



DG Open Discussion
DG2014-10

Partial Validation(3)



Members

臨床担当
 非臨床担当
 臨床および非臨床担当



| | | | |
|----------------------------|---------------|---------------------------|---------------|
| ■ 望月あゆみ Ayumi Mochizuki | 大塚製薬(株) | | |
| ■ 永尾明美 Akemi Nagao | 日本たばこ産業(株) | | |
| ■ 上森 浩 Hiroshi Kamimori | 塩野義製薬(株) | | |
| ■ 田中照久 Teruhisa Tanaka | (株)住化分析センター | | |
| ■ 西口有美 Yumi Nishiguchi | (株)JCLバイオアッセイ | ■ 中井恵子 Keiko Nakai | (株)LSIメディエンス |
| ■ 家木克典 Katsunori Ieki | (株)新日本科学 | ■ 加藤杏子 Kyoko Kato | 田辺三菱製薬(株) |
| | | ■ 長岡作希子 Sakiko Nagaoka | (株)東レリサーチセンター |
| | | ■ 難波英太郎 Eitaro Nanba | 中外製薬(株) |
| | | ■ 中山 聡 Akira Nakayama | 味の素製薬(株) |

活動目的

- ✓ 日本の各社のpartial validation実施状況の把握と情報共有
- ✓ 議論によるサイエンスレベルの向上
- ✓ 評価項目と実施方法に関する提案

活動内容

活動①

DG2014-10メンバーから議論したい事例として挙げた「溶血・高脂質血漿の評価、測定施設、測定担当者、測定・解析条件の変更」を選択。これらの変更が国内の製薬メーカーあるいはCROにおいて、どのように対応されているのかをJBFパートナーを対象に2回に分けてアンケート調査した。

活動②

約1週間の調査期間で、第1回(2014年9月実施)は34社、第2回(2014年11月実施)は32社から回答を得た。得られた回答を集計し、その集計結果を基にメンバーで議論点の抽出を行った。

活動③

E-mail、月1~2回の電話・Web会議、年2回のface to face会議を通じて、アンケート集計結果、メンバーの経験談及び海外のpartial validationに関する議論内容を加味して議論を展開した。並行してJBFシンポジウム発表用のポスター作成を行った。



1st Survey Results & DG Recommendation

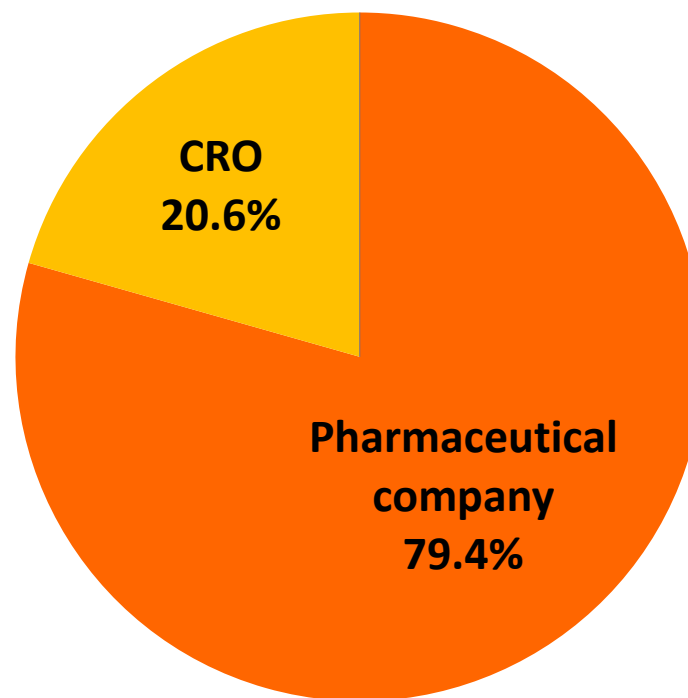




Q1

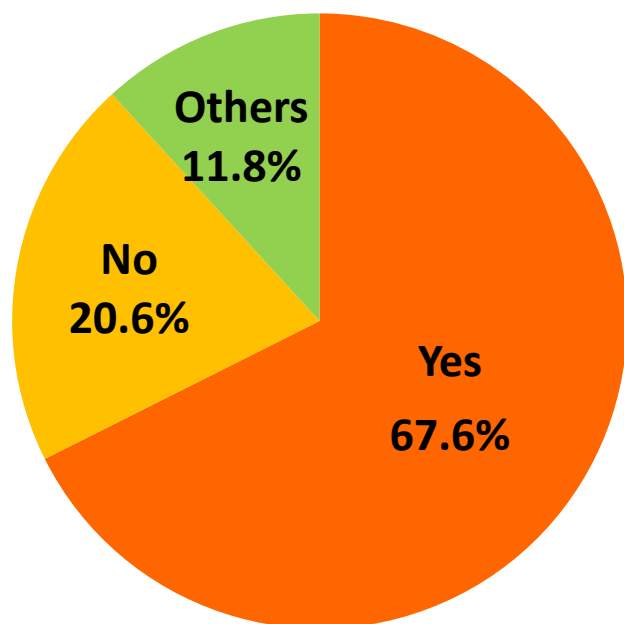
1st Survey results

Which type is your company?



34 valid responses

Does your company have any SOP regarding Partial Validation (PV)?

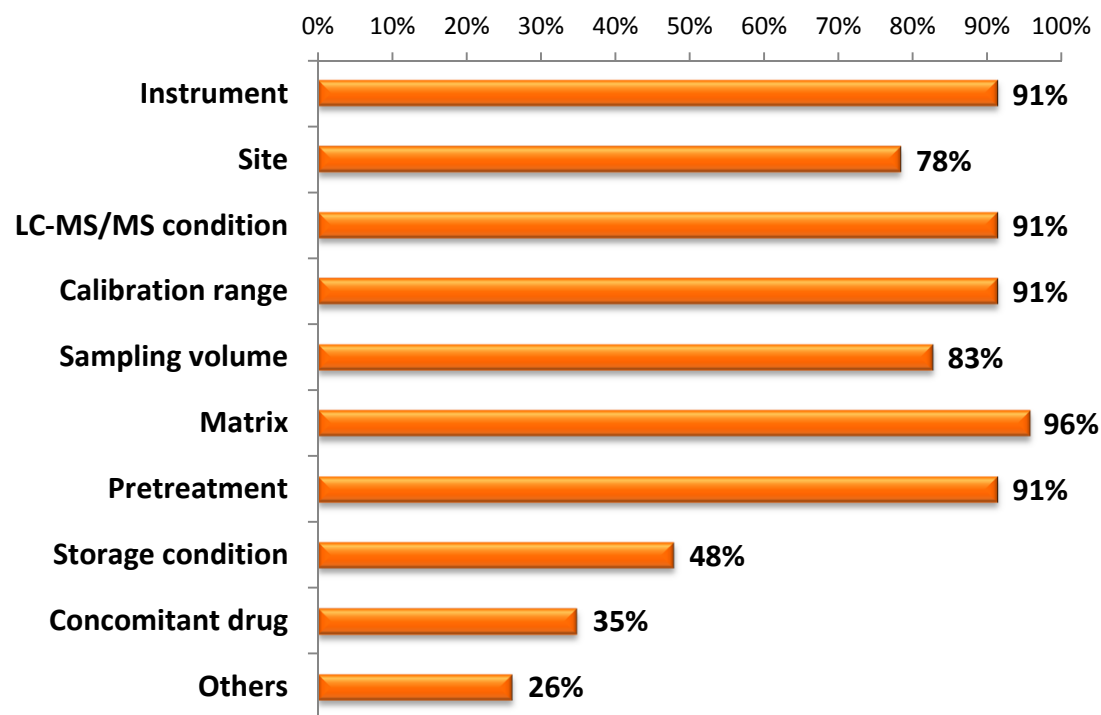


34 valid responses

Others:

- ✓ Have own guideline and template of validation plan
- ✓ Have operation procedure equivalent to SOP
- ✓ Include PV contents in SOP for full validation
- ✓ Define in each study protocol

Which items do you need to conduct PV for change in? (Multiple answers allowed)

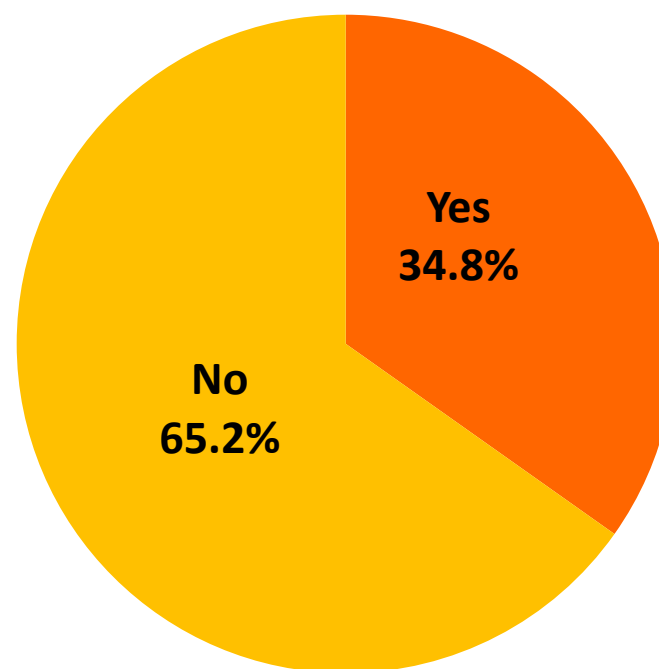


23 valid responses

Others :

- ✓ Anti-coagulant except counter ion (3)
- ✓ Analyst (2)
- ✓ Addition of analytes
- ✓ Species
- ✓ Supplier of reagent
- ✓ Analyst, Instrument and Reagent (necessity is judged by study director)
- ✓ Sample storage condition (if necessary)
- ✓ No need PV for change in calibration range if it is narrowed down

Are the items selected on Q3 broken into some parts in your SOP?

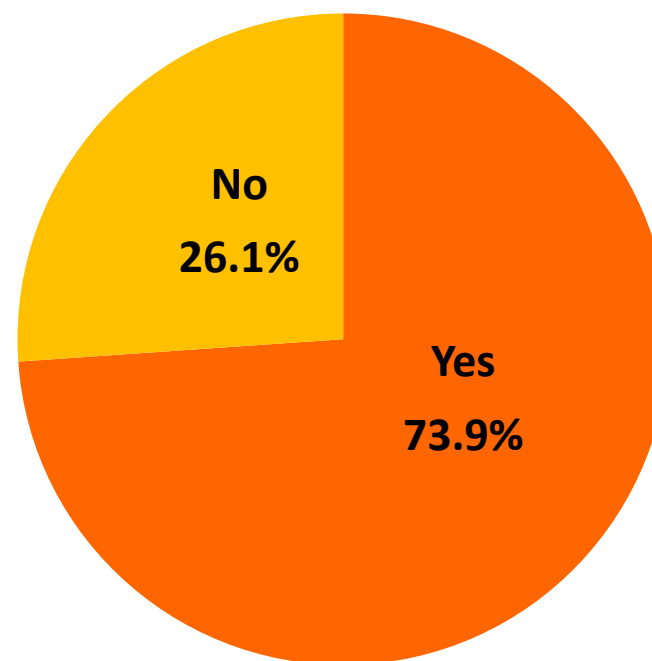


23 valid responses

To respondents who answered “Yes” on Q4, How are the items classified in your SOP?

- ✓ **Matrix:** Animal species (3), Strain (3), Type of matrix (e.q. plasma, urine) (2), Anti-coagulant (3), Stabilizer, Sex, Breeder, Patient’s condition
- ✓ **Instrument:** Detector (2), Pump (2), Auto-sampler (2)
- ✓ **Pretreatment:** Type of method (e.q. deproteination to SPE) (2), Small (a part of) change of procedure
- ✓ **LC-MS/MS condition:** HPLC column, Mobile phase, Gradient condition, Detector setting, Storage temperature for analytical sample
- ✓ **Calibration range:** Narrow down or Expand

Are evaluated items defined for each change items?

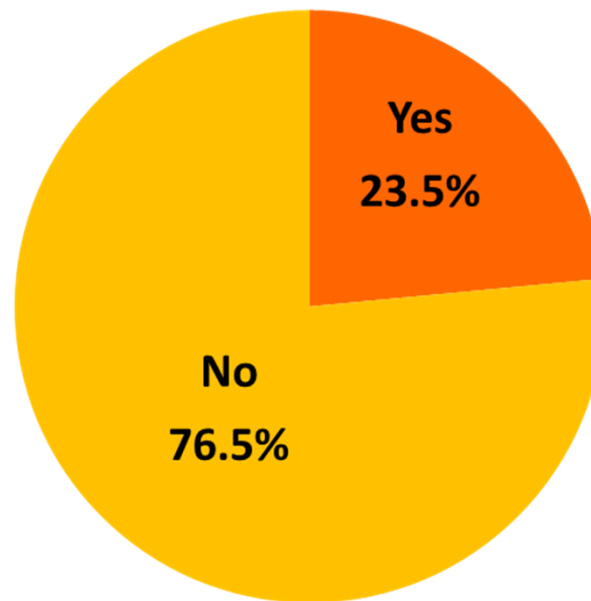


23 valid responses

Full validation is not conducted using haemolysed plasma sample, but study samples are found haemolysed.

Do you conduct PV to demonstrate that the method is applicable?

(when analog is used as the internal standard)



34 valid responses

The reasons for the Q7. (Multiple answers allowed)

Answers:

- ✓ To meet requirements of EMA guideline: 9.7%
- ✓ To verify data validity: 22.6%
- ✓ Others: 83.9%

31 valid responses

Others: (Q7 Yes)

- ✓ バリデーシヨンのSOPに溶血の評価が求められているため。
- ✓ 溶血の程度によると思われます。
- ✓ 溶血ブランクマトリクスを用いた、interference evaluation, QC 1-runは最低限必要。
その他は、その測定対象物質の物性に依じて実施する。

Summary of above “Others: (Q7 Yes)” 3 answers

The evaluation using haemolysed plasma is required in SOPs.

Others: (Q7 No)

- ✓ 社内で規定(SOPなど)が無い場合、国内のガイドラインに規定がないため、必ずしも必要ではないため、実測定で試料が溶血していたことを確認してからの実施はしていない。問題が生じた場合のみ実施する(回収率、濃度推移等により判断する)
- ✓ 溶血サンプルの数によるが、原則少数ならば実施しない(動物の場合あまりに数が多い場合は、再試験(血球移行性が高い化合物に限定))が、測定結果により問題がある場合には考慮する(ピーク形状、妨害ピークの有無、濃度推移がおかしくないかなど)
- ✓ クロマトグラムを見て判断する。
- ✓ 溶血についての評価は実施していない。
- ✓ ISに類縁物質を使用することがほとんどない。まだSOPで決められていない。
- ✓ ケースバイケース。メソッド、化合物、プロジェクトの時間的余裕を鑑みて実施する場合と実施しない場合がある。
- ✓ BMVガイドラインで規定されていないため、特別な懸念がない限り実施しない。
- ✓ フルバリデーションで溶血の評価をしていない場合、溶血試料は測定しない
- ✓ EMAガイドラインに規定はあるものの、現状実施経験は非常に少ない。
- ✓ 実試料の測定結果を他の試料(前後の試料など)と比較し、また前処理の状況も考慮し判断する。もし溶血の影響がありそうならば、対応する。
- ✓ パーシャルバリデーション(試験)として実施するのではなく、確認は行い、問題がなければ生データを保管して対応します。問題があった場合、分析法の見直しを行った後、パーシャルバリデーションを実施します。
- ✓ 溶血の程度にもよるが、経験上、あまりに溶血がひどいサンプルがなかったため、実施を考えたことがない。
- ✓ 測定結果により、溶血の影響が疑われた場合のみパーシャルバリデーションを実施する。

Others: (Q7 No) Continuance

- ✓ 日本のガイドライン等に「実施しなければならない」と明記されていないため。顧客要望により、追加して実施した経験はあり。
- ✓ フルバリデーション実施時に溶血に関する評価が必要ない
- ✓ 溶血の影響で測定値が大きな影響をうける事例はあまり知られていないため。ただし、欧州にある施設で測定を行う場合はEMAガイドラインの影響が大きいので、パーシャルバリデーションを考慮する。
- ✓ どこまでを溶血と見なすかの判断基準を設定していないことから、実施根拠が不明瞭な中、パーシャルバリデーションを実施することは難しいため。
- ✓ 測定値に影響を及ぼす可能性が大きければ実施するが、画一的には実施しない。
- ✓ リスクがあると判断した場合、科学的に検証は行うと思うが、パーシャルバリデーションまでは実施しない。日本のガイドラインでは要求されていないので。
- ✓ 欧州を想定している場合は、パーシャルバリデーションを実施するだろうが、その場合はそもそも、フルバリデーションで検証を行っているはず
- ✓ 溶血の影響については、バリデーションで確認しているか、していない場合は参考値扱いとする。なお、安定同位体を用いないケースはほぼない。
- ✓ 社内では特に規定していないから
- ✓ 実施しない→現状では実施することについて社内コンセンサスがなく、手順書などの仕組みもないため、実施できないという状況です。溶血を評価する仕組みもないですし、溶血の考え方(模擬溶血血漿でバリデーションするだけで本当によいのか、血球移行が高い薬物が測定値に与える影響はどう考えたらよいのか)もコンセンサスがありません。開発初期では高度に溶血したサンプルは最悪棄却になるかもしれませんが、開発後期(患者PK試験など)に向けて血球移行の情報も入れつつ追加バリデーションも行い溶血サンプルも確実に測れるようにしていくのが良いのかなあと一研究者としては考えています。



Q8-4

1st Survey results

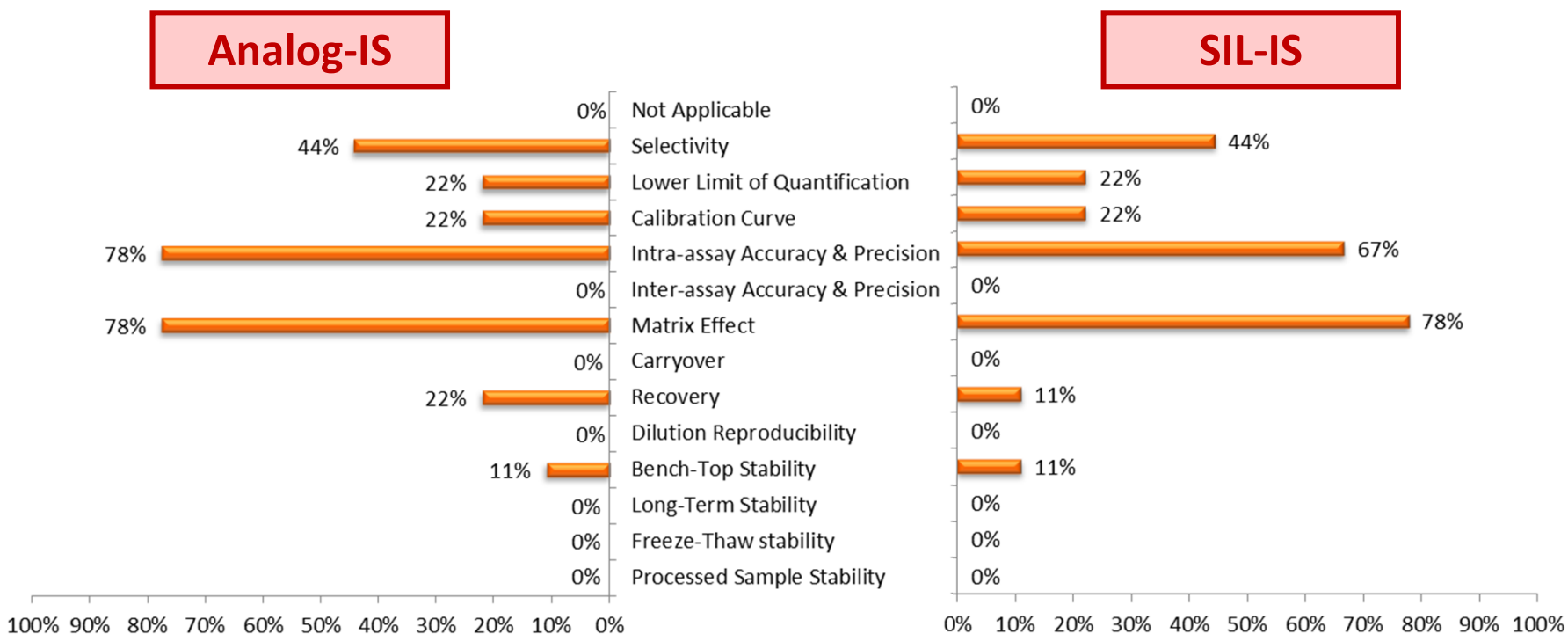
溶血 : Haemolysed plasma

Summary of above “Others: (Q7 No)” 22 answers

PV is not conducted in principle because it is not required in BMV guideline and/or SOPs.

When haemolysis influences the determined value obtained by the method, PV will be conducted.

When you conduct PV, which items do you evaluate for haemolysed plasma sample? (Multiple answers allowed)



9 valid responses

If you evaluate items other than listed in Q9 or take different evaluation methods, please tell us the details.

Comments:  2 valid responses

- ✓ ANVISA申請の際は選択性も実施。
- ✓ その他は、実施項目のデータを見て判断。

**Selectivity is also evaluated for ANVISA application.
Depending the result of evaluation listed Q9, other evaluation was additionally conducted.**

**What kind of matrix does your company (your organization) define as haemolysed plasma sample requiring partial validation?
Does your company have any criterion?**

4 valid responses

Comments:

- ✓ 見た目で判断しているが、どの程度赤ければ溶血という判断基準は定めていない。
- ✓ 溶血試料の作成方法のみ定義。
- ✓ 基準はなく、顧客との協議により決定する。
- ✓ 目視的に赤変しているplasma 若しくは Serum。

Summary of above 4 comments

Visually judged, but no criteria.

How do you obtain or prepare the haemolysed plasma for validation?

Comments: 7 valid responses

- ✓ 1%のDMSO添加, または攪拌により溶血させる
- ✓ 抗凝固剤添加全血を速冷し, 解凍後遠心分離して溶血血漿を調製
- ✓ 凍結融解した全血を血漿に1~5%添加して調製している. 海外のCROでは購入品を使用している(調製方法は不明)のを見たことがある.
- ✓ 一般的には, 5%溶血血漿として, 血漿に対し5%の血液を添加し, 調製
- ✓ 購入した全血を溶血させて使用する.
- ✓ 血液を入手する.
- ✓ 全血を2%添加する

Summary of above 7 comments

Whole-blood is flash-frozen and thawed for haemolysis

Two or 5% of whole-blood is added to plasma.

**Do you verify that the validated method is applicable to haemolysed plasma sample ?
If Yes, How do you prove it?**

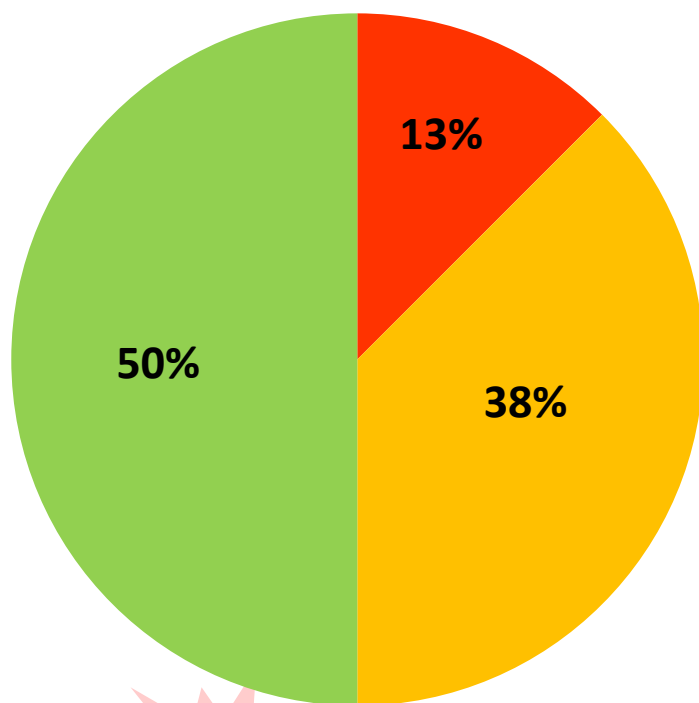
Comments:

6 valid responses

- ✓ 確認していない (5)
- ✓ 色見本との見た目比較

Summary of above 6 comments
Verification does not conducted.

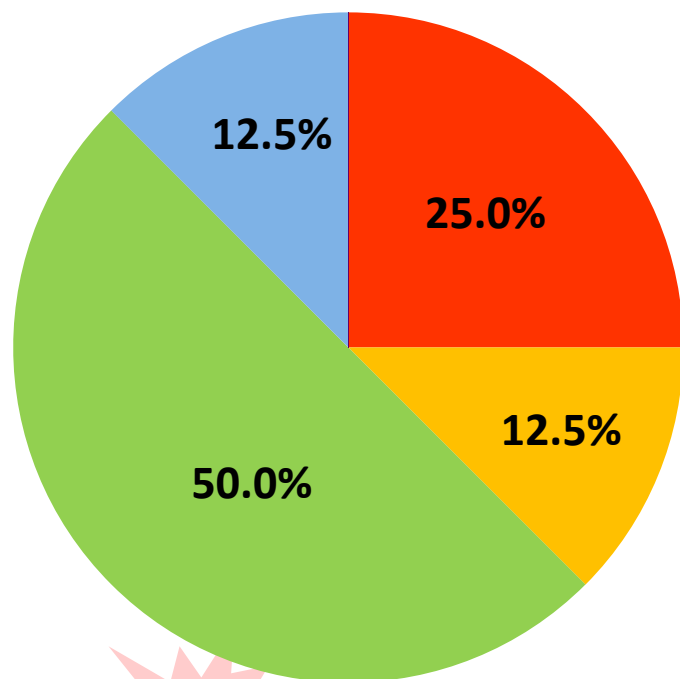
Does your company have any SOP regarding the validation for haemolysed samples?



8 valid responses

- Yes, our SOP define validation for hemolytic samples.
- No, our SOP does not define it, but validation method is standardized.
- We have no SOP or standard validation method.

How does your company conduct PV for haemolysed samples and for what purpose do you use the data?



8 valid responses

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its effects, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

Common problems, questions and opinions on validation of haemolysed samples

Comments: 23 valid responses

- ✓ 実測定サンプルにおける溶血の程度の判断指標及び溶血方法が標準化されているとバリデーションの検証がしやすいように思います。
- ✓ バリデーションで評価した後の実試料の溶血の程度の評価方法
- ✓ 擬似溶血マトリックスの調製方法が知りたい、標準的な手順が示されていれば現場としてはやりやすい。
溶血マトリックスの調製方法: Plasmaに数%溶解させた全血をスパイクする(%は検討で確認)
溶血のさせ方: 全血の「凍結融解」-急速な凍結融解を繰り返す. 攪拌. 陰圧で膜を破壊する. -アスピレーター, ダイアフラム等で真空減圧
- ✓ 血液添加で作ったものと物理的刺激で溶血させたものは同一なのか, 溶血の判断方法, どの程度溶血していたらPV必要と考えるか
- ✓ 溶血による影響は血球移行性の高い化合物であると大きく影響を受ける可能性があり、正確な定量ができていない可能性があるため、溶血による定量値の検討は必要と考えています。
- ✓ 溶血ブランクマトリックスに標準物質を加えて調製したサンプルを用いたバリデーションでは、マトリックスエフェクトや血液成分からの妨害は評価できるものの、血球移行率の高い化合物の測定値が溶血によってどれほど影響があるかを評価できない。
- ✓ 溶血の影響を評価する標準的な方法を決めていくべきです(国際的ハーモナイズ)。具体的には、どうやって溶血マトリックスを調製するのが適切か、何%相当の溶血まで評価すべきか、溶血の尺度をどうするか(バリデートした条件と実際の溶血試料の比較, 同等性をどう評価するか)
- ✓ 入手時期、実試料測定時に色で溶血の程度を確認していること
- ✓ 溶血マトリックスの評価方法について、全血を1%~2%添加マトリックスを用いてQC試料を調製し、定量値の確認を行った経験はあるのですが、他にどのような実施方法がありますか？
- ✓ 「溶血の程度」のクライテリアが難しい

Common problems, questions and opinions on validation of haemolysed samples

Comments: (continuance)

- ✓ 溶血マトリックスの調製方法が疑問です。顧客要望に従い、血漿に全血を添加して使用した経験がありますが、全血添加量が妥当であったのかどうか疑問でした。
- ✓ GBCで動物でも必要とされているが、動物種ごとに必要なのかは疑問。また、GLP TK試験では溶血が起こる頻度が極めて低いので、臨床ほど必要性を感じない。
- ✓ 実質的に影響があることは非常に少ない印象。
- ✓ 溶血については検証は可能だが、そもそも、実サンプルでどの程度溶血をしているかわからない(色見本はあくまでも定性的)ので、定量的な判断をどうすればいいか悩んでいる。
- ✓ 何を確認、どのように評価すべきか。項目は何を実施するか？選択性, 真度・精度, 安定性, 抽出率, ...。溶血の度合いの判断が困難。どのような方法で溶血サンプルを調製するのがよいか(有機溶媒添加, 攪拌等)。溶血, 脂質等やり過ぎ?
- ✓ 溶血の判断が、どのくらい溶血していると溶血マトリックスと考えるのか。その指標。また、溶血マトリックスの調達方法について。
- ✓ まずPK/TKサンプルについて溶血の評価をきちんとできるのか(標準化), が一つの課題です。弊社ではPK担当者はそのような訓練をされていません。次に、溶血の考え方について、模擬溶血血漿でバリデーションするだけで本当によいのか、血球移行が高い薬物が測定値に与える影響はどう考えたらよいのかにコンセンサスがありません。非臨床薬物動態試験で血球移行が高度と判明した場合、並行して走っているTK試験では高度に溶血したサンプルは棄却できるように試験責任者に情報を入れるべきかなあと感じています。したがって溶血バリデーションの実施タイミングについては、血球移行と同時期に行なって、併せて情報を各試験に入れれば十分ではないかと考えます。

Common problems, questions and opinions on validation of haemolysed samples

Summary of comments

- **Application of haemolytic grade to incurred samples : 16 responses**

Popular responses

How to grade haemolytic levels.

How to compare haemolytic levels between validated samples and incurred samples.

- **Definition of haemolysed samples: 9 responses**

Which levels of haemolysis require partial validation?

- **Methodology of preparing hemolytic samples : 8 responses**

Is there a preferred methodology?

- **Methodology of validation : 6 responses**

Which parameters are required for validation?

- **Others**

Need for Standardisation of methodology of assessment.

Assessment of compounds highly penetrative to red blood cells, etc.

23 valid responses

SIL-ISを用いる場合はPV不要と考える。

Analog-ISの使用時に実測定において何らかの影響が認められた場合には、選択性、マトリックス効果及び日内再現性をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

溶血マトリックスの調製方法としては、超音波でバーストさせた全血を血漿添加する方法がメジャーであるが、その他にバーストさせた全血を遠心分離して血漿を得る方法や未処理の全血を血漿添加する方法などがある。

In case of using SIL-IS, PV is not necessary.

In case of using analog-IS and if influences are detected on bioanalytical studies, Selectivity, Matrix effect and Intra-assay Accuracy & Precision should be conducted as PV in validation or bioanalytical study, and its data should be used for NDA.

[Preparation method of haemolysed plasma]

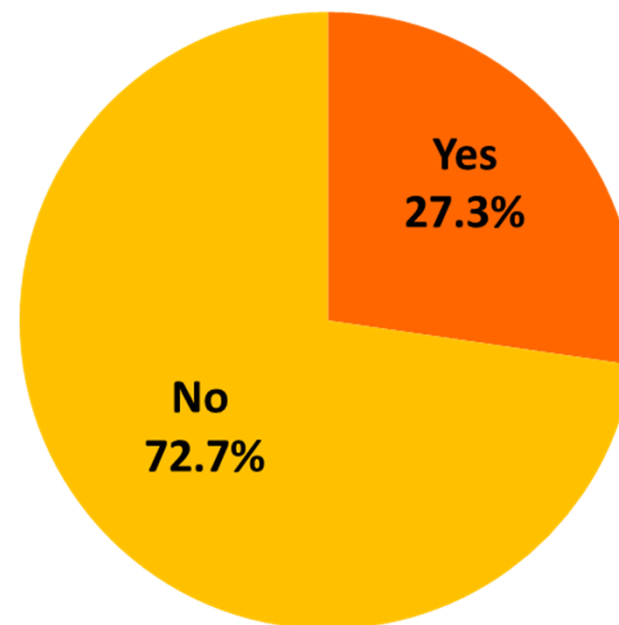
- Sonicated (burst) blood is added to plasma (major)
- Plasma is obtained by centrifugation of burst blood
- Blood is directly added to plasma

etc.

Full validation is not conducted using hyperlipidaemic matrix, but study samples are found hyperlipidaemic.

Do you conduct partial validation to demonstrate that the method is applicable?

(when a related substance is used as the internal standard)



33 valid responses

The reasons for the Q17. (Multiple answers allowed)

Answers:

| | | |
|--|-------|--------------------|
| To meet requirements of EMA guideline: | 6.9% | |
| To verify data validity: | 24.1% | |
| Others: | 72.4% | 29 valid responses |

Others: (Q17 Yes)

- ✓ 高脂質マトリックに関する社内の規定(SOPなど)が無い。
- ✓ クロマトグラムを見て判断する。
- ✓ ケースバイケース。メソッド、化合物、プロジェクトの時間的余裕を鑑みて実施する場合と実施しない場合がある。
- ✓ 実施経験はありますが、経験はかなり少ないです。
- ✓ 測定結果や前処理の状況を判断して対応する。
- ✓ 日本のガイドラインに明確な規定はないため。顧客要望により実施した経験はあり。
- ✓ 高脂血マトリックスにより測定値が大きく異なる事例はあまり報告されていない。ただし、欧州で測定を行う場合にはEMAガイドラインの影響が大きいのでパーシャルバリデーションを考慮する。
- ✓ 定量値に影響を及ぼす可能性が大きければ実施するが、画一的には実施しない。

Others: (Q17 No)

- ✓ SOPや社内の規定に定められていないため。(2)
- ✓ 定義があいまい。一般的な評価方法も確立されていない。
- ✓ 高脂質マトリックスであっても特に評価は追加しない。
- ✓ BMVガイドラインで規定されていないため、特別な懸念がない限り実施しない。
- ✓ フルバリデーションで高脂質の評価をしていない場合、あまりにも高脂質マトリックスの実試料は測定しない。
- ✓ 高脂質マトリックスの定義を定めていないため。「高脂質マトリックスであることが判明」することはなく、必要があれば、事前に病態モデル動物等を用いて確認するにとどめています。
- ✓ 特にそこまで考えていない。高脂質マトリックスの影響が疑われた場合には実施する。
- ✓ 高脂血漿・血清の定義が定まっていない。特に高脂血漿・血清に関連した測定方法のバリデーションに対して、当局のチャレンジがそれほど聞こえてきていない。
- ✓ 高脂質マトリックスは同等のものを調製することができないので、バリデーションはできないと考えている。どうしても不安なら、実サンプルを用いて回収率をみるしかないが、サンプルに限りがある中、そこまではできないと思う。
- ✓ 高脂質マトリックスの判断が難しい。
- ✓ 安定同位体以外のISを用いるケースはほとんどない。
- ✓ 溶血のケースと同様。



Q18-3

1st Survey results

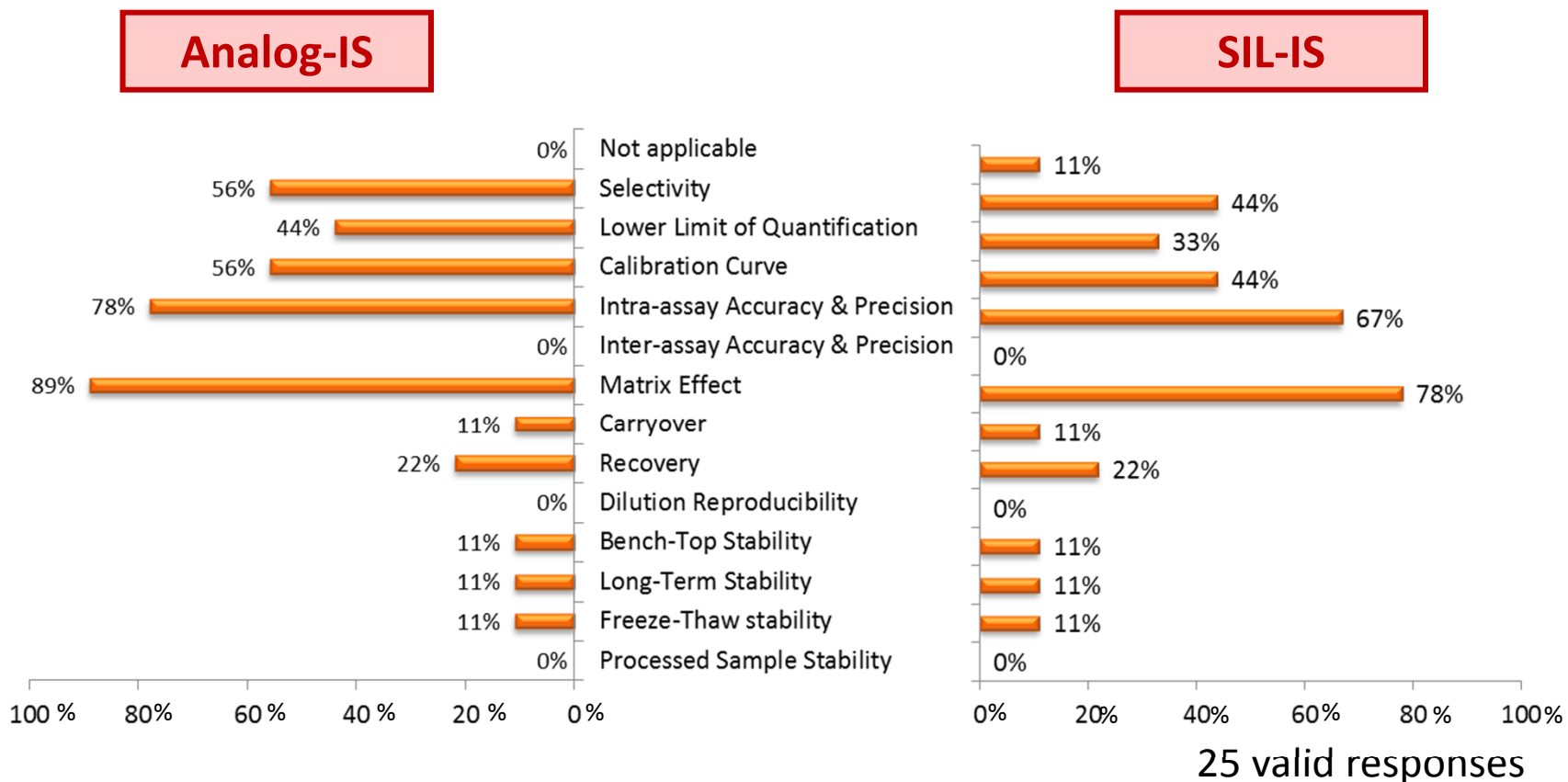
高脂質血: hyperlipidaemic plasma

Summary of above 21 comments

Partial validation is not performed in principle, but may be done in some cases.

Reason: No SOPs, internal rules, unclear definitions, no criteria, or difficulties in sample preparation.

When you conduct PV, which items do you evaluate for hyperlipidaemic plasma sample? (multiple answers allowed)



If you evaluate items other than listed in Q19 or take different evaluation methods, please tell us the details.

Comment: 1 valid response

- ✓ ANVISA申請の際は選択性の評価も実施する。

Selectivity is also evaluated for ANVISA application.

What kind of matrix does your company (your organization) define as hyperlipidaemic matrix requiring partial validation? (e.g. patients with dyslipidemia, Caucasian)

Does your company have any criterion?

Comments:

7 valid responses

- ✓ 脂質濃度 20mg/mL以上
- ✓ 高脂血漿モデル動物から採取したマトリックス
- ✓ 明確な基準はなく、目視で明らかに濁っている乳び状態
- ✓ 臨床試験では、フルバリデーション内に組み込みます。その理由としては、脂質異常疾患の患者マトリックスの場合も有りますが、健常人での試験でも、欧米人のマトリックスのように高脂質なマトリックスを想定し、行います。
- ✓ 特に設定なし(3)

Summary of above 7 comments

Matrix collected from hyperlipidaemic animal models, matrix with high lipid concentration.

How do you obtain or prepare the hyperlipidaemic matrix for validation?

5 valid responses

Comments:

- ✓ 購入或いは調製
- ✓ 社内非臨床PK:モデル動物を作成
臨床PK:欧州ではフルバリデーション時に取得してしまう場合があります。
市販の添加材を混合して調製することが多いようです。
- ✓ 高脂血症モデル動物から採取したマトリックス
- ✓ 血漿から脂質を遠心などで分離して添加する。
- ✓ 概念としてはパーシャルバリデーションが必要と考えていますが、実施経験がありません。

Summary of above 5 comments

Hyperlipidaemic animal models are bled, lipid is added to control matrix.

Do you verify that the validated method is applicable to hyperlipidaemic plasma sample ?
If Yes, How do you prove it?

Comments:

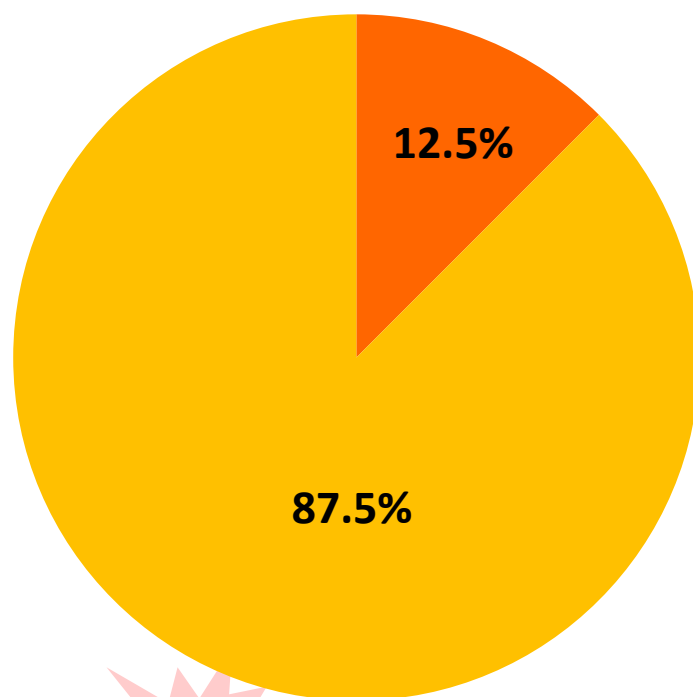
7 valid responses

- ✓ 概念としてはパーシャルバリデーションが必要と考えていますが、実施経験はありません。意見としては範囲内であることを確認するのは難しく、ヒストリカルデータから正当化する手法がよいと考えます。
- ✓ 確認していない(影響があった事例がないため)
- ✓ 確認していない(5)

Summary of above 7 comments

No verification, generally.

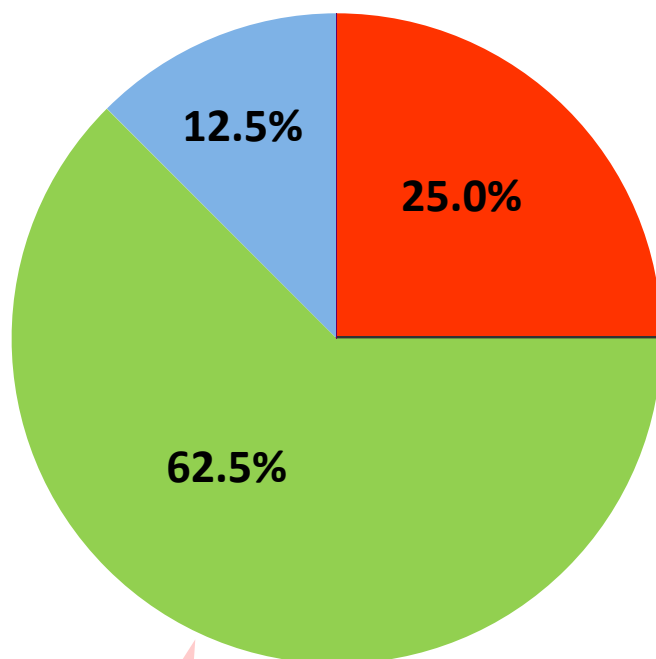
Does your company have any SOP regarding the validation for hyperlipidaemic samples?



8 valid responses

- Yes, our SOP define validation for hyperlipidaemic samples.
- No, our SOP does not define it, but validation method is standardized.
- We have no SOP or standard validation method.

How does your company conduct the PV for hyperlipidaemic samples and for what purpose do you use the data?



- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its effects, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

8 valid responses

Common problems, questions and opinions on validation of hyperlipidaemic samples

20 valid responses

Comments:

- ✓ 高脂質マトリックスにてバリデーションやパーシャルバリデーションが必須であるとするのであれば、高脂質マトリックスの定義が必要。また、高脂質マトリックスの購入には時間がかかるので、購入時間短縮が必要。
- ✓ どの程度の高脂質だとPV必要なのか
- ✓ どのようなサンプルを使用しているのか？ 調製法は？
- ✓ Lot間における脂質濃度のコントロールが難しい
- ✓ SIL-ISを用いていて、高脂質マトリックスで実検体の定量に影響があるケースがあれば、事例が知りたいです
- ✓ 高脂質の影響を評価する標準的な方法を決めていくべきです(国際的ハーモナイズ)。
具体的には、どういう高脂質マトリックスを使用するのが適切か、脂質の尺度をどうするか(バリデートした条件と実際の試料の比較, 同等性をどう評価・比較するか)
- ✓ 高脂質マトリックスが測定に影響を与えないような、前処理や測定を探す方が大事かと思う。
- ✓ 高脂質のクライテリアが難しい。
- ✓ 高脂質マトリックスを調製する方法として、Intralipid 20でよいかどうか。
最近Fabioらがnatural matrixの利用を提案しているが、本当に必要かどうか。
- ✓ 溶血に比べて、高脂質血漿・血清の定義が難しく、人工的にどのように調製するのはなかなか難しいと思います。ゆえに今後のデータの蓄積が必要になるのではないのでしょうか？
- ✓ リスクアセスメントすべき事項だとは思いますが、高脂質マトリックスが何を指すのか不明なため、バリデーションとして実施することはできないと思う。
また、実サンプルが「高脂質マトリックス」であるということ判断することも難しい。
- ✓ 高脂質マトリックスは調製するか？購入するか？
- ✓ ISが類縁体の場合、前処理をしっかりとクリーンナップすることが多いと考えられる。
その場合、十分高脂質、溶血等ケアできる前処理になっている可能性も高い。

Common problems, questions and opinions on validation of hyperlipidaemic samples

Summary of comments

20 valid responses

- **Definition of hyperlipidaemic samples: 10 responses**

Popular responses

Which levels of lipid or other parameters require partial validation?

- **Methodology for preparing hyperlipidaemic samples : 6 responses**

Is there a preferred methodology?

Difficult to prepare validation samples.

- **Application of lipidaemic grade to incurred samples : 5 responses**

How to compare lipidemic levels between validated samples and incurred samples.

- **Others**

Need for standardisation of methodology of assessment.

Is there a need for partial validation under use of SIL-IS?, etc.

現状、高脂質血の定義が難しい。

実測定において何らかの影響が認められた場合には、影響を受けたマトリックスに近い試料を用いて選択性、マトリックス効果と日内再現性をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

Hyperlipidaemic plasma is difficult to define.

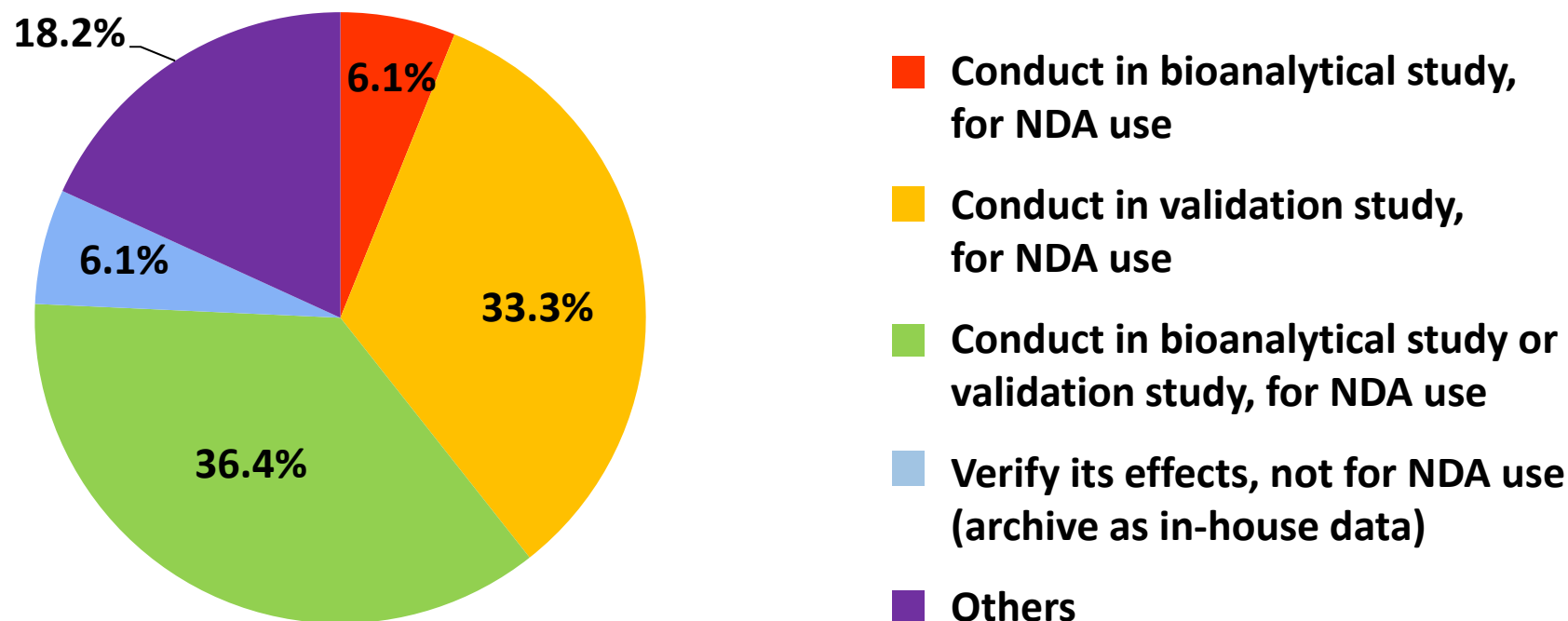
If influences are detected on bioanalytical studies, Selectivity, Matrix effect and Intra-assay Accuracy & Precision should be conducted as PV in validation or bioanalytical study using the matrix with problem, and its data should be used for NDA.

[Preparation method of hyperlipidaemic plasma]

There is no useful information.

How does your company conduct PV for change in analytical instruments and for what purpose do you use the data?

(ex. change for the same , equivalent or upper level instrument)



33 valid responses

Others:

- ✓ 同一機種の場合には、検証し、参考資料として残しますが、申請資料にはいたしません。
- ✓ 同一機種の別機体に変更する場合、その必要が生じた試験の資料として保管します。
- ✓ 同一機種の場合は、上記のうち「妥当性は検証するが申請資料にはしない」に該当します。
機種の変更は経験はありませんが、パーシャルバリデーションを実施して、独立した試験とするかは、その時の状況で判断します。
- ✓ 顧客要望に従い、測定試験内で実施し、申請資料とする場合と、妥当性は検証するが、申請資料にはしない場合の両方がある。
- ✓ 同一機種の別の装置への変更は妥当性は検証するが、申請資料にはしない。
機種の変更(同一メーカーで上位機種への変更含む)は余裕があれば独立した試験で実施し、申請資料とする。
- ✓ ケースによる。異なる機種に完全に切り替えるなら、パーシャルバリデーションを実施するだろうし、単発であれば測定試験内で確認する。同一機種であれば申請資料にはしないと思う。

Summary of above 6 answers

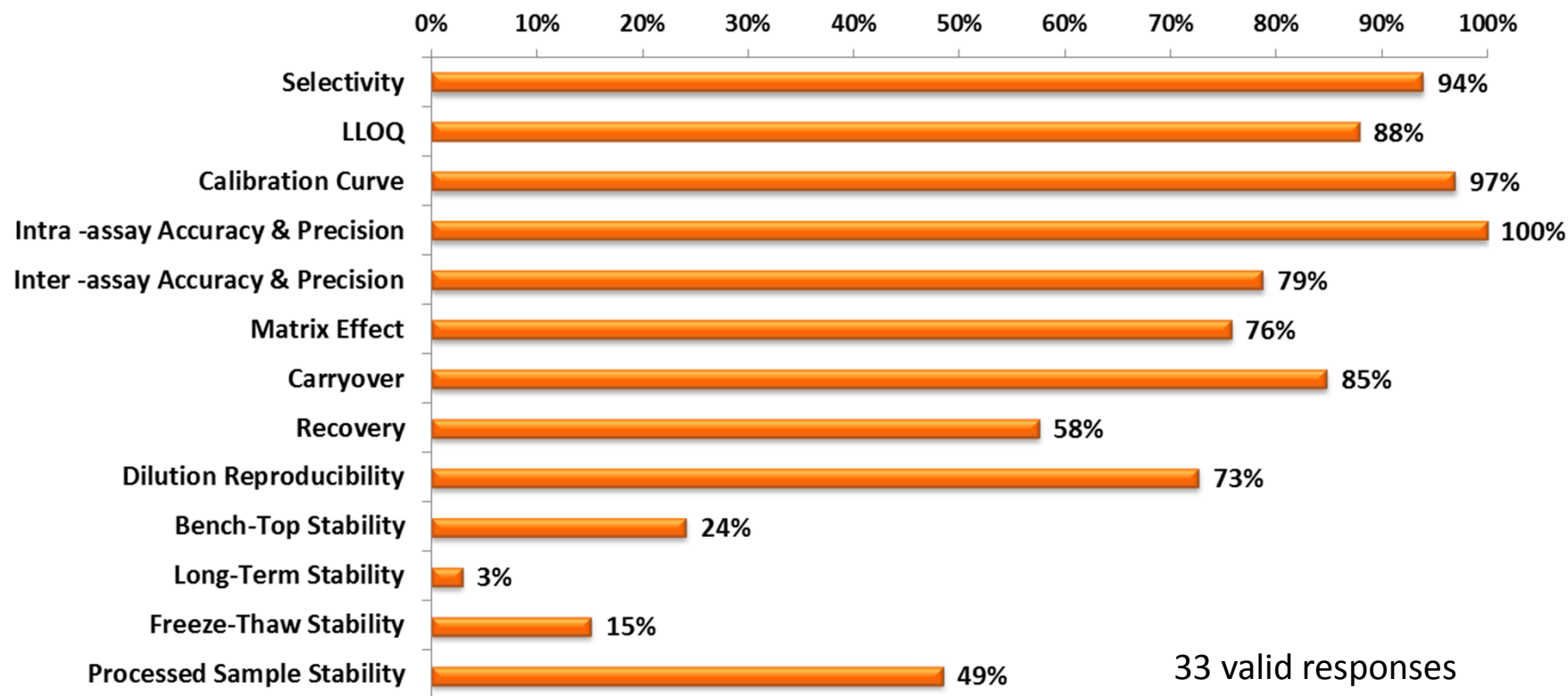
It depended on the situation. In the case of change for the same model, the validity was checked but not for application material. In the case of change for a different model, PV for application material was conducted.

Q28

1st Survey results

Which item do you need to conduct PV for transfer of the analytical method to another laboratory ?

(Multiple answer allowed)



Q29

 1st Survey results

If you evaluate items other than listed in Q28 or take different evaluation methods, please tell us the details.

- ✓ 双方の施設に、Unknownサンプルとして、同一調製サンプルを送付し、Dif(%)がクライテリアに入る事を確認します。
- ✓ 臨床PKでは、上記に加え短期安定性、凍結融解安定性も実施している
- ✓ 長期安定性以外はほぼすべてを実施します。溶液の安定性もたいてい再取得します。
- ✓ 顧客要望に従い、同一LotQCサンプルを盲検下で2施設にて測定し、各施設で日内再現性判定基準を満たしていることを確認した経験、また、70%以上のサンプルの定量値の差が±20.0%以内であることを確認した経験あり。
- ✓ 室温保存安定性。室温に関する基準が異なる場合があるため。
- ✓ 安定性について懸念があるような化合物であれば、施設ごとに検証することもありうる。
- ✓ 短期、長期、凍結融解安定性についてはケースバイケース。最初海外で、次に日本というケースでは日本で安定性を含めてフルバリで実施するケースはある。同じ施設のレポートのみで報告書を構成したいため。

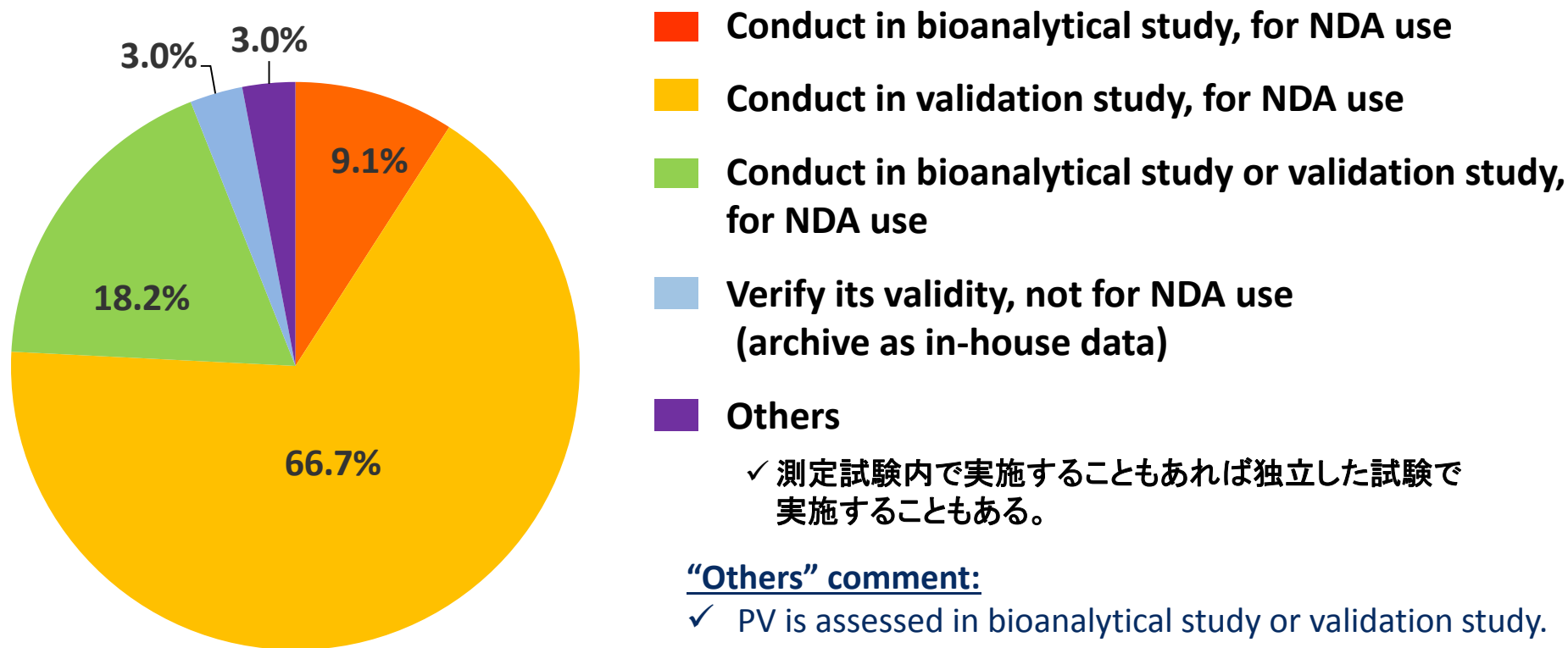
Summary of above 7 answers

- ✓ The QCs or unknown samples are analyzed in the both laboratories and the results are compared.
- ✓ Stability are also assessed (e.g., bench-top, freeze-thaw, and/or standard solution stability).

Q30

1st Survey results

How does your company conduct PV for transfer of the analytical method to another laboratory and for what purpose do you use the data?



33 valid responses

DG Recommendation

測定施設変更の場合には、安定性を除くフルバリデーション項目をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨するが、クロスバリデーションを実施するのであれば日間再現性を省略してもよいと考える。クロスバリデーションの実施方法については、さらなる議論が必要である。

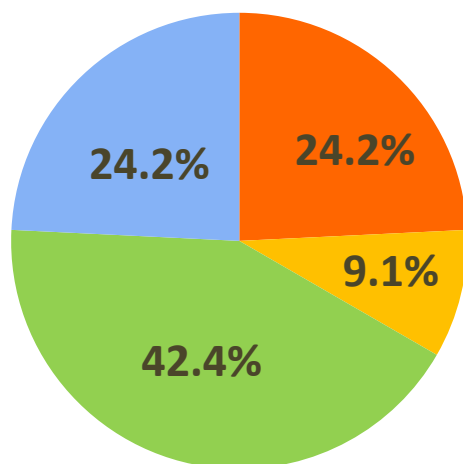
In principle, full validation items except sample stability should be conducted as PV in validation or bioanalytical study using the matrix with problem, and its data should be used for NDA.

In case that cross validation is conducted, Inter-assay Accuracy & Precision can be excluded from evaluation.

Q31

1st Survey results

Does your company conduct PV for change in analysts to certify the measured value in bioanalytical study?



33 valid responses

■ No (Analysts can conduct bioanalytical study without any certification)

■ Analysts can conduct bioanalytical study if an analytical method is fully validated by some analysts

■ All analysts should conduct PV before bioanalytical study

■ Others

- ✓ 担当者のPV試験結果を教育記録とする。(3)
- ✓ 生データを取得するが報告書は作成しない、あるいは報告書申請資料に用いない。(2)
- ✓ 複数担当者でのバリデーションで確認できれば、PV不要とする。
- ✓ 測定試験で確認し、生データを残し、報告書は作成しない。
- ✓ 「試験責任者判断によりPV実施の必要性を判断」とSOPで規程しているが、実際は担当者が変わる度に実施している。

Summary of above "Others" comments:

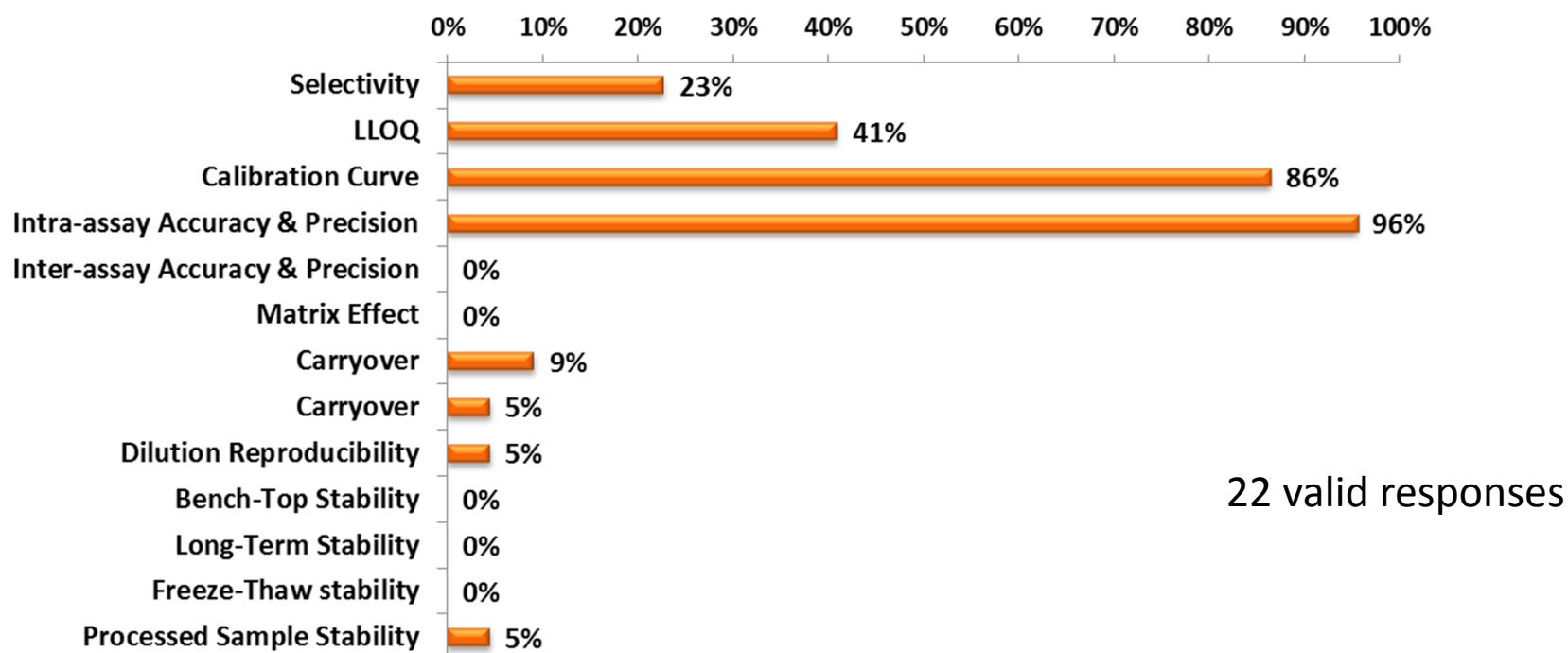
Raw data of PV will be archived, but will not be reported.

Q32

1st Survey results

Which item do you need to conduct PV for change in analysts?

(Multiple answers allowed)



Q33

1st Survey results

If you evaluate items other than listed in Q32 or take different evaluation methods, please tell us the details.

- ✓ 選択性、定量下限、分析単位再現性は、必要に応じて実施します。

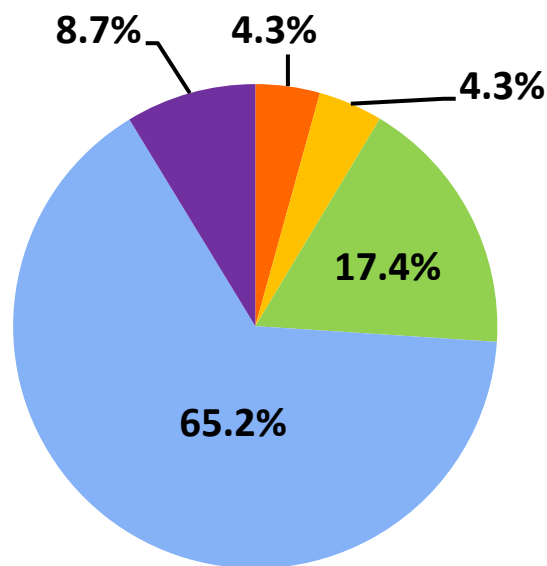
Selectivity, LLOQ, and Intra-assay Accuracy & Precision will be conducted, if necessary.

1 valid response

Q34

1st Survey results

How does your company conduct PV for change in analysts and for what purpose do you use the data?



23 valid responses

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

- ✓ 分析担当者変更の必要が生じた試験 (測定試験もしくはバリデーション試験) の申請資料とする。
- ✓ 新規担当者の教育という観点で、“mock study”を実施することが多いが、申請資料としない。

Summary of “Others” comments:

- ✓ The PV data will be included in the bioanalytical or validation study for NDA use
- ✓ Training for analysts, but its records is not used for NDA.

DG Recommendation

測定担当者の変更にPVは不要と考えるが、
実測定前に2人以上の担当で妥当性を確認することを推奨する。
(評価項目: 検量線, 日内再現性)
事前確認のデータは、申請資料として残す必要はないが、
FDA申請を考えるような場合には記録を残すべきと考える。

In principle, PV is not necessary.

Verification of its validity by some analyst (2 or more) should be conducted before actual analysis.

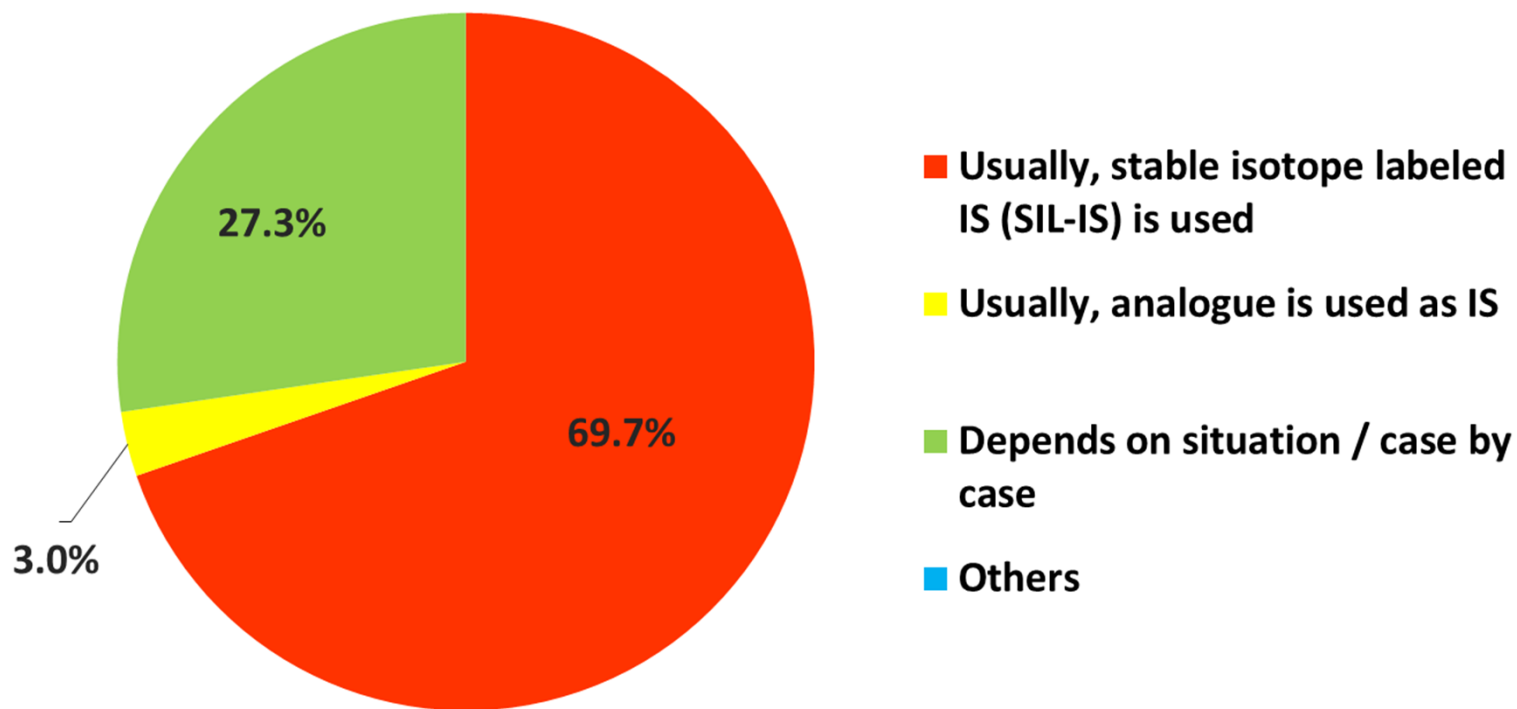
(Evaluation items: Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision)

It is enough if its data is archived as in-house data, however, its data should be archived appropriately, especially if there is any possibility of FDA submission.

Q35

1st Survey results

What kind of Internal standard (IS) is usually used ?



33 valid responses

What type of Internal standard (IS) do you use ?

5 valid responses

- ✓ 未変化体はSIL-IS。代謝物のSIL-ISは合成が追いつかない場合が多く、未変化体のSIL-IS(すなわちAnalog)を使用することが多い。
- ✓ 可能な限りSIL-ISを使用。どうしても無理な場合は類縁物質をISに使用する。
- ✓ 原則 SIL-ISを使用。
高額である場合や入手までに時間を要する場合は、類縁物質を使用。
- ✓ SIL-ISが入手できるなら、それを優先するが、できないことも多い(特に、代謝物)。
- ✓ 可能な限りSIL-ISを用いる。プロジェクトの予算や合成期間、探索段階で安定した内部標準物質があるかどうかで決めている。

Summary of above 5 comments:

For parent drugs, stable isotope-labeled internal standard (SIL-IS) is basically used (analog is used only when SIL-IS is not available (due to cost/time)), but for metabolites, analogs are used occasionally.

If IS needs to be changed, when is the right timing?



4 valid responses

- ✓ 臨床ステージ入りが決定される頃。
- ✓ フルバリデーションを取り直す必要があるタイミングで実施する。
- ✓ 顧客が決定する。
- ✓ きりのいいタイミング。フェーズが切り替わるタイミングが望ましい。

Summary of above 4 comments:

- ✓ Before the initiation of Phase 1 clinical studies
- ✓ On phase transitions of drug development
- ✓ Before the re-validation study of the analytical method

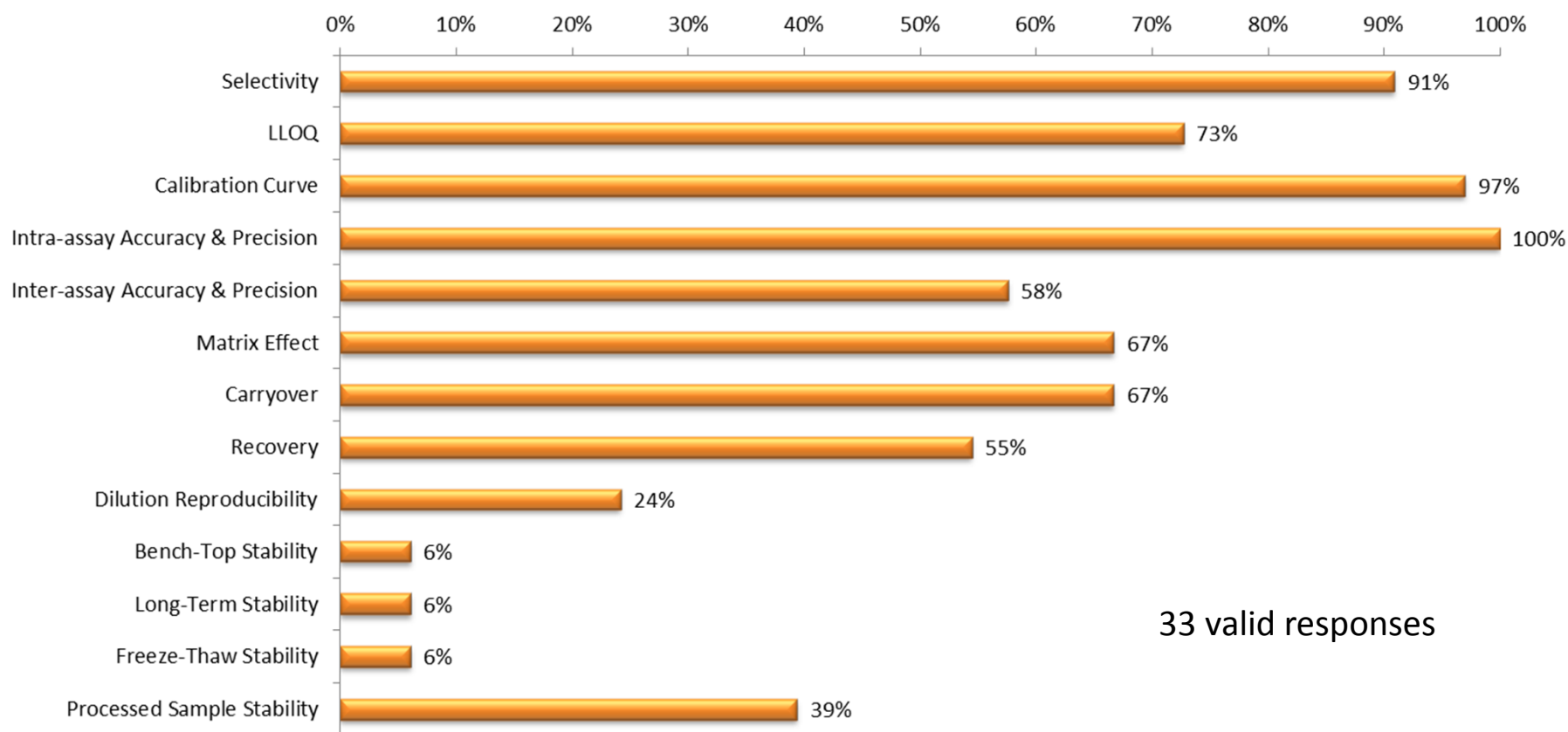


Q37

1st Survey results

Which validation items do you evaluate when “IS” is changed?

(multiple answers allowed)



If you evaluate items other than listed in Q37 or take different evaluation methods, please tell us the details.



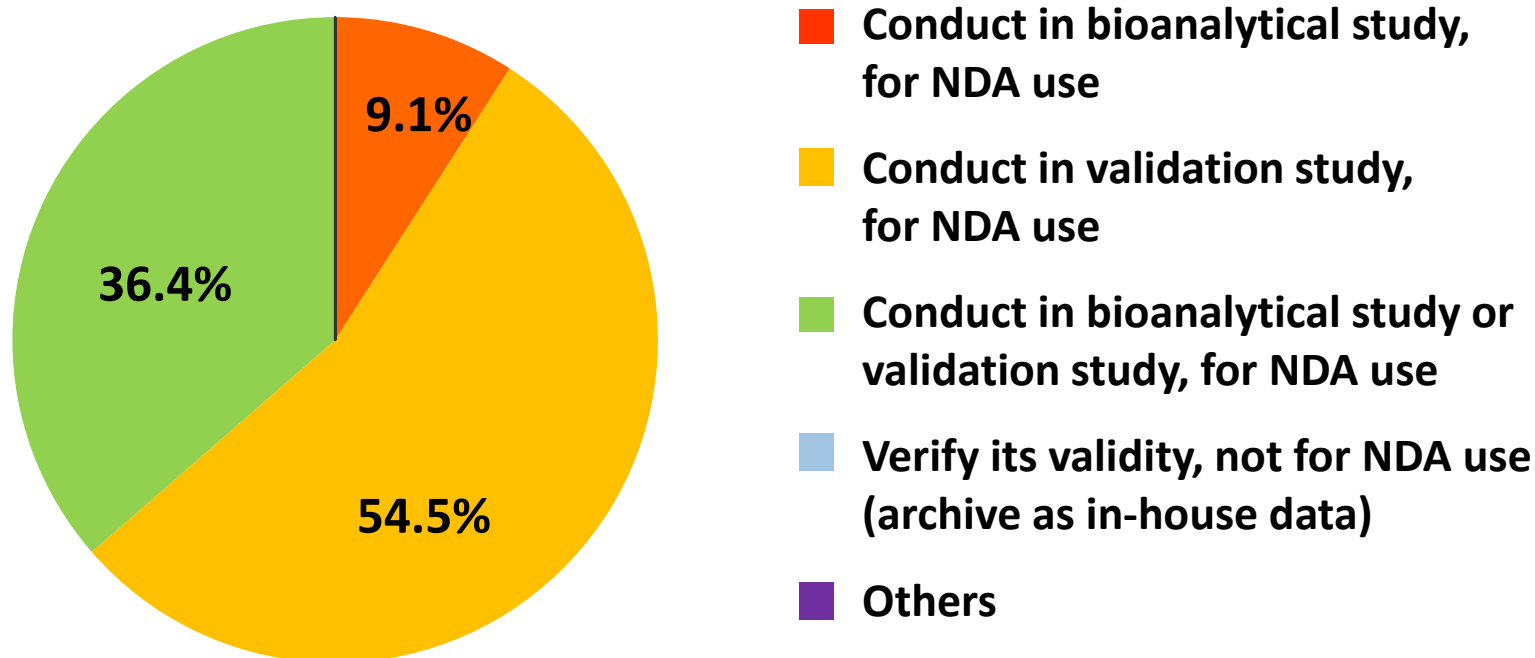
3 valid responses

- ✓ このケースは、社内規定(SOP)では定義しておりません。
選択性、定量下限、日間再現性、マトリクス効果、回収率、前処理後安定性を実施するケースもあります。
- ✓ IS溶液安定性
- ✓ このような経験がないが、フルバリデーションする可能性が高いように思います。

Summary of above 3 comments:

- ✓ We do not define SOP in this case, but Selectivity, LLOQ, Inter-assay Accuracy and Precision, Matrix Effect, Recovery and Processed sample stability were assessed with a certain case.
- ✓ Stability for IS in solution was assessed.
- ✓ We have no experience in this case but we suppose that full validation will be needed.

How does your company conduct PV for change in Internal Standard and for what purpose do you use the data?



33 valid responses

DG Recommendation

- ▶ SIL-ISに変更する場合
 選択性、定量下限、検量線、日内再現性、前処理後安定性、マトリックス効果をPVとして実施することを推奨する。
 高濃度を添加する際などcase-by-caseでキャリーオーバーの実施を検討する。
- ▶ Analog-ISに変更する場合
 選択性、定量下限、検量線、日内再現性、前処理後安定性、マトリックス効果、キャリーオーバー、回収率をPVとして実施することを推奨する。
 日間再現性は測定法の性質によってcase-by-caseで実施を検討する。

いずれのケースでも、希釈再現性及び未処理サンプル中の安定性はIS添加の前に
 関する評価項目なので不要と考える。

PVは独立した試験または測定試験内で実施し、申請資料とする。



DG Recommendation

- **Change to SIL-IS**
Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision, Processed Sample Stability and Matrix effect should be evaluated as PV.
Additionally, Carry-over should be evaluated as PV in case where high concentration of IS is added to samples.
- **Change to Analog-IS**
Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision, Processed Sample Stability, Matrix effect, Carry-over and Recovery should be evaluated as PV.
Additionally, Inter-assay Accuracy & Precision should be evaluated as PV depending on a characteristic of the method.

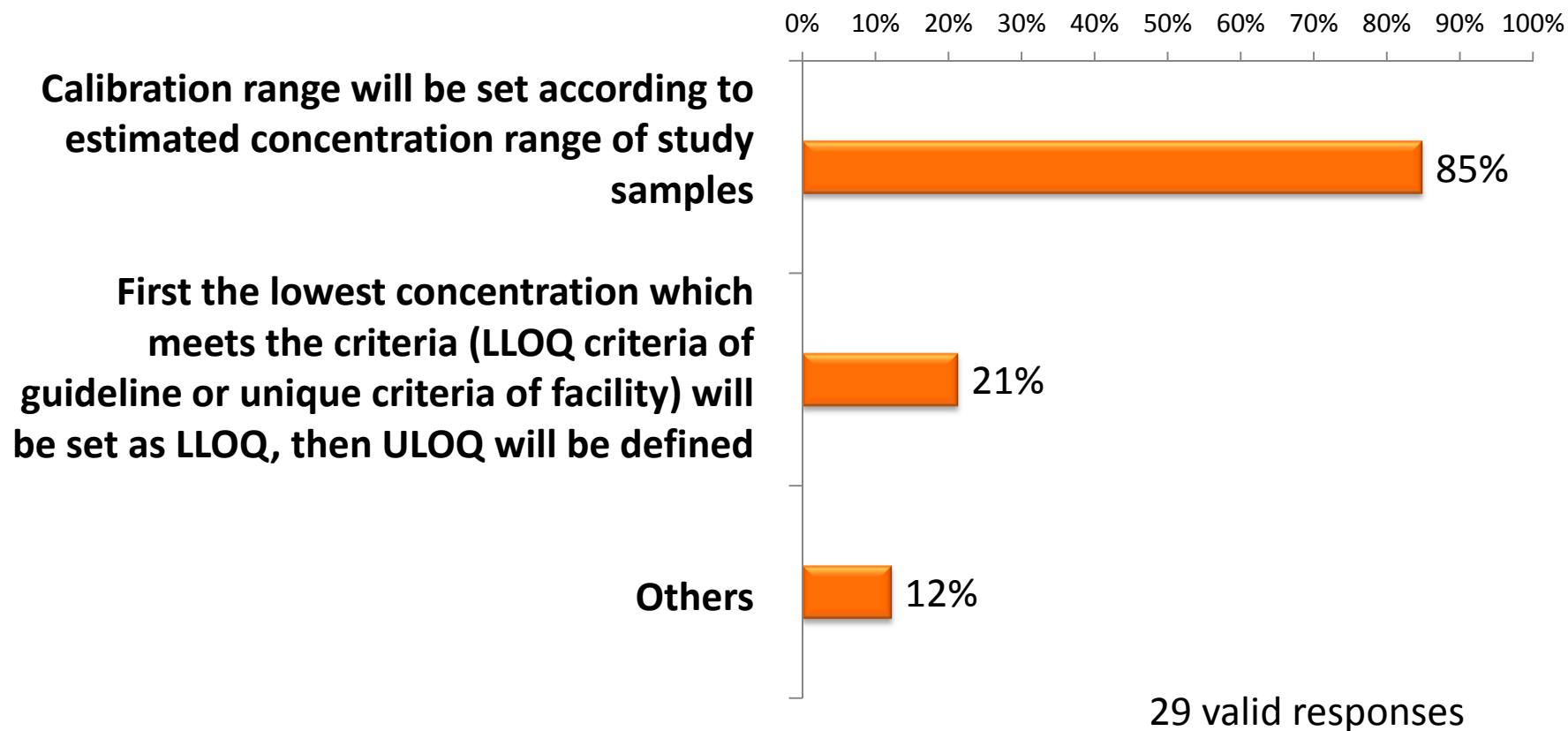
In either case, Dilution Reproducibility and Stabilities in untreated samples are unnecessary to evaluate because these are not affected by changes in IS.

PV data should be used for NDA.

Q40-1

1st Survey results

How do you set a calibration range to establish a new bioanalytical method? (Multiple answers allowed)




 4 valid responses

Others of Q40.

Others:

- ✓ CROなので、委託者から提示される分析法にもよります。一から立ち上げる場合ですと想定される実試料の濃度範囲から定量下限を設定し、そこから濃度上限を設定します。
(必要かつ可能なら更に高濃度に設定することもあり得る)
- ✓ 目的とするデータが得られるかどうか最優先になるが、その時点で可能な技術レベルで検討した結果をもって最終的に決定する。目的が達成されない場合には、別途検討(異なる測定法や技術)も実施する。
- ✓ 顧客要望の検量線範囲をもとに、バリデーション判定基準を満たす検量線範囲を設定。
- ✓ 実試料で想定される濃度から定量下限を定め、バリデーション要件を満たす定量幅から定量上限を設定する。

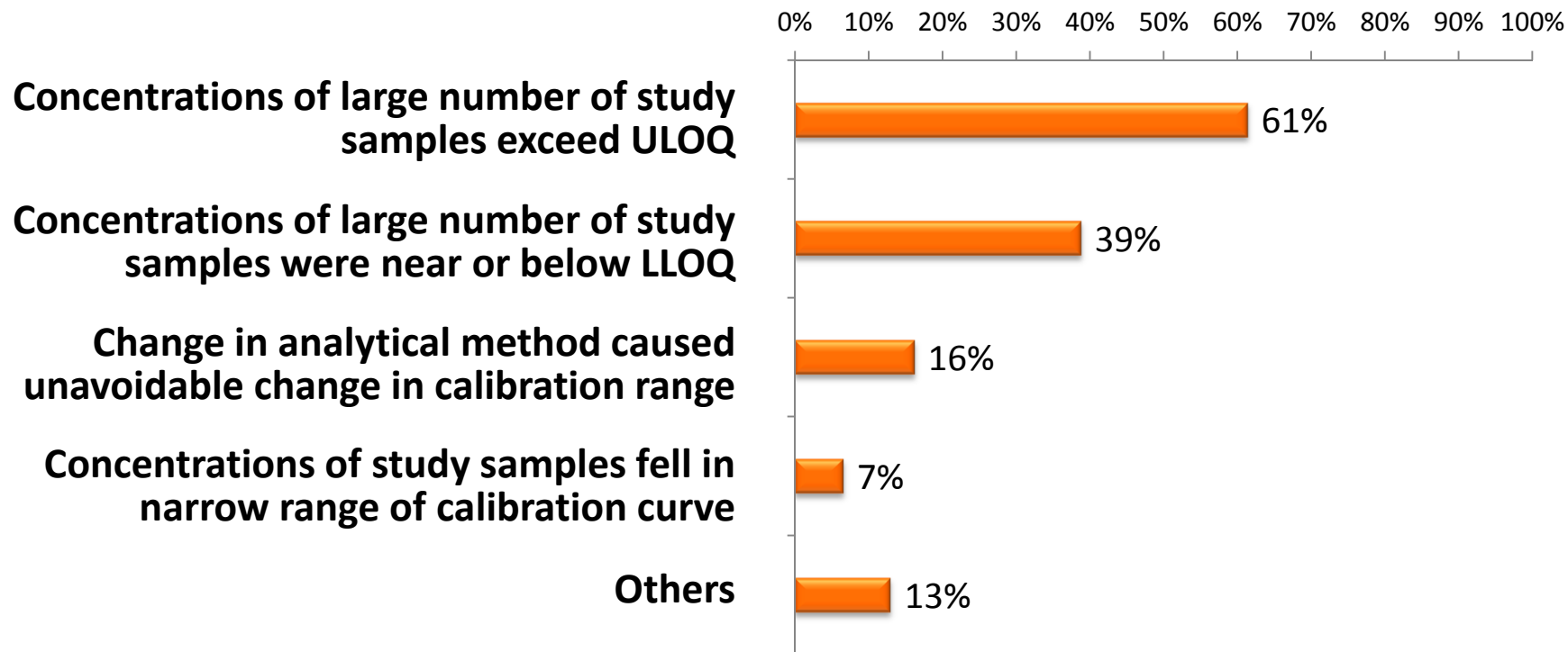
Summary of above responses :

- ✓ LLOQ will be set according to estimated concentration of study samples, then ULOQ will be defined
- ✓ LLOQ will be set according to estimated concentration of study samples, then calibration range which meets the criteria will be defined
- ✓ Dependent on the method provided by sponsor

Q41-1

1st Survey results

What was the reason for change in calibration range after the full validation? (Multiple answers allowed)



31 valid responses

Others:

4 valid responses

- ✓ 低用量の薬剤開発のため、定量下限を変更した。
- ✓ 実試料の投与前試料に妨害ピークがあったため。臨床PK/TKでは基本的には変更しない。高感度が必要な場合には別途フルバリデーションとなるケースが多い。
- ✓ 最終相の定量値がLLOQ未満となり傾きが算出できず、検量線下限を下げることになったため。
- ✓ 定量下限の変更に関して実試料で十分な「選択性」が得られなかったため。

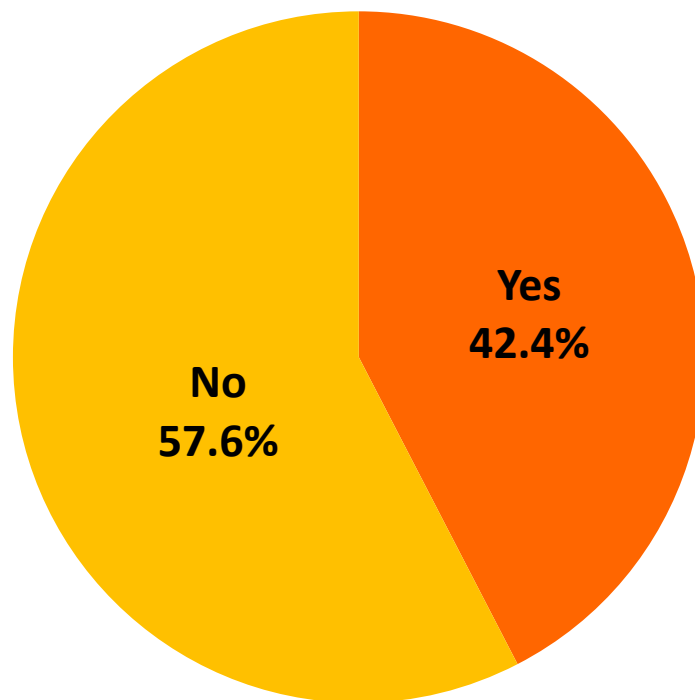
Summary of above comments

Reasons for change are insufficient selectivity in study samples, to improve sensitivity for low dose study and for samples in elimination phase, etc.

Q42

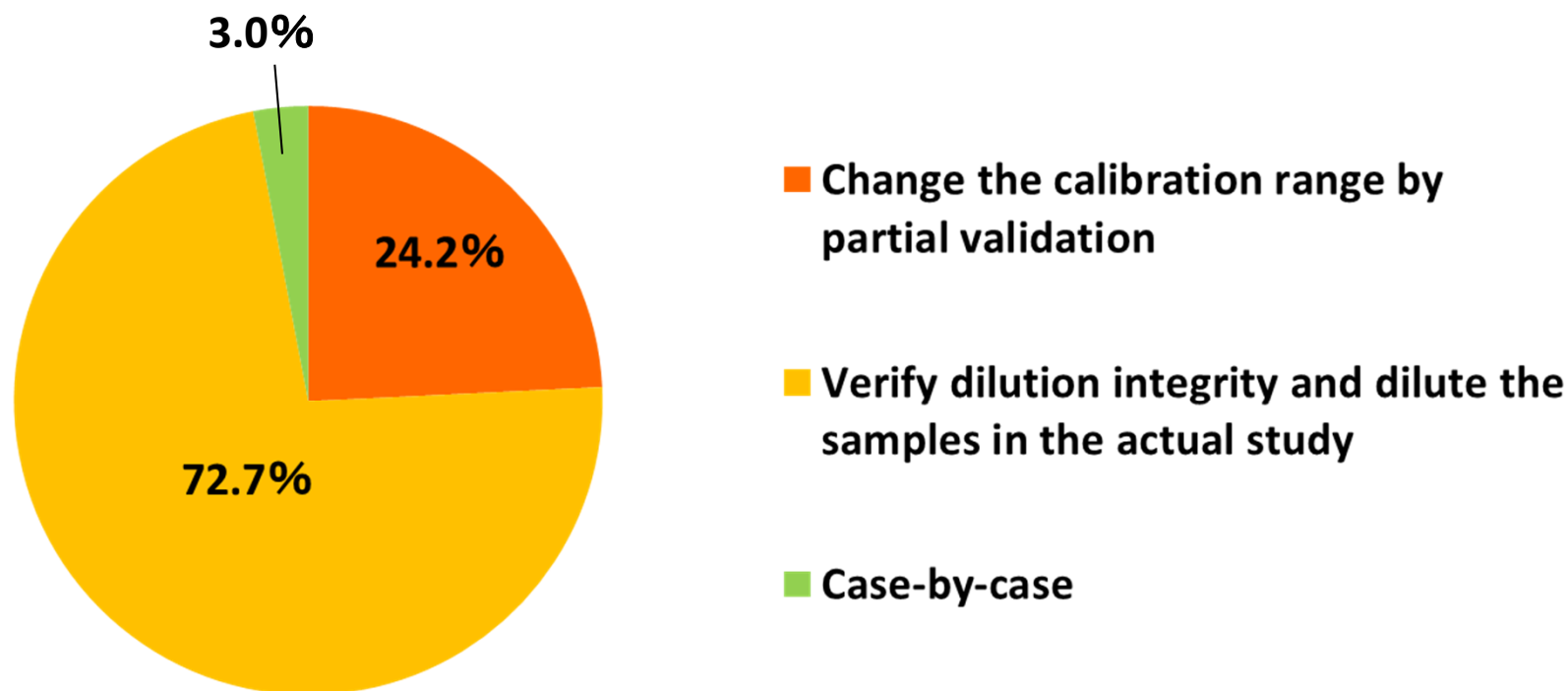
1st Survey results

Does your SOP have evaluation items for change in calibration range?



33 valid responses

**If many study samples have unexpectedly high concentrations above the ULOQ, how do you usually handle that?
Please share your reasons.**



33 valid responses

Comments: (Case-by-case)

- ✓ 非臨床PK: 1回のみでの測定では希釈。何度も測定の機会がある場合は範囲変更。
臨床PK/TK: 基本的には希釈で対応する。次の試験でも同様の濃度となることが予想される場合は定量範囲を変更する場合もある。
- ✓ (将来的に)発生する検体数次第。
- ✓ 1試験のみであれば、希釈で対応すると思います。長期で継続して測定試験を実施することが予想される場合には検量線範囲を変更し、パーシャルバリデーションを実施すると思います。
- ✓ 特定の試験のみの場合には希釈で対応するが、後に同様な試験が複数以上想定される場合、また測定中の試験検体が多い場合は、partial validationとなる。
- ✓ 開発計画次第
- ✓ 非臨床では希釈で対応する。臨床試験ではPKの重要性から判断し、BEやDDIでは検量線範囲を変えることも検討する。

Comments: (Change the calibration range)

- ✓ 通常は希釈の妥当性を確認することを優先しますが、本当に多くの実試料で検量線上限を超えていた場合は、検量線範囲を変えざるを得ないと考えます。

Comments: (Dilution integrity)

- ✓ 自由度が高いから。
- ✓ 実試料の測定は、スケジュールを優先するため。
- ✓ 日本の当局は検量線範囲の変更をあまり推奨していないような印象があります。
- ✓ 定量範囲を変更しない限り、希釈の妥当性で対応可能であるから。
- ✓ 希釈の妥当性を確認する方が効率的(作業量が少ない)であるから。
- ✓ 新たにバリデーションを取得することが面倒なので。濃度が予想できれば、事前に希釈しておけば特に問題となることはない。

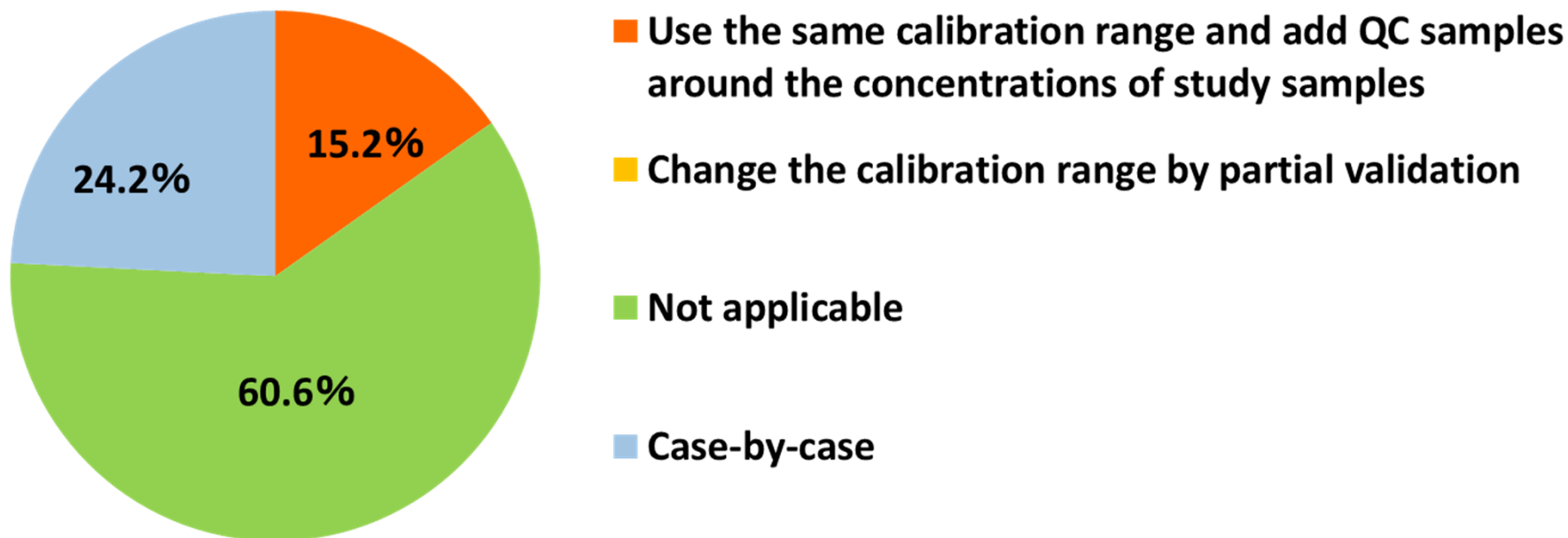
Summary of above 14 comments

Dilution integrity is generally evaluated but the method is dependent on extent, number of samples, and schedule.

Q44-1

1st Survey results

If study sample concentrations fall in a certain range of the calibration curve (e.g. LLOQ to middle QC, middle QC to around ULOQ), how do you usually handle that?
Please share your reasons.



33 valid responses

Comments: (Add QC sample)

- ✓ 臨床の場合には、このように対応します。しかし、TK、非臨床試験の場合には、何も対応しません。(但し、基本的には、サンプルの濃度レベルを把握してからそれに合わせて検量線範囲を設定していますので、大きく偏る事は有りません。)

Comments: (Not applicable)

- ✓ 検量線範囲はバリデーションで妥当性が確認されているので何も対応する必要はないと考えている。
- ✓ 近辺の濃度のQCで精度等は保証されるから。
- ✓ 今後は必要になるかもしれないが、現在是对应しない。
- ✓ 日本のガイダンスに規定はないため。
- ✓ 測定値の妥当性は十分立証されていると考える。

Comments: (Case-by-case)

- ✓ SOPでは、「QC試料を追加することが望ましい」としてあります。ただ、これまで
は、そのようなケースはありませんでした。実際の対応は、個別の試験ごとに
ケースバイケースで対応しています。
- ✓ 偏りの程度による。
- ✓ 試験の規模、測定法の今後の使われ方により、QC試料の追加と検量線範囲
の変更とで工数がかからない方を選択します。
- ✓ 現状は対応していないケースが殆ど。しかしガイドラインでも記述されている
ので、あらかじめ想定される場合はQCを追加することも視野にいれている。
- ✓ 現状、経験がないが、よりケアすべき問題と認識しています。

Summary of above 11 comments

Not applicable (validity of the measurement values has been confirmed)

or

Case-by-case

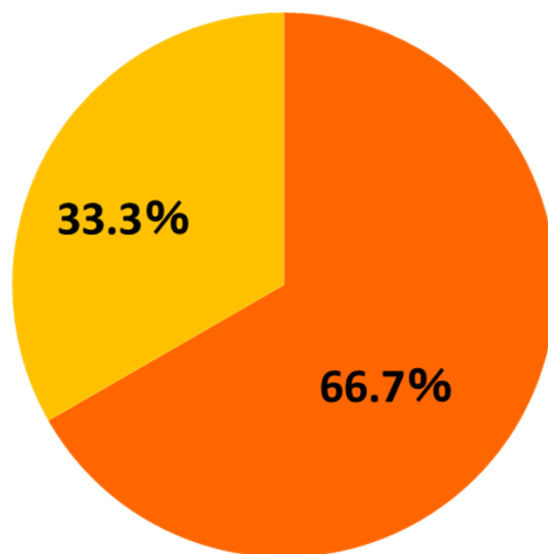
(depending on bias in study sample concentrations and type of study)

Q45

1st Survey results

If your answer is “Use the same calibration range and add QC samples around the concentrations of study samples” or “Case-by-case”, how do you set concentrations of additional QC samples?

Do you verify reproducibility of measurement of the additional QC samples in preliminary assessment?



- No preliminary assessment. Additional QC samples are incorporated in the actual study.
- Verify the validity of QC samples in preliminary study and incorporate the QC samples in the actual study.

12 valid responses

Please share the details of your preliminary assessment.

Comments:

- ✓ 日内再現性のみを確認する。
- ✓ 適切に調製できているかの確認を兼ねて、分析単位再現性の確認をする。
- ✓ 念のため、検量線と新しいQCの測定を行ってみる。特に、申請資料としない。



3 valid responses

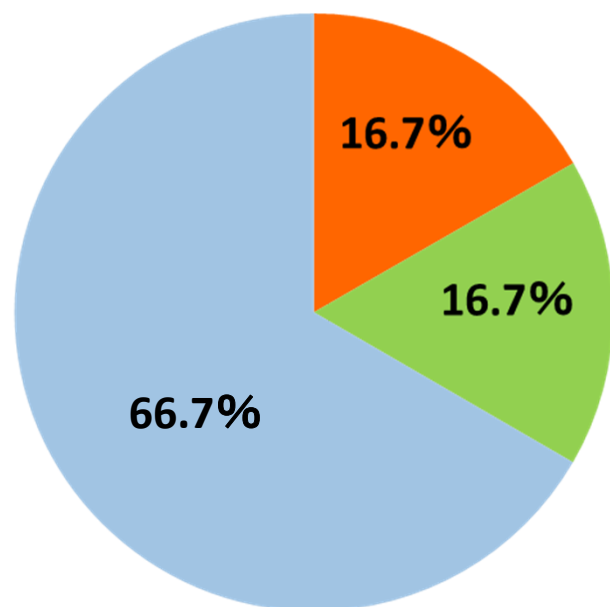
Summary of above 3 comments

Inter-assay accuracy and precision

or

Calibration curve and new QC samples

How does your company conduct the preliminary assessment for additional QCs and for what purpose do you use the data?



- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

6 valid responses

検量線範囲の変更 : Change in calibration range

Q48

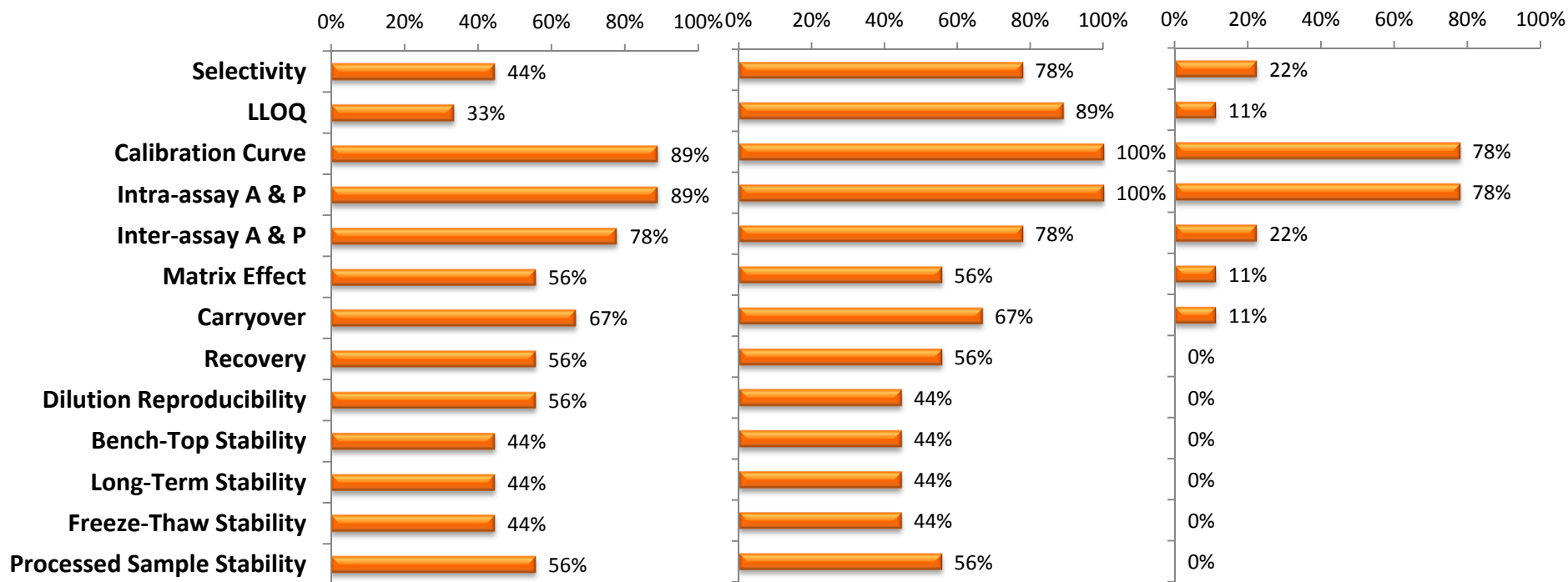
1st Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in calibration range? (multiple answers allowed) 25 valid responses


Extending to higher side

Extending to lower side

Narrowing the range

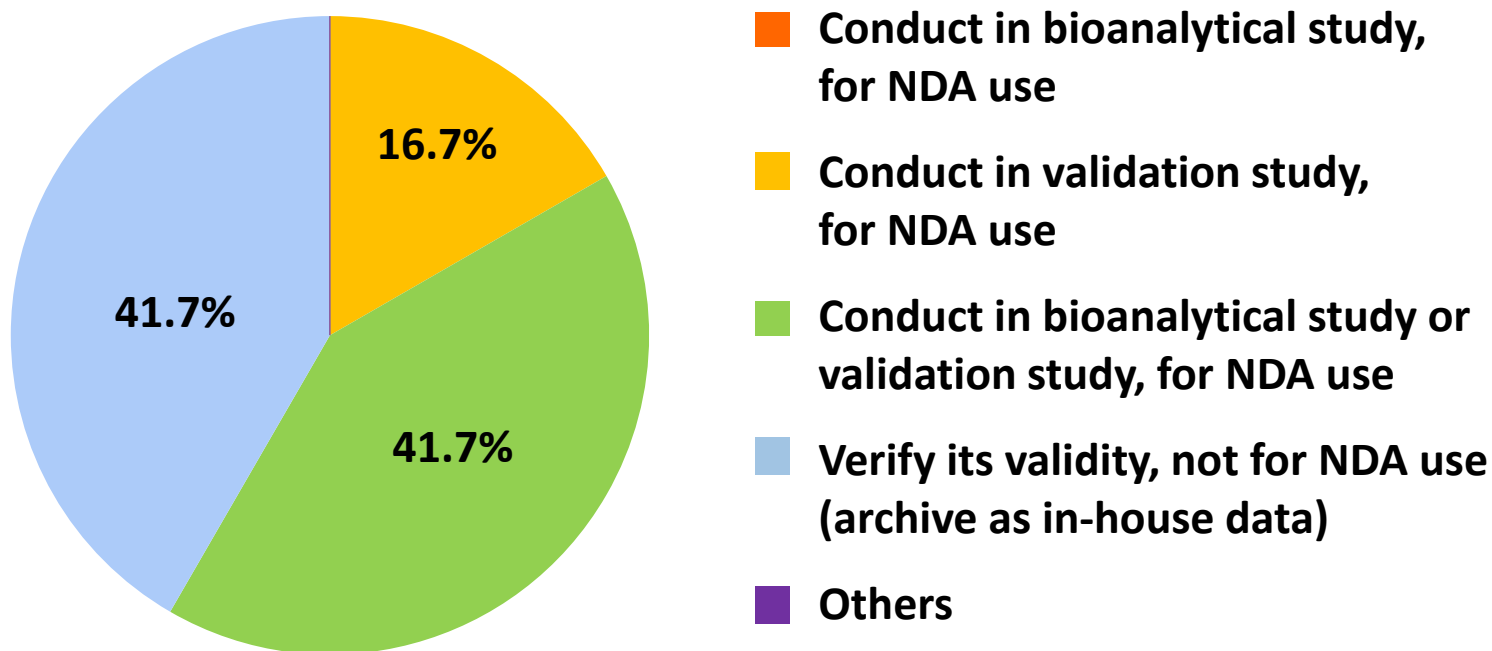


If you evaluate items other than listed in Q48 or take different evaluation methods, please tell us the details.

Comments:  3 valid responses

- ✓ 拡大か、移動によって確認項目が異なってくる。
- ✓ どのぐらいのシフトかによって内容は変わる。
- ✓ 安定性については、ケースバイケースで考える必要がある。
- ✓ Validation items will depend on whether extension or shift.
- ✓ Contents will vary depending on degree of shifting.
- ✓ Stability should be evaluated on a case-by-case basis.

How does your company conduct PV for change in calibration range and for what purpose do you use the data?

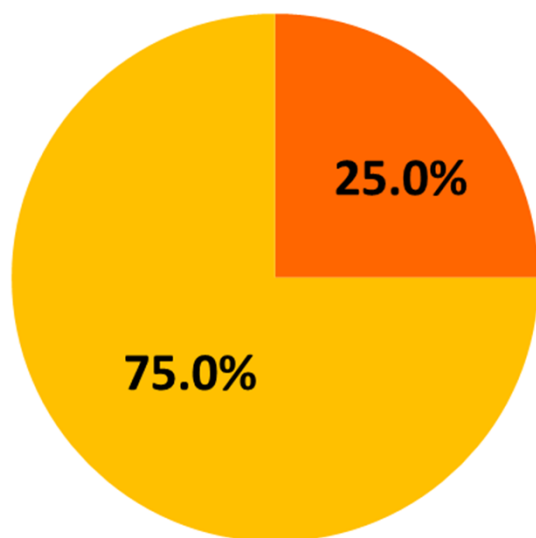


12 valid responses

Q51

1st Survey results

When you evaluate stabilities additionally for change in calibration range, which concentration do you investigate?



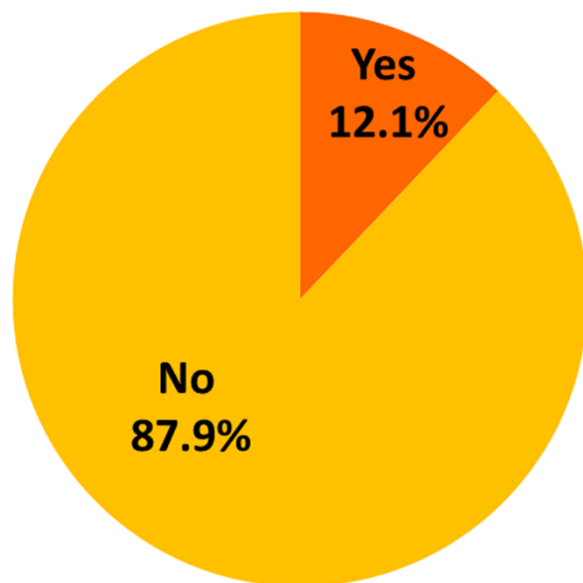
16 valid responses

- Both high and low QC concentrations of new calibration range
- Only one (low or high) QC concentration (e.g. When you change calibration range for side of higher concentration, high QC concentration is evaluated.)
- Other

Q52-1

 1st Survey results

Do you evaluate stabilities using QC samples whose concentrations are above upper limit of calibration range?



33 valid responses

Reasons for “Yes”:

- ✓ 実サンプルが、検量線を超えていることが前提だから (2)
- ✓ 実サンプルの安定性を担保したほうが好ましいと考えられるため
- ✓ 凍結時の薬物の析出などがないことを保証するため

Summary of the above 4 comments

- ✓ Because concentrations of study samples will exceed the upper limit of the calibration range.
- ✓ Stabilities should be evaluated at the concentration of study samples.
- ✓ To verify that compounds do not precipitate in a freezer.

Reasons for “No”

- ✓ 一般的に低濃度の試料で安定性が確認できれば、高濃度の試料でも安定であると考えるので。(3)
- ✓ 溶解性の問題でサンプル調製できないことがある。
化学的にアレニウス式に従うなら高濃度側はより安定であることが予想されるので、懸念する要因がないのであれば実施しなくてよいかと思う。懸念点としては、例えば高濃度試料中で同じ割合で変化が起こったとすると、その変化したものが何かに影響を及ぼす場合には注意が必要になる。
- ✓ 実施した方が良くかもしれませんが、難溶性化合物が多く、高濃度のspike sampleの調製が難しいため。
- ✓ これまで具体的に議論したことはないが、低分子化合物においては一般に低濃度側で不安定という認識から必要ないのではないかと考えていた。しかし、特に海外のラボで高濃度QCを用いた安定性評価が増えてきているように感じる。ぜひ他社の考えを知りたいと思う。
- ✓ 血漿の場合、安定性の濃度依存性がなければ、特に検量線上限以上の安定性評価は必要ないとしている。ただし、尿のように薬物の溶解性の問題により安定性の懸念があれば、安定性評価を考慮する。
- ✓ 高濃度の検体はその溶解度に問題がなければ、安定性はHigh QCと同等であろうと考えられる。また、Low QCとHigh QCでその安定性に差異が見られないことも前提条件。
- ✓ 濃度依存がなければ、問題ないと判断している。
- ✓ 高濃度側で不安定となる要素が普遍的に想定されないので、現状ではこれが科学的に想定されない限りは実施しません。個人的には、想定する濃度全域で評価すべきであると考えますが、どうもコンセンサスではないようです。
- ✓ 日本のBMVガイドラインで求められていないから。(3)
- ✓ この対応で特に問題になった(指摘事項に挙がった)ことがないため。
- ✓ 臨床試験の場合に、実施している施設もあります(委託先によります)。社内としては、規定がありません。
- ✓ SOPで規定していないため。その程度まで高濃度の試料が発生するかの情報がなかったため。

Summary of the above 16 comments

When stabilities are confirmed by low and high QC samples, higher concentration samples are generally more stable.

DG Recommendation

- 実試料濃度が偏った場合でも検量線範囲の変更は必須ではないと考えるが、検量線範囲を変更する際は検量線、日内再現性及び日間再現性をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

以下の項目はcase-by-caseで追加実施を推奨する。

| | |
|-------------------|---|
| Analog-ISを用いる場合： | マトリックス効果 |
| 検量線範囲を低濃度側に伸ばす場合： | 選択性、定量下限、安定性、 キャリアオーバー、前処理後安定性 |
| 検量線範囲を高濃度側に伸ばす場合： | 日間再現性(飽和が疑われる場合)、安定性、 キャリアオーバー、前処理後安定性 |

- 実試料濃度が偏った場合の新たなQCの配置は必須ではないと考える。
- 検量線上限を上回る濃度の安定性評価は、濃度依存で不安定な傾向が認められていなければ必須ではないと考えるが、該当する検体数が多い場合や高濃度で凍結による析出が懸念される場合には検討する。

DG Recommendation

- In case where study sample concentrations fall in a certain range of the calibration curve, change of the calibration range is not mandatory, in principal .
If the calibration range is changed, Calibration Curve, Intra- and Inter-assay Accuracy & Precision should be evaluated as PV and its data should be used for NDA.
Additionally, following items should be evaluated as PV on a case-by-case basis.

Using Analog-IS:

Extending to lower side:

Extending to higher side:

Matrix Effect

Selectivity, LLOW and Stabilities

Carry-over, Processed Sample Stability

Stabilities, Carry-over, Processed Sample Stability

Inter-assay Accuracy & Precision for saturation

- In the above case, in principal, adding new QC around the concentrations is not mandatory.
- Stabilities above ULOQ concentration are not mandatory to evaluate, however, they should be assessed; in case where instability depending on the concentration has been confirmed, concentrations of many samples were above ULOQ or there is a concern about precipitation in freezer.

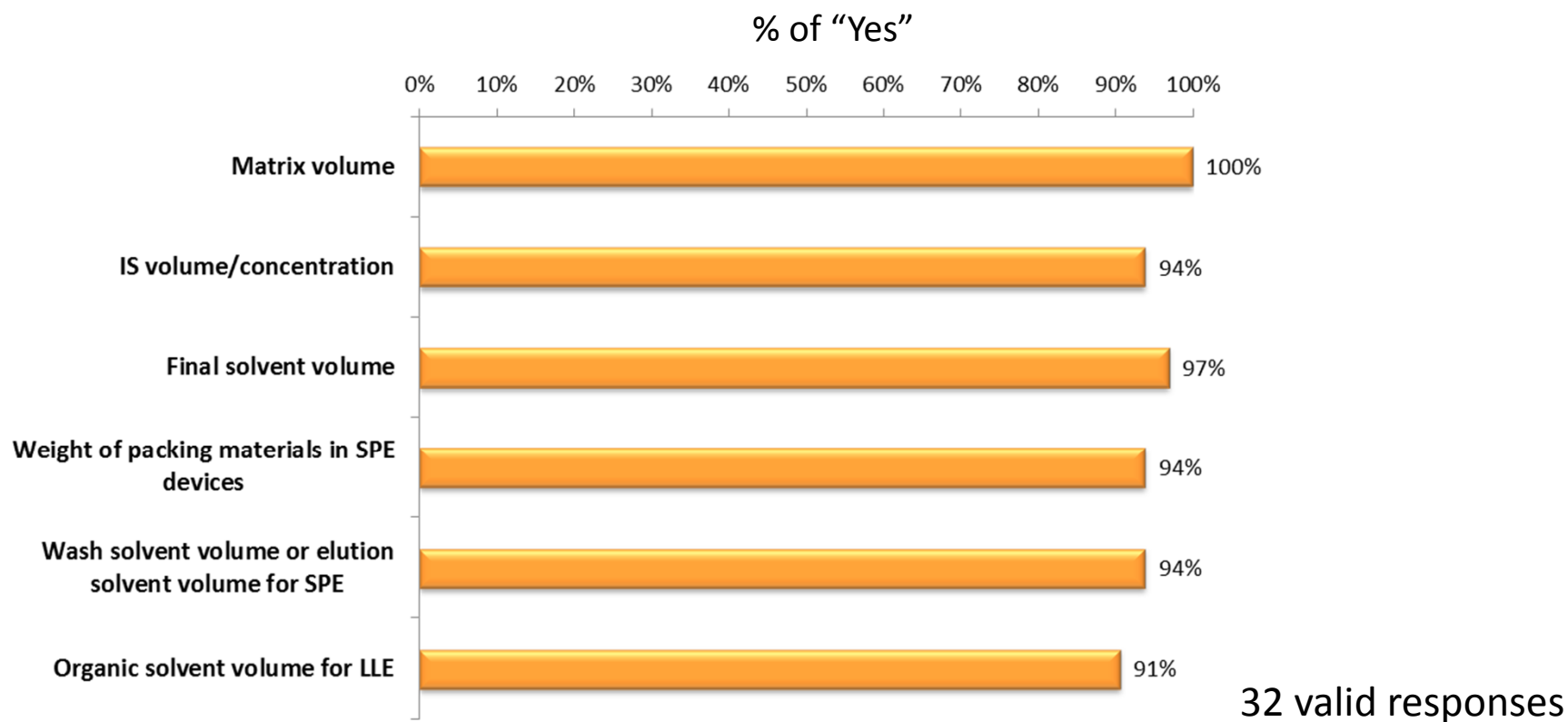


前処理の変更: Change in pre-treatment procedures

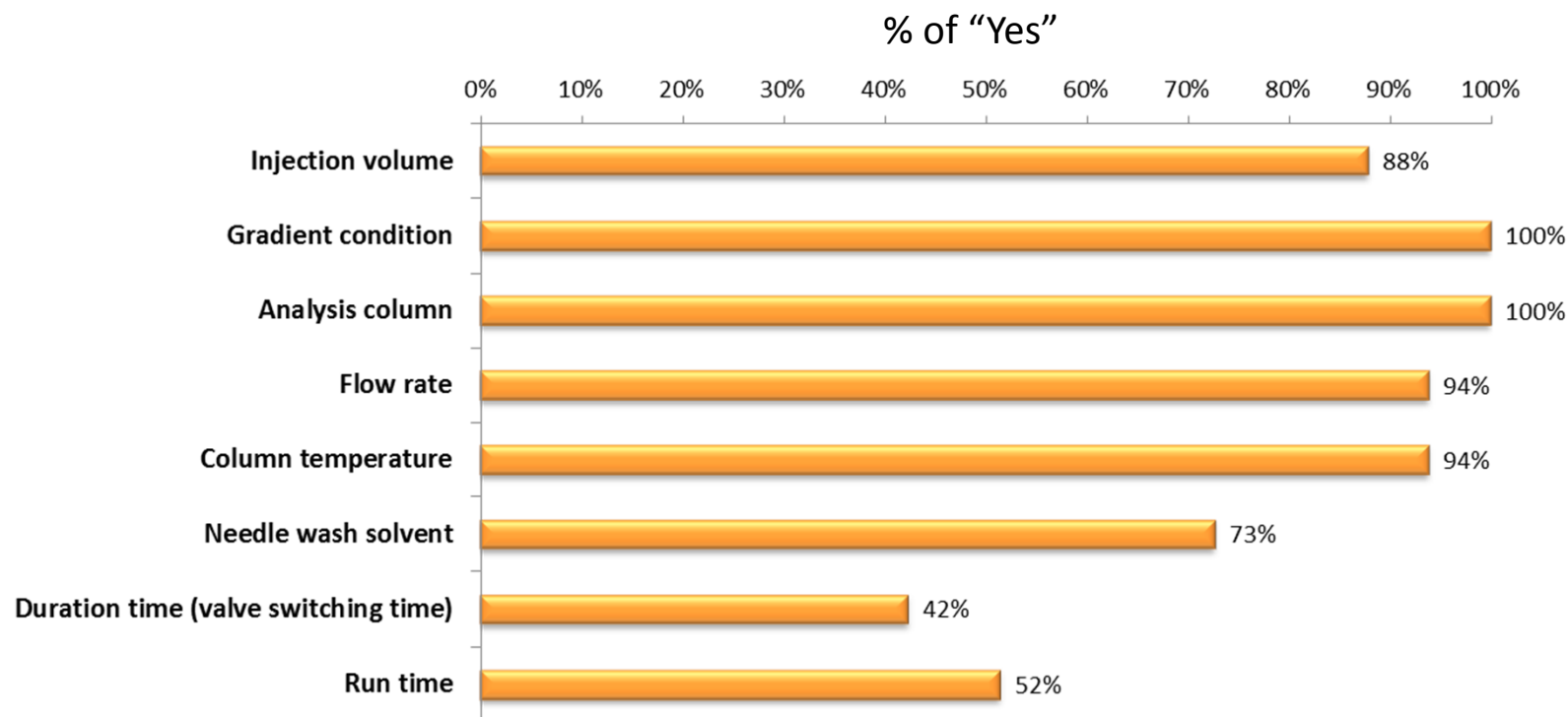
Q53

1st Survey results

When you change pre-treatment procedure described below, do you conduct PV or any validity confirmation?

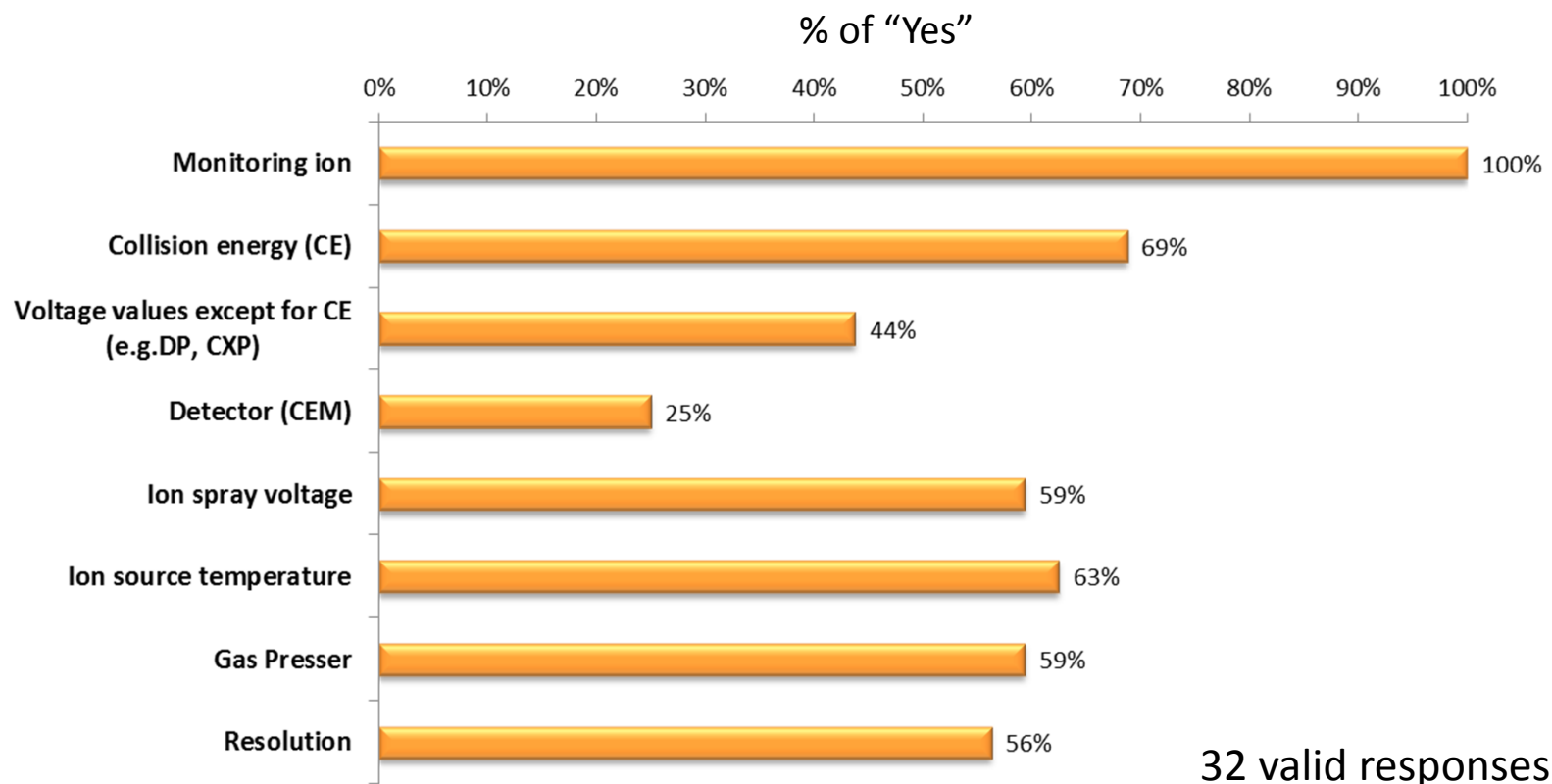


When you change LC conditions below, do you conduct PV or any validity confirmation?

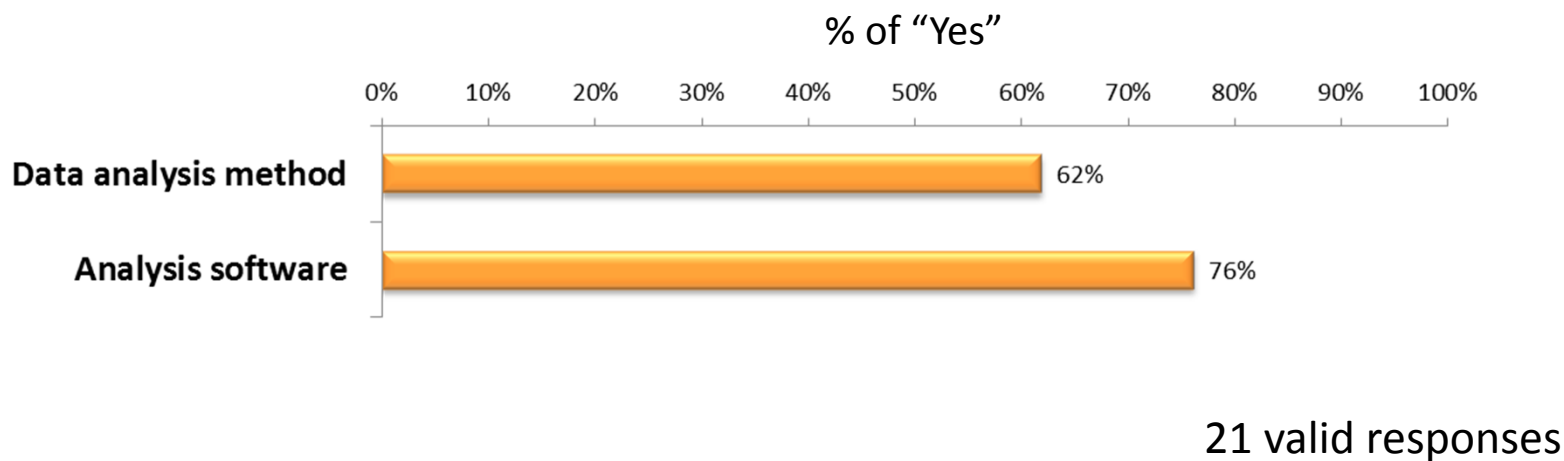


33 valid responses

When you change MS/MS conditions below, do you conduct PV or any validity confirmation?



**When you change analytical methods below,
do you conduct PV or any validity confirmation?**





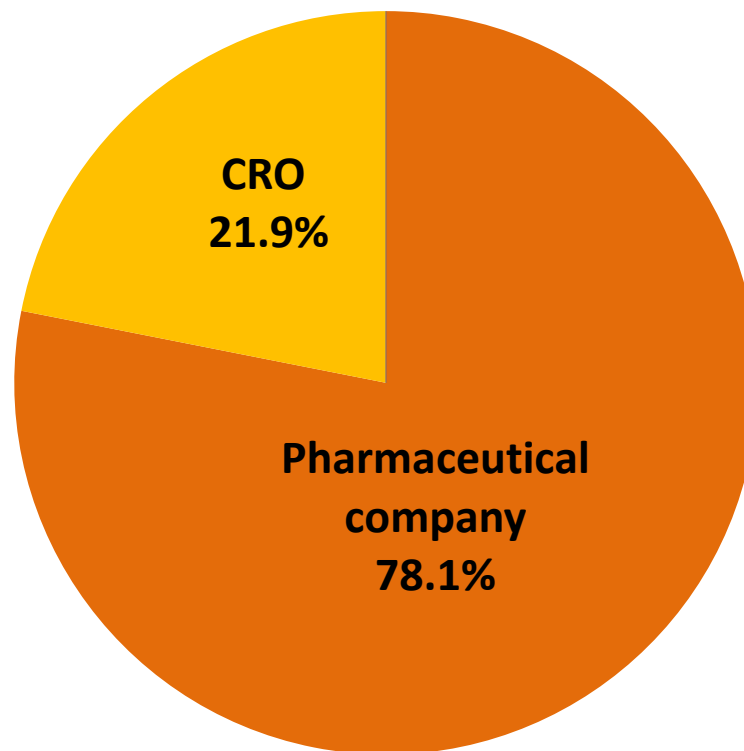
2nd Survey Results & DG Recommendation



Q1

2nd Survey results

Which type is your company?



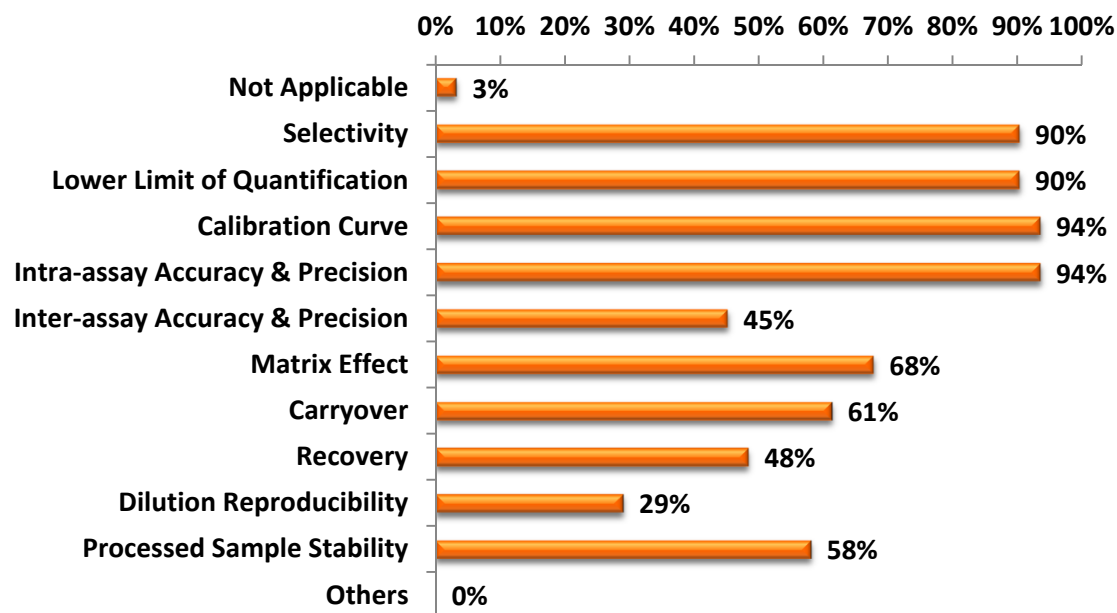
32 valid responses

Q2-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in pre-treatment procedures? (Multiple answers allowed)

Matrix volume



Comments:

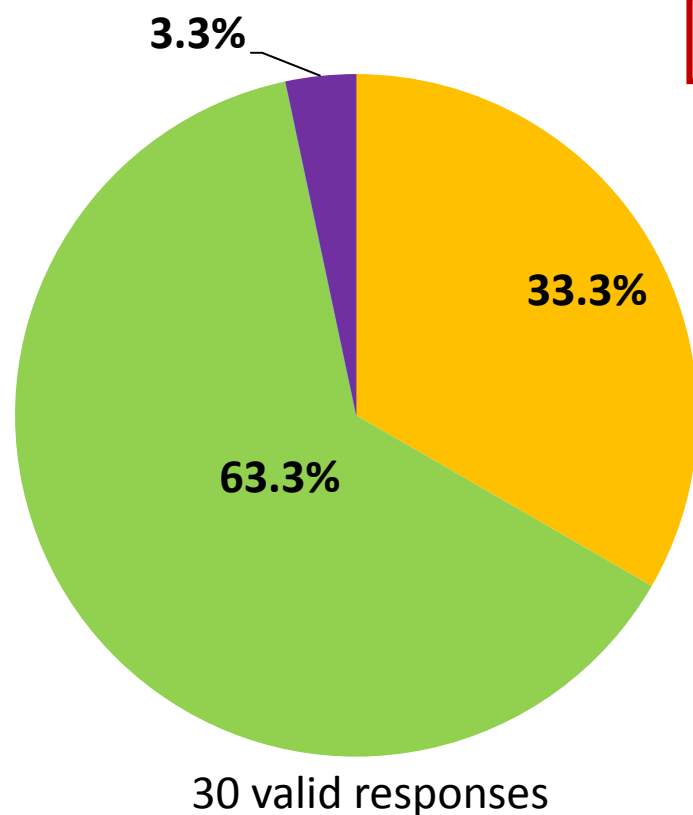
- ✓ In case of increasing a matrix volume: LLOQ may be excluded from evaluation.
- ✓ In case of decreasing a matrix volume: Matrix effect and carryover may be excluded from evaluation.

31 valid responses

Q2-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in pre-treatment procedures and for what purpose do you use the data?



Matrix volume

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”

DG Recommendation

Matrix volume

選択性、定量下限、検量線、日内再現性の実施を推奨する。
 最終試料に含まれるマトリックス成分が増える場合は、マトリックス効果、
 キャリーオーバー及び前処理後安定性を追加を検討する。
 最終試料に含まれるマトリックス成分が減る場合でも、吸着等が懸念されるような
 分析対象においては、前処理後安定性を追加を検討する。
 測定試験内または独立した試験でPVを実施し、申請資料としてデータを使用することを
 推奨する。

Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, and Intra-assay Accuracy & Precision should be evaluated.

Larger matrix volume: Matrix Effect, Carryover, and Processed Sample Stability should be additionally evaluated.

Smaller matrix volume : Processed Sample Stability should be additionally evaluated If the analyte could be adsorbed.

PV should be conducted in bioanalytical study or validation study for NDA use.

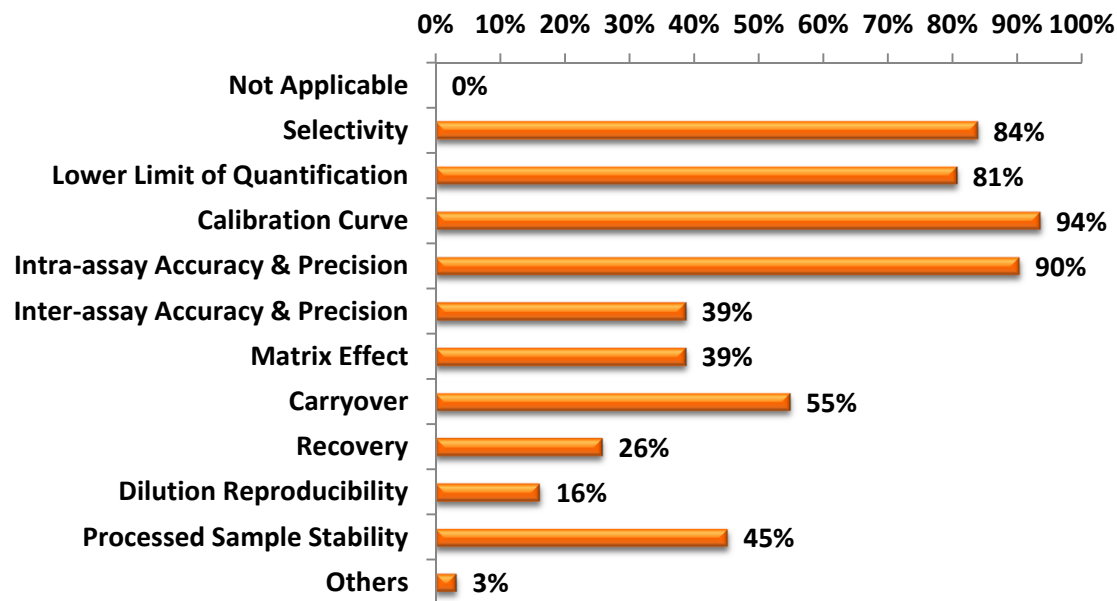
前処理の変更: Change in pre-treatment procedures

Q3-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in pre-treatment procedures? (Multiple answers allowed)

IS volume/concentrations



Others:

- ✓ In case of decreasing an IS amount: Matrix effect, carryover, and bench-top stability may be excluded from evaluation.

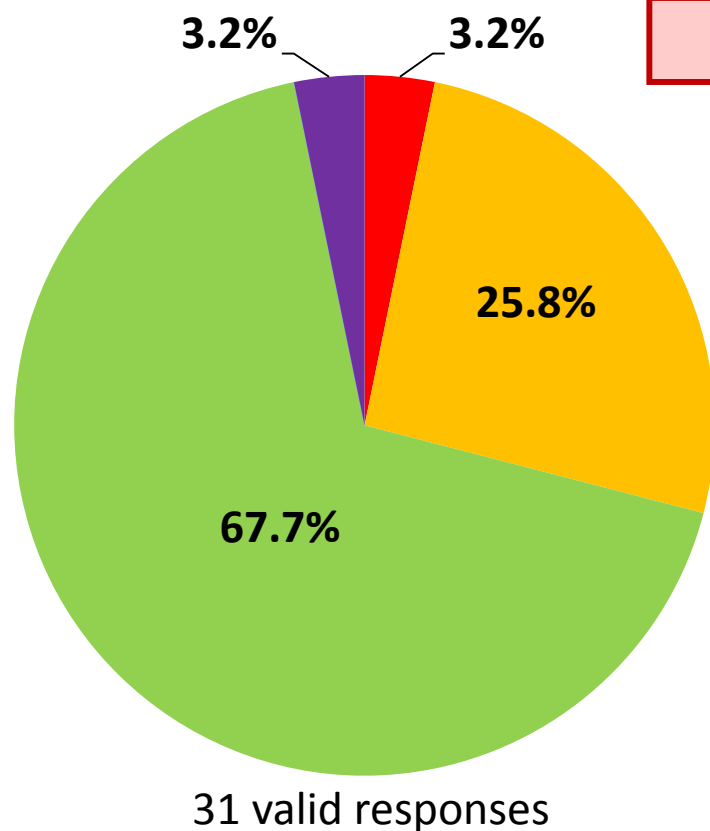
31 valid responses



Q3-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in pre-treatment procedures and for what purpose do you use the data?



IS volume/concentrations

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓ The answer will be changed depending on the situation.
 "Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use" or "Verify its validity, not for NDA use"

DG Recommendation

IS volume/concentrations

選択性、定量下限、検量線、日内再現性を実施を推奨する。
ISの添加量や濃度が上昇する場合は、キャリーオーバーの評価を検討する。
測定試験内または独立した試験でPVを実施し、申請資料としてデータを使用することを推奨する。

Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, and Intra-assay Accuracy & Precision should be evaluated.

Larger IS amount: Carryover should be additionally evaluated.

PV should be conducted in bioanalytical study or validation study for NDA use .

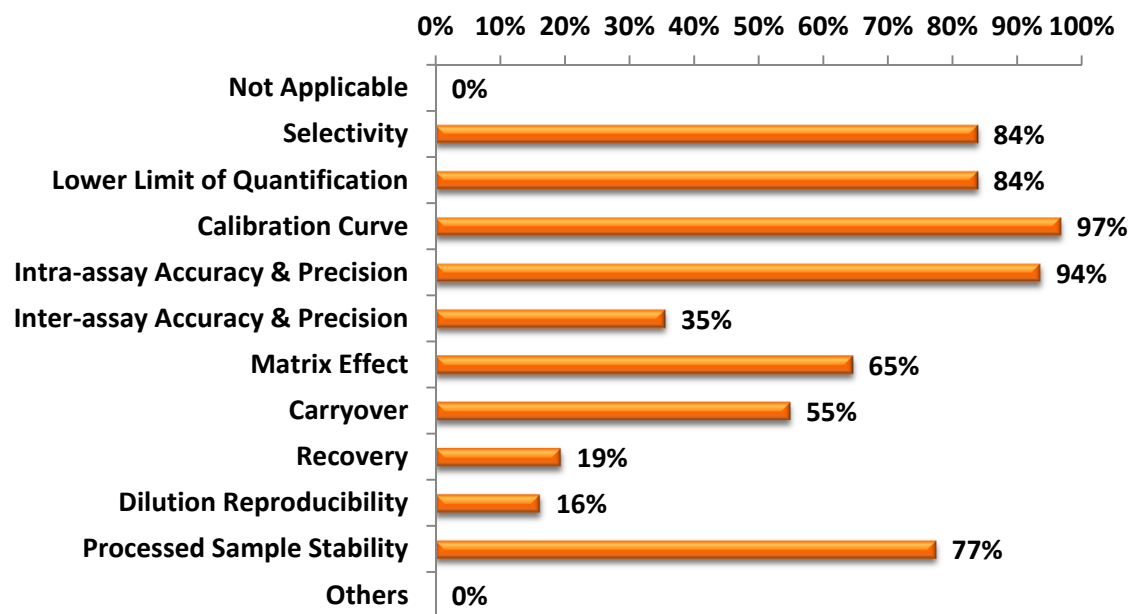
前処理の変更: Change in pre-treatment procedures

Q4-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in pre-treatment procedures? (Multiple answers allowed)

Final solvent volume



Comments:

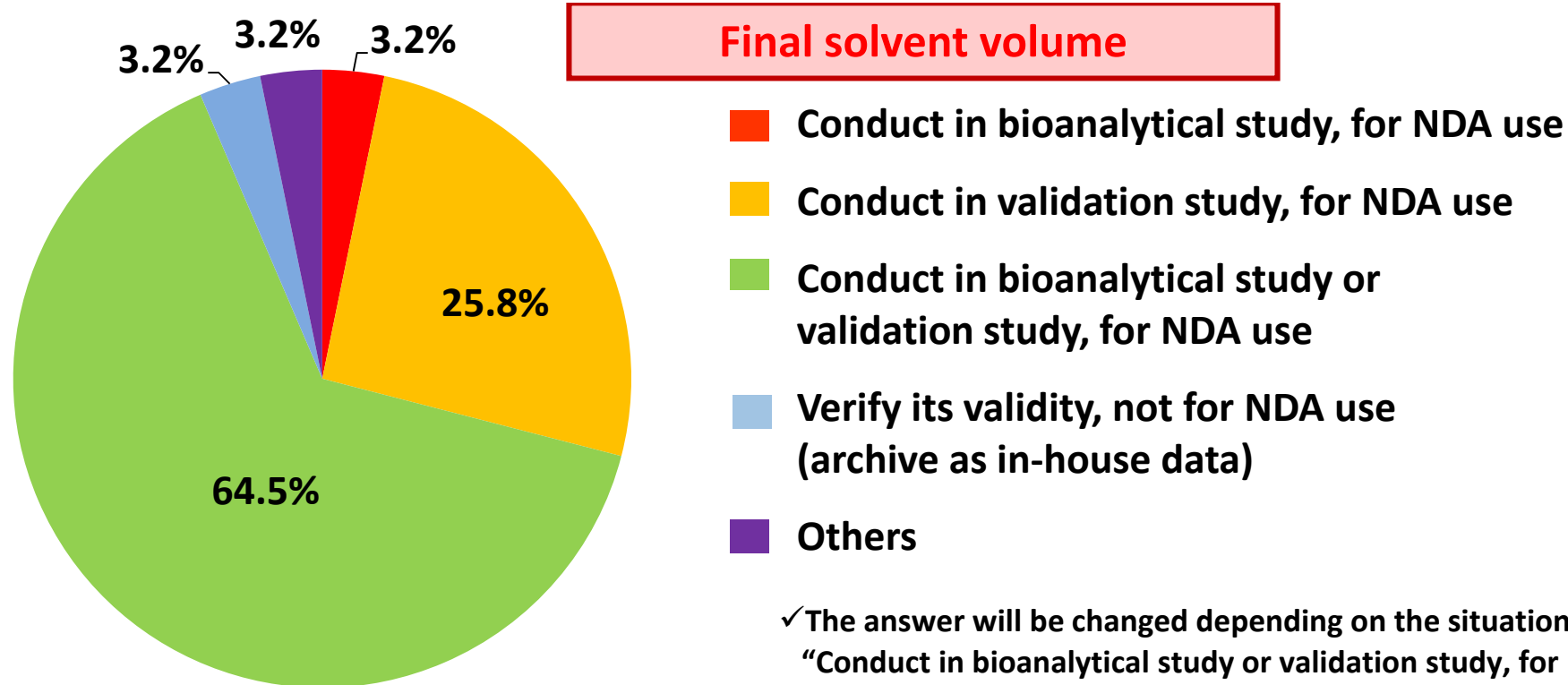
✓ In case of increasing a final volume of solvent: Matrix effect and carryover may be excluded from evaluation.

31 valid responses

Q4-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in pre-treatment procedures and for what purpose do you use the data?



31 valid responses

✓The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”

DG Recommendation

Final solvent volume

選択性、定量下限、検量線、日内再現性、前処理後安定性を実施を推奨する。
 最終溶媒量を減らして、LC-MSに導入する分析対象や夾雑成分の量が増加する場合は、
 マトリックス効果やキャリーオーバーを追加を検討する。
 測定試験内または独立した試験でPVを実施し、申請資料としてデータを使用することを
 推奨する。

**Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision and Processed
 Sample Stability should be evaluated.**

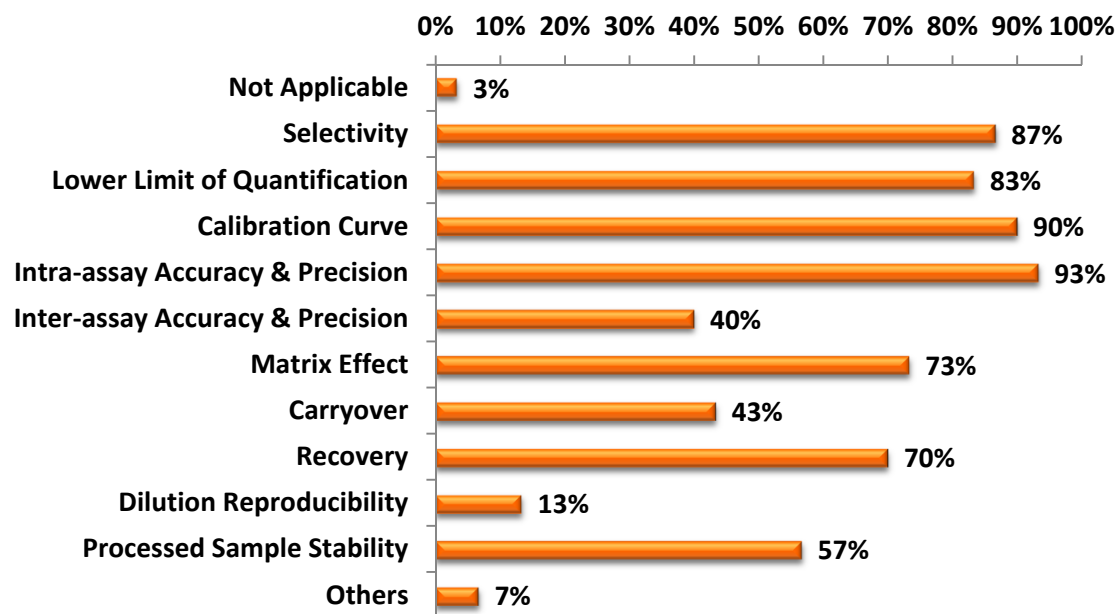
**Final solvent volume is reduced and larger amount of analyte or matrix component is
 injected into LC-MS : Matrix Effect and Carryover should be additionally evaluated.
 PV should be conducted in bioanalytical study or validation study for NDA use .**

Q5-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in pre-treatment procedures? (Multiple answers allowed)

Weight of packing materials in SPE devices



30 valid responses

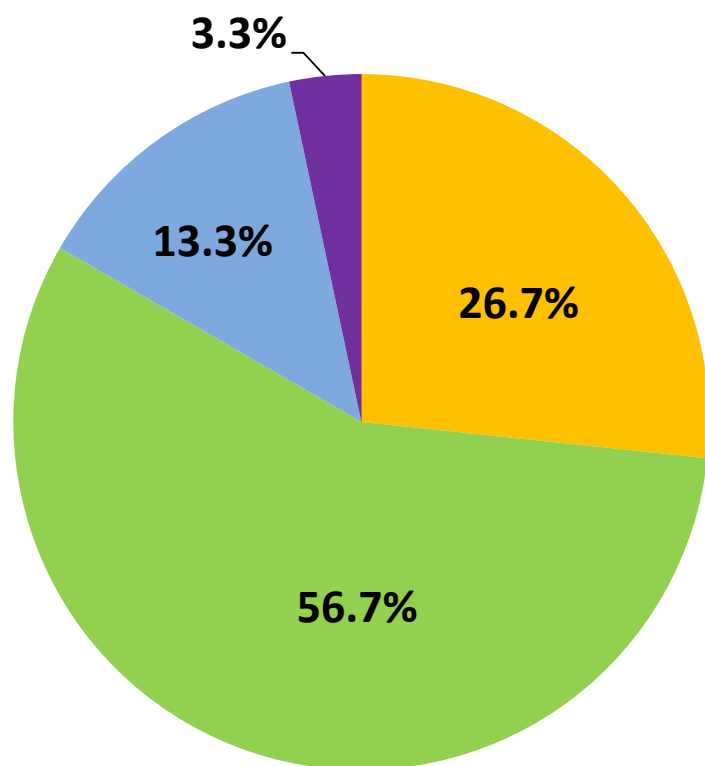
Others:

- ✓ Comparison of analysis data obtained by original method and new method
- ✓ Results of calibration curve and QC sample assay may be assessed in a bioanalytical study.
- ✓ In case of increasing a weight of packing materials: Some validation items may be excluded from evaluation.

Q5-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in pre-treatment procedures and for what purpose do you use the data?



30 valid responses

Weight of packing materials in SPE devices

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

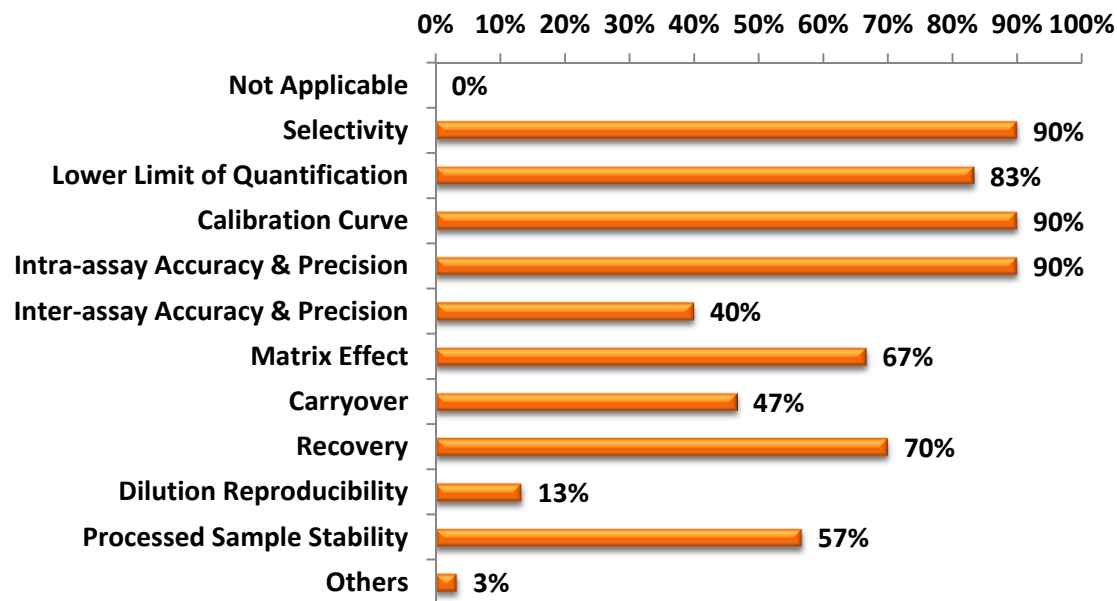
✓ The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”

Q6-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in pre-treatment procedures? (Multiple answers allowed)

Wash solvent volume or elution solvent volume for SPE



30 valid responses

Others:

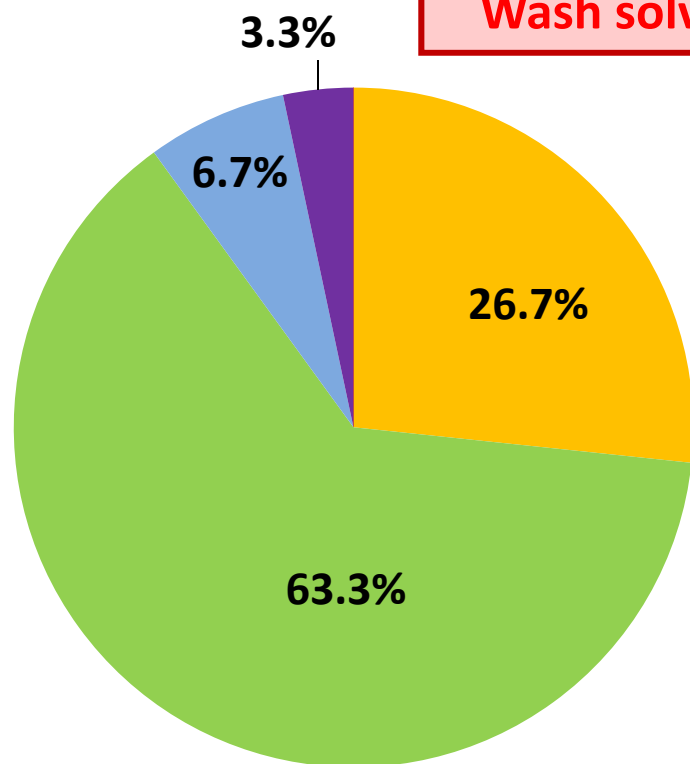
- ✓ In case of increasing a wash solvent volume or decreasing an elution solvent volume: Some validation items may be excluded from evaluation.
- ✓ Results of calibration curve and QC sample assay may be assessed in a bioanalytical study.

Q6-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in pre-treatment procedures and for what purpose do you use the data?

Wash solvent volume or elution solvent volume for SPE



30 valid responses

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

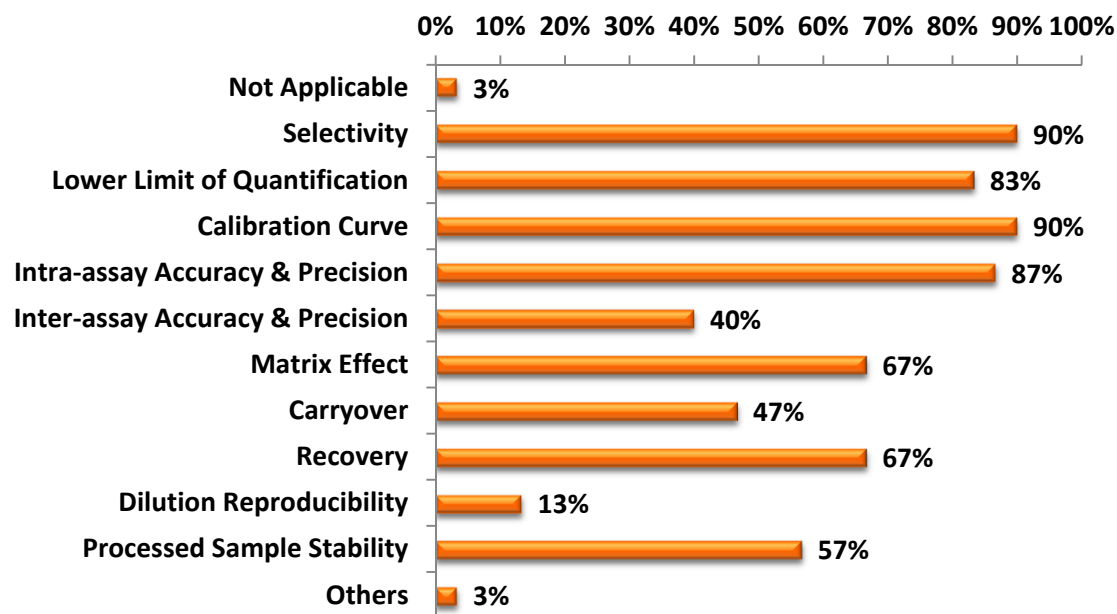
✓The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”

Q7-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in pre-treatment procedures? (Multiple answers allowed)

Organic solvent volume for LLE



30 valid responses

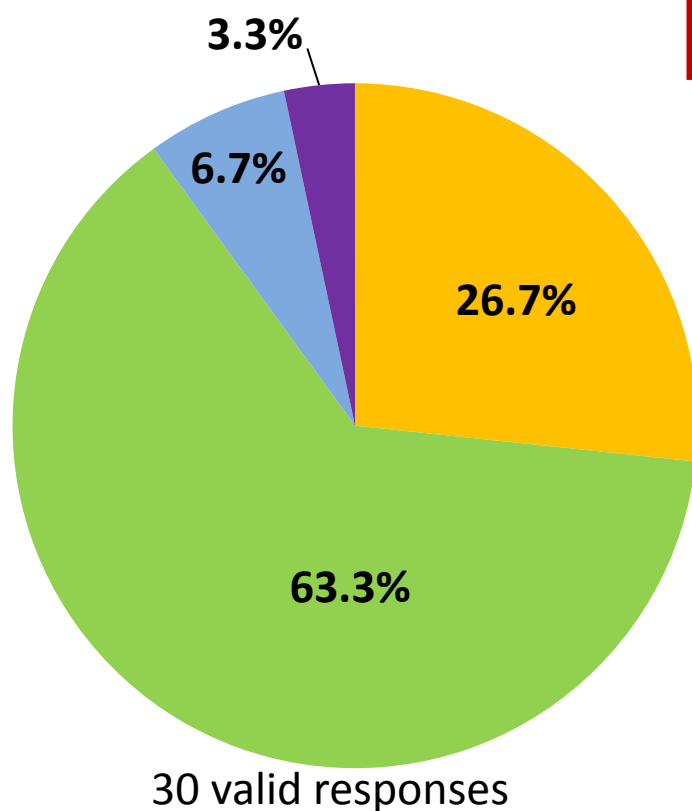
Others:

- ✓ In case of decreasing a solvent volume: Some validation items may be excluded from evaluation.
- ✓ Results of calibration curve and QC sample assay may be assessed in a bioanalytical study.

Q7-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in pre-treatment procedures and for what purpose do you use the data?



Organic solvent volume for LLE

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓ The answer will be changed depending on the situation.
 "Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use" or "Verify its validity, not for NDA use"

DG Recommendation

Weight of packing materials in SPE devices, wash solvent volume or elution solvent volume for SPE, and organic solvent volume for LLE

選択性、定量下限、検量線、日内再現性、マトリックス効果、前処理後試料安定性を実施を推奨する。

キャリーオーバーが懸念される場合は、定量結果への影響を確認する。

測定試験内または独立した試験でPVを実施し、申請資料としてデータを使用することを推奨する。

Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision, Matrix Effect and Processed Sample Stability should be evaluated.

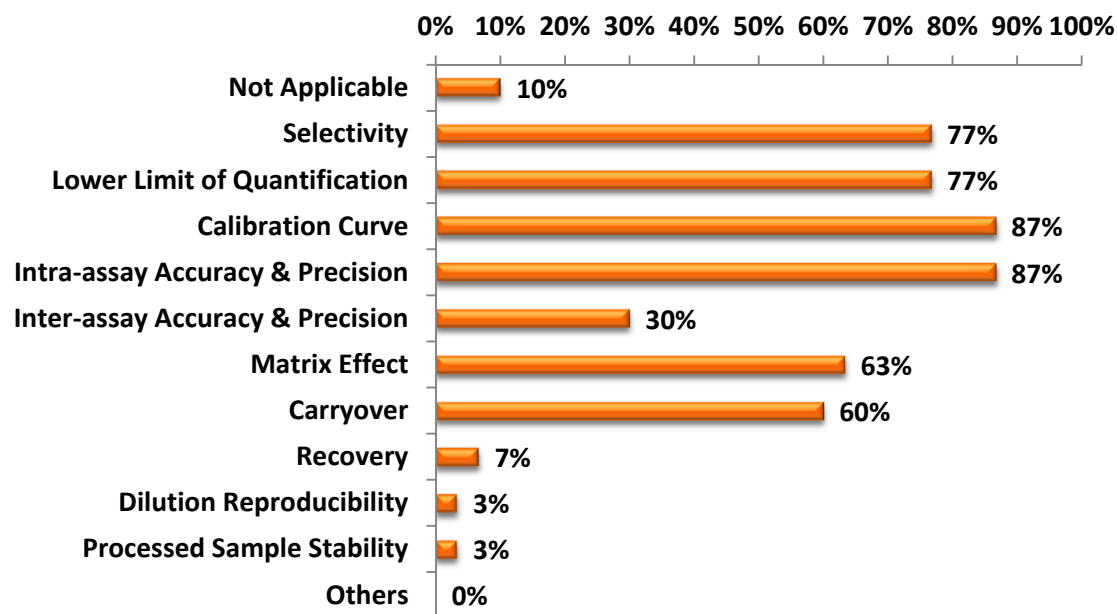
If carryover is a concern, Carryover should be additionally evaluated.

PV should be conducted in bioanalytical study or validation study for NDA use.

Q8-1 2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in LC conditions? (Multiple answers allowed)

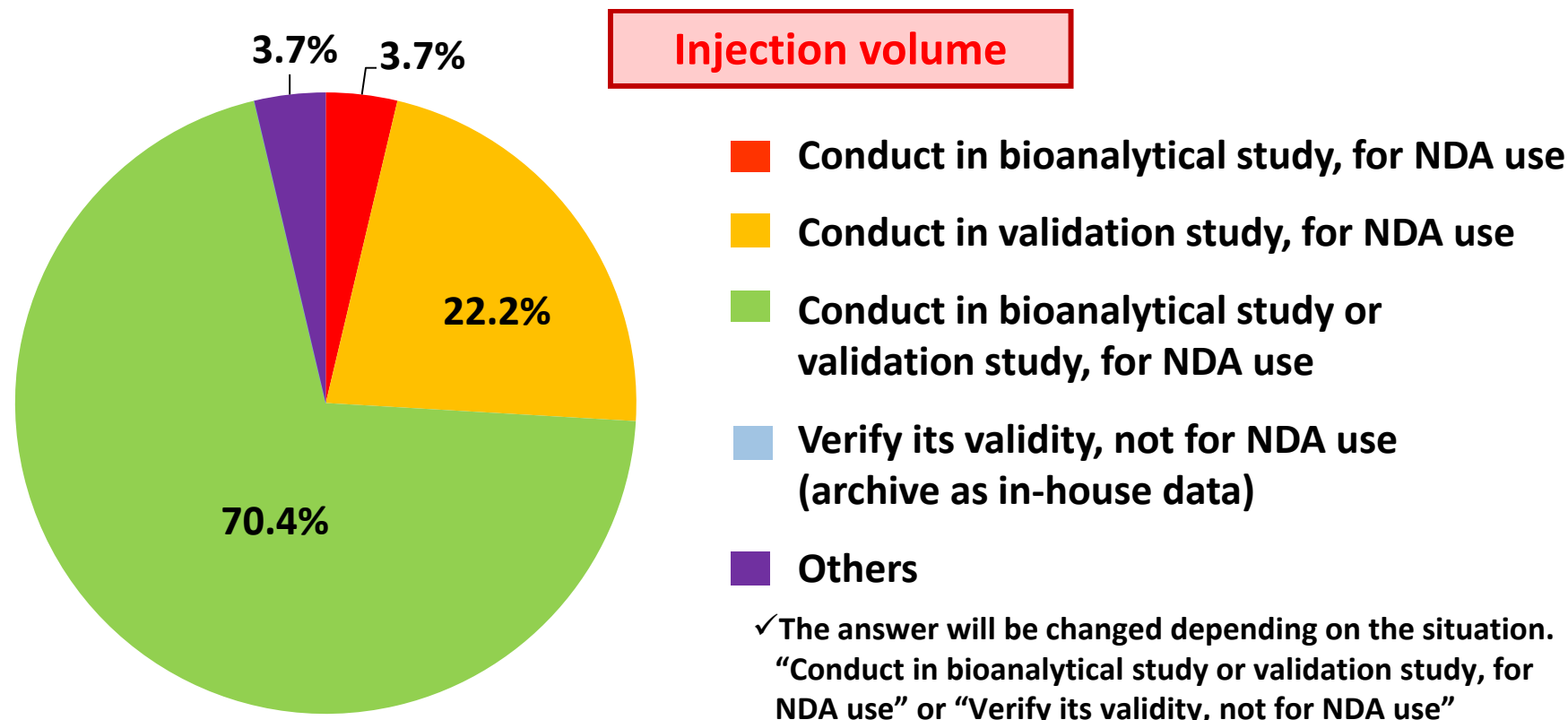
Injection volume



30 valid responses

Q8-2 2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in LC conditions and for what purpose do you use the data?



27 valid responses

✓ The answer will be changed depending on the situation. "Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use" or "Verify its validity, not for NDA use"



Injection volume

注入量減少の場合、PVは不要と考える。
注入量増加の場合は選択性、定量下限、検量線、日内再現性及びマトリックス効果をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

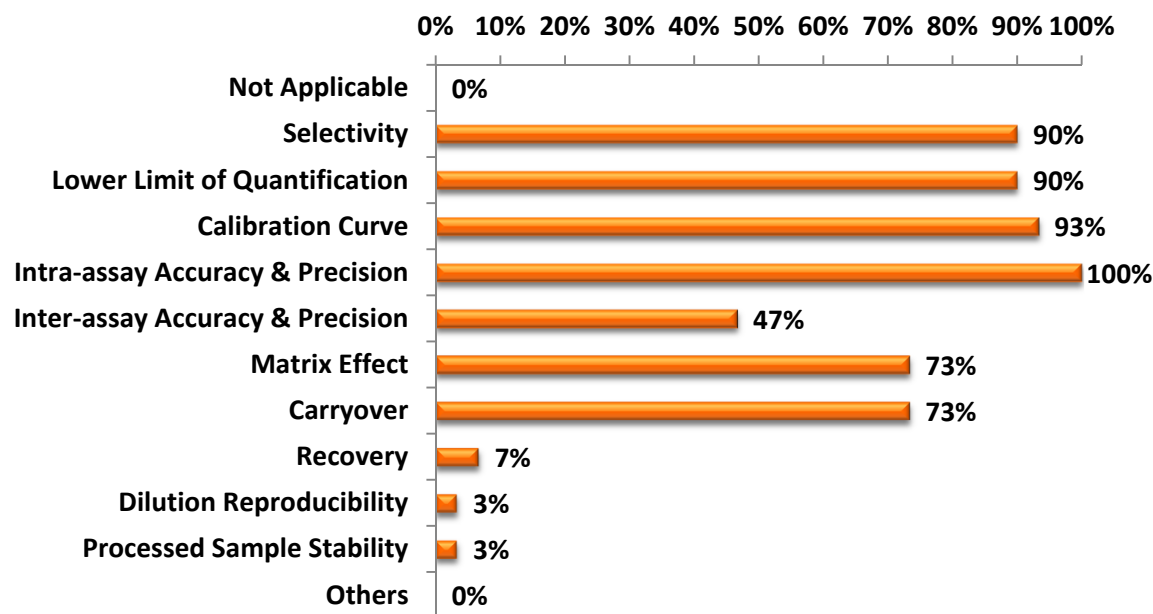
A smaller injection volume dose not require PV.

Larger injection volume: Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision and Matrix Effect should be evaluated as PV in validation or bioanalytical study, and its data should be used for NDA.

Q9-1 2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in LC conditions? (Multiple answers allowed)

Gradient condition



Comments:

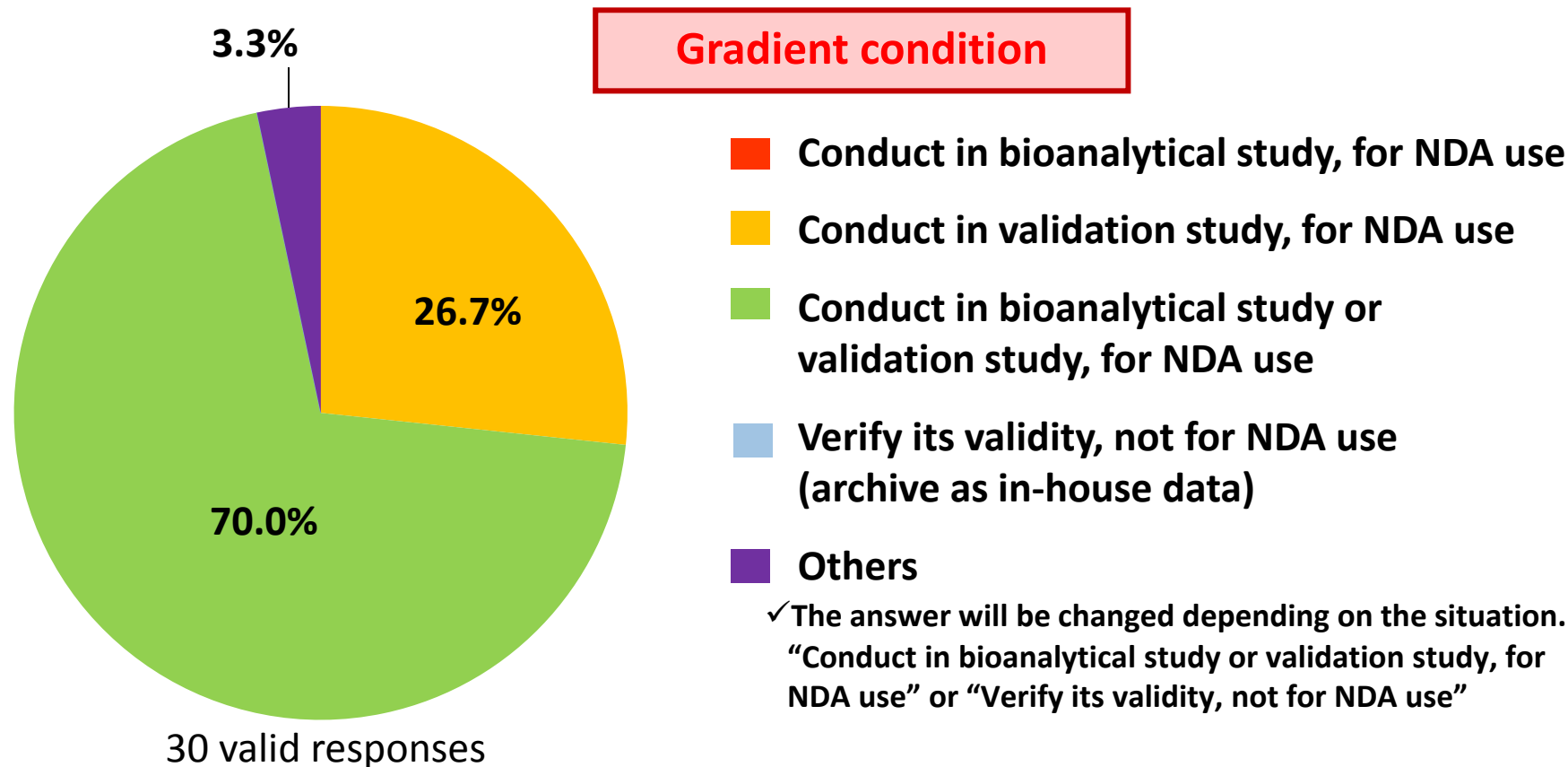
✓ When gradient conditions are changed, PV except stabilities and items related with sample extract should be evaluated. However, if the changed part is after retention times of analyte(s), PV is not necessary.

30 valid responses



Q9-2 2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in LC conditions and for what purpose do you use the data?





Gradient condition

選択性、定量下限、検量線、日内再現性、キャリーオーバー及びマトリックス効果をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

保持時間が大きく変わる場合には日間再現性の実施を検討する。

Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision, Carryover and Matrix Effect should be evaluated as PV in validation or bioanalytical study, and its data should be used for NDA.

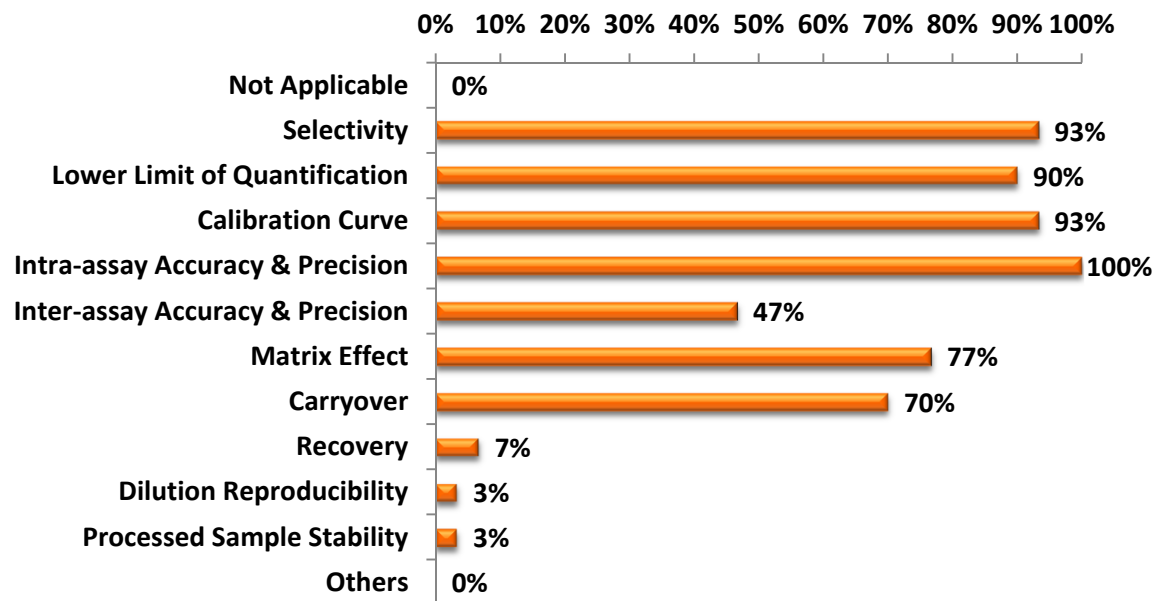
Additionally, Inter-assay Accuracy & Precision should be evaluated if retention time varies widely.

Q10-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in LC conditions? (Multiple answers allowed)

Analysis column (e.g. length, i.d., particle size, separation mode)



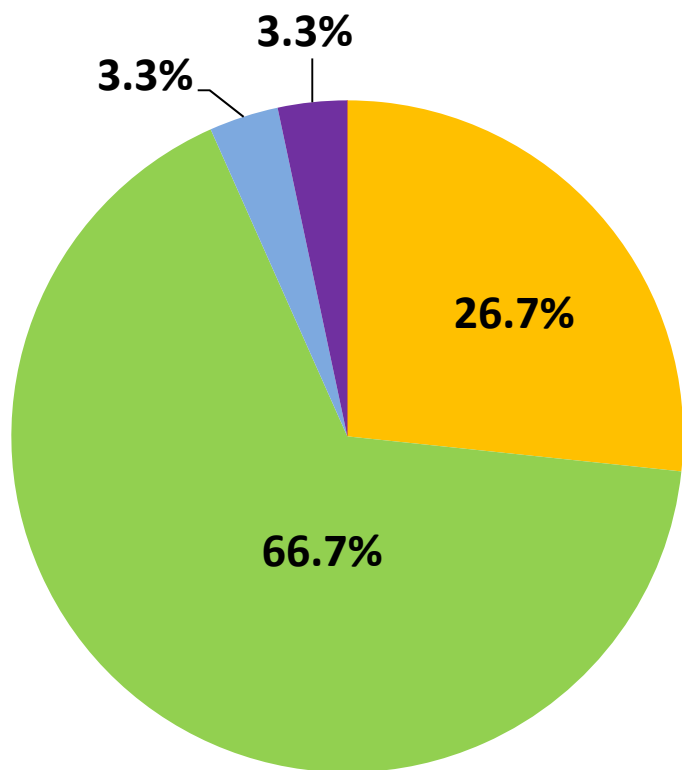
Comments:

✓ When a separation mode is changed, almost all of validation items may be conducted.

30 valid responses

Q10-2 2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in LC conditions and for what purpose do you use the data?



30 valid responses

Analysis column
(e.g. length, i.d., particle size, separation mode)

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓ The answer will be changed depending on the situation.
“Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”



Analysis column (e.g. length, ID, particle size, separation mode)

選択性、定量下限、検量線、日内再現性、キャリーオーバー及びマトリックス効果をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。
分離モードが変わる場合には日間再現性の実施を検討する。

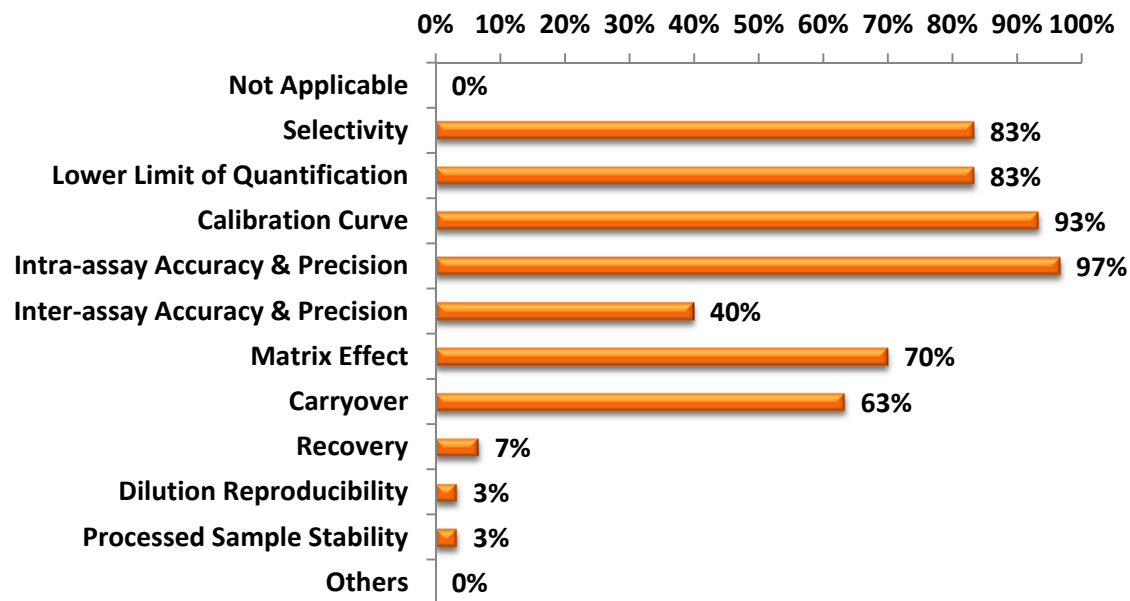
Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision, Carryover and Matrix Effect should be evaluated as PV in validation or bioanalytical study, and its data should be used for NDA.

Additionally, Inter-assay Accuracy & Precision should be evaluated in case of change in separation mode.

Q11-1 2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in LC conditions? (Multiple answers allowed)

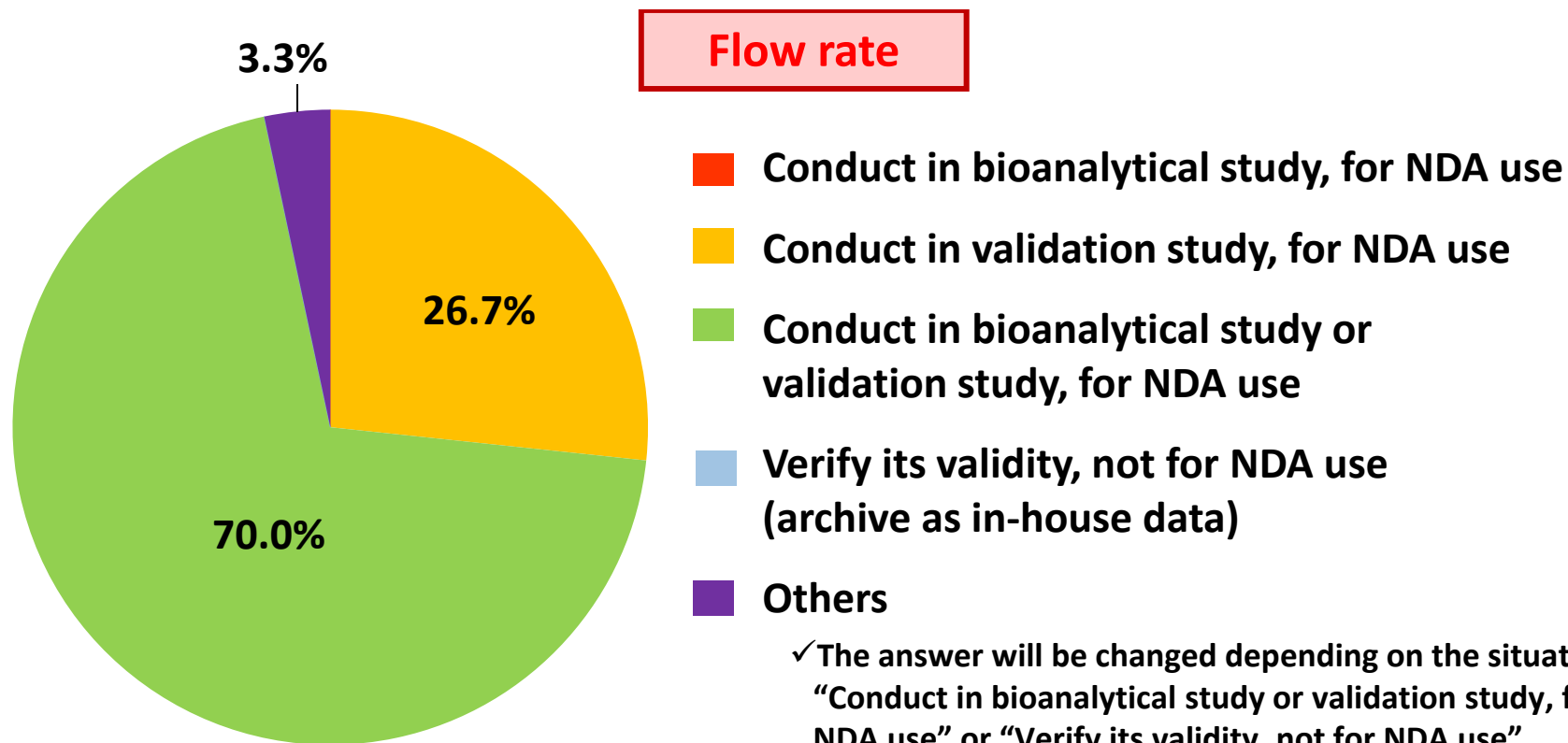
Flow rate



30 valid responses

Q11-2 2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in LC conditions and for what purpose do you use the data?



Flow rate

30 valid responses

✓ The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”



Flow rate

選択性、定量下限、検量線及び日内再現性をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

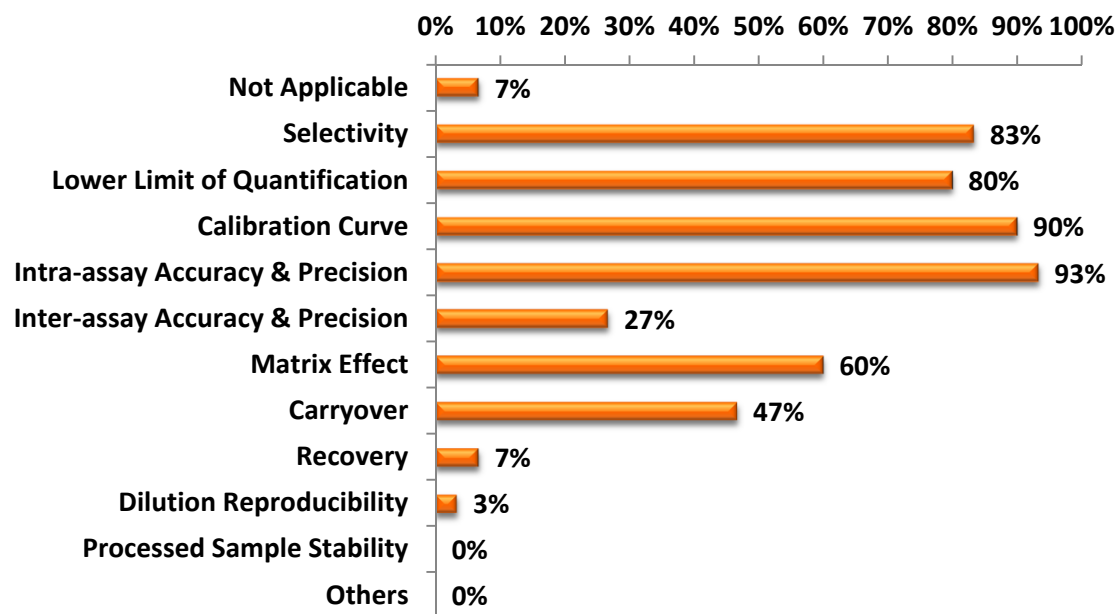
分離パターンが変化する場合にはマトリックス効果も必要に応じて実施する。

Selectivity, LLOQ, Calibration Curve and Intra-assay Accuracy & Precision should be evaluated as PV in validation or bioanalytical study, and its data should be used for NDA. Additionally, Matrix Effect should be evaluated in case where chromatographic patterns change.

Q12-1 2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in LC conditions? (Multiple answers allowed)

Column temperature

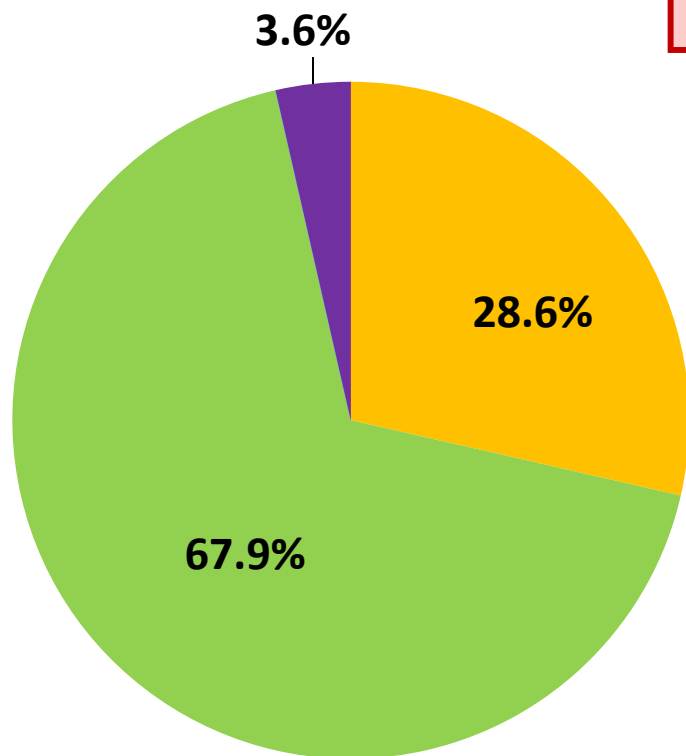


30 valid responses

Q12-2 2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in LC conditions and for what purpose do you use the data?

Column temperature



- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”

28 valid responses



Column temperature

選択性、定量下限、検量線、日内再現性、キャリーオーバー及びマトリックス効果をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

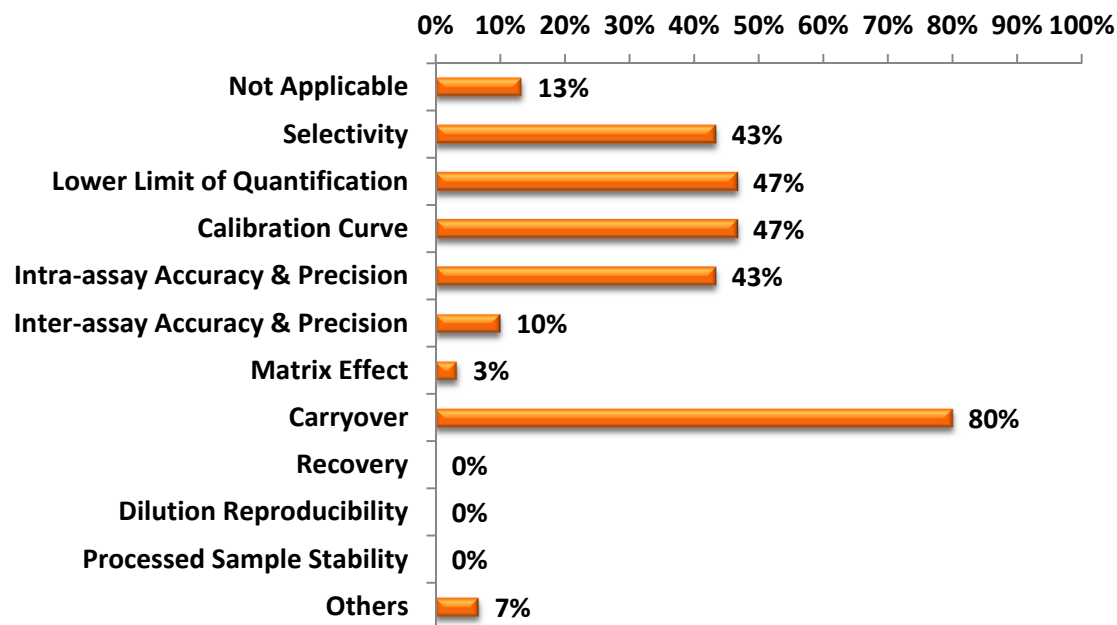
Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision, Carryover and Matrix Effect should be evaluated as PV in validation or bioanalytical study, and its data should be used for NDA.

Q13-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in LC conditions? (Multiple answers allowed)

Needle wash solvent



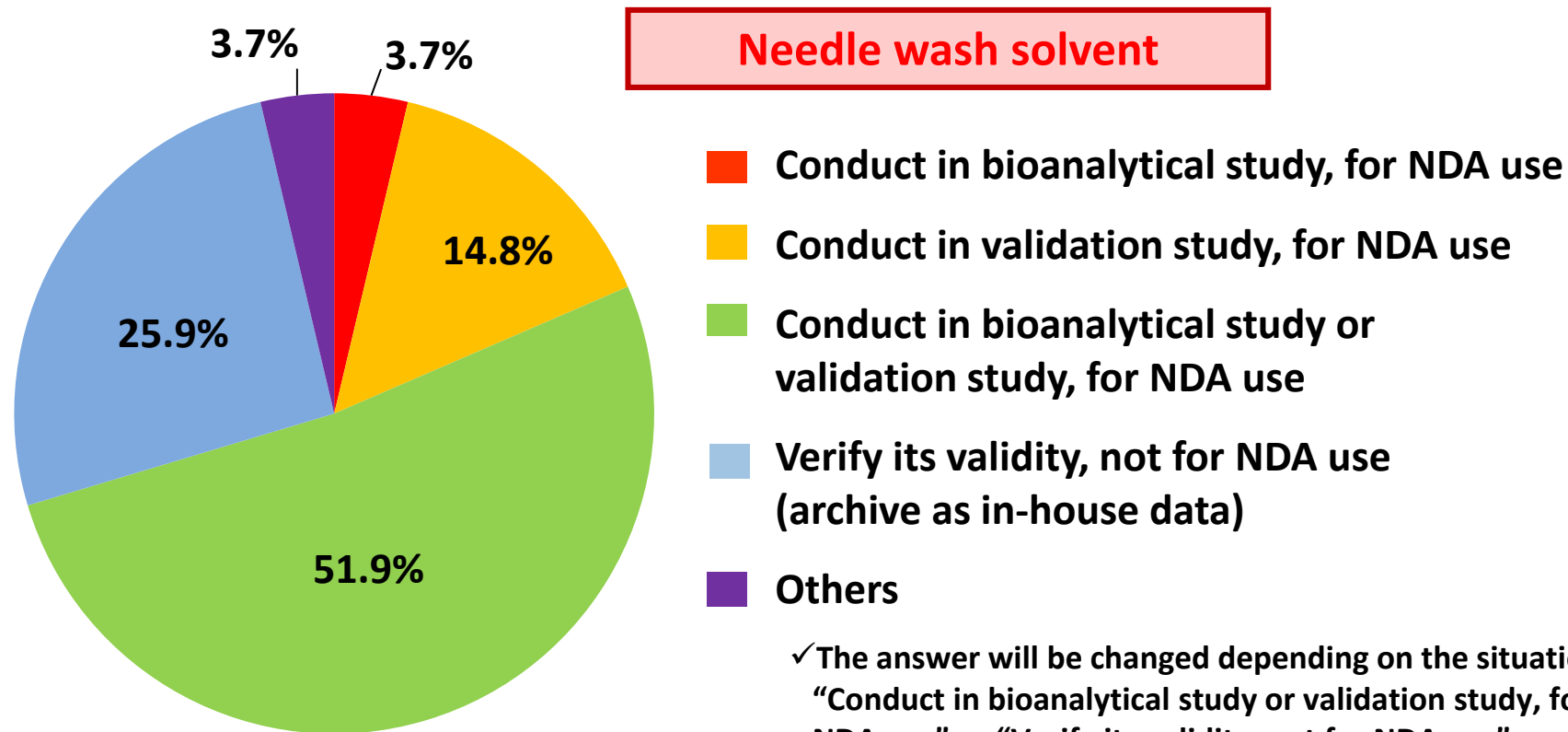
Others:

- ✓ PV may not be performed depending on impacts of the changes. (3)

30 valid responses

Q13-2 2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in LC conditions and for what purpose do you use the data?



27 valid responses

✓ The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”



Needle wash solvent

PVは不要と考える。
妥当性の確認としてキャリーオーバーを実施することを推奨する。
LCのメカニズムによって検量線及び日内再現性も実施する(洗浄液がピーク形状に影響を与える場合など)。

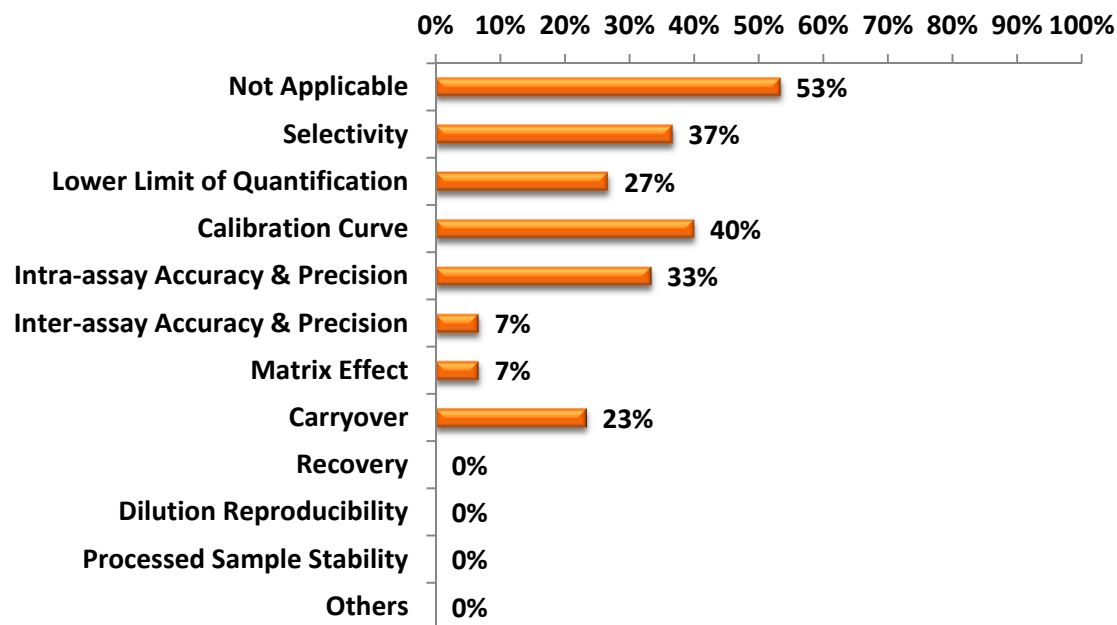
**PV is not necessary.
Carryover should be evaluated as Verification of its validity .
Additionally, Calibration Curve and Intra-assay Accuracy & Precision should be evaluated as PV, depending on the mechanism of LC (in case where wash solvent influences peak shape).**

Q14-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in LC conditions? (Multiple answers allowed)

Duration time (valve switching time)



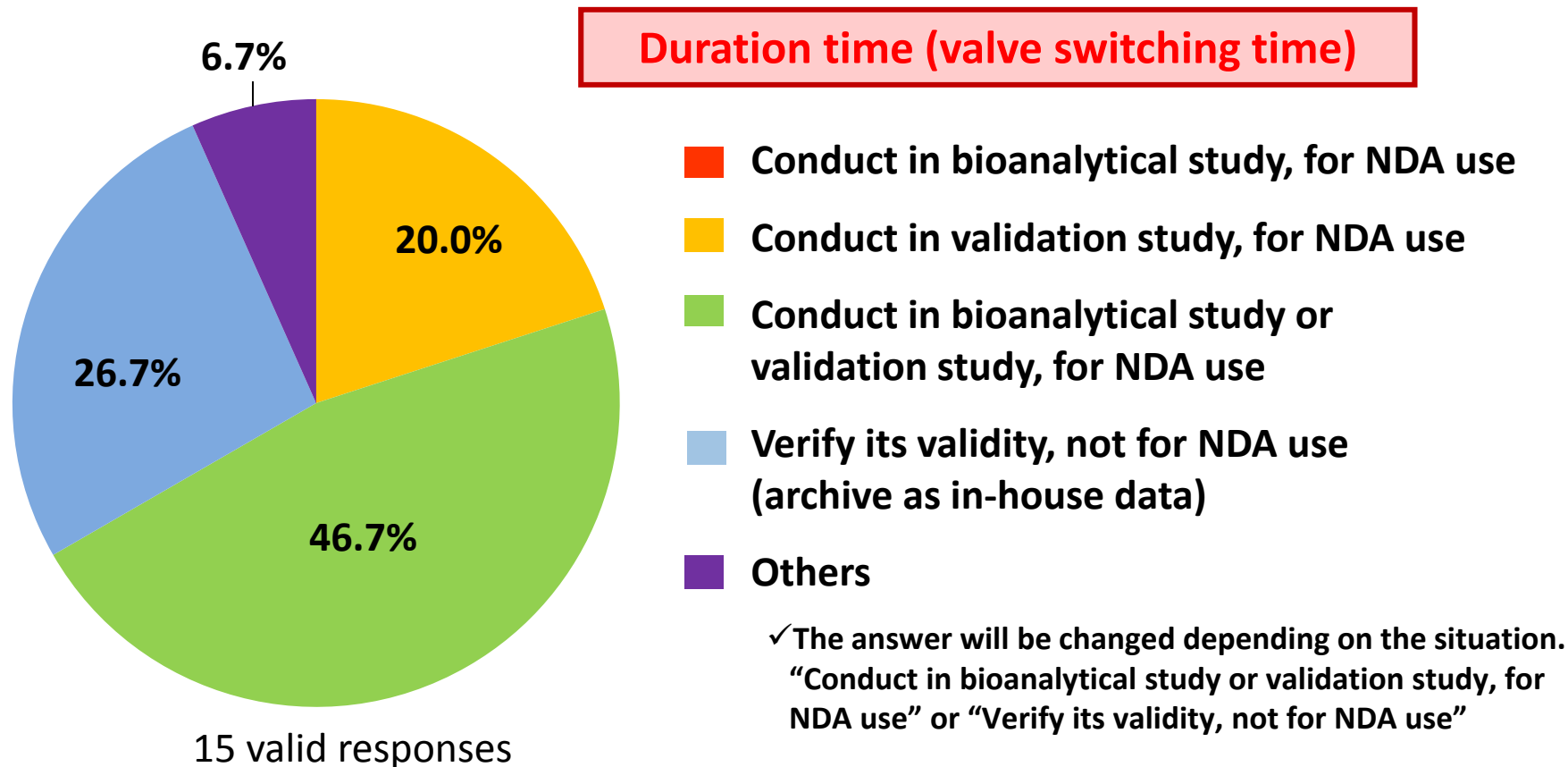
Comments:

- ✓ In case of prolongation of the time: Some verification of its validity might be needed.
- ✓ In case of shortening of the time: PV may not be conducted.

30 valid responses

Q14-2 2nd Survey results

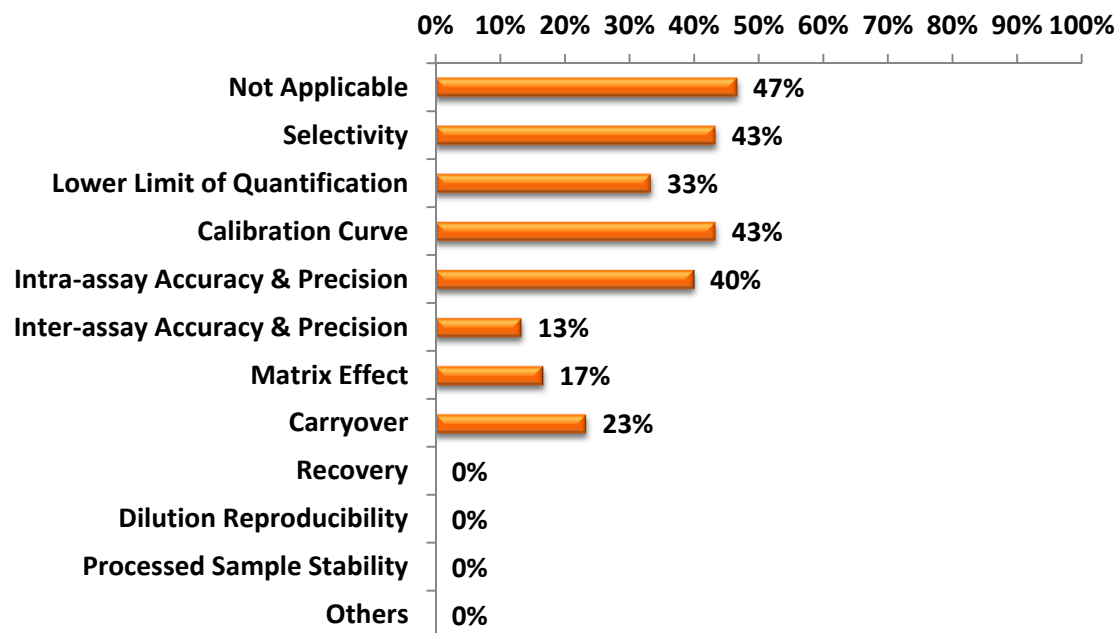
How does your company conduct PV for changes in LC conditions and for what purpose do you use the data?



Q15-1 2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in LC conditions? (Multiple answers allowed)

Run time



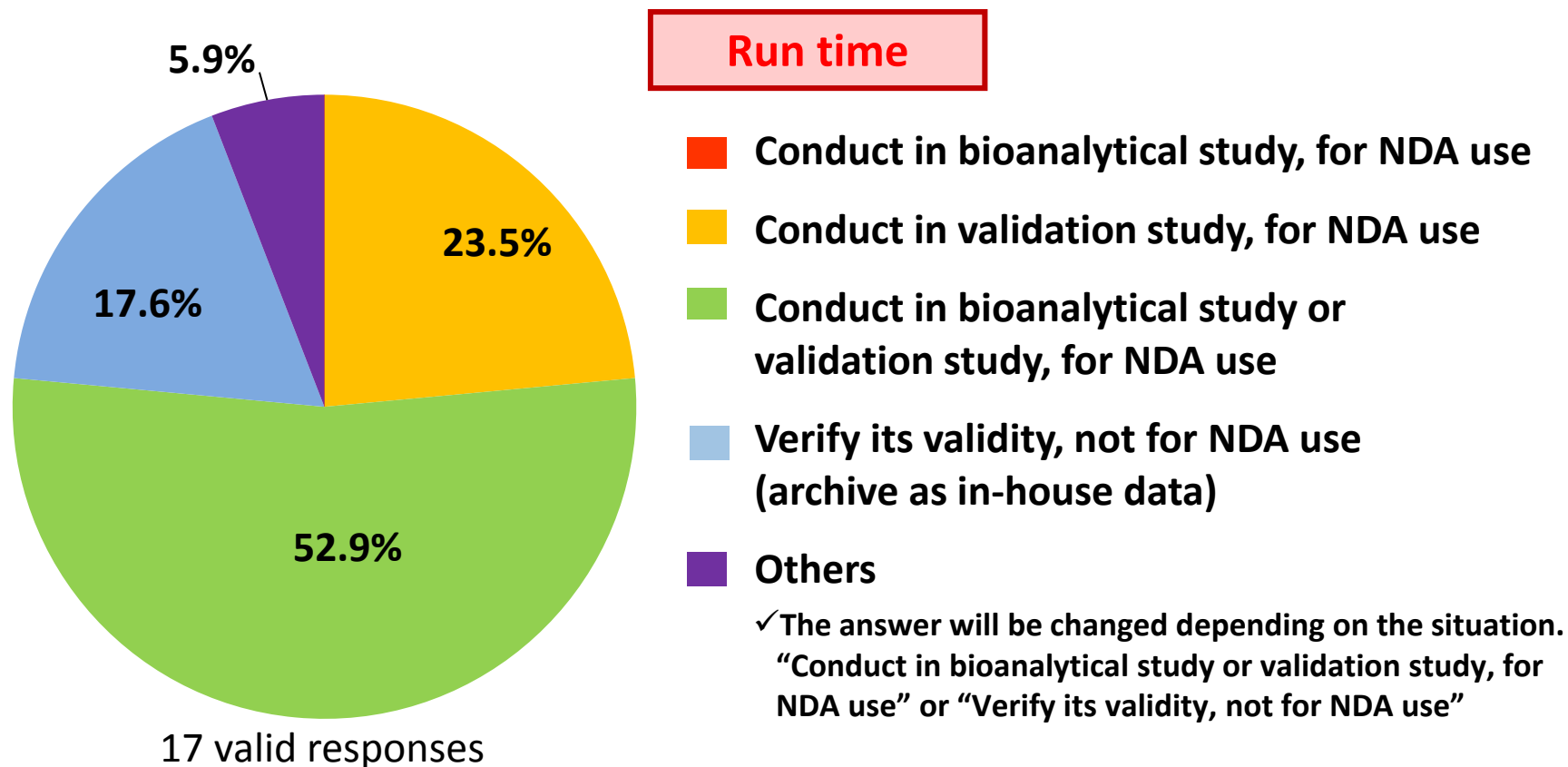
Comments:

- ✓ In case of shortening of the time: Matrix effect may be evaluated.
- ✓ In case of prolongation of the time: Impact might be small.

30 valid responses

Q15-2 2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in LC conditions and for what purpose do you use the data?



Run time

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
 - Conduct in validation study, for NDA use
 - Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
 - Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
 - Others
- ✓The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”



Duration time (valve switching time)

PVは不要と考える。妥当性確認のみ行う。

PV is not necessary.
Its validity should be verified.

Run time

洗浄時間延長の場合などはPVは不要と考える。妥当性確認のみ行う。

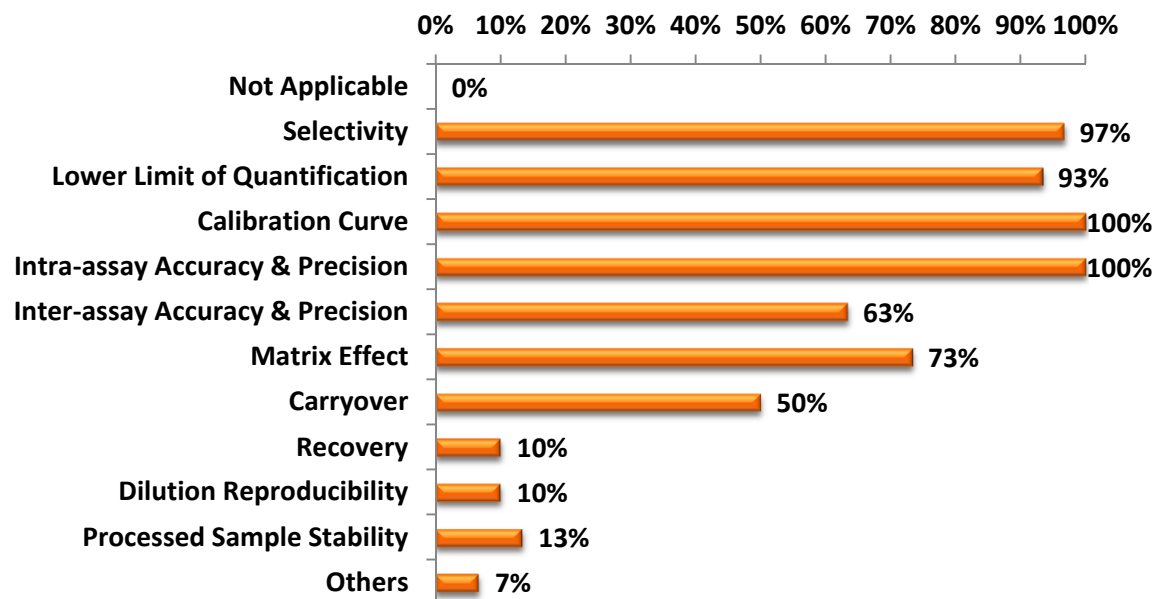
PV is not necessary in case of prolongation of washing time, etc.
Its validity should be verified.

Q16-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in MS conditions? (Multiple answers allowed)

Monitoring ion



Others:

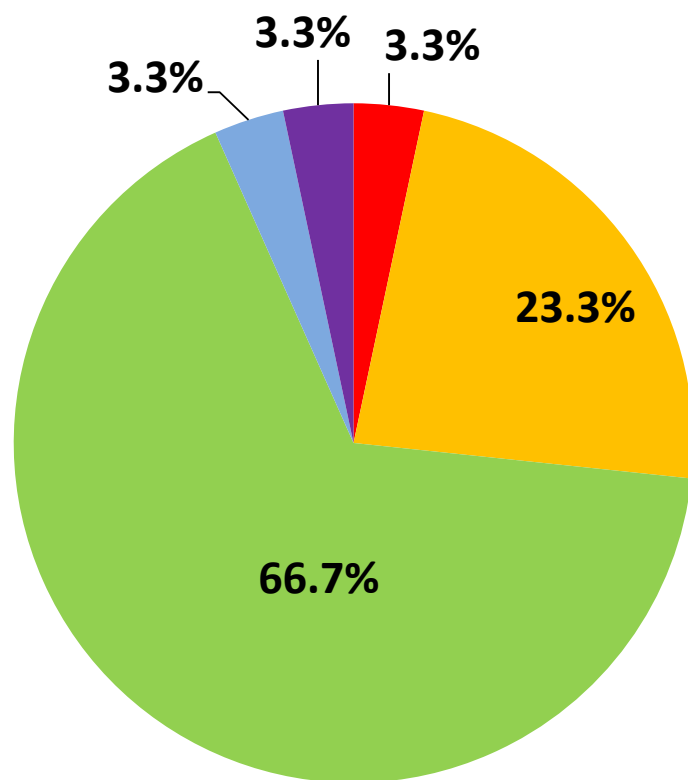
✓ Full validation is necessary. (2)

30 valid responses

Q16-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in MS conditions and for what purpose do you use the data?



30 valid responses

Monitoring ion

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓ The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”

Monitoring ion

選択性、定量下限、検量線、日内再現性、マトリックス効果をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

Q1イオン変更の場合はマトリックス効果が必要だが、

Q3 (プロダクトイオン) 変更の場合は不要と考える。

必要に応じて、安定性、回収率及び希釈妥当性以外の全ての項目をPVとして実施する。

Selectivity, LLOQ, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision and Matrix Effect should be evaluated as PV, and its data should be used for NDA.

In the case of change in Q1 ion, Matrix Effect should be evaluated.

In the case of change in Q3 (product) ion, PV is not necessary.

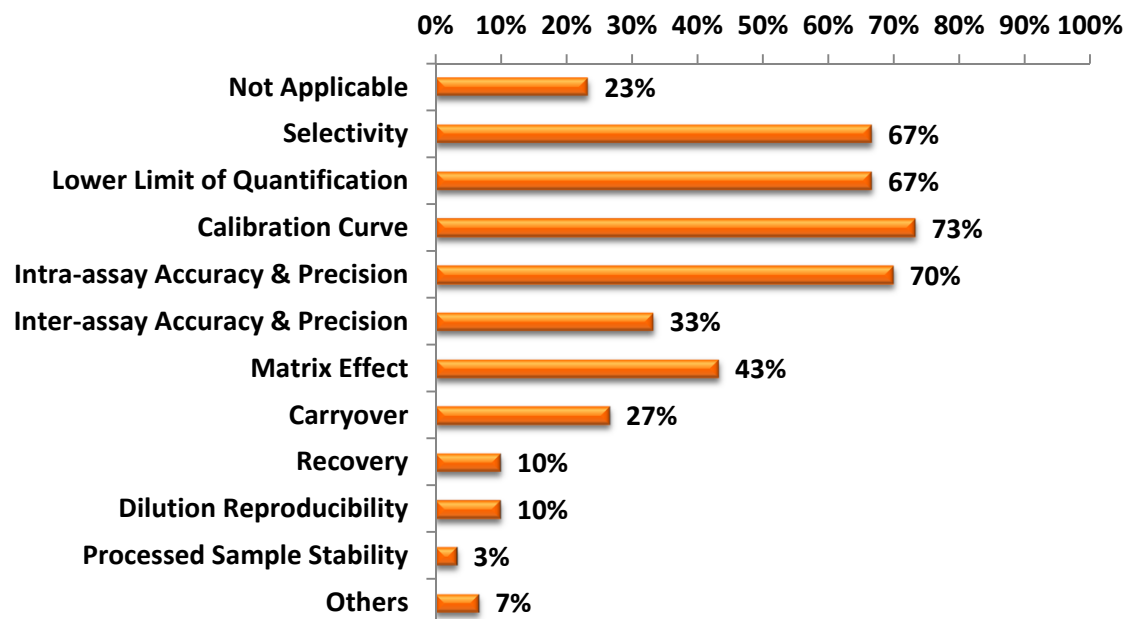
As necessary, all parameters except Stability, Recovery and Dilution Reproducibility should be evaluated as PV.

Q17-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in MS conditions? (Multiple answers allowed)

Collision energy (CE)



Others:

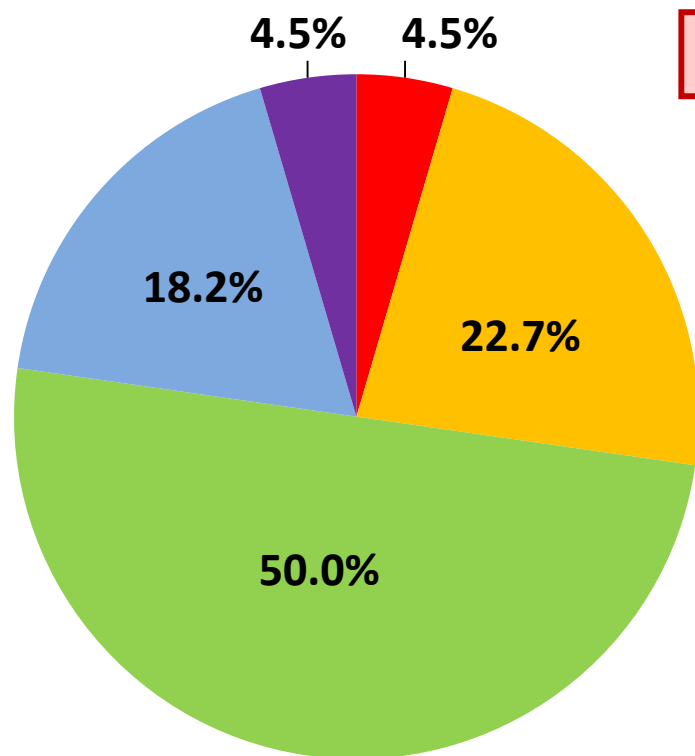
- ✓ Only confirm variation of the sensitivity.

30 valid responses

Q17-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in MS conditions and for what purpose do you use the data?



22 valid responses

Collision energy (CE)

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

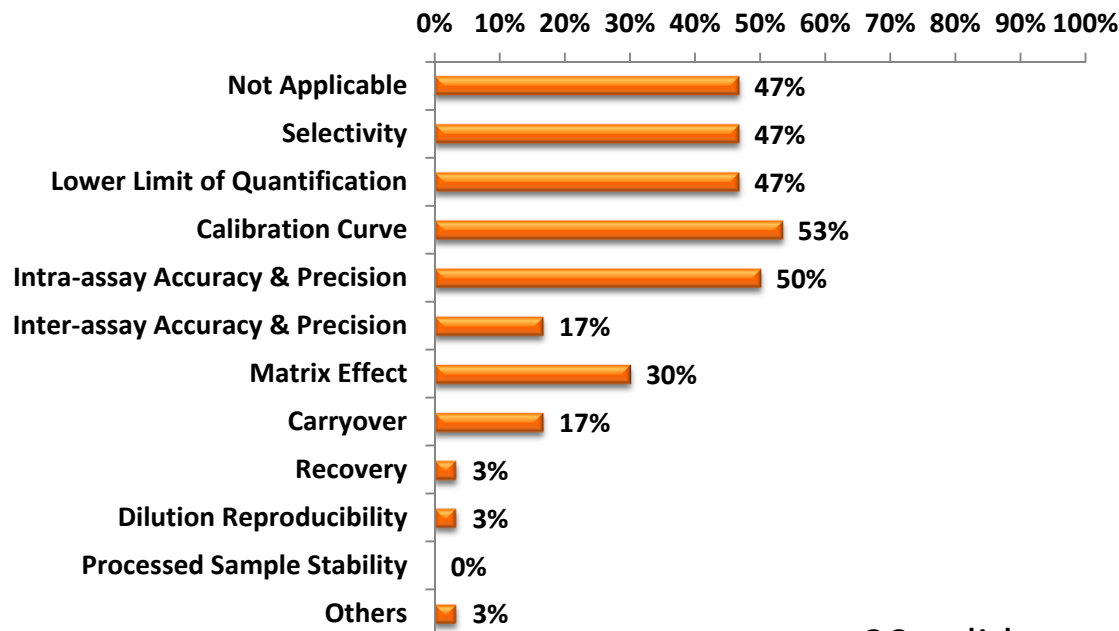
✓The answer will be changed depending on the situation.
 "Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use" or "Verify its validity, not for NDA use"

Q18-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in MS conditions? (Multiple answers allowed)

Voltage values except for CE
(e.g. DP: declustering potential, CXP: collision cell exit potential)



Others:

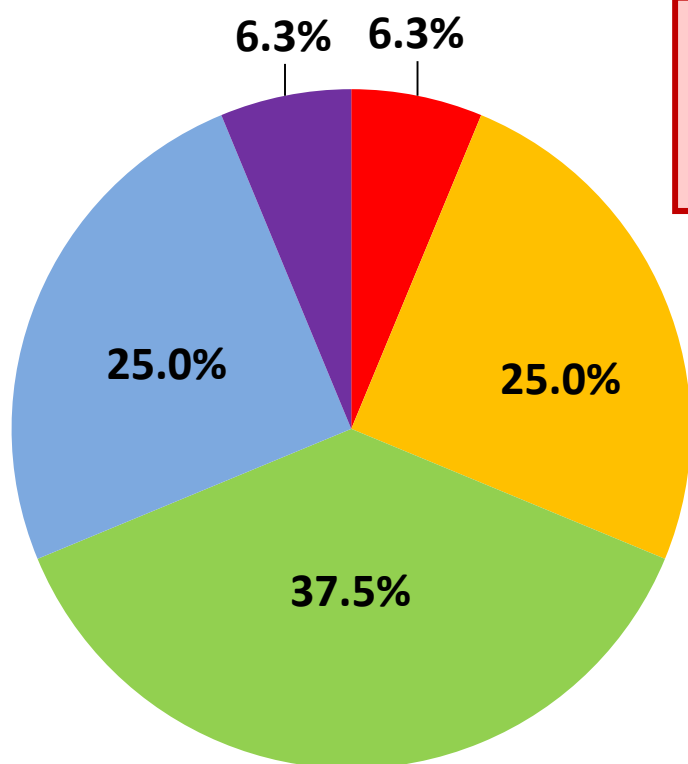
✓ Only confirm variation of the sensitivity.

30 valid responses

Q18-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in MS conditions and for what purpose do you use the data?



16 valid responses

Voltage values except for CE
(e.g. DP: declustering potential,
CXP: collision cell exit potential)

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓ The answer will be changed depending on the situation.
“Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”

Collision energy (CE)

機器間差の補正程度の位置づけの場合、選択性、定量下限、検量線、日内再現性を検討し、インハウスデータとして保存する。

In the case of correction between instruments, Selectivity, LLOQ, Calibration Curve and Intra-assay Accuracy & Precision should be evaluated, and its data should be archived as in-house data.

**Voltage values except for CE
(e.g. DP: declustering potential, CXP: collision cell exit potential)**

PV不要と考える。妥当性確認のみ行う。

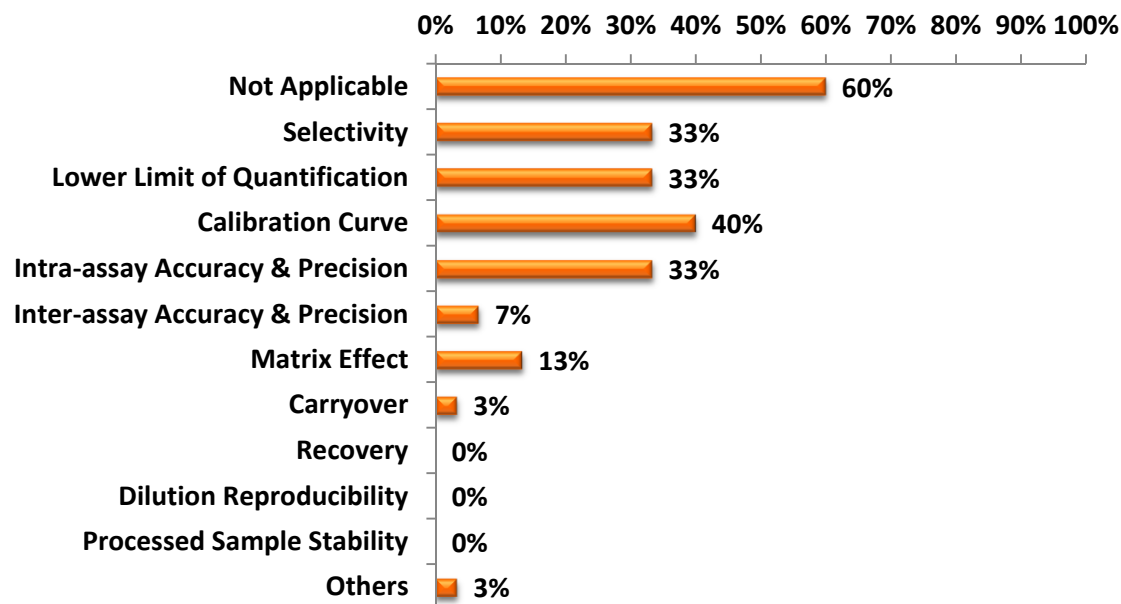
PV is not necessary.
Its validity (Calibration Curve) should be verified.

Q19-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in MS conditions? (Multiple answers allowed)

Detector (CEM: channel electron multiplier)



Others:

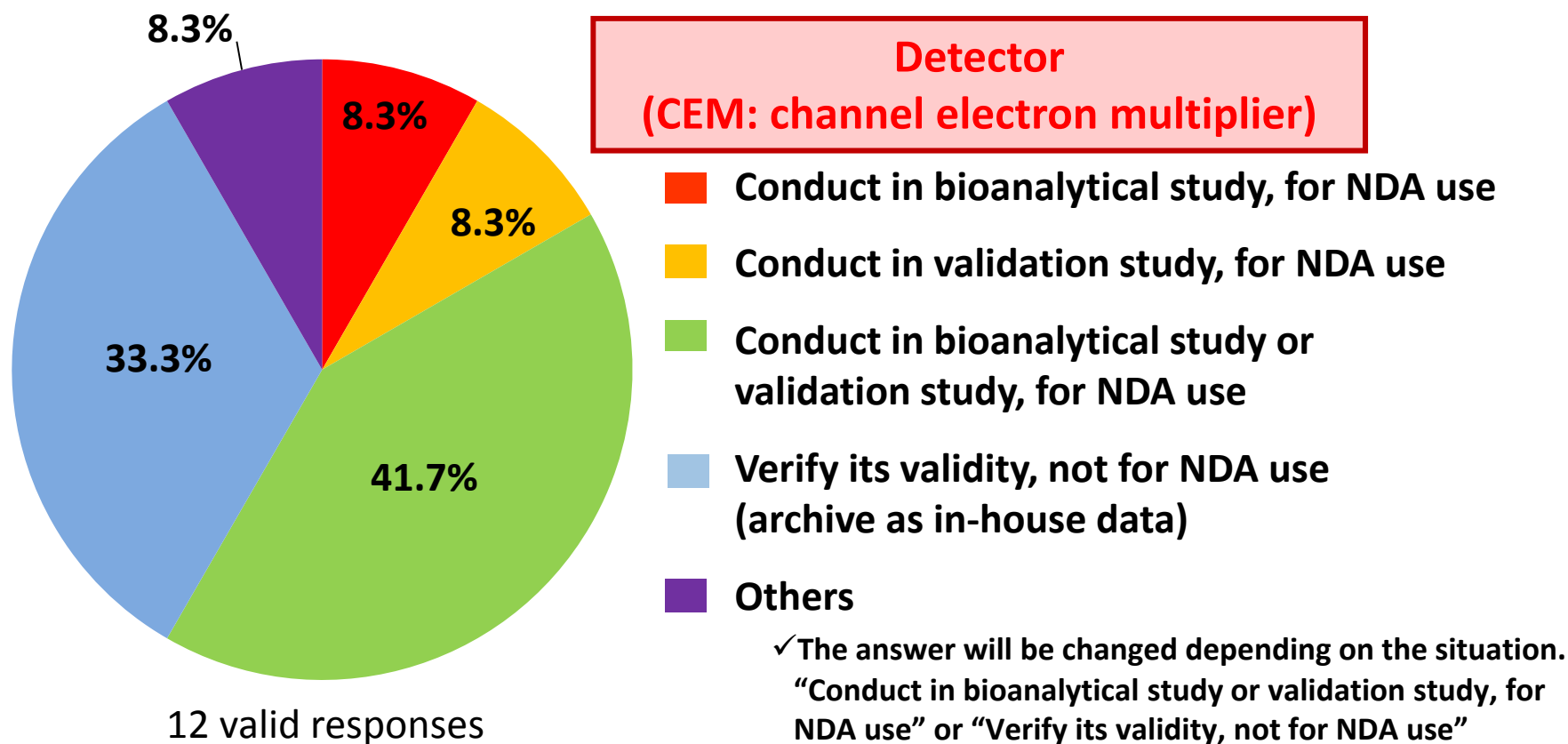
✓ Only confirm variation of the sensitivity.

30 valid responses

Q19-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in MS conditions and for what purpose do you use the data?

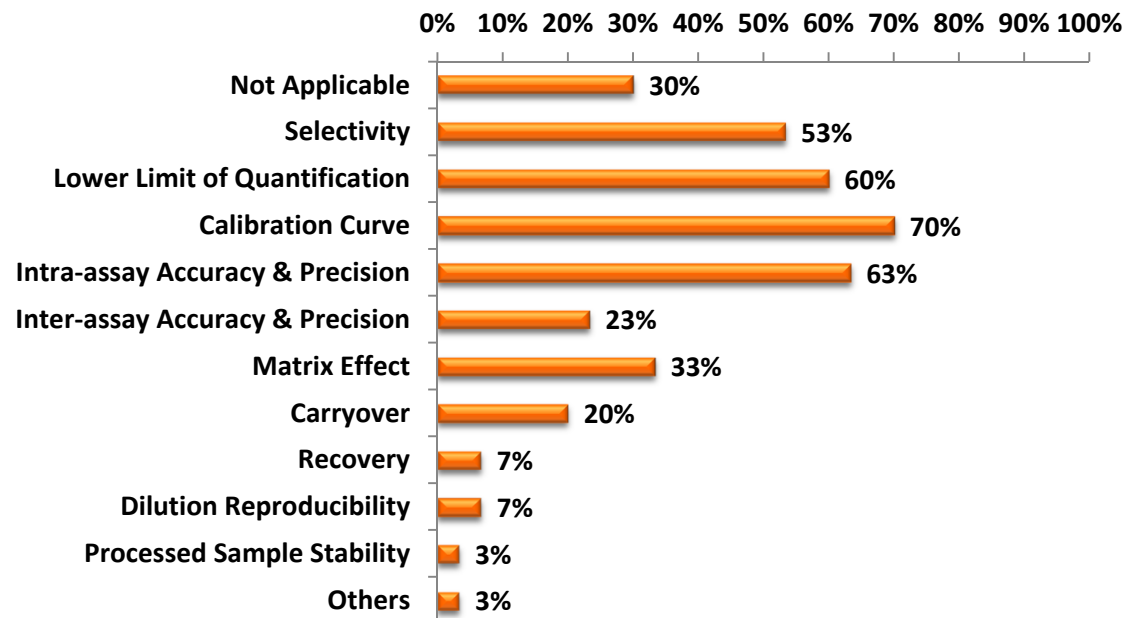


Q20-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in MS conditions? (Multiple answers allowed)

Ion spray voltage



Others:

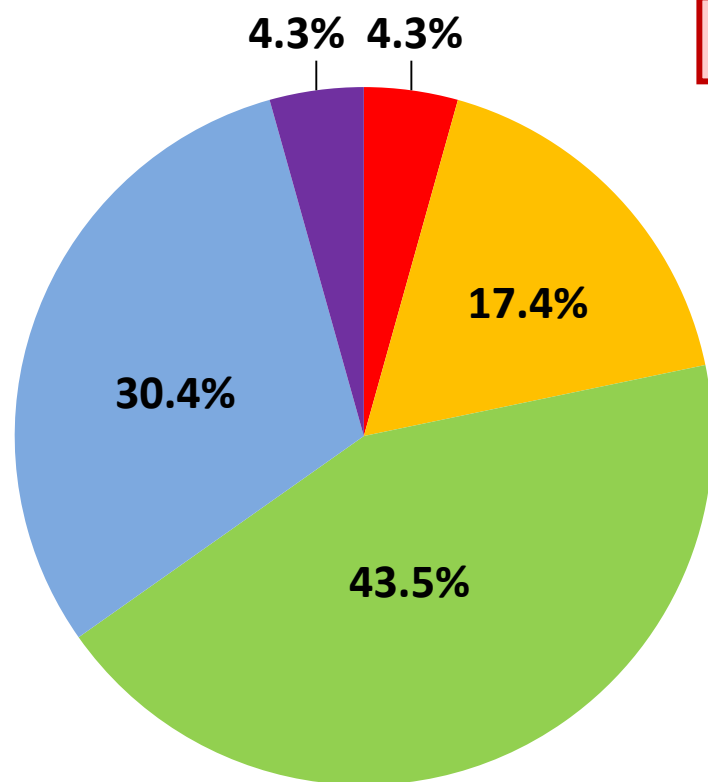
- ✓ Only confirm variation of the sensitivity.

30 valid responses

Q20-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in MS conditions and for what purpose do you use the data?



23 valid responses

Ion spray voltage

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓ The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”



Detector (CEM: channel electron multiplier)

PV不要と考える。妥当性確認のみ行う。

PV is not necessary.
Its validity (Calibration Curve) should be verified.

Ion spray voltage

PV不要と考える。妥当性確認のみ行う。

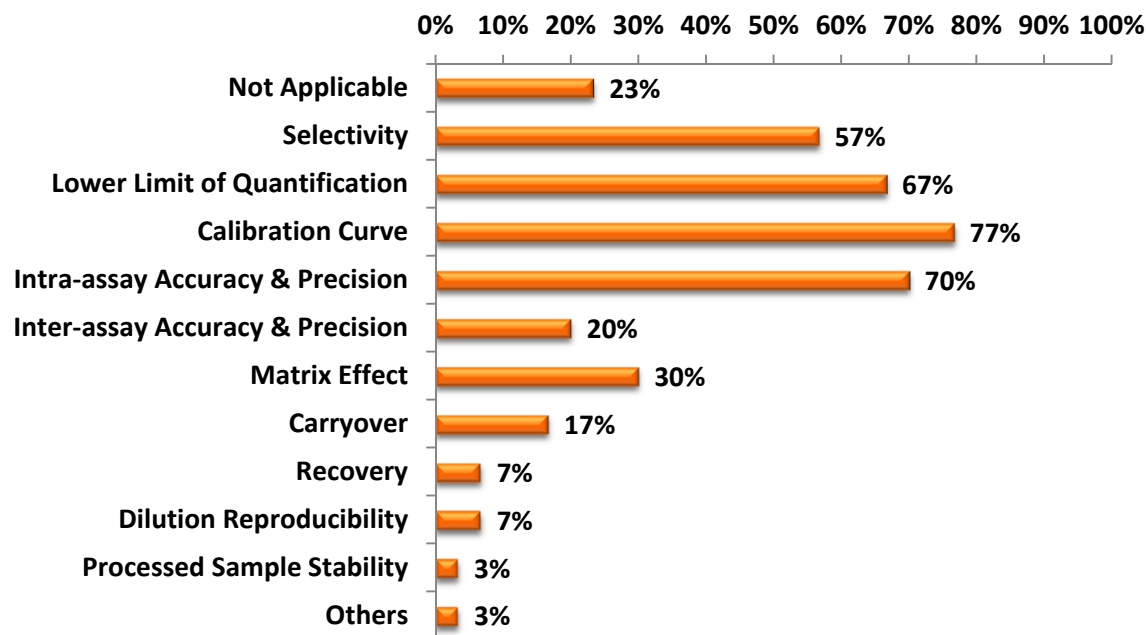
PV is not necessary.
Its validity (Calibration Curve) should be verified.

Q21-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in MS conditions? (Multiple answers allowed)

Ion source temperature



Others:

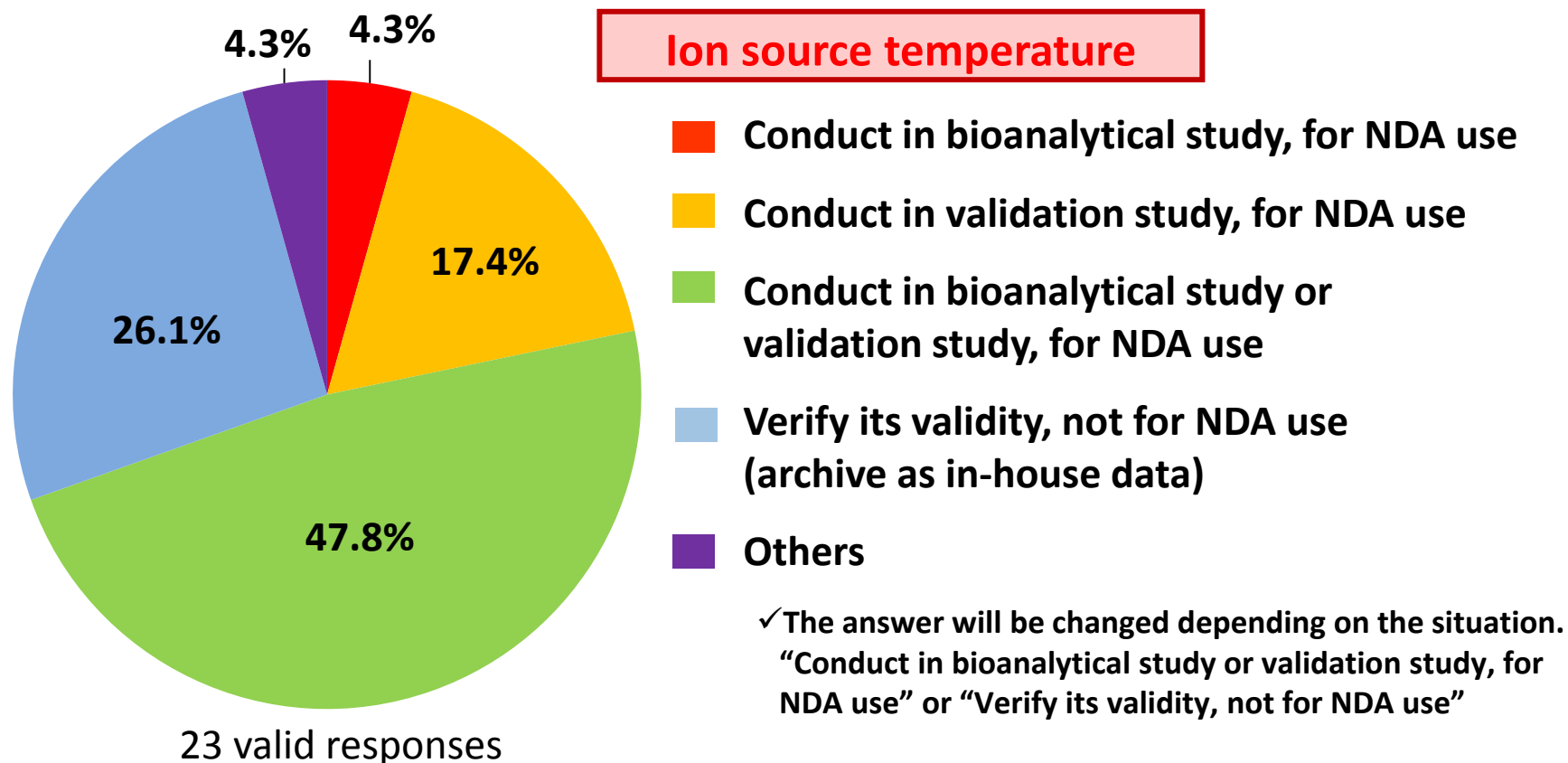
✓ Only confirm variation of the sensitivity.

30 valid responses

Q21-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in MS conditions and for what purpose do you use the data?



Ion source temperature

選択性、定量下限、検量線、日内再現性を実施することを推奨する。
ただし、機器間差の補正程度なら、検量線確認を行うのみでもよい。
データは、インハウスデータとして保存する。

Selectivity, LLOQ, Calibration Curve and Intra-assay Accuracy & Precision should be evaluated.

However, in the case of correction between instruments, PV is not necessary and its validity (Calibration Curve) should be verified.

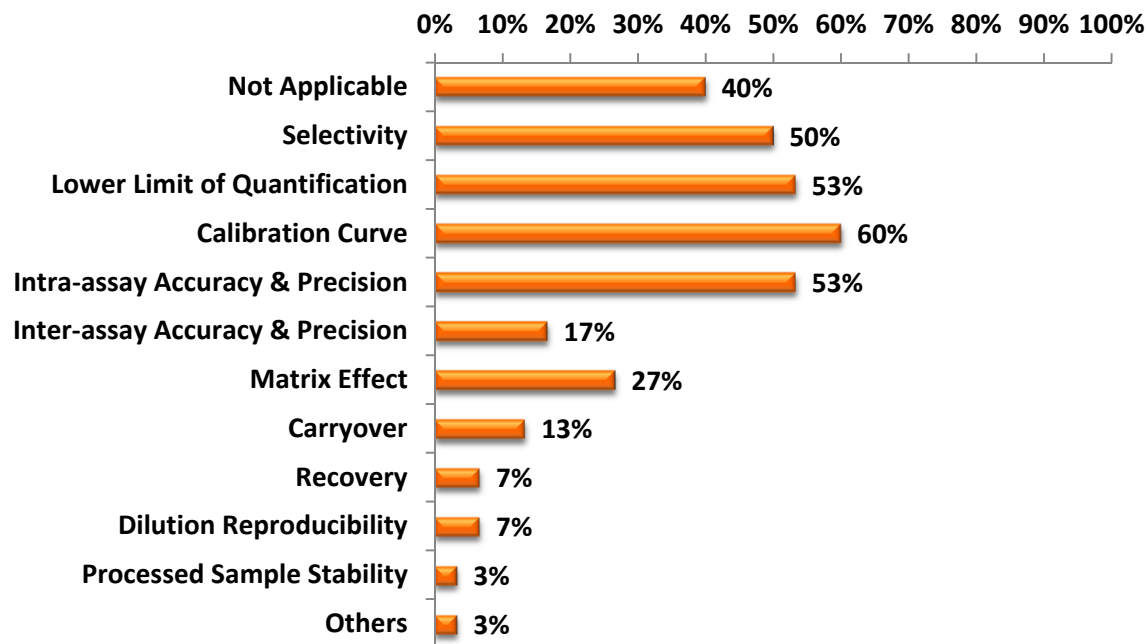
Its data should be archived as in-house data.

Q22-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in MS conditions? (Multiple answers allowed)

Gas pressure



Others:

✓ Only confirm variation of the sensitivity.

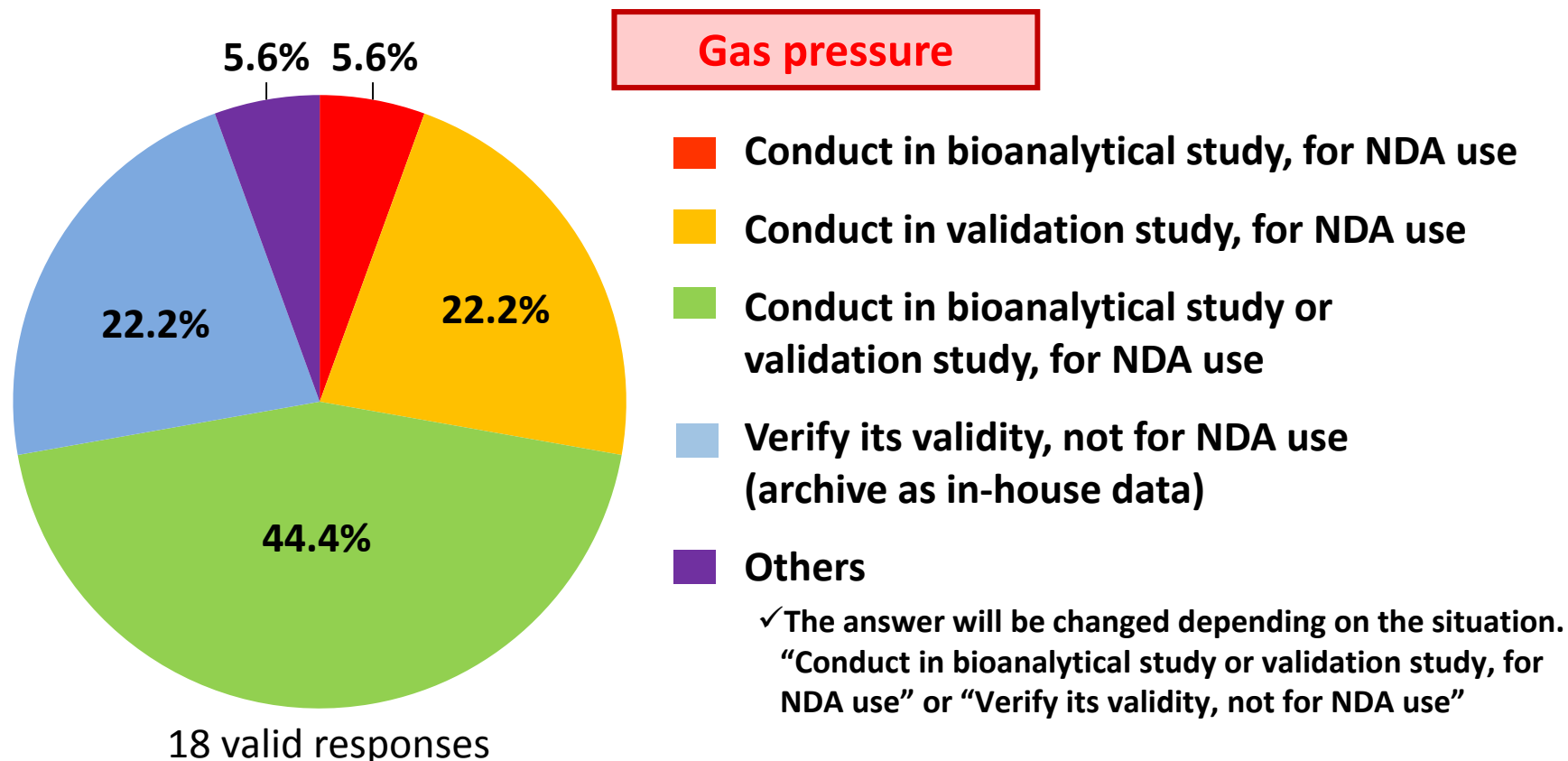
30 valid responses



Q22-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in MS conditions and for what purpose do you use the data?





Gas pressure

感度の変動にかかわる場合、選択性、定量下限、検量線、日内再現性をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。

機器間差の補正の場合、PV不要とし、妥当性確認のみ行う。

In the case of variation of sensitivity, Selectivity, LLOQ, Calibration Curve and Intra-assay Accuracy & Precision should be evaluated as PV, and its data should be used for NDA.

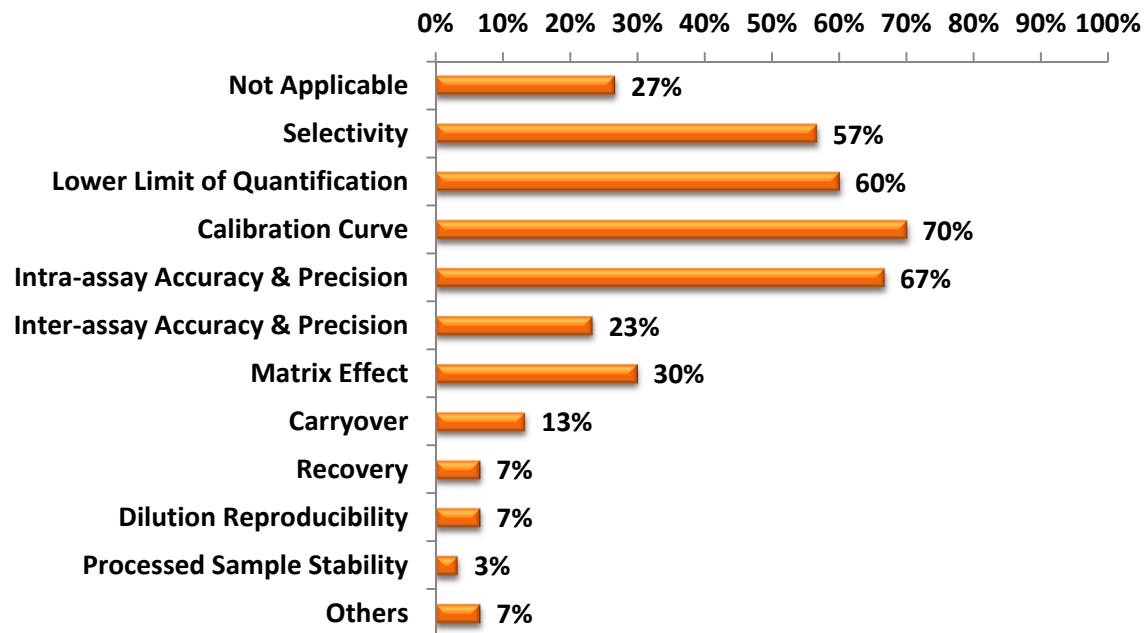
In the case of correction between instruments, PV is not necessary, and its validity (Calibration Curve) should be verified.

Q23-1

2nd Survey results

When you conduct PV, which items do you evaluate for changes in MS conditions? (Multiple answers allowed)

Resolution



Others:

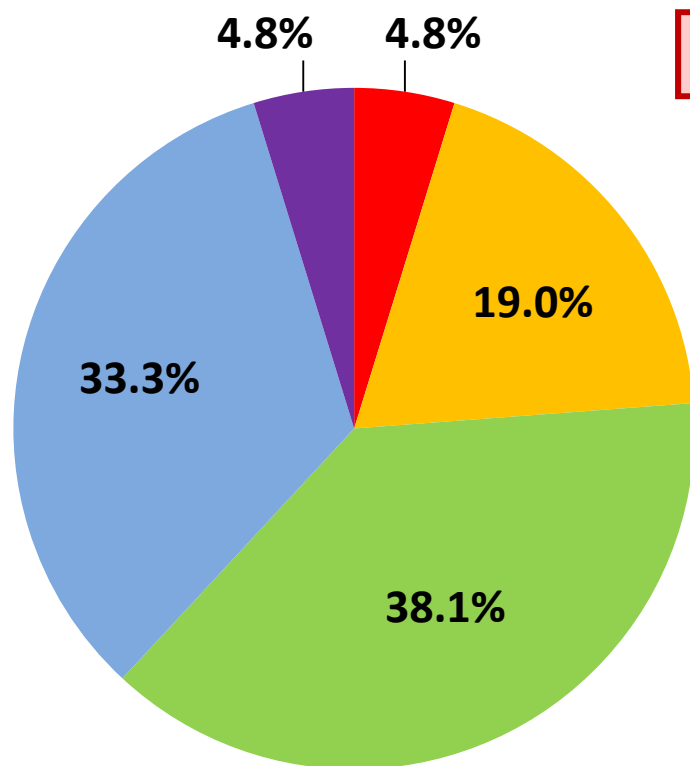
- ✓ Only confirm variation of the sensitivity.

30 valid responses

Q23-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in MS conditions and for what purpose do you use the data?



21 valid responses

Resolution

- Conduct in bioanalytical study, for NDA use
- Conduct in validation study, for NDA use
- Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use
- Verify its validity, not for NDA use (archive as in-house data)
- Others

✓The answer will be changed depending on the situation.
 “Conduct in bioanalytical study or validation study, for NDA use” or “Verify its validity, not for NDA use”



Resolution

選択性、定量下限、検量線、日内再現性をPVとして実施し、申請資料とすることを推奨する。必要に応じて、マトリックス効果、安定性、回収率及び希釈妥当性以外の全ての項目をPVとして実施する。

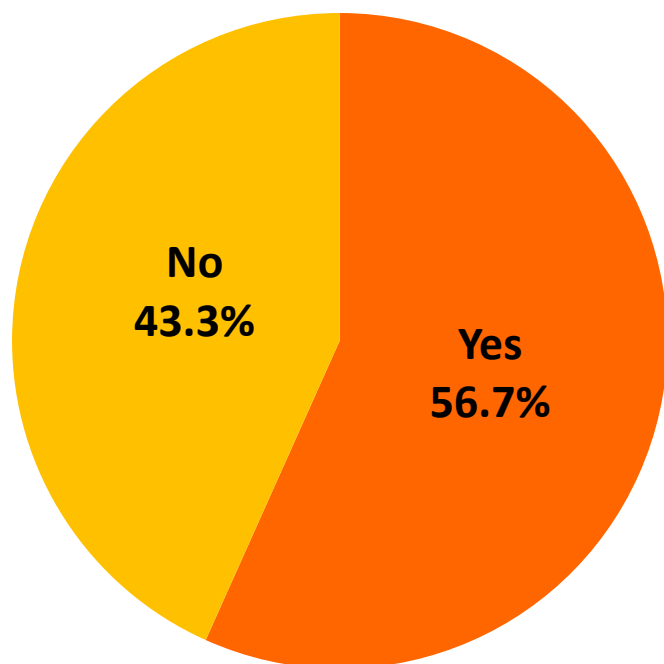
Selectivity, LLOQ, Calibration Curve and Intra-assay Accuracy & Precision should be evaluated as PV, and its data should be used for NDA.

As necessary, all parameters except Matrix Effect, Stability, Recovery and Dilution Reproducibility should be evaluated.

Q24-1

 2nd Survey results

When analysis methods (e.g. peak integration method, regression method of calibration) are changed, do you conduct PV?
And what do you confirm?



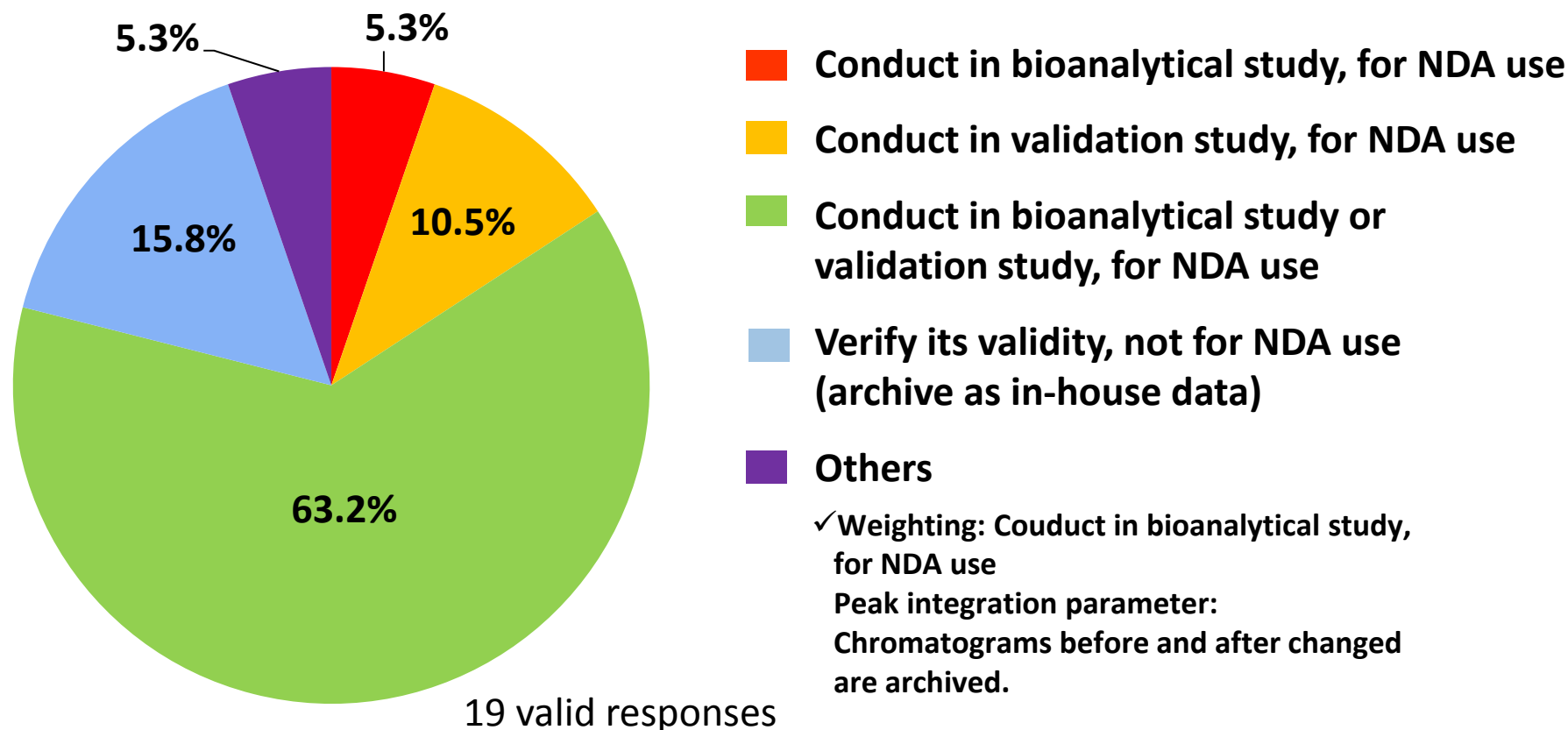
30 valid responses

- ✓ When a regression method of calibration is changed, PV is conducted. (9)
(Selectivity (1), LLOQ (2), Calibration Curve (7), Intra-assay (4) and Inter-assay (2))
- ✓ When a peak integration method is changed, no PV is conducted. (4)
- ✓ PV is conducted. (5)
(Selectivity (1), LLOQ (1), Calibration Curve (3), Intra-assay (5) and Inter-assay (1))
- ✓ Results of an original validation are analyzed by the new method. (3)
- ✓ Although no PV is conducted, the reason why the method was changed is described on raw data. (1)

Q24-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in analysis methods and for what purpose do you use the data?



DG Recommendation

Peak integrationの条件変更においては、PVは不要と考える。
適切なPeak認識のために、peak integration を変更することは妥当である。
重み付けや回帰方法を変更した場合はPVを実施する。
既存のデータ若しくは新たに取得したデータを変更した方法で解析し評価する。
検量線、日内再現性、日間再現性を評価することが望ましい。
測定試験内または独立した試験でPVを実施し、申請資料としてデータを使用する。

When a peak integration method is changed, PV is not necessary.

Peak integration parameters should be optimized for adequate peak processing.

When a regression method of calibration is changed, PV should be conducted in bioanalytical study or validation study for NDA use .

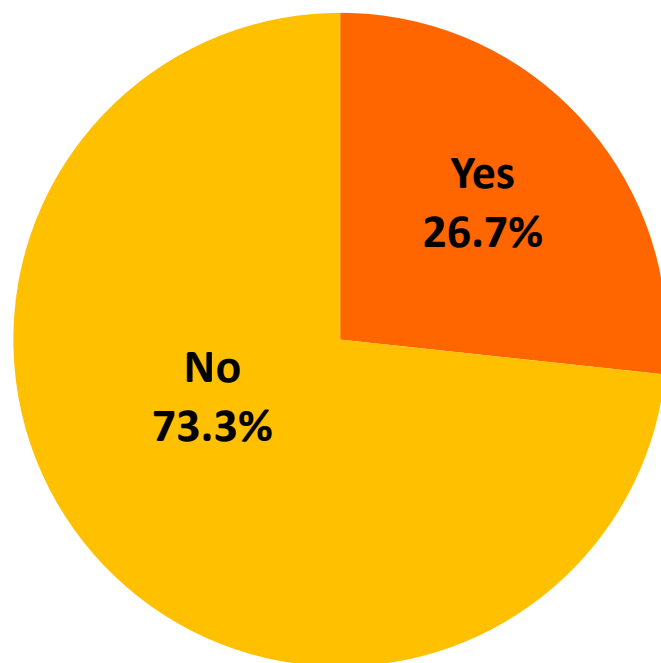
Selectivity, Calibration Curve, Intra-assay Accuracy & Precision, and Inter-assay Accuracy & Precision should be evaluated.

PV is conducted by using previous or new data.

Q25-1

2nd Survey results

When an analysis software is amended (ex. upgrade of the software), do you conduct PV? And what do you confirm?



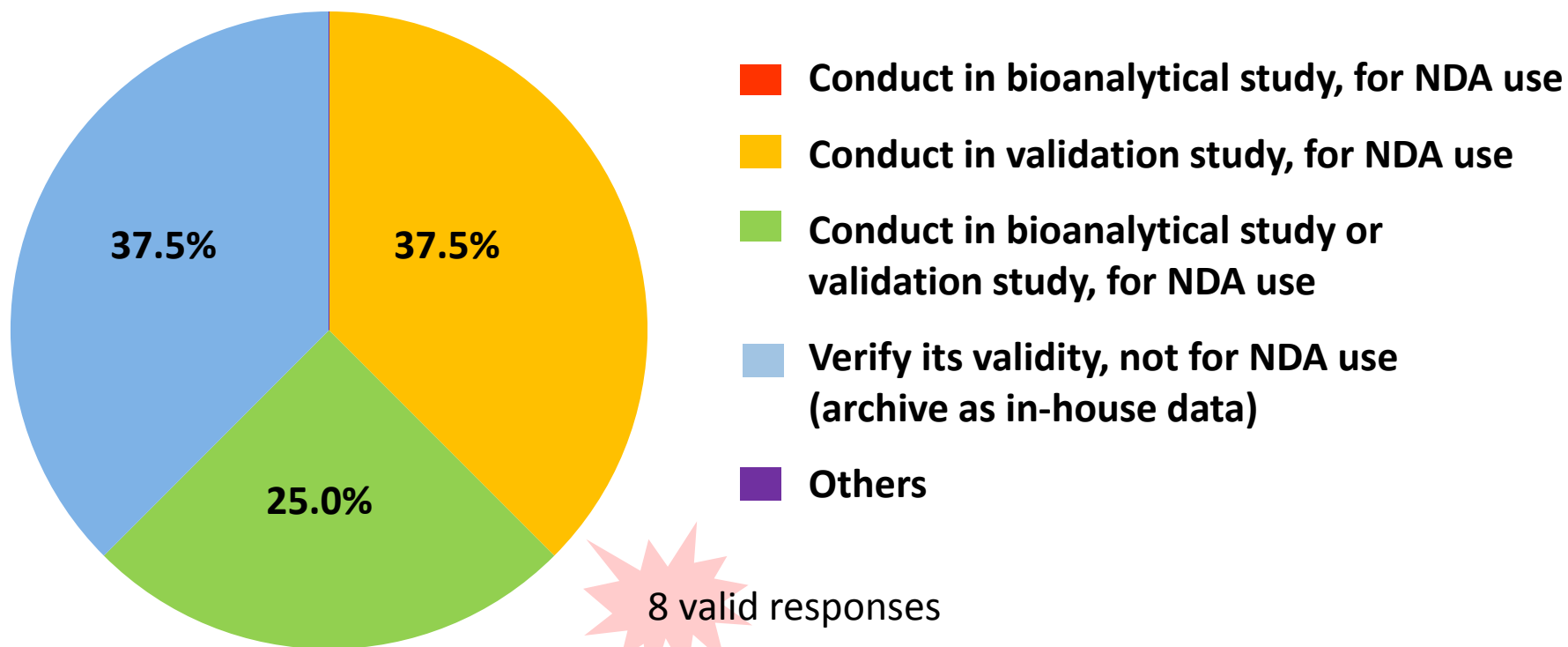
30 valid responses

- ✓ CSV is performed. (4)
- ✓ Results of an original validation are analyzed by the new software. (3)
- ✓ PV is conducted. (Intra-assay) (2)
- ✓ A certificate is obtained from a manufacturer. (1)

Q25-2

2nd Survey results

How does your company conduct PV for changes in analysis software and for what purpose do you use the data?





DG Recommendation

PVは不要であるが、CSVを実施していることが必要である。
CSVはインハウスデータとして保有する。

PV is not necessary but CSV data should be obtained and archived as in-house data.