

付属書 II

分析法の変更に対する体系的なアプローチ

日本製薬工業協会
和田 雅昭

付属書 II の構成

- 分析法の変更の原則
- 分析法の変更に対する体系的なアプローチ

分析法の変更の原則

- MAHは、承認された製品について、**現行の分析法を維持し、最新の状態にあるよう保証する**ことが期待される。
- この章で示されるアプローチの意図は、**目的に合った同等以上の分析法への変更を体系的に実施するよう促すこと**である。
- この章では、市販製品の試験に使用される分析法の変更について、具体的な基準を規定するアプローチを示している。
- このアプローチに従い、**すべての基準を満たした場合、適切ならば、関連する規制当局への即時又は実施後の届出により分析法の変更を実施することができる。**

本邦では、Q12通知で示されているように、変更を行う場合には薬事手続きが必要となる

適用範囲外

- その分析法によって得られる複雑な情報が判定基準に十分反映されていない分析法
 - 特性の一部分しか特定及び規定されていない分析法（ペプチドマップによる確認試験、複雑な原薬の試験など）
 - 標準品との規定された特性外の全体的な比較が規格及び試験方法の判定基準に含まれている分析法（天然物由来の製品、バイオテクノロジー応用医薬品の「標準品と同等／同質」等）
- 生物学的／免疫学的／免疫化学的原理に基づく分析法又は生物試薬を使用する分析法（バイオアッセイ、結合試験、ELISA、外来性ウイルスの試験等）の変更
- モデル及び多変量法の変更
 - 多変量モデルのモデルメンテナンスは変更とはみなされない。
- **薬局方各条に記載されている分析法（試験法）の変更**

上記の除外基準以外は、バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に使用されるものも含め、すべての分析法が適用範囲となる

このアプローチを利用するための要件

- 現行の分析法と予定している分析法の物理化学的根拠及び高次原理が同じであること（UV 分光検出法を使用した逆相クロマトグラフィー等）
- 現行の分析法のバリデーション実施計画書の判定基準が、提案する分析法にも適用できること
- バリデーションの結果により、予定している分析法が現行の分析法と同等又は優れていることが実証されること
- 現行の分析法と予定している分析法を用いて得られた試験結果が互いに同等であること ⇒ 2つの方法で評価
 - 予定している分析法が同等な結果をもたらすこと
 - 現行の分析法と提案する分析法を使用して得られた結果を比較する明確な基準がバリデーション実施計画書に記載されていること

これらの基準が満たされた場合、両分析法は同等であり、適切ならば、規制当局への即時又は実施後の届出により変更を実施することができる

このアプローチが利用できないケース

- **判定基準の変更（不純物の総量、力価等）**

- より緩い判定基準を導入する場合
- 地域の現行規制によって認められていない場合

- **毒性又は臨床データの提出が必要な場合**

分析法の変更に対する体系的なアプローチ

ステップ	内容、例
ステップ1 分析法の機序/原理及び 記述の評価	• 分析法に複数の技術が使用されている場合（例：UV及びMS検出を使用したHPLC）、各技術を分析法の記述に含める • 変更前後で、分析法（及び機序）は科学的根拠及び原理は原則同じ • 異なる機序への変更（例：逆相クロマトグラフィーから順相クロマトグラフィーへの変更）は適用範囲外
ステップ2 分析法バリデーション 実施計画書の社内承認	• 実施計画書は、変更前後の分析法の比較、元の実施計画書の知識、規制当局の要件に基づく • バリデーションは、予定している分析法が意図する目的を保証するものではない（ICH Q12に従い検証、元の分析法の検証項目を考慮、並行試験の実施）
ステップ3 システム適合性の判定 基準の決定	• 元の分析法の適合性の判定基準を考慮し、また分析法の開発データ及び商業生産で得られたその他の知識に基づき、システム適合性の判定基準を決定する
ステップ4 分析法バリデーション の実施	• 実施計画書を実行し、その結果を事前に規定した判定基準と比較 • いずれかの基準が満たされていない場合、その分析法の変更は本アプローチの適用範囲外となる
ステップ5 薬事申請への影響評価	• 薬事申請の観点から、新たな判定基準又は判定基準の改訂（不純物の総量、力価等）が必要とされる場合、分析法の変更により毒性又は臨床データが必要とされる場合、本アプローチの適用範囲外
ステップ6 ～10	• バリデーション結果の文書化、企業内のPQSに基づく変更管理、当局への届出、規制当局による調査時に当該結果を提示できるよう準備