

イノベーションに情熱を。
ひとに思いやりを。



Analytical QbDについて

-分析法の理解とナレッジ-

2017.2.8

第一三共株式会社
分析評価研究所 川北哲也

1. Analytical QbDとは
2. AQbD実務例のフロー概要
3. Analytical Target Profile (ATP) の役割
4. ATPの具体例
5. 分析法の理解とナレッジの蓄積
リスク評価と管理戦略に関する具体例
6. 分析法の改良時の対応
7. まとめ

Analytical QbD (AQbD)とは

Analytical QbDとは、**科学とリスクに基づき**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・管理するための方法論である

AQbDの特徴

1. Analytical Target Profile (ATP)

- 試験法開発前に**分析法が達成すべき目標**であるATPを設定

2. リスクベースアプローチ

- 試験法のライフサイクルを通じ、**試験法の性能に影響する要因**のリスクアセスメントを実施

3. サイエンスベースアプローチ

- DoEなどの技術を活用し、**試験法の性能に影響する要因**の実験的検討を実施

4. 管理戦略の設定

- ある試験法の性能が、そのライフサイクルを通じて**ATPに適合するように維持・管理**するための戦略を設定

これらについて**体系的（システマチック）なアプローチ**を取ること

AQbDの想定される利点

分析法の開発・バリデーション時

- 経験と勘に頼らない、網羅的な分析法開発検討がなされる。
- 体系的なアプローチにより、ナレッジが蓄積され、分析法への理解が深まる。
- 頑健で低リスクの分析法が開発可能となる。
- 信頼性の高い報告値を出力する、質の高い試験方法が設定可能となる。

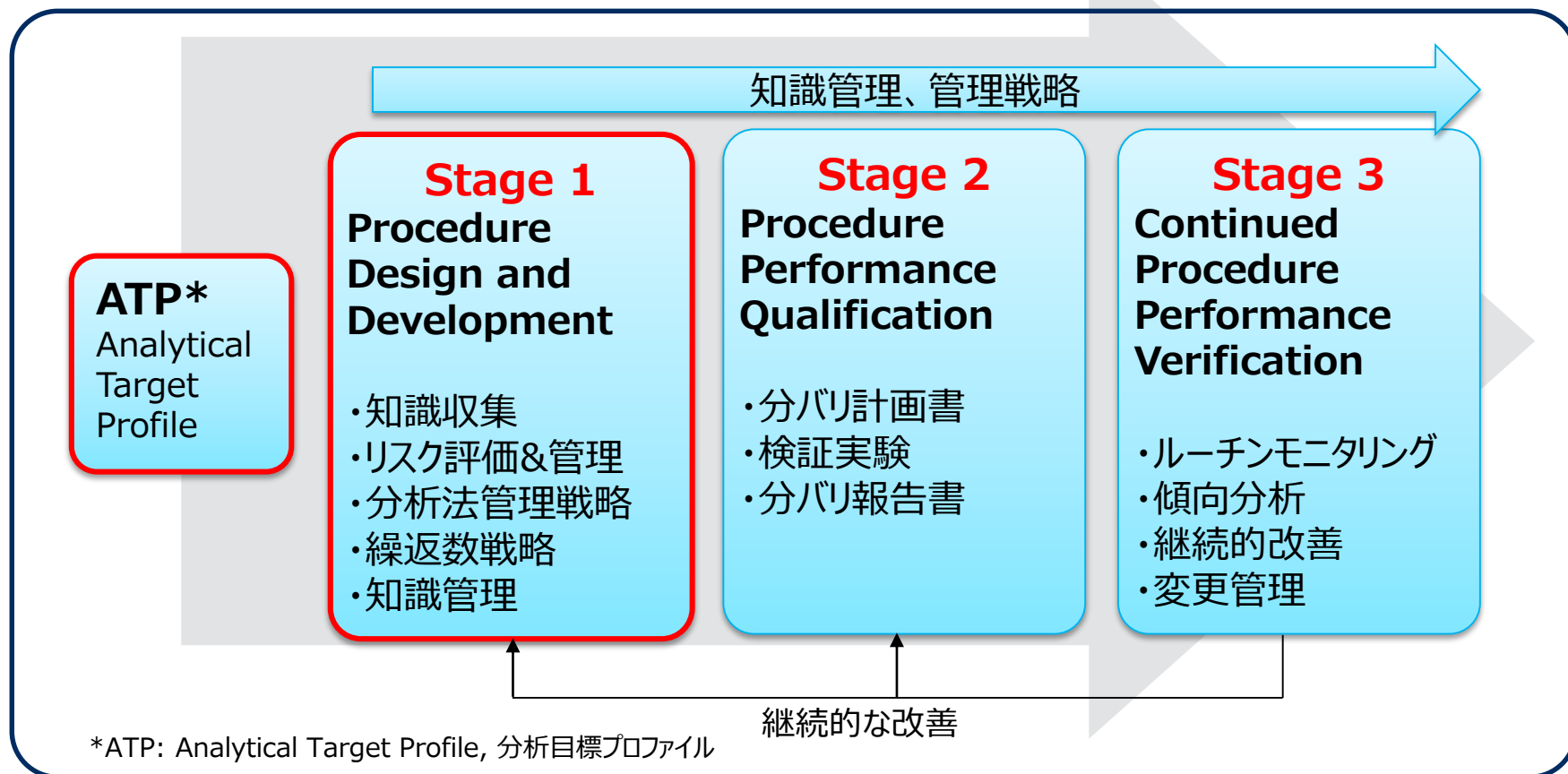
技術移転・試験運用時

- 試験のトラブル対応による工数の浪費を防げる。
- 蓄積されたナレッジにより、試験法の継続的な改善が効率的に行える。
- 誤った品質評価をするリスクを管理・減少させることができる。

分析法開発へのQbDコンセプトの適用は、企業だけでなく、規制当局・患者においてもメリットがあると考えられる。

分析法のライフサイクルステージの概要

分析法のライフサイクルステージの概要図



ATP設定からStage 1 (分析法の設計と開発ステージ) のAQbD実務例のフロー概要を次ページに示す。

AQbD実務例のフロー概要



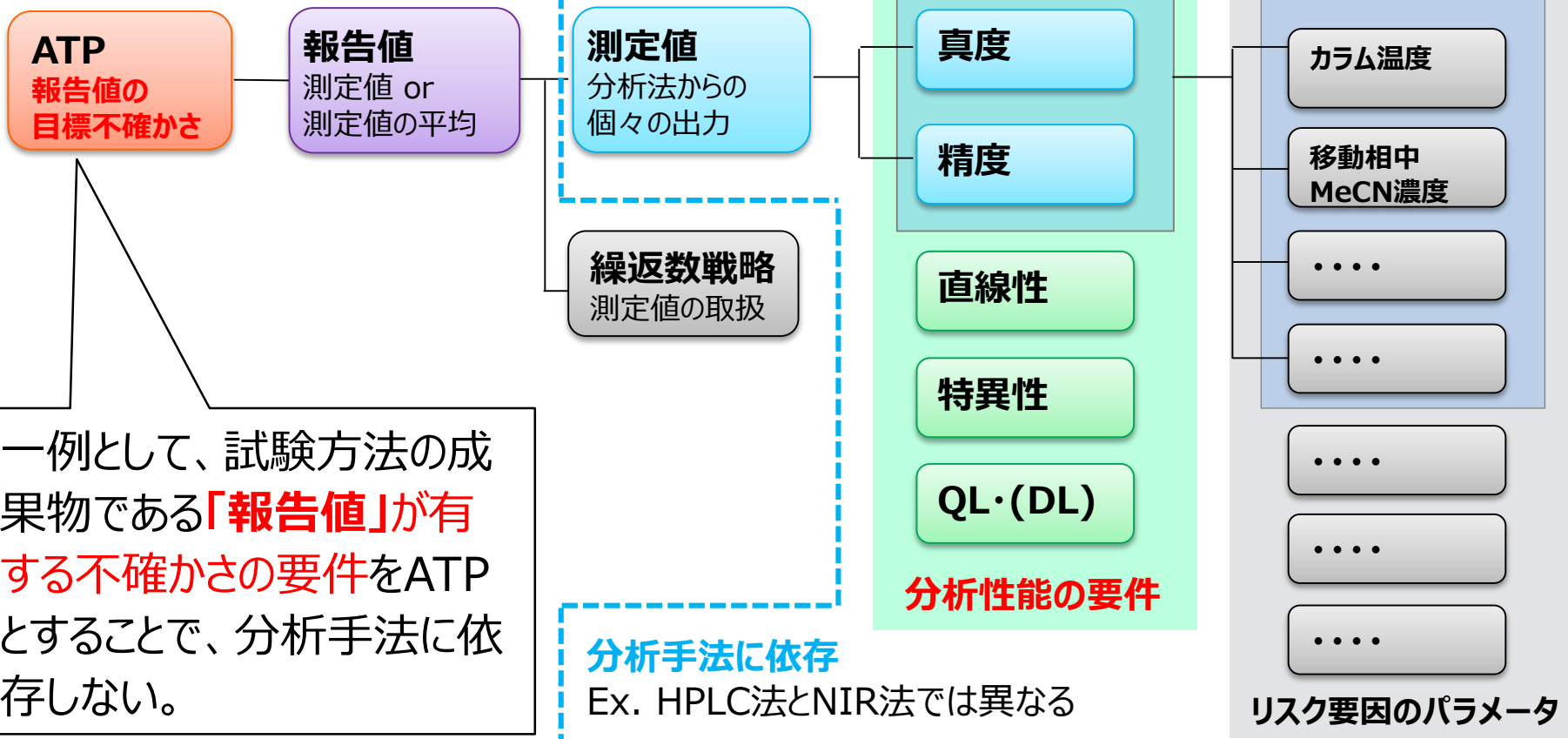
全てのリスクアセスメントは、**ATPへの影響に基づいて評価**される。

1. Analytical QbDとは
2. AQbD実務例のフロー概要
3. Analytical Target Profile (ATP) の役割
4. ATPの具体例
5. 分析法の理解とナレッジの蓄積
リスク評価と管理戦略に関する具体例
6. 分析法の改良時の対応
7. まとめ

Analytical Target Profile (ATP) の役割

開発する**分析法が達成すべき目標**を事前に定義することで、分析法開発の体系的なアプローチにおける「道しるべ」となる。

ATPの位置付けの概念図 (代表的一例)



*CQA: Critical Quality Attribute, 重要品質特性

ATPの具体例（製剤定量法）

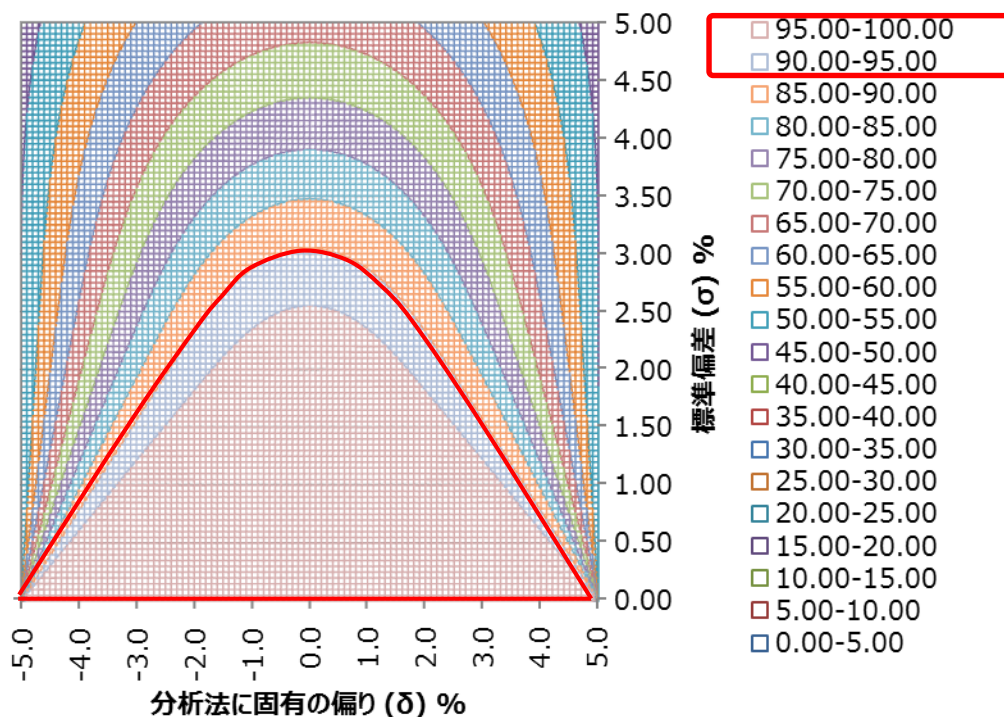
ATPの例1

〇〇〇製剤中の〇〇〇を、標準条件の80%~120%の範囲において定量できる性能を有する。本試験法で得られる報告値は、95%の信頼度を持って、真値の±5%以内に入る確率が90%以上となる、真度及びばらつきを有している。

報告値のかたよりの要件（真度）

報告値のばらつきの要件（精度）

報告値が、右図の赤枠△に含まれる真度・ばらつきを有する性能を持つ、分析法を意味している。

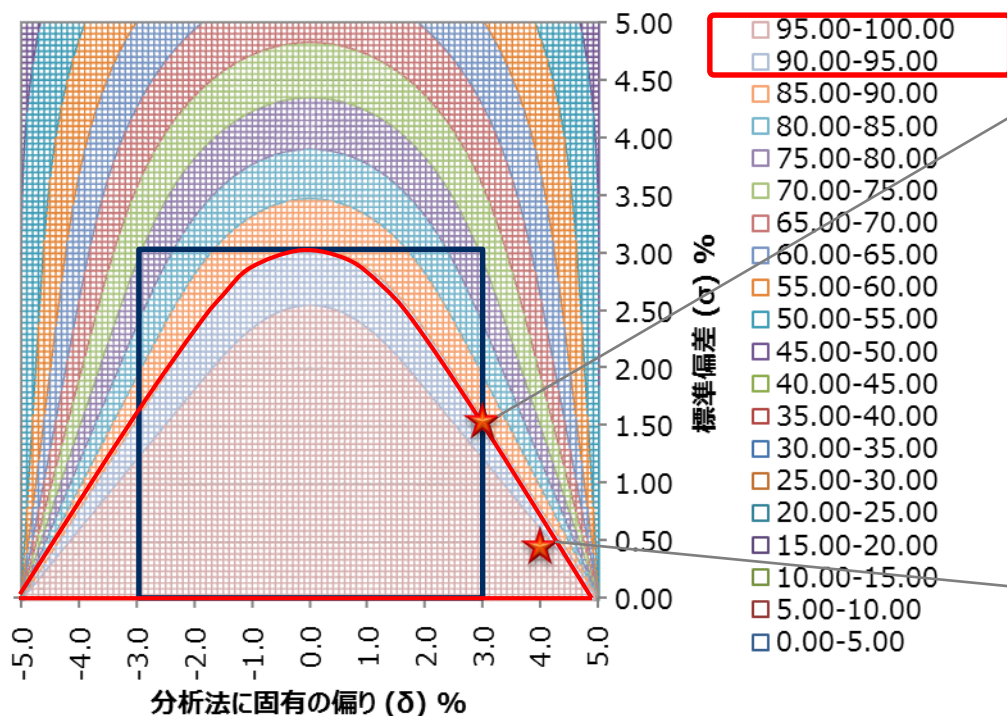


AMED AQbD研究班（旧厚生労働省 科学研究班）「分析法の開発におけるQuality by Design (QbD)(案)」(2015年)
<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>

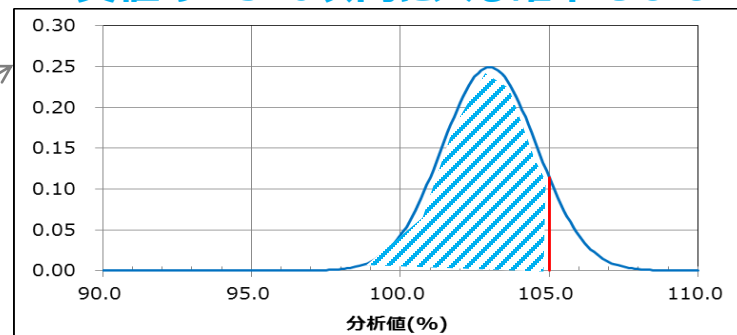
USP stimuli article 「Lifecycle Management of Analytical Procedures」(2013年)
https://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/lifecycle_pdf.pdf

ATPの具体例（製剤定量法）

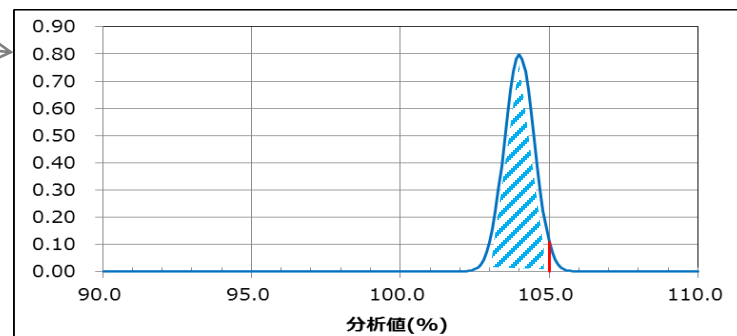
ATPの例1



かたより（真度の結果）：3.0%
ばらつき（精度の結果）：1.6%
→真値の±5%以内に入る確率 90.0%



かたより（真度の結果）：4.0%
ばらつき（精度の結果）：0.5%
→真値の±5%以内に入る確率 97.7%



かたよりに応じたばらつきを評価しており、より合理的な判断が可能

ATPの具体例（製剤定量法）

ATPの例2

本試験法は、報告値が $\pm 3.0\%$ の目標測定不確かさ* に含まれるよう、
〇〇〇製剤中の〇〇〇を定量できる性能を有する。

*目標測定不確かさ: Target measurement uncertainty(TMU)

目標測定不確かさを許容されうる報告値の区間として定めることを意味している。

許容区間 = 平均値 $\pm k \times \text{SD}$ (ばらつき)

k : 許容区間を定めるための定数 (表で確認 or 計算で算出)

信頼度90%の90%許容区間($n=18$)の定数 $k = 2.19$

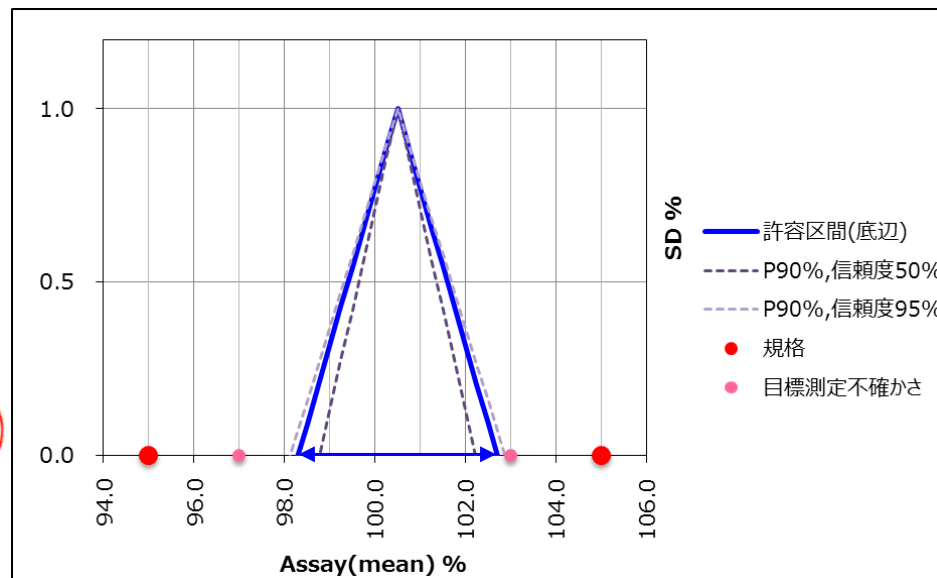
このとき($k = 2.19$)、データの平均値とばらつきから求められた許容区間は、
今後の測定値の90%が、90%の信頼度で入る区間を意味する。

ATPの具体例（製剤定量法）

ATPの例2

内容	シンボル	入力	説明
真値	Yバー	100.5	平均値を入力
ばらつき	S	1.0	標準偏差を入力
Probability	P	0.90	含まれる分布
Confidence	1- α	0.90	信頼度
Determination	df	18	データ数
規格値	-	± 5.0	規格値を入力
目標測定不確かさ	TMU	± 3.0	ターゲットを入力
許容区間定数	k	2.19	

許容区間	98.31	to	102.69
規格値	95.00	to	105.00
目標不確かさ	97.00	to	103.00



例1と基本的には同様。

かたよりに応じたばらつきを評価しており、より合理的な判断が可能。

統計的な信頼度についてはATPに規定しないことで、初期から後期までATPに一貫性を持たせられる。

ATPの具体例

右のように分析手法に依存する「**分析性能の要件**」をATPとして用いる事例もある。

EFPIA (2014年)

https://www.edqm.eu/medias/fichiers/quality_by_design.pdf

Requirement	Method performance criteria
Accuracy	Impurity A: $\leq 80\text{--}120\%$ of true value Impurity B: $\leq 75\text{--}125\%$ of true value
Precision of reportable result	Impurity A $s_{rel} \leq 10\%$ Impurity B $s_{rel} \leq 15\%$
Intended Purpose Range	Quantification of manufacturing process related impurity (not a degradation product) Impurity A: at least 0.05%–0.6% Impurity B: at least 0.05%–0.12%
Specificity	No interference of the quantification of the specified impurities by • other related substances C, D, and E • the salt forming agent with Impurity A,B or the API.
Operating conditions and Environment	The analytical procedure must be applicable for use in a standard analytical QC laboratory environment of ADS Pharma for routine analysis. The test procedure must be stable for at least 24 h of consecutive analyses.

ATP

分析手法に依存

報告値の
目標不確かさ

分析性能の
要件

バリデーション
パラメータ

重要なのは、分析法の包括的な理解のためのリスク評価とリスク管理などを体系的に実施していく為に、目的に適った分析法の目標を最初に掲げるということ。

分析手法に依存しない、「報告値の目標不確かさ」をATPとして用いるのが、近年の考え方の主流であるが、各企業で使いやすいものを用いればよい。

1. Analytical QbDとは
2. AQbD実務フロー概要
3. Analytical Target Profile (ATP) の役割
4. ATPの具体例
5. 分析法の理解とナレッジの蓄積
リスク評価と管理戦略に関する具体例
6. 分析法の改良時の対応
7. まとめ

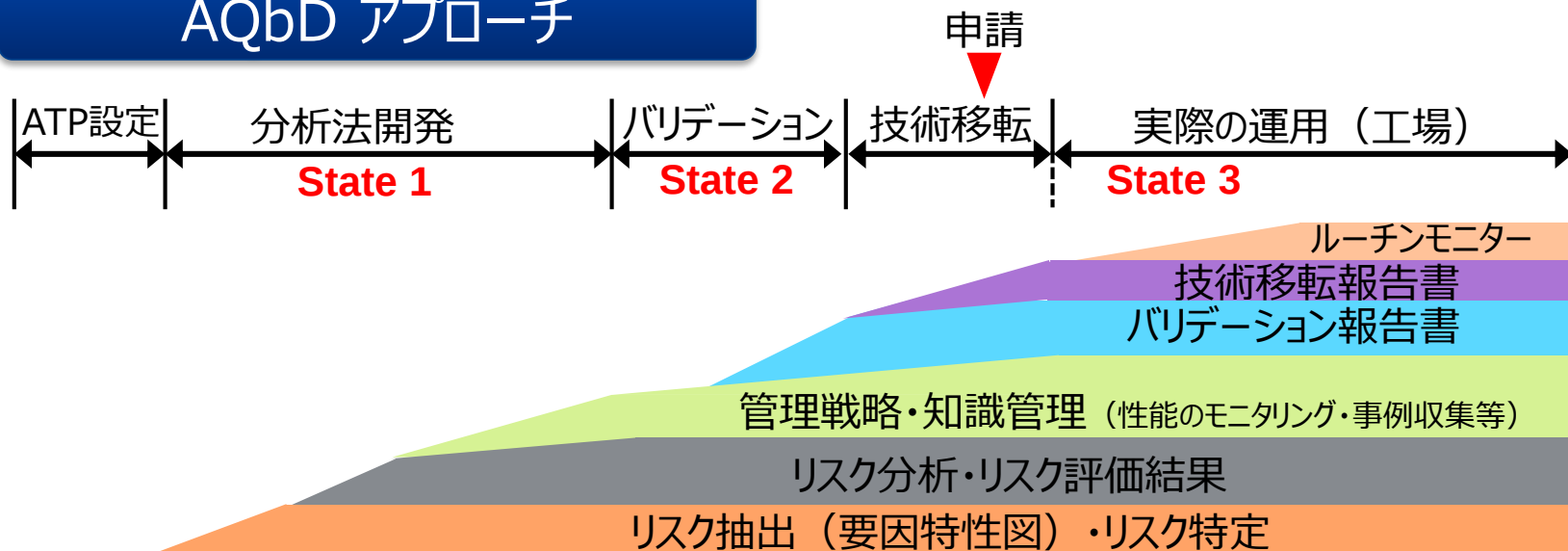
分析法の理解とナレッジの蓄積

従来の分析法開発アプローチと、AQbDアプローチでは、申請時における分析法ナレッジの蓄積量が大きく異なる。

従来の分析法開発アプローチ



AQbD アプローチ

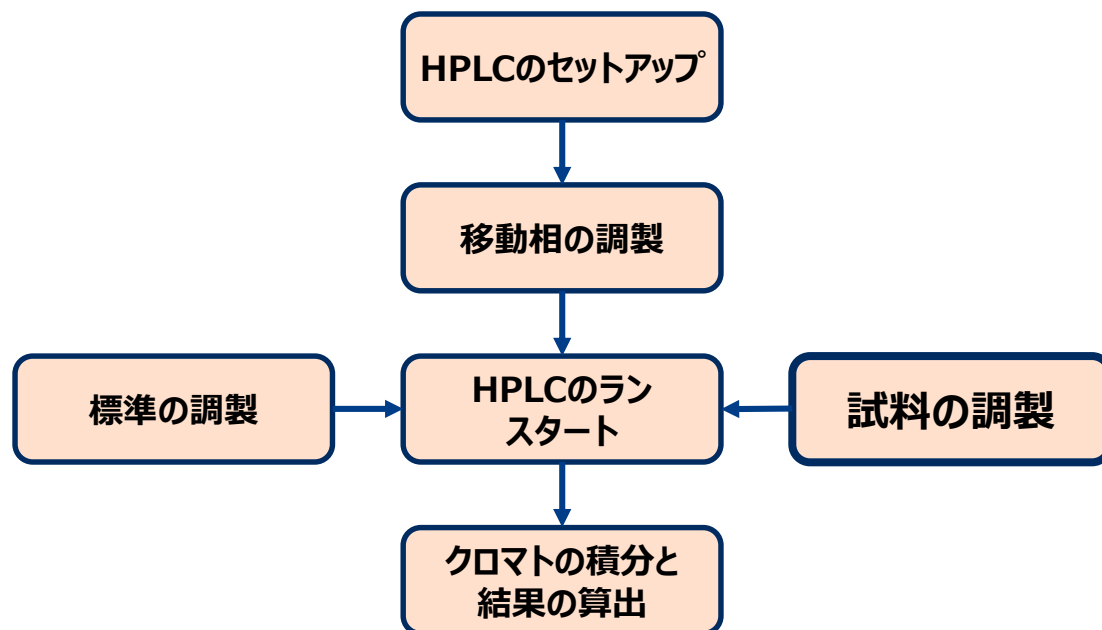


分析法の理解とナレッジの蓄積

どのように分析法を理解し、ナレッジが蓄積されるか

HPLCを用いた定量法を例として一例を紹介

① 試験法の操作フローチャートを明確化する



分析法の理解とナレッジの蓄積

② 操作ステップ毎に試料の調製の手順を詳細なものへと噛み砕いて示す

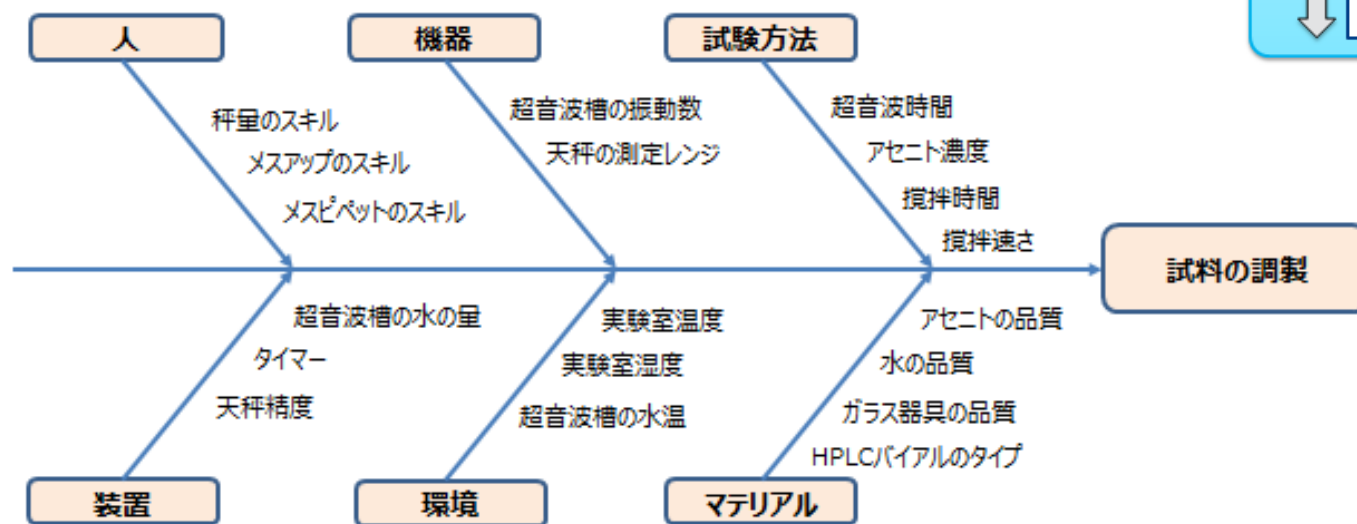
試料の調製

HPLC用アセトニトリルとmilli-Q水を1:1で混合し、試料溶解液とする。

製剤20個をとり、粉碎後、50mgをとり、試料溶解液70mLを加え、5分間振とうし、



③ 操作ステップ毎に特性要因図を書き出す



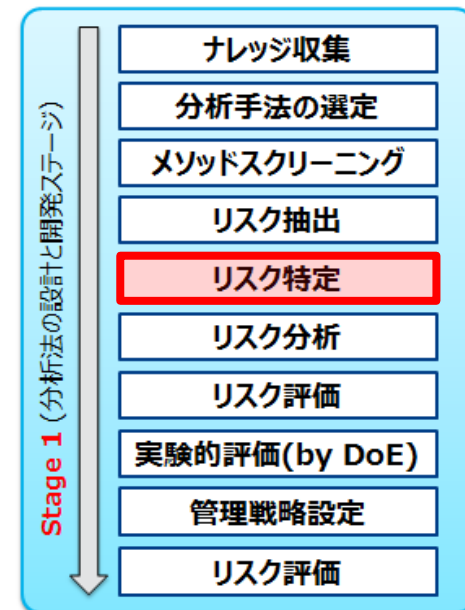
複数人で作成した特性要因図をテンプレート化し、検討の抜け漏れを防ぐ

分析法の理解とナレッジの蓄積

何が問題となるのか、潜在的なハザードを考えた上で、
リスクとなる因子を特定していく

リスク特定の例（試料調製、HPLC測定ステップから抜粋）

ユニット	因子	潜在的なハザード
試料調製	試料溶解液中のアセトニトリル濃度	サンプルが溶けきらない
試料調製	超音波照射時間	サンプルが溶けきらない
試料調製	分析者のスキル	秤量、希釈、メスアップが正確にいかない
試料調製	実験室の湿度	吸湿により、検体が正確に秤量できない
試料調製	溶解液のアセトニトリルのグレード	コンタミにより検体の測定を妨害
測定(HPLC)	カラム温度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響
測定(HPLC)	移動相中のアセトニトリル濃度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響
測定(HPLC)	カラム充填剤のバッチ	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響
測定(HPLC)	アセトニトリルの品質	波長によってはベースラインノイズの増大



ATPへ潜在的なハザードを与えるか、つまり、報告値に直接リンクする、「**真度及び精度に影響を与えうるもの**」という観点で、抽出された要因を一つずつレビューする

分析法の理解とナレッジの蓄積

特定された因子毎に、リスクを分類(CNX)、影響度を真度・精度毎に示すことで、リスクを分析する

C : 制御可能なもの (Controllable)

一般的な知見や開発段階の知見，初期スクリーニング結果から固定値で適切に管理できるため手当は不要

N : 制御不可能なもの (Noise)

→管理戦略により、影響を低減するための対策を検討

X : 更なる実験の対象となるもの (eXperimental)

→DoEなどによりその影響を検証し，適切な固定値または範囲を管理戦略で設定



リスク分析の例 (試料調製、HPLC測定ステップから抜粋)

ハザードの真度・精度への影響度を分析

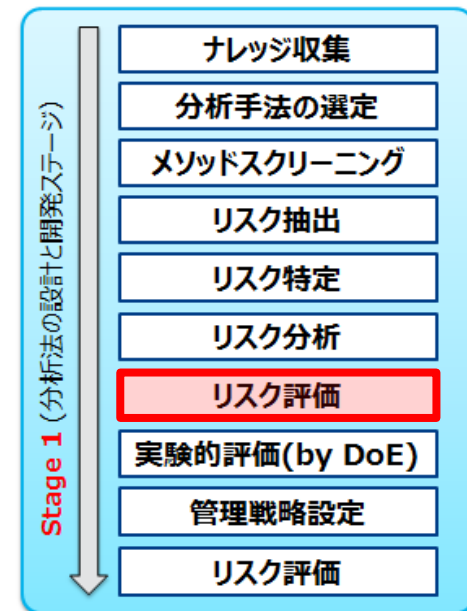
ユニット	因子	潜在的なハザード	CNX	真度	精度	コメント
試料調製	試料溶解液中のアセトニトリル濃度	サンプルが溶けきらない	X	大	中	-
試料調製	超音波照射時間	サンプルが溶けきらない	X	大	中	-
試料調製	分析者のスキル	秤量、希釈、メスアップが正確にいかない	C	小	小	GMP教育でコントロール可能
試料調製	実験室の湿度	吸湿により、検体が正確に秤量できない	C	小	小	物性から影響なし
試料調製	溶解液のアセトニトリルのグレード	コンタミにより検体の測定を妨害	C	小	小	HPLCグレードを使用
測定(HPLC)	カラム温度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	X	中	大	-
測定(HPLC)	移動相中のアセトニトリル濃度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	X	大	中	-
測定(HPLC)	カラム充填剤のバッチ	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	N	大	中	-
測定(HPLC)	アセトニトリルの品質	波長によってはベースラインノイズの増大	C	小	小	HPLCグレードを使用

分析法の理解とナレッジの蓄積

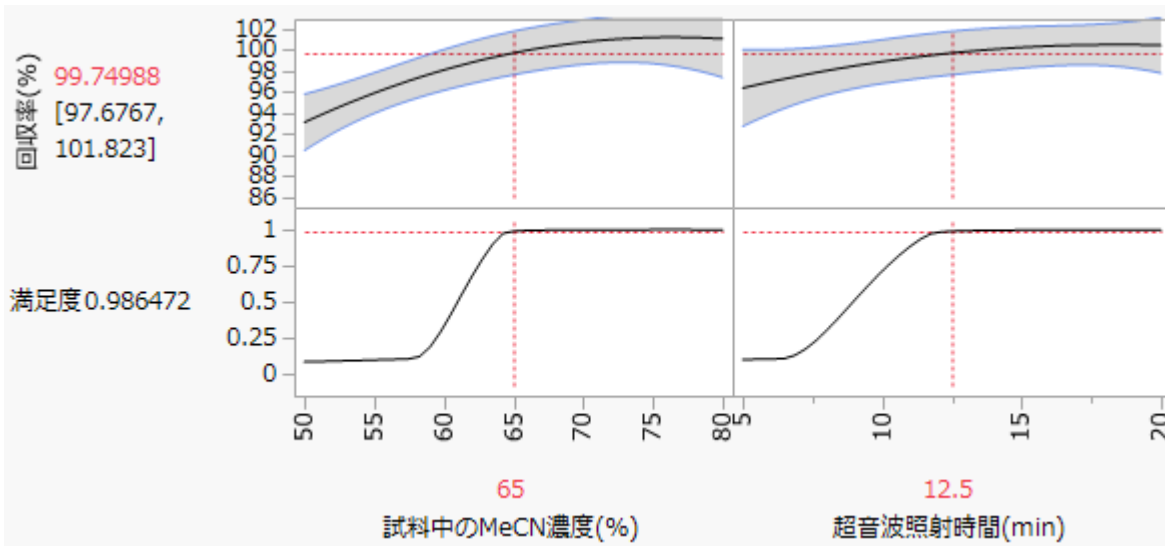
①X(更なる実験の対象となるもの)に分類されたものについては、DoEにて測定値に与える影響度を確認する

リスク評価のためのDoE実験例（試料調製、HPLC測定）

ユニット	因子	CNX	単位	高	中心	低
試料調製	試料溶解液中のアセトニトリル濃度	X	%	80	65	50
試料調製	超音波照射時間	X	min	20	12	5
測定(HPLC)	カラム温度	X	℃	45	35	25
測定(HPLC)	移動相中のアセトニトリル濃度	X	%	80	70	60



スクリーニング実験により、添加回収率に与える影響を確認した例



実際想定される変動域よりも大きな範囲を検証することで、測定値に与える影響の大きさを確認できる

分析法の理解とナレッジの蓄積

②欠陥モード影響解析等により、リスクをスコアリング評価*する

* 42(5) USP stimuli article 「Analytical control strategy」 (2016年)
http://www.usp.org/sites/default/files/events/stakeholder_forums/2016/face-face-meeting/stimuli-articles-analytical-control-strategy-analytical-target-profile-2016-10-13.pdf

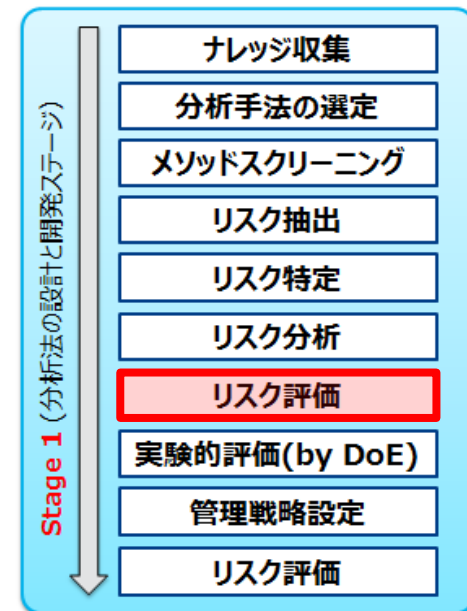
重大性(S): 1~5(5が最大)

可能性(P): 1~5(5が最大)

検出性(D): 1~5(5が最大)

複数人により直感的に妥当と考えられる値をつける

リスクスコア: $S \times P / D$



リスク評価の例 (試料調製、HPLC測定 of ステップから抜粋)

ユニット	因子	潜在的なハザード	CNX	管理戦略前					
				真度	精度	重大性 S 小:1-5:大	可能性 P 小:1-5:大	検出性 D 小:1-5:大	リスクスコア $S \times P / D$
試料調製	試料溶解液中のアセトニトリル濃度	サンプルが溶けきらない	X	大	中	4	3	-	12
試料調製	超音波照射時間	サンプルが溶けきらない	X	大	中	4	3	-	12
測定(HPLC)	カラム温度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	X	中	大	5	2	-	10
測定(HPLC)	移動相中のアセトニトリル濃度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	X	大	中	5	4	-	12

ATPで規定しているTMU*を満たせないであろうと考えられる、当事者間で合意されたリスクスコア下限を10と定め、それ以上であればリスクを低減させる

*目標測定不確かさ: Target measurement uncertainty

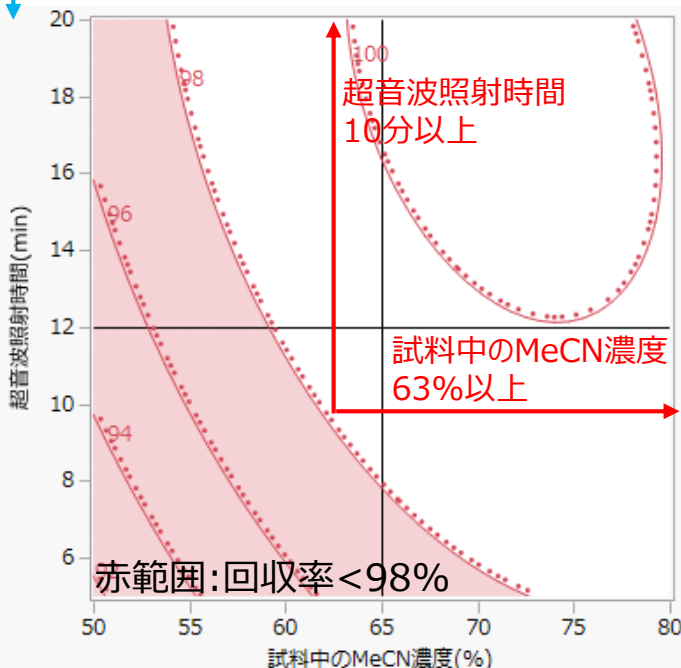
分析法の理解とナレッジの蓄積

例えば発生の可能性を制御するためには、TMU*が適合するような変動範囲を、DoEを用いて確認し、制御する

*目標測定不確かさ: Target measurement uncertainty

リスク制御のためのDoE実験例（試料調製、HPLC測定）

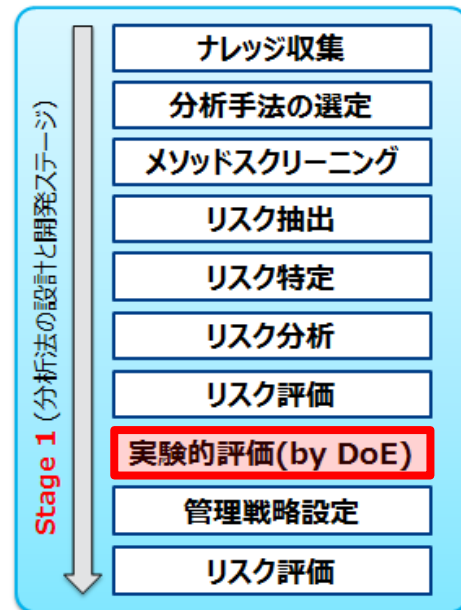
ユニット	因子	CNX	単位	高	中心	低
試料調製	試料溶解液中のアセトニトリル濃度	X	%	80	65	50
試料調製	超音波照射時間	X	min	20	12	5
測定(HPLC)	カラム温度	X	℃	45	35	25
測定(HPLC)	移動相中のアセトニトリル濃度	X	%	80	70	60



中心複合計画により、TMUに
影響を与えないと考えられる変動領域(MODR**)の確認
(試料調製)

**MODR: Method Operable Design Region

実際想定される変動域範囲を検証し、頑健であることを確認することも有効である。



分析法の理解とナレッジの蓄積

リスク特定されたすべての因子に対して、ATPを規定しているTMU*が、適合するような管理戦略を立てる

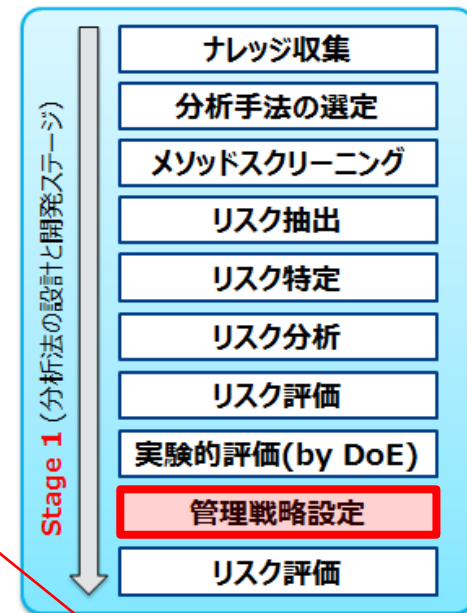
*目標測定不確かさ: Target measurement uncertainty

X : 更なる実験の対象となるもの (eXperimental)

DoEなどにより得られたMODRから、適切な固定値または範囲を設定

N : 制御不可能なもの (Noise)

カラム充填剤のバッチ などは、システム適合性における分離度等を適切に規定することで、影響度を下げることが可能



ユニット	因子	潜在的なハザード	CNX	管理戦略前						管理戦略
				真度	精度	重大性 S 小:1-5:大	可能性 P 小:1-5:大	検出性 D 小:1-5:大	リスクスコア S*P/D	
試料調製	試料溶解液中のアセトニトリル濃度	サンプルが溶けきらない	X	大	中	4	3	-	12	アセト濃度は65%±5%
試料調製	超音波照射時間	サンプルが溶けきらない	X	大	中	4	3	-	12	照射時間は10-15分
試料調製	分析者のスキル	秤量、希釈、メスアップが正確にいかない	C	小	小	-	-	-	-	GMP教育でコントロール可能
試料調製	実験室の湿度	吸湿により、検体が正確に秤量できない	C	小	小	-	-	-	-	影響なし
試料調製	溶解液のアセトニトリルのグレード	コンタミにより検体の測定を妨害	C	小	小	-	-	-	-	HPLCグレードを使用
測定(HPLC)	カラム温度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	X	中	大	5	2	-	10	30℃±5℃
測定(HPLC)	移動相中のアセトニトリル濃度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	X	大	中	5	4	-	12	アセト濃度は70%±5% 分離度を>1.5を規定
測定(HPLC)	カラム充填剤のバッチ	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	N	大	中	-	-	-	-	分離度を>1.5を規定
測定(HPLC)	アセトニトリルの品質	波長によってはベースラインノイズの増大	C	小	小	-	-	-	-	HPLCグレードを使用

繰返数の増加により、測定値の誤差を縮小しばらつきを抑える戦略も有効である

分析法の理解とナレッジの蓄積

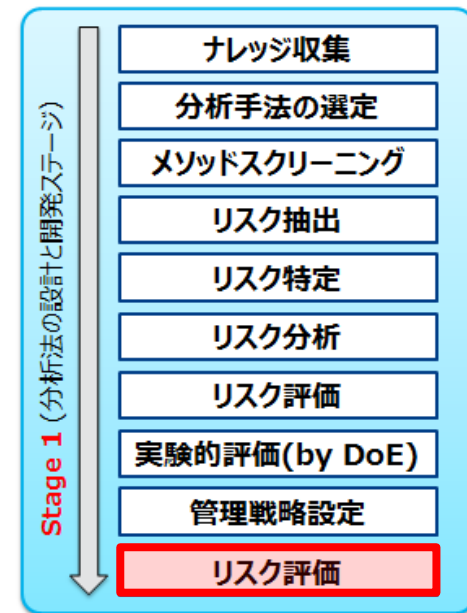
管理戦略を踏まえて、再度リスクをスコアリング評価する

・管理戦略により「可能性」を減少させる

→潜在的なハザードを起こさせない

・管理戦略により「検出性」を向上させる。

→潜在的なハザードを事前にシステム適合性等により
検出させる



リスク評価及び管理戦略の一例（試料調製、HPLC測定）

ユニット	因子	潜在的なハザード	管理戦略前						管理戦略後						
			真度	精度	重大性 S 小:1-5:大	可能性 P 小:1-5:大	検出性 D 小:1-5:大	リスクスコア S*P/D	管理戦略	重大性 S 小:1-5:大	可能性 P 小:1-5:大	検出性 D 小:1-5:大	リスクスコア S*P/D	真度	精度
試料調製	試料溶解液中のアセトニトリル濃度	サンプルが溶けきらない	大	中	4	3	-	12	アセトニトリル濃度は65%±5%	4	1	-	4	小	小
試料調製	超音波照射時間	サンプルが溶けきらない	大	中	4	3	-	12	照射時間は10-15分	4	1	-	4	小	小
試料調製	分析者のスキル	秤量、希釈、メスアップが正確にいかない	小	小	-	-	-	-	GMP教育でコントロール可能	-	-	-	-	小	小
試料調製	実験室の湿度	吸湿により、検体が正確に秤量できない	小	小	-	-	-	-	影響なし	-	-	-	-	小	小
試料調製	溶解液のアセトニトリルのグレード	コンタミにより検体の測定を妨害	小	小	-	-	-	-	HPLCグレードを使用	-	-	-	-	小	小
測定 (HPLC)	カラム温度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	中	大	5	2	-	10	30℃±5℃	5	1	-	5	小	小
測定 (HPLC)	移動相中のアセトニトリル濃度	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	大	中	5	4	-	12	アセトニトリル濃度は70%±5% 分離度を>1.5を規定	5	2	4	2.5	小	小
測定 (HPLC)	カラム充填剤のバッチ	カラム効率、分離度、ピーク形状への影響	大	中	-	-	-	-	分離度を>1.5を規定	-	-	-	-	小	小
測定 (HPLC)	アセトニトリルの品質	波長によってはベースラインノイズの増大	小	小	-	-	-	-	HPLCグレードを使用	-	-	-	-	小	小

十分にリスクが低くなったと結論付けられなければ、該当箇所について再度上流からリスクの分析、評価、管理戦略の再設定を繰り返す必要がある。

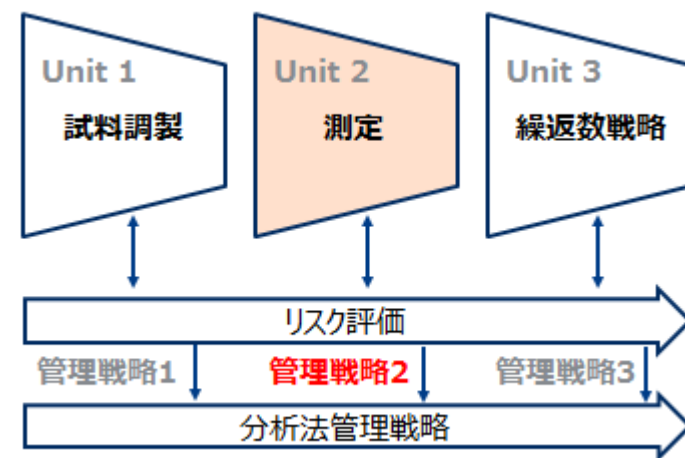
1. Analytical QbDとは
2. AQbD実務例のフロー概要
3. Analytical Target Profile (ATP) の役割
4. ATPの具体例
5. 分析法の理解とナレッジの蓄積
リスク評価と管理戦略に関する具体例
6. 分析法の改良時の対応
7. まとめ

例えば、HPLC分析法のUHPLC(超高速LC)化
(ex.カラム粒子径、サイズ、流速、注入量等の変更) を行う場合

ATP: 変更はない (報告値の有する不確かさの要件を設定の場合)
・「分析性能の要件」も同等以上

Stage 1【分析法の設計と開発】:

- ・ATPに合致するであろう分析法を開発
- ・**測定**に関する要因のみリスク評価
- ・**測定**に関する管理戦略を再設定



Stage 2【性能の適格性評価】:

- ・分析性能の要件に基づく バリデーションクライテリアに従い再評価

リスク評価、管理戦略を操作ユニット毎に行うことで、効率的・体系的な再評価を行うことができる

3.2.3.3. Identification of Established Conditions for Analytical Methods

Established Conditions related to analytical methods should include relevant elements which assure performance of an analytical method and these Established Conditions could vary based on the method development and control approach used.

As a firm demonstrates greater understanding and develops appropriate method specific performance criteria, details related to parameters in the method description become less important to assure method performance and then may be considered supportive information and not Established Conditions.

企業がより深い理解を示し、分析法に特有の適切な性能クライテリアが明らかになるにつれて、分析法記載上のパラメータに関連する詳細情報は、分析性能を保証する上で重要でなくなり、ES（≡承認事項）ではなく支持的な情報とみなされる。

ICH Q12施行時には、AQbD アプローチを適用することによって、試験方法の大幅な簡略記載が可能になる可能性も考えられる

1. Analytical QbDとは
2. AQbD実務例のフロー概要
3. Analytical Target Profile (ATP) の役割
4. ATPの具体例
5. 分析法の理解とナレッジの蓄積
リスク評価と管理戦略に関する具体例
6. 分析法の改良時の対応
7. まとめ

・分析法開発へのQbDコンセプトの適用は、企業だけでなく、規制当局・患者においてもメリットがあると考えられる。

- ・ 経験と勘に頼らない、網羅的な分析法開発検討がなされ、頑健で低リスクの分析法が開発可能となる。
- ・ 試験のトラブル対応による工数の浪費を防げる。
- ・ 誤った品質評価をするリスクを管理・減少させることができる。

・AQbDアプローチでは、システムチックに網羅的な検証を進めていくことで、分析法に関する理解とナレッジの蓄積量が、従来の分析法開発アプローチと比べて非常に大きくなる。

・これらのナレッジが、将来的にリスクベースでの変更管理の可能性（一変要件の適切化）、及び承認事項である試験方法の記載簡略化を期待させる。

本発表にあたり多大なるご助言をいただきました皆様に
心より御礼申し上げます。

香取典子 先生，小出達夫 先生（国立医薬品食品衛生研究所）

松田嘉弘 様，間瀬明子 様（医薬品医療機器総合機構）

新妻亮直 様（福島県）

浅原初木 様（グラクソ・スミスクライン株式会社）

阿形泰義 様（アステラス製薬株式会社）

有安葵 様（武田薬品工業株式会社）

笹山拓郎 様（中外製薬工業株式会社）

岡崎彰 様（大日本住友製薬株式会社）