

医薬薬審発1009第1号  
令和7年10月9日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 分析法バリデーションに関するガイドラインについて

医薬品の承認申請に際して添付する資料に含まれる分析法バリデーションについては、実施項目を「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日付け薬審第755号厚生省薬務局審査課長通知。以下「旧Q2A通知」という。）において、実施方法を「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日付け医薬審第338号厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知。以下「旧Q2B通知」という。）においてそれぞれ示してきたところです。今般、医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意等に基づき、分析法バリデーションに関する実施項目及び実施方法を統合し、下記のとおり改正し、「分析法バリデーションに関するガイドライン」としましたのでお知らせします。また、別添として改正後のガイドラインを添付しますので、貴管下関係業者等に対して周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等宛てに事務連絡しますので、念のため申し添えます。

### 記

- （1）旧Q2A通知及び旧Q2B通知により示していた分析法バリデーションに関する実施項目及び実施方法を一つの文書に統合し、章の構成を再編した。
- （2）「2. 分析法バリデーションに係る一般的な考慮事項」に「2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション」を追加し、この中で分析法のライフサイクルにおけるバリデーションの位置付けと「分析法の開発に関するガ

イドラインについて」(令和7年10月9日付け医薬薬審発1009第2号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知。以下、「ICH Q14 ガイドライン」という。)との関係性を明確にした。

- (3) 「2.4 安定性の指標となる特性 (Stability-indicating properties) の実証」及び「2.5 多変量分析法についての留意点」を追加した。
- (4) 「3.2.2 レスポンス」に「3.2.2.2 非線形レスポンス」及び「3.2.2.3 多変量検量」を追加した。
- (5) 「3.3 真度及び精度」に「3.3.3 真度と精度を組み合わせる手法」を追加した。
- (6) システム適合性試験及び頑健性に関する詳細な記述は、内容を改訂し、ICH Q14 ガイドラインに移動した。
- (7) 「6. 付属書1:バリデーション実験の選択」及び「7. 付属書2:分析技術ごとの事例」を追加した。

以上

(別記)

日 本 製 薬 団 体 連 合 会  
日 本 製 薬 工 業 協 会  
米 国 研 究 製 薬 工 業 協 会 在 日 執 行 委 員 会  
一 般 社 団 法 人 欧 州 製 薬 団 体 連 合 会  
独 立 行 政 法 人 医 薬 品 医 療 機 器 総 合 機 構

医薬品規制調和国際会議 (ICH)

**ICH 調和ガイドライン**

**分析法バリデーション**

**Q2 (R2)**

最終版

採択日 2023年11月1日

**ICH 調和ガイドライン**  
**分析法バリデーション**  
**Q2 (R2)**

目次

<b>1. はじめに</b> .....	<b>1</b>
1.1 目的.....	1
1.2 適用範囲.....	1
<b>2. 分析法バリデーションに係る一般的な考慮事項</b> .....	<b>1</b>
2.1 分析法バリデーション評価.....	2
2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション.....	4
2.3 報告値範囲.....	4
2.4 安定性の指標となる特性 (Stability-indicating properties) の実証.....	5
2.5 多変量分析法についての留意点.....	5
<b>3. バリデーション実験、実施方法及び評価</b> .....	<b>6</b>
3.1 特異性/選択性.....	6
3.1.1 一般的な考慮事項.....	6
3.1.1.1 妨害を受けないこと (Absence of interference) .....	7
3.1.1.2 原理の異なる分析法 (Orthogonal procedure) との比較.....	7
3.1.1.3 分析技術固有の妥当性評価.....	7
3.1.2 推奨されるデータ.....	7
3.1.2.1 確認試験.....	7
3.1.2.2 定量法、純度試験及び不純物の定量試験.....	7
3.2 範囲.....	8
3.2.1 一般的な考慮事項.....	8
3.2.2 レスポンス.....	9
3.2.2.1 線形レスポンス.....	9
3.2.2.2 非線形レスポンス.....	9
3.2.2.3 多変量検量.....	9
3.2.3 下限値のバリデーション.....	10
3.2.3.1 視覚的評価に基づく方法.....	10
3.2.3.2 シグナル対ノイズに基づく手法.....	10
3.2.3.3 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
3.2.3.4 下限値における真度及び精度に基づく手法.....	11
3.2.3.5 推奨されるデータ.....	11

3.3	真度及び精度 .....	11
3.3.1	真度 .....	11
3.3.1.1	標準物質との比較.....	12
3.3.1.2	添加試験.....	12
3.3.1.3	原理の異なる分析法（Orthogonal procedure）との比較.....	12
3.3.1.4	推奨されるデータ.....	12
3.3.2	精度.....	12
3.3.2.1	併行精度.....	13
3.3.2.2	室内再現精度.....	13
3.3.2.3	室間再現精度.....	13
3.3.2.4	推奨されるデータ.....	13
3.3.3	真度と精度を組み合わせる手法.....	13
3.3.3.1	推奨されるデータ.....	14
3.4	頑健性.....	14
4.	用語集.....	15
5.	参考文献.....	19
6.	付属書1：バリデーション実験の選択.....	20
7.	付属書2：分析技術ごとの事例.....	21

## 1. はじめに

### 1.1 目的

本ガイドラインは、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を示したものである。医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q14 分析法の開発で述べられているとおり、分析法バリデーションは、分析法のライフサイクルの一部を構成する。ICH Q2 (R2) には、分析法に対する種々のバリデーション実験を選択及び評価する方法に関する指針が示されている。本ガイドラインでは、用語及び定義集も提示されており、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、使用目的にかなっていることを立証することにある。分析法のバリデーション評価について、一般的な指針を示す。

### 1.2 適用範囲

本ガイドラインは、市販用の原薬及び製剤（以下、「製品」）の出荷試験及び安定性試験に用いる分析法に適用される。本ガイドラインは、リスクに基づく手法に従い、管理戦略 (ICH Q10 医薬品品質システム) の一環として用いられるその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載された科学的原則は、臨床開発の段階で使用される分析法に対しても、各開発段階に適した方法で用いることができる。

本ガイドラインは、例えば、定量法、力価試験、純度試験、不純物（定量試験又は限度試験）、確認試験、その他の定量的又は定性的な測定等の、分析法の一般的な使用目的を主な対象としている。

## 2. 分析法バリデーションに係る一般的な考慮事項

本ガイドラインは、承認申請時に提示すべきデータを示す。分析法バリデーションのデータは、承認申請資料の対応する項に記載すべきである (ICH M4Q、医薬品の承認申請のための国際共通化資料 コモン・テクニカル・ドキュメント CTD – 品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン)。分析法バリデーション中に収集した関連データ（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べきである。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がある。申請者は、製品に最も適したバリデーション評価を立案し、バリデーション実施計画書を作成する責任を負う。

バリデーション評価においては、標準物質又は同一性、純度若しくは必要に応じてその他の特性が適切に解析され、その結果が文書化されている物質を使用すべきである。

実際には、報告値範囲における特異性／選択性、真度、精度等の適切な分析能パラメータを同時に検討し、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、分析法の開発の一環として評価される (ICH Q14)。最後に、分析法に係る既存の知識及び分析法の使用目的に基づき、分析法バリデーション戦略が策定される。分析法バリデーション戦略には、測定した結果の品質を保証するために必要な分析法の性能が含まれる (ICH Q14)。分析法バリデーション戦略が適切に策定されれば、当該戦略に従って分析法が使用目的にかなっていることを示すことができるであろう。

## 2.1 分析法バリデーション評価

バリデーション評価は、分析法が目的にかなっていることを示す十分な証拠を得ることができるように計画される。分析法の目的は、分析能パラメータと関連する性能基準を適切に組み合わせることにより記述されるが、これらの記述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て異なる。第3章「バリデーション実験、実施方法及び評価」では、代表的な実施方法及び選択しうる一連のバリデーション実験について要約する (バリデーション実験の選択については、付属書 1 図 2 も参照)。一般的な分析技術に対する具体例を付属書 2 に示すが、具体例に示した方法に限定するものではない。測定する品質特性、代表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以下の表 1 に示す。付属書 1 にもこれらの関係を図示する。

バリデーション評価は、文書化されるべきである。バリデーション評価の前には、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、開発時又は過去に実施した評価から得られた知識) 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。

バリデーション評価の実験的な計画には、日常分析において報告値を得るときの繰り返し回数を反映すべきである。正当な理由がある場合には、いくつかのバリデーション実験において日常分析とは異なる繰り返し回数を適用したり、バリデーションで得られたデータに基づいて分析法の繰り返し回数を調整したりすることが許容されることがある。

図 1 は、ICH Q2 と ICH Q14 との関係を示すとともに、ICH Q14 に記載されているような分析法の開発過程で生み出された知識がバリデーション評価の計画にどのように役立つかを示している。



表 1：測定する品質特性と代表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

測定する品質特性 評価する 分析能パラメータ (2)	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
		定量試験	限度試験	その他の定量的測定 (1)
特異性 (3) 特異性試験	+	+	+	+
範囲 レスポンス (検量モデル) 下限値	- -	+ QL <sup>†</sup>	- 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)

-：この実験は通常実施されない。

+：この実験は通常実施される。

†：一部の複雑なケースでは DL も評価することがある。

QL、DL：定量限界、検出限界

- (1) その他の定量的測定は、範囲の下限値が DL/QL 付近の場合、不純物 (純度試験) の列に従うことができる。範囲の下限値が DL/QL 付近ではない場合は、定量法 (含量又は力価) の列に従うことができる。
- (2) 物理的・化学的性質を測定する特定の分析法では、一部の分析能パラメータの評価を分析技術固有の妥当性評価で代替できる場合がある。
- (3) 単一の分析法では特異性に欠ける場合には、妥当性を説明できない限り、他の関連する少なくとも 1 つの分析法によって補完すべきである。
- (4) 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。
- (5) 室間再現精度を評価し、かつ室間再現精度のデータセットから室内再現精度を算出できる場合には、室内再現精度を別途評価する必要はない。

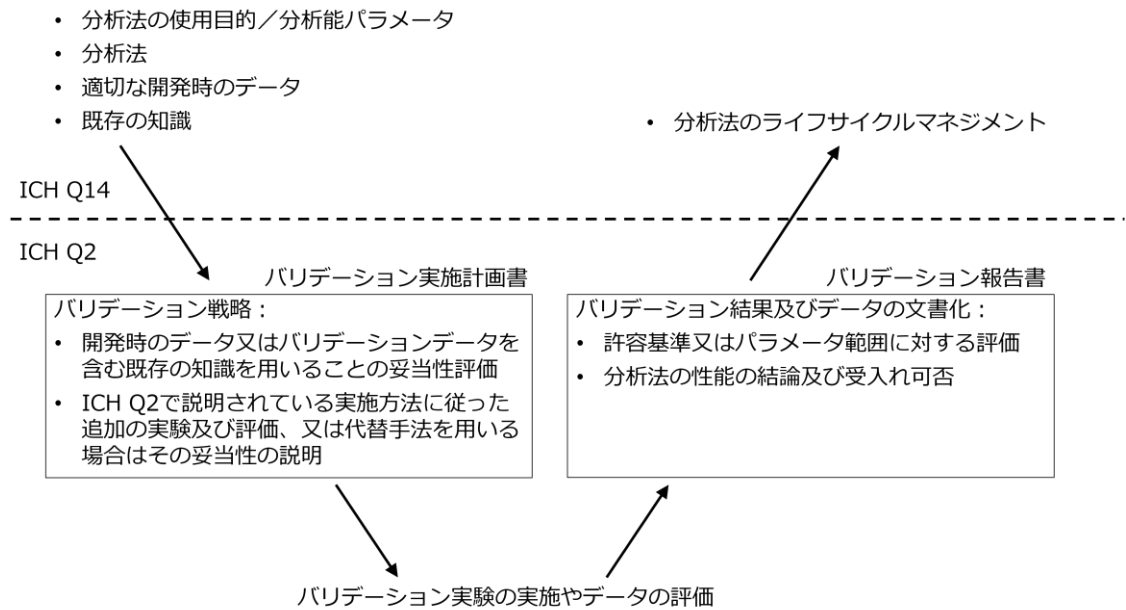


図 1：バリデーション評価のデザイン及び評価の実施

## 2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション

バリデートされた分析法のライフサイクルにおいて、何らかの変更が必要となる場合がある。このような場合、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。再バリデーションの規模は、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。

ICH Q14 で説明されているとおり、分析法のライフサイクルの変化として、バリデートされた分析法の技術移転を考慮すべきである。異なる試験室に分析法を技術移転する際には、分析能パラメータの部分的又はフル再バリデーションや代表的な試料を用いた比較分析を行うべきである。技術移転に際して追加の検討を行わないことが適切と考える場合には、その妥当性を説明すべきである。

共同バリデーションは、複数の試験室のデータを用いて、分析法があらかじめ定めた性能基準に適合することを示すために実施される。共同バリデーションにより、参加した施設が分析法の技術移転の要件を満たしていることを示すことができる。

## 2.3 報告値範囲

分析法に求められる報告値範囲は、通常、医薬品の規格から導かれ、分析法の使用目的によって異なる。分析法のレスポンス、真度及び精度が許容できるものであることを示すことによって、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ていなければならない。

表 2 は、一般的な分析法の使用目的において推奨される報告値範囲を例示したものである。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、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。

表 2：分析法の一般的な使用目的における報告値範囲の例

分析法の使用目的	報告値範囲の下限	報告値範囲の上限
定量法 (1)	表示量の 80% 又は規格下限値の 80%	表示量の 120% 又は規格上限値の 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： 即放性製剤 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 単一時点の規格</li> <li>• 複数時点の規格</li> </ul> 徐放性製剤	最小含量の Q-45%  (規格により妥当性の示された) 報告値範囲の下限又は QL のうち適切な方  (規格により妥当性の示された) 報告値範囲の下限又は QL のうち適切な方	最大含量の表示量の 130%
不純物の定量試験 (1)	報告の閾値	規格限度値の 120%
純度試験 (相対的な純度を面積百分率により決定する試験)	規格下限値の 80%	規格上限値又は 100%

(1) 定量法及び不純物の定量試験を単一の試験として実施し、単一の標準物質を用いる場合は、不純物の報告の閾値から定量法の規格上限値の 120% までの直線性を示すべきである。

## 2.4 安定性の指標となる特性 (Stability-indicating properties) の実証

製品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/選択性を立証するためには、関連する分解生成物を含む試料を用いて評価すべきである。例えば、以下の試料が含まれる：分析対象物質及び既知の妨害物質を添加した試料、種々の物理的及び化学的な苛酷条件下に曝露された試料、経年劣化した又は苛酷条件下で保存された実際の製品の試料。

## 2.5 多変量分析法についての留意点

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 (すなわち、モデルの出力) を関連付ける。

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

通常、開発及びバリデーションは、2 段階で行われる。

- 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モデルを作成する。試験データが、モデルの内部テスト及び最適化に用いられる。試験データには、別のデータセット又は検量セットの一部を交差式に用いる場合がある。この内部テストの段階は、モデル性能を推定するため、及びアルゴリズムのパラメータ（例えば、部分的最小二乗（PLS）に用いる変換変数の個数）を調整し、与えられたデータセットの中から最適なモデルを選択するために使用される。詳細は、ICH Q14を参照。
- 第2段階であるモデルバリデーションでは、独立試料で構成されたバリデーションセットを使用してモデルを検証する。同定ライブラリーのバリデーションにおいては、ライブラリーモデルの識別能力を実証するために使用するライブラリーに含まれていない試料（すなわち、チャレンジ試料）を分析する。

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により得られる。

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期待される性能と同等以上である必要がある。対照分析法による測定と多変量分析法によるデータ収集は、試料及び測定の安定性が保証される適切な期間内に、可能な限り同一の試料を用いて実施される。測定単位をそろえるために、相関又は変換が必要な場合もある。全ての仮定又は計算を記述すべきである。

### 3. バリデーション実験、実施方法及び評価

以下の項では、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、分析法の設計対象とした主要な分析能パラメータごとに項を分けて説明する。同一のデータセットから複数の分析能パラメータに関する情報を得ることも認められている。妥当性が示されている場合には、異なる手法を用いて、分析法が使用目的及び関連する性能基準に適合することを立証してもよい。

#### 3.1 特異性／選択性

##### 3.1.1 一般的な考慮事項

分析法の特異性又は選択性は、妨害を受けないことを示すことや、原理の異なる分析法（Orthogonal procedure）と結果を比較することによって示される場合がある。また、分析法の基本となる科学的原理から特異性／選択性が導かれる場合もある。真度の評価と併せて実施することができる実験もある。

分析法が特異的ではない場合には、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確認試験及び定量的測定を行う場合は、妨害を最小限にし、使用目的にかなう分析法であることを示さなければならない。

単一の分析法で十分な識別能力が得られない場合には、必要な特異性／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。

### 3.1.1.1 妨害を受けないこと (Absence of interference)

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、存在する可能性のある不純物、分解生成物、関連物質、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。

### 3.1.1.2 原理の異なる分析法 (Orthogonal procedure) との比較

特異性／選択性は、分析対象物を測定した結果が、分析能パラメータ既知の、理想的には異なる測定原理による分析法を用いた場合の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。

### 3.1.1.3 分析技術固有の妥当性評価

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、NMR スペクトル測定法の化学シフト）によって、分析技術の特異性を保証及び予測できる場合、科学的に妥当であれば、追加の実験的評価を必要としないことがある。

## 3.1.2 推奨されるデータ

### 3.1.2.1 確認試験

確認試験の性能評価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を示すことである。分析法が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標準物質と同等の陽性の結果を得ることに加え、分析対象物を含まない試料について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すべきである。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、上述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。

### 3.1.2.2 定量法、純度試験及び不純物の定量試験

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を満たすために立証される必要がある。

代表的なデータ（例えば、クロマトグラム、電気泳動図、スペクトル又は生物学的応答）を示すことによって特異性を立証する。当該データにおいては、関連する成分を識別しやすいように、適切な表示を施しておくべきである。

分離技術を用いた分析法の識別能力の評価は、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離限界 (Critical Separation) 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、妨害を受ける可能性を評価することもできる。

分離技術を用いない分析法（バイオアッセイ、ELISA、qPCR 等）については、標準物質又はその他の適切に特性解析された物質を用いて、分析対象物に関する妨害が無いことを確認

することにより、特異性を示すことができる。分析対象物が製造工程に関連した不純物である場合には、製品に対する特異性(妨害を受けないこと)も併せて確認しなければならない。

単一の分析法では特異性又は十分な選択性が得られないと考えられる場合には、適切な識別能力を保証するために、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きる。

#### 不純物又は関連物質を入手可能又は意図的に調製可能な場合：

定量法又は力価試験においては、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。実際には、製品に適切な量の不純物を添加したときの定量結果を、例えば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てい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。あるいは、製品を意図的に苛酷条件に曝露することにより、適切な量の不純物を含む試料を調製することもできる。

純度試験又は不純物の定量試験においては、製品を苛酷条件に曝露することや製品への添加により適切な濃度の不純物又は関連物質を含む試料を調製し、これらの不純物が互いに妨害を受けないことを示すことによって、識別能力を立証できる。

#### 不純物又は関連物質が入手不可能な場合：

不純物、関連物質又は分解生成物を調製又は単離できない場合には、典型的な不純物、関連物質又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、原理の異なる分析法(Orthogonal procedure)で得られた結果とを比較することによって、特異性を立証できる。特異性を立証するために使用した手法について、その妥当性を説明すべきである。

## **3.2 範囲**

### **3.2.1 一般的な考慮事項**

分析法の範囲とは、分析法が適切なレスポンス、真度及び精度を与える上限値と下限値との間隔のことである。範囲は、線形、非線形又は多変量のうち適切な検量モデルを用いて報告値を直接評価すること(報告値範囲を確認すること)により立証される。試料の調製(例えば、希釈)及び選択した分析法によっては、少なくとも1つの適切な稼働範囲から報告値範囲が決定されることもある。

稼働範囲は、一般的には分析機器に入力される試料濃度又は純度のレベルのうち、分析法が信頼できる結果を提示することのできる下限値及び上限値に対応する。報告値を決定するにあたり、数学的な計算が必要になることが多い。報告値範囲と稼働範囲が同一になることもある。

範囲全体(例えば、純度100%等)にわたってバリデーションを行うのに十分な純度の試料(又は十分な量の不純物を含む試料)を調製することができない場合、科学的に妥当であることを説明できれば、報告値範囲を外挿することが適切なこともある。

### 3.2.2 レスポンス

#### 3.2.2.1 線形レスポンス

分析法が使用目的にかなっていることを確認するために、分析法の範囲の全域にわたって、分析対象物の濃度とレスポンスとの直線性を評価する必要がある。製品又は適切な標準物質の濃度に対してレスポンスを示してもよいし、個々の分析対象物の重量に対してレスポンスを示してもよい。また、既知の組成を有する溶液の希釈系列等を提案された手順で調製し、あらかじめ規定された混合物に対してレスポンスを示してもよい。

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、直線性を評価することができる。直線性の評価により、範囲の全域にわたって当該分析法から得られた値が真の（既知の又は理論的な）値に比例することを示すべきである。評価には、最小二乗法による回帰直線の計算等の適切な統計手法を用いなければならない。

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の影響を評価すべきである。）。

バリデーションにおいて直線性を評価するときには、範囲全域にわたって適切に分布する少なくとも 5 水準の濃度を用いることが推奨される。

必要に応じて例えば対数関数を使用するなど、測定値を数学的に変換することがある。

別の手法を用いて直線性を評価するときには、その手法の妥当性の根拠を示すべきである。

#### 3.2.2.2 非線形レスポンス

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、活性／濃度の表示量と分析法のレスポンス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、非線形回帰分析（例：決定係数）によって評価する。

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。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られるが、それ以外のモデルも許容される。

これらの分析法では、濃度－レスポンス曲線の形状の検討とは別に直線性の評価を行う。したがって、濃度とレスポンスとの関係について、直線性は要求されない。その代わりに、範囲の全域にわたって、当該分析法から得られた値が真の（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。

#### 3.2.2.3 多変量検量

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等の複数の要因に依存する。

多変量分析法においては、通常、測定により得られたデータを導関数又は正規化により前処理する。

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）が検量線の範囲内でどのように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、稼働範囲全体のモデル予測の残差を評価することができる。

### 3.2.3 下限値のバリデーション

分析法の範囲の下限値付近で品質特性を測定しなければならない場合、以下の手法により検出限界（DL）及び定量限界（QL）を推定することができる。

#### 3.2.3.1 視覚的評価に基づく方法

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い。

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

#### 3.2.3.2 シグナル対ノイズに基づく手法

この手法は、ベースラインノイズを伴う分析法に対応している。シグナル対ノイズ比は、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る。DL の設定には、3 : 1 のシグナル対ノイズ比が一般的に許容される。QL の設定には、10 : 1 以上のシグナル対ノイズ比が許容される。

シグナル対ノイズ比は、規定された領域内で決定されるべきであり、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すべきである。

#### 3.2.3.3 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

検出限界（DL）は、次式で表される。

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

一方、定量限界（QL）は、次式で表される。

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

$\sigma$  : レスポンスの標準偏差

$S$  : 検量線の傾き

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  $\sigma$  については、種々の方法で推定できるが、以下はその例である。



## ブランクの標準偏差に基づく方法

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、バックグラウンドの標準偏差の大きさを見積もる。

## 検量線に基づく方法

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濃度ゼロにおけるシグナルの標準偏差を標準偏差  $\sigma$  とする。

### **3.2.3.4 下限値における真度及び精度に基づく手法**

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 を直接検証することができる。

### **3.2.3.5 推奨されるデータ**

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。

計算又は外挿によって DL の推定値を得た場合には、濃度が DL 付近であること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、別途分析を行い、この推定値が妥当であることを示す。

また、QL 及びその決定に用いた手法も示すべきである。

QL を推定した場合には、濃度が QL 付近であることが知られている又は QL の濃度となるように調製した適切な数の試料について、別途分析を行い、推定した QL が妥当であることを示す必要がある。QL が報告値範囲の下限を十分に下回る（例：約 10 分の 1 以下）場合には、そのことを説明した上で、QL の妥当性の立証を省略することができる。

不純物の定量試験において、分析法の QL は報告の閾値以下であるべきである。

## **3.3 真度及び精度**

真度及び精度は、それぞれ事前に許容基準を設定することにより、別々に評価することができる。真度と精度を別々に評価する代わりに、これらの分析能パラメータを組み合わせることも可能である。

### **3.3.1 真度**

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。

真度は、通常、以下のいずれかの評価によって確認される。真度は、精度、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推論できる場合もある。

### 3.3.1.1 標準物質との比較

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関連物質）に対してバリデート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する。

### 3.3.1.2 添加試験

分析対象物以外の全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、分析対象物を添加／高濃度化した製品を試料としてもよい。分析対象物を添加／高濃度化した試料を測定した結果と、添加していない試料から得られた結果とを比較評価する。

### 3.3.1.3 原理の異なる分析法（Orthogonal procedure）との比較

バリデートしようとする分析法による結果を、原理の異なる分析法で測定した結果と比較する。比較に用いた原理の異なる分析法の真度を報告すべきである。定量的な純度試験をバリデートするにあたり、添加試験に使用す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、原理の異なる分析法を用いることができる。

### 3.3.1.4 推奨されるデータ

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

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表される。いずれかの形で表した真度及び適切な真度の信頼区間  $100(1-\alpha)\%$ （又は妥当性の示された代替となる統計学的区間）を報告すべきである。正当な理由がない限り、確認された真度の信頼区間は、対応する真度の許容基準に整合すべきである。

不純物の試験については、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、主要な分析対象物の質量百分率又は面積百分率）を説明すべきである。

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）のような適切な評価指標を用いるべきである。RMSEP が検量二乗平均平方根誤差（RMSEC）と同程度である場合、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ことを示している。分類のような定性的な適用においては、誤分類率又は陽性予測率を用いて、真度を評価することができる。

## 3.3.2 精度

定量法及び不純物（純度）の定量試験のバリデーションを行うときは、精度の検討を行う。

精度の評価は、信頼性のある均質な試料又は入手できない場合は人工的に調製した試料（例えば、適切な量の分析対象物を添加／高濃度化したマトリックス混合物）を用いて行う。

### 3.3.2.1 併行精度

併行精度は、次のいずれかの測定結果を用いて評価する。

- 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（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。）。

又は

- 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回繰り返して測定する。

### 3.3.2.2 室内再現精度

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。申請者は、分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動要因は、試験日、環境条件、試験者、装置等である。理想的には、検討する変動要因は、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。実験計画法を利用することが推奨される。

### 3.3.2.3 室間再現精度

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、分析法を標準化する場合や、複数の製造所において同一の分析法を使用する場合には必要となる。

### 3.3.2.4 推奨されるデータ

標準偏差、相対標準偏差（変動係数）及び標準偏差の適切な信頼区間  $100(1-\alpha)\%$ （又は妥当性の示された代替となる統計学的区間）を報告する。正当な理由がない限り、確認された標準偏差の信頼区間は、対応する精度の許容基準に整合しているべきである。

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。

### 3.3.3 真度と精度を組み合わせて評価する手法

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より、総合的な影響を検討することもできる。

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し、適切な性能基準を絞り込むために役立つ。

予測区間、許容区間又は信頼区間を用いて、真度及び精度を組み合わせた値を評価することができる。正当な理由があれば、他の手法を用いてもよい。

### 3.3.3.1 推奨されるデータ

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ければならない。分析法の適切性を示すために必要な場合は、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る。評価に用いた手法を説明すべきである。

## 3.4 頑健性

分析を行う環境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。頑健性試験により、*分析法操作パラメータ*を故意に変動させたときの分析法の信頼性に加え、調製した試料及び試薬・試液が分析期間を通じて安定であることを示すべきである。頑健性評価の結果は、分析法の開発段階のデータの一部として必要に応じて提出される。また、要求に応じて提示できるようにしておく必要がある。

詳細は ICH Q14 を参照のこと。

## 4. 用語集

### 真度 (ACCURACY)

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又は実測値の組合せとの間の一致の程度のことである。(ICH Q2)

### 分析法 (ANALYTICAL PROCEDURE)

分析法とは、分析を行うための手順のことである。分析法においては、試験を実施するために必要な過程を十分詳細に記述しなければならない。(ICH Q2)

### 分析法操作パラメータ (ANALYTICAL PROCEDURE PARAMETER)

流速のように連続的に変更できるか、特定の水準に制御できる、試薬の品質を含めた分析法の要素又は分析法を構成する操作条件。(ICH Q14)

### 分析法バリデーション戦略 (ANALYTICAL PROCEDURE VALIDATION STRATEGY)

分析法バリデーション戦略とは、バリデーションを行う分析能パラメータの選択に係る記述である。分析法バリデーション戦略においては、開発研究で収集したデータ及びシステム適合性試験 (SST) のデータをバリデーションに使用することができる。また、適切なバリデーション実験の組合せをあらかじめ定義することができる。(ICH Q14)

### 検量モデル (CALIBRATION MODEL)

既知試料の分析結果をもとに、入力データに対象特性 (すなわち、モデルの出力) を値付けするモデル。(ICH Q2)

### 管理戦略 (CONTROL STRATEGY)

最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。(ICH Q10)

### 共同バリデーション (CO-VALIDATION)

分析法が、複数の試験室において同一の使用目的に対する既定の性能基準を満たすことを示すこと。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、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のみを含める (部分的再バリデーション) ことができる。(ICH Q2)

### 検出限界 (DETECTION LIMIT, DL)

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、このとき必ずしも定量できる必要はない。(ICH Q2)

## 測定結果 (DETERMINATION)

バリデーション実施計画書に基づき、単一の試料調製に対して単回又は複数回測定して得られた報告値。(ICH Q2)

## 室内再現精度 (INTERMEDIATE PRECISION)

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、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)

## 分析能パラメータ (PERFORMANCE CHARACTERISTIC)

測定した結果の品質を確保するための技術非依存の要素。代表的なものとしては、真度、精度、特異性/選択性及び範囲が考慮される。改訂前の ICH Q2 における VALIDATION CHARACTERISTIC を指す用語である。(ICH Q2)

## 性能基準 (PERFORMANCE CRITERION)

測定した結果の品質を確保するため、特定の分析能パラメータについて数値的範囲、限度又は状態により記述される許容基準。(ICH Q14)

## プラットフォーム分析法 (PLATFORM ANALYTICAL PROCEDURE)

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処理方法を大幅に変更することなく品質特性を試験できる分析法。このカテゴリーの分析法は、当該プラットフォーム分析法により測定する品質特性について非常に類似している分子を分析するときを使用することができる。(ICH Q2)

## 精度 (PRECISION)

分析法の精度は、均質な検体から複数回採取して得られた試料について、記載さ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。

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）で表わされる。(ICH Q2)

## 定量限界 (QUANTITATION LIMIT, QL)

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低の量のことである。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パラメータであり、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)

## 範囲 (RANGE)

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値と下限値との間隔のことである。(ICH Q2)

## 報告値範囲 (REPORTABLE RANGE)

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全ての値を包含する。通常、報告値範囲は規格の許容基準と同じ単位で表示される。(ICH Q2)

## 稼働範囲 (WORKING RANGE)

分析法の稼働範囲とは、分析機器を用いて品質特性（濃度、純度等）を測定したときに、分析法が信頼できる結果を提示することのできる、測定値の下限及び上限に対応する水準のことである。(ICH Q2)

## 標準物質 (REFERENCE MATERIAL)

標準物質とは、適切に値付けされた、少なくとも一つの特性について十分に均一かつ安定な物質であり、使用目的にかなうように確立される。標準物質には、国内若しくは国際標準品、薬局方で定める標準品又は製造所内の一次若しくは二次標準物質が含まれる。(ICH Q2)

## 併行精度 (REPEATABILITY)

併行精度とは、短時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 precision ともいう。(ICH Q2)

## 報告値 (REPORTABLE RESULT)

分析法に規定された繰り返し回数の試料測定を行い、測定値を分析法に規定されたとおり計算又は加工することにより得られた結果。(ICH Q2)

## 室間再現精度 (REPRODUCIBILITY)

室間再現精度とは、異なる施設間で測定する場合の精度のことである（例えば、通常、分析法を標準化する際に試験室間の共同研究によって評価される。）。(ICH Q2)

## レスポンス (RESPONSE)

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）又は活性と明確な相関があり、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)

## 再バリデーション (REVALIDATION)

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れる。（*ICH Q2*）

## 頑健性 (ROBUSTNESS)

分析法の頑健性とは、通常の作業状態において分析法が期待される性能基準を満たす能力を示す指標である。頑健性は、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*）

## 特異性／選択性 (SPECIFICITY/SELECTIVITY)

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。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度を相対的に表す。（*ICH Q2*）

## システム適合性試験 (SYSTEM SUITABILITY TEST、SST)

システム適合性試験は、装置系及び分析操作が使用目的にかなっていることを立証し、分析法が許容できない性能になったことを検知する能力を向上するために設定及び使用される。（*ICH Q14*）

## バリデーション評価 (VALIDATION STUDY)

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（すなわち、バリデーション実験）の評価を行い、分析法が意図した目的にかなっているかを決定することである。（*ICH Q2*）

## バリデーション実験 (VALIDATION TEST)

ある分析法がその使用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とである。（*ICH Q2*）

## 多変量解析用語

### 検量セット (CALIBRATION SET)

既知の特性と測定した結果が対となったデータの組合せ。（*ICH Q14*）

### 独立試料 (INDEPENDENT SAMPLE)

独立試料とは、多変量解析モデルの検量セットに含まれない試料のことである。独立試料を、検量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 Q2*）



### **内部テスト (INTERNAL TESTING)**

内部テストは、モデルが試料に対して正しい（定性的又は定量的）予測を出すかを確認する段階である。

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、潜在的な異常値を検出する方法である。（*ICH Q2*）

### **変換変数 (LATENT VARIABLES)**

測定された変数に直接関連し、今後の加工に使用される、数学的に導出された変数。（*ICH Q2*）

### **モデルバリデーション (MODEL VALIDATION)**

独立テストデータを用い、既定の性能基準に対するモデルの適格性を検証する手順。（*ICH Q2*）

### **多変量分析法 (MULTIVARIATE ANALYTICAL PROCEDURE)**

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*）

### **対照分析法 (REFERENCE ANALYTICAL PROCEDURE)**

多変量分析法の検量用及びバリデーション用試料に値付けするため、当該多変量分析法とは別途実施する分析法。（*ICH Q2*）

### **バリデーションセット (VALIDATION SET)**

検量モデルに対する独立した性能評価に用いられるデータセット。（*ICH Q2*）

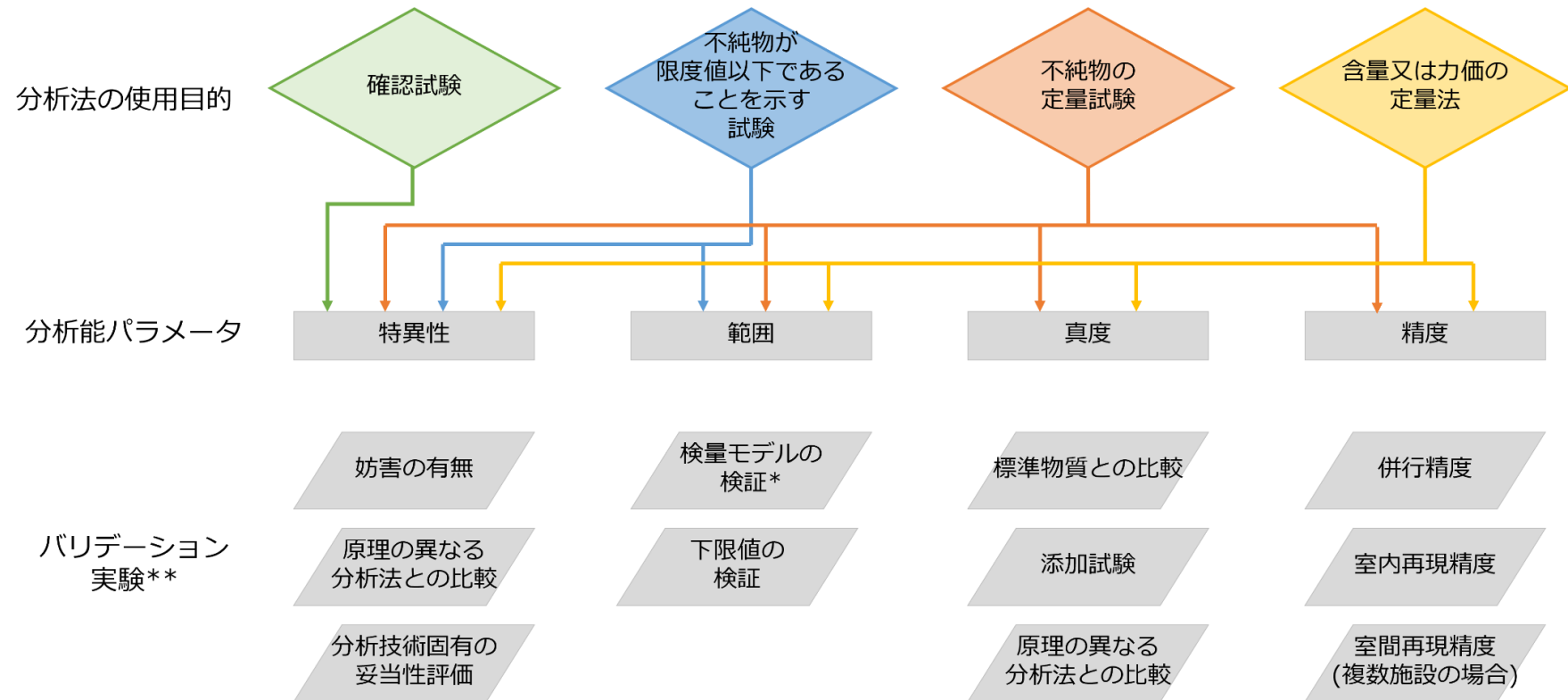
## **5. 参照文献**

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

ICH Q14 Analytical Procedure Development

ICH M4Q The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use

6. 付属書1：バリデーション実験の選択



\* 限度試験については必須ではない。

\*\* 図に示した選択肢からバリデーション実験を選択することがある。一部の試験は必須ではない場合もある。

図2：分析法の使用目的に基づくバリデーション実験の例

## 7. 付属書 2 : 分析技術ごとの事例

本付属書では、各分析技術に対する分析法バリデーションの手法の例を、表形式で示す。本付属書で示した分析技術及び分析法バリデーションの手法は、本ガイドラインで説明されている原則の適用方法を例示するために作成されたものであり、全ての可能性を網羅したものではない。また、本付属書で例示した手法を強制するものではなく、（ガイドラインの趣旨を満たす）代替手法も許容される。

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に用いる分離技術 (例 : 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関連物質)
分析能パラメータ	バリデーション評価の実施方法	
特異性／選択性	<p>関連する妨害を受けないこと : 製品、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>原理の異なる分析法 (Orthogonal procedure) により得られた不純物プロフィールと比較する。</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を確認する。</p>	<p>関連する妨害を受けないこと : 製品、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、異なる試験日、環境条件、試験者、装置等について検討する。</p>	
真度	<p><u>定量法の場合</u> : 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>原理の異なる分析法 (Orthogonal procedure) と比較する。</p> <p><u>不純物又は関連物質の場合</u> : 不純物の添加試験を行う。</p> <p>又は</p> <p>原理の異なる分析法 (Orthogonal procedure) により得られた不純物プロフィールと比較する。</p>	<p>原理の異なる分析法 (Orthogonal procedure) 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>又は</p> <p>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>又は</p> <p>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>

分析技術	不純物試験又は定量法に用いる分離技術（例：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関連物質）
分析能パラメータ	バリデーション評価の実施方法	
報告値範囲	<p>範囲全域における検量線のバリデーション：</p> <p>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。</p> <p>下限値のバリデーション（純度試験のみ）： 選択した実施方法により QL 及び DL を求める（例えば、シグナル対ノイズの決定）。</p>	<p>範囲全域における検量線のバリデーション：</p> <p>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。</p> <p>下限値のバリデーション： 選択した実施方法により QL（及び DL）を求める（例えば、シグナル対ノイズの決定）。</p>
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>関連する分析法操作パラメータを故意に変動させた検討</p> <p>例 試料調製条件：抽出容量、抽出時間、温度、希釈</p> <p>分離条件：カラム／キャピラリーのロット、移動相／緩衝液の組成及び pH、カラム／キャピラリーの温度、流量、測定波長</p> <p>試料及び標準物質の安定性</p> <p><b>相対応答係数</b> 分析対象物が標準物質とは異なるレスポンス（例えば、異なる紫外可視吸光度）を示す場合には、適切なレスポンスの比を用いて相対応答係数を算出する。当該評価は、バリデーション又は開発段階で実施して差し支えないが、最終化された分析法の条件を用い、適切に文書化されていなければならない。相対応答係数が 0.8～1.2 の範囲を超える場合には、感度係数を用いて補正すべきである。製品の不純物／分解生成物の量が過大評価されている場合には、感度係数を用いた補正を行わないことも許容される。</p>	

表 4 : ICP-OES 又は ICP-MS による元素不純物試験法の例

分析技術	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	バリデーション評価の実施方法
特異性／選択性	<p>マトリックスへ元素を添加し、妨害が十分に少ないことを実証する。また、キャリアガス、不純物、マトリックス等の構成成分の存在下で、真度を確認する。</p> <p>又は</p> <p>例えば、特定の同位体に対する技術の特異性等、分析技術／既存の知識に基づいて妥当性を示す。</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、異なる試験日、環境条件、試験者、装置等について検討する。</p>
真度	<p>不純物の添加試験を行う。</p> <p>又は</p> <p>原理の異なる分析法（Orthogonal procedure）により得られた不純物プロフィールと比較する。</p>
報告値範囲	<p><u>稼働範囲のバリデーション：</u></p> <p><u>直線性：</u> 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。</p> <p><u>範囲の下限値のバリデーション：</u> 選択した実施方法により QL、DL を求める。</p>
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>関連する分析法操作パラメータを故意に変動させた検討及び試験条件の安定性</u></p> <p>例 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</p>

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	<p><b>溶出試験条件の性能の実証</b> 一般的に開発データにより実証される</p>	<p><b>バリデーション実験の実施方法</b> 一般的に最終的な分析法で示される</p>
特異性／選択性	<p><b>識別能力：</b> バイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性のある、異なる重要工程パラメータや重要物質特性を用いて製造された製剤バッチを識別することが可能であることを示す(溶出試験の開発の一環として実施)。</p>	<p><b>妨害を受けないこと：</b> 主要な分析対象物の定量に影響を及ぼす可能性のある、添加剤及び試験液による妨害を受けないことを示す。</p>
精度	<p><b>併行精度及び室内再現精度：</b> 例えば、溶出容器間の併行精度試験又は室内再現精度試験(試験者、装置)を実施することにより、変動を把握する。 <i>注：本試験では、定量試験の変動に加え、製品の品質及び溶出性の変動を総合的に評価することができる。</i></p>	<p><b>併行精度及び室内再現精度：</b> 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。</p>
真度	(該当しない)	<p><b>添加試験：</b> 添加剤混合物を加えた試験液の入っている容器に、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。</p>
報告値範囲	(該当しない)	<p><b>範囲全域における検量線のバリデーション</b></p> <p><b>直線性：</b> 単一時点の規格においては、最小含量の Q-45%から最大含量の 130%までの範囲について、(定量試験で使用する) 試料濃度とレスポンスが直線性を示すことを確認する。複数時点の規格においては、QL から含量の 130%までの範囲について直線性を確認する。</p> <p><i>範囲の下限値が QL 付近であることが予想される場合：</i> <b>下限値のバリデーション：</b> 分離技術の事例を参照</p>
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>選択した溶出試験条件の妥当性を示す。例えば、緩衝液の組成、界面活性剤の濃度、シンカーの使用、pH、脱気、容量、攪拌速度、試料採取時間等を検討する。</p>	<p><b>定量試験の関連する分析法操作パラメータを故意に変動させた検討</b> 分離技術の事例を参照</p>

表 6：原薬の定量法として実施する定量 <sup>1</sup>H-NMR の例

分析技術	原薬の定量法として実施する定量 <sup>1</sup> H-NMR (内標準法)
分析能パラメータ	バリデーション評価の実施方法
特異性／選択性	<p>妨害を受けないこと：            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。</p>
精度	<p><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。</p> <p><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）。</p>
真度	<p><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。</p>
報告値範囲	<p>面積積分値は、通常、標準物質及び分析対象物の量（物質量）に正比例するため、バリデーション実験を実施する必要はないことが多い（分析技術固有の妥当性評価）。</p>
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>関連する分析法操作パラメータを故意に変動させた検討</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、溶液の安定性</p>



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	バリデーション評価の実施方法
特異性／選択性	妨害を受けないこと： 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い（結合性試験）、又は、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。  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	<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 回ずつ繰り返して測定する）。  <u>室内再現精度</u> ： 通常、試験室内で発生しうる変動について検討する。 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。
真度	<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。
報告値範囲	<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
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)	<u>分析法操作パラメータを故意に変動させた検討</u> 例 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  結合性試験の場合：固相化に用いるタンパク質、捕捉／検出用抗体  細胞応答性試験の場合：細胞密度、エフェクター細胞／標的細胞の比、細胞継代数

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	バリデーション評価の実施方法
特異性/選択性	<p>原理の異なる分析法 (Orthogonal procedure) との比較：            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>妨害を受けないこと：            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。配列類似性を検索するプログラム (例：nucleotide BLAST) を使ってデータベースと照合することにより、プライマー及び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。</p>
精度	<p>併行精度：            検量線に沿って均一に分布する 5 水準の濃度の陽性対照試料をそれぞれ独立して調製し、1 回の分析の実施で各水準 3 回繰り返し測定する。変動係数 (CV) を用いて結果を比較することができる。</p> <p>室内再現精度：            陽性対照試料の濃度水準ごとに、各分析単位当たり少なくとも 3 回繰り返し測定する。また、2 日以上にわたり少なくとも 6 回の分析単位を実施する。</p>
真度	<p>添加試験：            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 回繰り返し測定する。</p> <p>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>直線性：            少なくとも <math>5 \sim 6 \log_{10}</math> の濃度域が、稼働範囲に含まれるべきである。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>検量線に基づく下限値のバリデーション：            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、レスポンスの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 CV 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>分析法操作パラメータを故意に変動させた検討</p> <p>例            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、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>

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	バリデーション評価の実施方法
特異性／選択性	妨害を受けないこと： 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	併行精度： 標的とする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。  室内再現精度： 異なる試験日、環境条件、試験者、装置の設定について検討する。
真度	分析技術固有の妥当性の説明： 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  原理の異なる分析法 (Orthogonal procedure) との比較： 光学顕微鏡等の別の手法を用いて得られた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等、分析技術固有の方法で妥当性を説明できる。
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)	分析法操作パラメータを故意に変動させた検討 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/強度 (該当する場合)

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	バリデーション評価の実施方法
特異性／選択性	妨害を受けないこと： 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	原理の異なる分析法（ <b>Orthogonal procedure</b> ）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）の測定結果を用い、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	レスポンス： 予測値と参照値との間の関係を示す。  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、分析法の誤差（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）	分析法操作パラメータを故意に変動させた検討 例 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。

表 11 : 定量的 LC/MS の例

分析技術	原薬又は製剤中の不純物評価に用いる定量的 LC/MS
分析能パラメータ	バリデーション評価の実施方法
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 <math>m/z</math> 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>又は</p> <p>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>又は</p> <p>分析原理の異なる分析法（Orthogonal procedure）で測定した不純物プロフィールと比較する。</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。又は、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回繰り返して測定する。</p> <p><u>室内再現精度</u>：                      同一試料を用いて同一試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。</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>測定した結果を原理の異なる分析法（Orthogonal procedure）により得られた真の値と比較する。</p>

分析技術	原薬又は製剤中の不純物評価に用いる定量的 LC/MS
分析能パラメータ	バリデーション評価の実施方法
報告値範囲	<p><u>範囲全域における検量線のバリデーション：</u></p> <p><u>直線性：</u>  少なくとも 5 濃度水準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></p> <p><b>DL：</b>  シグナル対ノイズ比の実測値として、添加濃度水準（少なくとも 6 回注入を繰り返す）におけるレスポンスの変動係数（CV）を用いる。得られた CV は事前に規定した許容値以下でなければならない。</p> <p><b>QL：</b>  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>範囲は、QL から、許容できる真度、精度及びレスポンスを有する添加濃度の最高値までとする。</p>
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</u></p> <p>例  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、試験条件の安定性</p>