



## 美國 FDA 於 2014 年 2 月發表「藥品及生物藥品之分析方法與確效」指引草案

發表單位： 美國 FDA  
發表時間： 2014/02/19  
類 別： 指引草案

摘要整理： 陳怡伶  
內容歸類： 化學製造與管制  
關 鍵 字： 分析方法、確效

資料來源：[Guidance for Industry- Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics \(DRAFT GUIDANCE\)](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案針對藥品及生物藥品之分析方法與確效提供建議，並取代 FDA 於 2000 年發表的另一指引草案(*Analytical Procedures and Methods Validation*)，最後將會取代 FDA 於 1987 年所發表的另一指引(*Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation*)，且可用於補充說明 ICH Q2 (R1) 指引(*Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*)。
  2. 本指引適用於新藥申請(NDAs)、學名藥申請(ANDAs)、生物藥品申請(BLAs)所涉及之原料藥(drug substances)、藥品(drug products)與其補充(supplements)，且亦適用於 Type II 原料藥主檔案(DMFs)所涉及之原料藥、藥品。
  3. 本指引不適用於試驗中新藥申請(INDs)，且亦未針對生物及免疫化學之分析方法與確效提供建議。
  4. FDA 建議應詳載分析方法，以便分析人員執行並維持良好再現性，分析方法應包含下列資訊：
    - (1) 分析方法之主旨(principle/scope)，例如：應載明分析方法之類型、目標待測物。
    - (2) 分析方法所使用之所有儀器設備。
    - (3) 分析方法之操作參數。
    - (4) 分析方法所使用之所有試劑與標準品資料，包含品質等級、來源、狀態、濃度、標準品之效價(potency)、儲存條件、安全資料、有效期限等。
    - (5) 詳細樣品溶液配置步驟，且應載明濃度及其安定性與儲存條件。
    - (6) 詳細所有標準溶液配置步驟，且應載明濃度及其安定性與儲存條件。
    - (7) 詳細分析方法步驟，且應載明可允許之操作與校正範圍(若適用)。



- (8) 系統適用性(system suitability)資料，層析方法之系統適用性可參考 FDA 指引 (*FDA Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Methods*)及 USP <621> *Chromatography*。
  - (9) 數據分析所使用之計算方法與算式資料。
  - (10) 應載明數據提報方式：數據的呈現方式應與儀器之性能 (instrumental capabilities)與允收標準(acceptance criteria)一致；另，檢測數據之有效數字訂定方式可參考 ASTM (American Society for Testing and Materials) E29 規範。
5. 關於分析方法所使用之標準品相關資訊可參考 ICH Q6A、ICH Q6B、ICH Q7 指引；FDA 另建議應設計正交試驗(orthogonal methods)評估標準品之適用性，此外，在驗證新的生物標準品時應採取兩段式評估方式，以確保品質之穩定性。
  6. 關於分析方法確效之執行，FDA 分別就未依據藥典與依據藥典之分析方法提供建議：未依據藥典之分析方法確效可參考 ICH Q2 (R1) 指引或是 FDA 另一指引 (*FDA Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Methods*)；而針對依據藥典之分析方法確效建議如下：
    - (1) 為證實藥典所列之分析方法是否適用，應就該分析方法進行驗證 (verification)。
    - (2) 驗證計畫書(protocol)建議至少包含下列兩項：
      - 藥典規範之分析方法。
      - 該分析方法之廠內標準作業流程。
    - (3) 驗證計畫書應載明所執行之確效特性(validation characteristic)項目，如專一性(specificity)、最低檢測濃度(limit of detection)、最低定量濃度(limit of quantitation)、精密度(precision)、準確度(accuracy)等；執行程度應考慮其改變的本質而訂定，如：
      - 允收標準與藥典所訂定的不同。
      - 層析方法中的滯留時間(RT)或相對滯留時間(RRT)因為原料藥合成步驟、藥品製程或其基質不同而改變。
      - 依據藥典方法而無變異者，無需執行耐變性(robustness)分析。
  7. 關於分析方法與確效所使用之統計方式與模型(model)，FDA 建議應載明其採用的方法與標準訂定之合理性。
  8. 關於分析方法之生命週期管理(life cycle management)，FDA 分別就再確效 (revalidation)、分析方法比較性研究 (analytical method comparability studies)、上市後變更(postmarketing changes)三個方向提供建議；再確效資訊可參考 ICH Q2 (R1) 指引，上市後變更資訊可參考其他 FDA 指引(*Changes to an Approved NDA or ANDA*、*Changes to an*



*Approved NDA or ANDA; Specifications - Use of Enforcement Discretion for Compendial Changes、Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products)*，而針對分析方法比較性研究建議如下：

- (1) 當欲以其他分析方法取代 FDA 已認可之方法或分析方法技轉時，應執行分析方法比較性研究。
- (2) 當欲以其他分析方法取代 FDA 已認可之方法，建議應提供：取代的合理說明、該方法之確效資料、分析方法比較性數據，以證明此方法較原本的方法更適用(或相等)於分析。
- (3) 分析方法技轉之比較性研究，主要著重於評估該分析方法於原實驗室與技轉實驗室間的準確度與精密度變異性，建議可使用適當數量的相同測試物品(如同一批原料藥或藥品)於原實驗室與技轉實驗室分別執行分析，以利比較技轉之合適性。