

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
医薬品等規制調和・評価事業

先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した
医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究

令和4年度「AQbDによる分析法のライフサイクルマネジメントに関する研究」

より進んだ手法を活用して開発した分析法のCTDモックアップ

AMED AQbD 研究班

柴田寛子（国立医薬品食品衛生研究所）
川北哲也（第一三共株式会社）
内田圭介（中外製薬株式会社）
有安 葵（武田薬品工業株式会社）
井上敬介（武田薬品工業株式会社）
江原潤平（旭化成ファーマ株式会社）
小笠原実穂（アステラス製薬株式会社）
奥田章博（グラクソ・スミスクライン株式会社）
尾崎恭代（アストラゼネカ株式会社）
坂本 大（小野薬品工業株式会社）
新妻亮直（福島県）
餅田貴美子（中外製薬株式会社）
松田嘉弘（医薬品医療機器総合機構）
高津まり（医薬品医療機器総合機構）
檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）
小出達夫（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）
石井明子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部）
木吉真人（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部）
原園 景（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部）

目次

作成にあたって.....	2
3.2.P.5 製剤の管理 (XXXX 錠 2.5 mg)	3
3.2.P.5.1 規格及び試験方法.....	3
3.2.P.5.2 試験方法.....	3
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション.....	5
3.2.P.5.3.1. 確認試験.....	6
3.2.P.5.3.2. 純度試験 エナンチオマー.....	6
3.2.P.5.3.3. 定量法.....	6
3.2.P.5.3.3.1 目標分析プロファイル (ATP)	6
3.2.P.5.3.3.2 分析技術の選択.....	7
3.2.P.5.3.3.3 分析法のリスク評価.....	8
3.2.P.5.3.3.4 分析法操作パラメータがATPに与える影響の実験的評価.....	12
3.2.P.5.3.3.5 分析法管理戦略の構築.....	15
3.2.P.5.3.3.6 分析法バリデーション.....	18

作成にあたって

①本モックアップの事例設定にあたっては、以下の経口固形製剤を想定している。

- ・名称：XXXX 錠 2.5 mg
- ・錠剤重量：400 mg
- ・物質名：XXXX（分子量 500 程度の低分子化成品、UV 吸収有り、）

項目	特性
BCS クラス	Class 2
溶解性	20°C において、アセトニトリル、及びメタノールに溶けやすく、エタノール及び水／アセトニトリル混液（1:1）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
吸湿性	25°C、相対湿度 0%～93%において、吸湿性は認められない。

②試験方法に記載の分析条件やシステム適合性試験の内容は、あくまでも事例であり、規制当局の承認が得られることを確約するものではない。

③製剤パートの定量法についての"より進んだ手法"を使って分析法を開発し、分析法の理解が深まっている場合の CTD 記載事例であり、対象としては、3.2.P5.2 および 3.2.P5.3 である。事例設定及び状況付与の目的で 3.2.P5.1 も記載に含める。また、同様の記載コンセプトを、他の分析方法（類縁物質試験等）及び他のモダリティー（抗体医薬品等）に当てはめることができる。

④EC の特定にあたっては、記載の内容が参考になるが、審査マターであるため、本モックアップの対象外とする。

⑤本モックアップで使用している用語（目標分析プロファイルや分析法操作パラメータなど）は、ICH Q2(R2)及び Q14 の用語集を参照する。

3.2.P.5 製剤の管理 (XXXX 錠 2.5 mg)

補足説明

詳細な分析法の開発経緯はモジュール 3 に記載して提出することが想定されているが、承認審査事項を含む場合は、モジュール 2 にも流用できる。

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

本品の規格及び試験方法を表 3.2.P.5.1-1 に示す。

表 3.2.P.5.1-1 XXXX 錠 2.5 mg の規格及び試験方法

試験項目		規格値/判定基準	試験方法
性状	外観	微黄白色の割線入り素錠	日本薬局方通則
確認試験	保持時間	試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。	液体クロマトグラフィー及び紫外可視吸光度測定法
	紫外吸収スペクトル	試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの紫外吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。	
純度試験		YYYY : ●●%以下 個々 : ●●%以下 総量 : ●●%以下	液体クロマトグラフィー
製剤均一性		日本薬局方適合	製剤均一性試験法 (含量均一性試験) 液体クロマトグラフィー
溶出性		●●分間の Q 値は●●%	溶出試験法 (パドル法) 液体クロマトグラフィー
含量		表示量の 95.0~105.0%	液体クロマトグラフィー

3.2.P.5.2 試験方法

本品は定量するとき、表示量の 95.0 ~ 105.0% に対応する XXXX ($C_xH_xN_xO_x$) を含む。

(中略)

定量法

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。XXXX 約 10 mg に対応する量を精密に量り、水/アセトニトリル混液 (1:1) 約 160 mL を加えてよく振り混ぜた後、水/アセトニトリル混液 (1:1) を加えて正確に 200 mL とする (0.05 mg/mL)。この液を孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液約 2 mL 以上を除き、次のろ液を試料溶液とする。別に XXXX 標準物質約 50 mg を精密に量り、水/アセトニトリル混液 (1:1) を加えて溶かし、正確に 100 mL とする。この液 5 mL を正確に量り、水/アセトニトリル混液 (1:1) を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、XXXX のピーク面積

A_T 及び A_S を測定する。

XXXX ($C_xH_xN_xO_x$) の表示量に対する量 (%) = $M \times F \times A_T / A_S \times 2$

M : XXXX 標準物質の秤取量 (mg)

F : XXXX 標準物質の純度係数

2 : 換算係数

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 234 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 10 cm のステンレス管に 3 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。製品名 : ○○○○○または同等品

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : メタノール / pH 3.7 の 0.01 mol/L リン酸塩緩衝液 / アセトニトリル混液 (27 : 20 : 3)

流量 : 毎分 0.8 mL

面積測定範囲 : 試料溶液注入後 12 分間

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 10 μ L につき, 上記の条件で操作するとき, XXXX と YYYYY の分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μ L につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, XXXX のピーク面積の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

標準物質

XXXX 標準物質

XXXX 標準物質の規格に適合するものを用いる。

試薬・試液

リン酸塩緩衝液, 0.01 mol/L, pH 3.7

リン酸二水素カリウム 1.36 g を水に溶かして 1000 mL とした液に, 薄めたリン酸 (1 \rightarrow 10) を加え, pH を 3.7 に調整する。

MODR

下表の項目について, 記載の範囲で変更することが可能。

移動相の溶媒 (メタノール/アセトニトリル (9 : 1)) 比率	56~64%
移動相のリン酸塩緩衝液 pH	pH3.5~3.9
カラム温度	36~44°C

MODR 内での分析法操作パラメータの変更は、以下の分析能パラメータにつき、その基準を満足することを確認した上で行う。

特異性	1) XXXX の溶出位置に、ブランク溶液由来、プラセボ溶液由来のピークを認めないこと。 2) XXXX のピークと YYYYY のピークとの分離度が 1.5 以上であること。
真度	プラセボに XXXX を試料溶液濃度の 70%、100%、130%に相当する量を添加した試料溶液について、各濃度繰り返し 3 回での回収率について評価する。 1) 個々の回収率 98.0%~102.0%
併行精度 及び 室内再現精度	1) 回収率の標準偏差(併行精度)が 2.0%以下であること 2) 回収率の標準偏差(室内再現精度)が 2.0%以下であること
総分析誤差	真度から 100%を引いた値の絶対値と精度(室内再現精度)の和が 3.0%以下であること。

なお、併行精度は真度の項で得られた回収率の標準偏差から評価する。

補足説明

- ・"より進んだ手法"による分析法開発を行ったとしても、副次的なメリットである MODR や分析法の立証された許容範囲 (PAR) は必ずしも設定する必要はない。
- ・MODR や PAR を設定する場合は試験方法内にその領域や範囲を示す。また、本モックアップ 3.2.P.5.3.3.4 に示す様に、提案する MODR、PAR の妥当性のサポートデータを示す必要がある。

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

本品の試験方法のバリデーションは、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」（平成 7 年 7 月 20 日付 薬審第 755 号）及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第 338 号）に基づいて評価した。バリデーション実施項目を表 3.2.P.5.3-1 に示す。

表 3.2.P.5.3-1 バリデーション実施項目

試験項目	特異性	直線性	真度 ^b	併行精度	室内再現精度 ^b	定量限界	範囲	頑健性 ^c
確認試験	○	—	—	—	—	—	—	○
純度試験 エナンチオマー	○	○	○	○	○	○	○	○
溶出試験	○	○	○	○	○	—	○	○
定量法及び 含量均一性試験 ^a	○	○	○	○	○	—	○	○

○: 実施 —: 該当せず

a: 含量均一性試験の試料溶液濃度及び試験条件は定量法と同じため、定量法の結果を兼用した。

b: 両結果より、総分析誤差についての評価を実施した。

c: 分析法の開発段階で実施した。

3.2.P.5.3.1. 確認試験

(中略)

3.2.P.5.3.2. 純度試験 エナンチオマー

(中略)

3.2.P.5.3.3. 定量法

分析法の開発経緯を以下に示す。

補足説明

・分析法の開発の経緯は P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーションの項に記載することが可能であるが、記載の形式は一例である。

3.2.P.5.3.3.1 目標分析プロファイル (ATP)

本分析法は、XXXX 錠 2.5 mg 中の XXXX を定量するとき、その報告値の要件として以下の分析能パラメータの性能基準を有するよう設計した。

- ・真度：100±2.0%以内
- ・精度：2.0%以下
- ・総分析誤差：3.0%以内
- ・特異性：製剤添加剤由来及び不純物 YYYYY のシグナルが XXXX のシグナルを妨害しない
- ・範囲：少なくとも表示量の 80%～120%

以下に目標分析プロファイルにおける各分析能パラメータの性能基準の設定根拠を示す。

真度、精度、及び総分析誤差：適切な臨床試験の成績から、有効性及び安全性から決して超えることが許容できない本剤の限界品質は 90.0%～110.0%であることが確認されており、規格値を 95.0%～105.0%とすることを想定している。本来限度品質外であるものを規格値内としてしまう消費者危険を十分に抑えられる真度の要件として「100±2.0%以内」とした。また、出荷試験にて結果が OOS となったとき、繰り返し測定によって、現実的な測定回数で偶然誤差を、十分な判断が可能な 1.0%以下まで圧縮できる精度の要件として「2.0%以下」とした。加えて、真度から 100%を引いた値の絶対値と精度の和「3.0%以下」を総分析誤差として加えることで、消費者危険を最大 2.3%にまで抑えられる。

特異性：純度試験その他個々は 3.2.P.5.1 に示す規格値で管理するものの、不純物 YYYYY は恒常的に 0.5%以上含まれてくることが判明している。したがって、YYYYY の含量が本品の定量の障害をしないことが必要と考えた。

範囲：「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」（平成 7 年 7 月 20 日付 薬審第 755 号）に示されている、規定すべき範囲を用いた。

補足説明

- ・ 目標分析プロファイルは分析技術に依存しない報告値としての要件である。分析技術によっては、測定値の繰り返しを報告値とするなど工夫が必要である。また、分析法バリデーションの評価基準は、目標分析プロファイルを満たす限り必ずしも目標分析プロファイルと同じにする必要はない。明確な不純物（原薬もしくは製剤で規格化された不純物等）が存在する場合は、特異性に明記することが推奨される。（例えばクロマトグラフィー法であればそれが必須分離対象となる）
- ・ 目標分析プロファイルには定量的な基準、具体的な数値を設定することが望ましいが、特異性については分析技術に依存せず定量的な基準を記載することが困難なため、この事例では具体的な数値は記載していない。今後の課題と考えられる。
- ・ 目標分析プロファイルの設定根拠は、当局と申請者とのコミュニケーションの目的で記載することが推奨される。
- ・ なお、本モックで記載した目標分析プロファイルの設定根拠は、以下の 2 点を前提としている。
 - ✓ 測定結果から、ロットの代表値が規格値を超えている製剤ロットは出荷できないこと。また、市場流通品について、ロットの代表値が規格値を超える製剤ロットは回収対象となること。
 - ✓ 限度品質は臨床試験（患者を対象に有効性及び安全性を確認した試験、一般的には II 相以降を想定）で使用した製剤ロットの分析結果（1 ロットにつき 3 回測定など使用した分析法のばらつきが確認できるデータを含む）等に基づき、適切に設定されていること。
- ・ 総分析誤差を真度および精度の許容範囲が広い場合には追加で設定することが推奨される。上記の例では、真度、精度の代わりに一例として”真度から 100%を引いた値の絶対値と精度の和：3.0%以下”などの設定も可能である。

3.2.P.5.3.3.2 分析技術の選択

本分析法は、目標分析プロファイル、使用性、及び物質特性の観点から、コンベンショナルな液体クロマトグラフィー法（UV）を選択した。考慮した分析技術および選択の妥当性の要約を表 3.2.P.5.3-2 に示す。

表 3.2.P.5.3-2 分析技術選択の妥当性の要約(定量法)

分析技術	目標分析プロファイル				使用性			
	真度	精度	特異性	範囲	汎用性	操作性	測定時間	費用
HPLC-UV	◎	◎	○	◎	◎	◎	○	◎
UHPLC-UV	◎	◎	○	◎	○	◎	◎	◎
HPLC-MS	◎	○	◎	◎	△	△	○	△
UV	○	○	△	○	◎	◎	◎	◎
SFC-UV	◎	○	◎	○	△	○	○	△
TRS	○	△	○	○	△	○	◎	△

◎: 高い性能、○: 十分な性能、△: 低い性能、-: 該当せず

SFC: 超臨界流体クロマトグラフィー

TRS: 透過ラマン分光法

補足説明

- ・分析技術の選択に関する記述は、その妥当性の是非が問われるものではなく、開発ストーリーの説明を目的として記載した。一般的に用いられることが少ない分析技術を選択する場合には、本項で示す程度の分析技術選択の妥当性の要約を記載することが推奨されるものの、汎用的に用いられる HPLC、UHPLC 等においてはより簡略的に記載することでもよいであろう。
- ・UV は目標分析プロファイルに記載した要件の特異性を確保できないため、また TRS は精度を確保できないため除外している。UHPLC-UV、HPLC-MS、SFC-UV は汎用性、操作性の面から除外している。
- ・なお、汎用性や費用の面、繰り返し数の戦略による精度の補完により、今後 TRS が採用できる可能性も残っている。

3.2.P.5.3.3.3 分析法のリスク評価

本分析法の確立に向けて、目標分析プロファイルに規定した分析能パラメータに影響を及ぼしうる分析法操作パラメータ（インプット）を抽出した。それらの中から、事前の知識と初期の実験データに基づいて、潜在的なハザードから想定される、目標分析プロファイルに規定した分析能パラメータ（アウトプット）へ影響度が高いと判断した分析法操作パラメータを潜在的な重要パラメータ（重大性スコア 5 若しくは 7）とし、表 3.2.P.5.3-3 にまとめた。判断の根拠とした事前の知識及び初期の実験データを表 3.2.P.5.3-4 に示す。また、スコア定義を表 3.2.P.5.3-5 に示す。それらを各々 CNX 分類するとともに、ハザードの起こりうる可能性及びハザードの事前検出の困難度を踏まえてリスク評価を行った。表 3.2.P.5.3-6 に示すマトリクスより、リスク優先度 36~60 の場合に中リスク、リスク優先度が 61 以上の場合には高リスクと判定した。

表 3.2.P.5.3-3 分析法のリスク評価(定量法)

単位操作	項目	分析法操作パラメータ	潜在的なハザード	CNX	重大性 (7,5,3,1)	発生確率 (4,3,2,1)	検出性 (4,2,1)	リスク優先度	
								スコア	レベル
試料調製	溶解液	アセトニトリル比率	サンプルが溶けきらない	X	7	3	4	84	高
	濃度	試料溶液濃度	サンプルが溶けきらない、ピーク強度に影響がでる	C	7	1	1	7	低
	抽出	試料抽出時間	サンプルが溶けきらない	X	5	3	4	60	中
	ろ過	フィルター材質	サンプルが吸着する	X	5	3	4	60	中
		初流の廃棄量	サンプルが吸着する	X	5	3	4	60	中
分析条件	移動相	溶媒比率	カラム効率、分離度、ピーク形状に影響がでる	X	7	3	4	84	高
		溶媒中のアセトニトリル比	カラム効率、分離度、ピーク形状に影響がでる	X	7	3	4	84	高
		緩衝液の pH	カラム効率、分離度、ピーク形状に影響がでる	X	7	4	2	56	中
	洗浄	洗浄液のアセトニトリル濃度	次分析のピーク強度や再現性に影響がでる。	X	5	3	4	60	中
	カラム	ゲルバッチ間差、耐久性	カラム効率、分離度、ピーク形状に影響がでる	N	5	3	2	30	中
		カラムサイズ、粒子径	カラム効率、分離度、ピーク形状に影響がでる	C	7	1	1	7	低
		担体種、修飾基	カラム効率、分離度、ピーク形状に影響がでる	C	7	1	1	7	低
	装置	流速	カラム効率、分離度、ピーク形状に影響がでる	X	5	3	2	30	中
		検出波長	ピーク強度、ピークの再現性に影響がでる	C	7	1	1	7	低
		注入量	ピーク強度に影響がでる	C	7	1	1	7	低
		カラム温度	カラム効率、分離度、ピーク形状に影響がでる	X	7	3	2	42	中
		サンプルクーラー温度	サンプルが析出する、測定中に含量が低下する	X	5	3	2	30	中

C: 制御可能なもの、N: 制御不可能なもの、X: 更なる実験の対象となるもの

重大性: ハザードの目標分析プロファイルに規定した分析能パラメータへの影響度、発生確率: ハザードの起こりうる可能性、検出性: ハザードの事前検出の困難度

リスク優先度: 重大性スコア×発生確率スコア×検出性スコア

表 3.2.P.5.3-4 事前の知識及び初期開発データに基づく重大性スコア評価

項目	分析法操作パラメータ	事前の知識及び初期開発実験結果の概要	真度への影響度	精度への影響度	特異性への影響度	重大性 (7,5,3,1)
溶解液	アセトニトリル比率	主薬はアセトニトリルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。	H	M	L	7
濃度	試料溶液濃度	主薬はアセトニトリルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。	H	M	L	7
抽出	試料抽出時間	低有機溶媒においては僅かな回収率の低下を認めた。	M	M	L	5
ろ過	フィルター材質	低有機溶媒においては僅かな回収率の低下を認めた。	M	M	L	5
	初流の廃棄量	低有機溶媒においては僅かな回収率の低下を認めた。	M	M	L	5
移動相	溶媒比率	原理的にクロマトグラムプロファイルに大きな影響を与える。	M	L	H	7
	溶媒中のアセトニトリル比	原理的にクロマトグラムプロファイルに大きな影響を与える。	M	L	H	7
	緩衝液の pH	原理的にクロマトグラムプロファイルに大きな影響を与える。	M	L	H	7
洗浄	洗浄液のアセトニトリル濃度	30%アセトニトリル溶液で 1%未満のキャリーオーバーを認めた。	M	M	L	5
カラム	ゲルバッチ間差、耐久性	劣化したカラムでは、分離には影響しないもののピーク形状不良を認めた。	L	M	M	5
	カラムサイズ、粒子径	原理的にクロマトグラムプロファイルに大きな影響を与える。	M	L	H	7
	担体種、修飾基	原理的にクロマトグラムプロファイルに大きな影響を与える。	M	L	H	7
装置	流速	原理的にピークの形状にある程度の影響を与える。	M	M	M	5
	検出波長	原理的にピークの強度、強度比に大きな影響を与える。	H	M	M	7
	注入量	原理的にピークの強度、ピーク形状に大きな影響を与える。	H	H	L	7
	カラム温度	原理的にクロマトグラムプロファイルに大きな影響を与える。	M	L	H	7
	サンプルクーラー温度	5°C 未満においては白濁するバイアルを認めた。	H	M	L	5

H: 大きな影響を与える（与えると推定できる）、M: ある程度の影響を与える（与えると推定できる）、L: ほとんど影響を与えない（与えないと推定できる）

表 3.2.P.5.3-5 リスクスコアプロファイル

単位操作	スコア	スコア定義	詳細
重大性	7	大きな影響がある	ATP における真度、精度、特異性への影響度大(H)を含む。
	5	影響がある	ATP における真度、精度、特異性への影響度中(M)を2つ以上含む
	3	軽微な影響がある	ATP における真度、精度、特異性への影響度中(M)を含む。
	1	ほとんど影響がない	ATP における真度、精度、特異性への影響度がすべて小(L)。
発生確率	4	しばしば発生する	定期的に発生することが予想される (10/100)
	3	ときどき発生する	低い頻度で発生することが予想される (5/100)
	2	まれに発生する	稀に発生すると予想される (1/100)
	1	ほとんど発生しない	発生しない、もしくはほとんど発生しないレベル
検出性	4	ほとんど検出できない	検出する方法、システムがなく、検知することもできない
	2	通常検出できる	容易に検知することができる
	1	常に検出できる	検出する方法、システムがある

表 3.2.P.5.3-6 リスク優先度によるリスク分類

リスクプロファイル					リスク優先度プロファイル					
	重大性					検出性				
		1	3	5	7		1	2	4	
発生確率	1	1	3	5	7	リスク	1	1	2	4
	2	2	6	10	14		2	2	4	8
	3	3	9	15	21		3	3	6	12
	4	4	12	20	28		4	4	8	16
					5		5	10	20	
					6		6	12	24	
					7		7	14	28	
					9		9	18	36	
					10		10	20	40	
					12		12	24	48	
					14		14	28	56	
					15		15	30	60	
					20		20	40	80	
					21		21	42	84	
					28		28	56	112	

リスク優先度 35 以下：低

リスク優先度 36～60：中

リスク優先度 61 以上：高

補足説明

- ・分析法開発におけるリスク評価の実施は、MODR を設定しない場合でも、頑健な分析法開発の手助けとなるために推奨される。
- ・リスク評価の対象とする因子の事前抽出にあたっては、事前に特性要因図等を用いて網羅的な検証を行う必要がある。

3.2.P.5.3.3.4 分析法操作パラメータが ATP に与える影響の実験的評価

リスク評価において、「X」分類のうち、中リスク及び高リスクに分類された分析法操作パラメータについて、リスク低減及び分析法への MODR の設定を目的に、実験的評価による頑健性の検証を行った。なお、変動幅の検証においては、目標分析プロファイルに設定した分析能パラメータ（真度、精度、特異性等）の他、分析法操作パラメータの変動が直接影響し得る分析法特性（分離度やシンメトリー係数等）も指標に用いた。

1) 試料調製の分析法操作パラメータが ATP に与える影響の評価

潜在的なハザードから、試料調製の分析法操作パラメータは目標分析プロファイルに設定した分析能パラメータの中でも特に真度への影響が懸念される。したがって、含量が 100% と想定される試料を用いたときの測定値を応答とし、意図的に分析法操作パラメータを変動させたときの頑健な変動範囲を確認した。特定の分析法操作パラメータを 1 つだけ変更したときの、他のすべての分析法操作パラメータは、3.2.P.5.2 に記載の条件に従っている。

評価の内容とその結果を表 3.2.P.5.3-4 に示す。

表 3.2.P.5.3-7 試料調製の分析法操作パラメータが ATP に与える影響の評価

分析法操作パラメータ	検証の変動幅	応答(基準): それぞれの結果	頑健な変動範囲
アセトニトリル比率	40, 50, 60%	測定値(100±2.0%): 99.9, 100.1, 99.7%	40~60%
試料抽出時間	0, 20, 60 分 ^a	測定値(100±2.0%): 99.6, 99.8, 99.7%	0~60 分
フィルター材質	PVDF, PTFE, PES	測定値(100±2.0%): 99.5, 99.8, 99.9%	いずれも可
初流の廃棄量	0, 1, 2, 5 mL	測定値(100±2.0%): 96.2, 98.8, 99.9, 99.7%	1~5mL

a: 完全に崩壊してからの追加攪拌時間

補足説明

- ・精度の評価に関しては、変動幅の中で大きなばらつきがないことをもって影響がないことを推測可能である。

2) 分析条件の分析法操作パラメータが ATP に与える影響の評価

溶媒中のアセトニトリル比及び流速については、潜在的なハザードから特に特異性への影響が懸念される。したがって、分離対象不純物 YYYYY と主ピークとの分離度を応答とし、意図的に分析法操作パラメータを変動させたときの頑健な変動範囲を確認した。

洗浄液のアセトニトリル濃度については、潜在的なハザードから特に真度への影響が懸念される。したがって、試料溶液測定後に試料溶解液を測定し、次分析に持ち越される主ピークの強度を応答とし、意図的に分析法操作パラメータを変動させたときの頑健な変動範囲を確認した。

サンプルクーラー温度については、潜在的なハザードから特に真度への影響が懸念される。したがって、含量が 100%と想定される試料を用いたときの測定値を応答とし、意図的に分析法操作パラメータを変動させたときの頑健な変動範囲を確認した。さらに、48 時間経過後の面積値の変動を確認した。

評価の内容とその結果を表 3.2.P.5.3-5 に示す。

表 3.2.P.5.3-8 分析条件の分析法操作パラメータが ATP に与える影響の評価

分析法操作パラメータ	検証の変動幅	応答(基準): それぞれの結果	頑健な変動範囲
溶媒比率	実験計画法にて相互作用を含めて実施(表 3.2.P.5.3-6)		
溶媒中のアセトニトリル比	2/30, 3/30, 4/30	分離度(≥2.0): 1.8, 2.3, 2.5	3/30~4/30
緩衝液の pH	実験計画法にて相互作用を含めて実施(表 3.2.P.5.3-6)		
洗浄液のアセトニトリル濃度	30, 50, 70%	ピーク強度(≤0.1%): ND ^a , ND, ND	30~70%
流速	0.6, 0.8, 1.0 mL/min	分離度(≥2.0): 2.3, 2.3, 2.2	0.6~1.0 mL/min
カラム温度	実験計画法にて相互作用を含めて実施(表 3.2.P.5.3-6)		
サンプルクーラー温度	5, 10, 25°C	測定値(100±2.0%): 99.5, 99.8, 99.9% 面積値変動(±2.0%): NT ^b , NT, 0.0%	5~25°C

a: ピークを検出せず

b: 実施せず

3) 分析条件の分析法操作パラメータが ATP に与える影響の評価 (相互作用を含む)

表 3.2.P.5.3-5 に示す、移動相の溶媒比、移動相緩衝液の pH、及びカラム温度については、相互作用を含めた検証を行うために、表 3.2.P.5.3-6 に示す実験計画法にて頑健な変動範囲を確認した。応答としては、特異性への影響の懸念があることから分離対象不純物 YYYYY と主ピークとの分離度を応答の一つとした。また、ピーク形状の悪化による精度への影響の懸念があることから、シンメトリー係数を応答の一つとし、さらに溶媒使用量の削減など分析法の使用性の面から保持時間の基準を応答に追加した。

表 3.2.P.5.3-9 分析条件の分析法操作パラメータの実験計画（中心複合計画）と MODR

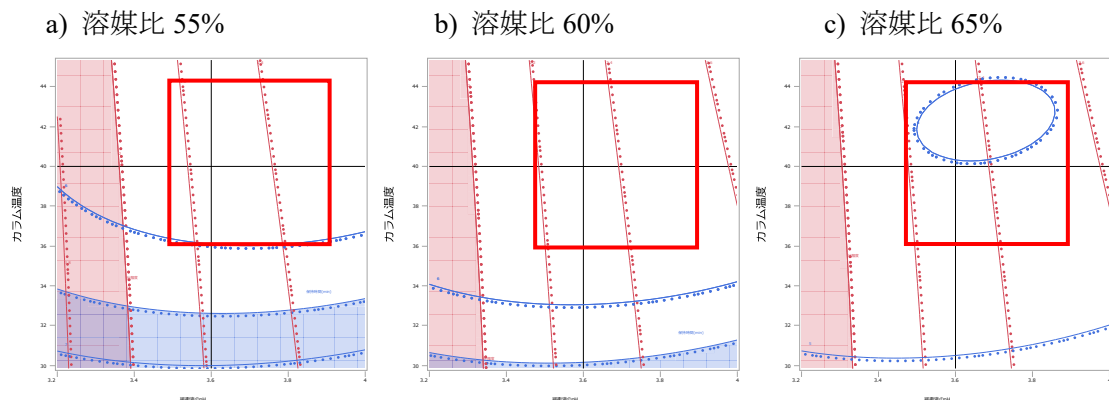
分析法操作パラメータ	検証の変動幅	応答(基準)	頑健な変動領域 MODR
溶媒比率	55~65%	・分離度(≥2.0)	56~64%
緩衝液の pH	3.2~4.0	・シンメトリー係数(0.8~1.4)	pH3.5~3.9
カラム温度	30~45°C	・主ピーク保持時間(≤6.5 min)	36~44°C

得られた等高線プロファイルを図 3.2.P.5.3-1 に示す。分離度、シンメトリー係数、主ピーク保持時間の中心複合計画における予測値と実測値とのあてはまりについては、平均二乗誤差がそれぞれ 0.0282, 0.0048, 0.1007 であり、寄与率 R^2 がそれぞれ 1.00, 0.98, 100 であった。

本結果に基づき、全ての応答の基準を満たす頑健な変動領域（赤枠）として、分析法操作パラメータの MODR（溶媒比率 56~64%、緩衝液の pH3.5~3.9、カラム温度 36~44°C）を設定した。

なお、本 MODR 内での分析法操作パラメータの変更は、分離度及びシンメトリー係数への影響がないことを直接的に確認しているものの、目標分析プロファイルに掲げている特異性、真度、精度、及び総分析誤差への評価は間接的である。したがって、変更後の試験方法を適用するにあたっては、P.5.3.3.6 分析法バリデーションの項に示す、特異性、真度、精度、及び総分析誤差と同等の実施内容及び、同一の判定基準への適合を確認した後に行う。

図 3.2.P.5.3-1 移動相緩衝液 pH とカラム温度の等高線プロファイル(頑健な変動領域)



補足説明

- ・デザインスペースと同様に、MODR 内の全ての領域についてバリデーションを実施することは必須と考えられていない。本モックでは、室内再現精度で評価される項目、試験者やカラム等については、MODR 内でパラメータを変更した時に評価するアプローチを取っている。予め試験者やカラムについて検討が必要と判断される場合には、MODR の検討に含む場合もあると考えられる。

3.2.P.5.3.3.5 分析法管理戦略の構築

目標分析プロファイルに影響を及ぼす可能性がある分析法操作パラメータのリスク低減のため、「X」及び「N」に分類されたパラメータについて表 3.2.P.5.3-7 に示す分析法管理戦略を制定した。また、合わせて分析法管理戦略制定後のリスク評価結果を表 3.2.P.5.3-7 に示す。記載の分析法管理戦略の制定により、いずれの分析法操作パラメータもリスク優先度が「低」となることを確認した。

補足説明

- 一般的に分析法管理戦略には、分析法操作パラメータ制御とシステム適合性基準が含まれる。また、分析法の詳細な実施手順を記述することに加え、必要な場合、重要試薬またはその他の消耗品の管理も分析法管理戦略に含まれる。

表 3.2.P.5.3-10 分析法管理戦略と管理戦略制定後の再リスク評価（定量法）

ユニット	項目	分析法操作パラメータ	分析法管理戦略	重大性 (7,5,3,1)	発生確率 (4,3,2,1)	検出性 (4,2,1)	リスク優先度	
試料調製	溶解液	アセトニトリル比率	頑健な変動範囲 40～60%のうちの 50%を設定する	7	<u>1</u>	4	<u>28</u>	<u>低</u>
	抽出	試料抽出時間	頑健な変動範囲 0～60 分のうちの 0 分を設定する	5	<u>1</u>	4	<u>20</u>	<u>低</u>
	ろ過	フィルター材質	問題がないことが確認された材質情報を操作手順に記す		5	<u>1</u>	4	<u>20</u>
初流の廃棄量		頑健な変動範囲 1～5mL のうちの 2 mL を設定する		5	<u>1</u>	4	<u>20</u>	<u>低</u>
分析条件	移動相	溶媒比率	頑健な変動範囲 55～65%のうちの 60%を設定する	7	<u>1</u>	4	<u>28</u>	<u>低</u>
		溶媒中のアセトニトリル比	頑健な変動範囲 3/30～4/30 のうちの 3/30 を設定する	7	<u>1</u>	4	<u>28</u>	<u>低</u>
		緩衝液の pH	MODR として pH3.4～4.0 を設定する YYYY との分離度 1.5 以上を SST に設定する	7	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>7</u>	<u>低</u>
	洗浄	洗浄液のアセトニトリル濃度	頑健な変動範囲 30～70%のうちの 50%を設定する	5	<u>1</u>	4	<u>20</u>	<u>低</u>
	カラム	ゲルバッチ間差、耐久性	YYYY との分離度 1.5 以上を SST に設定する	5	3	<u>1</u>	<u>15</u>	<u>低</u>
	装置	流速	頑健な変動範囲 0.6～1.0 mL/min のうちの 0.8 mL/min を設定する	5	<u>1</u>	2	<u>10</u>	<u>低</u>
		カラム温度	MODR として 37～42°C を設定する YYYY との分離度 1.5 以上を SST に設定する	7	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>7</u>	<u>低</u>
サンプルクーラー温度		頑健な変動範囲 5～25°C のうちの 25°C を設定する 25°C での溶液安定性情報 48h を操作手順に記す	5	<u>1</u>	2	<u>10</u>	<u>低</u>	

リスク優先度: 重大性スコア×発生確率スコア×検出性スコア

赤字アンダーライン箇所: 表 3.2.P.5.3-3 分析法のリスク評価（定量法）からの変更点

補足説明

- 頑健であることが検証された範囲内で分析法操作パラメータの設定をすることや、操作手順にナレッジを反映させることにより、目標分析プロファイルに規定した分析能パラメータに影響を及ぼすハザードが起こる可能性を低減させることができる。
- 適切な SST の設定は、目標分析プロファイルに規定した分析能パラメータに影響を及ぼすハザードの事前の検出されにくさを低減させる（検出性を上げる）ことができる。記載の例においては、分離度 1.5 が完全分離を示すことが一般的な共通認識であることから設定根拠を示していないが、理論段数及びシンメトリー係数にて設定する場合は、科学的に妥当な設定根拠の記載が必要となる。
- JP 原案記載要領に従った記載には含まれない分析法操作パラメータについても、企業の中の開発や技術移転をスムーズに実施する目的で含めている。

3.2.P.5.3.3.6 分析法バリデーション

3.2.P.5.2に記載した試験方法に従って、定量法及び含量均一性試験のバリデーションを実施し、その結果を表 3.2.P.5.3-8 に示す。目標分析プロファイルを満たすよう予め設定したバリデーション判定基準に対し、全ての結果は適合し、本法の妥当性を確認した。詳細は別に添付する「XXXX 錠 2.5 mg の定量法及び製剤均一性（含量均一性試験）の分析法バリデーション」（3.2.P.5.3-1）参照。

表 3.2.P.5.3-11 定量法及び含量均一性試験のバリデーション結果（1/2）

項目	実施内容及び判定基準	結果
特異性	1) XXXX の溶出位置に、ブランク ^a 溶液由来、プラセボ溶液由来、及び強制劣化プラセボ ^b 溶液由来のピークを認めないこと。 2) XXXX のピークと YYYYY のピークとの分離度が 1.5 以上であること。 3) 標準溶液、プラセボに XXXX 及び YYYYY を添加した試料溶液、及び製剤の強制劣化品 ^b の試料溶液の XXXX のピークの単一性が確認できること	1) XXXX の溶出位置に、ブランク ^a 溶液由来、プラセボ溶液由来、及び強制劣化プラセボ ^b 溶液由来のピークを認めないことを確認した。 2) XXXX のピークと YYYYY のピークとの分離度が 4.4 であった。 3) フォトダイオードアレイ検出器を用いた測定により、標準溶液、プラセボに XXXX 及び YYYYY を添加した試料溶液、及び製剤の強制劣化品 ^b の試料溶液の XXXX のピークのピーク頂点を含む 5 点の紫外吸収スペクトルパターンが同等であり、ピーク単一性を有することを確認した。
直線性	試料溶液濃度の 50%～150% ^c に相当する範囲内 5 水準以上について評価する。 1) 回帰直線の相関係数が 0.999 以上であること 2) %y 切片 ^d が±2.0%以内であること 3) ピーク面積／濃度の偏差 ^e が±2.0%以内であること	1) 0.999 2) 0.1% 3) -0.3%～0.4%
真度	プラセボに XXXX を試料溶液濃度の 50%、100%、150%に相当する量を添加した試料溶液について、試験日、試験者、装置、及びカラム ^f を変えて 3 実験、繰り返し 2 回での回収率について評価する。 1) 個々の回収率 98.0%～102.0%	1) 99.8%～100.8% ・回収率の平均値の 95%信頼区間： 100.1%～100.5%

a: 試料溶解液：水／アセトニトリル混液（1:1）

b: 60°C 1 ヶ月、40°C/75%RH 1 ヶ月、25°C/60%RH 総照度 120 万 lx-h のそれぞれの条件で保存したもの

c: 開発中のデータも担保する目的で目標分析プロファイルに記載している以上の範囲で検証を実施している

d: 回帰直線の y 切片を表示量 100%に相当するピーク面積で除した百分率

e: 表示量 100%におけるピーク面積／濃度に対する偏差（%）

f: 室内再現精度を検証するための変動要因として、表 3.2.P.5.3-7 において可能性が 3 となっている「カラムのゲルバッチ間差」を含めた。

表 3.2.P.5.3-11 定量法及び含量均一性試験のバリデーション結果 (2/2)

項目	実施内容及び判定基準	結果
併行精度 及び 室内再現精度	真度の項で得られた回収率の標準偏差から評価する。 1) 回収率の標準偏差(併行精度)が 2.0% 以下であること 2) 回収率の標準偏差(室内再現精度)が 2.0%以下であること	1) 0.2% ・回収率の標準偏差の 95%信頼区間: 0.1%~0.3% 2) 0.3% ・回収率の標準偏差の 95%信頼区間: 0.2%~0.6%
総分析誤差	真度の結果及び室内再現精度の結果から評価する。 ・真度から 100%を引いた値の絶対値と精度の和が 3.0%以下であること。	0.5%~1.1%
頑健性	標準溶液及び試料溶液について一定時間毎に分析を繰り返すことで評価する。 ・開始時からのピーク面積の変化率が ±2.0%以内であること	標準溶液及び試料溶液は遮光下 25°C で 60 時間安定であった。
範囲	真度、直線性、精度の結果から、本分析法の範囲を規定する。 ・50%~150%が含まれること	真度、直線性、及び精度の結果から、対表示量の 50%~150%の範囲で本試験方法が適用可能であることを確認した。

補足説明

- ・CTD への分析法バリデーションの判定基準の記載が推奨される。
- ・分析法バリデーションの実施内容は、添付するバリデーション報告書を参照するという Module3 の記載事例である。
- ・バリデーションにおいては、MODR の許容範囲内の特定のセットポイントのみ実施すればよく、必ずしも中心値とする必要はない。従前のおりそのセットポイントを試験方法の標準操作手順書に記載することとなる。
- ・分析法バリデーションデータの取得方法及び解析にあたっては、あくまでも一例であり、その妥当性を本書で示すものではない