

LOGFILE-Leitartikel Nr. 16/2024

## Regulatorische Anforderungen an die Validierung analytischer Verfahren – Teil 1

Auszug aus dem [GMP-BERATER, 14.D Validierung analytischer Verfahren](#)

von Dr. Joachim Ermer

Der Nachweis der Eignung analytischer Verfahren ist eine allgemeine GMP-Anforderung. Während der *EU-GMP-Leitfaden Teil I* recht allgemein „validierte Testmethoden“ fordert, verweist der *Teil II* hinsichtlich der Inhalte der Methodvalidierung auf die ICH-Leitlinien. Auch der *21 CFR 211* fordert in §194(a)(2), dass die Eignung der Prüfmethode verifiziert werden muss.

Die 1994 veröffentlichte *ICH-Guideline Q2 A* zur Methodvalidierung war sehr wichtig für die Standardisierung der Begriffe und Definitionen sowie für die Festlegung der grundsätzlichen Anforderungen an die analytische Validierung. Die Leitlinie wurde 1995 von der EU als Scientific Guideline in die Notice to Applicants (EudraLex Volume 3) übernommen und ist damit verbindlich für Neuzulassungen. Im Jahr 2005 wurden die Leitlinien ICH Q2 A und Q2 B unter der Bezeichnung *Q2(R1)* mit dem neuen Titel *Validierung von Prüfverfahren: Text und Methodologie* zusammengeführt, ohne inhaltliche Änderungen.

Seit den neunziger Jahren gab es wesentliche Weiterentwicklungen, insbesondere im Bereich der pharmazeutischen Produktion, wie beispielsweise die Quality-by-Design Werkzeuge, Risikoanalyse, oder Lebenszyklus. Die Validierungsguideline Q2(R1) fokussiert sich im Wesentlichen auf chromatographische Prüfverfahren, auf Grund des Fehlens von Akzeptanzkriterien ist die Basis der geforderten Eignung diffus und das Kapitel „Linearität“ verwirrt die Responsefunktion (Kalibriermodell) mit der Linearität des Analyten in der Probe, d. h. mit der Richtigkeit. Letzteres führte zu Problemen bei Analysetechniken mit nichtlinearen Responsefunktionen, insbesondere bei biologischen Methoden und Produkten.

Deshalb wurde im November 2018 von der ICH ein Konzeptpapier zur Revision der Validierungsguideline und zur Einführung einer neuen Guideline Q14 zur Analytischen Methodenentwicklung veröffentlicht. Nach fast zwei Jahren Verzögerung wurden im März 2022 die Entwürfe der beiden Guidelines im Schritt 2 zur öffentlichen Konsultation veröffentlicht und erhielten jeweils mehr als 3000 Kommentare. Auf dem ICH-Meeting in Prag am 31. Oktober und 1. November 2023 wurden die finalisierten Guidelines im Schritt 4 von den regulatorischen ICH-Mitgliedern angenommen, allerdings erst am 20. Dezember 2023 auf der ICH-Webseite veröffentlicht (gültig seit 14. Juni 2024).

Einige der Defizite wurden bereinigt, aber erwartungsgemäß führte der internationale Abstimmungsprozess auch zu verschiedenen Kompromissen und Inkonsistenzen. Die – aus Sicht des Autors – wesentlichen Änderungen und Unzulänglichkeiten sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

| Verbesserungen, Ergänzungen & Klarstellungen  | Unklarheiten, Informationsmangel, fehlender Kontext, Fehler   |
|---|---|
| Erweiterung des Geltungsbereichs: <ul style="list-style-type: none"> <li>Intermediate, IPC (Produkt-Kontrollstrategie)</li> <li>Phasenabhängige Validierung</li> </ul>  | Lebenszyklus-Aspekte <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduziert auf Transfer</li> <li>Keine Diskussion von Stufe-3-Aktivitäten (Monitoring)</li> <li>Keine Diskussion der analytischen Kontrollstrategie (Q14)</li> </ul>   |
| Grundlage der Eignung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leistungscharakteristika mit entsprechenden Akzeptanzkriterien</li> </ul>   | Analytical Target Profile (ATP) wird nicht erwähnt (nur in Q14)   |
| Verwendung von vorhandenem Wissen <ul style="list-style-type: none"> <li>Entwicklungsdaten</li> <li>Verkürzte Validierung bei Plattform-Methoden</li> </ul>   | Keine Beschreibung zur Ableitung von Akzeptanzkriterien (weder in Text noch in Beispielen)  |
| Produktbereich (reportable range) <ul style="list-style-type: none"> <li>Ggf. Extrapolation des experimentellen Bereichs</li> </ul>   | Vermischung Design der Validierungsstudien mit Endergebnis (reportable result)  |
| Erweiterungen bezüglich Techniken: <ul style="list-style-type: none"> <li>Multivariate und bio(techno)logische Prüfverfahren</li> </ul>   |   |
| Spezifität/Selektivität <ul style="list-style-type: none"> <li>Technologie-inhärente Rechtfertigung (an Stelle experimenteller Untersuchungen)</li> </ul>   |   |
| "Linearität" ersetzt durch "Response (Kalibriermodell)" <ul style="list-style-type: none"> <li>Nichtlineare &amp; multivariate Modelle zugefügt</li> <li>Residuenplot zur Bestätigung des Kalibriermodells (zumindest bei linearem Response)</li> </ul> | Response und Kalibriermodell sind nicht zwangsläufig identisch <ul style="list-style-type: none"> <li>verschiedene Kalibriermodelle bei linearem Response möglich</li> </ul> Nichtlinearer Response: <ul style="list-style-type: none"> <li>Residuenplot wird nicht erwähnt, nur Bestimmtheitsmaß</li> </ul> Flächen%-Methode: <ul style="list-style-type: none"> <li>Linearität von Berichtsgrenze bis 120 % Gehalt: Unsinn, nicht möglich mit ungewichteter Regression</li> </ul> |
| Untere Bereichsgrenze <ul style="list-style-type: none"> <li>QL muss gleich oder kleiner als Berichtsgrenze sein</li> </ul>   |   |

| Verbesserungen, Ergänzungen & Klarstellungen  | Unklarheiten, Informationsmangel, fehlender Kontext, Fehler  |
|---|--|
| <p>Richtigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fokus auf Routinebedingungen (z.B. in Anwesenheit der Probematrix und Verwendung der beschriebenen Aufarbeitungsschritte)</li> </ul>     |  |
| <p>Präzision</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Priorisierung von authentischen Proben</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Ebenen System-, Mess-, Injektionspräzision und Präzision des Endergebnisses fehlen</li> <li>Ziel der Präzisionsstudien nicht diskutiert: Verständnis der Varianzbeiträge, zur Festlegung der Replikationsstrategie</li> </ul>   |
| <p>Berücksichtigung der Unsicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich des Vertrauensbereiches (oder alternativer statistischer Bereiche) mit den Akzeptanzkriterien</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlender Kontext der statistischen Äquivalenztests, Immer erwartet, oder je nach Risiko?</li> </ul>  |
| <p>Kombinierte Bewertung von Richtigkeit und Präzision</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mittels Vertrauens-, Prognose- oder Toleranzbereichen</li> </ul>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Voraussetzung ist Routine- oder zumindest repräsentative Aufarbeitung der aufgestockten Proben ("regular test conditions")</li> <li>Ggf. Anzahl (9) nicht ausreichend für Prognose- und Toleranzbereiche</li> </ul>   |
| <p>Illustrative Beispiele zur detaillierteren Orientierung</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oft nicht viel mehr Information als im Guideline-Text</li> <li>Laborpräzision: keine Anzahl an Serien (nur bei qPCR), keine Berechnung diskutiert</li> <li>Keine Akzeptanzkriterien (dafür in Q14)</li> <li>Teilweise alte "Linearität" (Trenntechniken, Freisetzung), Residuenplot nur in NIR-Beispiel diskutiert</li> </ul> |

Lesen Sie im nächsten LOGFILE etwas über wichtige Aspekte bei der Umsetzung der regulatorischen Anforderungen in die Praxis.

Autor  
 Dr. Joachim Ermer  
 Berater bei Ermer Quality Consulting  
 E-Mail: [info@ermer-quality-consulting.com](mailto:info@ermer-quality-consulting.com)

---

---

## GMP-BERATER

Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen?  
Gehen Sie kein Risiko ein.



Der GMP-BERATER vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis.

Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Lernen Sie [hier den GMP-BERATER](#) kostenlos und unverbindlich kennen.

[>>> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie ab sofort keine Frage der Woche mehr und freuen Sie sich auf aktuelle News und Artikel:  
[Melden Sie sich hier für den Newsletter LOGFILE an!](#)