

医薬薬審発1009第2号
令和7年10月9日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

分析法の開発に関するガイドラインについて

医薬品の承認申請に際して添付すべき分析法バリデーションに関する資料については、「分析法バリデーションに関するガイドライン」（令和7年10月9日付け医薬薬審発1009第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）において示しているところですが、これを補完する新たなガイドラインとして、今般、医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、別添のとおり「分析法の開発に関するガイドライン」が取りまとめられましたのでお知らせします。つきましては、貴管下関係業者等に対して周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等宛てに事務連絡しますので、念のため申し添えます。

(別記)

日 本 製 薬 団 体 連 合 会
日 本 製 薬 工 業 協 会
米 国 研 究 製 薬 工 業 協 会 在 日 執 行 委 員 会
一 般 社 団 法 人 欧 州 製 薬 団 体 連 合 会
独 立 行 政 法 人 医 薬 品 医 療 機 器 総 合 機 構

医薬品規制調和国際会議 (ICH)

ICH 調和ガイドライン

分析法の開発

Q14

最終版

採択日 2023 年 11 月 1 日

ICH 調和ガイドライン

分析法の開発

Q14

目次

1.	はじめに.....	1
1.1	目的.....	1
1.2	適用範囲.....	1
2.	分析法に係る一般的な考慮事項.....	1
2.1	最小限の手法及びより進んだ手法による分析法の開発の比較.....	2
2.2	分析法のライフサイクル.....	3
3.	目標分析プロファイル.....	3
4.	分析法の開発及び継続的改善における知識管理及びリスクマネジメント.....	4
4.1	知識管理.....	4
4.2	リスクマネジメント.....	4
5.	頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲.....	4
5.1	頑健性.....	4
5.2	分析法操作パラメータの範囲.....	5
6.	分析法管理戦略.....	6
6.1	分析法のエスタブリッシュメントコンディション.....	7
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.....	8
8.	多変量分析法の開発：追加で考慮すべき事項.....	12
9.	リアルタイムリリース試験の分析法：追加で考慮すべき事項.....	15
10.	分析法に係る情報の提出.....	16
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	多変量分析法の文書化.....	17
11.	用語集.....	19
12.	参考文献.....	25
13.	付属書.....	26
13.1	付属書 A：ICH Q14 の原則の活用事例.....	26
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.....	28
13.1.2	抗TNF-alpha モノクローナル抗体の力価の測定.....	34
13.2	付属書 B：多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例.....	42

1. はじめに

1.1 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。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追加で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。

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及び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、分析法の変更マネジメント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することができ、承認後の変更に係る薬事手続きをより効率的に行う機会が得られる。

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。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を提示するため、分析法の開発に係る情報及び知識を規制当局に提出することができる。また、最小限の手法は引き続き有効な手法であり、申請者は、承認後変更マネジメントにおいて規制当局との意思疎通に役立つ追加の開発データ及び知識を提出することができる。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは、市販用の原薬及び製剤(以下、「製品」)の出荷試験及び安定性試験に用いる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い、管理戦略(ICH Q10 医薬品品質システム)の一環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、臨床開発の段階で使用される分析法に対しても、各開発段階に適した方法で用いることができる。

2. 分析法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、真度及び精度で物質の一つ又は複数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。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 で述べられている。

本章では、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。引続き最小限の手法を用いて使用目的にかなう頑健な分析法を開発することも可能であるが、より進ん

だ手法の一部又は全ての要素を用いて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。

単一の分析法を、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ある。

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の一部として使用することが可能であり、再度データを取得する必要はない。

2.1 最小限の手法及びより進んだ手法による分析法の開発の比較

分析法の開発には、少なくとも次の要素を含める必要がある。

- 評価する必要のある製品品質特性の特定。
- 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。
- 報告値範囲（検量モデル、範囲の下限値や上限値を含む）における分析法の特異性、真度、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研究。
- 分析法管理戦略を含む分析法の文書化。

より進んだ手法により、分析法の開発、分析法に係る知識の洗練化及び分析法に対する理解の提示を体系的に行うことができる。製品及び製造工程に対する理解により、評価すべき品質特性を把握することができる。関連する分析能パラメータに対して期待される性能基準は、目標分析プロファイル（ATP）として文書化されるべきである。最小限の手法の要素に加えて、より進んだ手法には、次の要素が適宜含められる。

- 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の実施及び既存の知識の評価。
- 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するための単変量又は多変量の実験やモデリングの実施。
- 関連する分析法操作パラメータのセットポイントや範囲を含む、分析法管理戦略の設定。これらのセットポイントや範囲には、分析法の立証された許容範囲（PAR）や分析法デザインスペース（MODR）が含まれることがある。

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、分析法の性能に対する分析法操作パラメータの影響への理解が向上し、より幅広い管理範囲やより適切なエスタブリッシュトコンディション（EC）の組合せ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が可能になる。

2.2 分析法のライフサイクル

分析法のライフサイクルの要素を製品のライフサイクルに関連する形で図1に示す。分析法の開発及び変更マネジメントの手法について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、複数の要素が同時に進行したりすることがある。

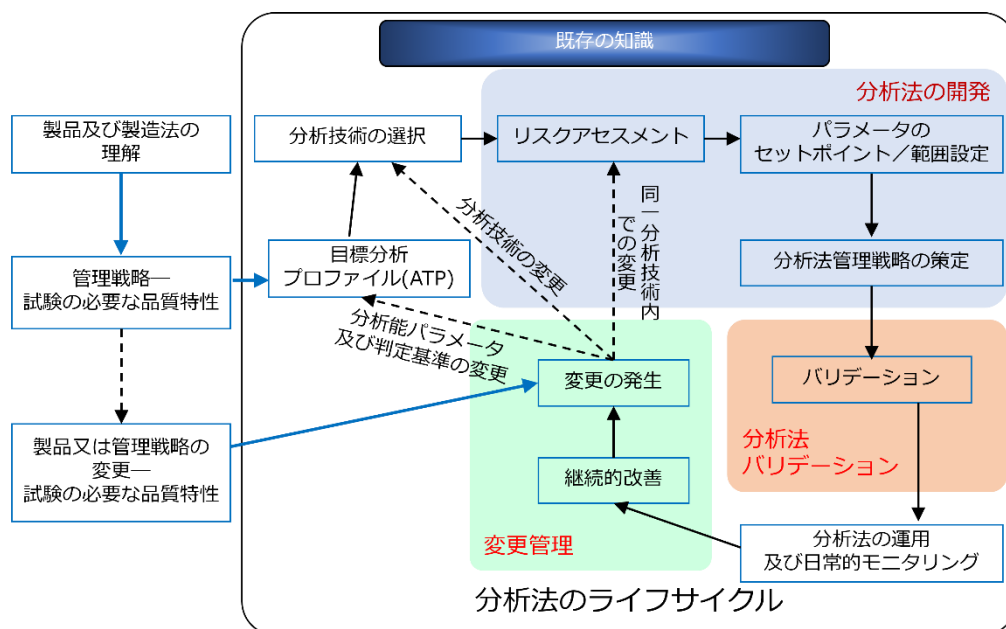


図1：分析法のライフサイクル

3. 目標分析プロファイル

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）は、管理のために測定が必要な重要品質特性（CQA）の特定につながる。特定された CQA は、目標製品品質プロファイル（QTPP）に含まれる場合がある。測定への要求事項は、分析法の開発の基礎を成す ATP に取り込むことができる。ATP は、分析法の使用目的、測定される製品品質特性の適切な詳細、関連する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、少なくとも 1 つの品質特性に対する測定の要件が含まれる。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能基準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ョン（ICH Q2）において分析法特性及び性能基準を設定するための基礎となる。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、規制当局とのコミュニケーションが容易になる可能性がある。

ATP により、日常的モニタリング及び継続的改善も容易になる。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ジメントの基礎として、現在使用している分析法、変更後の分析法又は新規の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に使用できる。

ATP の参考例を付属書 A に示す。

4. 分析法の開発及び継続的改善における知識管理及びリスクマネジメント

4.1 知識管理

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

既存の知識は、分析法の開発及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の外部知識が含まれる。

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。ベストプラクティス、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：紫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別の製品の特性を評価できる可能性がある。

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に管理する必要がある。

4.2 リスクマネジメント

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には、*品質リスクマネジメント (QRM)* を用いることが推奨される。リスクアセスメントは、通常、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更新される。リスクアセスメントは、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合もあり、既存の知識によって裏付けされる。

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きる。

- 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）の特定。付属書 A 図 2（石川ダイアグラム）参照。
- 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。
- 実験により検討する必要のある分析法操作パラメータの特定及び優先順位付け。
- リスクレビューの一環として実施する日常的モニタリングの必要性及びその規模の把握。

分析法のライフサイクルを通じた性能の継続的改善のため、リスクコミュニケーションを行う必要がある。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 (PQS) の関連する業務において文書化されている必要がある (ICH Q10)。

5. 頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲

5.1 頑健性

分析法の頑健性とは、通常の作業状態において分析法が期待される性能基準を満たす能力を示す指標である。頑健性は、分析法操作パラメータを故意に変動させて評価する。評価にあたっては(調製された試料及び試薬の安定性を含む)分析の所要時間を考慮すべきである。

頑健性評価において検討すべき分析法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て、頑健性を検討する必要がある。

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に実施されている場合は、バリデーションの過程で再度評価する必要はない（ICH Q2 で説明されているとおり）。バリデーション評価の成績（室内再現精度等）により、頑健性の評価を補完することができる。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る分析法等）では、より広い範囲のパラメータについて頑健性を検討しなければならない場合がある。多変量分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）。頑健性評価の結果は、文書化した上で分析法管理戦略に反映しなければならない。

5.2 分析法操作パラメータの範囲

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 PAR を確立することができる。

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析法操作パラメータ、分析法特性及び関連する範囲を特定する際には、リスクアセスメント及び既存の知識を使用しなければならない。カテゴリー変数（測定装置の相違等）も実験デザインの一部と見なすことができる。

開発研究の結果から、分析法操作パラメータ（入力）とレスポンス（出力）との関係を理解することができるはずである。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 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 つ以上の分析法操作パラメータの範囲の組合せからなる。

分析法操作パラメータのセットポイント、PAR や MODR は、開発時及びバリデーションで得られたデータに基づいて申請者から提案され、規制当局による承認が必要となる。承認された PAR 又は MODR 内で分析法操作パラメータを変更する場合には、薬事手続きは不要である。

PAR や MODR に対する分析法バリデーションは、分析法の開発時のデータからは保証されない分析能パラメータのみに対して求められる。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、当該分析法で日常的に使用される部分（想定している操作条件、セットポイント等）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。バリデーション実験の規模の妥当性は、個別の事例ごとに説明されるべきである。

今後 PAR 又は MODR 内において操作条件を変更する場合に備えて、変更に伴う追加のバリデーション実験の実施要否及び規模を検討すべきである。分析法バリデーション戦略(例:分析法バリデーション実施手順書の一部として規定)により、追加のバリデーションが必要な規模を決定することができる。

6. 分析法管理戦略

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における使用目的にかなった状態を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、リスクアセスメント、頑健性及び既存の知識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。分析法管理戦略は、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されなければならない。

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分析法の一部であるシステム適合性試験 (SST) が含まれる。分析法においては、各分析の実施に必要な手順を記述する必要がある。記述すべき実施手順には、試料、標準物質及び試薬・試液、試料及び対照の調製方法、装置の使用、検量線の作成方法、繰返し回数、報告値の算出方法並びにその他の必要な手順が含まれるが、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、結果を解釈できる程度 (各地域の薬局方における類似製品の分析法に係る説明と同程度) の詳細な内容を含める必要がある。

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 (陽性対照や陰性対照を含む) 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、分析法の測定システム及び操作が分析期間を通じて使用目的にかなっていることを検証し、許容できない性能となった場合にそのことを検知できるようになる。分析結果が有効か無効かの判断は、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ツールを使用してデータの品質を検証する必要がある。

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評価が必要になる場合がある。バリデートされた分析法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、試料や試料の調製が適切と判断される (しばしば生物学的製剤に用いる)。このような場合、サンプル適合性を満たすことは、SST に加えて、分析結果の妥当性の前提条件となる。サンプル適合性評価は、一般的に標準物質と試料とのレスポンスの類似性に関する評価で構成されており、試料のマトリックスに由来する妨害シグナルに対する許容基準が含まれる場合がある。多変量解析モデルを用いる分析法の場合、サ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。

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。

6.1 分析法のエスタブリッシュトコンディション

ICH Q12 に従い、申請者は分析法の EC を提案することができる。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結果を含む第 2 章で示されているツールを用いて特定することができる。EC の性質及び範囲は、開発手法、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る影響について実証された理解によって異なる。

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

より進んだ手法を用いた場合、測定の要件、使用可能な分析技術の適切性及び分析法操作パラメータと性能との関係に対する理解が深まる。当該知識は、より適切な EC の組合せ及びその変更カテゴリー（第 7 章参照）の特定に役立つ。分析法に対する理解（既存の知識及び製品／製造方法に対する知識を含む）及びリスクマネジメントによって妥当性を裏付けることができる場合、EC の数は削減され、分析法の性能（例：分析法操作パラメータの許容範囲、分析能パラメータ及びその許容基準）に重点を置いたものとなりうる。

EC は、以下の要素から構成される可能性がある。

- 分析能パラメータ及びその許容基準（例えば、ATP に含まれる）
- 分析法の測定原理（すなわち物理化学的原理又は特定の分析技術）
- SST 及びサンプル適合性評価の許容基準
- 少なくとも 1 つの分析法操作パラメータにおけるセットポイントや範囲

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 として特定する必要がある。分析法の性能基準や SST を満たすことにより特定のパラメータが十分に管理されていることが実証された場合、適切であれば、当該パラメータ又は当該パラメータの値を 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とすることが許容されることがある。EC 及びその変更カテゴリーは、申請者から提案され、提示された科学的な妥当性の説明に基づいて規制当局が承認審査を行う。

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に関する記載が減ることにつながるべきではない。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。分析法の記述には、特定された EC のみではなく参考情報も含まれる。

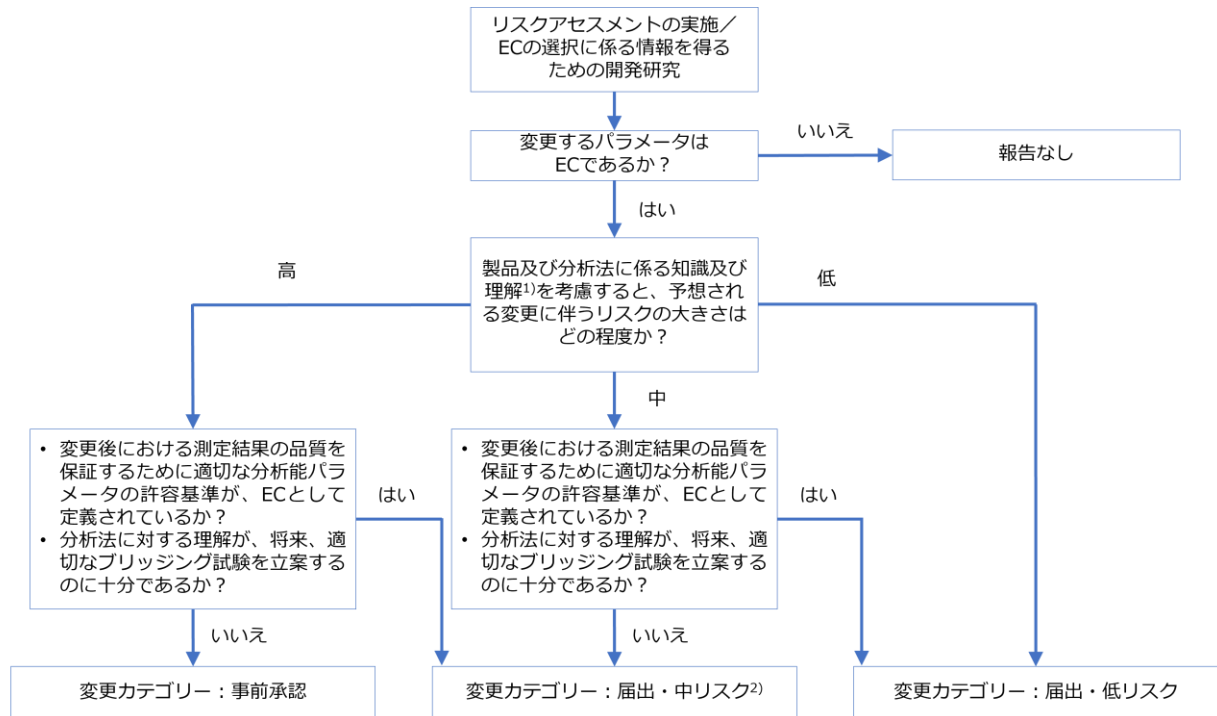
EC の変更カテゴリーの特定及び変更マネジメントにおける EC の利用については、次章で述べる。

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

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。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、ATPを再評価したり新たな分析法を開発したりする。一般的に、製造工程及び分析法に係る知識並びに継続的改善が変更のきっかけとなる。可能であれば、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るべきである。ICH Q12で述べられているツールや達成のための手法は、分析法の開発手法に依らず適用でき、以下の内容から構成される。

- 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）既存の変更カテゴリー
- EC
- 承認後変更管理実施計画書（PACMP）
- 製品ライフサイクルマネジメント（PLCM）の文書
- PQS（規制当局への薬事手続きを要さないものを含む全ての変更を記した文書）
- 承認後頻繁に行われる化学、製造及び管理（CMC）に係る変更に対する体系的な手法

承認申請資料においてECが提案されていない場合、既存の各地域の規制要件に従って変更に係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、最小限の手法を用いる場合と比較して、承認後の変更マネジメント及び規制当局とのコミュニケーションが容易になる。



1) 分析法管理戦略を含む。

2) 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、事前承認が必要になることがある。

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

適切な根拠があり、バリデートされた場合（5.2 項参照）、企業の PQS に基づき、PAR 又は MODR として承認された範囲内における変更を行うことができる。承認さ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、薬事手続きが必要になる。

EC が提案されている場合、適切な変更カテゴリーを提案するために、将来の変更に関連す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要性、分析技術の複雑さ、変更の程度等が考慮される（付属書 A 参照）。製品及び製造工程に係る知識、分析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。

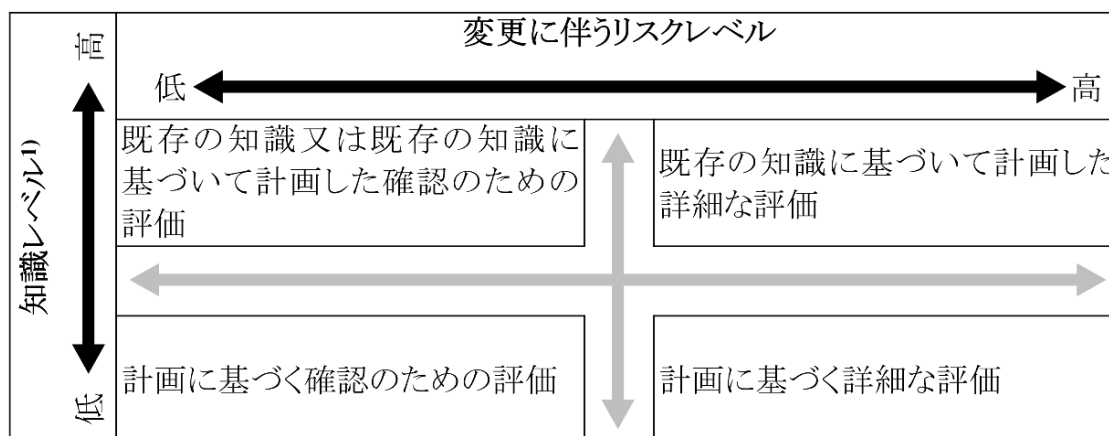
一般的に、分析法の頑健性に対する理解や既存の知識は、将来の変更に関連するリスクを軽減するのに使用できる。EC を提案する際にリスクアセスメントの結果を規制当局へ提出することにより、分析法の将来の変更に係る変更カテゴリーの妥当性を説明するのに役立つことができる。

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際にどのように役立つかをまとめたものである。関連する性能基準を規定し、EC として特定しておくことにより、変更に伴うリスクを低減することができる。分析法に対する理解が、将来のブリッジング試験（表 2 参照）を立案するのに十分である場合（表 1 参照）、リスクを低減することができる。ATP を遵守すること及び分析法管理戦略により、分析法がその変更後も使用目的に合致することを保証できる。EC ではない分析法操作パラメータを変更する場合、薬事手続きは必須ではない。

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ことがある。

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。

表 1：分析法に係る知識（理解）、変更に伴うリスク及び変更時に必要となる評価規模との関係



1) ICH Q10参照

分析法の変更を開始するにあたり、変更による影響を評価し、最初に合意された変更カテゴリが引き続き適切であることを確認するために、QRMを使用することができる。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引き続き使用目的にかなっていることを示すための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ザイン及び規模を把握することができる。ブリッジング戦略の立案にあたっては、分析法に対する理解がより深まっている方が実験計画を削減できる。一方で、変更に伴うリスクが大きいほど、ブリッジング戦略としてより詳細な評価が必要になる（表1参照）。技術移転等、異なる施設で既にバリデートされた分析法を実装する場合にも、同様のブリッジング戦略に従わなければならない（表2参照）。

製品及び製造工程を変更するにあたり、分析法の適切性を再評価しなければならない場合がある。また、ATPが用いられている場合は、ATPも再評価し、再評価後のATPを適用しなければならない場合がある。

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、包括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の妥当性を示さなければならない。

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／生化学的原理)	新しい分析法のフルバリデーション 及び 代表的な試料と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 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
分析法の同一原理内における変更	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実施 及び／適切であれば 代表的な試料と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／適切であれば 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
分析法自体の変更を伴わない、異なる試験室への技術移転	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実施 及び／又は 代表的な試料と標準物質との比較分析 又は 技術移転に際して追加試験を実施しないことに対する妥当性の説明	技術移転後も、分析法特性を評価した結果が基準を満たす 及び／又は 分析結果が同等である

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とが推奨されるデータを例示する。

本ガイドラインに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 における変更マネジメントプロセスが実効的であり、かつ ICH Q12 で推奨されている事項に従っている必要がある。

8. 多変量分析法の開発：追加で考慮すべき事項

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他の手法でも同様の考え方を使用できる可能性がある。

本章では、多変量分析法特有の事項を説明するが、多変量分析法の開発には、本ガイドラインの他の章で説明されている科学的原則も使用することができる。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、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。

試料及び標本集団

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を有するあらかじ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性を説明する必要がある。

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、得られるモデルの頑健性に寄与する。分析法及び測定原理に基づき、標本集団は、原材料の品質、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、測定値及び得られるモデル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である。

適切な変動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、モデルの真度及び頑健性を向上させるのに十分な変動のある試料として、実験室スケー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における試料の分布も慎重に考慮する必要がある。

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）。

適切なサンプルサイズ及び変動を有する検量セット及びバリデーションセットを作成するのに十分な量の試料が必要である。バリデーションセットに使用する*独立試料*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するために、独立したバッチに由来する試料で作成したバリデーションセットを使用することができる。

データの変換

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、文書化した上で妥当性を説明する必要がある。

変数の選択

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、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って異なり、その妥当性を説明する必要がある。

頑健性

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、変換変数の個数等、様々な要因によって決まる。

多変量解析モデルの最適化においては、多くの場合、真度と頑健性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くなる可能性がある。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。

再検量及びモデル保守管理

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。

- 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-probability）。
- 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：ホテリングの T^2 法又はマハラノビス距離）。

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

さらに、モデル予測を対照試料の既知の値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、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、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。

モデルのモニタリングは、継続的改善の一環としてモデルを再構築（再検量）するきっかけとなることがある。一般的に、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、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。

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）。

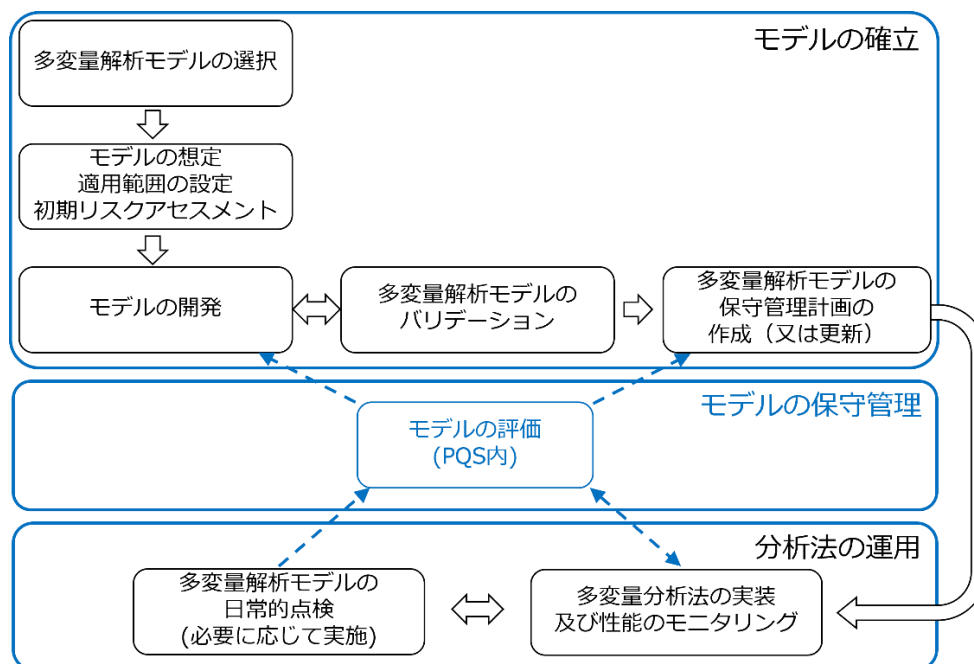


図 3：多変量解析モデルのライフサイクル

多変量解析モデルのライフサイクル（図 3 参照）は反復的であり、モデルの確立、分析法の運用及びモデル保守管理の 3 つの主要な構成要素に分類できる。

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等、モデルの性能の要素が定義される。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、過去の検量セットに含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、異常値診断の手順及び限度が含まれ、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。

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全ての測定の妥当性をモニタリングする。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、又はモデル、製造工程若しくは測定対象の原材料が許容できない性能となる可能性を示すデータの傾向が認められた場合、モデルの再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要素に係る例を付属書 B に示す）。

モデルの再評価は、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。許容できない性能であることが検知された場合、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、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、得られた追加の知見からモデル保守管理計画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。また、検知された許容できない性能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不整合）、モデルの更新は不要な場合もある。図 3 中に点線で示された矢印は、モデルの再評価結果に基づき生じうるライフサイクルフローへの再導入を示している。

9. リアルタイムリリース試験の分析法：追加で考慮すべき事項

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、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合せが含まれる (ICH Q8)。RTRT の測定は、製品の管理戦略の全ての要素（例：工程のモニタリング又は工程管理）と連携することにより機能する。RTRT は、原薬、中間体及び製剤に適用できる。

RTRT においては、工程内の測定値や物質特性の適切な組合せに基づくことができ、少なくとも 1 つの CQA に対して特異的な評価をする。RTRT による手法と CQA と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。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、測定対象の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。

サンプリ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、（例えば単位用量に対して）試料採取の時間又は量を適切に選択することにより製造される

材料全体を代表する必要がある。さらに、サンプルインターフェースは、製造期間を通じて一貫し、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。

RTRT による手法の記述は、製品の規格に含めるべきである（*ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針*）。RTRT による手法の記述には、*ICH Q6A 新医薬品の規格及び試験方法の設定及び ICH Q6B 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定*で説明しているとおおり、分析法及び関連する許容基準を含める。定量的な RTRT の結果は、従来の試験結果と同様の単位で提示されなければならない。製品の規格には、通常、オフライン試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：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の試験）が登録されている場合、関連する分析法及び適用条件についても製品の承認申請規格に含める必要がある。

10. 分析法に係る情報の提出

10.1 一般的な規制上の考え方及び文書化

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析法は、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）に含めるべきである。第 6 章で述べたとおり、熟練した試験者が分析（SST を含む）を行うのに十分な詳細さで分析法の操作手順を記述しなければならない。ICH Q2 で示されている指針を反映したバリデーションデータを提出しなければならない。バリデーション評価で使用される性能基準を、承認申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。

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 に含まれることがある。ICH Q12 で説明されているライフサイクルマネジメントの要素が承認申請資料中に含まれている場合、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がある。

10.2 より進んだ手法を用いる場合の文書化

開発の手法において分析法管理戦略により進んだ手法の要素を組み入れた場合、その妥当性を説明しなければならない。

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）並びにその他のより進んだ手法の要素（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、

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が、薬事手続きにおいて分析法に関する記載が減ることにつながるべきではない。

EC 及びその変更カテゴリーを提案する場合、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について、その妥当性を説明しなければならない（第 6 章参照）。

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 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。

10.3 多変量分析法の文書化

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（*ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針*）。承認申請資料の製造工程の開発に係るセクション（例：3.2.S.2.6 又は 3.2.P.2）には、製造開発研究の一部又は工程内管理若しくは工程内試験に採用した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工程の開発のいずれか適切なセクションに含めることができる。

原薬又は製剤の出荷試験に使用する分析法のバリデーションに係る情報は、RTRT 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 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報は、CTD 又は追加資料に含めることができる。

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らない。

- バリデーションに用いる独立試料セットの説明
- 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
- 性能基準に対するモデルバリデーション結果の評価
- モデルの性能基準と当該品質特性の限度値との関係に係る検討
- 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、異常値が特定された場合にとる手法等。

RTRT に用いる分析法の記述には、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、以下の情報が含まれる。

- 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
- 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：試料の提示法、分析時間及び分析頻度）
- 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）
- 多変量解析モデルの種類

- 対照分析法に係る説明又はあらかじ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
- モデルの出力を報告値に整合させるのに必要な計算

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。これらの代替分析法に対するバリデーションに係る情報は、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 3.2.P.5.3）に含めなければならない。

11. 用語集

真度 (ACCURACY)

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又は実測値の組合せとの間の一致の程度のことである。(ICH Q2)

分析法 (ANALYTICAL PROCEDURE)

分析法とは、分析を行うための手順のことである。分析法においては、試験を実施するために必要な過程を十分詳細に記述しなければならない。(ICH Q2)

分析法特性 (ANALYTICAL PROCEDURE ATTRIBUTE)

測定した結果が望ましい品質であることを保証するために適切な限度値、範囲又は分布を満たすべき、分析技術固有の特性。例えば、クロマトグラフィーの分析法特性にはピークのシンメトリー係数、分離度等が含まれる。(ICH Q14)

分析法管理戦略 (ANALYTICAL PROCEDURE CONTROL STRATEGY)

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した結果の品質を確保する計画された管理の一式。(ICH Q14)

分析法操作パラメータ (ANALYTICAL PROCEDURE PARAMETER)

流速のように連続的に変更できるか、特定の水準に制御できる、試薬の品質を含めた分析法の要素又は分析法を構成する操作条件。(ICH Q14)

分析法バリデーション戦略 (ANALYTICAL PROCEDURE VALIDATION STRATEGY)

分析法バリデーション戦略とは、バリデーションを行う分析能パラメータの選択に係る記述である。分析法バリデーション戦略においては、開発研究で収集したデータ及びシステム適合性試験 (SST) のデータをバリデーションに使用することができる。また、適切なバリデーション実験の組合せをあらかじめ定義することができる。(ICH Q14)

目標分析プロファイル (ANALYTICAL TARGET PROFILE、ATP)

分析測定の使用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。(ICH Q14)

検量モデル (CALIBRATION MODEL)

既知試料の分析結果をもとに、入力データに対象特性 (すなわち、モデルの出力) を値付けするモデル。(ICH Q2)

管理戦略 (CONTROL STRATEGY)

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グ並びに管理の方法及び頻度を含み得る。(ICH Q10)

重要品質特性 (CRITICAL QUALITY ATTRIBUTE、CQA)

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、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。(ICH Q8)

CTD

コモン・テクニカル・ドキュメント (Common Technical Document) (ICH M4Q)

DoE

実験計画法 (Design of Experiments)

エスタブリッシュトコンディション (ESTABLISHED CONDITIONS、EC)

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)

室内再現精度 (INTERMEDIATE PRECISION)

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、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)

知識管理 (KNOWLEDGE MANAGEMENT)

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系的取り組み。(ICH Q10)

分析法デザインスペース (METHOD OPERABLE DESIGN REGION、MODR)

分析法の性能基準及び測定した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ータの組合せ。(ICH Q14)

日常的モニタリング (ONGOING MONITORING)

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

PACMP

承認後変更管理実施計画書 (Post-Approval Change Management Protocol) (ICH Q12)

分析能パラメータ (PERFORMANCE CHARACTERISTIC)

測定した結果の品質を確保するための技術非依存の要素。代表的なものとしては、真度、精度、特異性／選択性及び範囲が考慮される。改訂前の ICH Q2 における VALIDATION CHARACTERISTIC を指す用語である。(ICH Q2)

性能基準 (PERFORMANCE CRITERION)

測定した結果の品質を確保するため、特定の分析能パラメータについて数値的範囲、限度又は状態により記述される許容基準。(ICH Q14)

プラットフォーム分析法 (PLATFORM ANALYTICAL PROCEDURE)

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タ処理方法を大幅に変更することなく品質特性を試験できる分析法。このカテゴリーの分析法は、当該プラットフォーム分析法により測定する品質特性について非常に類似している分子を分析するときに使用することができる。(ICH Q2)

精度 (PRECISION)

分析法の精度は、均質な検体から複数回採取して得られた試料について、記載され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。

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）で表わされる。(ICH Q2)

分析法の立証された許容範囲 (PROVEN ACCEPTABLE RANGE FOR ANALYTICAL PROCEDURES, PAR)

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、その範囲内での操作であれば関連する性能基準を満たす分析測定を行うことが可能であるとして特定された範囲。(ICH Q14)

品質リスクマネジメント (QUALITY RISK MANAGEMENT, QRM)

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)

範囲 (RANGE)

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値と下限値との間隔のことである。(ICH Q2)

報告値範囲 (REPORTABLE RANGE)

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の値を包含する。通常、報告値範囲は規格の許容基準と同じ単位で表示される。(ICH Q2)

稼働範囲 (WORKING RANGE)

分析法の稼働範囲とは、分析機器を用いて品質特性(濃度、純度等)を測定したときに、分析法が信頼できる結果を提示することのできる、測定値の下限及び上限に対応する水準のことである。(ICH Q2)

リアルタイムリリース試験 (REAL TIME RELEASE TESTING, RTRT)

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)特性と工程管理との適切な組合せが含まれる。(ICH Q8)

標準物質 (REFERENCE MATERIAL)

標準物質とは、適切に値付けされた、少なくとも一つの特性について十分に均一かつ安定な物質であり、使用目的にかなうように確立される。標準物質には、国内若しくは国際標準品、薬局方で定める標準品又は製造所内の一次若しくは二次標準物質が含まれる。(ICH Q2)

併行精度 (REPEATABILITY)

併行精度とは、短時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 precision ともいう。(ICH Q2)

報告値 (REPORTABLE RESULT)

分析法に規定された繰り返し回数の試料測定を行い、測定値を分析法に規定されたとおり計算又は加工することにより得られた結果。(ICH Q2)

室間再現精度 (REPRODUCIBILITY)

室間再現精度とは、異なる施設間で測定する場合の精度のことである(例えば、通常、分析法を標準化する際に試験室間の共同研究によって評価される。)。 (ICH Q2)

レスポンス (RESPONSE)

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)又は活性と明確な相関があり、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)

再バリデーション (REVALIDATION)

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施される。（*ICH Q2*）

頑健性 (ROBUSTNESS)

分析法の頑健性とは、通常の作業状態において分析法が期待される性能基準を満たす能力を示す指標である。頑健性は、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*）

サンプル適合性評価 (SAMPLE SUITABILITY ASSESSMENT)

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。（*ICH Q14*）

特異性／選択性 (SPECIFICITY/SELECTIVITY/SELECTIVITY)

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。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度を相対的に表す。（*ICH Q2*）

システム適合性試験 (SYSTEM SUITABILITY TEST、SST)

システム適合性試験は、装置系及び分析操作が使用目的にかなっていることを立証し、分析法が許容できない性能になったことを検知する能力を向上するために設定及び使用される。（*ICH Q14*）

バリデーション評価 (VALIDATION STUDY)

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（すなわち、バリデーション実験）の評価を行い、分析法が意図した目的にかなっているかを決定することである。（*ICH Q2*）

バリデーション実験 (VALIDATION TEST)

ある分析法がその使用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である。（*ICH Q2*）

多変量解析用語

検量セット (CALIBRATION SET)

既知の特性と測定した結果が対となったデータの組合せ。（*ICH Q14*）

データ変換 (DATA TRANSFORMATION)

入力データと出力データとの相関を改良し、モデルを単純化するために行う、入力データに対する数学的操作。(ICH Q14)

独立試料 (INDEPENDENT SAMPLE)

独立試料とは、多変量解析モデルの検量セットに含まれない試料のことである。独立試料を、検量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 Q2)

内部テスト (INTERNAL TESTING)

内部テストは、モデルが試料に対して正しい(定性的又は定量的)予測を出すかを確認する段階である。

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、潜在的な異常値を検出する方法である。(ICH Q2)

内部テストセット (INTERNAL TEST SET)

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変動のある試料から得たデータセット。(ICH Q14)

変換変数 (LATENT VARIABLES)

測定された変数に直接関連し、今後の加工に使用される、数学的に導出された変数。(ICH Q2)

モデル保守管理 (MODEL MAINTENANCE)

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の段階のことであり、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)

モデルバリデーション (MODEL VALIDATION)

独立テストデータを用い、既定の性能基準に対するモデルの適格性を検証する手順。(ICH Q2)

多変量分析法 (MULTIVARIATE ANALYTICAL PROCEDURE)

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)

異常値診断 (OUTLIER DIAGNOSTIC)

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)

対照分析法 (REFERENCE ANALYTICAL PROCEDURE)

多変量分析法の検量用及びバリデーション用試料に値付けするため、当該多変量分析法とは別途実施する分析法。(ICH Q2)

対照試料 (REFERENCE SAMPLE)

測定対象とする製品品質特性に対し既知の値を持つ検量に用いられる試料。(ICH Q14)

バリデーションセット (VALIDATION SET)

検量モデルに対する独立した性能評価に用いられるデータセット。(ICH Q2)

12. 参照文献

ICH Q2 Validation of Analytical Procedures

ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

ICH Q8 Pharmaceutical Development

ICH Q9 Quality Risk Management

ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

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

ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation

13. 付属書

13.1 付属書 A : ICH Q14 の原則の活用事例

本付属書に示す事例は、説明のみを目的としている。他の手法を用いることも可能である。これらの事例は、ICH 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ンプレートや唯一の根拠として用いるべきではない。

本事例は、以下の点を説明するために作成された。

- 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 にどのように要約できるか。
- 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でどのように役立つか。
- より進んだ手法の要素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。
- 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 の変更カテゴリ及び分析法の承認後変更マネジメントの妥当性の説明にどのように役立つか。

ICH Q14 の第 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のに使用することができる。以下のリストでは、分析法の変更に伴うリスクを特定するための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：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。

選択されたリスク（リスク因子）

- 試験との関連性
 - 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、薬物動態及び免疫原性）、例：CQA 及び非 CQA の管理
 - 特性に係る知識の量
 - 管理戦略（試験又は工程内管理）の他の要素で保証される特性
- 分析技術の複雑さ
 - プラットフォーム技術
 - 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
 - 合計して報告される複数の特性（例：高分子の電荷異性体）
 - 生物学的試験、細胞応答性試験、免疫化学的試験
 - 同時に複数の特性を評価する分析法
 - 多変量分析法

- 変更の程度
 - 既に立証された許容範囲外への一つ以上のパラメータに係る変更
 - 既存の分析法の分析能パラメータ及び関連する許容基準内における分析法の変更
 - 異なる分析技術を用いる新たな分析法への変更
 - 分析法の性能基準の変更（例：限度値の厳格化）

リスク低減

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行動と定義されている。

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。

- 製品及び製造工程に係る知識
 - 原薬／製剤の品質特性及びCQA の許容範囲に係る知識
 - 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、十分に妥当性が説明された分析法の性能基準
 - 工程パラメータの設定を通じた CQA の管理データ
 - 関連する劣化試料で認められた分解物の生成経路に係る知識
 - 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）
- 分析法に対する理解及び分析法管理戦略
 - 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
 - 例えば、国際調和された（薬局方に記載されている）試験法であるなど、分析法の実証された頑健性
 - 許容範囲（例：PAR、MODR）の妥当性の説明を支持するより進んだ理解（例：実験計画法）
 - 分析法の開発から得られたその他の知識
 - 関連する分析法特性を保証するシステム適合性試験
 - 分析法の出力に対する日常的モニタリング
 - 測定するシグナルと CQA との明確なつながり（例：ピークの特性解析、特異性）
- 分析法の変更に対して実施するブリッジング戦略
 - 分析法の性能基準に対する出力の評価を支持する（CQA を管理できることが示された）標準物質、関連する既存の苛酷条件下の試料の存在
 - 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）
 - パラメータの変更及び他のパラメータとの潜在的な相互作用に伴うリスクへの立証された理解
 - 類似の変更、分析対象物又はプラットフォーム分析法を含む類似の分析技術に係る過去の知見

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

緒言及び背景

「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れた製造工程管理から、最終製品には6種類の立体異性体（不純物 A～F）が存在する可能性があることが判明した。

表 1：目標分析プロファイル

使用目的		
サクラチニブマレイン酸塩の原薬の出荷試験において、6種類の立体異性体 A～F を定量する。		
CQA（立体異性体純度）との関連性		
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 である立体異性体純度 99.0%以上を満たすことを確認する。		
分析能パラメータと許容範囲		
分析能パラメータ	許容基準	理由
真度	平均添加回収率 不純物 A～E（各 0.1%以下）：80～120% 不純物 F（0.5%以下）：90～110%	例えば、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許容基準は、報告された結果について、補正及び応答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 相対標準偏差： 不純物 A～E：15%以下 不純物 F：10%以下	
特異性	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 を 0.02%以下の誤差で定量できなければならない。	試料中の他の構成成分が、特定された不純物の定量に干渉する可能性を考慮した。
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%

分析技術の選択

立体異性体の分離には、複数の分析技術が利用可能である。本事例では、開発時の実験において立体異性体をよく分離できることが示唆されたことから、HPLC を選択した。分析対象化合物が十分な紫外吸光特性を有することが判明していたことから、検出器として紫外吸光光度計を選択した。

分析法の開発

より進んだ手法を用いて、立体異性体の定量に用いるキラル HPLC の分析法を開発した。知識及びより進んだ手法による開発の概要は、以下のとおりである。

- 化学、製造方法及び原薬中に存在する可能性のある不純物に対する理解を確立した。
- 開発及びバリデーション時に標準物質を使用可能であった。
- 分析法の性能に影響を与える分析法操作パラメータを特定するため、リスクアセスメントを実施し、既存の知識を評価した。
- 各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関係を探索するため、頑健性の試験を含む、モデリング及び多変量の実験を実施した。
- 関連する分析法操作パラメータのセットポイント及び SST を含む分析法に対する理解に基づいて、分析法管理戦略を規定した。

分析法

分析法の概要を、以下に一例として示す。なお、下表は、承認申請資料において分析法について記述すべき全ての事項を反映したものではない。

表 2：分析法の記述

カラム	キラルカラム、アミローストリス-(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲル、クロマトグラフィー用、内径 4.6 mm、長さ 250 mm、粒子径 3 µm
移動相	<i>n</i> -ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸 (80 : 20 : 0.1)
流量	毎分 1 mL
カラム温度	30°C 付近の一定温度
検出器	紫外吸光光度計 (測定波長 : 214 nm)
注入量	5 µL
標準溶液及び試料溶液の濃度	1.0 mg/mL
システム適合性試験	管理する分析法操作パラメータ
重要なピーク間の分離度 : 原薬の主ピークと不純物 D の分離度 2.0 以上	カラム、カラム温度*、移動相、流速
定量限界における SN 比 : 原薬 0.5% における SN 比 10 超	注入量、カラム、移動相、標準溶液及び試料溶液の濃度、検出器の測定波長
原薬 0.5% 繰返し注入時の併行精度 5% 以下	注入量、移動相

* 例えば、分析法の開発時のスクリーニングで得られたデータに基づいて保持時間のモデルを作成し、当該モデルを用いて、分析能パラメータ (例 : 特異性) に影響する可能性のある、カラム温度をはじめとした各種分析法操作パラメータの頑健性を検討した。in silico 頑健性は、主ピークの保持時間が最短になるポイント、最長になるポイント及び中央のポイントにおける分離度を確認することにより、実験的に検証した。

分析法バリデーション

分析法の開発が完了し、分析法管理戦略が確立された後、ICH Q2 ガイドラインにしたがってバリデーション評価を計画及び実施した。

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

申請者は、承認申請資料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、その妥当性を説明した。提案された EC とその変更カテゴリー、EC ではないと判断された分析法操作パラメータの例を、付属書 A 表 3 に一例として示す。

注：下表に挙げられている EC の範囲及び関連する変更カテゴリーは、得られている知識、承認申請資料中で提示される情報及び妥当性の説明によって異なる。当該承認申請資料について、規制当局による審査を受ける。本事例で提示されている情報は、利用可能な、規制当局に提出される情報の一部のみを示したものであり、例示のみを目的として提示されたものである。EC の範囲 (EC であるか否かの別)、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る。変更の性質及び規模 (例：分析技術の変更) によっては、PACMP が必要になることがある。

表 3：評価されたリスク、提案された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

エスタブリッシュトコンディション	リスクカテゴリーの総合評価	提案された変更カテゴリー ¹⁾	コメント
ATP に記述されている分析能パラメータ及び性能基準： 真度、精度、特異性、範囲 (付属書 A 表 1 参照)	高	PA	分析能パラメータ及び性能基準によって、報告値の品質及び CQA とのつながりが保証される。性能基準を拡大する必要がある場合は、PA の薬事手続きを行う。
分析技術： キラル液体クロマトグラフィー 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	中	NM	分析能パラメータの性能基準を満たす分析技術によって、報告値の品質及び CQA とのつながりが保証される。 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関係性が十分に理解されており、将来のブリッジング試験を立案することが可能である。 変更に伴い規格値が緩和される場合には、より高い変更カテゴリーにすることが求められる場合もある。

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(付属書 A 表 2 参照)	中	NL/NM	LC の分析法に係る SST は、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、分析能パラメータ及び性能基準を満たしていることを保証する。管理の関係性は、既存の知識（一般的な分析技術の原理）及び分析法の開発時に得られた知識に基づき確立された。 変更に伴い SST の許容基準が緩和される場合には、より高い変更カテゴリーになる可能性がある。
LC カラム： アミローストリス-(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)被覆シリカゲル, クロマトグラフィー用 移動相の構成溶媒： <i>n</i> -ヘキサン、エタノール、TFA 検出方法： 紫外吸光光度計 (214 nm)	低	NL/NM	LC カラム、移動相の組成及び検出方法は、分離のメカニズムと検出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 を調節する必要がある場合がある。
EC として定義したその他の分析法操作パラメータの記述は、 本事例の目的を考慮して記載を省略する。			
以下の条件は、EC ではないと判断したパラメータの一部の例である ²⁾ ：			
移動相の組成（混合割合）： <i>n</i> -ヘキサン/エタノール/TFA（80：20：0.1） 装置の設定条件： 温度：30℃ カラムの長さ、粒子径	低	—	これらのパラメータは SST により管理される。主ピークの保持時間が最短及び最長になる極値のポイント、並びに中央のポイントにおいて、モデリングを用いた頑健性試験を実施した。
試料溶液及び標準溶液の調製: 移動相中の原薬濃度 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。

1) 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）

2) 地域によっては、これらの情報の一部が承認書に含まれることがある。

変更マネジメント及びブリッジング戦略

以下に記述した変更は、製品及び分析法のライフサイクルにおいて発生しうる変更の一例である。製品の初回承認時、製造所において設備を整備できなかったため、分析技術としてキラル超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を選択しなかった。初回承認の数年後、キラル SFC はより自然環境に配慮した分析技術であること、製造所において使用可能になったことを踏まえ、申請者は分析技術をキラル SFC へ変更したいと考えている。

当該変更において、SFC による分析法の開発に続き、申請者は体系化されたリスクアセスメントを実施し、分析能パラメータに対する潜在的な影響及び ATP として定義した CQA（立体純度）との関連性を評価する。リスクアセスメントの結果として、分析能パラメータ及び関連する許容基準を満たすか確認するための実験的なブリッジング試験を行う。新たな分析法に対するバリデーション及び代表的な試料又は標準物質との比較検討を行う。

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準を満たさない場合、申請者は、事前に規定した変更カテゴリーを用いた新たな分析法を実装すべきではない。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用される。

付属書 A の図 1 に示した例では、分析技術の承認後変更に際して、申請者が変更を実装するために行う手順を示す。上述の表に記載されている情報（EC 及び変更カテゴリー）について、事前に規制当局と合意しておく必要がある。

承認後変更
キラルHPLCからキラルSFCへの変更

以下の点を踏まえて変更のリスクを再評価

- 試験との関連性：高、CQA（立体異性体の定量）の管理
 - 試験の複雑さ：確立された分析技術
 - 変更の程度：関連する技術；分析法開発に役立つ化学、工程及び不純物に関する事前知識
- 見積もられたリスク：高

キラルSFCによる分析法の開発アプローチ

- HPLCによる分析法の開発手法と同じ原理である、より進んだ開発手法に従った。
- 分析法の性能に影響する可能性のあ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を行った。
- モデリング及び/又は多変量の実験を実施し、特定した分析法操作パラメータの範囲や分析法操作パラメータ間の相互作用を調査した。
- 分析法管理戦略を規定した。

以下の点を再確認

- 関連する分析能パラメータの許容基準への準拠：ECとして定義されている
- 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：有

ブリッジング試験を実施する前のリスクアセスメントの結果は
提出された変更カテゴリと一致している。
総合的なリスクカテゴリ：中

分析法開発の実施

- 工程及び不純物に関する理解、並びにより進んだ開発手法の実施を通じて、キラルSFCによる分析法の分析法操作パラメータを決定した。
- 分析法の記述（分析法管理戦略（SST）を含む）を最終化した。

分析性能の実証

- 分析技術に特異的なバリデーション実施計画書に基づき、分析法の妥当性を確認した。
- 上述の試験により、関連する分析能パラメータ及び分析法特性を評価し、妥当性を確認した。
- ブリッジング試験の立案及び実施（ICH Q14 表2）

結論

ブリッジング試験の成績に基づき変更の影響を判断する

- 分析性能への影響：関連する分析能パラメータ及び分析法特性は、いずれも許容基準を満たした。
- ブリッジング試験の成績は、全ての許容基準を満たした。

規制当局への報告

承認時に事前に合意した変更カテゴリに従って、
届出・中リスクとして報告し、適切な書類を提出した。

図 1：分析法の承認後変更時に申請者が行う作業手順の例

13.1.2 抗TNF-alpha モノクローナル抗体の力価の測定

緒言及び背景

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 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。

本事例の想定は以下のとおりである。

- 薬剤の作用機序：TNF-alpha が TNF-alpha 受容体へ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。
- Fc 領域によるエフェクター機能は対象外とする。
- 相対力価の規格値：標準物質の 80%～125%
- 開発される力価の分析法を用いて強制分解時の力価の変動を検出することができる。

表 4：目標分析プロファイル

使用目的		
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力価の測定		
CQA（生物活性）との関連性		
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。目標規格値：相対力価 80%～125% ¹⁾		
分析能パラメータと許容範囲		
分析能パラメータ	許容基準	理由
真度	<p>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。相対力価の検討範囲内では相対的な偏り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的な偏りの 90%信頼区間の上限～下限は、20%¹⁾を超えない。</p>	<p>薬局方の規定に基づき性能に関するパラメータを評価する。</p> <p>本分析法の使用目的を考慮して、許容基準が設定される。</p> <p>選択した分析能パラメータにより、意図した分析法で得られる報告値の品質を保証する。</p>
精度	<p>報告値範囲内の水準全体にわたる平均の室内再現精度の上側 95%信頼区間（幾何変動係数の 95%信頼区間）が 20%¹⁾を超えない。</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、強制分解した試料を用いることで、力価や用量反応曲線の形状の変化を検出できることを確認する。	製品が有効期間を通じて規格値を満たしていることを保証する
報告値範囲	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、規格値の範囲を含めなければならない(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% ¹⁾)。	必要な真度及び精度が実証されている規定された範囲

1) 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。

分析技術の選択

上述の ATP を考慮すると、抗 TNF-alpha モノクローナル抗体の相対力価の測定に適する分析技術は、結合親和性試験及び細胞応答性試験である。

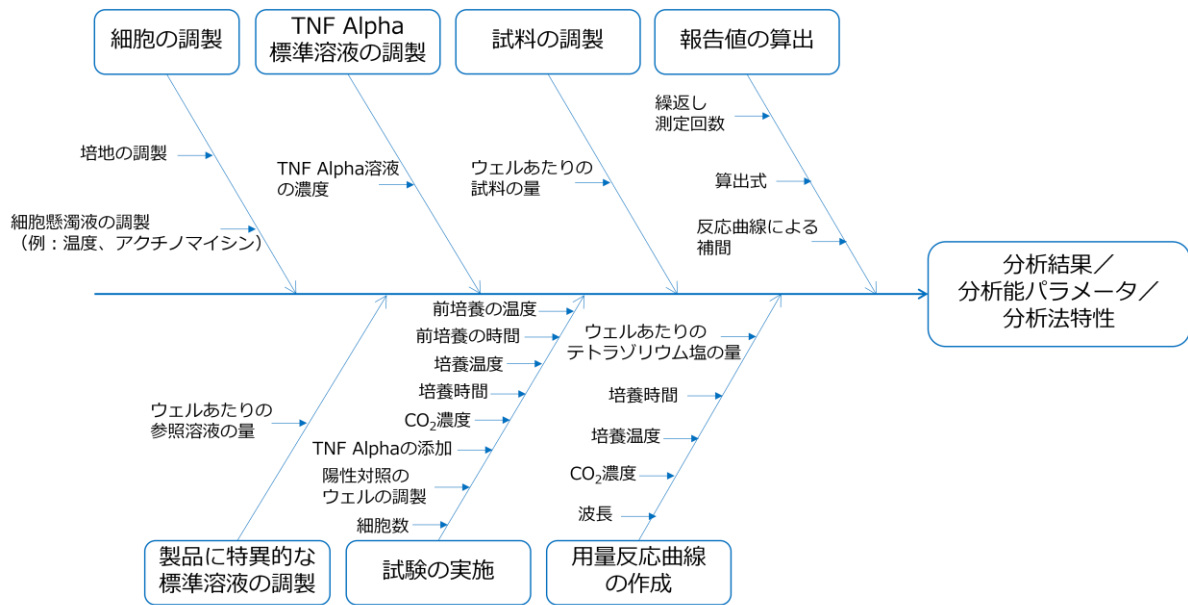
2 種類の分析法はいずれも、可溶性 TNF-alpha に抗 TNF-alpha モノクローナル抗体が結合することに依存している。結合親和性試験の信号は結合を直接測定している一方、細胞応答性試験はシグナル伝達経路のより後期のイベントを標的とした手法である。広く使用されている手法であること及び十分に特徴付けされた細胞株を入手可能であったことを踏まえ、細胞応答性試験の複数ある形式の中から細胞増殖試験を選択した。

分析法の開発

本事例で述べられている分析法は、より進んだ手法を用いて、測定対象分子及び相対力価測定に対する広範な知識に基づき開発された。

開発に当たっては、例えば以下の事項を考慮した。

- ATP で定義された分析法の分析能パラメータ及び関連する許容基準。
- 既存の知識及び QRM の原則を参考にした開発研究から得られた、分析法に対する十分な理解。リスクアセスメントにおいて考慮した要素を付属書 A 図 2 に示す。例えば以下の要素が挙げられる。
 - 細胞及びその性能（細胞密度、細胞生存率、継代数）
 - 強制分解試料を用いて評価した安定性の指標となる特性
- 頑健性試験の成績を反映した分析法管理戦略。



各段階の評価においては、PQSの要求事項（例：分析機器の適格性評価、測定実施者の訓練）、人的要因、試料間の相違、環境管理等を適切に考慮する。

図 2：石川ダイアグラム

分析法

分析法の概要を、以下に一例として示す。なお、下表は、承認申請資料において分析法について記述すべき全ての事項を反映したものではない。

表 5：分析法の記述

単位操作	記述
細胞の調製	承認申請資料には記述するが、本事例の表では割愛する。
標準溶液及び試料溶液の調製	
プレートの調製	
細胞の添加	
吸光度の測定	
計算	
試薬及び試液	WEHI-164 細胞（ATCC）、適切な濃度の TNF-alpha 溶液、成分組成を含む測定用及び培養培地、アクチノマイシン D の濃度、テトラゾリウム塩 WST-8

分析法管理戦略	
システム適合性試験	<ol style="list-style-type: none"> 1. 標準溶液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。 2. 試料溶液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。 3. 各標準曲線について算出された決定係数 (r^2) は、0.97 以上*になる。 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*
サンプル適合性評価	類似性/平行性の評価: <ul style="list-style-type: none"> - 上方漸近線の比 (A_{std}/A_{test}) : 0.8~1.2* - 下方漸近線の比 (D_{std}/D_{test}) : 0.8~1.2* - 勾配パラメータの比 (B_{std}/B_{test}) : 0.8~1.2* - 上方漸近線と下方漸近線の比 ($(D-A)_{std}/(D-A)_{test}$) : 0.8~1.2*

* 類似性/平行性の評価方法及び個別の値は、単なる例示に過ぎず、製品によって異なる。

分析法バリデーション

分析法の開発が完了し、分析法管理戦略が確立された後、ICH Q2 ガイドラインの推奨事項にしたがってバリデーション評価を計画及び実施した。

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

申請者は、承認申請資料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、その妥当性を説明した。提案された EC、変更カテゴリー及び EC ではないと判断された分析法操作パラメータの例を、付属書 A 表 6 に一例として示す。

注：下表に挙げられている EC の範囲及び関連する変更カテゴリーは、得られている知識、承認申請資料中で提示される情報及び妥当性の説明によって異なる。当該承認申請資料について、規制当局による審査を受ける。本事例で提示されている情報は、利用可能な、規制当局に提出される情報の一部のみを示したものであり、例示のみを目的として提示されたものである。EC の範囲 (EC であるか否かの別)、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る。変更の性質及び規模 (例：分析技術の変更) によっては、PACMP が必要になることがある。

表 6：評価されたリスク、提案された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

エスタブリッシュト コンディション	リスク カテゴリーの 総合評価	提案された 変更カテゴリー ¹⁾	コメント
ATP で定義されている 分析能パラメータ及び その許容基準(付属書 A 表 4)	高	PA	分析能パラメータ及びその許容基準は、報告値の品質を保証し、CQA につながる。分析能パラメータ及びその許容基準を拡大すると、CQA の管理に影響する可能性がある。
分析技術（原理） 細胞応答性試験	高又は中	PA 又は NM	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、分析能パラメータ及びその許容基準を満たしていることが保証されている。 変更が規格の許容基準に影響しない場合は、届出・中リスクとして報告しうるが、影響する場合には事前承認が必要になる。
分析法管理戦略の要素（SST 1～4、サンプル適合性評価）			
システム適合性試験 （付属書 A 表 5 参照）	中	NM ²⁾	分析法の性能は、以下の方法により保証される。
サンプル適合性評価 （付属書 A 表 5 参照）	中	NM ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • 付属書 A 表 5（及び承認申請資料）に示した分析法管理戦略の要素による、各分析法の手順に対する直接管理 • ATP を満たしていることを保証する、分析法管理戦略の規定の要素 • 分析法管理戦略の要素の変更後における、分析能パラメータ及び性能基準への遵守 <p>分析法の性能が保証されていることを示すことができない場合、当該変更を事前承認の変更カテゴリーで報告しなければならない。</p>
細胞の調製			
細胞株； WEHI-164 細胞(ATCC)	中	NM	（CQA につながる）作用機序に対する提示された理解を踏まえ、TNF-alpha に対する応答（薬剤存在下における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。

エスタブリッシュト コンディション	リスク カテゴリーの 総合評価	提案された 変更カテゴリー ¹⁾	コメント
			<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>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、細胞生存率、シグナルの強度、反応曲線の形状）を保証する。</p>
細胞の調製： 継代培養	低	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	低	NL	<ul style="list-style-type: none"> 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。
アクチノマイシン D 2 µg/mL を含有する測定用培地を使用した、 1 mL あたりの細胞数が 1×10 ⁶ の WEHI-164 細胞 懸濁液の調製	低	NL	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 <p>分析法管理戦略により、分析能パラメータ及び性能基準を満たしていることを保証する。ブリッジング試験の規模は変更の程度によって異なる。</p>
EC として定義したその他の分析法操作パラメータの記述は、 本事例の目的を考慮して記載を省略する。			
以下の条件は、EC ではないと判断したパラメータの一部の例である ²⁾			
プレートのレイアウト	低	—	開発時のデータから、分析結果に対する影響はない。

1) 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）

2) 地域の要件に基づき、変更カテゴリーを PA に引き上げなければならないことがある。

変更マネジメント及びブリッジング戦略

全ての変更において、申請者はリスクアセスメントを実施し、分析能パラメ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）との関連性を評価する。リスクアセスメントの結果として、分析能パラメータ及び関連する許容基準を満たすか確認するために必要となるブリッジング試験の規模が分かる。ブリッジング試験には、必要に応じて、変更の影響を受ける分析能パラメータに対するフル又は部分的再バリデー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。

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準を満たさない場合、申請者は、事前に規定した変更カテゴリーを用いた変更後の分析法を実装すべきではない。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用される。

付属書 A の図 3 に示した例では、継代細胞から ready to use 細胞への変更に際して、申請者が変更を実装するために行う手順を示す。

ICH Q14 図 2 にしたがって提案した EC 及び変更カテゴリー（付属書 A 表 6 参照）について、事前に規制当局と合意しておく必要がある。

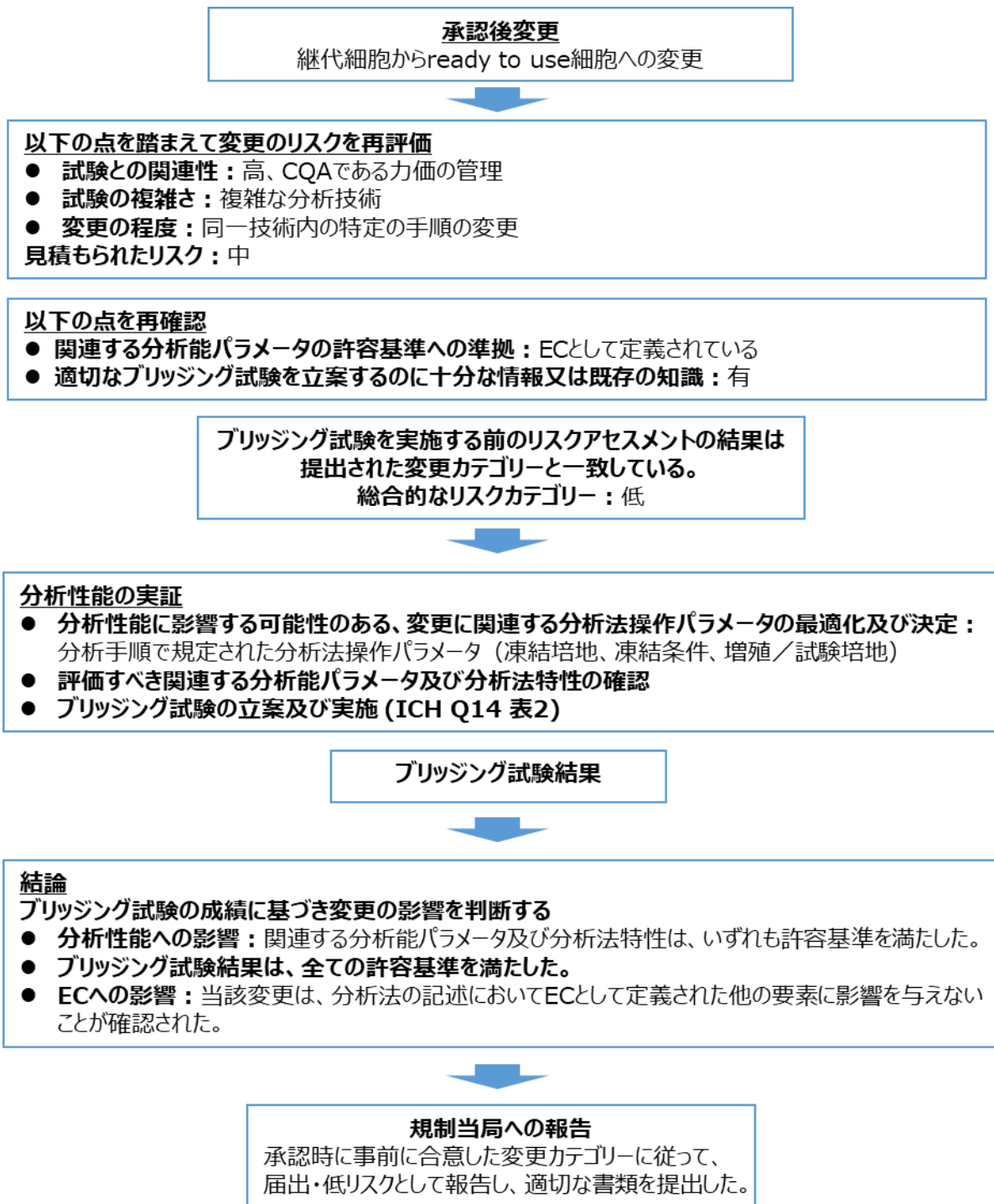


図 3：分析法の承認後変更時に申請者が行う作業手順の例

13.2 付属書 B：多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

	例 1	例 2	例 3
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) 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。

	例 1	例 2	例 3
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	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	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
	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	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、科学的に適切な頻度又は必要に応じてイベント駆動型で比較	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、科学的に適切な頻度又は必要に応じてイベント駆動型で比較
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 による変更マネジメント	必要に応じて規制当局と相談した上で、PQS による変更マネジメント	必要に応じて規制当局と相談した上で、PQS による変更マネジメント