

後発医薬品に係るCTD第5部(モジュール5)  
「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」に基づく資料記載例(モックアップ)第二版 作成について

今般、『後発医薬品に係るCTD第5部(モジュール5)「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」に基づく資料記載例(モックアップ)』(日本ジェネリック製薬協会 BMVワーキンググループ、平成27年9月4日)を改正し、同記載例第二版としました。

本記載例は、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」(平成25年7月11日 薬食審査発0711第1号)に基づく医薬品の製造販売承認申請添付資料のうち、ジェネリック医薬品等の開発時に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部へ提出する分析法バリデーションおよび実試料分析の結果要約のための書類について、具体例の提供を企図して作成しました。具体例の提供により申請書作成が効率化し、各社の該当資料の様式がそろふことにより、より速やかに審査が進むことを期待します。なお、本記載例の取り扱いについて、以下にご留意ください。

- ・ 本記載例は、ジェネリック医薬品等審査部宛のCTD第5部(モジュール5)資料のうち、生物学的同等性試験での生体試料中薬物濃度分析関連への適用を前提としています。それ以外の審査部への提出、それ以外のCTDモジュールでの使用、およびそれ以外のバイオアナリシス領域の資料への適用を想定していません。
- ・ 本記載例は、分析法バリデーション報告書および実試料分析報告書の結果要約です。これら報告書自体の記載事例としての使用を想定していません。
- ・ 申請添付資料として、本記載例、分析法バリデーション報告書および実試料分析報告書を一緒に提出することを想定しています。
- ・ 本記載例は、該当書式記載の一例であり、使用の義務化を意図していません。
- ・ 本記載例の記述のうち、黒文字、青文字および赤文字での記載は、それぞれ以下を意図しています。
  - 黒文字：必須記載項目(常に記載)
  - 青文字：適宜記載項目(必要な時にのみ記載)
  - 赤文字：注釈(申請提出資料には記載不用)

本記載例作成にあたり、ご指導を賜りました独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本製薬団体連合会、日本製薬工業協会、安全性試験受託研究協議会等の関係者各位に、深謝申し上げます。

平成28年8月19日

日本ジェネリック製薬協会 BMVワーキンググループ

第二版での変更内容（下表には、誤字修正や項目番号変更などは含まない）

No.	変更箇所	変更内容	理由
1	3 頁：[5] - (5)マトリックス効果	「異なる 6 個体」記載を追記 「×3 回」記載を削除	・ガイドライン記載に合わせる変更
2	4 頁：[6] バリデーションの結果及び考察の表「検量線」	安定性試験等の罫線デザイン	・見やすくするための体裁変更
3	4 頁：[6] バリデーションの結果及び考察の表「検量線」	「検量線 (n=3)」→「検量線×3 回」	・「検量線を 3 回評価する」あるいは「検量線各濃度を 3 試料の平均値で評価する」のどちらの意味かを明確にする。
4	5 頁：[7] 代表的なクロマトグラム	記載追記	・記載事例を示す。
5	5 頁：[6] の表 予試験-5、6 行目 本試験-5 行目	個々で「基準外」になった試料の記載例を削除	・個々試料の「基準外」記載は、バッチの判定基準と勘違いしやすい。 ・基準外の棄却データは、項目[8]で記載するため、二重記載になる。
6	6 頁：[9] - (1)再分析の表	「初回定量値」を削除	・再分析は適正に解析できないケースなので（例：初回分析で作業ミスがあった等）、初回「定量値」が存在しない。初回の結果は記載不要。
7	6 頁：[9] - (2)再測定	2-[8]と関連づけた記載事例に変更	・再測定は 2-[8]の関連が多いので、実態に合わせた記載に変更。
8	7 頁：[*] 代表的なクロマトグラム	記載追記	・記載事例を示す。

ジーイー錠 10mg の生体試料中薬物濃度分析および分析法バリデーションの結果要約  
(GE-CTD モジュール5 のモックアップ)

「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」(平成25年7月11日 薬食審査発0711第1号)及び「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン質疑応答集(Q&A)」(平成25年7月11日 事務連絡)(以下、「BMV-GL」とする)に基づいて、以下のように血漿中ジーイー濃度測定の方法のバリデーション及び実試料分析を実施した。(※ 参照したBMV-GLについて明記すること)

1. 分析法バリデーション

[1] 分析法バリデーション報告書

- (1) 試験番号[Val14am001] 実施期間：2014年4月1日～2014年7月1日
- (2) 試験番号[Val14am002] 実施期間：2014年8月1日～2014年8月31日  
(※ 報告書と紐づける試験番号を記載すること)

[2] 標準物質に関する情報

- (1) 標準物質：ジーイー  
Lot. No. : GE001 (〇〇〇原薬株式会社)  
純度：99.8%  
測定対象物質：ジーイー (※ 標準物質と同じ場合は省略可)
- (2) 内標準物質：ジーイー-d7 体  
Lot. No. : GED002 (〇〇〇化成株式会社)  
測定対象物質：ジーイー-d7 (※ 内標準物質と同じ場合は省略可)

[3] ブランクマトリックスに関する情報

- ヒト血漿 (健康成人, ヘパリンナトリウム)  
(※ 安定化剤を添加する必要があるなど特記事項があれば記入する)

[4] 分析方法

液-液抽出, LC-MS/MS 法

[5] バリデーションの評価項目と判断基準

- (1) 選択性：異なる6個体[Val14am002]
- (2) 定量下限：1 ng/mL[Val14am002]
- (3) 検量線：1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 ng/mL (7濃度) ×3回[Val14am002]
- (4) 真度及び精度：分析単位内変動(n=5)及び分析単位間変動(3日間)[Val14am002]  
LLOQ：1 ng/mL, LQC：2 ng/mL, MQC：40 ng/mL, HQC：80 ng/mL
- (5) マトリックス効果：異なる6個体[Val14am002]  
低濃度 (2 ng/mL), 高濃度 (80 ng/mL)
- (6) キャリーオーバー：[Val14am002]
- (7) 希釈の妥当性：5倍[Val14am001]
- (8) 安定性：短期保存 (室温4時間) [Val14am001], 凍結融解 (5回) [Val14am001], 前処理後試料中 (15°C, 3日間) [Val14am001], 長期保存 (-30°C, 2ヶ月) [Val14am001], 標準溶液 (4°C, 4週間)：判断基準±15%以下[Val14am001]

上記の判断基準以外はすべてBMV-GLの記載に従う。

(※ GLに従わない場合(内因性物質など)は、それぞれの基準を記載する)

[6] バリデーシヨンの結果及び考察

分析対象物質			ジーイー	
マトリックス			ヘパリン添加血漿	
定量範囲 (ng/mL)			1.00 ~ 100.00	
選択性	レスポンス比	標準物質	2.2% ~ 5.8%	
		内標準物質	0.2% ~ 0.6%	
定量下限	1 ng/mL	真度	-7.0%	
		精度	5.8%	
検量線 × 3回	真度	LLOQ	2.2%	
		LLOQ以外	-15.5% ~ 2.3%	
	回帰式(1回目)	$y=0.100x+0.00887$ (重み $1/x^2$ )		
キャリーオーバー	レスポンス比	標準物質	6.4%	
		内標準物質	0.4%	
分析単位内変動 (n=5)	精度	LLOQ	5.8%	
		LLOQ以外	1.3% ~ 6.1%	
	真度	LLOQ	-7.0%	
		LLOQ以外	-9.0% ~ -2.1%	
分析単位間変動 (3日間)	精度	LLOQ	5.7%	
		LLOQ以外	0.3% ~ 3.3%	
	真度	LLOQ	-7.0%	
		LLOQ以外	-9.3% ~ -4.1%	
マトリックス効果	精度	低濃度	3.0%	
		高濃度	3.0%	
希釈の妥当性	5倍	精度	1.3%	
		真度	-2.4%	
安定性	短期保存	室温	4時間	-4.3% ~ -1.0%
	凍結融解	-30℃設定/室温	5回	-2.2% ~ -1.7%
	前処理後試料中	15℃設定	3日間	-5.8% ~ -4.2%
	長期保存	-30℃設定	2ヶ月	-1.5% ~ 2.6%
	標準溶液中	4℃設定	4週間	-5.5% ~ -3.8%

\* その他の評価項目があれば追加記載：結果を記載

検量線において繰り返し2回目の2 ng/mLについては、基準である15%を超えたが、7濃度中6濃度が±15%以内であったことから基準に適合していると判断した。

その他の項目についてはすべて基準内であった。

(※ そのほか、考察が必要な場合は記載する。)

[\*] 分析の棄却及びその理由

あれば記載

[\*] 再分析等に関する情報

(\*)再分析 (※ あれば記載。「再分析」とは試料の前処理から測定までの一連の操作を再度行うことと定義する。再分析を行った理由については明確に記載する。)

(\*)再測定 (※ あれば記載。「再測定」は前処理後の試料を再度分析機器で測定することと定義する。再測定を行った理由については明確に記載する。)

(\*)再解析 (※ あれば記載。「再解析」とは分析機器上のデータから定量操作のみを再度行うことと定義する。再解析を行った理由については明確に記載する。)

[\*] 計画書及び手順書からの逸脱事項並びに試験結果に対する影響  
あれば記載

[\*] 参照する別試験、手順書及び参考文献の情報  
あれば記載

[7] 代表的なクロマトグラム

(※ 特別な分析法(内因性物質、光学分離等)以外は省略。一般的には測定対象物質のブランク試料(00Blank)、ゼロ試料(0Blank)、LLOQ、MQC/HQC、内標準物質のブランク試料(00Blank)、ゼロ試料(0Blank)のクロマトグラムを記載する。)

## 2. 実試料分析

[1] 実施期間

予試験：試験番号[GE10P1401]，2014年9月1日～2014年11月1日

本試験：試験番号[GE10P1402]，2015年1月5日～2015年3月1日

(※ 報告書と紐づける試験番号を記載すること)

[2] 標準物質に関する情報

「1. 分析法バリデーション」を参照。

[3] ブランクマトリックスに関する情報

「1. 分析法バリデーション」を参照。

[4] 実試料の受領及び保存に関する情報。

保存期間：予試験 2014年9月15日(受領日)～2014年9月30日(最終分析日)

本試験 2015年1月15日(受領日)～2015年1月30日(最終分析日)

保存温度：-40℃～-20℃(保存温度等の逸脱は認められなかった)

(※ 安定性に問題がある場合は、採血等から受領までの期間についても確認すること)

[5] 分析方法

「1. 分析法バリデーション」を参照。

[6] 分析の妥当性に関する評価項目及びその結果

予試験[GE10P1401]

バッチ(測定日)	検量線	QC	備考
1(2014.9.16)	基準内	基準内	
2(2014.9.17)	基準内	基準内	
3(2014.9.18)	基準内	基準内	
4(2014.9.19)	基準内	基準内	
5(2014.9.22)	基準内	基準内	
6(2014.9.30)	基準内	基準内	ISR

本試験[GE10P1402]

バッチ(測定日)	検量線	QC	備考
1(2015.1.16)	基準内	基準内	
2(2015.1.19)	基準内	基準内	
3(2015.1.20)	基準内	基準内	
4(2015.1.21)	基準内	基準内	装置停止のためQC-2以降は棄却

5 (2015. 1. 22)	基準内	基準内	
6 (2015. 1. 23)	基準内	基準内	バッチ 4 の一部再測定
7 (2015. 1. 30)	基準内	基準内	ISR

ISR 予試験[GE10P1401]

ISR 実施率 (ISR 実施試料数/全実試料)	10.4% (52/500)
基準内試料率 (基準内試料数/ISR 実施試料数)	94.2% (49/52)
判定	基準内

ISR 本試験[GE10P1402]

ISR 実施率 (ISR 実施試料数/全実試料)	10.3% (82/800)
基準内試料率 (基準内試料数/ISR 実施試料数)	97.6% (80/82)
判定	基準内

(4) キャリーオーバー (※ 必要な場合は記載)

判断基準：BMV-GL に従う。

結果：

(\*)その他の評価項目 (※ あれば記載)

判断基準を記載

結果を記載

[7] 実試料分析の結果及び考察

BMV-GL に従いバリデートした分析法を用い、血漿中ジーイー濃度を測定した結果、各バッチの測定は実試料分析の基準に適合しており予試験、本試験について問題なく測定できた。また、ISR を実施した結果、基準に適合していた。

[8] 分析の棄却及びその理由

本試験[GE10P1402]の4バッチ目 QC-2 から QC-3 の間で発生した装置トラブルによる停止のため、QC-2 以降のサンプル(被験者 22, 23, 24)については停止前に測定出来ていたものも含めて棄却した。

[9] 再分析等に関する情報

(1)再分析 (※ あれば記載。再分析を行った理由については明確に記載する。)

予試験[GE10P1401]の被験者 No. 9 I 期目 1 時間目のサンプルについては定量上限を超えたため、ブランクマトリックスで希釈して再分析を行った。

サンプル	再分析値 (ng/mL)
No. 9 1hr (I)	120.60

(2)再測定 (※ あれば記載。再測定を行った理由については明確に記載する。)

[8] で棄却した本試験[GE10P1402]の被験者 22, 23, 24 のサンプルについては、前処理後試料中安定性の範囲内において検量線及び QC2 から QC3 のサンプルについて6バッチ目として再測定を行い、その定量値を採用した。

(3)再解析 (※ あれば記載。再解析を行った理由については明確に記載する。)

本試験[GE10P1402]の被験者 No. 15 I 期目 0 時間目のサンプルにおいて、明らかにリテンションタイムの違うピークを測定対象物質と認識していたため、手動で再解析を行い、その定量値を採用した。

サンプル	初回分析値 (ng/mL)	再解析値 (ng/mL)

No. 15 0hr ( I )	10. 12	N. D.
------------------	--------	-------

[\*] 計画書及び手順書からの逸脱事項並びに試験結果に対する影響  
(※ 特記事項があれば記載)

[\*] 参照する別試験, 手順書及び参考文献の情報  
(※ 特記事項があれば記載)

[\*] 代表的なクロマトグラム  
(※ 特別な分析法 (内因性物質, 光学分離等) 以外は省略. 一般的には測定対象物質及び内標準物質の投与前, Cmax 付近及び消失相付近の代表的なクロマトグラムを記載する.)

### 3. 結論

該当の分析法バリデーションおよび実試料分析の結果より, 妥当性が適切に確認され, 十分な信頼性を有することが確認できた.