

# ICH Q14

## 分析法の開発 ガイドライン (案)

### 目次

<b>1</b>	<b>はじめに</b> .....	<b>1</b>
1.1	本ガイドラインの目的 .....	1
<b>2</b>	<b>適用範囲</b> .....	<b>1</b>
2.1	分析法の開発及びライフサイクルマネジメントに係る一般的な考慮事項.....	1
2.2	最小限の手法及びより進んだ手法による分析法開発の比較.....	2
2.3	分析法のライフサイクル .....	3
<b>3</b>	<b>目標分析プロファイル (ATP)</b> .....	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>分析法の開発及び継続的な改善における知識管理及びリスクマネジメント</b> .....	<b>4</b>
4.1	知識管理 .....	4
4.2	リスクマネジメント .....	4
<b>5</b>	<b>頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲</b> .....	<b>5</b>
5.1	頑健性 .....	5
5.2	分析法操作パラメータの範囲 .....	5
<b>6</b>	<b>分析法管理戦略</b> .....	<b>6</b>
6.1	分析法のエスタブリッシュトコンディション .....	7
<b>7</b>	<b>分析法のライフサイクルマネジメント及び承認後の変更</b> .....	<b>8</b>
<b>8</b>	<b>多変量分析法の開発</b> .....	<b>11</b>
<b>9</b>	<b>リアルタイムリリース試験の分析法において特に考慮すべき事項</b> .....	<b>15</b>
<b>10</b>	<b>分析法に係る情報の提出</b> .....	<b>15</b>
10.1	一般的な規制上の考え方及び文書化 .....	16
10.2	より進んだ手法を用いる場合の文書化 .....	16
10.3	多変量分析法及び RTRT の分析法の文書化 .....	16
<b>11</b>	<b>用語集</b> .....	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>参照文献</b> .....	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>付属書</b> .....	<b>25</b>

## ICH Q14 ガイドライン (案)

13.1	付属書 A – 分析法のライフサイクル.....	25
13.1.1	低分子化合物の原薬 (DS) において特定の製造工程に関連する不純物として認められた立体異性体の測定.....	27
13.1.2	抗TNF-alpha モノクローナル抗体の力価の測定.....	39
13.2	付属書 B : MODR のバリデーション戦略.....	60
13.3	付属書 C : 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例.....	63

## 1 はじめに

### 1.1 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、原薬及び製剤の品質評価に適した分析法を開発及び維持するための科学及びリスクに基づく手法について記載したものである。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q8 製剤開発で述べられている体系的な手法及び ICH Q9 品質リスクマネジメントの考え方は、分析法の開発及びライフサイクルマネジメントにも適用できる。分析法の開発には、最小限の (従来型としても知られる) 手法又はより進んだ手法の要素を使用することができる。

さらに、本ガイドラインでは、多変量分析法及びリアルタイムリリース試験 (RTRT) に用いる分析法の開発に際して考慮すべき事項についても述べる。

本ガイドラインは、ICH Q2 分析法バリデーションを補完するものである。分析法の開発に関連する知識及び情報を規制当局に提出することにより、分析法が使用目的にかなっていることを示す追加の証拠となる可能性がある。

本ガイドラインでは、ICH Q12 医薬品のライフサイクルマネジメントで説明されているツールを活用し、リスクマネジメント、分析法に対する包括的な理解、さらには事前に規定した分析能パラメータの基準への遵守に基づいた分析法の変更管理に役立つ考え方を説明する。より進んだ手法を用いた分析法の開発から得られた知識を使用することにより、分析法の性能をより適切に保証し、分析法管理戦略の基礎を構築し、承認後の変更に係る薬事手続きをより効率的に行うことができる。

本ガイドラインでは、分析法の開発及びライフサイクルに係る情報についてコモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) 形式 (ICH M4Q、医薬品の承認申請のための国際共通化資料 コモン・テクニカル・ドキュメント CTD—品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン) に記載することが推奨される内容についても述べる。

24

## 2 適用範囲

本ガイドラインは、市販用の原薬及び製剤 (化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品 / 生物起源由来医薬品) の出荷試験又は安定性試験に用いる新規又は変更された分析法に適用される。本ガイドラインは、リスクに基づく手法に従った管理戦略 (ICH Q10、医薬品品質システム) の一部として用いられるその他の分析法にも適用することができる。本ガイドラインに記述された科学的原則は、臨床開発の段階においても、開発の相に適した方法で用いることができる。また、本ガイドラインは、必要に応じて適切に規制当局へ相談することにより、他のタイプの医薬品にも適用可能である。なお、薬局方に規定される分析法の開発は本ガイドラインの対象としない。

34

### 2.1 分析法の開発及びライフサイクルマネジメントに係る一般的な考慮事項

分析法の開発の目標は、報告値範囲において必要な特異性 / 選択性、真度や精度で分析対象の品質特性を測定できる、使用目的にかなった分析法を得ることである。

本項では、分析法の開発における最小限及びより進んだ手法について述べる。引続き最小

39 限の手法を使用することも可能であるが、より進んだ手法の一部又はすべての要素を用いて  
40 分析法の開発及びライフサイクルマネジメントを支持することも可能である。

41 確立された分析法を、測定条件をほとんど又は全く変更せずに複数の製品に適用できる場  
42 合もある。このようなプラットフォーム分析法を新たに適用する場合、科学とリスクに基づ  
43 き妥当性を説明できる場合は、以後の開発やバリデーション実験の一部を省略できる場合が  
44 ある。分析法バリデーションで検討すべき分析能パラメータの詳細は、ICH Q2 で述べられて  
45 いる。

46 一般的に、開発研究の過程で得られたデータ（実験計画法（DoE）による研究から得られ  
47 た頑健性に係るデータ等）を、関連する分析能パラメータのバリデーション成績として使用  
48 することが可能であり、繰り返しデータを取得する必要はない。

49

## 50 2.2 最小限の手法及びより進んだ手法による分析法開発の比較

### 51 最小限の手法

52 分析法の開発には、次の要素を適切に含める必要がある。

- 53 • 分析法を用いた評価が必要な原薬又は製剤の製品特性の特定。
- 54 • 適切な分析技術及び関連する測定装置又は適切な器具の選択。
- 55 • 報告値範囲（検量モデル、範囲の下限や上限を含む）における分析法の特異性、真度、  
56 精度等の分析能パラメータ及び頑健性を評価するための適切な開発研究。
- 57 • 分析法管理戦略（分析法操作パラメータの設定、システム適合性等）を含む適切な分析  
58 法の記述の規定。

59

### 60 より進んだ手法

61 より進んだ手法により、分析法の開発や、分析法に係る知識の洗練化を体系的に行うこと  
62 ができる。より進んだ手法には、最小限の手法の要素に加えて、次の少なくとも1つ以上の  
63 要素を含める必要がある。

- 64 • 製造工程の理解に基づく試料の特性及びその変動幅の評価。
- 65 • 目標分析プロファイル（ATP）の設定。
- 66 • 分析法の性能に影響しうる分析法操作パラメータを特定するためのリスクアセスメント  
67 の実施及び既存の知識の評価。
- 68 • 特定された分析法操作パラメータの範囲及び分析法操作パラメータ間の相互作用を検討  
69 するための単変量又は多変量解析の実施
- 70 • 性能基準を満たすことを保証するための適切なセットポイントや関連する分析法操作パ  
71 ラメータの範囲を含む、分析法に対するより進んだ理解に基づいた分析法管理戦略の設  
72 定。
- 73 • エスタブリッシュトコンディション（EC）、立証された許容範囲（PAR）並びに分析法  
74 デザインスペース（MODR）の明確な定義及び変更カテゴリーを含むライフサイクル変  
75 更管理計画の適切な設定。

76 分析法の開発により進んだ手法の要素を用いることにより、分析法の頑健性及び分析法操

77 作パラメータの影響に対する理解が向上し、より幅広い管理範囲やより適切な EC の組合せ  
 78 及び変更カテゴリーを設定できるなど、ライフサイクルマネジメントの柔軟性を高めること  
 79 が可能になる。

80 より進んだ手法には、潜在的に以下のようないくつかの利点がある。

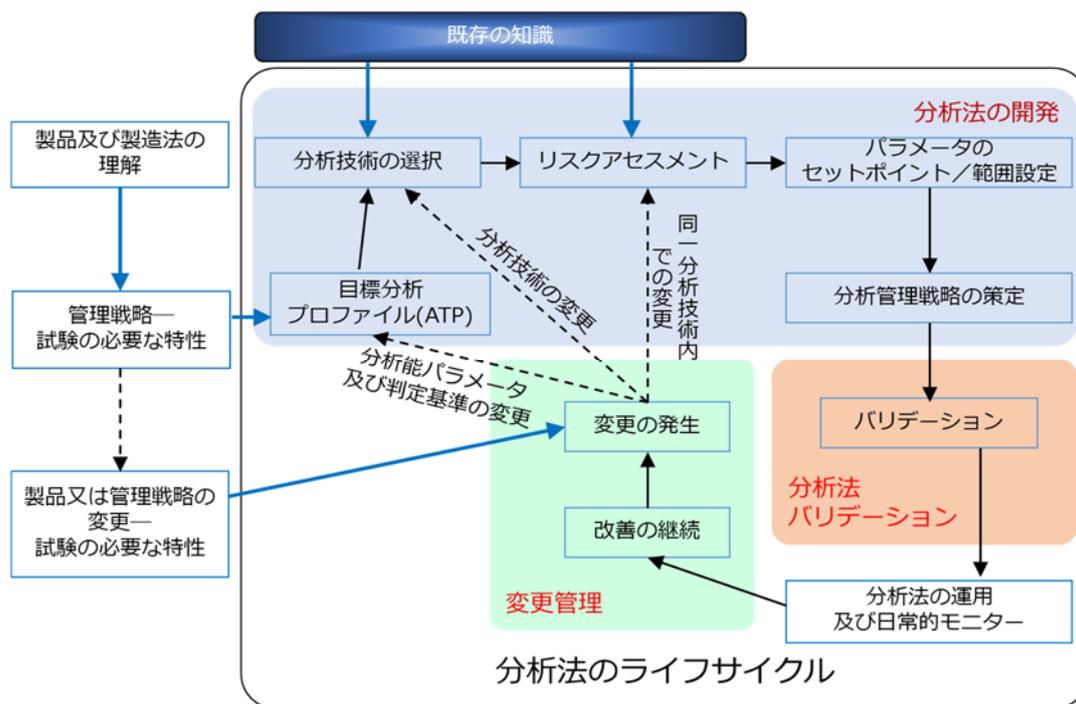
- 81 • 分析法の性能に不可欠な分析法特性 (すなわちEC) の理解。
- 82 • 重要品質特性 (CQA) と関連するATP等における分析能パラメータ及びその性能基準の  
 83 事前設定による、分析法の目的に基づいたバリデーションや、現行及び新規分析法/技  
 84 術の比較のための実施計画書の提供。
- 85 • 分析法の管理の改善に伴う、より信頼性の高い運用。
- 86 • 分析法に対する深い知識に基づく予防的措置の実施及び継続的な改善の促進。
- 87 • 分析法のライフサイクル全体にかかる労力の削減。

88

89 **2.3 分析法のライフサイクル**

90 分析法のライフサイクルの要素を図1に示す。分析法の開発及び変更管理の手法について  
 91 は本ガイドラインで、分析法バリデーションについては ICH Q2 で説明する。分析法の使用  
 92 目的と採用された開発手法に応じて、各要素の順序及び範囲が異なったり、複数の要素が同  
 93 時に進行したりすることがある。

94 図1：分析法のライフサイクル



95

96

97 **3 目標分析プロファイル (ATP)**

98 製品及び製造工程を理解すること (ICH Q8 及び ICH Q11 原薬の開発と製造) により、例  
 99 えば目標製品品質プロファイル (QTTP) で説明されている管理を行うために測定が必要な品  
 100 質特性を特定することができる。測定の必要性は ATP に取り込むことができ、ATP は分析法

101 の開発の基礎を形成する。ATP は、使用目的、測定される製品特性の適切な詳細、関連する  
102 分析能パラメータ及びその性能基準から構成される。ATP には、単一又は一連の品質特性に  
103 対する性能の要件が含まれる。ATP に基づいて分析技術が選択される。複数の分析技術が性  
104 能要件を満たす場合もある。分析技術を選択する際には、運用環境（アットライン、インラ  
105 イン、オフライン等）を考慮する必要がある。分析技術の選択後、ATP は分析法バリデーシ  
106 ョン（ICH Q2）において適切な分析法特性及びその許容基準を設定するための基礎となる。  
107 ATP の正式な文書化及び提出は任意であるが、選択した開発手法に関わらず、規制当局との  
108 コミュニケーションが容易になる可能性がある。

109 ATP により、分析技術の選択、分析法のデザイン、開発、性能のモニタリング及び継続的  
110 な改善が容易になる。ATP はライフサイクル全体にわたって維持され、ライフサイクルマネ  
111 ジメントの基礎として、分析法が使用目的にかなった状態のままであることを保証するため  
112 に使用できる。

113 ATP の参考例を付属書 A に示す。

114

## 115 4 分析法の開発及び継続的な改善における知識管理及びリスクマネジメント

### 116 4.1 知識管理

117 製品及び製造工程の開発（ICH Q10）と同様に、*知識管理*は、分析法の開発及びその後の分  
118 析法のライフサイクルにおいて重要な役割を果たす。

119 既存の知識は、分析法の開発およびライフサイクルマネジメントを通じて十分な情報に基  
120 づいた意思決定をするために明示的に又は暗黙のうちに使用される。既存の知識には、企業  
121 独自の開発及び分析経験に基づく内部知識と、科学技術の参照文献、確立された科学原理等  
122 の外部知識が含まれる。

123 製品に対する既存の知識は、適切な分析技術を特定する上で重要な役割を果たす。ベスト  
124 プラクティス、現在の最先端技術及び規制上の要求事項に関する知識は、使用目的に最も適  
125 した分析技術の選択に役立つ。既存のプラットフォーム分析法（例：タンパク質医薬品の紫  
126 外吸光度測定法によるタンパク質定量法）を活用して、追加の分析法の開発を行うことなく  
127 別の製品の特性を評価できる可能性がある。

128 追加の情報が得られた場合、製品ライフサイクルを通じて分析法に関連する知識を積極的  
129 に管理する必要がある。

130

### 131 4.2 リスクマネジメント

132 性能の低下及び誤った結果の報告によるリスクが低減された頑健な分析法を開発するため  
133 には、品質リスクマネジメントを用いることが推奨される。リスクアセスメントは、通常、  
134 分析法の開発過程の早い段階で行われ、追加の情報が得られると再度実施される。リスクア  
135 セスメントは形式に従った方法で実施される場合も形式にとらわれない方法で実施される場  
136 合もあり、既存の知識によって裏付けされる。

137 ICH Q9 付属書 1 で説明されているリスクアセスメントのツールは、以下の目的で使用で  
138 きる。

- 139 • 分析法の性能に影響を与える可能性のある分析法操作パラメータ (要因及び操作手順)  
140 の特定。付属書A 図1及び図2 (石川ダイアグラム) 参照。
- 141 • 分析法操作パラメータが分析法の性能に与える潜在的な影響の評価。
- 142 • 実験により検討する必要がある分析法操作パラメータの特定及び優先順位付け。

143 リスクコントロールの考え方は、分析法管理戦略を確立するために使用できる。分析法の  
144 性能の管理状態を維持するため、リスクレビューの一部として日常的モニタリングを行うこ  
145 とが望ましい。

146 分析法のライフサイクルを通じて分析法を継続的に改善するため、リスクコミュニケーション  
147 を行う必要がある。品質リスクマネジメントの結果は、申請者の医薬品品質システム  
148 (PQS) において文書化されている必要がある。

149

## 150 5 頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲

### 151 5.1 頑健性

152 分析法の頑健性とは、通常の作業状態における分析法の信頼性の指標である。頑健性は、  
153 分析法操作パラメータを故意に変動させて評価する。頑健性評価において検討すべき分析法  
154 操作パラメータの選択に、既存の知識及びリスクアセスメントが有用な場合がある。分析法  
155 の想定される使用期間中に、性能に影響を与える可能性のある分析法操作パラメータについ  
156 て、頑健性を検討する必要がある。

157 多くの分析法においては、頑健性は開発の段階で評価される。頑健性の評価が開発中に既  
158 に実施されている場合は、ICH Q2 で説明されているバリデーションの過程で再度評価する必  
159 要はない。バリデーション評価の成績 (室内再現精度等) を用いて、頑健性の評価を補完す  
160 ることができる。元来分析法操作パラメータの変動幅が大きい分析法 (生物学的試薬を用い  
161 る分析法等) では、より広い範囲の頑健性を検討しなければならない場合がある。多変量分  
162 析法の頑健性の検討においては、追加で考慮すべき事項がある場合がある (第 8 章参照)。  
163 頑健性評価の結果は、分析法管理戦略に反映しなければならない。

164

### 165 5.2 分析法操作パラメータの範囲

166 分析法操作パラメータの範囲を検討するための実験を行うことにより、分析法の性能に関  
167 する追加の知識が得られる場合がある。各分析法特性及び関連する基準は、ATP から導き出  
168 すことができる。単独の分析法操作パラメータに対する単変量の実験により、分析法の立証  
169 された許容範囲 (PAR) を確立することができる。

170 より進んだ手法では、多変量の実験 (DoE) により、関連する分析法操作パラメータの範  
171 囲及び分析法操作パラメータ間の相互作用を検討することができる。実験的に検討すべき分  
172 析法操作パラメータ、分析法特性及び適切な関連範囲を特定する際には、リスクアセスメン

173 ト及び既存の知識を使用しなければならない。カテゴリ変数（測定装置の相違等）も実験  
174 デザインの一部と見なすことができる。

175 DoE を含む開発研究の結果から、分析法の変数（入力）とレスポンス（出力）の関係を理  
176 解することができる。結果に基づいて、一部の分析法操作パラメータに対して固定のセット  
177 ポイントを決定できる場合がある。他のパラメータについても、PAR を決定したり、MODR  
178 に含めたりすることができる。MODR は、分析法が使用目的にかなっていることを示す 2 つ  
179 以上の変数の範囲の組合せからなる。

180 PAR、MODR 等の分析法操作パラメータの範囲は、開発時のデータに基づいて申請者から  
181 提案され、規制当局による承認が必要となる。確立された範囲内で分析法操作パラメータを  
182 変更する場合には、薬事手続きは不要である。

183 実施上の理由及びリスクに基づく手法から、MODR 全体に対するバリデーションを行う必  
184 要がない場合又は行うことが不可能な場合がある。PAR 又は MODR のうち、当該分析法で  
185 日常的に使用される部分は、バリデーションデータに包含されていなければならない。MODR  
186 に対するバリデーションの手法については、付属書 B で説明する。付属書 B では、分析能パ  
187 ラメータ、分析法特性の許容基準、分析法操作パラメータの範囲、分析法管理戦略及びバリ  
188 デーション戦略の例をまとめた表を示す。分析法バリデーションは、分析法の開発時のデー  
189 タに含まれていない分析能パラメータのみに対して求められる。分析法バリデーション戦略  
190 （例：分析法バリデーションの手順の一部として実施）により、追加のバリデーションが必  
191 要な範囲を決定することができる。

192

## 193 6 分析法管理戦略

194 分析法管理戦略により、分析法がライフサイクルを通じて日常の分析で期待される性能を  
195 維持できることを保証する必要がある。分析法管理戦略は、開発時のデータ、リスクアセス  
196 メント及び頑健性を含む分析法に関する最新の理解に基づき設定された一連の管理からなる。  
197 既存の知識を使用して、分析法管理戦略を開発することもできる。分析法管理戦略は、ICH  
198 Q2 に従ったバリデーション (ICH Q2) の実施前に設定され、バリデーションの完了後に確認  
199 されなければならない。

200 分析法管理戦略には、管理が必要な分析法操作パラメータ及びシステム適合性試験 (SST)  
201 が含まれ、SST は分析法の記述の一部である。分析法の記述には、各分析法の実施に必要な  
202 実施手順を含める必要がある。実施手順には、試料、標準物質及び試薬・試液、試料及び対  
203 照の調製方法、装置の使用、検量線の作成方法、報告値の算出法並びにその他の必要な手順  
204 が含まれるが、これらに限定されるものではない。熟練した測定者が分析を行い、結果を  
205 解釈できる程度（各地域の薬局方における類似化合物の分析法に係る説明と同程度）の詳細  
206 な内容を含める必要がある。

207 SST は、分析法の種類や目的によって異なり、通常、1 つ以上の規定された物質（陽性対  
208 照及び陰性対照を含む）を用いて実施される。SST は、選択された分析法特性を検証できる

209 ように設定される。SST の許容基準は、分析法の性能基準に基づいて設定されなければなら  
210 ない。SST の構成要素は、リスクアセスメント並びに開発時のデータから得られた知識及び  
211 理解に基づいて選択されなければならない。SST を実施することにより、分析法の測定シス  
212 テム及び操作が分析期間を通じて適切であることを検証し、潜在的な欠陥を検出できるよう  
213 になる。分析結果の有効性は、SST の結果に依存する。より進んだ手法では、分析法の性能  
214 を確保できるように適切に設定された SST のパラメータ及び基準の一式は、リスクの低減の  
215 重要な側面を担う場合がある。多変量解析モデルを用いる分析法の場合、適切なソフトウェア  
216 ツールを使用してデータの品質を検証する必要がある。

217 試料のレスポンスが許容範囲内であることを保証するため、SST に加えてサンプル適合性  
218 評価が必要になる場合がある。バリデートされた（しばしば生物学的製剤に用いる）分析法  
219 に対して事前に規定された分析法特性に係る許容基準を試料のレスポンスが満たす場合、試  
220 料や試料の調製が適切と判断される。このような場合、サンプル適合性及び SST の結果の妥  
221 当性が、分析結果の妥当性の前提条件となる。多変量解析モデルを用いる分析法の場合、サ  
222 ンプル適合性評価は、適切なソフトウェアツールを使用して、試料がモデル空間内に収まる  
223 ことを確認することにより検証される。この作業は、一般的にデータの品質確認という。

224 PQS の要件に従い、選択した分析法の出力に何らかの傾向が生じていないか日常的モニタ  
225 リングを行うことが望ましい。分析法の出力を確認することにより、分析法のライフサイク  
226 ルマネジメントが容易になり、欠陥を回避するために予防的な介入を行うことが可能になる。  
227

## 228 6.1 分析法のエスタブリッシュトコンディション

229 ICH Q12 に従い、申請者は分析法のエスタブリッシュトコンディション (EC) を定義する  
230 ことができる。EC は、申請者からその妥当性と共に提案され、規制当局によって承認される。  
231 EC は、リスクアセスメント、既存の知識、単変量又は多変量の実験から得られた知見を含む  
232 第 4 章で強調されているツールを用いて特定することが出来る。EC の性質及び範囲は、開発  
233 手法、分析法の複雑さ並びに分析法操作パラメータ及びその他の要素が分析法の性能に与え  
234 る影響に関する実証された理解によって異なる。

235 最小限の手法により分析法を開発した場合、EC の数が多くなり、分析法操作パラメータの  
236 固定値及びセットポイントが設定される可能性がある。

237 より進んだ手法により分析法を開発した場合、分析法の分析法操作パラメータと性能の関  
238 係に対する理解が深まるため、管理を必要とする要素の特定が容易になり、より適切な EC  
239 の組合せにすることが可能になる。この場合、EC は、分析能パラメータ（特異性、真度、精  
240 度等）が中心となりうる。

241 EC は、分析法の性能基準（ATP 内又は SST の一部等として設定）、原理（物理化学的試  
242 験法、特定の分析技術等）及びに 1 つ以上の分析法操作パラメータのセットポイントや範囲  
243 から構成される可能性がある。分析法の性能を確保するために管理する必要のある分析法操  
244 作パラメータ及び管理の必要性を合理的に排除できない分析法操作パラメータは、EC とし

245 て特定する必要がある。分析法操作パラメータが分析能パラメータと許容基準によって管理  
246 されている場合、EC として特定することが必須ではなくなることや、より低い変更カテゴリー  
247 とすることが許容されることがある。

248 より進んだ手法を用いることにより、規制当局に提出される分析法の記述が簡略化されて  
249 はならない。CTD のモジュール 3 で提示される記述は、EC を特定するために使用される手  
250 法に関わらず、分析法を明確に理解できるよう、適切な詳細さで記載することが求められる。  
251 分析法の記述には、特定された EC だけでなく参考情報も含めることができる。

252 EC の変更カテゴリーの特定及び変更管理における EC の利用については、次章で述べる。

253

## 254 7 分析法のライフサイクルマネジメント及び承認後の変更

255 分析法の変更は、製品のライフサイクル全体で発生する可能性があり、既存の分析法を更  
256 新する場合や、新しい分析技術の導入等に伴い新たな分析法へ完全に置き換える場合もある。  
257 分析能パラメータを大幅に変更したとき又は品質特性に関する追加情報が得られたとき、場  
258 合によっては、ATP 自体を再評価したり新たな分析法を開発したりすることがある。一般的  
259 に、製造工程及び分析法に係る知識並びに継続的な改善が変更のきっかけとなる。可能であ  
260 れば、変更に伴い、ベストプラクティス及び最適な装置構成に即して分析法が改善されなけ  
261 ればならない。ICH Q12 で述べられているツールや達成のための手法は、分析法の開発手法  
262 に依らず適用でき、以下の内容から構成される。

- 263 • 既知のリスクに基づいた分析法の（該当する地域の法的枠組みにおける）変更カテゴリー  
264 ー。
- 265 • EC
- 266 • 将来の変更管理方法に係る詳細な説明並びに製造販売業者（MAH）が将来における変更  
267 及びその変更カテゴリーを下げることに對する受入れ可能性を記載した承認後変更管理  
268 実施計画書（PACMP）。
- 269 • 承認後に想定される変更に関する規制当局とのコミュニケーションを容易にするための  
270 製品ライフサイクルマネジメント（PLCM）の文書。
- 271 • PQS（MODR内での変更や分析法の性能に影響を与えないと考えられる分析法操作パラ  
272 メータの変更等、規制当局への薬事手続きを要さないものを含むすべての変更を記した  
273 文書）。
- 274 • 頻繁に行われるCMCに係る変更に対する体系的な手法（ICH Q12、8章）。

275 最小限の手法を用いて分析法を開発する場合、既存の各地域の規制要件に従って変更に係  
276 る薬事手続きを行う必要がある。より進んだ手法の様々な要素を用いることにより、承認後  
277 の変更管理及び規制当局とのコミュニケーションが容易になる可能性がある。

278 適切な根拠があり、適切にバリデートされた場合（5.2 項参照）、企業の PQS に基づき、  
279 PAR 又は MODR として承認された範囲内で柔軟性のある管理を行うことができる。承認さ  
280 れた範囲外への変更を行う場合又は承認されている範囲を拡大する場合には、薬事手続きが  
281 必要になる。

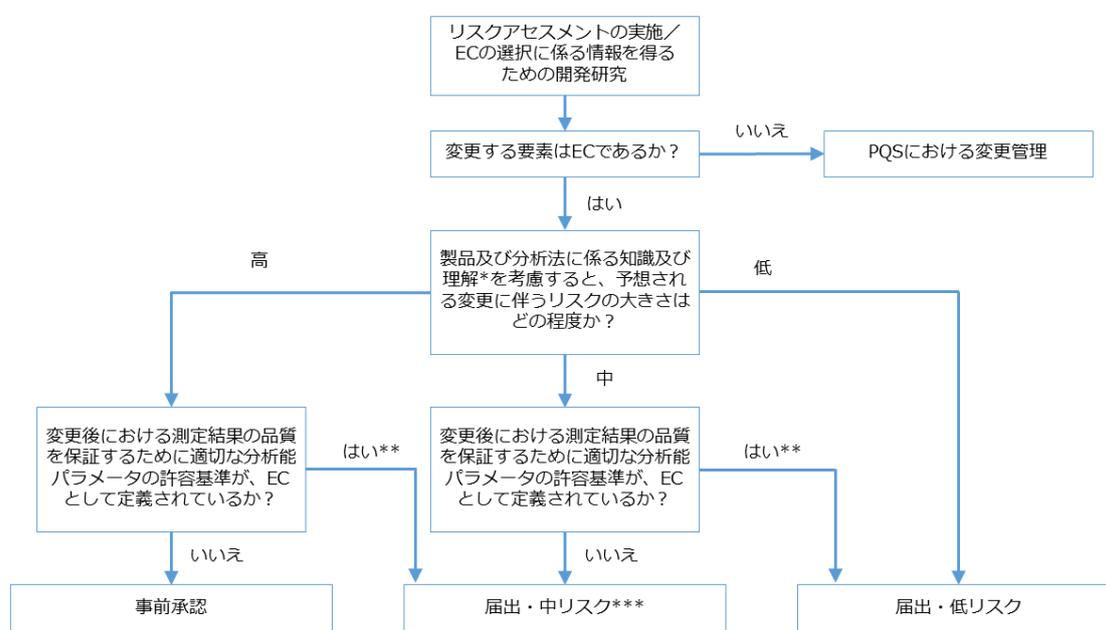
282 EC が提案されている場合、適切な変更カテゴリーを特定するために、将来の変更に関連す  
 283 るリスクを事前に評価する必要がある。リスクの評価に際しては、測定される品質特性の重  
 284 要性、分析技術の複雑さ、変更の程度等が考慮される。製品及び製造工程に係る知識、分析  
 285 法に対する理解並びに提案された分析法管理戦略に基づいてリスク低減策を特定しなければ  
 286 ならない。最後に、リスクのレベル（高、中又は低）を決めなければならない。

287 一般的に、分析法の頑健性に対する理解や既存の知識は、将来の変更に関連するリスクを  
 288 軽減するのに使用できる。EC が特定された際にリスクアセスメントの結果を規制当局へ提  
 289 出することにより、分析法の将来の変更に係る変更カテゴリーの妥当性を説明するのに役立つ  
 290 ことがある。

291 図 2 は、リスクアセスメント及びリスク軽減策が EC の適切な変更カテゴリーを特定する  
 292 際にどのように役立つかをまとめたものである。例えば ATP において EC として特定されて  
 293 いる分析能パラメータの性能基準を設定しておくことが、変更に伴うリスクを軽減するのに  
 294 役立つことがある。このことにより、分析法が変更後も使用目的に合致することを保証でき、  
 295 ブリッジング戦略の基礎を形成することができる。EC ではない分析法操作パラメータを変  
 296 更する場合、PQS において文書化しなければならないが、薬事手続きは必須ではない。

297 ATP は、PACMP の基礎にもなる。PACMP で事前に規定された変更の要件を満たす場合に  
 298 は、例えば分析技術の変更をより低い変更カテゴリーの薬事手続きで行うことが可能になる  
 299 ことがある。

300 図 2：より進んだ手法におけるリスクに基づく EC 及びその変更カテゴリーの特定



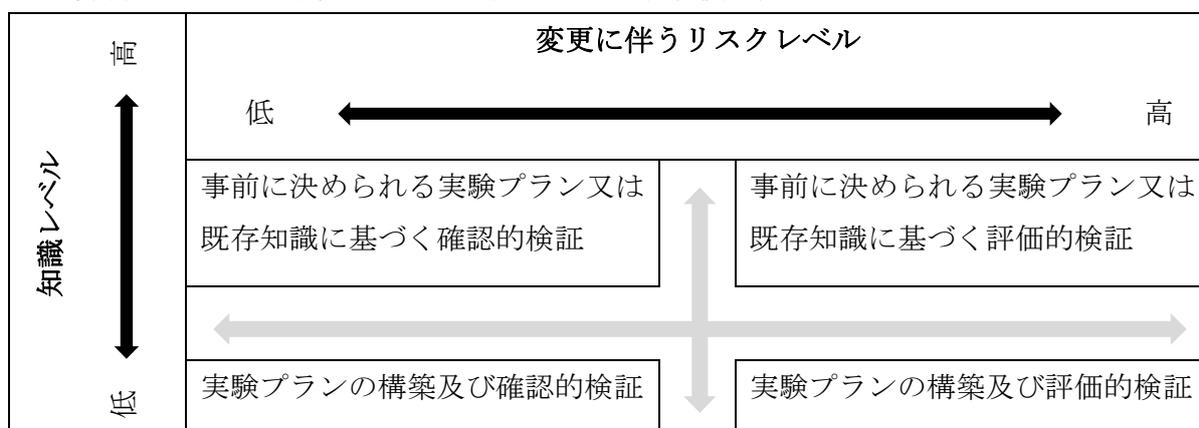
301  
 302 \* 分析法管理戦略を含む。  
 303 \*\* 将来の適切なブリッジング試験を立案するのに十分な情報又は既存の知識が必要となる。  
 304 \*\*\* 企業が提案する中程度のリスクを伴う変更について、規制当局による評価の結果、事前  
 305 承認が必要になることがある。

306

307 付属書 A に、適切な変更カテゴリーを提案する方法の例を示す。

308 変更後の分析法を用いて分析を行うにあたり、変更による影響を評価し、最初に合意され  
 309 た変更カテゴリーが引き続き適切であることを再確認するために QRM を使用することがで  
 310 きる。このリスクアセスメントの結果から、変更後又は新規の分析法が使用目的にかなって  
 311 いることを示すのに適切なブリッジング戦略を含む、変更を支持するために必要な試験のデ  
 312 ザイン及び規模を把握することができる。技術移転など、異なる施設で既にバリデートされ  
 313 た分析法を実装する場合にも、同様の検証及びブリッジング戦略に従わなければならない(表  
 314 1 及び表 2 参照)。

315 表 1：分析法に係る知識、リスク及び変更時の試験規模の関係



316

317 製品及び製造工程を変更するにあたり、分析法の適合性の再評価並びに ATP が用いられて  
 318 いる場合は ATP の再評価が必要になる場合がある。

319 申請者が新しい分析法を提案した場合、分析法の性能に与える影響を判断するために、徹  
 320 底的なリスクアセスメント及び評価が必要になる。新しい分析法に対して、新たに分析法管  
 321 理戦略を確立する必要がある。当該変更に係る薬事手続きでは、新しい分析法における EC  
 322 の妥当性を示さなければならない。

323 表 2 に、変更の程度と特定されたリスクの分類に応じて変更を支持するために取得するこ  
 324 とが推奨されるデータを例示する。

325 表 2：分析法の変更評価の例

リスク因子：変更の程度	ブリッジング戦略	変更後の分析法の妥当性を示す根拠
分析法の原理の変更 (物理化学的／生化学的試験)	新しい分析法のフルバリデーション 及び	変更後の分析法について分析能パラメータを評価した結果が基準を満たす 及び

	代表的な試料及び標準物質との比較分析  及び／又は  変更前後の分析法で結果の適否を判定する性能が同等であることの実証	変更前後で分析結果が同等である又は結果の相違が許容範囲内であり、規格への潜在的な影響が評価されている
同一の分析法の原理内における変更  例：  1. 操作手順の変更  2. 異なる場所／環境への技術移転	変更の影響を受ける分析能パラメータに係る部分的又はフル再バリデーションの再実施  及び／又は  代表的な試料及び標準物質との比較分析	変更後の分析法について分析法特性を評価した結果が基準を満たす  及び／又は  変更前後で分析結果が同等である又は結果の相違が許容範囲内であり、規格への潜在的な影響が評価されている

326 本ガイドラインで記載されているツールの使用を裏付けるためには、企業の PQS における  
 327 変更マネジメントプロセスは ICH Q12 で推奨されている事項にしたがって実効的である必要  
 328 がある。分析法のライフサイクルにおいて、MAH は、分析法の性能の評価、傾向の分析、得  
 329 られた知識の評価及び分析法が使用目的にかなった状態を維持しているかの再評価を行う必要  
 330 がある。

331

332 **8 多変量分析法の開発**

333 多変量分析法とは、複数の変数を多変量検量モデルに入力することにより結果が決定される  
 334 分析法である。本章では、直接測定される変数と数学的に関連する変換変数を使用するモ  
 335 デルにおいて考慮すべき事項を示す。特定の手法によって異なる場合があるため詳細につい  
 336 ては説明しないが、ニューラルネットワーク等の機械学習や最適化手法をはじめとしたその  
 337 他の手法でも同様の考え方を使用できる可能性がある。

338 頑健な多変量分析法を開発する過程では、試料の選択及び範囲内の分布、サンプルサイズ、  
 339 モデル変数の選択並びにデータの前処理について、科学的な妥当性が説明される。

340

341 **試料及び標本集団**

342 多変量解析モデルは、モデル変数の実測値を、バリデートされた対照分析法又は対照試料  
 343 から得られた値と関連付ける。したがって、多変量解析の試料は、入力測定値及び対応する

344 参照値から構成される。参照値には、定量的測定法（例：定量法）に用いる数値及び定性的  
345 測定法（例：確認試験）に用いる分類カテゴリーがある。複数の参照値が存在する場合、1組  
346 の入力測定値を複数のモデルに使用できることがある。参照値は、対照分析法又は既知の値  
347 を有する予め準備された対照試料を用いて決定される。多変量分析法に期待される性能に対  
348 して対照分析法の不確実性が十分低いこと及び用意した対照試料が均一であることを確認す  
349 るように留意する必要がある。対照分析法又は用意した対照試料に対する手法及びその妥当  
350 性を説明する必要がある。

351 多変量解析モデルの範囲は、通常、試料から得られたデータにより構築される。したがっ  
352 て、試料を慎重に選択することは、分析データから関連情報を取得するために不可欠であり、  
353 得られるモデルの頑健性に寄与する。分析及び測定原理に基づき、標本集団は、原材料の  
354 品質、製造工程の変動、保管条件、試料の調製、検査等、製造及び分析の過程で発生する可  
355 能性のある変動要因を網羅する必要がある。リスクアセスメントのツールを使用することは、  
356 測定値及び得られるモデルの出力に影響を与える可能性のある変動要因を特定するのに有用  
357 である。

358 適切なばらつきを持つ試料を実生産スケールで得ることが困難な場合がある。したがって、  
359 モデルの真度及び頑健性を向上させるのに十分なばらつきのある試料として、実験室スケ  
360 ル及びパイロットスケールで製造された試料がしばしば使用される。特定の器具や処理条件  
361 に関連する変動を捉えるためには、実生産スケールで製造された試料を含めることが推奨さ  
362 れる。モデルの予測性能に影響しうることから、検量セット及びバリデーションセットの分  
363 布も慎重に考慮する必要がある。

364 定量的分析用の検量モデルを作成するために使用される試料の数は、試料のマトリックス  
365 の複雑さや測定対象化合物からのシグナルに対するマトリックスの干渉によって異なる（す  
366 なわち、試料のマトリックスが複雑になるほど、一般的により多くの試料が必要になる）。

367 適切なサンプルサイズ及びばらつきを有する独立した検量セット及びバリデーションセッ  
368 トを作成するのに十分な量の試料が必要である。すなわち、バリデーションセットに使用す  
369 る試料は、検量セット又は内部テストセットに使用してはならない。モデルの頑健性を実証  
370 するために、独立したバッチにより製造された試料で作成したバリデーションセットを使用  
371 することができる。

372

### 373 変数の選択

374 変数は、モデルの開発過程で選択される。例えば、分光分析法では、評価（モデル化）さ  
375 れるべき化学的又は物理的特性を最も適切に推定できるスペクトルの領域を選択するために、  
376 波長範囲を選択することが多い。変数の選択は、測定原理、適用方法及びその他の要因によ  
377 って異なり、その妥当性を説明する必要がある。

378

### 379 データの変換

380 データ変換の方法は、データの種類、測定装置又は試料、モデルの使用目的や既存の知識  
381 に基づいて選択されることがある。アーチファクトが導入されたり、重要な情報が失われた  
382 りする可能性があるため、変換を行う際には留意する必要がある。データを変換した場合は、  
383 文書化した上で妥当性を説明する必要がある。

384

### 385 頑健性

386 予測誤差を最小限に抑え、性能を長期的に一貫して保証できる頑健な多変量解析モデルを  
387 開発する必要がある。原材料、製造工程、環境、測定装置又はその他の要素に関連する変動  
388 要因を含めることにより、モデルに頑健性を組み込む必要がある。変動要因は、既存の知識  
389 及びリスクアセスメントから特定でき、統計的ツールを用いて評価することができる。頑健  
390 性は、検量セットの構成、データの変換方法、変数の選択、変換変数の個数など、多様な要  
391 因によって異なる。

392 多変量解析モデルの最適化は開発時の重要なステップであり、多くの場合、真度と頑健性  
393 の折り合いをつける必要がある。検量モデルで使用する変換変数の個数は、モデルが使用目  
394 的に対して最適である状態を確保するための重要な要素になる。変換変数の個数はモデルの  
395 開発過程で選択され、内部テストにおいて確認される。変換変数が過剰な場合、モデルが過  
396 剰適合するため、頑健性が低下し、モデルをより頻繁に更新しなければならない可能性  
397 がある。使用する変換変数の最終的な個数について、妥当性を説明する必要がある。ソフト  
398 ウェアパッケージによって作成される回帰診断図は、妥当性の説明に有用である。

399

### 400 再検量及びモデル保守管理

401 検量モデルの性能を追跡することは、多変量分析法に対する日常的モニタリングを行う上  
402 で重要である。モデルの想定が維持されていることを確認するための診断には、様々な統計  
403 ツールを使用できる。変換変数モデルの場合、以下の診断ツールを使用できる。

- 404 • モデル化されていないデータの特徴を決定するための残差の調査（例：x-residual又はF-  
405 probability）。
- 406 • データがモデル構築の範囲内にあるか否かを判断するための異常値診断（例：ホテリン  
407 グの $T^2$ 法又はマハラノビス距離）。

408 ソフトウェアパッケージを使用することにより、すべてのモデル予測に診断ツールを適用  
409 できる。

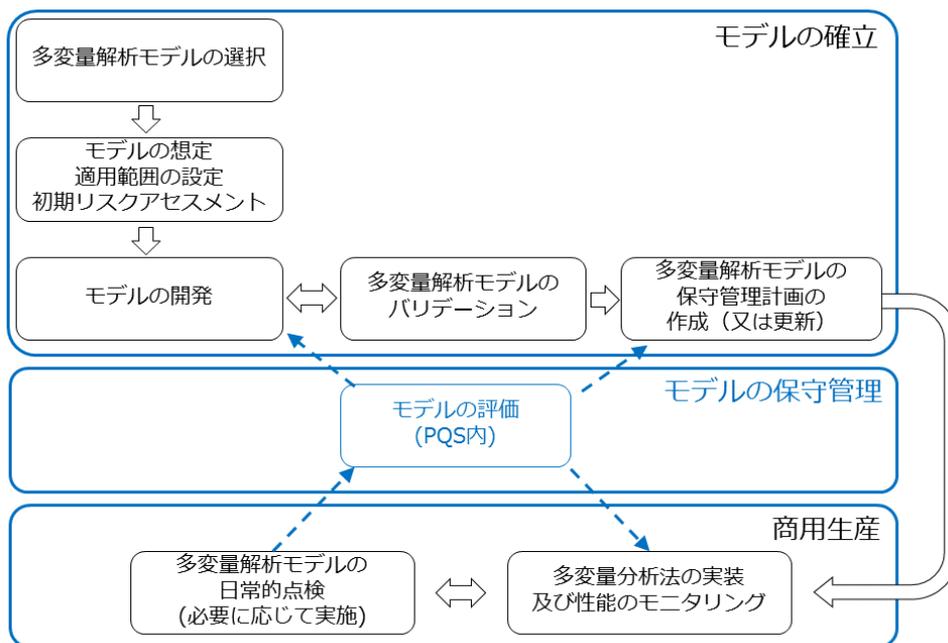
410 さらに、モデル予測を対照試料又は対照分析法から得られた結果と比較することにより、  
411 検量モデルの継続的な性能を定期的及びイベント駆動型で確認する必要がある。この実験は、  
412 検量モデルが期待どおりに機能し続けることを確認するのに役立つ。実験を行うきっかけと  
413 なる可能性のあるイベントとしては、製造工程に係る新たな変動要因の判明、予期しない工  
414 程イベント、または予定されている測定装置の保守点検が含まれる。

415 モデルのモニタリングは、継続的な改善の一環としてモデルを再構築（再検量）するきつ

416 かけとなることがある。一般に、当初のモデル構築と内部テストでは同様の事項を考慮する  
 417 ことになる。モデルを更新する理由(例：工程変動)を踏まえ、新たなデータを追加したり、  
 418 関連性のない古いデータを除外したりしなければならない場合がある。

419 新たな検量モデルが確立された後、更新された分析法について、変更前のモデルと同一の  
 420 性能基準に対するバリデーションを行うことがある。モデルの更新から変化することが想定  
 421 されない性能については、評価する必要がない場合がある(例：特異性)。

422 図3：多変量解析モデルのライフサイクル



423  
 424 多変量解析モデルのライフサイクルは反復的であり、(1)モデルの確立、(2)商用生産、(3)モ  
 425 デル保守管理の3つの主要な構成要素に分類できる。

426 多変量解析モデルは、分析法の要件及び選択した分析技術に基づいて選択される。モデル  
 427 の開発に先立ち、基礎となるモデルの想定や期待される適用範囲など、モデルの性能の要素  
 428 が定義される。初期のリスクアセスメントは、モデルの性能に影響を与える可能性のある原  
 429 材料及び製造工程の潜在的な変動要因を理解するのに役立つ可能性があるため、モデルの検  
 430 量の過程で検討する必要がある。検量や内部テストを含むモデルの開発は、本章で概説され  
 431 ている事項を考慮しながら実施する。開発されたモデルについて、過去に検量セットには含  
 432 まれていない独立したデータを用いたバリデーションを実施する。モデルの確立の最終段階  
 433 では、多変量解析モデルの保守管理計画を作成する。保守管理計画には、異常値診断の手順  
 434 及び限界が含まれ、必要に応じて確認的実験の実施頻度及び実施条件が定義される。

435 多変量分析法による日常分析では、通常、異常値診断を使用してすべての測定の妥当性を  
 436 モニタリングする。対照分析法について、事前に定義された頻度又はイベント(例：器具の  
 437 保守点検、新たな原材料又は製造工程の変更)駆動型で確認的実験を行うことが望ましい。  
 438 確認的実験又は異常値診断において事前に定義された基準を満たさなかった場合、若しくは  
 439 モデル、製造工程又は測定対象の原材料に係る潜在的な問題点を示すデータの傾向が認めら

440 れた場合、モデルの評価を行うきっかけとなる（多変量解析モデルのライフサイクルの構成  
441 要素に係る例を付属書 C に示す）。

442 モデルの評価は、PQS 内で知識管理及びリスクアセスメントを用いて実施される。問題点  
443 が特定された場合、モデルの開発及び再バリデーションが必要になる場合がある。例えば、  
444 検量セットに試料を追加したり、関連性がなくなった試料を除外したりする等の対応が必要  
445 になることがある。場合によっては、モデルは適切に機能しているものの、得られた追加の  
446 知見からモデル保守管理計画の限界を修正しなければならないことが判明する可能性もある。  
447 また、特定された問題点が測定システムに関連しており（例：サンプルインターフェースの  
448 不整合）、モデルの更新は不要な場合もある。図中に点線で示された矢印は、モデルの評価  
449 の潜在的な結果に基づいたライフサイクルフローへの再導入を示している。

450

#### 451 9. リアルタイムリリース試験の分析法において特に考慮すべき事項

452 リアルタイムリリース試験 (RTRT) とは、工程内データに基づいて工程内製品や最終製品  
453 の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できることである。工程内データには、  
454 通常、あらかじめ評価されている物質特性と工程管理との適切な組み合わせが含まれる (ICH  
455 Q8)。RTRT の測定は、管理戦略のすべての要素（例：工程のモニタリング又は中間体の制  
456 御）と連携することにより機能する。RTRT は、有効成分、中間体及び最終製品に適用でき  
457 る。

458 RTRT は、1 つ以上の製品 CQA を予測することができ、当該 CQA に固有な、1 つ以上の工  
459 程内の測定値や材料の特性の適切な組み合わせに基づいて実施される。RTRT による手法と  
460 製品 CQA の関係及びその許容基準について、妥当性を完全に説明する必要がある。必要に  
461 応じて、RTRT の分析法について ICH Q2 で推奨されているバリデーションを行い、測定対象  
462 の製品品質特性に対する特異性が適切であることを示さなければならない。

463 サンプルング及びサンプルインターフェースは、RTRT に使用されるものを含むオンライ  
464 ン又はインラインの分析法を設計する際に考慮すべき重要な事項である。測定ポイントは、  
465 （例えば単位用量に対して）適切に選択された試料の有効期間又は量で処理されている材料  
466 全体を代表するように選択する必要がある。さらに、サンプルインターフェースは、製造期  
467 間を通じて一貫であり、予想される処理や環境の変動に対して頑健である必要がある。

468 ICH Q6A 及び Q6B で説明しているとおり、RTRT の分析法及び関連する許容基準を参照し  
469 ながら、RTRT による手法を製剤規格に含める必要がある。定量的な RTRT の結果は、従来  
470 の試験結果と同様の単位で提示されなければならない。製剤規格には、通常、オフライン試  
471 験で使用する分析法も記載される。承認申請添付資料に RTRT の代替となる管理戦略（例：  
472 工程内分析を実施できない場合に行う、最終製品に対する従来 of 試験）が登録されている場  
473 合、関連する分析法及び適用条件についても製剤の承認申請規格に含める必要がある。

474

#### 475 10. 分析法に係る情報の提出

**476 10.1 一般的な規制上の考え方及び文書化**

477 分析法の記述は、原薬の場合は ICH M4Q CTD セクション 3.2.S.4.2 に、製剤の場合はセク  
478 ション 3.2.P.5.2 に含めなければならない。分析法管理戦略の適切性を説明するためのバリデ  
479 ーションデータ及び参考情報は、原薬の場合は CTD セクション 3.2.S.4.3 に、製剤の場合は  
480 セクション 3.2.P.5.3 に含めなければならない。管理戦略の一部として使用されるその他の分  
481 析法が、関連する CTD セクション (例: 3.2.S.2、3.2.P.3 及び 3.2.P.4) に含まれる場合がある。  
482 第 6 章で述べたとおり、熟練した試験者が分析を行うのに十分な詳細さで分析法の操作手順  
483 を記述しなければならない。バリデーションデータの提出に際しては、ICH Q2 で示されてい  
484 る推奨事項に従わなければならない。バリデーション評価で使用される許容基準を、承認申  
485 請資料中に記載しなければならない。使用目的 (例: 溶出試験) や選択した分析技術によっ  
486 ては、妥当性を説明するために開発時のデータを提出することが適切な場合がある。

487 第 6 章で詳しく説明されているように、分析法の EC が提案されている場合、EC は参考情  
488 報と明確に区別して記載する必要がある。EC 及びその変更カテゴリーの妥当性を説明する  
489 ための開発及びバリデーションに係る追加情報が、セクション 3.2.S.4.3 及び 3.2.P.5.3 に含ま  
490 れることがある。ICH Q12 で説明されているライフサイクル管理の要素が承認申請資料中に  
491 含まれている場合、申請者は ICH Q12 及び本文書第 7 章に記載されている考え方に従う必要  
492 がある。

493

**494 10.2 より進んだ手法を用いる場合の文書化**

495 より進んだ手法を用いることにより分析法管理戦略により進んだ要素を組み入れた場合、  
496 その妥当性を説明しなければならない。

497 承認申請資料の分析法の記述に係るセクション (例: 3.2.S.4.2 及び 3.2.P.5.2) において、分  
498 析能パラメータ及びその許容基準 (例: ATP において説明) 並びにそのほかのより進んだ手  
499 法の要素 (例: MODR、PAR) について説明しなければならない。EC が提案されている場合、  
500 EC を支持する情報とともに分析法の記述に含めなければならない。より進んだ手法の利用  
501 が、薬事手続きにおいて分析法の記述が簡略になることにつながるべきではない。

502 EC が提案されている場合、変更のリスクカテゴリー及び対応する変更カテゴリーを承認  
503 申請資料に記載しなければならない。EC 及び EC ではないと判断した分析法操作パラメータ  
504 について、その妥当性の説明を適切に行わなければならない (第 6 章参照)。EC ではないと  
505 判断した分析法操作パラメータで、通常、最小限の手法では承認申請資料に記述されない分  
506 析法操作パラメータについては、妥当性の説明を行う必要はない。

507 分析法のリスクアセスメント及び開発研究からライフサイクルマネジメント計画を支持す  
508 る適切な情報が得られた場合、分析法バリデーションに係るセクション (例: 3.2.S.4.3 及び  
509 3.2.P.5.3) に当該情報を要約して提出しなければならない。

510

**511 10.3 多変量分析法及び RTRT の分析法の文書化**

512 多変量分析法の開発に係る情報は、モデルへの影響度合いに応じて提示しなければならない  
513 い (ICH Q8/Q9/Q10 実装に向けた手引き)。承認申請資料の製造工程の開発に係るセクショ  
514 ン (例: 3.2.S.2.6 又は 3.2.P.2) には、製造開発研究の一部若しくは工程内管理又は工程内試  
515 験に使用する多変量解析モデルの開発情報を含める必要がある。RTRT に用いる多変量解析  
516 モデルを支持する開発情報は、分析法バリデーション又は製造法の開発のいずれか適切なセ  
517 クションに含めることができる。

518 製剤又は原薬の出荷試験に使用する多変量分析法のバリデーションに係る情報は、RTRT  
519 の場合も含め、承認申請資料の分析法バリデーションに係るセクション (例: 3.2.S.4.3 又は  
520 3.2.P.5.3) に含めなければならない。さらに、当該セクションには、対照分析法のバリデーシ  
521 ョンに係る情報も含めなければならない。モデルの開発、検量及びバリデーションに係る情  
522 報は、CTD 本体又は付属文書に含めることができる。

523 原薬又は製剤の規格の一部として多変量解析モデルを用いる場合、RTRT による手法を用  
524 いた場合も含め、バリデーションの手法及び結果に係る説明に以下の情報を含めなければな  
525 らない。

- 526 • バリデーションに用いる独立試料セットの説明
- 527 • 多変量解析モデルのバリデーションにおいて満たすべき性能基準
- 528 • 性能基準に対するモデルバリデーション結果の評価
- 529 • モデルの性能基準と特性の限度値との関係に係る検討
- 530 • モデルのモニタリング及び保守管理のための PQS の要素に係るハイレベルな概要。例え  
531 ば、モデルに対する試料データの適切性を判定するための診断ツール、異常値が特定さ  
532 れた場合にとる手法など。

533 RTRT に用いる多変量分析法の記述には、原薬の場合は CTD セクション 3.2.S.4.2 に、製剤  
534 の場合はセクション 3.2.P.5.2 に含めなければならない。記述には、通常、以下の情報が含ま  
535 れる。

- 536 • 多変量分析法によって決定する特性及び望ましい定量範囲又は定量限界
- 537 • 測定原理及び関連する測定装置の分析法操作パラメータに係る説明 (例: 試料の調製、  
538 分析時間及び分析頻度)
- 539 • 多変量解析モデルの検量データの取得方法の概要 (例: 試料調製の手法、対照分析法)
- 540 • 多変量解析モデルの種類 (例: 主成分分析)
- 541 • 対照分析法に係る説明又は予め準備された対照試料の調製方法に係るハイレベルな記述
- 542 • モデルの出力を報告値に整合させるのに必要な計算

543 さらに、RTRT の代替となる管理戦略の一部として実施する分析法に係る記述を、原薬の  
544 場合はセクション 3.2.S.4.2 に、製剤の場合は 3.2.P.5.2 に含める必要がある。

545

546 **11 用語集**547 **真度**

548 分析法の真度は、真値として認証又は合意された値と実測値との間の一致の程度のこと  
549 ある。(ICH Q2)

550

551 **分析法**

552 分析法とは、分析を行うための手順のことである。手順には、試験を実行するために必要  
553 な過程が詳細に含まなければならない。(ICH Q2)

554

555 **分析法特性**

556 測定結果の品質を確保するため、適切な限度、範囲又は分布にならねばならない技術に特  
557 化した特性。例えば、クロマトグラフィーの特性にはピークのシンメトリー係数、分離度な  
558 どが含まれる。(ICH Q14)

559

560 **分析法管理戦略**

561 最新の分析法の理解から導かれる、分析法の稼働性能及び測定結果の品質を確保する計画  
562 された管理の一式。(ICH Q14)

563

564 **分析法操作パラメータ**

565 流速のように連続的に変更できるか、不連続に設定される、試薬品質を含めた因子又は分  
566 析法の運用ステップ。(ICH Q14)

567

568 **分析法バリデーション戦略**

569 分析法バリデーション戦略はバリデーションのために分析能パラメータを選択する手順を  
570 記載するものである。ここでは、開発研究(例えば、MODR 又は PAR)で収集したデータ及  
571 びシステム適合性試験を使用可能である。また、MODR/PAR 内のパラメータの変更方法も含  
572 めることができる。(ICH Q14)

573

574 **目標分析プロファイル (ATP)**

575 分析測定の目的及び要求される性能基準を記述した、期待される分析能パラメータの要約。  
576 (ICH Q14)

577

578 **検量モデル**

579 既知試料の測定結果をもとに、当該入力データに対象特性(すなわちモデルの出力)を値  
580 づけするモデル。(ICH Q2)

581

582 **管理戦略**

583 最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保

584 証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラ  
585 メータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリン  
586 グ並びに管理の方法及び頻度を含み得る。(ICH Q10)

587

#### 588 共同バリデーション

589 複数の試験室において、分析法が同一目的に対する既定の性能基準を満たすことを示すこ  
590 と。共同バリデーションには全ての分析能パラメータを含める(フル再バリデーション)か、  
591 試験室の変更により影響を受けると考えられる分析能パラメータだけを含める(部分的再バ  
592 リデーション)ことができる。(ICH Q2)

593

#### 594 重要品質特性 (CQA)

595 要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、  
596 化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。(ICH Q8)

597

#### 598 クロスバリデーション

599 複数の分析法が同一の性能基準を満たすことを示すこと。これにより、当該目的に使用で  
600 きる。(ICH Q2)

601

#### 602 検出限界

603 検出限界とは、試料中に存在する分析対象物の検出可能な最低の量のことである。ただし、  
604 このとき必ずしも定量できる必要はない。(ICH Q2)

605

#### 606 測定結果

607 バリデーションプロトコールに基づく単一の試料調製に対する単回又は複数回測定の報告  
608 値。(ICH Q2)

609

#### 610 エスタブリッシュトコンディション (EC)

611 ECとは、製品品質を保証するために必要と考えられる法的拘束力のある情報である。した  
612 がって、ECのいかなる変更も薬事手続きを必要とする。(ICH Q12)

613

#### 614 室内再現精度

615 室内再現精度とは、同一施設内における精度のことである。潜在的な変動要因、例えば、  
616 試験日、試験環境、試験実施者、器具及び機器を考慮する。(ICH Q2)

617

#### 618 知識管理

619 製品、製造プロセス及び構成資材の情報を獲得し、分析し、保管し及び伝播するための体  
620 系的取り組み。(ICH Q10)

621

622 **分析法デザインスペース (MODR)**

623 分析法の性能基準及び測定結果の品質を確保することが立証されている分析法操作パラメ  
624 ータの組み合わせ。 (ICH Q14)

625

626 **日常的モニタリング**

627 分析法のライフサイクルを通じ、測定結果の品質を確保するために行う分析法の性能デー  
628 タの収集及び評価。 (ICH Q14)

629

630 **分析能パラメータ**

631 測定結果の品質を確保するための技術非依存の要素。典型的には、真度、精度、特異性/  
632 選択性及び範囲が考慮される。 (ICH Q2)

633

634 **性能基準**

635 測定結果の品質を確保するために、数値的範囲、限度又は状態により記述される許容基準。  
636 (ICH Q14)

637

638 **プラットフォーム分析法**

639 プラットフォーム分析法は、複数の製品を対象に運転条件、システム適合性試験及びデー  
640 タ処理方法を大幅に変更することなく使用できる。このカテゴリーの分析法は、当該プラッ  
641 トフォーム分析法により測定する特性について非常に類似している分子に適用される。(ICH  
642 Q2)

643

644 **精度**

645 分析法の精度は、均質な検体から多数回採取して得られた複数の試料について、記載され  
646 た条件に従って測定して得られた一連の測定値間の一致の程度 (又はばらつきの程度) のこ  
647 とである。精度には、併行精度、室内再現精度及び室間再現精度の3つのレベルがある。

648 精度は、通常、一連の測定値の分散、標準偏差又は変動係数 (相対標準偏差) で表わされ  
649 る。 (ICH Q2)

650

651 **分析法の立証された許容範囲 (PAR)**

652 ある一つの分析法操作パラメータについて、他のパラメータを一定とするとき、その範囲  
653 内での操作であれば関連する性能基準を満たすものが得られるとして特定された範囲。(ICH  
654 Q14)

655

656 **品質リスクマネジメント**

657 製品ライフサイクルを通じて、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コン  
658 トロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセス。 (ICH Q9)

659

660 **定量限界**

661 定量限界とは、適切な精度と真度を伴って定量できる、試料中に存在する分析対象物の最  
662 低の量のことである。分析法の定量限界は、報告の閾値を超えてはならない。定量限界は、  
663 試料中に存在する低濃度の物質を定量する場合の分析能パラメータであり、特に、不純物や  
664 分解生成物の定量において評価される。(ICH Q2)

665

666 **範囲**

667 分析法の範囲とは、分析法が適切な精度、真度及びレスポンスを与える上限及び下限の報  
668 告値の間隔のことである。(ICH Q2)

669

670 **報告値範囲**

671 分析法の報告値範囲は、適切な精度及び真度が保証される下限から上限の間にある全て  
672 値を包含する。通常、報告値範囲は規格と同じ単位で表示される。(ICH Q2)

673

674 **稼働範囲**

675 分析法の稼働範囲は、分析法が意味のある結果を提供する下限及び上限濃度のことを言  
676 う。稼働範囲は、試料調製以前(試料稼働範囲)と分析装置(装置稼働範囲)へ供給され  
677 る時点においては異なることがある。(ICH Q2)

678

679 **リアルタイムリリース試験 (RTRT)**

680 工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許  
681 容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質(中間製品)特性と  
682 工程管理との適切な組み合わせが含まれる。(ICH Q8)

683

684 **併行精度**

685 併行精度とは、短時間の間に同一条件下で測定する場合の精度のことである。Intra-assay  
686 precision ともいう。(ICH Q2)

687

688 **報告値**

689 分析法によって、既定された試料の繰り返しをもとに、計算または加工により帰結された  
690 結果。(ICH Q2)

691

692 **室間再現精度**

693 室間再現精度とは、異なった施設間で測定する場合の精度のことである。(通常、分析法  
694 を標準化する際の共同研究において評価が必要とされる。)(ICH Q2)

695

696 **レスポンス**

697 レスポンスとは、特定の範囲において、試料中の分析対象物の濃度(量)と明確な相関が

698 あり、既知の関数で表せるシグナルを与える能力のことである。(ICH Q2)

699

#### 700 再バリデーション

701 (再バリデーションとは、) 製品、工程及び分析法の変更後においても、分析法が目的に  
702 かなった性能を維持していることを立証することである。再バリデーションは、全て(フル  
703 再バリデーション)又は部分的な(部分的再バリデーション)分析能パラメータについて実  
704 施される。(ICH Q2)

705

#### 706 頑健性

707 分析法の頑健性とは、通常の作業状態における分析法の信頼性の指標である。頑健性は、  
708 分析法操作パラメータを故意に変動させて評価する。(ICH Q14)

709

#### 710 サンプル適合性評価

711 試料から得たレスポンスが、バリデートされた分析法の分析法特性についてあらかじめ設  
712 定した判定基準を満たす場合に、その試料又は試料調製は適切であるとみなす。サンプル適  
713 合性は、システム適合性試験への適合とともに、得られた結果の妥当性を担保する前提条件  
714 となる。通常、サンプル適合性は標準試料と試験試料のレスポンスの類似性に関する評価で  
715 あり、試料中に含まれる他の成分に由来する妨害シグナルがないことを示すことが必要な場  
716 合がある。(ICH Q14)

717

#### 718 特異性/選択性

719 特異性及び選択性は、分析対象物の測定において、他の物質から受ける妨害の程度を表す。  
720 妨害物質には、試験環境中の不純物、分解生成物、類縁物質、配合成分などが想定される。  
721 一般に、特異性は明確に分析対象物のみを測定可能な場合に用いる。選択性は、混合物やマ  
722 トリックス中の分析対象が、同様の挙動を示す他の物質からの妨害を受けずに測定可能な程  
723 度を相対的に表す。(ICH Q2)

724

#### 725 システム適合性試験 (SST)

726 システム適合性試験は、意図した分析に対して装置系及び分析操作が適切であることを立  
727 証し、潜在的な欠陥の検出性を向上するために設定され、使用される。(ICH Q14)

728

#### 729 総分析誤差

730 総分析誤差 (TAE) とは、試験結果の不正確さ及び不精密さに起因する総合的な誤差のこ  
731 とである。TAE は、分析法に起因する系統誤差と偶然誤差の総和である。(ICH Q14)

732

#### 733 バリデーション評価

734 既に得られている知識、データ又は計画的に実施した実験の評価を行い、分析法が意図した  
735 目的にかなっているかを決定することである。(ICH Q2)

736

737 **バリデーション実験**

738 分析法が意図した目的にかなっていることを立証するために計画的に実施する実験のこと  
739 である。(ICH Q2)

740

741 **多変量解析用語**742 **検量データセット**

743 必要な運用範囲をカバーする既知の特性と測定結果が対となったデータのセット。(ICH  
744 Q2)

745

746 **データ変換**

747 出力データへの相関の改良及びモデルの単純化のための入力データへ対する数学的操作。  
748 (ICH Q14)

749

750 **独立試料**

751 独立試料とは、多変量解析モデルの検量試料に含まれないものである。独立試料を、検量  
752 試料が採取されたバッチから採取することは可能である。(ICH Q14)

753

754 **内部テスト**

755 内部テストは、モデルが試料に対して正しい予測を出すかどうかを確認する段階である。

756 内部テストは、最適な変換変数の数を決め、標準誤差を推定し、また潜在的な異常値を検  
757 出する方法である。内部テストには、検量に用いられていない試料を使うのが好ましい。し  
758 かし、代替の手法として、内部テストの試料として検量に用いられた一部の試料を一時的に  
759 除いたものを使うことができる。(ICH Q2)

760

761 **内部テストセット**

762 検量データセットに使用された試料と同様の物理的及び化学的特性のばらつきのある試料  
763 から得たデータセット。(ICH Q14)

764

765 **変換変数**

766 観測された変数に直接関連する数学的に導かれ、さらに加工される変数。(ICH Q2)

767

768 **モデルバリデーション**

769 モデルの適格性を独立テストデータを用い、既定の基準に対し検証する手順。定量的なモ  
770 デルのバリデーションには、独立のデータセットを用いた性能確認が含まれる。確認試験の  
771 バリデーションには、はずれ値を示す試料を用いた識別能力の評価が含まれる。(ICH Q2)

772

773 **モデル保守管理**

774 多変量解析モデルのライフサイクルを通じた、異常値診断を含む継続的な性能確保のため  
775 の予防手段であり、モデルの再開発又は保守管理の計画変更につながる。(ICH Q14)

776

777 **多変量分析法**

778 多変量検量モデルを通じ、複数の入力変数を用いて結果を決める分析法。(ICH Q2)

779

780 **異常値診断**

781 多変量分析法において典型的ではないデータを見つける診断。(ICH Q14)

782

783 **対照分析法**

784 多変量分析法の検量用及びバリデーション用試料に値づけをする分析法。(ICH Q2)

785

786 **対照試料**

787 対象特性に対し既知の値を持つ検量に用いられる試料。(ICH Q14)

788

789 **バリデーションセット**

790 検量モデルに対する、理想的には運用範囲をカバーできる独立した性能評価に用いられる  
791 データセット。(ICH Q14)

792

793 **12. 参照文献**

794 ICH Q2 Validation of Analytical Procedures

795 ICH Q8 Pharmaceutical Development

796 ICH Q9 Quality Risk Management

797 ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

798 ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

799 ICH M4Q The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use:

800 Quality – M4Q

801

## 802 13. 付属書

## 803 13.1 付属書 A – 分析法のライフサイクル

804 本付属書に示す事例は、説明を目的としたモックアップの例である。これらの事例は、ICH  
805 Q14 に示す概念をどのように適用できるかを提案しているに過ぎず、薬事手続きを行う際のテ  
806 ンプレートや唯一の根拠として用いるべきではない。

807 本事例は、以下の点を説明するために作成された。

- 808 • 製品の特性及び知識に基づき設定した分析法の分析能パラメータをATPにどのように要  
809 約できるか。
- 810 • ATPにおいて説明されている分析能パラメータを、適切な分析技術を選択する過程でど  
811 のように使用でき、どのようにして分析法の開発を導き、分析法管理戦略を定義する上  
812 でどのように役立つか。
- 813 • ATPにおいて説明されている分析能パラメータが分析法のバリデーション評価を立案す  
814 る際にどのように役立つか。
- 815 • より進んだ方法を用いて開発した分析法のECをどのようにして特定するか。
- 816 • QRM及び関連する分析能パラメータが許容基準に適合していることやその後のブリッ  
817 ジング試験の実施が、変更後の分析結果の品質を保証する上でどのように役立つか、EC  
818 の変更カテゴリー及び分析法の承認後変更管理の妥当性の説明にどのように役立つか。

819 第4章で説明されているとおり、QRMは分析法の予定している変更に伴う影響を評価する  
820 のに使用することができる。以下の段落では、分析法の変更に伴うリスクを特定するための  
821 リスク因子及びリスク低減策の例を説明する。リスクアセスメントの結果（リスクレベル：  
822 高、中、低）は、変更を支持するために必要な研究のデザイン及び規模に還元される。

823

## 824 選択されたリスク（リスク因子）

- 825 • 試験との関連性
  - 826 • 測定された品質特性が与える臨床的な影響（有効性、安全性、薬力学及び免疫原  
827 性）、例：CQA及び非CQAの管理
  - 828 • 特性に係る知識の量
  - 829 • 管理システム（試験又は工程内管理）の他の要素で網羅される特性
- 830 • 分析技術の複雑さ
  - 831 • 分析技術が単純か、複雑か
  - 832 • プラットフォーム技術
  - 833 • 新たな分析技術か、確立された技術（例：薬局方に収載されている試験法）か
  - 834 • まとめて報告される複数の特性（例：高分子の電荷異性体）
  - 835 • 生物学的試験、細胞応答性試験、免疫化学的試験
  - 836 • 多特性の試験
  - 837 • 多変量解析を用いる試験
- 838 • 変更の程度
  - 839 • MODR/PAR内における一つ以上のパラメータに係る変更

- 840 • 既に立証された範囲外への一つ以上のパラメータに係る変更
- 841 • 既存の分析法の分析能パラメータ内における分析法の変更
- 842 • 分析法の分析能パラメータの変更 (例: 限度値の厳格化又は追加の特性の測定に向けた分析法の使用目的の変更)
- 843
- 844

#### 845 リスク低減

846 リスク低減は ICH Q9 において、危害の発生の確率及びその危害の重大性を低減するための  
847 の行動と定義されている。

848 リスク低減には、以下に例示するような、異なる種類の知識を使用することができる。

- 849 • 製品及び製造工程に係る知識
  - 850 - 製剤/有効成分の CQA 及びその許容範囲に係る知識
  - 851 - CQA 及びその許容範囲を網羅する又は CQA 及びその許容範囲に関連する、十分に  
852 妥当性が説明された分析法の性能基準
  - 853 - CQA に対する製造工程の管理能力に係るリスクアセスメントを含む、製造工程の  
854 CPP に係る知識
  - 855 - 工程パラメータの設定を通じた CQA の管理データ
  - 856 - 関連する苛酷条件下の試料で認められた分解物の生成経路に係る知識
  - 857 - その他の製品に係る知識 (例: 不純物プロファイル、粒子径及び粒度分布)
- 858 • 分析法に対する理解及び分析法管理戦略
  - 859 - 分析法操作パラメータ及び当該パラメータが測定性能に与える影響に係る知識
  - 860 - 例えば、国際調和された (薬局方に収載されている) 試験法であるなど、分析法の  
861 実証された頑健性
  - 862 - 分析結果の品質を保証できる、許容範囲 (例: PAR、MODR) の妥当性の説明を支持  
863 するより進んだ理解 (例: 実験計画法)
  - 864 - 分析法の開発から得られたその他の知識
  - 865 - 関連する分析法特性を網羅するシステム適合性試験
  - 866 - 分析法の出力に対する日常的モニタリング
  - 867 - 測定するシグナルと CQA との明確なつながり (例: 既知のピークの帰属、特異性)
- 868 • 実際の変更に対して実施する予定のブリッジング戦略
  - 869 - (CQA を管理できることが示された) 性能の要件に対する分析法の出力の評価を支  
870 持する、十分に値付けされた標準物質、関連する既存の苛酷条件下の試料
  - 871 - 変更前の分析法の出力との比較 (潜在的な相違に伴うリスクの理解及び許容)
  - 872 - パラメータの変更及び他のパラメータ (存在する場合) との潜在的な相互作用に伴  
873 うリスクへの立証された理解
  - 874 - 類似の変更、分析対象物又は分析技術に係る過去の知見及び文献
  - 875 - 過去の承認申請資料又はプラットフォーム分析法 (適切な場合) の参照

876

877 **13.1.1 低分子化合物の原薬 (DS) において特定の製造工程に関連する不純物として認めら**  
 878 **れた立体異性体の測定**

879 **緒言及び背景**

880 「サクラチニブマレイン酸塩」は、複数の不斉中心を持つ低分子の原薬である。当該分子  
 881 のキラリティ、分解経路及び不純物は十分に特徴付けられている。これらの知識及び確立さ  
 882 れた製造工程管理から、最終製品には5種類の立体異性体(不純物A~E)が存在する可能性  
 883 があることが判明した。毒物学的考察に基づいて、不純物A~Eの規格値は0.1%以下と規定  
 884 された。製造工程に関連する立体異性体として立体異性体Fが特定されたが、分解生成物で  
 885 はなかった。立体異性体Fの出荷試験及びリテストの規格値は、毒物学的データに基づいて  
 886 0.5%以下と規定された。その他の製造工程に関連する不純物には不純物G~Jがあり、これ  
 887 らのうち不純物Jは原薬の分解生成物であった。特定されたすべての不純物は単離されてお  
 888 り、分析法の開発及びバリデーションにおいて、十分に特徴付けされた化合物として利用で  
 889 きる。

890 **表1：分析法目標プロファイル**

<b>使用目的</b>		
サクラチニブメシル酸塩の原薬の出荷試験において、立体異性体A~Fを定量する。		
<b>CQA (キララル純度) との関連性</b>		
本分析法を用いて立体異性体A~Fの含有量の個別値及び総量を定量し、CQAであるキララル純度99.0%以上を満たすことを確認する。		
<b>分析能パラメータと許容範囲</b>		
<b>分析能パラメータ</b>	<b>許容範囲</b>	<b>理論的根拠</b>
分析能パラメータ		
真度	平均添加回収率 不純物A~E：80~120% 不純物F：90~110%	四捨五入した際の数値の重要性を考慮した値である。規格値0.1%の場合、20%の誤差が存在すると分析結果に0.02%の誤差が生じる。当該誤差は、出荷判定で許容される範囲内である。 同様にして、精度の値が導出された。真度の添加回収率の規格値は、報告された結果について、補正及び反応係数を用いる可能性を考慮した上で設定した。
精度	室内再現精度の標準偏差 (n≥6)： 不純物A~E：15%以下 不純物F：10%以下	

特異性	化学合成の過程 (不純物 G~J) や塩形成剤により導入される可能性のある他の製造工程関連物質又は分解生成物の存在下で、不純物 A~F について 0.01%以下の誤差で定量できなければならない。	特定された不純物の定量と試料中の他の構成成分との間で生じうる相互作用を考慮した。
報告値範囲	不純物 A~E: 少なくとも 0.05~0.12% 不純物 F: 少なくとも 0.05~0.6%	報告の閾値~規格値の 120%

891

## 892 分析技術の初回選択

893 キラル分離には、複数の分析技術が利用可能であった。ガスクロマトグラフィー (GC)、  
894 液体クロマトグラフィー (HPLC)、超臨界流体クロマトグラフィー (SFC)、薄層クロマト  
895 グラフィー (TLC) 等のクロマトグラフィーは、様々なキラル分離原理を使用して確立され  
896 た技術である。最近では、キャピラリーゾーン電気泳動 (CZE) 及びキャピラリー電気クロ  
897 マトグラフィー (CEC) がクロマトグラフィーの代替手段となることが示唆されている。開  
898 発段階の分析技術の選択においては、分析法が望ましい分析能パラメータを満たすことに加  
899 え、一般的な技術的知識、運用上の必要性、当時の企業の測定装置及び実施可能性に基づい  
900 てより実用的な基準を設定することが検討された。

- 901 • 分析技術の複雑さ及び頑健性
- 902 • 分析の所要時間及び費用
- 903 • 分析技術が標準化されているか及び複数の測定装置製造業者の有無
- 904 • 企業の既存の専門知識

905 最終的に、キラル HPLC 及び CZE の 2 種類の分析技術について、分析法の開発を開始する  
906 こととなった。分析対象化合物が十分な紫外吸光特性を有すること及び当時の両分離技術の  
907 標準的な検出方法であったことから、検出器として紫外吸光光度計を選択した。

908

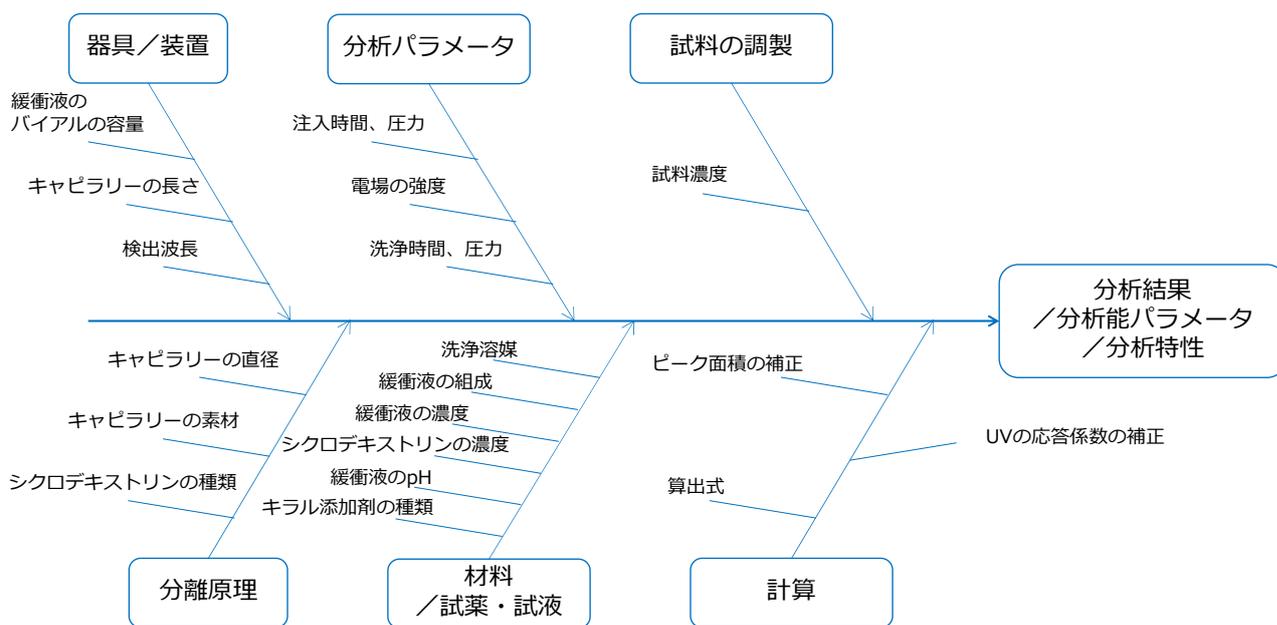
## 909 分析法の開発

910 初期の開発では、HPLC 及び CZE の両分析技術について初期スクリーニングが行われた。  
911 当時利用可能だった分析技術及びカラムでは、CZE のみが分析法の開発の主要評価項目であ  
912 る ATP で規定された特異性の性能基準を満たすことができた。したがって、HPLC による分  
913 析法の開発は、初期の開発段階で断念した。

914 開発した CZE による分析法について、リスクを分析した。分析法の性能に影響を与える可  
915 能性を論理的に除外できないパラメータが特定された。以下の石川ダイアグラム参照：

916 図 1 : 石川ダイアグラム

ICH Q14 ガイドライン (案)



917

918

919 分析法操作パラメータが検討され、分析法の性能に与える影響が評価された。CZE による  
 920 分析法の頑健性は、分析能パラメータに対して最適化および検証された。最終的には、定量  
 921 限界における感度、移動時間及び補正されたピーク面積の併行精度、API 及び立体異性体の  
 922 ピークのテーリング、分離用緩衝液の使用量削減の点で最適化された。開発時の結果に基づ  
 923 いて、詳細な手引きが分析法の記述「サクラチニブマレイン酸塩の立体異性体 A~F の定量」  
 924 に記載され、分析法管理戦略の一環として、相対移動時間、分解能、定量限界、注入の併行  
 925 精度及び DS ピークの非対称性について SST が確立された。

926 表 2：分析法の記述

キャピラリー：	コーティングしていないフューズドシリカ、直径 50 μm、長さ 70 cm 以上
分離用緩衝液：	リン酸で pH6.0 に調整し、ろ過した濃度 13.2 g/L のリン酸アンモニウム溶液及び 100 mmol/L β-シクロデキストリン、キャピラリーの両末端
洗浄手順：	1 mol/L 水酸化ナトリウム液、水、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 psi (6.9 kPa) における洗浄時間：各工程 2 分間
カラム温度：	30°C
注入：	試液溶液(a)及び標準溶液の注入；3 秒以上かけて注入した後、CZE 緩衝液を 2 秒間 0.5 psi (3.4 kPa) で注入する。
分離場の強度及び極性：	217 V/cm、通常モード
検出器：	紫外吸光光度計（測定波長：214 nm）

927

928 **分析法バリデーション**

929 分析法の説明が最終化された後、ICH Q2 ガイドラインで推奨されているとおり分析技術固有のバリデーション評価が計画された。分析能パラメータに合わせて、分析技術及び分析法  
930 固有の特性及びその許容基準の組合せが分析能パラメータから導出された。  
931

932 • 真度は、サクラチニブマレイン酸塩 100%に対して不純物 A~E では 0.05、0.1 及び 0.12%、  
933 不純物 F では 0.05、0.5 及び 0.6%の 3 段階で添加することによって測定され、平均回収  
934 率が算出された。不純物 A~E でそれぞれ 80~120%、不純物 F で 90~110%の平均回収  
935 率の許容基準を満たした。

936 • 精度 (併行精度) の検討用に、6 種類の各立体異性体について、検出限界の濃度の 6 つの  
937 試料がそれぞれ調製された。移動時間で補正されたピーク面積の精度について、不純物  
938 A~E でそれぞれ 15%、不純物 F で 10%の標準偏差の許容基準を満たした。同様に、  
939 ANOVA 実験では、測定者、測定日及び測定装置の相違に対する室内再現精度が評価さ  
940 れた。

941 • 特異性は、6 つの立体異性体すべてをサクラチニブマレイン酸塩及び不純物 G~J に添加  
942 することにより実証された。個々の分析対象物間のベースライン分離が十分である (ピ  
943 ーク間に検出可能な誤差がない) ことが示され、製造工程に関連する不純物の妨害がな  
944 いことが示された。さらに、緩衝液及び水のブランク溶液を注入したときの結果を試料  
945 を注入した場合と比較し、分析対象物の検出に妨害しないことを確認した。

946 • 報告値範囲を検証するため、直線性、定量限界及び検出限界が、分析技術固有の許容基  
947 準とそれぞれ比較検討された。

948 • 検出限界は、すべての立体異性体で 3 : 1 のシグナルノイズ比を超えていることによ  
949 り確認された。

950 • 定量限界は、報告の閾値における立体異性体の補正されたピーク面積の RSD が 10%  
951 以下であることを示すことにより確認された。

952 • 直線性は、すべての不純物及び原薬について、0.05~2.0%の範囲の 6 段階の濃度で相  
953 関係数 R が 0.998 より大きいことを示すことにより、許容できることが示唆された。  
954 より広範囲に分析法を適用し、相対的な UV 応答係数をより正確に決定できるように  
955 するため、報告値範囲よりも広範囲で直線性を検討した。

956 • 立体異性体の直線性の結果を原薬の直線性と比較し、各立体異性体と原薬の UV 応答  
957 係数が約 1.0 であることを確認した。

958 バリデーション評価終了後に、バリデーション報告書に結果がまとめられ、当該分析法が  
959 分析法特性の許容基準を満たすと結論付けられた。関連する分析能パラメータを満たした。

960 分析法は、使用目的にかなっていると結論付けられた。

961

962 **エスタブリッシュトコンディション (EC) 及び変更カテゴリーの妥当性に係る説明**

963 申請者は、製品及び製造工程に対する理解に基づき、分析法の開発時のデータ及びリスク  
 964 アセスメント (本付属書の冒頭部参照) を考慮して、初回承認申請時の資料中でエスタブリ  
 965 ッシュトコンディション及び変更カテゴリーを提案した。変更カテゴリーの妥当性は、ATP  
 966 で事前に規定された許容基準への適合性及び追加の性能管理 (例: システム適合性試験及び  
 967 試料の管理) から説明された。

968 注: 下表に挙げられている EC の数及び関連する変更カテゴリーは、得られている知識及び  
 969 情報の量によって異なる場合がある。下表は、本付属書で示した特定の事例の場合のも  
 970 のである。本事例で提示されている情報は、利用可能な、規定当局に提出されるすべて  
 971 の情報を示したものではなく、本事例を一般的なガイダンスとして使用してはならない。  
 972 EC の範囲、実際の変更カテゴリー及びデータの要件は、地域によって異なる場合があ  
 973 る。地域によっては、下表で EC とされていないパラメータや操作条件も EC として要  
 974 求されることがある。他の分析技術への変更においては、下表とは異なるリスクが発生  
 975 するため、異なる変更カテゴリーとなることがある。地域及び場合によって (例: 分析  
 976 技術の変更) は、PACMP が必要になることがある。

977 表 3: より進んだ手法において ICH Q12 の考え方をを用いて設定したエスタブリッシュトコン  
 978 ディション及び変更カテゴリー

エスタブリッシュト コンディション	リスクカ テグリー の総合評 価	ICH Q12 の 変更カテゴリー	妥当性の説明
目標分析プロファイル (ATP)	高	PA	ATP を拡大する場合は、PA の薬事 手続きを行う。
分析技術: キャピラリーゾ ーン電気泳動及び紫外吸 光時計による検出  ATP で定義した分析能パ ラメータを満たす適切な キラル分離技術	低	NL	管理戦略及び以下に定義されたブ リッジング戦略により、ATP を満 たしていることが保証される測定 原理の変更は NL の薬事手続きで 行う。製品に係る知識、分析法の使 用目的及び確立された性能の關係 性が十分に理解されている。さら に、十分に値付けされた分析試料及 び頑健な分析法開発時のデータ を利用可能であるため、類似する 分離技術 (CZE からキラル HPLC) への変更のブリッジングを十分に 管理することが可能である。
分析技術特有の分析法特	低	NL	真度及び精度 (ATP 参照)

<p>性</p>			<p>特異性：不純物 A～F、DS、塩形成剤のピーク及び不純物 G～J のピーク群について、各ピーク間の分離度が 2.0 以上。なお、不純物 G～J がそれぞれ分離している必要はない。</p> <p>直線性：相関係数について、0.05%～2.0%の濃度範囲のうち少なくとも 5 点を測定したとき、0.990 以上</p> <p>不純物 A～F の検出限界：0.05%未満の濃度において SN 比が 3 以上</p> <p>不純物 A～F の定量限界：0.05%の濃度において SN 比が 10 以上</p>
<p>全体的な分析法管理戦略の一部として実施するシステム適合性試験と分析法操作パラメータの管理との関係：</p> <p>SST 1：分析法に挙げられている各分析対象化合物の相対移動時間の検証。</p> <p>DS のシンメトリー係数が 1.5 以下。以下の要素を管理：</p> <p>電場の強度</p> <p>洗浄試薬及び時間</p> <p>分離用緩衝液の濃度及び pH</p> <p>使用可能なキャピラリーの長さ</p> <p>キャピラリーの素材</p> <p>緩衝液へのキラル添加剤の種類及び濃度</p>	<p>低</p>	<p>NL</p>	<p>CZE の分析法に係る SST は、ATP に記載されている分析能パラメータに従ったリスク評価に基づいて開発された。SST の基準は、日常分析で使用する際に重要な分析能パラメータに焦点を当てて設定した。管理の関係性は、既存の知識（一般的な分析技術の原理）又は開発時に得られた知識に基づき確立された。以下の行にパラメータの詳細を記す。</p> <p>SST の変更時には、左列に挙げられた関連する要素に対する管理が、変更前と同等以上であることを確認しなければならない。</p>

<p>SST 2 : 重要なキラルピーク間の分離度 : API の主ピークと不純物 D の分離度が 2.0 以上。以下の要素を管理 :</p> <p>緩衝液へのキラル添加剤の種類及び濃度                  緩衝液の組成                  緩衝液の pH                  注入時間/圧力 (=容量)                  参照溶液/試料溶液の濃度</p> <p>SST 3 : 検出限界における SN 比。API の濃度 0.05% における SN 比が 10 超。以下の要素を管理 :</p> <p>検出器                  注入時間及び圧力                  試料及び標準溶液の濃度</p> <p>システム適合性試験 4 : API の注入の併行精度。API の濃度 0.5% のとき 5% 以下。以下の要素を管理 :</p> <p>注入パラメータ                  緩衝液のろ過</p>			
<p>分離の原理 :</p> <p>キャピラリーの素材 : コーティングされていないフューズドシリカカラム (直径 <math>\phi = 50 \mu\text{m}</math>)                  及び <math>\beta</math>-シクロデキストリン</p> <p>SST を満たす、装置、注入及び緩衝液の適切な条件</p>	<p>低</p>	<p>NL</p>	<p>キャピラリーの素材、直径及びキラル試薬は、分離のメカニズム及び溶出順序を定義する上で主要なパラメータである。これらのパラメータを変更する際には、SST を行うことが想定されるため、SST に基づく変更カテゴリーになる。SST 1 及び 2 において当該パラメータを管理できることが示されたことから、検出能が高いと考えられるため、これら</p>

ICH Q14 ガイドライン (案)

			のパラメータの変更に伴う総合的なリスクは低いと分類された。
本事例では、以下の条件は EC ではない：			
緩衝液の条件： 試薬（薬局方で規定されている程度の品質） 分離用緩衝液（CZE）： リン酸で pH6.0 に調整し、ろ過した濃度 13.2 g/L のリン酸アンモニウム溶液及び 100 mmol/L β-シクロデキストリン	低	-	頑健性の検討において、緩衝液の pH の±0.5 の変動、リン酸アンモニウム溶液及びシクロデキストリンの濃度の±10%の変動は、分析法の性能に影響しないことが示された。各パラメータと SST 1 及び 2 との関係は開発の過程で示された。当該データは、分析法バリデーションの報告書で示されている。
装置の操作条件： 検出器：紫外吸光時計（測定波長：214 nm） 電場の強度：217 V/cm 温度：30 °C 分離：キャピラリーの両末端を分離用緩衝液につける 使用できるキャピラリーの長さ=70 cm 以上	低	-	頑健性の検討において、キャピラリーの温度、緩衝液の濃度及び検出波長の±10%の変動は、分析法の性能に影響しないことが示された。当該データは、分析法バリデーションの報告書で示されている。 電場の強度、電圧及びキャピラリーの長さは、既存の知識で示されている科学的な関係性に従っている <sup>1</sup> 。分析法の開発過程で、SST 1~3 により分離条件が適切であることが実証された。当該データは、分析法バリデーションの報告書で示されている。
キャピラリーの洗浄条件：1 mol/L 水酸化ナトリウム液、水、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 装置の条件：各工程の洗浄時間 2 分以上、圧力 1 psi (6.9 kPa) 超	低	-	分析法の開発過程で、洗浄時間は、広範囲（すなわち、±0.5 分間）としても、キャピラリーの表面を平衡化でき、移動時間に影響を及ぼさない条件が選択された。圧力、キャピラリーの長さ及び洗浄体積の間に明確な科学的関係が存在するため、様々な測定装置間で調整することが可能である <sup>1</sup> 。エラー! ブックマークが定義されていません。 分析法の開発過程で、SST 1 により洗浄条件が適切であることが実証

			された。当該データは、分析法バリデーションの報告書で示されている。
注入試液 (a) 及び標準物質 ; 3 秒以上かけて注入した後、CZE 緩衝液を 2 秒間 0.5 psi (3.4 kPa) で注入する。	低	-	圧力、キャピラリーの長さ及び注入体積の間に明確な科学的関係が存在するため、様々な測定装置間で調整することが可能である <sup>1</sup> 。 分析法の開発過程で、SST 1~3 により注入条件が適切であることが実証された。当該データは、分析法バリデーションの報告書で示されている。
API 標準物質 : 試料溶液及び標準溶液の濃度 : 水中の API 濃度 1 mg/mL	低	-	バリデーションにおける直線性の検討において、稼働範囲が実証された。低濃度領域における管理は、SST 3 により、明確な科学的原理 (ランベルトベールの法則) に基づいて確立された。濃度の上限は、試料のイオン強度の影響を受ける。イオン強度、電場の強さ、ジュール熱及び結果として生じる試料バンドの幅の間には明確な科学的関係が存在する <sup>2</sup> 。SST 1 及び 2 から管理の関係性は確立されている。

979 <sup>1</sup> Harmonized pharmacopoeial chapters of Capillary Electrophoresis such as Phar. Eur. 2.2.47, USP  
980 <727>, Japanese Pharmacopoeia (general information capillary electrophoresis)

981 <sup>2</sup> M. I. Jimidar, Capillar Electrophoresis Methods for Pharmaceutical Analysis, Volume 9, 2008, 9-42  
982 ISSN: 0149-6395

983

#### 984 変更に係る評価及びブリッジング戦略

985 上述の表 (EC 及びその変更カテゴリー) の情報が規制当局と事前に合意されている場合を  
986 想定している。

987 すべての変更において、MAH は体系化されたリスクアセスメントを実施し、分析能パラメ  
988 ータに対する潜在的な影響及び各 ATP として定義した CQA (純度) との関連性を評価する。  
989 リスクアセスメントの潜在的な結果として、分析能パラメータ及び関連する許容基準を満た  
990 すか確認するための実験的なブリッジング試験を行う。ブリッジング試験には、必要に応じ  
991 て、変更の影響を受ける分析能パラメータに対する部分的又は全体の再バリデーションや代  
992 表的な試料又は標準物質との比較検討が含まれる。

993 MAH は、ブリッジング試験において ATP で定義された分析能パラメータ及びその許容基  
994 準を満たさない場合、未定義の変更カテゴリーを用いた変更後の分析法を実装しないことを  
995 誓約する。ATP への適合性に係る前提条件を満たさない場合、より高い変更カテゴリーが適  
996 用されることがある。

997

#### 998 変更の説明及び管理

999 以下のシナリオでは、承認後変更に際して、MAH が変更を実装するために行う手順を例示  
1000 する。

1001

#### 1002 変更#1：緩衝液の pH の変更

##### 1003 背景

1004 企業が日常分析の中で立体異性体の移動時間をモニタリングして傾向を分析した結果、緩  
1005 衝液の pH を 6.0 から 6.5 へ変更することにより、移動時間の再現性を向上できることが判明  
1006 した。

1007

##### 1008 より進んだ理解の適用

1009 承認申請資料に記載したとおり、より進んだ手法の要素 (SST 1、分析法の性能及び分析法  
1010 の管理戦略の関係性に対する理解) を用いて緩衝液の pH と SST 1 及び SST 2 による管理の  
1011 関係性を定義した。

1012

##### 1013 リスクアセスメント：

1014 予定している変更は、分析法操作パラメータに係るものである。当該変更については、コ  
1015 ミットメント (すなわち、当該パラメータは EC ではない) を遵守して企業の品質システム  
1016 の中で管理することが合意されている。

1017

##### 1018 *a) 患者、製品及び製造工程に対する当該変更のリスク (臨床試験の関連性) :*

1019 製品の有効性及び安全性は十分に確立されている。現行の製品の管理戦略は十分であり、  
1020 変更による影響は受けないと考えられる。よって、立体異性体の規格値は変更しない。

1021

##### 1022 *b) 分析技術の複雑さ：*

1023 CZE は十分に確立された分析技術であり、試料のゼータ電位及びキャピラリーの表面に対  
1024 する緩衝液の pH 及びイオン強度の関係性は算出式を用いて予測することが可能である。

1025

##### 1026 *c) 分析法の性能に対する当該変更のリスク (変更の規模)*

1027 緩衝液の pH を若干変更するのみであるため、変更の規模は小さい。

1028

1029 デシジョンツリーの質問#1：製品及び分析法に係る知識及び理解を考慮すると、予想される  
1030 変更に伴うリスクの大きさはどの程度か。

1031 回答：低

1032

1033 デシジョンツリーの質問#2：変更後の測定結果の品質を保証するために適切な分析能パラメ  
1034 ータの許容基準が、EC として定義されているか。

1035 回答：はい

1036

1037 変更後の分析法の性能の実証

1038 緩衝液の pH、SST 1 及び 2 の間には管理の関係性が確立されているため、SST の基準及び  
1039 分析能パラメータに係る ATP で規定された基準を満たすことを示すことが適切と考えられ  
1040 る。

1041

1042 結論

1043 初期のリスクアセスメント及び SST 1 及び 2 による追加の管理に基づき、緩衝液の pH を  
1044 変更することに伴うリスクは非常に低いと考える。

1045

1046 提案する薬事手続きの種類

1047 初回申請時に当該パラメータは EC ではないものとして審査員と合意されており、実際の  
1048 変更を実装するために実施した検討により、EC ではないことが立証された。したがって、薬  
1049 事手続きは不要である。企業は本変更を PQS に記載する予定である。

1050

1051 変更#2：キラル CZE からキラル HPLC への変更

1052 背景

1053 キラルカラムの技術が進歩したことにより、企業は使用目的にかなった HPLC カラム及び  
1054 条件を特定することができた。企業は、追加の製造所で実施する最終製剤の出荷試験におい  
1055 て API の立体異性体を管理するための分析法を実装することを予定している。企業は、現行  
1056 の試験法 (CZE) 及び新たな試験法 (HPLC) を代替試験法として使用する戦略を立てている。  
1057 確立された技術であるキラル HPLC は、低分子の原薬用のより標準化されたプラットフォーム  
1058 技術として使用できるため、代替試験法として開発された。予定している変更は、製品の  
1059 品質や確立された CZE による分析法とは関係がないため、企業は立体異性体の規格値を変更  
1060 しない予定である。

1061

1062 より進んだ理解の適用

1063 ATP で説明されているとおり、予定している変更は、確立された製品に対する理解と予想  
1064 される分析法の性能のいずれにも影響を与えない。さらに、当該分析技術の基礎は、一般的  
1065 な方法論として十分に理解されており、薬局方にも収載されている。分析技術及び分析対象  
1066 物の挙動は予測可能である。製品、分析対象物及び試料の調製は、十分に特徴付けられ、理  
1067 解されている。管理戦略には、ATP で説明されている SST と分析法の性能との明確なつなが

1068 り、リスクアセスメント等のより進んだ手法の要素を使用した。HPLC による分析法の開発  
1069 には、CZE による分析法の開発と同様のより進んだ手法が適用された。

1070

1071 リスクアセスメント：

1072 予定している変更は、分析技術に係るものである。当該変更については、コミットメント  
1073 を遵守して薬事カテゴリーNL の EC として管理することが合意されている。

1074

1075 a) *患者、製品及び製造工程に対する当該変更のリスク (臨床試験の関連性) :*

1076 製品の有効性及び安全性は十分に確立されている。現行の製剤に対する分析法管理戦略は  
1077 十分であり、変更による影響は受けないと考えられる。よって、立体異性体の規格値は変更  
1078 しない。

1079

1080 b) *分析技術の複雑さ :*

1081 十分に確立されたプラットフォーム技術 (HPLC 及び CZE) のみを対象としている。

1082

1083 c) *分析法の性能に対する当該変更のリスク (変更の規模)*

1084 使用目的に対する分析法の性能は、真度、精度、特異性及び結果の範囲から説明される。  
1085 予定している変更は、分析法の性能に影響を与える可能性がある。したがって、企業は、変  
1086 更によるリスクを最小限に抑えるため、目標分析プロファイルを事前の管理要素として使用  
1087 した。

1088

1089 デシジョンツリーの質問#1：製剤及び分析法に係る知識及び理解を考慮すると、予想される  
1090 変更に伴うリスクの大きさはどの程度か。

1091 回答：中

1092

1093 デシジョンツリーの質問#2：変更後の測定結果の品質を保証するために適切な分析能パラメ  
1094 ータの許容基準が、EC として定義されているか。

1095 回答：はい

1096

1097 変更後の分析法の性能の実証

1098 分析技術固有のバリデーション手順及び許容基準を確立することにより、分析法バリデー  
1099 ションを実施する。ICH Q2 (R2) 付属書 2 に記載されている分離技術の例に従って分析法を  
1100 バリデートする。バリデーションの許容基準は ATP に基づいて設定され、変更後の規格及び  
1101 試験方法が変更前と同等以上の厳密な設定であることが確認されることが考えられる。企業は、  
1102 以下の事項を保証する品質システムを導入している：

- 1103 • 適切な分析法の変更管理及びリスク評価
- 1104 • 分析技術の選択後に、ATP が適切なバリデーション実験及び許容基準に変換されること
- 1105 • ATP に記載されている性能基準を満たす分析法のみが使用及び実装されること

- 1106 • したがって、分析法の性能の適切性が日常の分析に実装する前に常に保証されること

1107

1108 結論

1109 初期のリスクアセスメント及び追加の管理に基づき、CZE による分析法の代替として  
1110 HPLC による分析法を用いることによるリスクは低いと考える。追加の評価及び開発／バリ  
1111 デーションデータから、当初の変更カテゴリーである NL の適切性が立証された。

1112

1113 提案する薬事手続きの種類

1114 初回申請時に表 3 において審査員と合意されていた当該 EC の変更カテゴリーは、実際の  
1115 変更を実装するために実施した検討により立証された。したがって、届出・低リスクとして  
1116 当該変更の薬事手続きを行う。

1117

1118 **13.1.2 抗TNF-alpha モノクローナル抗体の力価の測定**

1119 緒言及び背景

1120 以下に、原薬及び製剤の出荷試験及び安定性試験における医薬品（本事例では抗 TNF-alpha  
1121 モノクローナル抗体）の相対力価の測定の検討事例を記す。

1122 製品の CQA の測定に加え、力価の測定は、生物学的製剤の出荷試験に特有の項目である。  
1123 力価試験により測定された生物活性は、特定の生物学的効果を発揮するための特異的な機能  
1124 やその程度を表す<sup>1</sup>。複雑な分子では、物理的・化学的情報が広範にあったとしても、それによ  
1125 り高次構造を確定することはできないが、生物活性から高次構造が正しく形成されているこ  
1126 とを推定できることが多い<sup>1</sup>。

1127 本事例の目的を考慮し、薬剤の作用機序は、TNF-alpha が TNF-alpha 受容体へ結合すること  
1128 を阻害することにより、可溶性 TNF-alpha の生物活性を中和するものと想定した。本事例で  
1129 は、Fc 領域によるエフェクター機能は測定対象外とした。

1130 本事例の目的を考慮し、相対力価の規格値は、製品の代表的な標準物質の 80%～125%に設  
1131 定した。

1132 開発の過程で実施した強制分解試験により、物理的・化学的試験から確認されたように、分  
1133 子構造に変化が生じることが明らかになった。開発される力価の分析法では、強制分解時の  
1134 力価の変動を検出できなければならない。

1135 報告値を得るための分析法の分析能パラメータには、真度、精度、特異性及び報告値範囲  
1136 を設定した。精度の評価では、分析者、分析日、主要な試薬・試液（必要に応じて、細胞の  
1137 培地のパラメータを含む）、主要な装置等、分析法の主要な変動要因が検討される。

1138 **表 4：分析法目標プロファイル**

<b>使用目的</b>
原薬及び製剤中の抗 TNF-alpha モノクローナル抗体の出荷試験及び安定性試験における相対力価の測定

<sup>1</sup> ICH Q6B – specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products.

CQA (生物活性) との関連性		
<p>本剤の作用機序は、TNF-alpha が TNF-alpha 受容体に結合することを阻害することにより、可溶性 TNF-alpha の生物活性を中和することである。本試験では、薬物の力価を測定し、強制分解条件において生物活性に有意な変化があるか否かを検出できる必要がある。</p>		
分析能パラメータと許容範囲		
分析能パラメータ	許容範囲	理由
分析能パラメータ		
真度	<p>相対真度<sup>1</sup>は報告値範囲を網羅する直線性の検討から評価する。相対力価の検討範囲内では相対的な誤差の傾向は認められない。</p> <p>力価の理論値及び実測値に係る回帰直線の傾きの95%信頼区間は、0.8～1.25の範囲内である。</p> <p>各力価水準で算出された相対誤差の上限値及び下限値の90%信頼区間は、20%<sup>2</sup>を超えない。当該基準は、本試験の使用目的を考慮した値である。</p>	<p>パラメータは薬局方(例: USP&lt;1033&gt;<sup>3</sup>)の規定に基づき設定した。</p> <p>選択した分析能パラメータから、予定している分析法が報告値の品質を保証することが可能である。</p>
精度	<p>報告の範囲内の水準の室内再現精度の平均値の上側95%信頼区間(95%信頼区間の幾何変動係数<sup>4</sup>)が20%<sup>4</sup>以下。当該基準は、本試験の使用目的を考慮した値である。</p>	
総分析誤差 (TAE) <sup>3</sup> (真度と精度の個別評価の代替手法)	<p>TAE(測定の真度及び精度の組み合わせ)と規格値の比較など、様々な統計手法を使用して分析法の性能を評価することができる<sup>5</sup>。</p>	<p>開発段階では規格値は目標値に位置付けるが、商用生産段階では規格値とする予定である。</p>

特異性	有効成分の作用機序に固有の分析法である。	目標としている生物活性に対する特異性を保証するために重要な特徴である。
	製造工程由来不純物やマトリックスの構成成分からの妨害を受けない。	例えば、製造工程由来不純物及びマトリックスの構成成分は、用量反応曲線に大きな影響を与えない。
	安定性の指標となる特性がある分析法である。すなわち、強制分解した（例：熱分解、光安定性、酸化ストレス）試料で確認された、力価や用量反応曲線の形状の変化を検出できる分析法である。	製品が有効期間を通じて規格値を満たしていること（例：要求される有効性及び安定性を維持していること）を保証する <sup>5</sup> 。
報告値範囲	相対力価の範囲が、真度及び精度を満たす範囲内に収まる。報告範囲には、少なくとも規格値の範囲を含めなければならない（例：本事例の規格値である相対力価 80%～125%の 80%～120%に相当する、相対力価 64%～150%）	必要な真度及び精度が実証されている規定された範囲

1139 <sup>1</sup> 相対力価試験の相対真度は、相対力価の実測値と既知の値との関係から決定される。

1140 USP<1033> Biological Assay Validation, May 2017 による定義

1141 <sup>2</sup> 各数値は一例に過ぎず、製品によって異なる可能性がある。

1142 <sup>3</sup> USP <1220> Analytical Procedure Life Cycle. USP-NF 2022 ISSUE 1; USP<1210> statistical tools  
1143 for procedure validation and references therein; P. Jackson et al., Anal. Chem. 2019, 91, 4, 2577–  
1144 2585

1145 <sup>4</sup> USP <1033> Biological Assay Validation, May 2017

1146 <sup>5</sup> 当該手法の適切性は、開発段階や分析法の性能に係る知識の蓄積状況によって異なる。

1147

#### 1148 分析技術の選択：

##### 1149 一般的な考慮事項

1150 上述の ATP に基づくと、本事例で取り上げている抗 TNF-alpha モノクローナル抗体の相対  
1151 力価の測定に適すると考えられる分析技術は複数存在する。

1152 力価の測定に用いる分析技術は、生物学的製剤の製品のライフサイクル中に改善されるこ  
1153 とが一般的で、例えば ELISA に基づく分析技術は、より技術的に困難な細胞応答性試験を開  
1154 発する前の初期段階で使用されることが多い。2 種類の分析技術はいずれも、可溶型 TNF-  
1155 alpha に有効成分が結合することに依存している。ELISA の信号は結合を直接測定している

1156 一方、細胞応答性試験はより後期のイベント、すなわちシグナル伝達経路の下流を標的とし  
1157 た手法である。

1158 細胞応答性試験は、複数の方法論に従って実施することが可能である。本事例で説明して  
1159 いる抗 TNF-alpha 薬の場合、薬剤存在下で TNF-alpha により誘発される細胞傷害活性及びア  
1160 ポトーシスを測定する中和試験が含まれる。さらに、レポーター遺伝子アッセイ等のその他  
1161 の手法を用いることも可能である。

1162 上述の ATP は、プラットフォーム技術が変更となった場合のリスクアセスメントにも適用  
1163 することができる。

1164

#### 1165 細胞増殖試験の一例

1166 本事例では、抗 TNF-alpha 遺伝子組換えタンパク質の相対力価を測定する細胞応答性試験  
1167 の形式として、中和一細胞増殖試験が選択された。本事例では、Fc 領域によるエフェクター  
1168 機能が関与しない前提とする。

1169 試料を希釈した溶液と標準物質を同様に希釈した溶液について、可溶性 TNF-alpha の生物  
1170 活性に対する薬物の阻害作用を比較することにより力価が決定される。阻害作用を適切に評  
1171 価することのできる細胞応答性試験として、細胞増殖試験が選択された。本試験では、応答  
1172 性のある細胞株 (例: マウス線維肉腫 WEHI-164) の増殖に対して TNF-alpha により誘導され  
1173 る阻害作用を測定することができる。本試験では、試料と値付けされた標準物質の用量反応  
1174 性とを比較することにより、相対力価を定量することができる。TNF-alpha の存在下で、様々  
1175 な希釈濃度の試料及び標準物質とともに細胞を培養する。細胞の増殖は、細胞内の脱水素酵  
1176 素によりホルマザン色素に変換されるテトラゾリウム塩を用いて評価される。450 nm 及び  
1177 650 nm の測定波長を有する分光光度計を用いて、放出されたホルマザン色素の量を測定する。  
1178 分光学的応答は、生細胞の数に正比例する。

1179 細胞増殖による分析技術の 1 日あたりの処理能力は、少数の試料に限定されていた。当該  
1180 試験は、96 ウェルプレートを用いて複数日実施される。信頼性のある報告値を得るために用  
1181 いるプレート数は、分析法の開発過程で確立される。本分析法に必要な装置は、生物学的試  
1182 験を実施する研究室で一般的に使用されている。生物学的試験の訓練を受けた分析者が本試  
1183 験を実施するにあたり、操作上又は安全性上の特段の懸念点はない。

1184

#### 1185 分析法の開発

1186 本事例で述べられている分析法は、測定対象分子及び相対力価測定に対する広範な知識に  
1187 基づいて開発された。

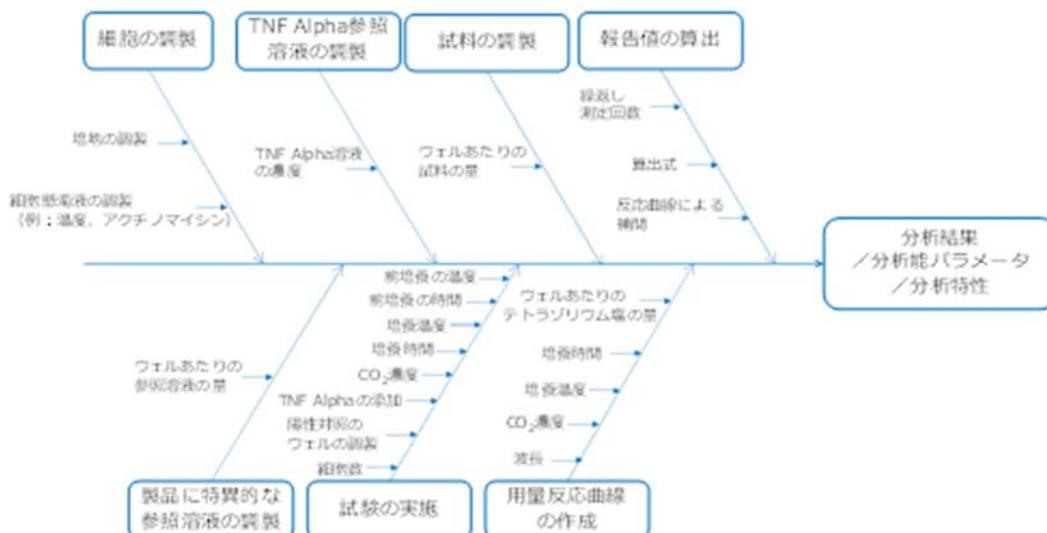
1188 力価測定法の確立に当たっては、以下の事項が考慮される：

1189 - ATP で定義された目的及び試験内容：

1190 ○ 申請者は、CQA (薬剤の相対力価) に影響を与える可能性のある関連要因について、  
1191 CQA の評価及び製造工程の特性に基づく広範な知識を有しており、作用機序 (MOA)  
1192 と臨床成績との関係性を確立した。これらのデータに基づき、力価測定に適した細  
1193 胞株及び抗原結合条件が選択された。

- 1194 ○ 当該分子は、他の生物学的試験や物理的・化学的試験を実施して分子及び結合特性
- 1195 (例：Fc領域によるエフェクター機能)を理解することにより特徴付けられる。他
- 1196 の特性評価試験も、医薬品のライフサイクルにおいて継続的に使用される。
- 1197 ○ 規格値を支持する分析能パラメータが(例：TAEから)定義される。
- 1198 ○ 試料と十分に値付けされた物質(例：標準物質)から得られた信号を同じ分析で比
- 1199 較することにより相対力価が算出される。
- 1200 - 開発研究や既存の知識から以下の知識が十分に得られている：
- 1201 ○ **細胞株及びその性能**(生存率、培養条件、細胞密度、細胞株の安定性(例：最小及び
- 1202 最大継代数))が十分に理解されている。細胞代謝が適切になる培養条件は、分析
- 1203 法の開発過程で確認される。
- 1204 ○ 必要な細胞代謝を確保し、適切な信号の振幅及び用量反応曲線を得るため、開発過
- 1205 程でコンフルエンス及び細胞生存率の基準が定義される。
- 1206 ○ 対照試料又は測定試料の存在下で、**分光学的に測定可能なシグモイド用量反応曲線**
- 1207 を得ることのできる適切な**TNF-alpha溶液**(抗原)を特定するために広範な研究が行
- 1208 われている。用量反応曲線の上方漸近線及び下方漸近線は、それぞれ陰性対照及び
- 1209 陽性対照に対応する。
- 1210 ○ 試験条件が検討され、試験の性能に影響を与える操作パラメータが特定されている。
- 1211 ○ 用量反応曲線を最適化するための段階希釈の濃度が開発されている。例えば、用量
- 1212 反応曲線の直線部分に少なくとも3点、各漸近線に2点の希釈濃度があることを保証
- 1213 する。
- 1214 ○ 分析法で使用される標準物質の相対力価が認証され、各試験間の変動が適切な限度
- 1215 値内に収まるように性能基準が確立された。
- 1216 開発研究のデザインの参考として、品質リスクマネジメントを使用した。リスクアセスメ
- 1217 ントにおいて考慮した特性を図2に示す。

1218 図2：石川ダイアグラム



1219

1220 表 5 : 開発時のデータ及びリスクアセスメントの概要

単位操作	分析法操作パラメータ	規定された目標値 又は範囲	検討した範囲	理由	リスク*
細胞の調製	細胞密度 (cells/mL)	$1 \times 10^6$ cells/mL	目標値の 50~150 %	適切な試験の感度を保証するため	中
	アクチノマイシン D ( $\mu\text{g/mL}$ )	2 $\mu\text{g/mL}$	1~3 $\mu\text{g/mL}$	アクチノマイシン D は、TNF に対する細胞の感受性を向上するために使用する。これにより、適切な試験の感度が保証される。	中
	細胞生存率	80%以上	70~100%	適切な試験の感度を保証するため	中
TNF Alpha 標準溶液の 調製	TNF Alpha 溶液の濃度	稼働範囲の濃度の 目標値	稼働範囲の濃度の 目標値の 50~150%	抗 TNF 薬の力価を適切に決定するため。	低
標準物質/ 対照試料	希釈率	目標値	目標値	抗 TNF 薬の力価を適切に決定するため。	低
試験の実施	細胞の添加量 ( $\mu\text{L}$ )	50 $\mu\text{L}$	25 $\mu\text{L}$ ~75 $\mu\text{L}$	適切な試験の反応を得るために必要な細胞懸濁液の量	低
	前培養の時間 (h)	1 時間	0.5~1.5 時間	適切な用量反応曲線を作成できる培養条件の組合せ	低
	前培養の温度 ( $^{\circ}\text{C}$ )	37 $^{\circ}\text{C}$	35~38 $^{\circ}\text{C}$	適切な用量反応曲線を作成できる培養条件の組合せ	低
	CO <sub>2</sub> 濃度 (%)	5%	3~7%	適切な用量反応曲線を作成できる培養条件の組合せ	低

ICH Q14 ガイドライン (案)

	培養時間 (h)	20～24 時間	16～30 時間	適切な用量反応曲線を作成できる培養条件の組合せ。 操作の簡便性を考慮し、20～24 時間を目標値とした。	低
	培養温度	37°C	35～38°C	適切な用量反応曲線を作成できる培養条件の組合せ	低
	CO <sub>2</sub> 濃度 (%)	5%	3～7%	適切な用量反応曲線を作成できる培養条件の組合せ	低
用量反応曲線	テトラゾリウム塩の添加量 (再溶解した溶液の μL)	10 μL	5 μL～15 μL	色調変化及びホルマザンの生成に必要な塩	低
	培養時間	3～4 時間	2～5 時間	ホルマザンの生成に必要な培養時間 培養時間及び温度の組合せ	低
	培養温度	20°C	15～25°C	ホルマザンの生成に必要な培養温度 培養時間及び温度の組合せ	低

1221 \* リスクとは、(確立された管理 (例: システム適合性試験を満たす) を考慮したとき) 報告値に与える影響のことを指す。

1222 分析法の説明<sup>2</sup>

1223 試験装置及び器具：

- 1224 - 96ウェルプレート
- 1225 - 細胞培養フラスコ
- 1226 - CO<sub>2</sub>インキュベーター
- 1227 - 安全キャビネット
- 1228 - プレートリーダー

1229

1230 試薬及び試液：

- 1231 - WEHI-164細胞 (ATCC)

1232 - TNF-alpha溶液：

- 1233 ○ バイアル内のTNF-alphaを、供給元の指示に従って溶解する。さらに試験に用いる培
- 1234 地で希釈を行い、適切な稼働範囲の濃度となるように調整する。TNF-alphaに対する
- 1235 細胞の応答は多様であり、適切なTNF-alpha濃度 (例：ED<sub>80</sub>) はTNF-alphaの反応曲線
- 1236 を用いて決定される。
- 1237 ○ RPMI 1640、L-グルタミン、非働化ウシ胎児血清 (10% v/v) 及びペニシリン/ストレ
- 1238 プトマイシン溶液 (1% v/v) からなる測定用培地
- 1239 ○ アクチノマイシンD
- 1240 ○ テトラゾリウム塩 WST-8 (5-(2,4-disulfophenyl)-3-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-2-(4-
- 1241 nitrophenyl)-2H-tetrazol-3-ium sodium)
- 1242 ○ 標準物質

1243

1244 操作手順：

1245 各試料に対する試験プレートの数及び試験日数は、当該分析法について定義された管理戦略  
1246 によって異なる可能性がある。

1247 - 標準溶液及び試料溶液：

- 1248 ○ 測定用培地で適切な濃度に希釈する。2回繰り返し分析する。

1249 - プレートの準備

- 1250 ○ 96ウェルマイクロプレートの「細胞のみの対照試料」及びブランク用のウェルに、
- 1251 測定用培地を150 µL加える。
- 1252 ○ 「細胞+ TNF-alpha対照試料」に測定用培地を100 µL及びTNF-alpha溶液を50 µL加え
- 1253 る。
- 1254 ○ 試料ウェルに、測定用培地を100 µL、試料又は標準溶液を200 µL加える。
- 1255 ○ さらに2倍の段階希釈系列を調製する。
- 1256 ○ その後、TNF-alpha溶液を50 µL加える。
- 1257 ○ CO<sub>2</sub>濃度5±2%のインキュベーター内で、36.0～38.0°Cで1時間培養する。

---

<sup>2</sup> 拘束力のある情報 (EC) 及び拘束力のない情報を含む。

## ICH Q14 ガイドライン (案)

- 1258 - 細胞の準備
- 1259 ○ 2 µg/mLのアクチノマイシンDを含有する測定用培地で、1 mLあたりの細胞数 $1 \times 10^6$ の
- 1260 WEHI-164細胞懸濁液を調製する。
- 1261 - 細胞の添加
- 1262 ○ 細胞懸濁液50 µLを各ウェルに加える。添加中、細胞懸濁液を均一な状態に保つ。
- 1263 ○ CO<sub>2</sub>濃度 $5 \pm 2\%$ のインキュベーター内で、36.0~38.0°Cで20~24時間培養する。
- 1264 - テトラゾリウム塩の添加及び吸光度の測定
- 1265 ○ 各ウェルから培地を100 µL取り除く。
- 1266 ○ 再溶解したWST-8混合液10 µLを各ウェルに添加し、3~4時間再培養する。
- 1267 ○ マイクロプレートリーダーを用いて波長450 nm及び650 nmの吸光度を測定する。
- 1268 ○ 波長450 nmの吸光度から波長650 nmの吸光度を減ずることにより、生成されたホル
- 1269 マザンの量を推定する。

1270

1271 計算：

- 1272 - 4パラメータロジスティックモデルを用いて分析対象の薬剤の相対力価を算出する。
- 1273 - 報告値は、開発の過程で規定した繰返し測定回数に基づき算出する。繰返し測
- 1274 定の戦略として、複数（通常3枚）のプレートから得られた結果の平均を算出することが
- 1275 考えられる。報告値の算出には、サンプル適合性評価を満たす、測定範囲内の個々の
- 1276 結果が用いられる。

1277

### 1278 分析法管理戦略

1279 (上述の例のとおり実施された) 細胞増殖試験による相対力価の決定の分析法管理戦略

1280 には、以下の要素が含まれる可能性がある：

1281

#### 1282 システム適合性試験

- 1283 - 標準物質について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-
- 1284 alpha対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲
- 1285 線となる。
- 1286 - 試料について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha
- 1287 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線と
- 1288 なる。
- 1289 - 各標準曲線について算出された決定係数 ( $r^2$ ) は、(例) 0.97以上
- 1290 - 最大値(細胞のみの対照試料)と最小値(細胞+TNF-alpha対照試料)の比：(例) 3.0以
- 1291 上

1292

1293 サンプル適合性評価：

1294 例：類似性/平行性の評価：

- 1295 - 上方漸近線の比 ( $A_{std}/A_{test}$ )：(例) 0.8~1.2

- 1296 - 下方漸近線の比 ( $D_{std}/D_{test}$ ) : (例) 0.8~1.2  
 1297 - 勾配パラメータの比 ( $B_{std}/B_{test}$ ) : (例) 0.8~1.2  
 1298 - 上方漸近線と下方漸近線の比 ( $(D-A)_{std}/(D-A)_{test}$ ) : (例) 0.8~1.2

1299

1300 **ICH Q2 に従った分析法バリデーション:**

- 1301 - 事前に定義した細胞応答性試験に対する許容基準を含むバリデーション手順
- 1302 ○ ATPで定義されている分析能パラメータ:
- 1303 • 真度
- 1304 異なる用量反応曲線を作成するために様々な濃度の初期希釈液を用いて確立す
- 1305 る。
- 1306 • 許容基準:
- 1307 ○ 相対真度は報告値範囲を網羅する直線性の検討から評価する。相対力
- 1308 価の検討範囲内では相対的な誤差の傾向は認められない。
- 1309 ○ 力価の理論値及び実測値に係る回帰直線の傾きの95%信頼区間は、0.8
- 1310 ~1.25の範囲内である。
- 1311 ○ 各力価水準で算出された相対誤差の上限値及び下限値の90%信頼区間
- 1312 は、20%を超えない。当該基準は、本試験の使用目的を考慮した値であ
- 1313 る。
- 1314 • 精度
- 1315 • 許容基準:
- 1316 報告値範囲内の水準の室内再現精度の平均値の上側95%信頼区間 (95%信頼
- 1317 区間の幾何変動係数) が20%以下。当該基準は、本試験の使用目的を考慮し
- 1318 た値である。
- 1319 • 特異性
- 1320 • 許容基準:
- 1321 ○ 有効成分の作用機序に固有の分析法である。すなわち、他の生物学的製
- 1322 品を同様の分析法操作パラメータを用いて分析した場合、用量反応曲
- 1323 線は得られない (少なくとも1つの許容基準を満たさない) 。
- 1324 ○ 製造工程由来不純物やマトリックスの構成成分からの妨害を受けな
- 1325 い。
- 1326 ○ 安定性が示される分析法である。すなわち、強制分解した (例: 熱分解、
- 1327 光安定性、酸化ストレス) 試料で確認された、力価や用量反応曲線の形
- 1328 状の変化を検出できる分析法である。
- 1329 • 報告値範囲
- 1330 • 許容基準:
- 1331 ○ 相対力価の範囲が、真度及び精度を満たす範囲内に収まる。報告値範囲
- 1332 には、少なくとも規格値の範囲を含めなければならない (例: 規格値の

1333 範囲の80%~120%)。本事例では、報告値範囲は相対力価64%~150%  
1334 である。

1335

1336 ○ 分析技術特異的な分析法特性：

1337 • 結果の直線性

1338 相対真度は、相対力価の実測値と既知の値との関係から決定される。

1339 • 許容基準：

1340 ○ 相対真度の上側及び下側90%信頼区間は、報告値範囲を網羅する直線性  
1341 の検討から評価する。相対力価の検討範囲内では相対的な誤差の傾向  
1342 は認められない。

1343 ○ 力価の理論値及び実測値に係る回帰直線の傾きの95%信頼区間は、0.8  
1344 ~1.25の範囲内である。

1345 • 分析法の稼働範囲、すなわち適切な反応曲線を得ることのできる上限値から下  
1346 限値までの範囲を満たす。各力価の測定結果は、開発時に定義した繰返し測定  
1347 戦略に基づいて報告値を作成するために使用される。

1348 • 許容基準：

1349 ○ 最終的な報告値は規格値を満たす。個々の結果は定義した相対標準偏  
1350 差 (20%) 及びバリデーションの範囲内である。

1351 ○ 分析法のバリデートされた範囲は、個々の結果を包含するのに十分な  
1352 広さである。

1353

1354 - バリデーションの実施

1355 結果はバリデーション報告書に要約され、分析法が分析法特性の許容基準を満たすと  
1356 結論付けられた。分析能パラメータが適合することが暗に示された。つまり、当該分析  
1357 法は使用目的にかなっていた。

1358

1359 エスタブリッシュトコンディション、変更カテゴリー及び妥当性の説明

1360 製品及び製造方法に対する理解に基づき、開発時のデータを考慮して、申請者は初回承認  
1361 申請においてエスタブリッシュトコンディション及び変更カテゴリーを提案した。変更カテ  
1362 ゴリーの妥当性の説明には、目標分析プロファイルで説明されている事前に規定した許容基  
1363 準への適合性及び追加の性能管理（例：システム適合性試験及び対照試料）が含まれる。

1364 図3に、分析法の手順とエスタブリッシュトコンディションとして定義された性能管理の  
1365 関連を示すとともに、追加の継続的な性能管理の可能性について記す。

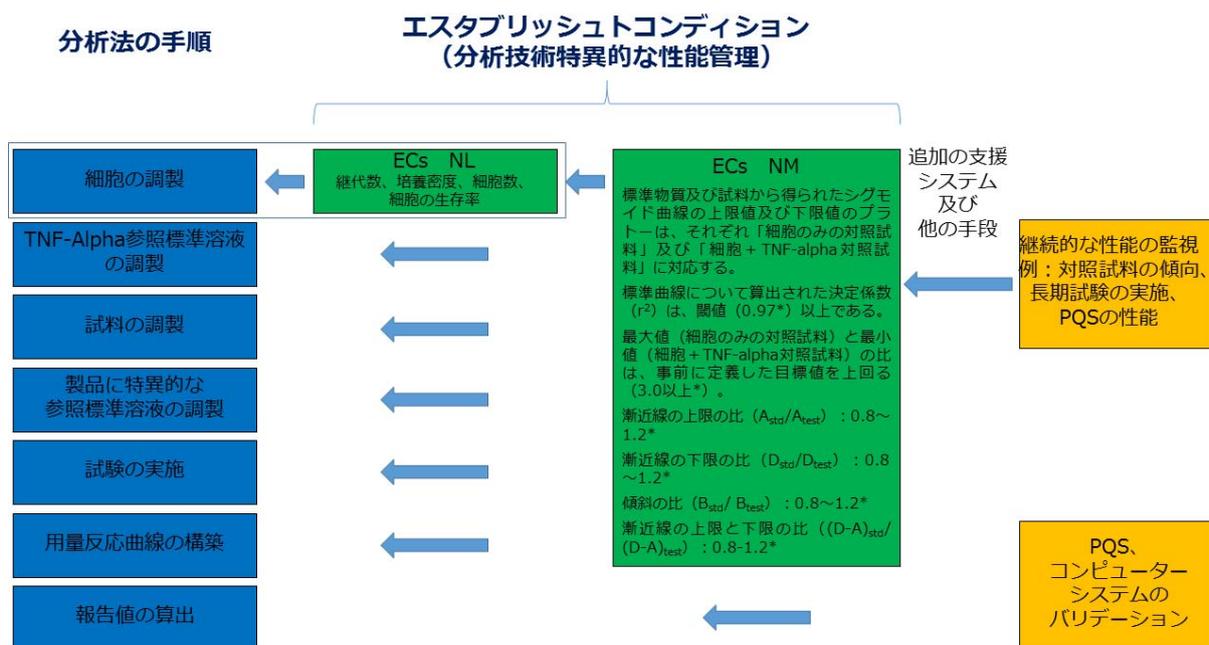
1366 EC、EC の変更カテゴリー及びその妥当性を、表6で説明する。

1367 注：下表に挙げられている EC の数及び関連する変更カテゴリーは、得られている知識及び  
1368 情報の量によって異なる場合がある。本事例で提示されている情報は、利用可能な、規  
1369 定当局に提出されるすべての情報を示したものではない。EC の範囲、実際の変更カテ  
1370 ゴリー及びデータの要件は、地域によって異なる場合がある。地域によっては、下表で EC

1371 とされていないパラメータや操作条件も EC として要求されることがある。他の分析技  
 1372 術への変更においては、下表とは異なるリスクが発生するため、異なる変更カテゴリー  
 1373 となることがある。地域及び場合によって (例: 分析技術の変更) は、PACMP が必要に  
 1374 なることがある。

1375

1376 図 3 : 分析法の性能管理戦略



1377

1378 \* 個別の値は単なる例示であり、製品によって異なる可能性がある。

1379

1380 表 6: より進んだ手法において ICH Q12 の考え方をを用いて設定したエスタブリッシュトコン  
 1381 ディション及び変更カテゴリー

エスタブリッシュトコンディション	ICH Q12 の変更カテゴリー	妥当性の説明
ATP で報告されている分析能パラメータ	PA	CQA の管理に関連する分析能パラメータである。
分析技術 (原理) 細胞応答性試験	PA 又は NM <sup>1</sup>	管理戦略及び以下に定義された変更による影響を評価するためのブリッジング戦略により、ATP を満たしていることが保証されている。
分析法操作パラメータ		
管理戦略の要素との関連するもの (SST、サンプル適合性評価)		
標準物質について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細	NM	分析法の長期間の性能は、ATP に適合していること並びにブリッジング戦略及び PQS に基づく検討結果が適切であることにより保証される。

ICH Q14 ガイドライン (案)

エスタブリッシュトコン ディション	ICH Q12 の変更カ テゴリ	妥当性の説明
胞+TNF-alpha 対照試料」 にそれぞれ対応する上限 値及び下限値のプラトー を有するシグモイド曲線 となる。		
試料について得られた用 量反応曲線は、「細胞のみ の対照試料」及び「細胞+ TNF-alpha 対照試料」にそ れぞれ対応する上限値及 び下限値のプラトーを有 するシグモイド曲線とな る。	NM	
標準/試料から得られた 各用量反応曲線について 算出された決定係数 ( $r^2$ ) : 0.97 以上 <sup>2</sup>	NM	
最大値 (細胞のみの対照 試料) と最小値 (細胞+ TNF-alpha 対照試料) の 比 : 3.0 以上 <sup>2</sup>	NM	
類似性/平行性の評価 : (例) 上方漸近線の比 ( $A_{std}/A_{test}$ ) : 0.8~1.2 <sup>2</sup> 下方漸近線の比 ( $D_{std}/D_{test}$ ) : 0.8~1.2 <sup>2</sup> 傾斜の比 ( $B_{std}/B_{test}$ ) : 0.8 ~1.2 <sup>2</sup> 上方漸近線と下方漸近線 の比 ( $(D-A)_{std}/(D-A)_{test}$ ) : 0.8~1.2 <sup>2</sup>	NM	
細胞の調製		
細胞株 ; WEHI-164 細胞 (ATCC)	NM	(CQA につながる) 作用機序に対する理解を踏ま え、TNF-alpha に対する応答 (薬剤存在下における

ICH Q14 ガイドライン (案)

エスタブリッシュトコン ディション	ICH Q12 の変更カ テゴリー	妥当性の説明
		<p>細胞の生存及び薬剤非存在下における細胞死)を基に、応答性のある細胞株の適切性を確認する。</p> <p>管理戦略及び以下に定義された変更による影響を評価するためのブリッジング戦略により、ATP を満たしていることが保証されている。</p> <p>変更後のシステム適合性試験により、細胞株の適切性及び性能(継代数、培養密度、細胞数、細胞の生存率、シグナルの強度、反応曲線の形状)を保証する必要がある。</p>
細胞の調製： 継代培養	NL	以下の点により、薬剤の品質の変化を検出するのに十分な細胞の性能を保証する。
培地の組成： RPMI1640、L-グルタミン、熱不活性化ウシ胎児血清及び適切な抗生物質	NL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 分析法のシステム適合性により、細胞の調製(継代数、培養密度、細胞数、細胞の生存率、シグナルの強度、反応曲線形状)の適切性を保証する。</li> </ul>
アクチノマイシン D 2 µg/mL を含有する試験に用いる培地を使用した、1 mL あたりの細胞数が $1 \times 10^6$ の WEHI-164 細胞懸濁液の調製	NL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 分析法の性能や CQA に影響を与えるような細胞の代謝の変化を検出できる。</li> <li>- 規定された分析能パラメータに影響を与える可能性があり、事前の承認を要するため、細胞の性能が不十分になるような変更は行わない。</li> <li>- 管理戦略及び以下に定義された変更による影響を評価するためのブリッジング戦略により、ATP を満たしていることが保証されている。</li> </ul>
<b>TNF-alpha 標準溶液の調製</b>		
TNF-alpha 溶液の濃度： 測定用培地で希釈を行い、TNF-alpha の反応曲線を用いて決定された、管理戦略の要素に適合する適切な稼働範囲の濃度(例: ED <sub>80</sub> )となるように調整する。	NL	<p>TNF-alpha に対する薬剤の影響は、薬剤の作用機序に基づき以下の点により示される。：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 管理戦略及び以下に定義された変更による影響を評価するためのブリッジング戦略により、ATP を満たしていることが保証されている。</li> <li>- 1/標準物質について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> </ul>

ICH Q14 ガイドライン (案)

エスタブリッシュトコン ディション	ICH Q12 の変更カ テゴリ	妥当性の説明
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/試料について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> <li>- 3/標準曲線について算出された決定係数 (<math>r^2</math>) : 0.97 以上<sup>2</sup></li> <li>- 4/最大値 (細胞のみの対照試料) と最小値 (細胞+TNF-alpha 対照試料) の比 : 3.0 以上<sup>2</sup></li> <li>- 5/ サンプル適合性評価が許容基準を満たす。</li> </ul>
試料の調製及び製品に特異的な参照溶液の調製		
試料溶液及び参照溶液の調製： 管理戦略の要素に適合する、適切なウェルあたりの溶液量	NL	<p>測定値及び用量反応曲線の適切性は、以下の管理戦略の要素により保証される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1/標準物質について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> <li>- 2/試料について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> <li>- 3/標準曲線について算出された決定係数 (<math>r^2</math>) : 0.97 以上<sup>2</sup></li> <li>- 4/最大値 (細胞のみの対照試料) と最小値 (細胞+TNF-alpha 対照試料) の比 : 3.0 以上<sup>2</sup></li> <li>- 5/サンプル適合性評価が許容基準を満たす。</li> </ul> <p>及び：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ブリッジング戦略及び PQS により ATP に適合していること保証される。<sup>3</sup></li> </ul>
試験の実施		
陽性対照のウェルの調製： 適切な TNF-alpha の添加量	NL	<p>測定値及び用量反応曲線の適切性は、以下の管理戦略の要素により保証される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1/標準物質について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> </ul>
TNF-alpha 溶液のウェルへの添加：	NL	<p>測定値及び用量反応曲線の適切性は、以下の管理戦略の要素により保証される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1/標準物質について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> </ul>

エスタブリッシュトコン ディション	ICH Q12 の変更カ テゴリ	妥当性の説明
ウェルあたりの TNF- alpha 溶液の量が適切であ る。		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/試料について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> <li>- 3/標準曲線について算出された決定係数 (<math>r^2</math>) : 0.97 以上<sup>2</sup></li> <li>- 4/最大値 (細胞のみの対照試料) と最小値 (細胞+TNF-alpha 対照試料) の比 : 3.0 以上<sup>2</sup></li> <li>- 5/サンプル適合性評価が許容基準を満たす。</li> </ul> 及び : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ブリッジング戦略及び PQS により ATP に適合していること保証される。<sup>3</sup></li> </ul>
細胞の添加量 : 各ウェルに懸濁液の均一 性を維持しながら適切な 量の細胞懸濁液を添加す る。	NL	
管理戦略の要素に適合す る、前培養の温度及び時 間 : 前培養条件 (温度、時 間、%CO <sub>2</sub> )	NL	
管理戦略の要素に適合す る、培養温度及び時間 : 培養条件 (温度、時 間、%CO <sub>2</sub> )	NL	
用量反応曲線の構築		
再溶解したテトラゾリウ ム 塩 WST-8 (5-(2,4- disulfophenyl)-3-(2- methoxy-4-nitrophenyl)-2- (4-nitrophenyl)-2H-tetrazol- 3-ium sodium)	NL	細胞に対する薬剤の影響の定量値の適切性は、以下の管理戦略の要素により保証される : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1/標準物質について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> <li>- 2/試料について得られた用量反応曲線は、「細胞のみの対照試料」及び「細胞+TNF-alpha 対照試料」にそれぞれ対応する上限値及び下限値のプラトーを有するシグモイド曲線となる。</li> <li>- 3/標準曲線について算出された決定係数 (<math>r^2</math>) : 0.97 以上<sup>2</sup></li> <li>- 4/最大値 (細胞のみの対照試料) と最小値 (細胞+TNF-alpha 対照試料) の比 : 3.0 以上<sup>2</sup></li> <li>- 5/サンプル適合性評価が許容基準を満たす。</li> </ul> 及び :
管理戦略の要素に適合す る、再溶解したテトラゾ リウム塩の適切な添加量	NL	
管理戦略の要素に適合す る培養条件 (温度、時間) :	NL	
波長 : 450 nm 及び 650 nm	NL	
4 パラメータロジスティ ックモデル	NL	

エスタブリッシュトコン ディション	ICH Q12 の変更カ テゴリー	妥当性の説明
		- 管理戦略及び以下に定義された変更による影響を評価するためのブリッジング戦略により、ATP を満たしていることが保証されている。 <sup>3</sup>

1382 PA：事前承認、NM：届出・中リスク、NL：届出・低リスク（ICH Q12 の定義に従う）

1383 <sup>1</sup> 変更による規格値への影響がない場合は NM、変更による規格値への影響がある場合は PA  
1384 （以下の事例 1 及び 2 参照）。なお、地域によって規制当局との合意が異なる可能性がある。

1385 <sup>2</sup> 個別の値は単なる例示であり、製品によって異なる可能性がある。

1386 <sup>3</sup> 当初の変更カテゴリーは NM であったが、妥当性の説明を踏まえて NL に引き下げられた。

1387

1388 以下のパラメータは EC に該当しない：

1389 • 陰性対照のウェルの調製

1390 プレートのレイアウト

1391 **変更に係る評価及びブリッジング戦略**

1392 上述の表（EC 及びその変更カテゴリー）の情報が規制当局と事前に合意されている場合を  
1393 想定している。

1394 すべての変更において、MAH は体系化されたリスクアセスメントを実施し、分析能パラメ  
1395 ータに対する潜在的な影響及び各 ATP として定義した CQA（生物活性）との関連性を評価  
1396 する。リスクアセスメントの潜在的な結果として、分析能パラメータ及び関連する許容基準  
1397 を満たすか確認するための実験的なブリッジング試験を行う。ブリッジング試験には、必要  
1398 に応じて、変更の影響を受ける分析能パラメータに対する部分的又は全体の（再）バリデー  
1399 ションや代表的な試料又は標準物質との比較検討が含まれる。

1400 MAH は、ブリッジング試験において ATP で定義された分析能パラメータ及びその許容基  
1401 準を満たさない場合、未定義の変更カテゴリーを用いた変更後の分析法を実装しないことを  
1402 誓約する。

1403

1404 **変更の説明及び管理**

1405 以下のシナリオでは、承認後変更に際して、MAH が変更を実装するために行う手順を例示  
1406 する。

1407

1408 **変更#1：継代培養により維持した細胞（連続継代細胞）から ready to use 細胞（凍結保存細  
1409 胞）への変更**

1410 **i) 変更の背景**

1411 同一の細胞株を用いて力価を測定する細胞応答性試験における、連続継代細胞から ready to  
1412 use 細胞への変更である。本変更は、細胞の調製工程のみに影響する。細胞の凍結及び解凍の  
1413 条件は本変更の成功のために（応答性のある細胞株の細胞代謝を）管理する重要な分析法操

1414 作パラメータである。一方、その他の分析法の手順に変更はない。本変更は同一分析技術内  
1415 のものであり、規格値への影響はない。

1416

1417 **ii) 体系化されたリスクアセスメントの概要：**

1418 **試験との関連性**は、薬剤の有効性を保証する上で重要な CQA である力価と直接的な関係  
1419 があるほど高く分類される。本変更では CQA につながる影響は発生しない（同一の細胞株  
1420 を使用、同一の測定値）ため、重要性は低いと考えられる。

1421 力価の測定に使用する細胞応答性試験は、変動要因が複数存在するため、**複雑な分析法**に  
1422 位置付けられる。変動に寄与する要因は（既存の知識及びより進んだ手法による開発時のデ  
1423 ータに基づいて）十分に理解されており、分析法管理戦略により対応されている。

1424 **変更の規模**は細胞の調製（細胞の調製手順の変更）に限定されており、1 種類の分析法特  
1425 性（細胞の代謝）に対してのみ潜在的な影響がある。細胞の性能に寄与する要素は理解され  
1426 ており、ready to use 細胞の調製に係る開発の過程で検討され、SST によりモニタリングされ  
1427 ている。

1428 初期のリスクアセスメントでは中程度のリスクであるとされた。ICH Q14 図 2 の Step 2 に  
1429 従って更なる評価を行った。

1430

1431 **iii) 関連する分析能パラメータの許容基準への適合性**

1432 分析法及び CQA との関連性を理解することにより、関連する分析能パラメータの許容基  
1433 準を規定し、変更後の測定結果の品質を保証することができる（表 4 参照）。本変更により  
1434 細胞の代謝に対する潜在的な影響が想定されるため、分析能パラメータのうち真度及び精度  
1435 に影響する可能性がある。変更を実装する前に、分析能パラメータの適合性を示す必要があ  
1436 る。本変更では、同一の細胞株を用いること、同一の標準物質を用いて力価を測定すること  
1437 から、分析能パラメータのうち特異性及び報告値範囲に対する影響は想定されない。

1438

1439 **iv) 変更後の分析法の性能の実証**

1440 **分析能パラメータに対する影響の評価**

1441 分析法に対する理解に基づいて、性能に影響を与える可能性のある以下の分析法操作パラ  
1442 メータに係る評価を行い、分析法の記述の中で分析法操作パラメータの定義を行った：細胞  
1443 の凍結及び解凍条件／細胞の代謝は、管理すべき重要な分析法操作パラメータ（培地の凍結、  
1444 凍結条件、増殖／試験培地）である。分析法の SST では細胞の調製の適切性が網羅されてい  
1445 る（例：培養密度、細胞密度、細胞の生存率、シグナルの強度、用量反応曲線の形状）。

1446

1447 **実験的なブリッジング試験の結果**

1448 ICH Q14 表 2 に従って、分析法の部分的再バリデーションを実施し、変更後も分析法特性  
1449 を満たすことが示された。変更前後の代表的な試料について比較検討を行い、得られる結果  
1450 が同等になること又は認められた相違が許容可能な範囲内であること及び確立した規格値へ  
1451 の影響がないことを確認する予定である。

1452

## 1453 v) 結論

1454 分析能パラメータの評価から、規定した許容基準を満たすことが確認された。試験の結果  
1455 から、変更後の細胞の性能が期待されたとおりであることが確認された。分析法の使用目的  
1456 に変更はなく、報告値を作成する性能に変化は無い。分析法のブリッジングの結果は良好で  
1457 あった。初期のリスクアセスメント、分析能パラメータの評価及びブリッジング試験の結果  
1458 から、変更に伴うリスクは低いと考えられる。

1459

## 1460 vi) 規制当局への報告：

1461 初回申請時に表 6 において審査員と合意されていた当該 EC の変更カテゴリーは、今般の  
1462 検討により立証されたことから、届出・低リスクとして当該変更の薬事手続きを行う。変更  
1463 後の分析法の記述及びバリデーション報告書並びにブリッジング試験の結果を併せて提出す  
1464 る予定である。十分な細胞の性能を保証するための SST の許容基準に変更はない。凍結細胞  
1465 の調製及び取扱いに伴う細胞の性能に対する影響がないことを示す適切な開発時のデータを  
1466 提出する予定である。

1467

1468 変更#2：ELISA による結合性試験から細胞応答性試験への変更

1469 以下のシナリオでは、MAH が当初、抗 TNF alpha 遺伝子組換えタンパク質の相対力価の決  
1470 定方法として結合性試験 (ELISA) を開発し、承認後に細胞応答性試験を実装する場合を例  
1471 示する。ATP (表 4) で定義され、初回製造販売承認に含められた分析法の要求事項に変更は  
1472 なく、新たな分析法の開発及び変更の実装に活用した。

1473

## 1474 i) 変更の背景

1475 結合性試験 (ELISA) から細胞応答性試験への変更である。両分析法ではいずれも、標準  
1476 物質と比較した薬剤の相対力価を評価している。しかしながら、評価する作用機序は、通常、  
1477 分析法間で異なる：結合性試験 (ELISA) では初期のイベント (結合活性のみ) を標的とする  
1478 のに対し、細胞応答性試験では後期のイベント、すなわちシグナル伝達経路の下流を標的と  
1479 した手法である。ELISA から細胞応答性試験への変更は、分析技術の変更を伴うため、規格  
1480 値への影響を排除することはできない。

1481

## 1482 ii) 体系化されたリスクアセスメントの概要：

1483 **試験との関連性**は、薬剤の有効性を保証する上で重要な CQA である力価と直接的な関係  
1484 があるほど高く分類される。本変更は、免疫化学的結合アッセイから伝達経路の下流が標的  
1485 となる細胞応答性試験への変更であるため、CQA である力価の測定に影響する可能性があ  
1486 る。しかしながら、本変更により、薬剤の作用機序をよりよく反映した結果が得られること  
1487 が期待される。

1488 力価の測定に使用する細胞応答性試験は、変動要因が複数存在するため、**複雑な分析法**に  
1489 位置付けられる。分析法操作パラメータは、リスクに基づく手法で評価されており、変動に

1490 寄与する要因は（既存の知識及びより進んだ手法による開発時のデータに基づいて）十分に  
1491 理解され、分析法管理戦略により対応されていることが示される。

1492 本変更は、分析技術を免疫化学的結合アッセイから細胞応答性試験へ変更するものである  
1493 ため、**変更の規模**は大きい。分子の機能特性及び関連する作用機序は十分に理解されており、  
1494 非臨床及び臨床データから支持される。代表的な異なる応答性の細胞株についてスクリーニ  
1495 ングを行い、事前に定義した選択基準及び分子の作用機序を基に、WEHI 164 細胞株及び分  
1496 析手法（細胞増殖）を選択した。分子の作用機序（抗 TNF）を検討するにあたり、TNF-alpha  
1497 標準物質を使って薬剤存在下で添加した際に細胞増殖に与える影響を確認した。適切な TNF-  
1498 alpha 及び薬剤の量が特定され、分析法の中で説明された。関連する SST の基準は、分析法  
1499 を適切に管理できるように定義された（分析法の記述を参照）。初期のリスクアセスメント  
1500 では、リスクが高いことが示唆された。ICH Q14 図 2 の Step 2 に従って更なる評価を行った。

1501

### 1502 **iii) 関連する分析能パラメータの許容基準への適合性**

1503 分析法及び CQA との関連性を理解することにより、関連する分析能パラメータの許容基  
1504 準を規定し、変更後の測定結果の品質を保証することができる（ATP の表参照）。免疫化学  
1505 的方法である ELISA と細胞応答性試験では分析法の原理が異なるものの、いずれの分析法で  
1506 も同一の標準物質を用いて報告値を測定及び算出するため、（標準物質を「内部較正」に用  
1507 いて）データを標準化することができる。その結果、同様の手法（%相対力価）により報告  
1508 値が表現される。しかしながら、変更の規模を踏まえると、変更後の分析法について、ATP  
1509 で規定された分析能パラメータへの適合性をデータに基づいて評価するためのバリデーショ  
1510 ンが必要になる。

1511

### 1512 **iv) 変更後の分析法の性能の実証**

1513 細胞応答性試験は、ATP で規定されている許容基準に基づいて開発された。開発後、分析  
1514 法バリデーションを実施した。

1515 ATP で規定された分析能パラメータに適合していることが示されれば、規格値を変更する  
1516 必要なく、ブリッジング試験を開始する予定である。

1517 しかしながら、細胞応答性試験は複雑な手法であることから、ELISA とは分析能パラメー  
1518 タ（例：精度）が異なる可能性がある。変更後も引き続き試験の性能が ATP で定義した許容  
1519 基準を満たし、規格値の許容基準を支持しているかを評価しなければならない。ATP で規定  
1520 されている性能基準や規格値の変更が必要な場合、当該変更について事前承認の手続きを行  
1521 う予定である。

1522

### 1523 **実験的なブリッジング試験の結果**

1524 分析法が使用目的にかなっていないことを示すため、ICH Q14 表 2 に従って細胞応答性試験  
1525 のフルバリデーションを実施した。細胞応答性試験は、ATP の要求事項を満たすことが確認  
1526 された。代表的な分解生成物の試料（力価の低下を評価できる強制分解試料又は有効期間終  
1527 了時の試料）を含む代表的な試料を用いて、ELISA と細胞応答性試験による比較検討が行わ

1528 れた。これらの検討は、両分析法の結果の一貫性を示す（例：いずれの試験法においても、  
1529 異常な結果は不適合として検出されなければならない）ために計画された。

1530

1531 **v) 結論**

1532 細胞応答性試験のバリデーション及び分析能パラメータの評価から、規定した許容基準を  
1533 満たすことが確認された。試験の結果から、ELISA と細胞応答性試験のいずれの試験法にお  
1534 いても、要求された水準の真度、精度及び特異性で相対力価を測定できることが示された。  
1535 分析法の使用目的に変更はなく、報告値を作成する性能に変化は無い。

1536 分析法のブリッジングの結果は良好であった。変更の評価から、当該変更による ATP 又は  
1537 規格値への影響はないことが示された。加えて、両分析法のブリッジング評価により、相対  
1538 力価の規格値に変更はないことが確認された。初期のリスクアセスメント、分析能パラメー  
1539 タの評価及びブリッジング試験の結果から、変更に伴うリスクは中程度であると考えられる。

1540

1541 **vi) 規制当局への報告：**

1542 初回申請時に表 6 において審査員と合意されていた当該 EC の変更カテゴリーは、今般の  
1543 検討により立証されたことから、「届出・中リスク」として当該変更の薬事手続きを行う。  
1544 変更後の分析法の説明及びバリデーション報告書並びにブリッジング試験の結果を併せて提  
1545 出する予定である。

1546

1547 **13.2 付属書 B : MODR のバリデーション戦略**

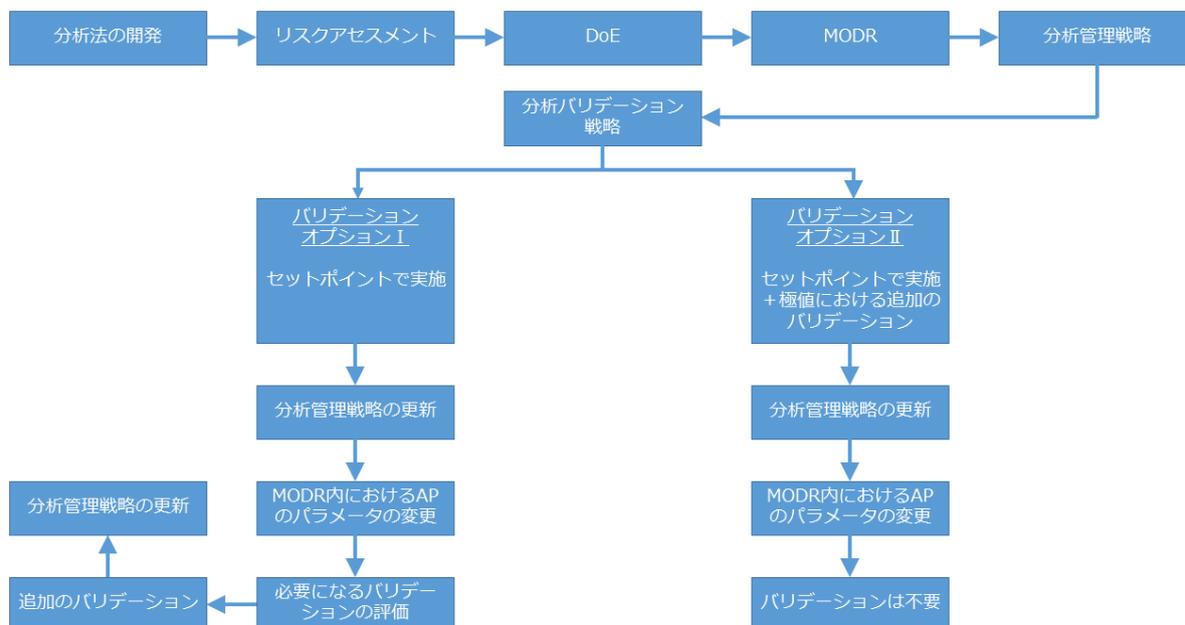
1548 本付属書では、MODR のバリデーション戦略を説明するとともに、分析能パラメータ、分  
 1549 析法特性の許容基準、分析法操作パラメータの範囲、管理戦略及びバリデーション戦略の事  
 1550 例を記した表を示す。

1551 ICH Q2 では、分析法バリデーションの考え方が説明されている。一般的に、操作する領域  
 1552 はバリデーションデータにより網羅されていなければならない。バリデーションの規模及び  
 1553 各操作の柔軟性は、それぞれの事例で評価及び妥当性を示すべき事項によって異なる。開発  
 1554 時にバリデーションが完了している分析能パラメータについては考慮していない。以下の 2  
 1555 つのオプションは、代表的な手法について述べるものであり、両オプションの中間的な手法  
 1556 も許容される。

1557 オプション 1 : バリデーションには、少なくとも 1 組の MODR の単変量分析法操作パラメー  
 1558 タの組合せ (通常、操作条件又はセットポイント) を用いる。MODR 内におい  
 1559 て将来的にパラメータを変更する場合、追加のバリデーションによる評価を行  
 1560 わなければならない。追加のバリデーションの範囲を決定する戦略を、申請資  
 1561 料で説明しなければならない。

1562 オプション 2 : 中央値、MODR の極値等のセットポイントに対するバリデーションを実施す  
 1563 る。この場合、追加のバリデーションを実施せずに MODR の範囲内全体で柔軟  
 1564 に操作条件を変更できる。

1566 図 1 に分析法のライフサイクルの段階及び異なる 2 種類のバリデーションのオプションが  
 1567 与える影響を示す。



1568

1569 **図 1 : 異なるバリデーションのオプションに従った分析法のライフサイクル**

1570

## ICH Q14 ガイドライン (案)

1571 表 1 には分析法に係る基本的な知識を要約するための手法を示しており、変更時の参考と  
1572 して使用することができる。表 1 は、ATP (列 B) 及び DoE の結果 (列 D、E、F) に基づい  
1573 て分析法の中核を成す情報をまとめる方法の例を示しており、MODR (列 D) 及び特定の分  
1574 析法特性の基準を満たすことが示されている個々の範囲 (列 E) の定義にもつながる。MODR  
1575 (列 D) はこれらの個々の範囲 (列 E) と同様になる一方、既存の情報 (列 F) は、実験の対  
1576 象となる検討範囲全体を定義している。同時に、表 1 を用いることにより、分析法特性の許  
1577 容基準 (列 B) と分析法管理戦略 (列 G) を整合させ、さらに ICH Q2 により特定された分析  
1578 能パラメータ (列 A) に対する分析法バリデーション戦略 (列 H) を構築することができる。  
1579 MODR 内における分析法操作パラメータについて将来的に生じる変更に対する実験的な検  
1580 討の手順は、分析法管理戦略で事前に定義することができる (列 G)。

1581 表 1 : 分析法に係る情報の包括的なまとめ方の例

A	B	C	D	E	F	G	H
分析能パラメータ	ATP に基づく分析法の性能特性	分析法特性に対する潜在的な影響を有する分析法操作パラメータ (分析法のリスクアセスメントに基づく)	分析法操作パラメータの範囲			分析法管理戦略	分析法バリデーション戦略
			MODR	特定の分析法特性を満たすことが示された範囲	既存の情報*		
特異性 / 選択性	不純物 A 及び B の分離: Rs ≥ NNN	カラム温度	35~42°C	32~60°C	20~60°C	-MODR -SST溶液における不純物 A 及び B の分離は Rs ≥ NNN	MODR 及び SST を網羅するバリデーション
		グラジエントの勾配	移動相 B 3.0~4.5%/分	移動相 B 2.5~5.0%/分	移動相 B 1.0~10.0%/分		
		流速	0.8~1.2 mL/分	0.5~1.5 mL/分	0.5~1.5 mL/分		
精度	不純物 A の TAE ≥ NNN%	カラム温度	35~42°C	32~60°C	20~60°C	-バリデーション -装置の校正 -SST: 参照溶液 (不純物) の標準偏差 ≤ NNN%	精度のバリデーション - 併行精度 (n=NN) : 標準偏差 ≤ NNN% - 室内再現精度 (n=NN) : 標準偏差 ≤ NNN% - 室内再現精度 : Δ vs. 併行精度 ≤ NNN%
		グラジエントの勾配	移動相 B 3.0~4.5%/分	移動相 B 2.5~5.0%/分	移動相 B 1.0~10.0%/分		
		グラジエント: 開始時の条件、移動相 A: 移動相 B	85 : 15~95 : 5	85 : 15~95 : 5	75 : 25~100 : 0		
		流速	0.8~1.2 mL/分	0.5~1.5 mL/分	0.5~1.5 mL/分		
		注入量	4~6 µL	3~20 µL	1~20 µL		

NN/NNN : 数値を規定し、妥当性を説明する。

\*例 : 実施した DoE に基づく。

## 1583 13.3 付属書 C : 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

モデルの記述	開発過程で混合均一性を担保できる範囲の特定に用いるオンライン NIR	出荷試験で用いる NIR による素錠の含量均一性試験及び定量法	GMP 下で実施する原材料の受入れ試験において、定性的な確認試験に用いるグルコースラマンモデル
	モデルの分類 - 影響度 小	モデルの分類 - 影響度 大	モデルの分類 - 影響度 大
	開発者による要件	規定されたモデルの要件 (例 : ATP)	規定されたモデルの要件 (例 : ATP)
リスクアセスメント	既存の知識に基づく初期評価、実験室スケール及びパイロットスケールの検討又は DoE のうち適切なものを実施。	開発の初期段階で得られた知識に基づく形式的なリスクアセスメント	形式的なリスクアセスメント及び開発の初期段階で得られた知識
モデルの開発 - 検量	実験室スケール及びパイロットスケールのデータ並びに過去の経験に基づく科学的に適切な手法	使用目的にかなった許容基準が確立された変動因子の適切な範囲を網羅する公式なデザインに基づく手法 (例 : DoE)	使用目的にかなった許容基準が確立された変動因子 (原材料、ロット、包装、測定装置間、測定者、ソフトウェアの限界) の適切な範囲を網羅する公式なデザインに基づく手法。 既存の分析法と同程度の検出能を有する確認試験の閾値の確立及びラマンスペクトル測定法が不適合の場合に必要な代替試験法の確立
バリデーション	特異性及び頑健性の評価。直線性や精度を併せて評価することもできる。	許容基準が確立された、報告値範囲全体で適用可能な分析能パラメータを網羅したフルバリデーション (ICH Q2)	許容基準が確立された、報告値範囲全体で適用可能な分析能パラメータを網羅したフルバリデーション (ICH Q2)

ICH Q14 ガイドライン (案)

			ラマンスペクトル測定法と既存の出荷試験(対照分析法)との同等性を確立することを含む。
性能のモニタリング	日常的なモニタリング – データソース(測定装置)、自動化接続及びデータインテグリティの維持管理	日常的なモニタリング – データソース(測定装置)、自動化接続及びデータインテグリティの維持管理	日常的なモニタリング – データソース(測定装置)、自動化接続及びデータインテグリティの維持管理
	リアルタイム診断 – モデルの性能を確認するための初期診断をリアルタイムで実装する。	リアルタイム診断 – モデルの性能を確認するための日常診断をリアルタイムで実装する	リアルタイム診断 – モデルの性能を確認するための日常診断をリアルタイムで実装する
	定期的なモニタリング – 該当するデータがある場合、モデルの予測値と対照分析法の結果を、科学的に適切な頻度又は必要に応じてイベント駆動型で比較する。	定期的なモニタリング – モデルの予測値と対照分析法の結果を、科学的及び統計的に適切な頻度又は必要に応じてイベント駆動型で比較する。	定期的なモニタリング – モデルの予測値と対照分析法の結果を、科学的及び統計的に適切な頻度又は必要に応じてイベント駆動型で比較する
モデル保守管理	モデルの更新 – 開発段階では新たなデータが得られるため、頻繁に更新される。	モデルの更新 – モデルのモニタリング及び保守管理戦略に基づいて更新しなければならない。	モデルの更新 – モデルのモニタリング及び保守管理戦略に基づいて更新しなければならない。
	PQS による変更管理	PQS による変更管理	PQS による変更管理