に収載予定の分析法バリデーションの事例の拡充

□ Q14

- ◆ 分担して作成した各セクションについて議論・修正
例：Method Operable Design Region, Analytical Procedure Control Strategy, Risk Management, Knowledge Management and Real Time Release Testing
- ◆ 分析法ライフサイクルにおける変更管理はリスクベース

□ バイオ関連の分析法に関するアンケート調査

- ◆ 19個の提案が認識され、Q2(R2)もしくはQ14へ組み込み

シンガポール会合における進捗

□ Q2(R2)の主要論点・作業

- ◆ 全体構成と内容について確認
- ◆ Q2/Q14共通の用語の整理
現代的なモダリティや分析技術にも対応すべく用語を再考

□ Q14の主要論点・作業

- ◆ 全体構成とフロー（分析法開発－バリデーション）を確認
- ◆ “従来の手法”と“より進んだ手法”で共通して用いられる要素について文書内でどのように示すか議論
- ◆ “より進んだ手法”で開発して得られる追加の情報のCTDへの記載について議論
- ◆ 分析法の実務的な変更管理や関連するリスク認識は引き続き議論が必要（Q12との関連性も含め）

□ 2020年第一四半期内部ドラフト作成までの作業割り当て

今後の予定

予定	成果
2020年3月	Q2(R2)とQ14の団体内意見聴取用drafts作成
2020年5月	バンクーバー対面会合Step 1 サインオフ (専門家会議案の作成)
2020年夏～秋	意見聴取期間
2021年春	Step 3 サインオフ(最終ガイドライン)

Q2(R2)/Q14 EWGメンバー

ANVISA
BIO
EC/EMA
EFPIA
FDA
HSA(シンガポール)
IGBA
JPMA
MFDS (韓国)
MHLW/PMDA
NMPA(ex CFDA)
PhRMA
Swissmedic
TFDA (台湾)
TITCK (トルコ)

IFPMA
APIC
EDQM(EP)
Kazakhstan NC
TITCK (トルコ)
USP



2019年シンガポール会合には25名参加

日本トピックメンバー

MHLW/PMDA

檜山行雄(NIHS)

柴田寛子(NIHS)

間瀬明子(PMDA)

JPMA

井上敬介(武田薬品)

寒川陵史(塩野義)

内田 圭介(中外製薬)

鈴木 康之(エーザイ)

阿瀬知 真(科研製薬)