

ICH Q2(R2)

分析法バリデーション
ガイドライン (案)

目次

1	はじめに	1
2	適用範囲	1
3	分析法バリデーション評価	2
3.1	分析法のライフサイクルにおけるバリデーション	4
3.2	報告値範囲	5
3.3	安定性の指標となる特性 (Stability indicating properties) の実証	5
3.4	多変量分析法についての留意点	6
	3.4.1 対照分析法	6
4	バリデーション実験、実施方法及び評価	6
4.1	特異性／選択性	7
	4.1.1 妨害がないこと (Absence of interference)	7
	4.1.2 直交する分析法との比較	7
	4.1.3 分析技術固有の妥当性評価	7
	4.1.4 推奨されるデータ	7
	4.1.4.1 確認試験	7
	4.1.4.2 定量法、純度試験及び不純物試験	8
4.2	稼働範囲	8
	4.2.1 レスポンス	9
	4.2.1.1 線形レスポンス	9
	4.2.1.2 非線形レスポンス	9
	4.2.1.3 多変量検量	10
	4.2.2 下限値のバリデーション	10
	4.2.2.1 シグナル対ノイズ比に基づく手法	10
	4.2.2.2 線形レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく手法	10
	4.2.2.3 下限値における真度及び精度に基づく手法	11
	4.2.2.4 推奨されるデータ	11
4.3	真度及び精度	12

ICH Q2(R2)ガイドライン (案)

4.3.1	真度.....	12
4.3.1.1	標準物質との比較.....	12
4.3.1.2	添加試験.....	12
4.3.1.3	直交する分析法との比較.....	12
4.3.1.4	推奨されるデータ.....	12
4.3.2	精度.....	13
4.3.2.1	併行精度.....	13
4.3.2.2	室内再現精度.....	13
4.3.2.3	室間再現精度.....	14
4.3.2.4	推奨されるデータ.....	14
4.3.3	真度と精度を組み合わせて評価する手法.....	14
4.3.3.1	推奨されるデータ.....	14
4.4	頑健性.....	14
5	用語集.....	16
6	参考文献.....	21
7	付属書1 バリデーション実験の選択.....	22
8	付属書2 分析技術の事例.....	23

1 はじめに

本ガイドラインは、ICH 加盟地域の規制当局に提出される製造販売承認申請資料の一部として含まれる分析法のバリデーションにおいて考慮すべき要素に関して記載したものである。Q2 (R2) には、各分析法について種々のバリデーション実験をどのように導き、評価するかに関する指針及び推奨事項が記載されている。本ガイドラインは、用語及び定義集でもある。ここに示した用語及び定義によって、ICH 加盟地域の規制当局の種々の公式文書や規制の間にしばしば存在する相違点を埋めることが期待されている。

分析法バリデーションの目的は、医薬品の試験に用いる分析法が、使用される意図にふさわしいことを立証することにある。一般的なタイプの分析法に適用できる分析能パラメータは、表 1 にまとめられている。分析法のバリデーション評価の実施方法については、より一般的なガイダンスを示す。

本ガイドラインは、承認申請添付資料に記載すべきデータを示す。分析法バリデーションのデータは、ICH M4Q「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」に従って、承認申請添付資料の対応する項に記載すること。分析法バリデーション中に収集した全ての関連データ（及び分析法バリデーションの結果の算出に用いた全ての方法）を提出し、使用目的に対する分析法の適切性を確立すること。なお、バリデーションデータの代わりに、分析法開発時に得られた適切なデータ（ICH Q14 参照）を用いてもよい。確立されたプラットフォーム分析法を新たな目的に用いる場合、科学的な妥当性があれば、バリデーション実験の実施を省略してもよい。

本ガイドラインに記載されている以外の手法も、科学的根拠に基づいた適切な理由があれば適用可能であり、受け入れられる場合もある。申請者は、製品に最も適したバリデーション評価及びその計画を立案する責任を負う。

バリデーション評価においては、適切に特性解析され、同一性及び純度又は必要に応じてその他の特性が文書化された標準物質を使用すべきである。どの程度の純度の標準物質が必要であるかは、その使用目的による。

実際には、報告値範囲における特異性／選択性、真度及び精度などの分析能パラメータを検証し、分析法の性能に関する総合的で信頼性の高い知識が得られるような実験計画を組むことができる。

ICH Q14 で説明されているように、システム適合性試験 (SST) は、分析法に不可欠な要素であり、通常、開発段階において日常的な性能点検として設定される。頑健性は、通常、分析法バリデーション評価を実施する前に、分析法開発の一環として評価されるべきである (ICH Q14)。

33

2 適用範囲

本ガイドラインは、市販用の原薬及び製剤（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品

36 /生物起源由来医薬品) の出荷試験及び安定性試験に用いられる新規の又は変更された分析
37 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った管理戦略 (ICH Q8-
38 Q10) の一環として用いられる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
39 述された科学的原則は、臨床開発段階に応じて適切に適用されることがある。また、本ガイ
40 ドラインは、必要に応じて適切に規制当局へ相談することにより、他のタイプの医薬品にも
41 適用可能である。

42 本ガイドラインは、例えば、定量法/力価試験、不純物 (純度試験) (定量的又は限度試
43 験)、確認試験、その他の定量的又は定性的な測定などの、分析法の最も一般的な目的を主
44 な対象としている。

45

46 3 分析法バリデーション評価

47 バリデーション評価は、分析法が使用目的に適合することを示す十分な証拠を得ることが
48 できるように計画される。分析法の使用目的は、適切な分析能パラメータ及び関連する性能
49 基準とともに記述されるが、これらは分析法の使用目的及び選択した特定の分析技術によっ
50 て異なる。「バリデーション実験、実施方法及び評価」の章では、代表的な実施方法及び選
51 択しうる一連のバリデーション実験について要約する (付属書 1 のフローチャートを参
52 照)。一般的な分析技術に対する拘束力のない具体例を付属書 2 に示す。付属書 1 及び対象
53 の製品品質特性に基づき、典型的な分析能パラメータ及び関連するバリデーション実験を表
54 1 に示す。

55

56 表1：代表的な分析能パラメータ及び関連する製品品質特性のバリデーション実験

分析能 パラメータ (2)	製品品質特性	確認試験	不純物（純度試験） その他の定量的測定 (1)		定量法 含量／力価 その他の定量的測定 (1)
			定量的	限度	
特異性 (3) 特異性試験		+	+	+	+
稼働範囲 検量モデルの適格性 下限値の検証		-	+	-	+
		-	QL (DL)	DL	-
真度 (4) 真度試験		-	+	-	+
精度 (4) 併行精度試験 室内再現精度試験		-	+	-	+
		-	+ (5)	-	+ (5)

57 -： この実験は通常実施されない。

58 +： この実験は通常実施される。

59 ()： この実験は通常実施されないが、一部の複雑なケースでは実施することが推奨される。

60 QL： 定量限界

61 DL： 検出限界

62 (1) その他の定量的測定は、稼働範囲下限値が検出限界又は定量限界付近にある場合、純
63 度試験の列に従うことができる。それ以外の場合は、定量法の列に従うことが望まし
64 い。

65 (2) 物理的・化学的性質を測定する分析法によっては、分析能パラメータの一部は分析技術
66 固有の妥当性又は適格性で確認できる場合がある。

67 (3) 真度と精度を別々に評価する代わりに、組み合わせた手法を使用してもよい。

68 (4) 分析法が特異性に欠ける場合には、関連する他の分析法によって補うことができる。

69 (5) 室間再現精度及び室内再現精度は、一連の試験で評価することも可能である。

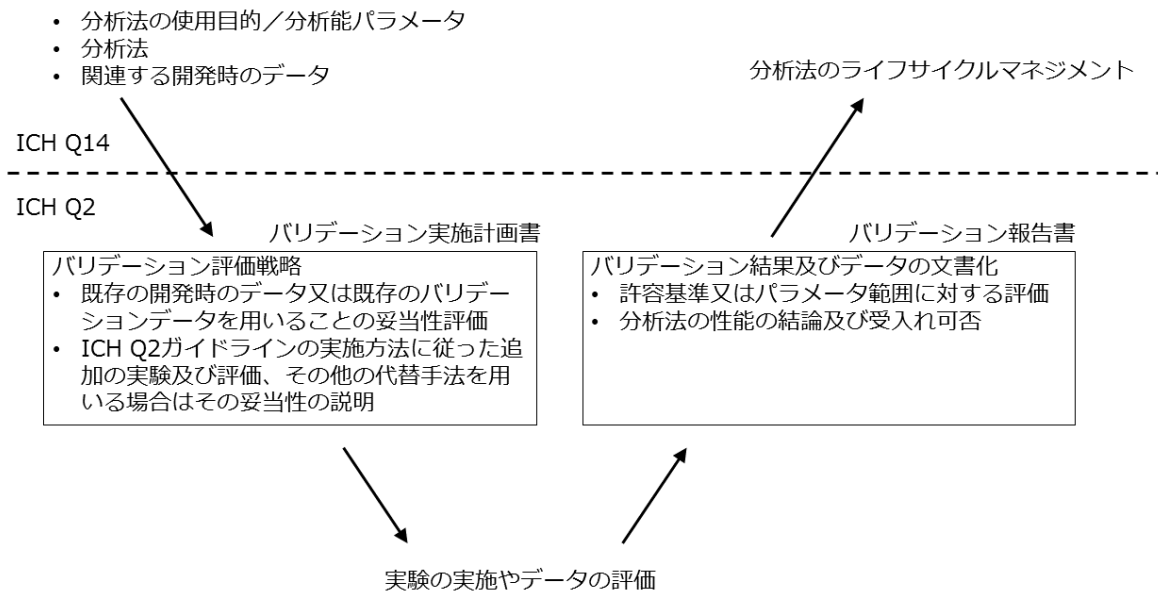
70

71 分析法の使用目的、適切な分析能パラメータ及び関連する基準、並びに適切なバリデーシ
 72 ョン実験（バリデーション実施計画書で対象としていない試験を含む）を文書化し、その妥
 73 当性を示すべきである。

74 バリデーション評価の前に、バリデーション実施計画書を作成すべきである。バリデーシ
 75 ョン実施計画書には、分析法の使用目的、バリデーションを行う分析能パラメータ及び関連
 76 する性能基準に関する情報を記載すべきである。既存の知識（例えば、開発時又は以前のバ
 77 リデーション時のもの）を用いる場合には、適切な根拠を示すべきである。バリデーション
 78 評価の結果は、バリデーション報告書にまとめるべきである。

79 図1は、ICH Q14に記載されているような分析法の開発過程でどのようにして知識が生み
 80 出され、それがバリデーション評価の計画に役立つかを示している。

81 図1：バリデーション評価のデザイン及び評価



82

83

84 **3.1 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション**

85 分析法のライフサイクルを通じて何らかの変更が必要となる場合がある。このような場
 86 合、部分的又はフル再バリデーションが必要となることがある。科学及びリスクに基づく原
 87 則により、対象となる分析能パラメータの再バリデーションの要否を判断できる。再バリデ
 88 ーションの範囲は、変更によって影響を受ける分析能パラメータに依存する。

89 共同バリデーションは、複数の施設のデータを用いて、分析法があらかじめ定めた性能基
 90 準に適合することを示すのに用いられる。分析法を他の分析施設に移転する際には、一部の
 91 バリデーション実験がしばしば行われる。

92 クロスバリデーションとは、二つ以上の分析法が、同一の目的のために使用できることを
 93 示すために用いられる手法である。クロスバリデーションにより、これらの分析法が、あら
 94 じめ定められた同一の性能基準に適合することを実証すること。

95

96 3.2 報告値範囲

97 報告値範囲は、通常、医薬品の規格及び試験方法から導かれ、分析法の使用目的によって
 98 異なる。分析法の真度、精度及び特異性が許容できるものであることを示すことによって、
 99 報告値範囲を確認する。報告値範囲には、規格の上限値及び下限値又は報告の閾値が含まれ
 100 ていなければならない。以下の表は、いくつかの分析法に関して推奨される報告値範囲を例
 101 示したものである。正当な理由があれば、他の範囲でもよい。例えば、低含量の場合には、
 102 より広い上限値を採用することがより現実的なこともある。

103 表 2：分析法の一般的な使用目的における報告値範囲

分析法の使用目的	報告値範囲の下限	報告値範囲の上限
原薬又は製剤の定量法	表示量の 80%又は規格下限値の 80%	表示量の 120%又は規格値上限の 120%
力価試験	規格下限値-20%	規格上限値+20%
含量均一性試験	表示量の 70%	表示量の 130%
溶出試験	製剤含量の初回測定時点の Q-45% (即放性製剤) 又は QL (徐放性製剤)	表示量の 130%
不純物試験	報告の閾値	規格限度値の 120%
純度試験 (面積%)	規格限度値の 80%	規格限度値の 100%

104

105 3.3 安定性の指標となる特性 (Stability indicating properties) の実証

106 原薬又は製剤の保存中に関連する品質特性の変化を検出できることが検証された定量的な
 107 分析法は、製品の安定性を評価しうる分析法とみなされる。安定性を示す試験の特異性/選
 108 択性を立証するためには、開発段階から種々の試験を実施し、妥当性を示す必要がある。こ
 109 れらの試験には、例えば以下の試料を用いた検討が含まれる：分析対象物質及びすべての既

110 知の妨害物質を添加した試料、種々の物理的及び化学的苛酷条件下の試料、経年劣化した又
111 は高温条件や高湿度条件で保存された実際の製品の試料。

112

113 3.4 多変量分析法についての留意点

114 多変量分析法では、複数の入力変数（例えば、多くの波長変数を含むスペクトル）を用い
115 て、多変量検量モデルにより結果を導出する。多変量検量モデルは、入力データに対象特性
116 （すなわちモデルの出力）を関連づける。

117 多変量分析法のバリデーションを成功させるには、検量、内部テスト及びバリデーション
118 を考慮すべきである。

119 通常、検量及びバリデーションは、2段階で行われる。

120 • 第1段階であるモデル開発は、検量及び内部テストから成る。検量データを用いて検量
121 モデルを作成する。試験データは、モデルの内部テスト及び最適化に用いられる。試験
122 データは、別のデータセット又は検量データセットの一部を交差式に用いる場合があ
123 る。この内部テストの段階は、モデル性能の推定値を得るため、並びにアルゴリズムの
124 パラメータ（例えば、部分的最小二乗（PLS）に用いる変換変数の個数）を微調整し
125 て、与えられたデータセット及び前提条件の中から最適なモデルを選択するために使用
126 される。

127 • 第2段階であるモデルバリデーションでは、独立試料に基づく独立したバリデーション
128 データセットを使用してモデルを検証する。

129

130 3.4.1 対照分析法

131 定量的又は定性的な多変量分析法のバリデーションで用いる試料は、値付け又はカテゴリー
132 分けされていなければならない。これらの値又はカテゴリーは、通常、対照分析法、すな
133 わち既に妥当性が確認されている分析法又は薬局方に収載されている試験方法で得られる。

134 対照分析法を用いる場合には、その性能が多変量分析法で予想される性能と一致している
135 必要がある。対照分析法による測定と多変量解析のデータ収集は、試料及び測定の安定性が
136 保証される適切な期間内に、可能な限り同じ試料を用いて実施される。測定単位をそろえる
137 ために、相関又は変換が必要な場合もある。すべての仮定又は計算を記述すべきである。

138

139 4 バリデーション実験、実施方法及び評価

140 以下の章では、分析法の性能を評価する実験の実施方法について述べる。実施方法は、分
141 析法の設計対象とした主要な分析能パラメータごとにグループ化して説明されている。しか
142 しながら、同一のデータセットから他の分析能パラメータに関する情報を得ることも認めら
143 れている。妥当性が示されている場合には、他の手法を用いて、分析法が使用目的及び関連
144 する性能基準に適合することを立証してもよい。

145 4.1 特異性／選択性

146 分析法の特異性又は選択性は、妨害を受けないことや結果を直交する分析法と比較することによって示される場合もあれば、分析法の基本となる科学的原理から導かれる場合もある。
147
148 真度の評価と併せて実施することができる実験もある。

149 分析法が特異的でない場合には、選択性を立証することができる。しかしながら、妨害を受ける可能性がある物質に対して行う確認試験及び定量的試験は、妨害を最小限にし、目的
150
151 に適うことを証明するものでなければならない。

152 単一の分析法で十分な識別能力が得られない場合には、必要なレベルの選択性を達成するために、2つ以上の分析法を組み合わせることが望ましい。
153

154

155 4.1.1 妨害がないこと (Absence of interference)

156 特異性／選択性は、分析対象物の同定や定量が他の物質（例えば、使用環境中に存在する
157 不純物、分解生成物、類縁物質、マトリックス又はその他の成分）の存在による影響を受けないことを示すことによって立証される。
158

159

160 4.1.2 直交する分析法との比較

161 特異性／選択性は、分析対象物の測定結果が、別の分析能パラメータ既知の分析法（例えば、直交法）による測定結果と同等であることを示すことによって確認することができる。
162

163

164 4.1.3 分析技術固有の妥当性評価

165 分析技術の特異性が技術的なパラメータ（例えば、質量分析法における同位体の分離、
166 NMR シグナルの化学シフト）によって保証され、予測できる場合、妥当性を示すことができれば、実験的評価を必要としないことがある。
167

168

169 4.1.4 推奨されるデータ**170 4.1.4.1 確認試験**

171 確認試験において重要なことは、分子構造上の特徴やその他の特異的な性質に基づいて分析対象物を確認できることである。分析法の分析対象物を特定する能力の有無は、分析対象物を含む試料を用いて既知の標準物質と同等の陽性の結果を得て、分析対象物を含まない試料については陰性の結果を得ることによって確認できる。さらに、分析対象物と構造的に類似する物質又は分析対象物に密接に関連する物質に対して確認試験を適用し、陽性の結果が得られないことを確認してもよい。特異性を検討するときには、分析法を実施する上で起こり得る妨害について考察し、適切な科学的判断に基づいて、上記のような妨害を引き起こす可能性のある物質を選択する必要がある。
172
173
174
175
176
177
178

179

180 **4.1.4.2 定量法、純度試験及び不純物試験**

181 分析法の特異性／選択性は、試料中の分析対象物の含量又は力価に関する真度の要求事項
182 を満たすことにより立証される必要がある。

183 代表的なデータ（例えば、クロマトグラム、電気泳動図又はスペクトル）を示すことによ
184 って特異性を立証する。当該データにおいては、個々の成分を識別しやすいように、適切な
185 表示を施しておくべきである。

186 識別能力の評価は、適切な水準で行われるべきである。例えば、クロマトグラフィーの分
187 離限界（Critical Sparation）では、互いに最も近接して溶出する2つの成分の分離度から特異
188 性を示すことができる。あるいは、互いに異なる成分のスペクトルを比較し、妨害を受ける
189 可能性を評価することもできる。

190 単一の分析法では十分な選択性が得られないと考えられる場合には、適切な特異性を保証
191 するために、別の分析法を組み合わせるべきである。例えば、原薬の出荷試験で行う
192 定量法に滴定法を採用する場合には、当該定量法に適切な純度試験を組み合わせることがで
193 きる。

194 特異性を立証するための手法は、定量法と純度試験とで同様である。

195 不純物又は類縁物質を入手可能な場合：

196 定量法においては、不純物や添加剤の存在下で、分析対象物に対する識別能力を示す。実
197 際には、原薬又は製剤に適切な濃度の不純物や添加剤を添加したときの定量結果を、例えば
198 これらの物質が添加されていないときに得られる定量結果と比較し、これらの物質が共存し
199 ても定量結果が影響されないことを示すことによって、特異性を立証できる。

200 純度試験においては、原薬又は製剤に適切な濃度の不純物を添加し、これらの不純物が互
201 いに偏りなく測定されていることや、これらの不純物が試料中に存在する他の成分から偏り
202 なく測定されていることを示すことによって、識別能力を立証できる。

203 不純物又は類縁物質が入手不可能な場合：

204 不純物、類縁物質又は分解生成物が入手できない場合には、典型的な不純物、類縁物質又
205 は分解生成物を含む試料をバリデートしようとする分析法で測定した結果と、分析能パラメ
206 ータ既知の別の分析法（例えば、薬局方に収載されている試験方法又はそれ以外の既にバリ
207 デートされている直交する分析法）で得られた結果とを比較することによって、特異性を立
208 証できる。

209

210 **4.2 稼働範囲**

211 試料の調製（例えば、希釈）及び選択した分析法に応じて、報告値範囲から特定の稼働範
212 囲が導かれる。典型的には、対応する一連の試料濃度又は純度のレベルが分析機器に示さ
213 れ、それぞれのシグナル応答が評価される。

214 4.2.1 レスポンス

215 4.2.1.1 線形レスポンス

216 分析法が使用目的に対して適切であることを確認するために、分析法の稼働範囲の全域に
217 わたって、分析対象物の濃度とレスポンスの間の直線性を評価する必要がある。例えば、標
218 準液の希釈系列を用いて原薬の濃度に対してレスポンスを示してもよいし、提案された試料
219 調製手順を用いて、製剤成分の混合物の重量に対してレスポンスを示してもよい。

220 まず、シグナルを分析対象物の濃度又は含量の関数としてプロットし、直線性を評価する
221 ことができる。測定結果は、最小二乗法による回帰直線の計算などの適切な統計手法を用い
222 て評価されなければならない。

223 回帰直線から得られるデータは、直線性の程度を数学的に評価するときに役立つ。データ
224 をプロットした図、相関係数又は決定係数、回帰直線の y-切片及び回帰直線の傾きを示すべ
225 きである。回帰直線からの実測値のずれを解析することは、直線性を評価する上で有用であ
226 る（例えば、線形レスポンスの場合、回帰分析の残差プロットにおける非ランダムパターン
227 の影響を評価するべきである。）。

228 直線性を立証するときには、範囲全域にわたって適切に分布する少なくとも 5 水準の濃度
229 を用いることが推奨される。しかしながら、より複雑なモデルでは、追加の濃度水準の設定
230 が必要となる場合がある。別の手法を用いるときには、その手法の妥当性の根拠を示すべき
231 である。

232 直線性を得るために、測定値を変換し、重み付け係数を回帰分析に適用することがある
233 （すなわち、対数又は平方根を含め、異なる分散（異分散）を持つデータポイントから構成
234 される母集団の場合などが該当する）。

235 別の手法を用いるときには、その手法の妥当性の根拠を示すべきである。

236

237 4.2.1.2 非線形レスポンス

238 分析法によっては、非線形レスポンスを示すものもある。このような場合には、分析法の
239 レスポンスと濃度との関係を表すモデル又は関数が必要である。モデルの適切性は、例えば
240 決定係数などの非線形回帰分析によって評価する。

241 例えば、免疫化学的試験や細胞応答性試験では、S 字型のレスポンスを示すことがある。
242 濃度範囲が十分広く、レスポンスが上方及び下方漸近線によって制約される場合、S 字曲線
243 が生じる。このような場合には、一般的に 4-又は 5-パラメータロジスティックモデルが用い
244 られるが、それ以外のモデルも許容される。

245 これらの分析法では、用量反応曲線の形状の検討とは別に直線性の評価を行う。したがっ
246 て、用量反応性の直線性は要求されない。その代わりに、稼働範囲内において、当該分析法
247 による測定結果が真の（既知の又は理論的な）値に比例することを評価すべきである。

248

249 **4.2.1.3 多変量検量**

250 多変量検量モデルの構築に用いるアルゴリズムは、モデルがシグナルと対象の品質特性と
 251 の関係を確立するのに適切である限り、線形又は非線形とすることができる。多変量分析法
 252 の真度は、検量の濃度範囲における検量用試料の分布や対照分析法の誤差などの複数の要因
 253 に依存する。

254 直線性の評価には、参照値と予測値との比較とは別に、分析法の誤差（残差）がどのよう
 255 に検量線の範囲内で変化するかについての情報を含める。プロットした図を用いて、稼働範
 256 囲全体のモデル予測の残差を評価することができる。

257

258 **4.2.2 下限値のバリデーション**

259 下限値である検出限界（DL）及び定量限界（QL）は、以下の異なる手法で推定できる。

260

261 **4.2.2.1 シグナル対ノイズ比に基づく手法**

262 この手法は、ベースラインノイズを伴う分析法にのみ適用できる。シグナル対ノイズ比
 263 は、既知の低濃度の分析対象物を含有する試料とブランク試料のシグナルを比較することに
 264 よって求めることができる。ブランク試料の代わりに、適切なベースライン領域のシグナル
 265 を用いてもよい。DL 又は QL は、分析対象物を確実に検出又は定量できる最低の濃度であ
 266 る。検出限界の設定には、は 3 : 1 のシグナル対ノイズ比が一般的に許容されている。定量
 267 限界の設定には、10 : 1 以上のシグナル対ノイズ比が許容されている。

268 クロマトグラフ法では、規定された範囲内でシグナル対ノイズ比が決定されるべきであ
 269 り、可能であれば、目的とするピークが見出される場所の前後の等しい範囲でノイズを評価
 270 すべきである。

271

272 **4.2.2.2 線形レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく手法**

273 検出限界（DL）は、次式で表される。

$$274 \quad DL = \frac{3.3\sigma}{S}$$

275 一方、定量限界（QL）は、次式で表される。

$$276 \quad QL = \frac{10\sigma}{S}$$

277 σ : レスポンスの標準偏差

278 S : 検量線の傾き

279 傾き S は、分析対象物の回帰直線から推定できる。標準偏差 σ については、種々の方法で
 280 推定できるが、以下はその例である。

281

282 ブランクの標準偏差に基づく方法

283 適切な数のブランク試料を分析し、そのレスポンスの標準偏差を計算することによって、
284 バックグラウンドの標準偏差の大きさを見積もる。

285

286 検量線に基づく方法

287 DL 付近及び QL 付近の濃度の分析対象物を含む試料を用いて、検量線を作成する。回帰
288 直線の残差の標準偏差（すなわち、二乗平均平方根誤差／偏差）又は回帰直線から推定した
289 縦軸切片の標準偏差を標準偏差 σ とする。

290

291 視覚的評価に基づく方法

292 機器を使わない分析法及び機器分析法のいずれについても、視覚的な評価を行ってもよ
293 い。

294 DL 及び QL は、既知濃度の試料を分析し、分析対象物が確実に分離、検出又は定量でき
295 る最低の濃度を確認することによって決められる。

296

297 **4.2.2.3 下限値における真度及び精度に基づく手法**

298 上述の手法のように推定値を用いる代わりに、真度及び精度を測定することによって QL
299 を直接検証することができる。

300

301 **4.2.2.4 推奨されるデータ**

302 DL 及びその決定に用いた手法を示すべきである。視覚的評価又はシグナル対ノイズ比に
303 基づいて DL を決定した場合には、その妥当性を示すために、関連データを提示する。

304 計算又は外挿によって DL の推定値を得た場合には、さらに、濃度が DL 付近であること
305 が知られている又は DL の濃度となるように調製した適切な数の試料について、別途分析を
306 行い、この推定値が妥当であることを示す。

307 また、QL 及びその決定に用いた手法を示すべきである。

308 QL を推定した場合には、その後、QL 付近であることが知られている又は QL の濃度で調
309 製された適切な数の試料について、別途分析を行い、推定した QL の妥当性を立証する必要
310 がある。QL が報告値範囲の下限を十分に下回る（例：約 10 倍以下）場合には、正当な理由
311 があれば、バリデーションを省略することができる。

312 純度試験において、分析法の QL は報告の閾値以下であるべきである。

313

314 **4.3 真度及び精度**

315 真度及び精度は、それぞれ事前に判定基準を設定することにより、別々に評価することが
316 できる。本章に記載しているとおり、これらの分析能パラメータを組み合わせる分析法の適
317 合性を評価することも可能である。

318

319 **4.3.1 真度**

320 真度は、分析法の報告値範囲全域にわたって立証されるべきであり、通常、分析法の実測
321 値と理論値とを比較することによって示される。真度は、通常、分析法の試験条件（例え
322 ば、試料マトリックス存在下で、規定されている手順で試料を調製する）で確認する。

323 真度は、通常、次のいずれかの評価によって確認される。低分子化合物の原薬の定量法な
324 どの場合には、真度は、精度、稼働範囲内のレスポンス及び特異性を立証することによって
325 推論できることがある。

326

327 **4.3.1.1 標準物質との比較**

328 純度既知の分析対象物（例えば、標準物質、特性が十分に明らかにされている不純物又は
329 類縁物質）に対してバリデーションしようとする分析法を適用し、実測値と理論値とを比較評価
330 する。

331

332 **4.3.1.2 添加試験**

333 分析対象物以外のすべての成分で構成されるマトリックスに既知量の分析対象物が添加さ
334 れた試料を分析する。想定される構成成分のうち再現できない成分がある場合には、既知量
335 の分析対象物を添加した原薬又は製剤を試料としてもよい。分析対象物を添加した試料から
336 得られた測定結果と添加していない試料から得られた測定結果とを比較評価する。

337

338 **4.3.1.3 直交する分析法との比較**

339 バリデーションしようとする分析法による結果を、理想的には異なる測定原理（1.2 項参照）
340 に基づく真度既知の分析法で測定した結果と比較する。この比較に用いた分析法の真度を報
341 告すべきである。定量的な純度試験をバリデーションにあたり、添加（回収）試験に使用す
342 るマトリックスの構成成分のうち入手できない成分がある場合に、直交する分析法を用いる
343 ことができる。

344

345 **4.3.1.4 推奨されるデータ**

346 真度は、報告値範囲を含む適切な数の濃度水準について分析法の全操作を適切な回数繰り返す

347 返して測定（例えば、3 濃度について分析法の全操作を各濃度 3 回ずつ繰り返して測定）し
348 た結果から評価される。

349 真度は、既知量の分析対象物を添加した試料を定量する場合には平均回収率として表さ
350 れ、一方、認証又は合意された真の値と比較する場合にはこれらの値と平均値との差として
351 表される。いずれかの形で表した真度及び真度の信頼区間を報告すべきである。

352 平均回収率若しくは平均回収率と認証又は合意された真の値との差について、適切な信頼
353 区間（例えば、95%信頼区間）を判定基準と比較し、分析法のバイアスを評価する。信頼区
354 間について、その適切性を示すべきである。

355 定量法については、得られた信頼区間が対応する規格と同等であるべきである。

356 不純物試験については、個々の不純物の含量又は不純物の総量を決定する手法（例えば、
357 主要な分析対象物の重量百分率又は面積百分率）を説明すべきである。

358 多変量分析法の定量的な適用には、例えば、予測二乗平均平方根誤差（RMSEP）のよう
359 な適切な評価指標を用いるべきである。RMSEP が検量の二乗平均平方根誤差（RMSEC）と
360 同程度である場合、独立試験セットを用いて試験したときのモデルの真度が十分である。分
361 類、誤分類率又は陽性予測率のような定性的な指標を用いて、真度を評価することができ
362 る。

363

364 4.3.2 精度

365 定量法及び不純物又は純度の定量的試験のバリデーションを行うときは、精度の検討を行
366 う。

367 精度の評価は、信頼性のある均質な試料又は人工的に調製した試料（例えば、適切な量の
368 分析対象物を添加したマトリックス混合物）を用いて行う。均一な試料を入手できない場合
369 は、人工的に調製した試料又は試料溶液を用いてもよい。

370

371 4.3.2.1 併行精度

372 併行精度は、次のいずれかの方法で評価する。

373 a) 報告値範囲を含む濃度について、分析法の全操作を少なくとも 9 回繰り返して測定する
374 （例えば、3 濃度について分析法の全操作を各濃度各 3 回ずつ繰り返して測定する。）。

375 又は

376 b) 試験濃度の 100%に相当する濃度で、分析法の全操作を少なくとも 6 回繰り返して測定
377 する。

378

379 4.3.2.2 室内再現精度

380 室内再現精度の検討範囲は、分析法が使用される状況に応じて定まる。承認申請者は、分

381 析法の精度に及ぼすランダムな事象の影響を確認する必要がある。検討が必要な代表的な変
382 動要因は、試験日、環境条件、試験者、装置などである。理想的には、検討する変動要因
383 は、開発段階及びリスクアセスメントにおける分析法の理解 (ICH Q14) に基づいて選定
384 し、その正当性を示すべきである。これらの影響を別々に検討する必要はない。実験計画法
385 を利用することが推奨される。

386

387 4.3.2.3 室間再現精度

388 室間再現精度は、試験室間の共同実験によって評価される。室間再現精度の検討は、通
389 常、承認申請時には必要ないが、例えば、薬局方に分析法を収載するなど、分析法を標準化
390 する場合には必要となる。

391

392 4.3.2.4 推奨されるデータ

393 標準偏差、相対標準偏差 (変動係数) 及び標準偏差の信頼区間を、検討した精度のタイプ
394 ごとに報告する。これらの値は、規格限度値に適合しているべきである。

395 加えて、多変量分析法の RMSEP の評価指標には、真度及び精度が含まれる。

396

397 4.3.3 真度と精度を組み合わせて評価する手法

398 真度と精度を別々に評価する代わりに、組み合わせた性能基準に照らして評価することに
399 より、総合的な影響を検討することもできる。その手法は、真度と精度のそれぞれについて
400 確立されている判定基準を反映したものとすべきである。

401 開発段階で得られたデータは、真度と精度を組み合わせて比較評価する最良の手法を決定
402 し、適切な性能基準を絞り込むために役立つ。

403 予測区間 (次の報告値が許容範囲に入る確率を評価する) 又は許容区間 (許容範囲に入る
404 すべての今後得られる報告値の割合を評価する) を用いて、全体の真度及び精度を評価する
405 ことができる。正当な理由があれば、他の手法を用いてもよい。

406

407 4.3.3.1 推奨されるデータ

408 真度と精度を組み合わせた性能基準を選択した場合、評価結果を真度と精度を組み合わせ
409 た値として報告する。評価結果は、分析法の適合性に関する知識全体を適切に示すものでな
410 ければならない。必要に応じて、真度及び精度のそれぞれの結果を補足情報として記載す
411 る。評価に用いた手法を説明すべきである。

412

413 4.4 頑健性

414 分析を行う環境下における分析法の適合性は、分析法の開発段階で検討しておくべきであ

ICH Q2(R2)ガイドライン (案)

415 り、その評価方法は開発しようとする分析法のタイプに依存する。頑健性試験は、分析条件
416 を故意に変動させたときの分析法の信頼性を示すべきである。頑健性評価の結果は、分析法
417 の開発段階のデータの一部としてケースバイケースで提出される。また、要求に応じて提示
418 できるようにしておく必要がある。

419 詳細は ICH Q14 を参照のこと。

420

421 **5 用語集**422 **真度**

423 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との間の一致の程度のこと
424 ある。(ICH Q2)

425

426 **分析法**

427 分析法とは、分析を行うための手順のことである。手順には、試験を実行するために必要
428 な過程が詳細に含まれなければならない。(ICH Q2)

429

430 **分析法特性**

431 測定結果の品質を確保するため、適切な限度、範囲又は分布にならねばならない技術に特
432 化した特性。例えば、クロマトグラフィーの特性にはピークのシンメトリー係数、分離度な
433 どが含まれる。(ICH Q14)

434

435 **分析法管理戦略**

436 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結果の品質を確保する計画
437 された管理の一式。(ICH Q14)

438

439 **分析法操作パラメータ**

440 流速のように連続的に変更できるか、不連続に設定される、試薬品質を含めた因子又は分
441 析法の運用ステップ。(ICH Q14)

442

443 **分析法バリデーション戦略**

444 分析法バリデーション戦略はバリデーションのために分析能パラメータを選択する手順を
445 記載するものである。ここでは、開発研究（例えば、MODR 又は PAR）で収集したデータ
446 及びシステム適合性試験を使用可能である。また、MODR/PAR 内のパラメータの変更方法
447 も含めることができる。(ICH Q14)

448

449 **目標分析プロファイル (ATP)**

450 分析測定の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。
451 (ICH Q14)

452

453 **検量モデル**

454 既知試料の測定結果をもとに、当該入力データに対象特性（すなわちモデルの出力）を
455 値づけするモデル。(ICH Q2)

456

457 **共同バリデーション**

458 複数の試験室において、分析法が同一目的に対する既定の性能基準を満たすことを示すこ
459 と。共同バリデーションには全ての分析能パラメータを含める（フル再バリデーション）か、
460 試験室の変更により影響を受けると考えられる分析能パラメータだけを含める（部分的再バ
461 リデーション）ことができる。

462

463

464 **重要品質特性 (CQA)**

465 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、
466 化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。(ICH Q8)

467

468 **クロスバリデーション**

469 複数の分析法が同一の性能基準を満たすことを示すこと。これにより、当該目的に使用で
470 きる。(ICH Q2)

471

472 **検出限界**

473 検出限界とは、試料中に存在する分析対象物の検出可能な最低の量のことである。ただし、
474 このとき必ずしも定量できる必要はない。(ICH Q2)

475

476 **測定結果**

477 バリデーションプロトコールに基づく単一の試料調製に対する単回又は複数回測定の報告
478 値。(ICH Q2)

479

480 **エスタブリッシュトコンディション (EC)**

481 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
482 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)

483

484 **室内再現精度**

485 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、
486 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)

487

488 **知識管理**

489 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
490 系的取り組み。(ICH Q10)

491

492 **分析法デザインスペース (MODR)**

493 分析法の性能基準及び測定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
494 ータの組み合わせ。(ICH Q14)

495

496 **日常的モニタリング**

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

499

500 **分析能パラメータ**

501 測定結果の品質を確保するための技術非依存の要素。典型的には、真度、精度、特異性/
502 選択性及び範囲が考慮される。(ICH Q2)

503

504 **性能基準**

505 測定結果の品質を確保するために、数値的範囲、限度又は状態により記述される許容基
506 準。(ICH Q14)

507

508 **プラットフォーム分析法**

509 プラットフォーム分析法は、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
510 処理方法を大幅に変更することなく使用できる。このカテゴリーの分析法は、当該プラット
511 フォーム分析法により測定する特性について非常に類似している分子に適用される。
512 (ICH Q2)

513

514 **精度**

515 分析法の精度は、均質な検体から多数回採取して得られた複数の試料について、記載さ
516 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
517 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。

518 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
519 る。(ICH Q2)

520

521 **分析法の立証された許容範囲 (PAR)**

522 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
523 内での操作であれば関連する性能基準を満たすものが得られるとして特定された範囲。
524 (ICH Q14)

525

526 **品質リスクマネジメント**

527 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
528 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)

529

530 **定量限界**

531 定量限界とは、適切な精度と真度を伴って定量できる、試料中に存在する分析対象物の最
532 低の量のことである。

533 分析法の定量限界は報告の閾値を超えてはならない。

534 定量限界は、試料中に存在する低濃度の物質を定量する場合の分析能パラメータであり、
535 特に、不純物や分解生成物の定量において評価される。(ICH Q2)

536

537 **範囲**

538 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及び下限の報
539 告値の間隔のことである。(ICH Q2)

540

541 **報告値範囲**

542 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
543 全て値を包含する。通常、報告値範囲は規格と同じ単位で表示される。(ICH Q2)

544

545 **稼働範囲**

546 分析法の稼働範囲は、分析法が意味のある結果を提供する下限及び上限濃度のこと
547 を言う。稼働範囲は、試料調製以前（試料稼働範囲）と分析装置（装置稼働範囲）へ
548 供給される時点においては異なることがある。(ICH Q2)

549

550 **リアルタイムリリース試験 (RTRT)**

551 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
552 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
553 工程管理との適切な組み合わせが含まれる。(ICH Q8)

554

555 **併行精度**

556 併行精度とは、短時間の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
557 precision ともいう。(ICH Q2)

558

559 **報告値**

560 分析法によって、既定された試料の繰り返しをもとに、計算または加工により帰結された
561 結果。(ICH Q2)

562

563 **室間再現精度**

564 室間再現精度とは、異なった施設間で測定する場合の精度のことである。(通常、分析法
565 を標準化する際の共同研究において評価が必要とされる。)(ICH Q2)

566

567 **レスポンス**

568 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）と明確な相関が
569 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)

570

571 **再バリデーション**

572 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
573 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
574 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
575 れる。(ICH Q2)

576

577 **頑健性**

578 分析法の頑健性とは、通常の作業状態における分析法の信頼性の指標である。頑健性は、
579 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)

580

581 **サンプル適合性評価**

582 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
583 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。サンプル適
584 合性は、システム適合性試験への適合とともに、得られた結果の妥当性を担保する前提条件
585 となる。通常、サンプル適合性は標準試料と試験試料のレスポンスの類似性に関する評価で
586 あり、試料中に含まれる他の成分に由来する妨害シグナルがないことを示すことが必要な場
587 合がある。(ICH Q14)

588

589 **特異性／選択性**

590 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。
591 妨害物質には、試験環境中の不純物、分解生成物、類縁物質、配合成分などが想定される。
592 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

593 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
594 度を相対的に表す。(ICH Q2)

595

596 システム適合性試験 (SST)

597 システム適合性試験は、意図した分析に対して装置系及び分析操作が適切であることを立
598 証し、潜在的な欠陥の検出性を向上するために設定され、使用される。(ICH Q14)

599

600 総分析誤差

601 総分析誤差 (TAE) とは、試験結果の不正確さ及び不精密さに起因する総合的な誤差のこ
602 とである。TAE は、分析法に起因する系統誤差と偶然誤差の総和である。(ICH Q14)

603

604 バリデーション評価

605 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の評価を行い、分析法が意図し
606 た目的にかなっているかを決定することである。(ICH Q2)

607

608 バリデーション実験

609 分析法が意図した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
610 とである。(ICH Q2)

611

612 多変量解析用語

613 検量データセット

614 必要な運用範囲をカバーする既知の特性と測定結果が対となったデータのセット。(ICH
615 Q2)

616

617 データ変換

618 出力データへの相関の改良及びモデルの単純化のための入力データへ対する数学的操作。
619 (ICH Q14)

620

621 独立試料

622 独立試料とは、多変量解析モデルの検量試料に含まれないものである。独立試料を、検量
623 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 Q14)

624

625 内部テスト

626 内部テストは、モデルが試料に対して正しい予測を出すかどうかを確認する段階である。

627 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、また潜在的な異常値を検
628 出する方法である。内部テストには、検量に用いられていない試料を使うのが好ましい。し
629 かし、代替の手法として、内部テストの試料として検量に用いられた一部の試料を一時的に
630 除いたものを使うことができる。(ICH Q2)

631

632 内部テストセット

633 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ばらつきのある試料
634 から得たデータセット。(ICH Q14)

635

636 **変換変数**

637 観測された変数に直接関連する数学的に導かれ、さらに加工される変数。(ICH Q2)

638

639 **モデルバリデーション**

640 モデルの適格性を独立テストデータを用い、既定の基準に対し検証する手順。定量的なモ
641 デルのバリデーションには、独立のデータセットを用いた性能確認が含まれる。確認試験の
642 バリデーションには、はずれ値を示す試料を用いた識別能力の評価が含まれる。(ICH Q2)

643

644 **モデル保守管理**

645 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
646 の予防手段であり、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)

647

648 **多変量分析法**

649 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)

650

651 **異常値診断**

652 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)

653

654 **対照分析法**

655 多変量分析法の検量用及びバリデーション用試料に値づけをする分析法。(ICH Q2)

656

657 **対照試料**

658 対象特性に対し既知の値を持つ検量に用いられる試料。(ICH Q14)

659

660 **バリデーションセット**

661 検量モデルに対する、理想的には運用範囲をカバーできる独立した性能評価に用いられる
662 データセット。(ICH Q14)

663

664 **6 参考文献**

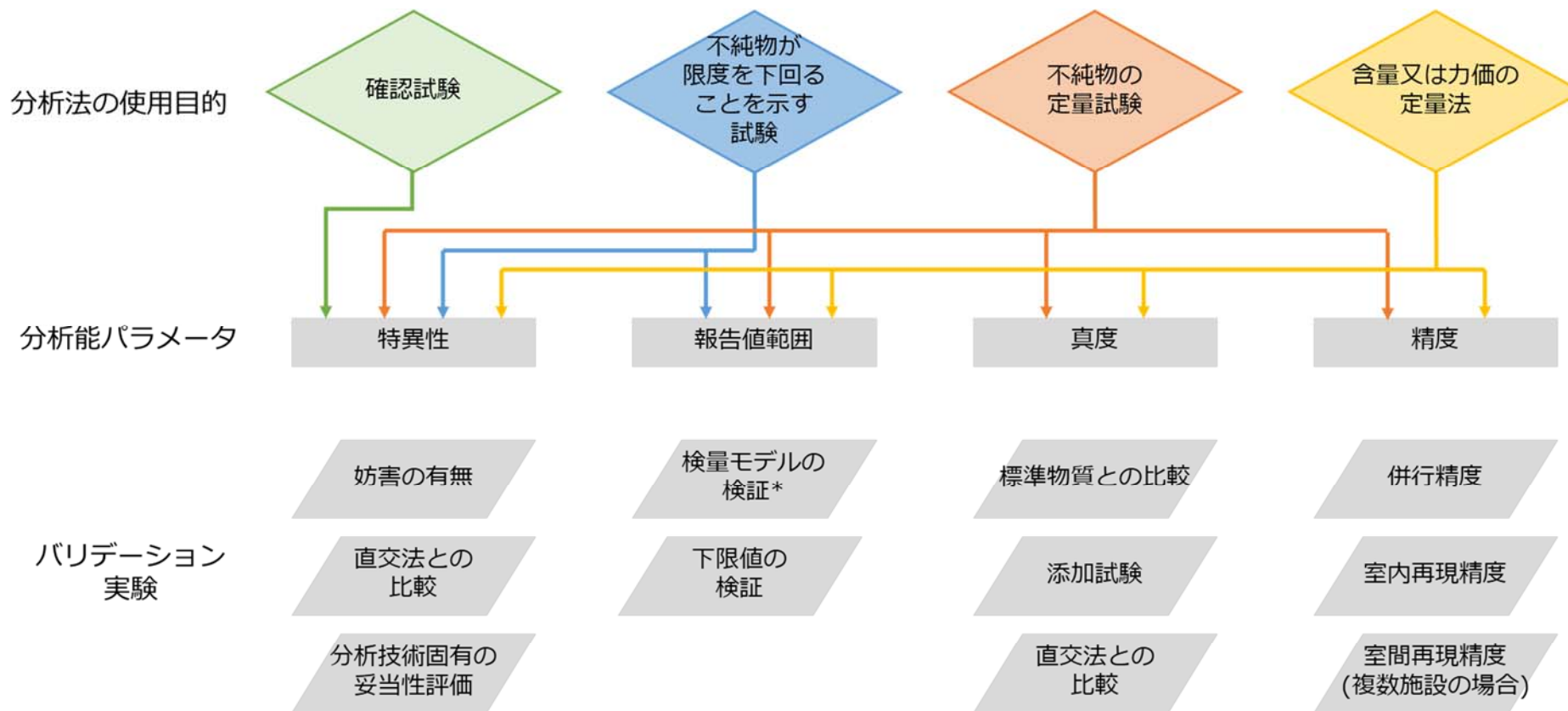
665 ICH Q14 分析法の開発

666

667 7 付属書1 バリデーション実験の選択

668 図2：分析法の使用目的に基づくバリデーション実験の選択

669



* : 限度試験では求められない

670
671
672
673

674 8 付属書 2 分析技術の事例

675 表 3 : 定量的な分離技術の例

分析技術	不純物試験又は定量法の分離技術 (HPLC、GC、CE)	相対面積を用いた定量的な分離技術 (例 電荷変異体のような目的物質 関連物質)
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法	
特異性/選択性	<p>関連する妨害がないこと： 原薬、製剤、緩衝液又は適切なマトリックスを用いて、各対象のピーク間について検討する。</p> <p>既知の不純物/添加物を添加する。</p> <p>又は</p> <p>直交する分析法により得られた不純物プロファイルと比較する。</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のあることを確認する。</p>	<p>関連する妨害がないこと： 原薬、製剤、緩衝液又は適切なマトリックスを用いて、各対象のピーク間について検討する。</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を確認する。</p>
精度	<p><u>併行精度</u>： 分析対象物のピークを考慮して、報告値範囲を含む濃度について、3 濃度について分析法の全操作を各濃度 3 回ずつ繰り返して測定する、又は、試験濃度の 100%に相当する濃度で、分析法の全操作を 6 回繰り返して測定する。</p> <p><u>室内再現精度</u>： 例えば、試験日、環境条件、試験者、装置等について検討する。</p>	
真度	<p>定量法の場合： 純度既知の分析対象物質 (例えば、標準物質) と比較する。</p> <p>又は</p> <p>真度既知の分析法と比較する。</p> <p>不純物又は類縁物質： 不純物の添加試験を行う。</p> <p>真度既知の分析法により得られた不純物プロファイルと比較する。</p>	<p>真度既知の分析法や純度既知の分析対象物 (例えば、標準物質) と比較する。</p> <p>及び/又は真度は、精度、直線性及び特異性を立証することによって、推論できることがある。</p> <p>及び/又は必要に応じて、強制分解試料や純度既知の分析対象物を用いた添加試験を行う。</p>
報告値範囲	範囲全域における検量線の妥当性の確認：	範囲全域における検量線の妥当性の確認：

ICH Q2(R2)ガイドライン (案)

分析技術	不純物試験又は定量法の分離技術 (HPLC、GC、CE)	相対面積を用いた定量的な分離技術 (例 電荷変異体のような目的物質関連物質)
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法	
	直線性：期待される稼働範囲の全域にわたって、少なくとも 5 水準の希釈濃度の分析対象物を用いて確認する。 下限値のバリデーション (純度試験のみ)：例えば、シグナル対ノイズ比に基づく手法など、選択した 1 つ実施方法により QL、DL を求める。	直線性：例えば、添加試験や分解生成物を用いた検討により、規格範囲内全域にわたって、実測した相対値と理論上の相対値とを比較する。 下限値のバリデーション：5.2 項に示した手法 (例えば、シグナル対ノイズ比の決定) から選択した実施方法により QL (及び DL) を求める。
頑健性 (Q14 に従った分析法の開発の一環として実施)	分析法操作パラメータの故意の変動 例えば、以下の試験条件及び試料調製条件を故意に変動させる：移動相、分離緩衝液、キャリアーガスの組成及び pH、カラム、キャピラリー、温度、抽出時間。 試験条件の安定性 SST 試験用溶液、試験溶液及び標準溶液の安定性	

676
677

678 表 4：純度試験として実施する ICP-OES 又は ICP-MS による元素不純物試験法の例

分析技術	純度試験として実施する ICP-OES 又は ICP-MS による元素不純物試験法
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法
特異性／選択性	マトリックスへの元素添加試験、妨害が十分に少ないことの実証及び真度／回収率の検証： 例えば、キャリアーガス、不純物、マトリックスなどの構成成分が存在する下で立証する。 又は、例えば、特定の同位体に対する特異性など、分析技術／既存の知識に基づいて妥当性を示す。
精度	<u>併行精度：</u> 分析対象物のピークを考慮して、報告値範囲を含む濃度について、3 濃度について分析法の全操作を各濃度 3 回ずつ繰り返して測定する。又は、試験濃度の 100%に相当する濃度で、分析法の全操作を 6 回繰り返して測定する。 <u>室内再現精度：</u> 例えば、試験日、環境条件、試験者、装置等について検討する。
真度	不純物の添加試験を行う。 又は 真度既知の分析法により得られた不純物プロファイルと比較する。
報告値範囲	<u>稼働範囲のバリデーション：</u> 直線性：期待される稼働範囲の全域にわたって、少なくとも 5 水準の希釈濃度の分析対象物を用いて確認する。複数の水準における真度の評価と組み合わせることもできる。 <u>範囲の下限値のバリデーション：</u> 選択した 1 つの実施方法により QL、DL を求める。
頑健性 (Q14 に従った分析法の開発の一環として実施)	<u>分析法操作パラメータの故意の変動及び試験条件の安定性：</u> 試料分解法及び前処理法、ネブライザー及びシースフロー条件、プラズマ条件

679
680

681 表 5：即放性製剤の製剤性能試験として実施する HPLC を用いた溶出試験の例

分析技術	即放性製剤の製剤性能試験として実施する HPLC を用いた溶出試験	
分析能パラメータ	溶出試験条件の性能の実証 一般的に、開発データにより実証される	バリデーション実験の実施方法 一般的に、最終的な分析法で示される
特異性／選択性	識別能力：許容されるバッチと許容されないバッチとの溶出性の差が十分であることを示す。	妨害がないこと 主要な分析対象物の定量に影響を及ぼす可能性のある、添加剤及び溶出液による妨害がないことを示す。
精度	精度及び室内再現精度： 十分に特性解析された、製造工程を代表する製剤バッチを用いて、溶出試験を繰り返し実施する。 注：本試験では、製品及び分析法の変動を総合的に評価することができる。	精度及び室内再現精度： 1 個の錠剤の溶解液から得た均質な試料を用いて実証する。例えば、試料中の分析対象物が完全に溶解した後、同じ容器から複数の試料を採取する。
真度	(該当しない)	添加試験： 添加剤混合物を加えた試験液の入っている溶出容器に、既知量の標準物質を添加し、規定された稼働範囲内の回収率を求める。
報告値範囲	(該当しない)	範囲全域における検量線の妥当性 直線性： 即放性の固形製剤については、Q-45%から表示量の 120%までの範囲内で、(定量的試験で使用する) 試料濃度が直線性を示す。 稼働範囲の下限值がQLに近い場合： 下限値のバリデーション、分離技術の事例を参照
頑健性 (Q14 に従って分析法の開発の一部として実施)	選択した溶出試験条件の妥当性： 例えば、試験液を構成する緩衝液又は界面活性剤の濃度、シンカーの使用、pH、脱気、容量、攪拌速度、試料採取時間などを検討する。	定量法のパラメータの故意の変動： 分離技術の事例を参照

682

683

684 表 6：原薬の定量法として実施する定量 ¹H-NMR の例

分析技術	原薬の定量法として実施する定量 ¹ H-NMR (内標準法)
分析能パラメータ	バリデーション試験の実施方法
特異性／選択性	<u>妨害がないこと</u> ： 分析対象物を代表するシグナルで、潜在的なベースラインのアーチファクト、残留する水又は溶媒のシグナル、類縁構造の不純物又はその他の不純物、内部標準物質、分析対象ではない主要成分又は潜在的な異性体／アイソフォームによる妨害を受けないシグナルを選定する。
精度	<u>併行精度</u> ： 少なくとも 6 つの独立試料溶液について、分析対象物のピークの 100% に相当する濃度で分析法の全操作を繰り返して測定する。 <u>室内再現精度</u> ： 分析対象物について実施する必要はない（通常、分析技術の原理に基づいて妥当性が示され、標準物質を用いて装置を校正する際に検証される。）。
真度	<u>標準物質との比較</u> 純度既知の試料を用いて確認する。
報告値範囲	<u>分析技術固有の妥当性の説明</u> ： 面積積分値は、標準物質及び分析対象物の量（物質量）に正比例するため、検討する必要はない。
頑健性（Q14 に従った分析法の開発の一環として実施）	<u>分析法操作パラメータの故意の変動</u> ：例 温度 濃度 磁場（シム） NMR プローブのチューニング及びマッチング <u>試験の使用期間中の安定性</u> ：例えば、溶液の安定性を確認する。

685

686

687 表 7 : 生物学的試験の例

分析技術	標準物質に対する相対力価を測定するための結合性試験 (例: ELISA、SPR) 又は細胞応答性試験
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法
特異性/選択性	妨害がないこと: 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、マトリックスからの妨害シグナルがなく、細胞株単独からの用量-反応関係も認められないことを示す。 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。
精度	併行精度: 1日又は短い時間内に、分析法の意図したレスポンスの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回ずつ繰り返して測定する)。 室内再現精度: 通常、試験室内で発生しうる変動について検討する。 試験法で意図した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、独立した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。
真度	標準物質との比較: 試験法で意図した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。
報告値範囲	下限値及び上限値のバリデーション: 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
頑健性 (Q14 に従った分析法の開発の一環として実施)	分析法操作パラメータの故意の変動: 例 試薬ロット (例えば、捕捉/検出用抗体、固相化に用いるタンパク質、対照試料) 細胞密度、エフェクター細胞/標的細胞の比、細胞継代数 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 試料劣化の影響

688

689

690 表 8 : 定量的 PCR の例

分析技術	定量的 PCR (原薬又は製剤中の不純物の定量的分析)
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法
特異性/選択性	<p><u>直交する分析法との比較:</u> ゲル電気泳動、融解プロファイル又は DNA 塩基配列決定法により、反応の特異性を確認する。</p> <p><u>妨害がないこと:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 陽性対照の鋳型を含む試料、RT-qPCR において逆転写酵素を含まない対照試料、及び鋳型を含まない対照試料を用いて検討する。 - データベース (nucleotide BLAST) と照合することにより、プローブの標的特異性を検討する。 - PCR 効率を示す検量線の傾きを評価する。
精度	<p><u>併行精度:</u> 分析法の全操作を 6 回繰り返して (n=6) 測定し、測定間の分散を算出する。適当と判断されれば、検量線の傾き、変動係数 (CV) 及び y-切片を、標準偏差の 2 倍を基準値として比較することもできる。</p> <p><u>室内再現精度:</u> 異なる試験日に異なる試験者が同じ方法で測定した結果を比較する。</p>
真度	<p><u>添加試験:</u> 検量線の濃度範囲内で 3~5 濃度の鋳型を添加し、分析法の全操作を例えば各濃度 6 回繰り返して (n=6) 測定する。 RNA/DNA 抽出法の効率/一貫性を考慮すること</p>
報告値範囲	<p><u>直線性:</u> 少なくとも 5~6 log₁₀ の稼働範囲について、直線性がなければならない。直線性を有する応答の範囲全域にわたって相関係数又は標準偏差を算出すべきである。</p> <p><u>検量線に基づく下限値のバリデーション:</u></p> <p>DL は、試料への鋳型の添加試験又は検量線により定義される。 DL は、例えば、検量線の決定係数 (R²)、PCR 効率、一次多項式との近似性、尖度分布の標準偏差などの選択された検量線パラメータが許容範囲を満たす最も低い点である。</p> <p>QL は、真度の評価において回収率が十分であること及び変動係数が許容可能であることを示すことによって立証される。</p>
頑健性 (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の故意の変動: 例</u></p> <p>装置 マスターミックス組成 (塩、dNTP、添加物の濃度) マスターミックスのロット</p> <p>反応液量 プローブ及びプライマーの濃度 サーマルサイクラーの設定パラメータ</p>

692 表 9 : 粒子径測定法の例

分析技術	特性試験として実施する粒子径測定法 (動的光散乱法、レーザー回折・散乱法)
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法
特異性/選択性	<u>妨害がないこと</u> ： 必要に応じて、ブランク及び試料を測定し、装置の設定及び試料の調製の適切性を判断する。
精度	<u>併行精度</u> ： 稼働範囲で確立した分析法操作パラメータを用いて、分析法の全操作を少なくとも6回ずつ繰り返して測定する。 <u>室内再現精度</u> ： 試験日、環境条件、試験者、装置の設定について検討する。
真度	<u>分析技術固有の妥当性の説明</u> ： 装置の適格性を適切な方法で評価することにより確認される。 又は <u>代替オプション：直交分析法との比較</u> ： 必要に応じて、光学顕微鏡などの別の手法を用いて得られた測定結果と定性的に比較することにより真度を確認する。
報告値範囲	例えば、当該分析法が網羅している粒子径範囲など、分析技術固有の方法で妥当性を説明できる。
頑健性 (Q14 に従った分析法の開発の一環として実施)	<u>分析法操作パラメータの故意の変動</u> ：例 分析法を使用することが想定される粒子径範囲の評価。 分散媒に対する分散の安定性 (想定される解析時間中の安定性、攪拌速度、分散エネルギー平衡又は測定前の攪拌時間) 乾式分散系における分散安定性 (試料量、測定時間、空気圧及び供給速度) 減衰割合の範囲 (最適なレーザー減衰割合を確立する) 試料の超音波照射時間 (該当する場合) 試料の超音波の強度 (該当する場合)。

693
694

695 表 10 : NIR 試験

分析技術	素錠の含量測定として実施する NIR 法のバリデーションの例
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法
特異性／選択性	妨害がないこと： 原薬スペクトルとモデルのローディングプロットとの比較 多変量分析法で網羅されない外れ値（例えば、添加剤、類縁体）の棄却
精度	併行精度： 測定ごとに試料をホルダーから外して測定を繰り返す。
真度	真度既知の分析法との比較： 適切な濃度水準数及び繰返し回数（例えば、5 濃度について分析法の全操作を各濃度 3 回繰り返す）の測定を行い、範囲全域にわたって予測値と参照値を比較することにより立証する。真度は、通常、予測の標準誤差（SEP 又は RMSEP）として報告される。
報告値範囲	直線性： 予測値と参照値との間に直線関係があることを示す。 範囲全体の誤差（真度）： 例えば、実測値に対してモデル予測の残差をプロットすることにより、検量線の範囲全域にわたって、測定法の誤差（真度）がどのように変化するかを確認する。
頑健性（Q14 に従った分析法の開発の一環として実施）	頑健性 化学的及び物理的要因が NIR スペクトル及びモデル予測に影響するため、その変動をデータセットに取り込む。例えば、様々な原薬及び添加剤の供給元、水分、錠剤硬度及びホルダー内の配向性が含まれる。 注：NIR 測定は、錠剤組成の変化及び検量セットの変動外の特性に敏感である。

696

697

698 表 11 : 定量的 LC/MS の例

分析技術	定量的 LC/MS (原薬又は製剤中の不純物 (例えば、遺伝毒性不純物) の定量的分析)
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法
特異性/選択性	<p>分析技術固有の妥当性の説明： 特異的かつ選択的な MS 検出 (例えば、規定した定量イオンと定性イオンの比率を伴う MRM トランジション、正確な m/z 値) と保持時間との組合せに基づいて推測される。同位体の可能性を考慮する。</p> <p><u>妨害がないこと：</u> 試料マトリックス中の他の構成成分に由来する妨害が無いことを確認する。</p> <p><u>直交分析法との比較：</u> バリデートされた別の分析法で測定した不純物プロファイルと比較する。</p>
精度	<p><u>併行精度</u> 少なくとも 3 濃度水準で添加し、分析法の全操作を各濃度少なくとも 3 回ずつ繰り返して測定する。</p> <p><u>室内再現精度</u> 同一試料を用いて同一実験室において異なる条件下 (例えば、異なる LC/MS システム、異なる試験者、異なる試験日) で測定した結果を比較する。異なる研究室で調製した試料の測定結果を比較する。</p>
真度	<p><u>添加試験</u> 複数の濃度水準で試料マトリックス中に添加した不純物標準物質の回収率が許容範囲内である。</p> <p>又は</p> <p><u>真度既知の分析法との比較：</u> 測定結果をバリデートされた代替分析法により得られた真の値と比較する。</p>
報告値範囲	<p><u>検量線の妥当性の確認：</u></p> <p><u>直線性：</u> 少なくとも 5 濃度の標準物質について、分析対象物の濃度とピークレスポンス (内標準物質を用いた場合はピークレスポンスの比) との間の直線性を実験的に実証する。</p> <p><u>下限値のバリデーション：</u> DL： 添加濃度水準のシグナル対ノイズ比の実測値のうち、変動係数 (CV) 又はレスポンスの相対標準偏差 (RSD 又は %RSD) の計算値 (少なくとも 6 回注入を繰り返す) が、事前に規定した許容値を下回るものを使用する。</p>

ICH Q2(R2)ガイドライン (案)

分析技術	定量的 LC/MS (原薬又は製剤中の不純物 (例えば、遺伝毒性不純物) の定量的分析)
分析能パラメータ	バリデーション実験の実施方法
	<p>QL : 許容できる真度及び精度を有する添加濃度水準の最低値。</p> <p>分析法の範囲は、定量限界から、許容できる真度、精度及び直線性を有する添加濃度の最高値までとする。</p>
頑健性 (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の故意の変動及び試験条件の安定性 :</u> 分析法の性能を評価する際には、次の要素を考慮すべきである : LC 流量、LC 注入量、MS 乾燥/脱溶媒温度、MS ガス流量、質量真度及び MS 衝突エネルギー。</p>

699
700