

令和8年2月19日 開催
「ICH Q2 (R2) : 分析法バリデーション」
「ICH Q14 : 分析法開発」
説明会

ICH Q14

③ 付属書

(主な説明範囲 : 13章)

ICH Q14の構成

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 目標分析プロファイル(ATP)
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
5. 頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲
6. 分析法管理戦略
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. 多変量分析法の開発
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
10. 分析法に係る情報の提出

本セクションの説明範囲

付属書 A : ICH-Q14の原則の活用事例

- 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
- 抗TNF-alphaモノクローナル抗体の力価の測定

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

11.用語集

12.参照文献

13.付属書

付属書A：ICH Q14の原則の活用事例

本文の関連箇所：主に3~7章

構成

- イントロ
事例の目的
選択されたリスク（リスク因子）
リスク低減
- ライフサイクルマネジメント及び承認後の具体的な事例
 - 13.1.1 化成品原薬：立体異性体を対象とした純度試験
 - 13.1.2 抗TNF α モノクローナル抗体：力価試験

付属書A イントロ

付属書A 作成目的の説明

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。

- 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の変更カテゴリー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。

付属書A イントロ

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に向けた方策の例を説明する。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
- 分析技術の複雑さ
- 変更の程度

リスク低減

- 製品及び製造工程に係る知識
- 分析法に対する理解及び分析法管理戦略
- 分析法の変更に対して実施するブリッジング戦略

付属書A イントロ

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

付属書A イントロ

選択されたリスク（リスク因子）

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、確立された技術か（例：薬局方に収載されている試験法）
- ✓ 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

付属書A イントロ

選択されたリスク（リスク因子） 変更の程度

- ✓ 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
- ✓ 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）

付属書A イントロ

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や粒子径及び粒度分布）

付属書A イントロ

リスク低減に使用できる知識の例

分析法に対する理解及び分析法の管理戦略

- ✓ 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
- ✓ 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、分析法の実証された頑健性
- ✓ 許容範囲（例：PARや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）

付属書A イントロ

リスク低減に使用できる知識の例

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

付属書A 分析法ライフサイクルの事例

13.1.1 化成品原薬：立体異性体を対象とした純度試験

13.1.2 抗TNF α モノクローナル抗体：カ価試験

このあと概要を紹介

- 緒言及び背景：ATPの設定
- 分析技術の選択
- 分析法開発
- 分析法
- 分析法バリデーション
- EC及び変更カテゴリーの妥当性に係る説明
- 変更マネジメント及びブリッジング戦略

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

事例の想定シチュエーション

- 品目
抗TNF-alphaモノクローナル抗体
- CQA
生物活性
- 分析法の使用目的
出荷試験及び安定性試験における相対力価の測定
(Fc領域によるエフェクター機能は測定対象外)
- 規格値
製品の代表的な標準物質の 80%~125%

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

表4：目標分析プロファイル 目標プロファイル (ATP) の例

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相対力価の測定		
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%		
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%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	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平均値の上側95%信頼区間（幾何変動係数の95%信頼区間）が20%を超えない。	

使用目的

CQA (生物活性) との関連性

真度

相対バイアス直線性

精度

室内再現精度

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

分析法目標プロファイル (ATP) の例

・・・続き

妨害のないこと

特異性 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 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%)	規定された範囲

安定性の指標となる特性

真度及び精度を満たす相対力価の範囲

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

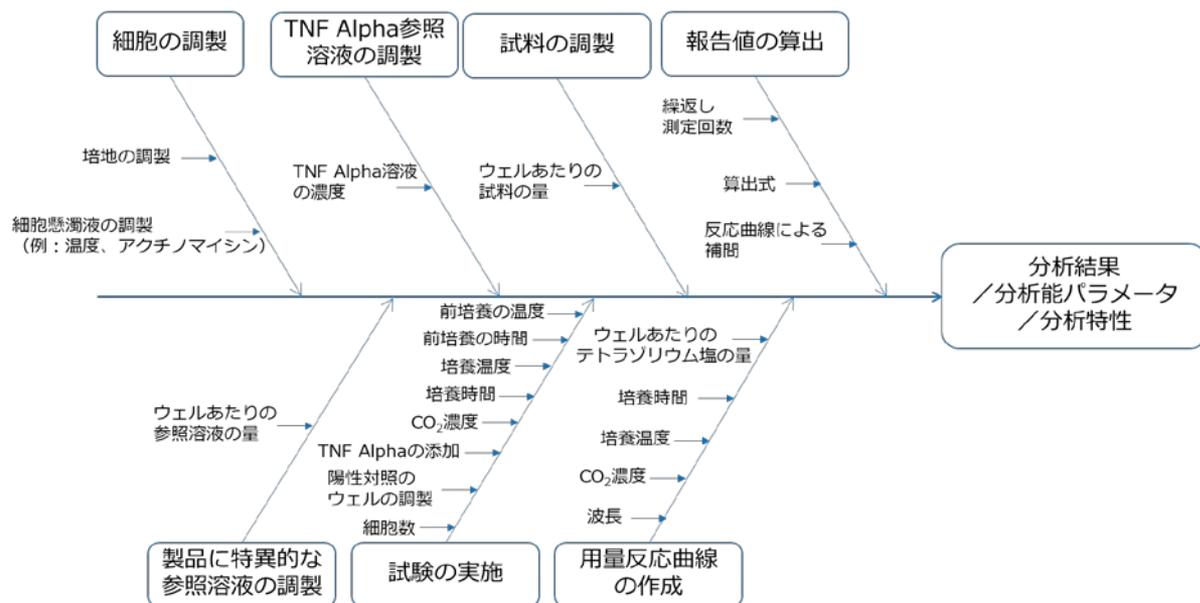
分析法開発

考慮事項

- 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
- 開発研究や既存の知識から得られている十分な知識
 - 細胞及びその性質（細胞密度、細胞生存率、継代数）
 - 強制分解試料を用いた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

リスクアセスメントの例

図2 石川ダイアグラム



付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

Module7 Potency 表2 開発データと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)	1×10 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
	アクリノマイシンD		1~3 µg/mL	アクリノマイシン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
	TNF Alpha 液の調製	標値	70~100%	適切な試験の感度を保証するため	中
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 (µL)	50 µL	25 µL~75 µL	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 (°C)	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 ₂ 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
	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 ₂ 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

石川ダイアグラムを参照して、
単位操作ごとに分析法操作パラメータをリスト

あくまで事例であり、リスクレベルは事前知識や開発の検討内容の程度によって異なる

*操作パラメータはあくまで事例として提示しており、操作パラメータの完全なリストではない。

** 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。

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

表5：分析法の記述

単位操作	記述
細胞の調製	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 1×10^6 のWEHI-164細胞懸濁液を調製する。
標準溶液及び試料溶液の調製	承認申請資料には記述するが、本事例の表では割愛する。
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"> 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 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 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。 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 : - 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*

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

Module 7 Potency 表4 分析法バリデーション概要

分析技術	標準物質に対する Q2(R2) Annex 2 Table 7参照 応答性試験	
分析能パラメータ	バリデーション評価の実施方法	結果
特異性/選択性	<p><u>妨害を受けないこと:</u> 分析対象物と標準物質の用量反応曲線が類似性の基準を満たし、細胞株のみでは用量反応性が認められない(細胞応答性試験)ことを示す。</p> <p>必要に応じて、適切な強制分解試料を用いて、安定性の指標となる特性があることを示す。</p>	<p>分析手順は、意図された作用機序に特異的である。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 分析対象物質と標準物質の類似性(分析対象物質と標準物質の用量反応曲線は類似していた) - 細胞株単独および他の生物学的製剤(他の抗TNFαモノクローナル抗体は試験していません)では用量反応は得られませんでした。 - 関連するプロセス関連の不純物またはマトリックス成分による干渉はありませんでした。 <p>本アッセイは、強制分解サンプルで実証されているように、安定性を示しています。</p>
精度	<p><u>併行精度:</u> 1日又は短い時間内に、分析法の報告値範囲全般にわたる試料を、繰り返し分析する(少なくとも5水準の相対力価について各水準少なくとも3回ずつ繰り返し測定する)。</p> <p><u>室内再現精度:</u> 分析法の報告値範囲全体にわたる複数の水準の相対力価で、異なる試験者により、独立して調製された複数の試料を用いて、複数の試験日に測定する。</p>	<p><u>併行精度:</u> 64~150%の範囲内の5水準で3回の繰り返し分析により実証 水準ごとの最大GCV: 12% 全水準のGCV: 10% 全水準のGCVの95%信頼区間の上限: 15%</p> <p><u>室内再現精度:</u> 64~150%の範囲内の3水準で、2名の分析者による供給者の異なる2種類のプレートを使った、3日間にわたる6回の独立した測定により実証 水準ごとの最大GCV: 14% 全水準のGCV: 11% 全水準のGCVの95%信頼区間の上限: 16%</p>

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

Module 7 Potency 表4 分析法バリデーション概要

分析技術	標準物質に対する相対力価を測定するための細胞応答性試験	
分析能パラメータ	バリデーション評価の実施方法	結果
真度	<p><u>標準物質との比較：</u> 分析法の報告値範囲全体にわたる複数の水準（少なくとも5水準）の相対力価で、複数（少なくとも3つ）の独立して調製された試料について、生物活性の理論値に対する回収率を評価する。</p>	<p>64～150%の範囲で5水準、3回の繰り返し分析により実証 最小～最大幾何平均回収率（全水準）：91～118% 全体の幾何平均回収率：107% 全体の幾何平均回収率の95%信頼区間：101～113% 理論効力と測定値の間の回帰直線の傾きの95%信頼区間は0.91～1.20です。</p>
報告値範囲	<p><u>下限値及び上限値を含む範囲のバリデーション：</u> 少なくとも5水準の相対力価について測定を行うとき、真度、精度及びレスポンスの許容基準を満たす相対力価の最小値及び最大値</p>	報告値範囲：64～150%相対力価
頑健性及びその他の考慮事項 （ICH Q14に従った分析法の開発の一環として実施）	<p><u>分析法操作パラメータを故意に変動させた検討例</u> プレートの種類、緩衝液の組成、インキュベーション時間、インキュベーション条件、装置、反応時間、対照試料を含む試薬のロット、細胞密度、工フエクター細胞／標的細胞の比、細胞継代数</p>	開発データとリスクアセスメントの概要を参照

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

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。

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

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	妥当性の説明
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	分析法の性能は、以下の方法により保証される。 <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
サンプル適合性評価 （付属書A表5参照）	中	NM	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。
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。 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。 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。

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

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

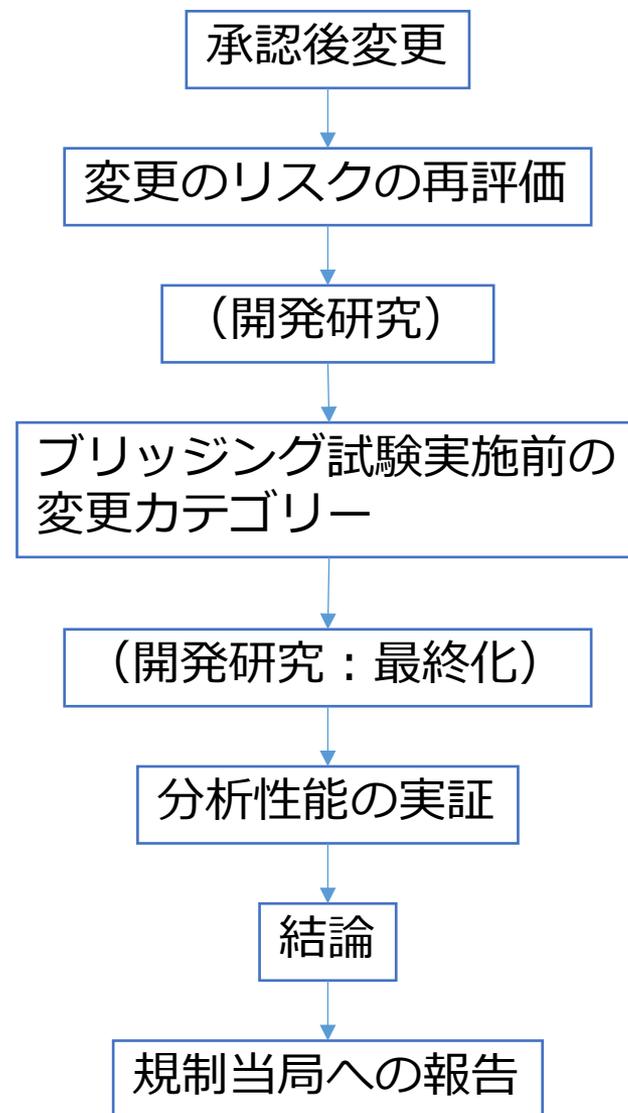
・・・続き

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	妥当性の説明
細胞の調製： 継代培養	低	NL	<p>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。</p> <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。 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。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。
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	
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	
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			
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。

付属書A 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

変更に係る評価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 分析法ライフサイクルの事例(バイオ)

承認後変更

継代細胞からready to use細胞への変更



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である力価の管理
- 試験の複雑さ：複雑な分析技術
- 変更の程度：同一技術内の特定の手順の変更
見積もられたリスク：中



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：低



分析性能の実証

- 分析性能に影響する可能性のある、変更に関連する分析法操作パラメータの最適化及び決定：分析手順で規定された分析法操作パラメータ（凍結培地、凍結条件、増殖／試験培地）
- 評価すべき関連する分析能パラメータ及び分析法特性の確認
- ブリッジング試験の立案及び実施 (ICH Q14 表2)



ブリッジング試験結果



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。
 - ブリッジング試験結果は、全ての許容基準を満たした。
 - ECへの影響：当該変更は、分析法の記述においてECとして定義された他の要素に影響を与えないことが確認された。



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・低リスクとして報告し、適切な書類を提出した。