

第20回医薬品品質フォーラムシンポジウム「ICHQ12の国内実装に向けて」
2018年9月11日（火）全電通労働会館 多目的ホール

第三部 Established Conditionの今後

規格試験法, AQbD

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部
柴田 寛子

本日の内容

◆AQbDの概要

◆AQbDの現状

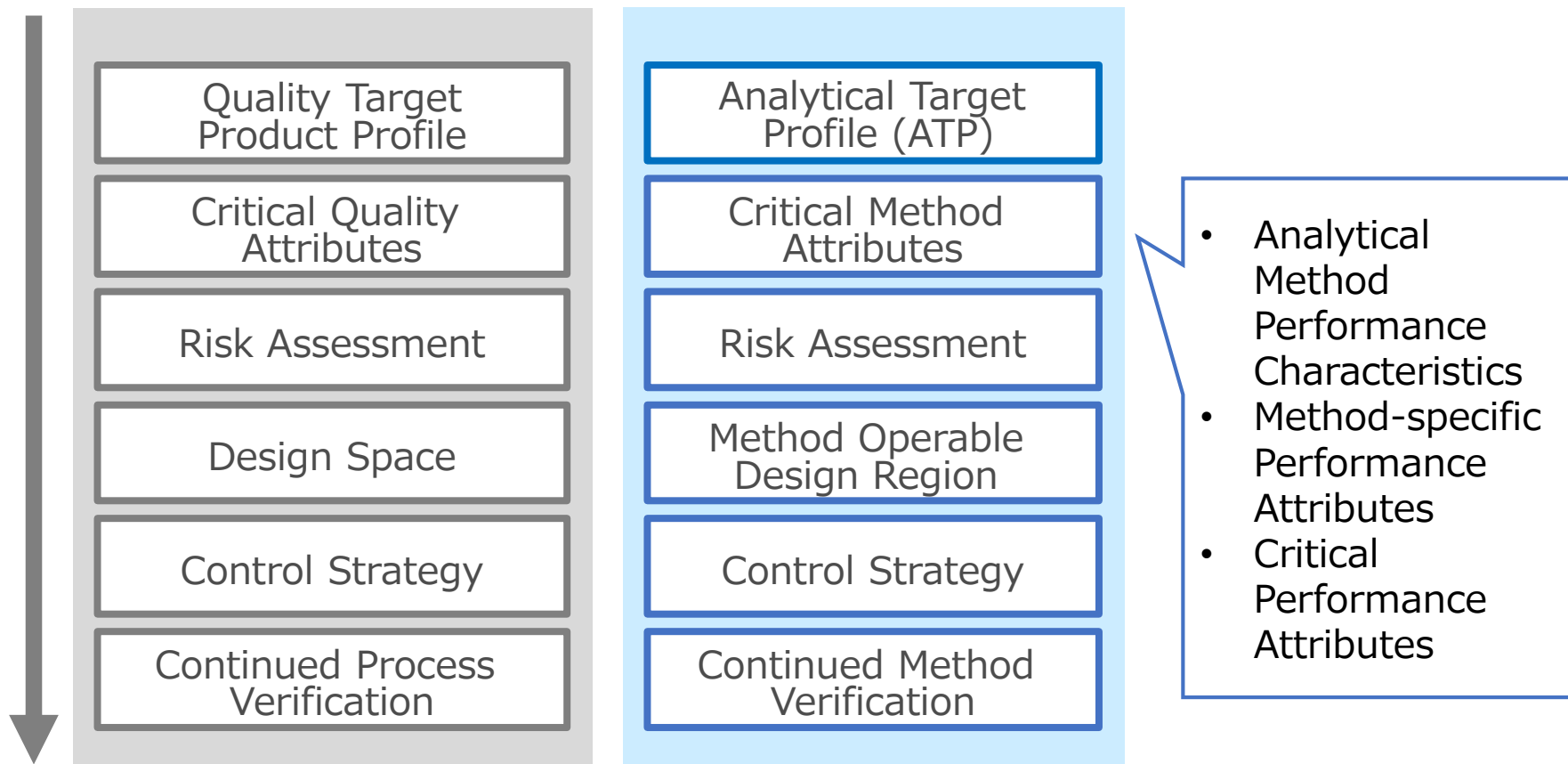
◆AQbDを適用した場合のECの特定

◆今後の課題

Analytical QbD: QbDの分析法開発への適用

Product Development (Q8-11)

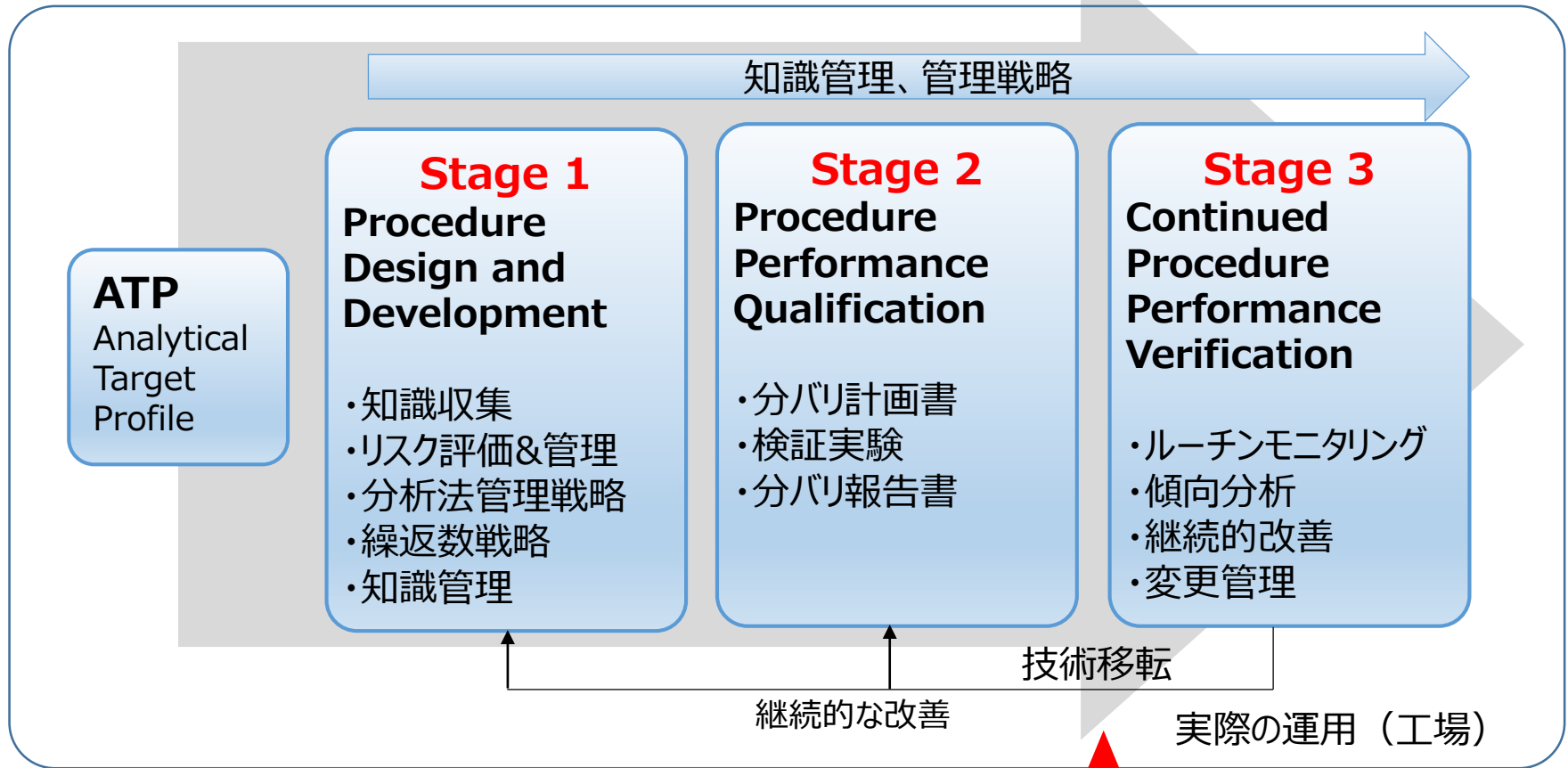
Analytical Procedure Development



より進んだ手法 (Enhanced approach)

Analytical Procedure Lifecycle

分析法のライフサイクルステージの概要図



第19回品質フォーラム 川北氏スライド参考

承認申請

Analytical QbDとは、**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・管理するための方法論

AQbDのメリット

分析法の運用

1. 分析法への深い理解
2. 頑健な分析法の構築
3. 信頼性の高い報告値
4. トラブルシューティングにかかる時間・労力の削減
5. 継続的な分析法の改善
6. 技術移転の効率化

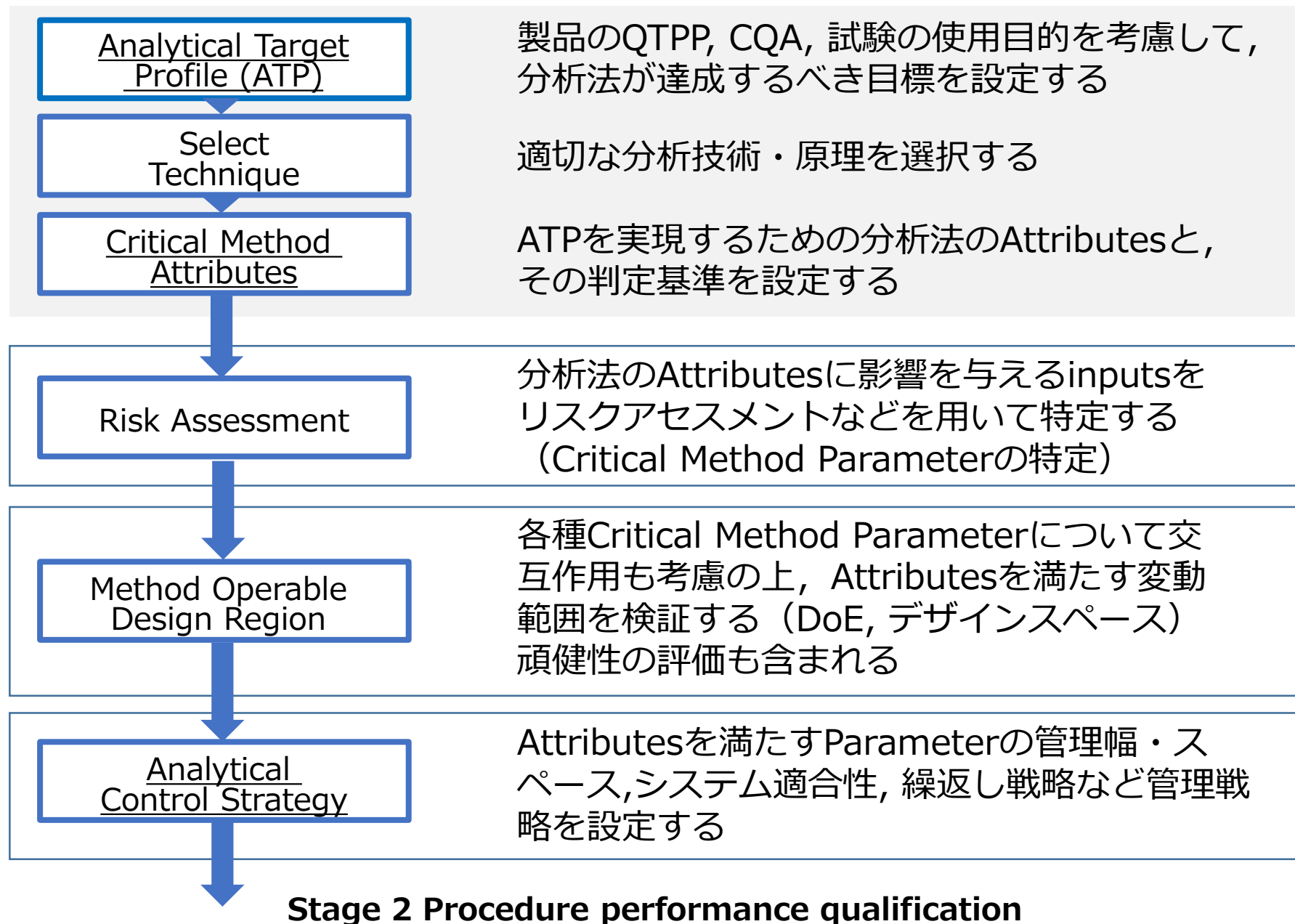


Regulatory flexibility?

ICH Q12で議論されているEstablished Conditions(ECs)の特定に、AQbDアプローチを適用することで、より適切な変更管理に係る薬事手続きが認められる可能性がある？

企業側・規制側にとっても手続きを減らせるメリットがある？

AQbDを実施する際のフロー概要



ATP(Analytical Target Profile): 分析法目標プロフィール

分析法の使用目的を考慮した場合に、要求される報告値を保証するために達成されるべき、分析法の性能の要約/要件であり、分析法の開発時及び分析法を維持管理する際の目標である。

- ATPの記述形式は様々なアプローチが考えられる
分析技術・手法に依存しないATPを設定することも可能と考えられる
従来の分析法バリデーションの判定基準
真度、精度
目標不確かさ (TMU : Target Measurement Uncertainty)
消費者危険率や生産者危険率に基づいて目標とする性能を設定
- ATPの変更は、開発中にQTPPやCQAの判定基準が変わった時に起こり得る

ATPの例 1

本定量法は、〇〇製剤中の〇〇を、以下の報告値への要件で定量できる。

真度 = $100 \pm X\%$, **精度** $\leq Y\%$

ATPの例 2

本定量法は、〇〇製剤中の〇〇を、報告値が**目標不確かさ** $\pm Z\%$ 範囲内で定量できる。

Critical Method Attributes

ATPを達成するために適切な範囲内であるべき分析能パラメータ
分析法特異的性能特性？分析性能特性？

- 他の言葉が使われることもある
Method-specific performance attributes (USP)
Analytical method performance characteristics (EFPIA)
- 判定基準も設定される

Certainty of Reportable Value
報告値の確からしさ

**TMUをATP
とした場合**

分析能パラメーター

Accuracy 真度

Precision 精度

Selectivity
特異性

Linearity
直線性

Range
範囲

Detection Limit
検出限界

分析法・手順パラメーター

その他の特性Attributes?
分離度、理論段数、シンメトリー係数？

グラジエント

抽出効率

試液安定性

試料調製

秤量

分析者

etc

Analytical Control Strategyの例

操作ユニット	変動要因	潜在的なハザード	管理戦略
試料調製	試料溶解溶液のACN濃度	試料が完全に溶けない	ACN濃度： 65% ± 5%
試料調製	超音波照射時間	試料が完全に溶けない	超音波照射時間： 10-15分
試料調製	分析者のスキル	不正確な秤量，希釈， メスアップ	GMP下の教育訓練で 管理可能
試料調製	試料溶解液の ACNのグレード	妨害物質の影響	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	30°C ± 5°C
測定 (HPLC)	移動相中のACN 温度	カラム効率，分離度， ピーク形状への影響	ACN濃度： 70% ± 5% SSTを設定
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	SSTを設定
測定 (HPLC)	ACNの品質	ベースラインへの影響， 波長によりノイズの増大	HPLCグレードを使用

ACN: アセトニトリル

SST : システム適合性試験

引用 : PF 42(5) Analytical control strategy

本日の内容

◆AQbDの概要

◆AQbDの現状

◆AQbDを適用した場合のECの特定

◆今後の課題

米国薬局方 USP : PF Stimuli to the revision process

- PF 39(5) Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification
- PF 42(5) Analytical target profile
- PF 42(5) Analytical control strategy
- PF 42(5) Proposed New USP General Chapter
: Statistical Tools for Procedure Validation <1210>
- PF 43(1) Proposed New USP General Chapter
: Analytical Procedure Lifecycle <1220>

米国薬局方 USP General Chapter

- Validation of Compendial Procedures <1225> (ICH Q2相当)
- Verification of Compendial Procedures <1226>
- Transfer of Analytical Procedures <1224>



将来的に統合・置換される？

USP41-NF36 Statistical Tools for Procedure Validation <1210>
未収載 Analytical Procedure Lifecycle <1220>

その他

欧州製薬団体連合会 EFPIA :

White paper

Pharmaceutical Technology 2010 34(2)

Implications and opportunities of applying QbD principles to analytical measurements

Analytical Lifecycle Management Group

ICH

ICH Assembly, Kobe, Japan, June 2018

Future new topics

- Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation (Q2(R2)/Q14)
- Continuous manufacturing (Q13);

AQbD国内動向：AMED AQbD研究班について

平成30–32年度 AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業
医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな手法の評価法に関する研究

- 1, 医薬品ライフサイクルマネジメントの合理化に関する研究
- 2, 医薬品の連続生産における品質及び製造管理手法に関する研究
- 3, AQbDによる分析法のライフサイクルマネジメントに関する研究



目的

AQbDを活用した分析法のライフサイクルアプローチ（設計・開発、管理戦略の構築、バリデーション、維持・管理など）を実施するための考え方、手順、統計学的ツール等をまとめる。

目標成果物

- ・ 分析法のライフサイクルマネジメントに関する指針
- ・ CTDモックアップ
- ・ ECs選定・決定のための評価手法

これまでの活動

平成27～29年度 AMED医薬品等規制調和・評価研究事業
医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究
研究代表者：国立医薬品食品衛生研究所 香取典子

研究班：製剤のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究
分科会：Analytical QbD

- モック文章（Analytical QbDアプローチの一例）の作成
「分析法の開発におけるQbD(案)」
<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>
- EFPIA Analytical Lifecycle Management Groupとの協議
モック文章に対するコメント・回答
- AQbDに特有の要素の整理，用語の定義
- ICHQ12案に示された分析法のECの特定を考慮したAQbDアプローチに関する検討

本日の内容

◆AQbDの概要

◆AQbDの現状

◆AQbDを適用した場合のECの特定

◆今後の課題

3.2.3.2. Identification of ECs for Analytical Procedures

ECs related to analytical procedures should include elements which assure performance of the procedure. Appropriate justification should be provided to support the identification of ECs for analytical procedures. The extent of ECs could vary based on the method complexity, development and control approaches.

- Where the relationship between method parameters and method performance has not been fully studied at the time of submission, ECs will incorporate the details of operational parameters including system suitability.
- When there is an increased understanding of the relationship between method parameters and method performance defined by a systematic development approach including robustness studies, ECs are focused on method-specific performance criteria (e.g., specificity, accuracy, precision) rather than a detailed description of the analytical procedure.

ICHQ12 分析方法のEC：解釈の例

3.2.3.2. Identification of ECs for Analytical Procedures

ECに含まれるべき分析法の性能を確保する要素は、分析法の複雑さ、開発及び管理方法により異なる。ECを特定した、適切な根拠を示す必要がある。

従来の開発手法

● 分析法のパラメータと性能の関係が十分に検討されていない場合、システム適合性を含む操作パラメータの詳細をECとする。

体系的な開発手法

● 頑健性の検討を含む体系的な開発手法により、分析法のパラメータと性能との関係の理解が深まっている場合、分析法の詳細よりも、分析法に固有の性能基準（特異性、真度、精度等）に重きを置いてECを設定する。

✓ 体系的な開発手法=AQbD?

✓ 分析法に固有の性能基準=EC? 現行の規制からは飛躍?

開発手法による分析法の承認事項のオプション（案）

AQbD分科班での解釈①

（仮）EC=分析法に固有の性能基準のみ

開発手法	関係性の理解 ^a	ECの特定 （管理戦略）	ECの設定
従来の手法 Traditional approach	十分に検討されていない	パラメータに基づく手法 Parameter based approach	操作パラメータ（インプット）の詳細
より進んだ手法 Enhanced approach	十分に 進んでいる	（パラメータに基づいた）より進んだ手法 Enhanced parameter based approach	重要な操作パラメータ（インプット） ^b
		性能に基づく手法 Performance based approach	分析法に固有の性能基準（アウトプット） ^b

中間のアプローチも可能？

a：試験法のパラメータと性能の関係の理解

b：前提として実効的なPQSが構築されている必要がある

AQbDを適用した場合のECの特定（案）

AQbD分科班での解釈②

（仮）EC ≠ 分析法に固有の性能基準

Step 1

一連の体系的アプローチを経て、
Analytical Control Strategyを構築する



Step 2

測定原理や分析法性能基準に加えて、
Analytical Control Strategyのうち、
分析性能の保証に必要な要素をECとして設定



Step 3

ECの各種要素の変更に関して、
軽微変更か一変かを特定する

Analytical Control Strategyの例

操作ユニット	変動要因	潜在的なハザード	管理戦略
試料調製	試料溶解溶液のACN濃度	試料が完全に溶けない	ACN濃度： 65% ± 5%
試料調製	超音波照射時間	試料が完全に溶けない	超音波照射時間： 10-15分
試料調製	分析者のスキル	不正確な秤量，希釈， メスアップ	GMP下の教育訓練で 管理可能
試料調製	試料溶解液の ACNのグレード	妨害物質の影響	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	30°C ± 5°C
測定 (HPLC)	移動相中のACN 温度	カラム効率，分離度， ピーク形状への影響	ACN濃度： 70% ± 5% SSTを設定
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	SSTを設定
測定 (HPLC)	ACNの品質	ベースラインへの影響， 波長によりノイズの増大	HPLCグレードを使用

ACN: アセトニトリル

SST : システム適合性試験

引用 : PF 42(5) Analytical control strategy

Analytical Control Strategyの例

操作ユニット	変動要因	潜在的なハザード	管理戦略
試料調製	試料溶解溶液のACN濃度	試料が完全に溶けない	ACN濃度: 65% ± 5%
試料調製	試料溶解溶液のACN濃度	試料が完全に溶けない	超音波照射時間: 10-15分
試料調製	分析者のスキル	不正確な秤量, 希釈, メスアップ	GMP下の教育訓練で 管理可能
試料調製	試料溶解液のACNのグレード	妨害物質の影響	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	30°C ± 5°C
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	ACN濃度: 70% ± 5% SSTを設定
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	SSTを設定
測定 (HPLC)	ACNの品質	ベースラインへの影響, 波 長によりノイズの増大	HPLCグレードを使用

GMP要件はECに含めない

Analytical Control Strategyに含まれるべき
項目については, 引き続き, 議論が必要

ACN: アセトニトリル

SST: システム適合性試験

将来展望

ICH Q12 implementation
New Topic ICH Q2(R1) revision, Q14



分析法の開発アプローチの多様化
分析法バリデーションのアプローチの多様化

分析法の変更に関する規制の多様化？ 合理化？

- ・ 軽微変更届
- ・ PQSのもとでの社内変更

1. CTDへの記載

現状，試験方法の開発の経緯は，CTDに記載していない。
ECを特定するアプローチによらず，より合理的な変更管理を実現するためには，分析法のパラメータと性能の関係（inputとoutputの関係）が十分に検討されていることを示す必要がある。

✓ どこに書くか？⇒S.4.5かP.5.6？

✓ 何をどの程度書くか？

2. 軽微変更の可能性

現状，規格及び試験方法欄の変更は，原則，一変が必要である。
ECのうち，軽微変更によって変更できるものの範囲と，運用するための枠組みをについて，検討する必要がある。

AMED AQbD研究班のメンバー

浅原 初木 (グラクソ・スミスクライン株式会社) **facilitator**
阿形 泰義 (アステラス製薬株式会社)
井上 敬介 (武田薬品工業株式会社)
江原 潤平 (ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社)
岡崎 彰 (大日本住友製薬株式会社)
尾崎 恭代 (アストラゼネカ株式会社)
川北 哲也 (第一三共株式会社)
川田 寛人 (小野薬品工業株式会社)
笹山 拓郎 (中外製薬株式会社)
鈴木 智之 (東薬工局方委員会)
新妻 亮直 (福島県)
日向野 太郎 (東薬工局方委員会)

国立衛研

香取 典子
木吉 真人
小出 達夫
柴田 寛子
原園 景
檜山 行雄

PMDA

間瀬 明子
松田 嘉弘
岸岡 康博 (オブザーバー)
八木 聡美 (オブザーバー)

敬称略
(2018年8月)