

出國報告（出國類別：開會）

參加國際醫藥法規協和會 (ICH) 品質基準工作小組會議：分析方法開發及分析方法確效修訂 (Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation)

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林美智簡任技正

派赴國家：美國

出國期間：107 年 11 月 11 日至 107 年 11 月 18 日

報告日期：108 年 1 月 28 日

摘要

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 係由美國、歐盟及日本等三國藥政主管機關及製藥界，於 1990 年共同發起成立之國際協和組織。ICH 成立目的是為協和各國藥品法規，因此致力於藥品品質、安全、有效等指引之制定，以期協和各國法規標準，加速新藥研發、藥品審查、藥品品質規範等標準一致化。隨著 ICH 制定之規範逐漸影響全球，其他國家或地區，如加拿大、世界衛生組織等也陸續加入該組織。2015 年 10 月，ICH 改組並於瑞士登記為非營利性之法律實體 (legal entity)，名稱變更為「International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH」，對國際醫藥法規影響更深遠。為接軌國際藥品法規與管理，臺灣積極參與 ICH 相關活動，多年的耕耘與努力，於 107 年 6 月 7 日成為 ICH 法規會員，代表我國法規與國際同步。

ICH 每年召開兩次會議，輪流於歐、美、日等地區舉行。107 年 6 月 ICH 次大會通過「Analytical Procedure Development and Revision of Analytical Validation (Q2(R2)/Q14) Guideline」提案，隨即成立 Informal working group。出國人員奉派於 107 年 11 月 12 日至 15 日參加 ICH Q2(R2)/Q14 工作組第一次面對面會議，會議地點為美國北卡羅萊納州夏洛特市。本次會議完成概念文件 (concept paper)、工作計畫 (business plan) 及指引草案重點與架構等議題討論，並製作工作成果簡報檔提報大會，獲大會同意持續進行草擬 Q2(R2)/Q14 文件。

本次會議與各國法規與技術專家為 ICH Q2(R2)/Q14 指引而努力，備感榮耀。專家踴躍地分享實務經驗、逐行逐字討論文件內容及雖因專家看法不同，然由不斷地溝通而趨一致，均令人印象深刻。期間與專家們交流互動，展現我國能見度，也提升專業知能，並了解國際間藥品法規管理之動態，收穫甚多。

目次

壹、目的.....	3
貳、過程.....	4
參、會議內容及重點摘錄.....	4
肆、心得.....	23
伍、建議.....	24
陸、附錄.....	25

壹、目的

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 係由美國、歐盟及日本等三國藥政主管機關及製藥界，於 1990 年共同發起成立之國際協和組織。ICH 成立目的是為協和各國藥品法規，因此致力於藥品品質、安全、有效等指引之制定，以期協和各國法規標準，加速新藥研發、藥品審查、藥品品質規範等標準一致化。隨著 ICH 制定之規範逐漸影響全球，其他國家或地區，如加拿大、世界衛生組織等也陸續加入該組織。2015 年 10 月，ICH 改組並於瑞士登記為非營利性之法律實體 (legal entity)，名稱變更為「International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH」，對國際醫藥法規影響更深遠。為接軌國際藥品法規與管理，臺灣積極參與 ICH 相關活動，多年的耕耘與努力，於 107 年 6 月 7 日成為 ICH 法規會員，代表我國法規與國際同步。

ICH 每年召開兩次會議，輪流於歐、美、日等地區舉行。107 年 6 月 ICH 大會通過「Analytical Procedure Development and Revision of Analytical Validation (Q2(R2)/Q14) Guideline」提案，隨即成立工作組。有關 ICH Q2 指引，前行政院衛生署參考 ICH Q2A 及 ICH Q2B 內容制定「分析方法確效作業指導手冊」，於 89 年 6 月發布，做為藥廠執行分析方法確效與提交查驗登記文件送審之參考。隨著科技的進步，檢測儀器設備不斷地推陳出新，需重新檢視其適用性，出席會議可了解國際藥品法規指引制定之方向與重點，精進我國藥品管理。

出國人員於 107 年 11 月 12 日至 15 日奉派參加 ICH Q2(R2)/Q14 第一次面對面會議。首次參與面對面會議與各國法規與技術專家共聚一堂，學習 ICH Q2(R2)/Q14 指引草案制定與修訂之流程。由各國專家分享實務經驗、深入討論概念文件 (concept paper) 及工作計畫 (business plan) 內容，可了解未來藥品分析方法開發及確效之趨勢，工作經驗之分享更有助於提升智能，而與各國專家交談互動，建立良好溝通管道以深化國際合作。

貳、過程

出國人員奉派於 107 年 11 月 11 日啟程赴美國北卡羅萊納州夏洛特市 (Charlotte) 參加 ICH Q2 (R2)/Q14 專家工作組會議。以下就行程說明如下：

日期	行程/工作紀要
107 年 11 月 11 日(日)	啟程(臺北-桃園機場-美國舊金山-美國夏洛特市)
107 年 11 月 12 日(一)~ 107 年 11 月 15 日(四)	參加 ICH 品質基準工作小組會議：分析方法開發及分析方法確效修訂 (Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation (Q2(R2)/Q14) 會議地點：Sheraton Charlotte/Le Meridien Complex Charlotte
107 年 11 月 16 日(五)	原訂離開美國至法國參加歐洲藥典會議，因班機取消停續留於夏洛特市，整理會議資料
107 年 11 月 17 日(六)~ 107 年 11 月 18 日(日)	離開美國夏洛特市，轉往法國參加歐洲藥典會議 (美國夏洛特市-法國斯特拉斯堡)

參、會議內容及重點摘錄

本次 ICH 有 13 個工作組舉行面對面會議，若依專家工作組分類，負責草擬 Efficacy 指引 5 組、安全性指引 2 組、Multidisciplinary 2 組以及今年 6 月以後成立之 3 個工作組 (Q2(R2)/Q14, Continuous manufacturing (Q13), Clinical electronic Structured Harmonised Protocol ('CeSHarP') (M11))。出國人員參加 Q2(R2)/Q14 工作小組討論會共四天，以下就工作重點摘錄如下：

一、參加 ICH Briefing Session

(一)演講主題「ICH: a global initiative」

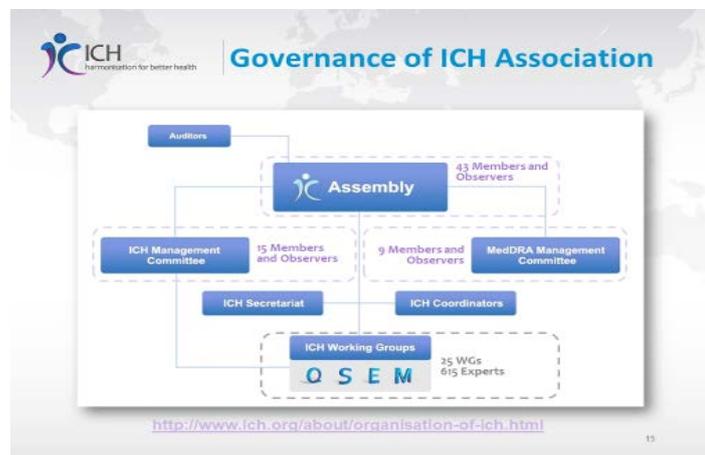
由 ICH 秘書處 Ms. Coralie Angulo (Business Coordinator)、Ms. Nadia Gerweck (Manager) 及 Dr. Anne Latrive (Manager) 三人共同介紹，內容如下：

1. 組織介紹

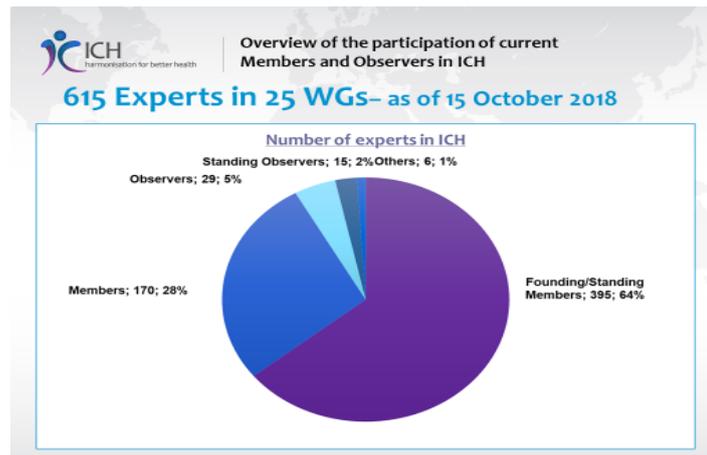
ICH 是由歐盟、美國及日本藥品主管機關及製藥界等為協和國際藥品法規管理，共同發起正式成立於 1990 年之組織，ICH 以提升新藥開發與查驗登記的效率及促進民眾健康為目標。藉由制定與實施有關藥品協和化之指引 (guidelines) 及標準 (standards) 達成組織目標。隨著會員增加、公布之指引為多國採納引用，進行組織改造，於 2015 年 10 月 23 日成為瑞士法律管理下非營利性之法律實體。ICH 透過來自會員與觀察員推薦之專家工作組之努力，已制定超過 60 項技術文件指引，包含 Safety Guidelines 14 份文件、Safety Guidelines 23 份文件、Efficacy Guidelines 21 份文件、Multidisciplinary Guidelines 6 份文件、Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information、CTD/eCTD 及 MedDRA (standardised medical terminology) 等。

2. 組織架構 (Governance Structure of ICH)

ICH 大會 (Assembly) 由 15 個會員及 28 個觀察員組成，本次 ICH 大會通過伊朗 NRA 為法規單位觀察員 (regulatory observer)。大會下設有秘書處、MedDRA 管理委員會、ICH 管理委員會，並有 25 個專家工作組計 615 位專家協助制定與修訂指引，其中 395 位來自創始/常務會員(如圖一、圖二)。



圖一、摘自簡報內容



圖二、摘自簡報內容

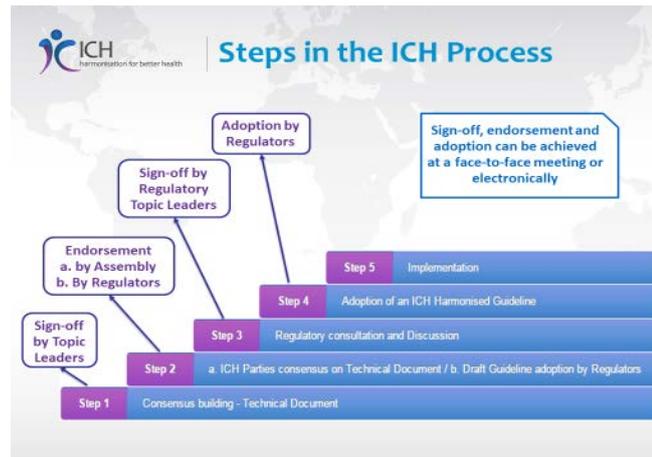
3. 協和化流程 (ICH Process of Harmonisation)

(1) 新提案篩選流程 (New Topic Selection Process)

ICH 會員與觀察員均可提出欲協調新主題建議案，由管理委員會下之小組委員會收集提案後，訂定提案審查之優先順序。ICH 大會一年進行一次之提案審查，新提案及其大綱獲通過審查後，成立非正式工作組 (Informal working group, Informal WG)。

(2) 啟動協和工作

WG 完成概念文件及工作計畫兩份草案。草案提交 ICH 管理委員會同意後，更名為專家工作組 (Expert working group, EWG)/Implementation working group (IWG)，正式進入 Step 1 協和階段。ICH Guideline 協和分 5 階段 (Steps)。Step 1-完成具共識 (consensus) 之技術文件草案，Step 2a- ICH 會員同意技術文件，Step 2b-法規主管機關同意指引草案，Step 3-指引草案公開徵詢，Step 4-法規主管機關採納協和化指引，Step 5-於法規主管機關所在地區實施 ICH 指引 (如圖三)。



圖三、摘自簡報內容

4. 工作組運作事項 (Operational Matters of Working Groups)

工作組成員包含小組報告起草人 (Rapporteur)、Regulatory Chair、Top leaders、Duputy Leader、Rapporteur Supporter、Additional Support Staff、Editor、Content Manager。報告起草人係由 ICH 大會任命來自法規或業界會員所推薦之專家，負責協助與管理工作組之科學與技術性活動，以產出符合之 ICH 文件，另協調專家意見與秘書處聯繫等事務，進入 Step 2b 後，報告起草人改由法規主管機關會員接任。Regulatory Chair 則由 ICH 管理委員會任命來自法規主管機關會員所推薦專家，遵循概念文件及工作計畫所定之範圍與時間表，確保工作組依 ICH 流程及時程執行。Topic Leader 及 Deputy Topic Leader 係由各會員推薦專家參與工作組事務。工作組專家依據作業手冊-Annex 2: Ground Rules for Good Practices of ICH Working Groups 執行其任務，當專家連續兩次缺席，且無法繼續參加工作組會議，則會員應再指定另一名具資格專家代替其工作。Editor 負責確保指引、問答及技術文件均依據 ICH 格式 (style guide) 而制定。Content Manager 負責線上專用區架構之建立、上傳文件及維持文件於最新狀態等工作。

5. ICH 工作組任務 (ICH Policy for Working Groups)。

ICH 網站上公開專家工作組所制定或擬訂之概念文件、Business Plan、Work Plan 以及協和階段之指引草案、指引及教育訓練等資料。

二、Q2(R2)/Q14 工作組會議

本次工作組會議參加者有來自美國 FDA、巴西 ANVISA、歐盟 EC、日本 PMDA、新加坡 HSA、韓國 MFDS、瑞士 Swissmedic、臺灣 TFDA 等法規會員，來自製藥界會員有歐洲製藥工業協會聯合會 (European Federal Pharmaceutical Industrial Association, EFPIA)、日本製藥工業協會 (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, JPMA)、美國藥品研究及製造商協會 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA)、生物科技創新組織 (Biotechnology Innovation Organization, BIO)及國際學名藥暨生物相似性藥品協會(International Generic and Biosimilar Medicines Association, IGBA)等，及屬於國際組織觀察員之原料藥委員會 (Active Pharmaceutical Ingredients Committee, APIC)、歐洲理事會藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality Medicine & HealthCare, Council of Europe, EDQM) 及美國藥典委員會 (United States Pharmacopoeia, USP) 等代表計 23 人。來自日本 PMDA 之 Dr. Yuroki Hayama 擔任報告起草人並與美國 FDA Dr. David Keire 共同主持會議，四天之議程如下表：

107 年 11 月 12 日	introduction finalize CP/BP key messages/key points (caucus)
107 年 11 月 13 日	key messages/key points, continued structure of documents (caucus) group dinner
107 年 11 月 14 日	framework/structure in breakout sessions work/homework assignment work plan after Charlotte meeting preparation of report to General Assembly (caucus) reception
107 年 11 月 15 日	presentation to General Assembly wrap up

(一) 討論 ICH Q2(R2)/Q14 概念文件(Concept paper) 草案

本文件由日本 Dr. Yuroki Hayama 依 ICH 工作組標準作業程序擬定概念文件草案，並於會議前寄給小組成員表達看法或意見，彙整修改後，於面對面會議進行討論。摘錄討論重點如下：

1. 提議的協和活動類型 (Type of Harmonisation Action Proposed)

建議制定新的品質指引-分析方法開發 (Analytical Procedure Development)，同時修訂分析方法確效指引 (ICH Q2(R1))。工作組應可決定將 2 份文件合併簡化為 1 份文件之可行性，使規範更明確。

(1) 新增分析方法開發指引 (Q14: Analytical Procedure Development guideline)

為協和有關分析方法開發，提案制定 Q14，期望改善產業界與法規單位間之法規溝通，有助上市前後分析方法之管理，同時強調除以科學為基礎外，應再導入風險概念之管理。

(2) 修訂分析方法確效指引 Q2(R1)

Q2(R1) 品質指引已為許多分析方法所依循，並非只適用於 HPLC，因此修訂 Q2 範圍，納入以光譜或光譜數據，即近紅外光譜 (NIR)、拉曼光譜 (Raman)、核磁共振光譜 (NMR) 或 質譜 (MS) 分析技術，以及使用多變數統計分析法 (multivariate statistical analyses) 分析光譜數據，期望修訂 Q2 後，能完善 ICH Q8 至 Q12 以及草擬之 ICH Q13 等品質指引。

2. 察覺到問題之說明 (Statement of the Perceived Problem)

(1) Q14 分析方法開發指引

目前 ICH 指引未含分析方法開發規範，申請商多半提交分析方法確效結果報告，極少展現應用開發方法之成果於效能評估 (performance evaluation)。而與法規單位間溝通無效，特別是使用非傳統分析方法如即時放行測試 (real time release testing) 時。

(2) 修訂分析方法確效指引

目前 Q2(R1) 尚未規範近期發展之分析方法如近紅外光譜或拉曼光譜。然已有藥廠使用近紅外光譜或拉曼光譜儀於製程管制與即時檢測藥品，這些檢測法以多變數統計法分析光譜數據，且依現行 Q2(R1) 指引尚無法建立多變數分析法之適用性。比較傳統分析方法 (Traditional methods) 與多變數分析法，前者實驗過程中使用標準品 (reference standards) 並與樣品分析比對，因此每次實驗後即可確認方法效能。後者實驗過程中少用標準品做比對，因此亟需規範可遵循，以減少申請上市許可時，因確效數據不完備而需多次詢問與回應，進而延後藥品上市。

3. 需要解決的問題 (Issues to be Resolved)

(1) 分析方法開發指引

描述需要協和的重要技術與科學性要素 (scientific elements) 包含以下 6 點：(a)以通用技術文件 (Common Technical Document, CTD) 格式提交分析方法開發及相關資料、(b)增強分析方法之概念與策略 (concept and strategy of enhanced approaches)、(c)分析方法之效能標準 (Performance criteria)、(d) 與 ICH Q8 及 ICH Q11 一致、(e)及時放行測試條件之驗證 (Qualification of Real Time Release testing) 及(f)重要因子 (key elements) 及名詞定義。

(2) 修訂分析方法確效指引 (Q2(R1) Revision)

修訂 Q2 重點將增加近期發展之分析方法如近紅外光譜、核磁共振光譜及串聯技術 (hyphenated techniques)；如 CE-MS, CE-ICP-MS, LC-NMR, GC-MS, LC-MS 之共通確效因子特徵 (common validation elements characteristics)，必要時，適當地應用多變數統計分析比較測試樣本與參考樣本間之量測結果。然應用多變數統計過程需解決如下問題：(a) 多變數分析隨應用領域不同，有不盡相同之確效特徵定義，如批次 (batch) 與連續製程 (continuous process)、(b) 方法開發中所建立的重要方法參數，例如潛在變項數 (latent variables)、(c) 方法具穩健性但無法執行定量、(d) 確效包含上市許可後之驗證與維持及(e) 確效數據之要求

4. 提案背景資料 (Background to the Proposal)

(1) 分析方法開發指引 (Q14)

新指引將適用於 CTD 中之原料藥 (S4)、賦形劑 (P4) 及製劑 (P5) 管制章節，並與 Q8 (R2) 及 Q11 相輔相成。制定 Q14 期望提供瞭解 enhanced approach 之機會，利於篩選或鑑定方法之研發，提升上市後方法變更之效率，實現有效的、科學知識與風險之變更管理。Enhanced approach 將使資源能有效地應用於藥物開發及上市後藥品之化學製造與管制變更(CMC)。

(2) 修訂 Q2(R1)

修訂後指引將適用於 CTD 中之 S4、P4 及 P5 章節、擴大 ICH Q2 涵蓋內容、近期發展分析方法之確效說明及應用統計理論於確效方面之討論。修訂版將包含以頻率範圍 (例如拉曼光譜、近紅外光譜或核磁共振光譜)或質量對電荷比(即質譜)之分析確效方法，另亦含有抽樣量及方法效能確認之多變數統計方法。

5. 時程 (Timing)

2018 年秋季啟動 Q2(R2)/Q14，於第一次面對面會議完成概念文件與工作計畫以及成立專家工作組。預計 2019 年舉行 2 次面對面會議，完成 2 份草案送 ICH 會員及觀察員審查。

(二) 討論 ICH Q2(R2)/Q14 工作計畫 (Business Plan) 草案

1. 問題與所需花費的成本 (The issue and its costs)

由於現有 ICH 指引不含分析方法開發指引，藥品上市前，申請人僅提交分析確效之結果報告，少以分析開發成果提供效能評估。若採用非常規分析方法 (例如，多變數模式用於製程管制) 時，常需與法規機關不斷溝通。此外，缺乏指引，亦阻礙申請人提供以科學為基礎之靈活管理手段(例如，品質源自設計概念)作為上市後分析方法變更之機會。

(1) 提案預計解決哪些問題/議題

目前的 Q2(R1) 尚無法直接應用於如近紅外光譜等分析程序。缺乏明確的指引可能使提交該等分析方法確效數據不足，而需來回詢問及回應，進而可能延後藥品上市核可。多變數模型分析方法常被應用於藥品之製程管制與即時測試階段，考量到多變數與傳統方法間差異，依現行 Q2(R1) 所描述內容，無法提供有關光譜法或光譜數據等多變數分析法適用性之建立。

(2) 利害關係人

專家建議加上「因多次詢問送件資料以致延後許可，以致延遲獲得藥物治療且可能增加醫療費用」以凸顯問題點。因無相關規範可依循，剝奪製藥界展現運用 **enhanced approach**，進而提供具科學之穩健方法與彈性的管理手段之機會。以連續製程生產藥品之製藥業需要快速、即時的檢測方法(如應用近紅外光譜、拉曼光譜，以及未來的質譜分析)，以確保製程完全處於控制狀態。然目前版本 Q2(R1) 未提供有關多變數數據確效分析方法之指導原則，業界為連續製程研發穩健**robust**的分析方法動力減弱了，將延後實施具效率之新藥製造與品質管制測試過程。期望修訂能減少上市前重複審查之額外負擔。

2. 計畫 (Planning)

(1) 主要完成事項

提案的目的是藉由應用 **enhanced approach** 執行分析方法確效，以提供更彈性管理方法之指導原則。將 **enhanced approach** 運用於分析程序，即品質源於設計之概念，將資源有效地運用於藥物研發以及簡化上市後 CMC 變更。擬議的指引將有助於篩選或確定方法與再確效，利於主管機關進行上市後變更評估，以實現更有效率與科學合理性的及風險為依據之變更管理。

(2) 資源

由於分析方法開發及修訂 ICH Q2(R1)密切相關，將指定一個專家工作組完成。專家工作組可能需確定合併兩份文件之可行性，以簡化文件內容及規範更明確，專家需具有分析化學與藥品管理之背景。

(3) 計畫/里程碑之時間規劃

此部分與概念文件內容相同，不再贅述。

(4) 推動方式

收集相關案例於小組會議討論，撰寫為培訓之基本教材。

3. 計畫影響性 (The impacts of the project)

(1) 利害關係人

本提案可減少多次審查時間而及能時提供新藥予患者，此外，有明確的指導原則可遵循，促使製藥界能應用更先進的分析方法程序或更新現有方法，提昇製藥廠品質監管能力。

(2) 法規面

擬定之指引符合 ICH Q8-12 規範，不涉及法律議題，因此對現行之區域管理方法程序未有影響性。

(3) CTD/eCTD

新指引 Q14 僅適用於 CTD 中之 S4、P4 及 P5，亦無需更動 CTD/eCTD 及 ICH M8 (Electronic Common Technical Document) 之文件內容。

4. 事後評估

待指引實施後將做效益評估。管理單位可以依據提交文件中所描述的訊息調查後，以評估新指引之影響性。

(三) Q14 關鍵點 (Key messages for Q14)

本工作組報告起草人依據 Q8/Q11 草擬 Q14 內容架構 (Framework)，包含前言 (Introduction)、分析方法開發 (Analytical procedure development)、分析方法生命週期 (Analytical Procedure Lifecycle)、即時放行測試驗證 (Qualification of Real Time Release testing) 及名詞 (Terminology) 等。在討論本文件前，專家期許新增 Q14 文件後，不會額外增加管理要求，Q14 指引須描述分析方法程序開發與產品研發相關性、預期目標、確效標準、分析管制策略 (analytical control strategy) 及

獲得新知等內容。

以下略述小組討論 Q14 關鍵點範例文件草案，專家認為因本文件為範例格式，因此保留各項目標題，僅就一般性概念及通案討論，決議會議，須請專家們再研議內容，將列入下次電話會議討論。

1. 前言

(1) 目標 (Objective)

原草案列出三個目標，分別為描述及了解分析方法研發程序、Q14 適用於 CTD 中之 S4、P4 及 P5 之建議因素，以及提供因運用 enhanced approach 所獲得新知識之機會。專家們認為草案所訂目標甚廣，且需考量各區域因素，需再研議內容。

(2) 範圍

Q14 適用範圍包含 ICH Q6A 與 Q6B 所定義之原料藥與製劑規範 (含即時放行測試)、CTD P4 賦形劑規範，以及與主管機關諮詢之其他類型之原料藥或產品。專家認為未明訂其他類型之原料藥或產品，且未涵括新的賦形劑。決議重新研議內容。

2. 分析方法程序開發 (Analytical Procedure Development)

專家建議這部分需增加一般性概念及成果效益敘述。

(1) 分析方法開發與產品/製程研發密切相關。

(2) 分析方法開發活動的目標或結果是什麼？

例如以設計一個適合其預期性能的分析方法為目標，分析後產生之可報告值 (reportable values) 應符合其預期用途 (intended use) 或目的。

(3) 分析方法除以傳統經驗法 (empirical approach) 外，也可應用 enhanced approach 設計分析方法作業程序，即所謂品質來自設計 (quality by design) 之概念。

a. 最小(傳統?)方法 (Minium (traditional?) approach) 與 enhanced approach

產品開發可分傳統方法 (Traditional approach) 及 enhanced approach，前者是設定製程參數及操作範圍以確保結果具再現性，後者則屬於實驗設

計，以風險管理與科學知識鑑別與瞭解影響產品之關鍵品質屬性之原物料特性與製程參數。

- 在分析方法開發中至少應包含哪些關鍵要素？

預期分析性能：於產品/製程開發、安定性試驗及臨床研究等過程中，藉由以往所累積與收集的知識中獲得的。

- 相較於最小方法，enhanced approach 的優點是什麼？

深入了解分析方法以掌握變異的來源，開發更穩定與低風險的分析方法程序，於平常使用中展現可靠的性能，減少失敗與錯誤發生。

- 如果採用 enhanced approach 研發分析方法應包括哪些關鍵要素？

定義分析目標概況 (analytical target profile)、識別影響方法屬性與可報告值之方法變數 (variables) 或參數、輸入 (inputs) 方法變數與/或參數與輸出 (outputs) 方法屬性與/或可報告值之間的關係及建立適當的分析方法控制策略 (analytical method control strategy)。

b. Enhanced approach 要素有哪些？

- 定義分析目標概要 (Analytical target profile, ATP)

以 enhanced approach 作分析方法開發為例，研發前應先以 ATP 設定目標，惟須先了解那些因素可以列入 ATP 中。

- 確定特定方法性能屬性或關鍵方法屬性 (specific method performance attributes or critical method attribute)

方法屬性需在適當的限量或範圍內，以確保預期性能或可報告結果。

- 累積知識 (Knowledge gathering)

實驗研究前，須收集感興趣分子之物理化學屬性(結構、安定性與溶解度等) 相關信息，以利後續之研發。

- 分析技術之選擇

依據預期結果與累積的知識，以選擇適當的分析技術 (HPLC, NIR, 毛細管電泳等)以滿足 ATP。

- 風險評估

風險評估有助於確定哪些方法變數或參數可能影響方法之特定性能屬性 (或關鍵方法屬性) 或 ATP。

- 方法可操作設計區域(或方法設計空間) (Method operable design region (or Method design space)

設計空間中描述輸入 (Inputs)(方法變數與/或參數) 與輸出 (outputs)(方法屬性和/或可報告值)之關係，藉由輸入與輸出多維組合 (multidimensional combination) 及相互影響，以確保可報告值之品質。

- 建立分析方法管制策略 (analytical method control strategy)

建立管制策略以確保 ATP 結果一致性。需管制的重點 (valuables) 或參數，如可接受之範圍(來自風險評估與後續實驗)及系統適用性試驗等。

3. 分析方法之生命週期(或分析方法之變更管理?)

分析方法是否變更取決於變動的程度，於合格範圍內的方法變化是不需要進行額外的實驗。專家認為 Q14 需有與 ICH Q8 及 Q11 相同描述，不涉及 GMP 相關事項及應進行定期與持續執行性能確認。

4. 即時放行測試驗證 (Qualification)之具體關鍵要素或期望

5. 名詞解釋

(1) 分析目標概況 (Analytical Target Profile)

(2) 特定於方法性能屬性/關鍵方法屬性 (Method-specific performance attributes/Critical method attributes)

(3) 關鍵方法變數/關鍵方法參數 (Critical Method Variables/Critical Method Parameters)

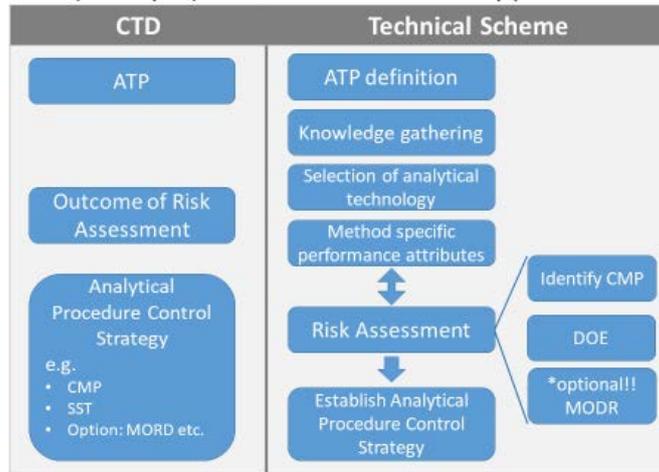
(4) 方法可操作設計區域/方法設計空間 (Method Operable Design Region/Method Design Space)

(5) 分析方法管制策略 (Analytical Method Control Strategy)

分析方法管制策略是有計畫性的管制組，進行管制策略前，須先了解 ATP 所定義之可報告值要求以及確保分析性能之分析方法。

專家分享個人對 enhanced approach 及管制策略層級等看法，如圖四至圖六。

(Example) scheme of enhanced approach



圖四、摘自會議資料

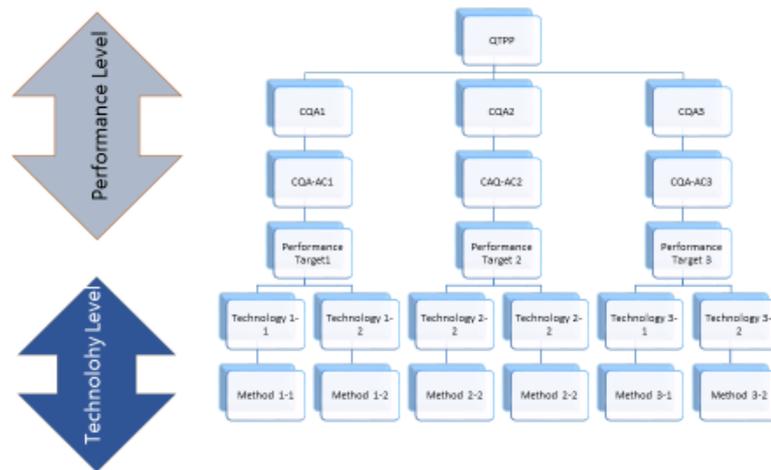
註: SST (System suitability test), CMP (Critical Method Parameter), DOE (Design of Experiments), MODR (Method Operable Design Region)

Method development approach	Understanding relationship between inputs and outputs	Identification of ECs	
Minimum/ Traditional approach	十分に検討されていない Not been sufficiently studied	Parameter based approach	Detailed information on method procedures
Enhanced QbD approach	十分に 進んでいる Very advancing	Enhanced (parameter) based approach	重要な操作パラメータ(インプット) ^b Important operating parameters (input)
		Performance based approach	分析法に固有の性能基準(アウトプット) ^b Analytical method-inherent performance benchmark (standard)

圖五、摘自會議資料

ECs (Established conditions)

Control Strategy Hierachy



圖六、摘自會議資料

(四) 分析方法確效作業之關鍵點 (Q2(R1) Key message)

Q2(R1) 已實施多年，本次所提修訂內容為增加多變數方法 (multivariate method)、持續提供層析法確效之一般性架構、增加光譜及質譜量測之確效標準、增加多變數數據(化學計量學(chemometrics)) 之統計分析標準，且適用於製程管制與即時測試之方法，期與 ICH Q8 至 Q12 以及新提案 Q13 連續製程協同合作。因此規劃 Q2 修訂架構，含 Methodology 所列之前言、待確效之替代分析分析程序類型、方法特異性/選擇性、線性回應 (Linear response) 與非線性回應、範圍、精密度、準確度、偵測/定量極限、穩健性 (Robustance)、適用於特定用途之系統適用性測試 (Fit-for Purpose System Suitability Testing)及詞彙表等。

會中來自巴西國家衛生監督局 (Brazil National Health Surveillance Agency, ANVISA) 官員提出巴西於 2017 年發布之確效 resolution。該管理規範包含分析方法確效標準、使用替代方法須依據 recognized scientific references 進行技術性判斷。測定化學物質特徵 (真實性與品質) (characterization (authenticity and quality)) 可使用確認純度、含量、身分相等性(identity)之儀器，如熔點測定儀、紅外光譜儀 (IR)、熱重分析儀 (thermogravimetric analysis)、質譜儀、核磁共振儀、差示

掃描量熱法 (differential scanning calorimetry)、如分析碳、氫、氧之元素分析儀 (carbon/hydrogen/nitrogen)、X-ray diffraction、層析法 (chromatographic test)、旋光度等等。在一般規定中有一獨立條款，排除藥典所載一般性方法，如 pH 值、乾燥減重、硫酸化灰分、水分、崩散試驗等，以及藥典個論對於非原料成分之分析方法。日本製藥工業協會專家表示，該文件內容較目前 ICH Q2(R1) 規範詳細，且使用許多統計方法，如角度係數 (angular coefficient)。另有專家補充可參考美國藥典 41 版<1210> Statistical Tools for Procedure Validation 所載之統計方法。

歐洲製藥工業協會聯合會及美國藥品研究及製造商協會專家們共同分享分析方法概念，以供未來草擬 Q2/Q14 指引之參考。分析方法類型與種類可歸納如下：

1. 分析方法分類 (Analytical Procedure Category)

例如細胞分析、化學性、層析、DNA 型態、電化學法、電泳法、螢光分析 (Fluorimetric)、串聯 (Hyphenated)、免疫化學法、光電法、質譜法、分光光度法 (spectrophotometric)、光譜法 (spectroscopic) 等。

2. 依檢測項目分類 (Analytical Procedure Type)

例如含量測定、溶離、Identity、不純物、效價及特徵 Characteristics 等。

3. 以製劑及原料為標的物分 (Analytical Procedure Target Product-Drug Products & Drug Substances)

生物藥品、生物製品/低分子(Low molecules)、小分子(Small molecules)、疫苗及其他。抗生素、合成肽與多肽、肝素、維生素、細胞代謝物、DNA 產物、過敏原提取物、常規疫苗、細胞、全血及細胞血液成分非屬 ICH Q6B 之範疇。

4. 資料處理分析/校正 (Analytical Procedure Data Output Analyses/Calibration)

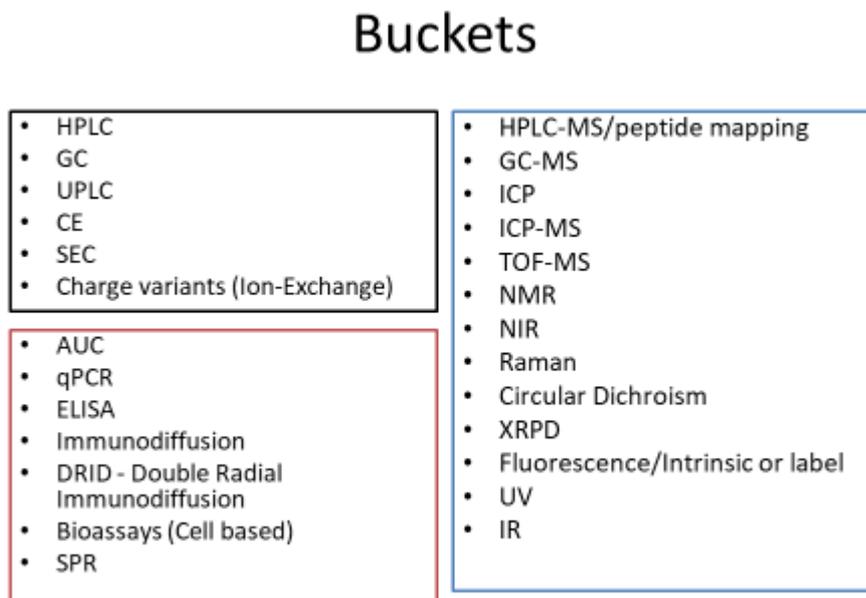
多變數 (Multi-variate)、單變數 (Uni-variate)、單變數非線性 (Uni-variate-non-liner)。

5. 彙整分析方法有關技術與儀器如圖四。

美國 FDA 專家提出將目前常見之分析方法依現有 Q2(R1) 規範，分成三個區塊，會中同意未來草擬 Q2(R1) 修訂版時，崩散及溶離試驗方法納入修訂內容。

- Analytical Procedure**
Technology/ Technique/ Instruments
- Ultracentrifugation
 - Bioassay
 - Capillary Electrophoresis
 - Charge profile
 - Circular Dichroism
 - Differential Scanning Calorimetry
 - DRID - Double Radial Immunodiffusion
 - ELISA
 - Intrinsic Fluorescence
 - MS
 - NMR
 - NIR
 - Raman
 - Oligosaccharide Profile
 - Peptide Mapping
 - qPCR - quantitative Polymerase Chain Reaction
 - Size variants
 - Spectrophotometry
 - Granulometry
 - HPLC
 - GC
 - UPLC
 - UV
 - IR
 - Fluorescence
 - HPLC-MS
 - GC-MS
 - ICP
 - ICP-MS
 - TOF-MS - Time-of-flight MS
 - Surface Plasmon Resonance
 - XRPD - X-Ray Powder Diffraction

圖七、摘自會議資料



圖八、摘自會議資料

(五)製作大會報告投影片

依大會規定，須提報本工作組舉行面對面會議之成果，大會同意提案內容後，Informal WG 更名為 EWG，繼續完成制定或修訂指引草案工作。經過密集三天的討論，經討論後濃縮重點如下：

1. 簡介 Q2 (R1) 及 Q14

2018 年 6 月 ICH 大會，通過 Q2(R1)/Q14 提案，Q2(R1) 修訂重點包含某些需以多變數統計法分析光譜數據之確效原則，而 Q14 主要提供描述開發分析方法過程之原則，進而改善業界與主管單位溝通，加速藥品上市與上市後之變更。

2. 小組會議成果

本次會議完成概念文件及工作計畫草案後，進一步討論兩文件之關鍵點，並完成未來預定之草案架構，將於下次面對面會議討論草案內容。

Q14 重要關鍵因素包含分析方法開發之作業程序與產品/製程研發密切相關、以設計一個適合其預期目的之分析程序為目標，分析方法開發可採傳統(最小)方法或 enhanced approach 進行，依期望值設定方法性能標準，Q14 將提供展現應用 enhanced approach 獲得知識之機會。

Q2(R2) 關鍵因素包含持續提供單變數方法確效之一般框架及增加多變數量測之驗證指導原則，亦適用於即時放行測試之方法，必要時，可以方法開發後之實驗記錄結果替代某些確效數據，以減少重複試驗。

Q2 與 Q14 必須相輔相成，以完備 ICH Q8 至 Q13 指引

3. 工作規劃

2019 年 11 月 2 份草案完成送會員及觀察員審查，2020 年完成 Step1，2021 年完成 Sep3，如圖九。



<WG> Report to the Assembly

Expected Completion date	Deliverable
June, 2019	• High-level Main deliverable to be achieved: First Drafts of Q2(R2) and Q14.
November, 2019	• High-level Main deliverable to be achieved: Two draft documents to be reviewed within Member/Observer parties.
Spring, 2020	• High-level Main deliverable to be achieved: Step 1 sign off.
Spring, 2021	• High-level Main deliverable to be achieved: Step 3 sign off.

9

圖九、摘自會議資料

(六)分組討論 Q2 及 Q14 Key message

由於工作組需修訂與草擬兩份指引文件，因此分成兩分小組，每小組均有召集人 (Lead)、副召集人 (Co-Lead)、會員及觀察員。另設有稽核督導者 (Auditor) 一位，兩小組中推派專家共同負責督導小組進度及與管理委員會諮詢協商。兩小組成員初步討論後，預計各辦理兩場次電話會議，期望於 4 月 25 日完成初稿，以利於 2019 年 6 月份面對面會議討論。

肆、心得

一、感謝有機會體驗與學習國際藥品法規與技術討論會

出國人員奉派出國參加 ICH 新成立 ICH Q2(R1)/Q14 專家工作組會議，能與國際藥品法規或技術之主管機關官員與製藥界代表共聚一堂，共同為修訂 ICH Q2(R1)及 ICH Q14 指引而努力，備感榮耀。在討論概念文件時，與會代表希望能先釐清新增與修訂目的，期許未來的指引能合乎所用，加速新藥開發以維護民眾健康。因此對於文件內容逐行逐字討論與修改，過程中也許意見與看法不同，但經兩位主持人溝通協調，與會專家亦表達看法，使意見趨於一致，終能完成形成指引前之概念文件及工作計畫文件。

二、因應科技進步，分析檢測儀器設備精進與升級，規範也須與時俱進

本次會議工作重點是討論有關 ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology 之修訂。2005 年 11 月，ICH Q2(R1) 整合 1994 年 10 月 ICH Q2A: Text on Validation of Analytical Procedures 及 1996 年 11 月 ICH Q2B: Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology 兩指引，前行政院衛生署參考 ICH Q2A 及 Q2B 於民國 89 年制定之「分析方法確效作業指導手冊」，以供製藥界申請查驗登記參考。然隨科技進步，各項設備推陳出新，需重新檢視其適用性，因此成立修訂 ICH Q2(R1) 工作組。參加此次會議實際了解與會先進專家代表想法以及未來國際藥品分析確效作業之走向，工作組專家同意 Q2(R1) 修訂內容將朝增加與化學計量學有關之多變數統計分析、光譜與質譜量測之確效標準等，修訂後之規範能適用於製程管制與即時測試，期與 ICH Q8~ICH Q12 及正草擬 Q13 指引協力合作，完備品質指引。

三、草擬分析方法開發作業指引，健全上市前後分析方法之管理

為完備分析方法確效作業程序，107 年 6 月 ICH 第 36 次大會通過撰寫 Analytical Procedure Development 提案。隨即由會員及觀察員推薦各國代表參與

Informal WG，於 107 年 9 月組成工作組，報告起草人草擬概念文件及工作計畫以電子郵件寄予各代表，並辦理 1 次電話會議，Q14 概念文件強調以科學與風險管理分析方法開發程序，導入品質來自設計之概念，除傳統之分析方法研發外，亦可以 enhanced approach 展現研發之效能，有助於上市申請及上市後方法之變更管理，另也將對即時放行測試驗證及分析方法之管制策略等描述。

伍、建議

一、積極參與重要國際會議，了解國際藥品管理趨勢與動態，精進藥品管理

食品藥物管理署於 103 年 12 月及 106 年 12 月陸續公告我國採認國際醫藥品協和會 (ICH) 規範清單，以協助業者於藥品研發製造時能有依循並建構與國際協和之藥品審查基準。我國自 97 年開始參與 ICH 活動，於 105 年成為觀察員，並於 107 年成為 ICH 法規會員，應積極參與相關藥品活動或訓練課程，了解國際藥品動態，學習與轉化為我國藥品管理與技術走向，接軌國際並提升國際競爭力。

二、參與國際組織活動，建立人脈以擴大國際合作

持續參與國際組織活動，與國際重要人士互動，建立友誼，藉由人脈與聯繫管道，掌握國際脈動，拓展國際參與力，進而擴大國際合作。

三、持續關注國際間藥品管理與分析技術走向，厚植實力，提升專業智能。

隨著科技的進步，新藥不斷地上市，新興檢驗技術因應而生，因此藥品品質檢驗規範與管理也須同步，持續關注國際間藥品管理與分析技術，蒐集與學習新知，以知識管理提升專業智能，進而應用於食藥署檢驗方法之開發制定，加速與國際協和。

陸、附錄

一、出席會議專家名單

專家(單位/國別)	專家(單位/國別)
Dr. Nina Cauchon (PhRMA)	Mr. Keisuke Inoue (JPMA)
Ms. Akiko Mase (MHLW/PMDA)	Dr. Hiroko Shibata (MHLW/PMDA)
Dr. Young Me Song (MFDS)	Dr. Christof Finkler (EFPIA)
Dr. Oliver Grosche (EFPIA)	Dr. Matthias Ferdig (IGBA)
Mr. Massimiliano Cont (Swissmedic)	Dr. Horacio Pappa (USP)
Mr. Mario Hellings (APIC)	Dr. David Keire (FDA)
Dr. Yukio Hiyama (MHLW/PMDA)	Mr. Takafumi Samukawa (JPMA)
Dr. Bogdan Kurtyka (FDA)	Dr. Chikako Torigoe (FDA)
Dr. Stefan Almeling (EDQM)	Dr. Tone Agasoster (EC, Europe)
Ms. Carolina Lopes Krahn (ANVISA)	Dr. Nasir Egal (PhRMA)
Ms. Dai Weilu (HSA, Singapore)	Dr. Mary Beth Pelletier (BIO)
Dr. Mei-Chih Lin (TFDA)	

二、工作照片



ICH Q2/Q14 專家合影



ICH Q2/Q14 專家討論會



與 Anvisa Ms. Carolina Lopes Krahn 合影



與 BIO Ms. Mary Beth Pelletier 合影



TFDA 及 CDE 出席 ICH 會議人員



ICH Q2/Q14 大會報告專家列席

三、Q2(R2)/Q14 專家名單



3 December 2018

Q2(R2)/Q14 EWG Membership List

ANVISA, Brazil

Ms. Carolina Lopes Krahn

EC, Europe

Mr. Tone Agasoster
Mr. Robert Bream

FDA, US

Dr. David Keire
Mr. Bogdan Kurtyka
Dr. Arifa S. Khan

IGBA

Dr. Matthias Ferdig

MHLW/PMDA, Japan

Dr. Yukio Hiyama
Dr. Hiroko Shibata
Ms. Akiko Mase

PhRMA

Nasir Egal
Nina Cauchon

TFDA, Chinese Taipei

Mei-Chih Lin

APIC

Mr. Mario Hellings

National Center, Kazakhstan

Dr. Yerbolat Orazbekuly

BIO

Ms. Mary Beth Pelletier

EFPIA

Dr. Olivier Grosche
Mr. Christof Finkler

HSA, Singapore

Dai Weilu

JPMA

Mr. Keisuke Inoue
Mr. Takafumi Samukawa

NMPA, China

Ms. Jie Tian

Swissmedic, Switzerland

Mr. Massimiliano Cont
Dr. Barbara Wegmann

IFPMA

Mrs. Jufang Xu

EDQM

Mr. Stefan Almeling

USP

Dr. Horacio Pappa

Disclaimer:

Expert Working Groups members are appointed by their nominating ICH Member or Observer party and are responsible for representing the views of that party, which may not necessarily reflect their personal views. Working Group experts do not respond personally to external inquiries but are directed to forward any inquiries they receive to their nominating party or the ICH Secretariat for a response on behalf of either their ICH party or the ICH Association as appropriate. For questions to the ICH Secretariat, please use the contact form on the ICH website.

四、Q2(R2)/Q14 Final Concept paper



Final Concept Paper

ICH Q14: Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation dated 14 November 2018

Endorsed by the Management Committee on 15 November 2018

Type of Harmonisation Action Proposed

It is proposed to develop a new quality guideline on Analytical Procedure Development and to revise the ICH Q2(R1) Guideline on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.

The Expert Working Group should potentially determine the feasibility to combine both documents into one for simplification and clarity.

Q14 Analytical Procedure Development guideline

The new guideline is proposed for harmonising the scientific approaches of Analytical Procedure Development, and providing the principles relating to the description of Analytical Procedure Development process. Applying this guideline will improve regulatory communication between industry and regulators and facilitate more efficient, sound scientific and risk-based approval as well as post-approval change management of analytical procedures.

Q2(R1) Revision

The scope of the revision will include validation principles that cover analytical use of spectroscopic or spectrometry data (e.g., NIR, Raman, NMR or MS) some of which often require multivariate statistical analyses.

The guideline will continue to provide a general framework for the principles of analytical procedure validation applicable to products mostly in the scope of Q6A and Q6B.

These proposed guidelines (Q2 and Q14) are intended to complement with ICH Q8 to Q12 Guidelines, as well as on-going ICH Q13 for Continuous Manufacturing.

Statement of the Perceived Problem

Q14 Analytical Procedure Development guideline

Since there is no ICH guideline on Analytical Procedure Development, applicants often report analytical validation results alone and rarely present performance evaluation with analytical development outcomes. This makes regulatory communication ineffective especially when non-conventional (for example, real time release testing) analytical procedures are employed. Additionally, the lack of guidelines precludes the applicant from an opportunity to present scientific basis for flexible regulatory approaches to post-approval Analytical Procedure changes.

Q2(R1) Revision

The current Q2(R1) “Guideline on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology” does not cover more recent application of analytical procedures, (e.g., Near

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ICH Secretariat, Route Pré-Bois 20, P.O. Box 1894, 1215 Geneva, Switzerland

Telephone: +41 (22) 710 7480 - admin@ich.org, <http://www.ich.org>

四、Q2(R2)/Q14 Final Concept paper (續)

FINAL

Q2(R2)/Q14 Concept Paper Endorsed: 15 November 2018

Infrared (NIR) Spectroscopy or Raman Spectroscopy). The lack of guidance for these analytical data sets can lead to submissions with inadequate validation data for such analytical procedures, resulting in recursive information requests and responses, which can delay application approval. This is particularly the case for procedures reliant on multivariate models, a category for which no ICH validation guideline exists. Spectroscopy tools like NIR or Raman are commonly used in process control and real time testing of pharmaceutical products using multivariate analysis methods. Taking into consideration a difference between multivariate and traditional methods, the current approach of Q2 (R1) is not sufficient to establish the suitability of multivariate methods. For example, when traditional methods use reference standards, analysed along with the unknown samples, the performance of these methods is confirmed and assured during each test. By contrast, multivariate model-based methods often do not use reference standards during analysis. This makes robust development, validation and proper maintenance of such methods of utmost importance for reliable prediction throughout the method lifecycle.

Issues to be Resolved

Q14 Analytical Procedure Development guideline

Analytical procedures are necessary to develop products and manufacturing process, to measure critical quality attributes and to ensure the quality of final products. These analytics would be modified or improved throughout the product lifecycle because of continual improvement activities. Thus, the new guideline will provide an opportunity to present the outcome of Analytical Procedure Development in traditional approaches and in enhanced approaches and facilitate efficient and science-based change management by improving communication between industry and regulators.

Some of main technical and scientific elements, which require harmonization, include:

- Submission of Analytical Procedure Development and related information in CTD format
- The concept and strategy of enhanced approaches for Analytical Procedures
- Performance criteria of Analytical Procedures.
- In line with ICH Q8 and ICH Q11, greater understanding of Analytical Procedure can create the basis for more efficient, sound science and risk-based change management (*e.g.*, using analytical Quality by Design principles).
- Key elements and terminology
- Demonstration of suitability for Real Time Release testing.

Q2(R1) Revision

In addition to the current guideline, the revised guideline will define the common validation characteristics for procedures, like NIR, nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), and hyphenated techniques, for example CE-MS, CE-ICP-MS, LC-NMR, GC-MS, LC-MS. Although these techniques utilize very different instrumentation, the data output is an intensity across a frequency range or mass to charge ratio range. When necessary, the data analysis can be simplified *via* appropriate use of multivariate statistical analyses to compare measurements between test and reference samples.

Procedures reliant on multivariate methods below will be also addressed:

- Definition of validation characteristics applicable to multivariate methods which may differ with the area of application (*e.g.*, identification *vs.* quantitation, batch *vs.* continuous process, dosage form assay *vs.* blending monitoring)
- Important method parameters (*e.g.*, the number of latent variables) established during method development
- Robustness which is well understood, however does not have a quantitative measure

四、Q2(R2)/Q14 Final Concept paper (續)

FINAL

Q2(R2)/Q14 Concept Paper Endorsed: 15 November 2018

- Inclusion of post-approval verification and maintenance considerations as a part of the validation
- Requirements for validation data sets

Background to the Proposal

The new Analytical Procedure Development guideline (Q14) will be for S4, P4 and P5 of CTD and will complement with Q8(R2) and Q11.

The objective of this proposal is to provide an opportunity to present the knowledge obtained through applying the enhanced approaches to analytical procedures. The proposed guideline will facilitate selecting or identifying development approaches that will streamline post-approval changes to procedures and enable more efficient, sound science- and risk-based change management. Applying the enhanced approach for analytical procedures can contribute to the resource-efficient drug development and post-approval CMC changes.

The revised Q2(R1) guideline will be for S4, P4 and P5 of CTD with emphasis on systematic Analytical Development.

The expected outcome would be an expanded Q2 that would specifically address validation of some of the newer analytical procedures, and include a discussion of statistical aspects in validation.

The revision of Q2(R1) will include validation approaches for analytical method based on instrumentation that provides spectra across a frequency range (e.g., Raman, NIR or NMR) or across a mass to charge range (i.e., mass spectrometry). The revision will also include presentation of appropriate multivariate statistical methods with consideration of sample size and ongoing method performance verification.

As Analytical Development activities are followed by Analytical Validation activities, the two tasks above will be conducted in an orchestrated manner by one EWG. Two separate documents will be produced.

Type of Expert Working Group and Resources

Because activities are strongly interrelated, one Expert Working Group will be designated to establish the new Analytical Procedure Development and revise ICH Q2(R1).

An Expert Working Group composed of experts with expertise in the area of analytical chemistry and pharmaceutical control is needed.

Timing

It is proposed that this work is initiated in fall of 2018 following finalization of the Concept Paper and Business Plan and establishment of an Expert Working Group.

By Fall 2018; Final Concept Paper, The first Face to Face EWG meeting

Spring 2019; 2nd F2F EWG meeting

Fall 2019; 3rd F2F EWG meeting

(Finish two draft documents to be reviewed within Member/Observer parties for both).

Spring 2020; 4th F2T EWG meeting

(Step 2 for both)

Spring 2021; 5th F2F EWG meeting

(Step 4 for both)

五、Q2(R2)/Q14 Business plan



Final Business Plan

ICH Q14: Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation dated 14 November 2018

Endorsed by the Management Committee on 15 November 2018

1. The issue and its costs

- *What problem/issue is the proposal expected to tackle?*

Since there is no ICH guideline on Analytical Procedure Development, applicants often report analytical validation results alone and rarely present performance evaluation with analytical development outcomes. This makes regulatory communication unproductive when non-conventional (e.g., multivariate models for process control) analytical procedures are employed. Additionally, the lack of guideline impedes opportunities for the applicant to present a scientific basis for flexible regulatory approaches (e.g., Quality by Design concept) to post-approval Analytical Procedure changes.

The current Q2(R1) "Guideline on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology" is not directly applicable to analytical procedures such as Near Infrared (NIR) Spectroscopy. The lack of clear guidelines can lead to submissions with inadequate validation data for these analytical procedures, resulting in recursive information requests and responses, which can delay application approval. The delays are often the case for procedures reliant on multivariate models, a category for which no ICH validation guideline exists. Such methods are commonly used in process control and real time testing of pharmaceutical products. Taking into consideration the differences between multivariate and traditional methods, the current approach outlined in Q2(R1) is not sufficient to establish suitability of multivariate analysis methods using spectroscopic or spectrometric data.

- *What are the costs (social/health and financial) to our stakeholders associated with the current situation or associated with "non action"?*

Non-action leads to delayed access to medication and potential increase of costs to patients because of multiple rounds of information requests resulting in delay of approval. The current situation also deprives industry of an opportunity to present the knowledge obtained through applying the enhanced approaches to analytical procedures, and to provide a scientific basis for more robust methods and more flexible regulatory approach. Thus, currently more resources for change management are required and this will remain the case in the absence of Q2(R1) revision. In addition, new continuous manufacturing approaches being applied in the pharmaceutical industry (for both biologics and synthetic-based products) require fast, real time test methods (e.g., NIR and Raman spectroscopy, and in the future mass spectrometry) to assure that the process is in a state of control all of the time. However, the current version of Q2(R1) does not provide guidance for validation of analytical methods based on multivariate data. Overall, the impetus for industry to develop robust analytical methods for such continuous processes is diminished and delays implementation of efficient processes for new drug manufacturing and quality control testing. The revisions proposed present a more comprehensive guideline to

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ICH Secretariat, Route Pré-Bois 20, P.O. Box 1894, 1215 Geneva, Switzerland

Telephone: +41 (22) 710 7480 - admin@ich.org, <http://www.ich.org>

五、Q2(R2)/Q14 Business plan (續)

FINAL

Q2(R2)/Q14 Business Plan Endorsed: 15 November 2018

develop and validate analytical procedures and will reduce additional burden associated with repetitive regulatory review of applications for drug approval.

2. Planning

- *What are the main deliverables?*

The objective of this proposal is to provide an opportunity to present the knowledge obtained through applying enhanced approaches to validation of analytical procedures, to provide the guidance on how to apply and to indicate a policy for more flexible regulatory approaches. The proposed guideline will facilitate selecting or identifying conditions for methods and/or model updates and re-validations that ease assessment of post-approval changes by regulatory agencies and enable more efficient and sound scientific and risk-based change management. Applying the enhanced approach for analytical procedures (*i.e.*, Quality by Design) will contribute to the resource-efficient drug development and streamline post-approval CMC changes.

- *What resources (financial and human) would be required?*

Because activities are strongly interrelated, one Expert Working Group will be designated to establish the new Analytical Procedure Development and revise ICH Q2(R1). This dedicated Expert Working Group will potentially determine the feasibility to combine both documents in to one for simplification and clarity. An Expert Working Group composed of experts with knowledge and proficiency in the area of analytical chemistry and pharmaceutical control is needed.

- *What is the time frame of the project/milestones?*

By Fall 2018; Final Concept Paper, The first Face to Face EWG meeting
Spring 2019; 2nd F2F EWG meeting
Fall 2019; 3rd F2F EWG meeting
(Finish two drafts to be reviewed within Member/Observer parties for both).
Spring 2020; 4th F2T EWG meeting
(Step 2 for both)
Spring 2021; 5th F2F EWG meeting
(Step 4 for both)

- *What special actions to advance the topic through ICH, e.g. stakeholder engagement or training, can be anticipated either in the development of the guideline or for its implementation?*

Case studies can be collected to help discussion at EWG meeting and to form the basis of training materials of the guidelines when implemented.

3. The impacts of the project

- *What are the likely benefits (social, health and financial) to our key stakeholders of the fulfilment of the objective?*

The proposal can provide timely access to new drugs for patients by elimination of multiple review cycles. In addition, clear guidance in this area may encourage the use of more advanced analytical procedures and modernization of existing methods, leading to more robust quality oversight by pharmaceutical drug manufacturers.

- *What are the regulatory implications of the proposed work – is the topic feasible*

五、Q2(R2)/Q14 Business plan (續)

FINAL

Q2(R2)/Q14 Business Plan Endorsed: 15 November 2018

(implementable) from a regulatory standpoint?

These guidelines would have no legal issues, be in alignment with ICH Q8-12, and have no impact on the existing regional regulatory procedures.

- *Will the guideline have implications for the submission of content in the CTD/eCTD? If so, how will the working group address submission of content in the dossier? Will a consult be requested with the ICH M8 working group?*

Although the new guideline Q14 will be for S4, P4 and P5 of CTD, there will be no necessity to change the CTD/eCTD sections and ICH M8 documents.

4. Post-hoc evaluation

- *How and when will the results of the work be evaluated?*

The benefits of these guidelines would be evaluated after the implementation.

The impact of the new guideline could be evaluated based on the information described in the submitted document by a survey in all agencies.