

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 薬審第755号
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省薬務局審査課長通知
平成9年10月28日 医薬審第338号 一部改正）

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。

この様な要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

本テキストは、ICHの一つの課題として検討されたものであり、医薬品の承認申請に含まれる分析法について、バリデーションを行う際に検討が必要な分析能パラメータについて記載したものである。

下記事項に留意の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方ご配慮願いたい。

記

1 平成10年4月1日以降に承認申請される新医薬品については、別添分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）を参考にした分析法バリデーションに関する資料を当該承認申請書に添付すること。

2 通知の改正

平成6年9月1日薬審第586号審査課長通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドラインについて」の別添の4(15)ア中「正確さ」を「真度」に、「再現性」を「精度」に改める。

同通知の別紙の2(3)3) 中「検出下限」を「検出限界」に、同 中「室内再現性」を「室内再現精度」に改める。

別添

分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）

1. はじめに

本テキストは、日本、アメリカ合衆国及びヨーロッパ連合の三極内における医薬品の承認申請に含まれる分析法について、バリデーションを行う際に検討が必要な分析能パラメータについて記載したものである。三極以外の地域における医薬品の承認又はそれらの地域への医薬品の輸出に必要とされる試験には、必ずしも本テキストの適用を求めるものではない。また、本テキストは、用語及び定義集であり、分析法バリデーションを行う方法を示唆するものではない。ここに示した用語及び定義によって、日本、アメリカ合衆国及びヨーロッパ連合の種々の公式文書や規制の間にしばしば存在する相違が埋められることが期待される。

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。確認試験、純度試験及び定量法において評価が必要な分析能パラメータは、表にまとめられている。本テキストに上記以外の分析法を追加することについては今後の課題である。

2. バリデーションを行うべき分析法のタイプ

本テキストでは、通常最もよく行われる次の4つのタイプの試験法に用いられる分析法を対象としている。

確認試験

純度試験における不純物の定量試験

純度試験における不純物の限度試験

原薬若しくは製剤中の有効成分又は製剤中の特定成分の定量法

上記以外にも、例えば、製剤の溶出試験や原薬の粒子径の測定等のような試験があるが、分析法バリデーションに関する最初のテキストである本テキストではこれらの試験は扱われていない。これらは、本テキストに収められた試験に劣らず重要なものであり、将来考慮の対象となると考えられる。

本テキストで対象としている各タイプの試験法について、その目的などを簡単に次に示す。

確認試験は、試料中の分析対象物をその特性に基づいて確認することを目的としている。通常、試料の特性（スペクトル、クロマトグラフィーにおける挙動、化学的反応性等）を標準物質のそれと比較することにより行われる。

純度試験は、試料中の不純物の存在の程度を正しく把握することを目的としており、定量試験と限度試験がある。定量試験と限度試験では評価に必要な分析能パラメータが異なる。

定量法は、試料中に存在する分析対象物の量を正確に測定することを目的としており、原薬の場合には主要成分を、また、製剤の場合には有効成分又は特定成分を定量することを意味する。両者とも評価に必要な分析能パラメータは同じである。

その他の定量的試験法（例えば、溶出試験）に用いられる分析法についても評価が必要な分析能パラメータは同じとして差し支えない。

評価が必要な分析能パラメータを決定するためには、分析法の目的が十分に理解されていなければならない。典型的な分析能パラメータは、次のとおりである。

真度 (Accuracy)

精度 (Precision)

併行精度 (Repeatability)

室内再現精度 (Intermediate Precision)

特異性 (Specificity)

検出限界 (Detection Limit)

定量限界 (Quantitation Limit)

直線性 (Linearity)

範囲 (Range)

各分析能パラメータは、「3.用語解説」の中で定義されている。それぞれのタイプの試験法に用いられる分析法のバリデーションにとって最も重要な分析能パラメータが表に示されている。この表は、典型的な場合について示したものであり、一律に適用することを求めるものではなく、必要に応じて変更しても差し支えない。

表には頑健性 (Robustness) が記載されていないが、頑健性は、分析法の開発段階で検討する必要がある。

次のような場合には再バリデーションが必要である。

原薬の製造方法を変更する場合

製剤の組成を変更する場合

分析法を変更する場合

再バリデーションの方法は、どのような変更を行うかで決められる。上記以外の変更でも再バリデーションが必要な場合もある。

表

試験法のタイプ 分析能パラメータ	確認試験	純度試験		定量法 含量/力価 溶出試験 (分析のみ)
		定量試験	限度試験	
真度	-	+	-	+
精度				
併行精度	-	+	-	+
室内再現精度	-	+(1)	-	+(1)
特異性(2)	+	+	+	+
検出限界	-	-(3)	+	-
定量限界	-	+	-	-
直線性	-	+	-	+
範囲	-	+	-	+

- このパラメータは通常評価する必要がない。

+ このパラメータは通常評価する必要がある。

(1) 室間再現精度 (用語解説を参照のこと。) を評価する場合には、室内再現精度の評価は必要ない。

(2) 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。

(3) 評価が必要な場合もある。

3.用語解説

(1) 分析法 (Analytical Procedure)

分析法とは、分析を行うために必要な、詳細に記述された一連の手順のことである。手順の中には、例えば次のようなものが挙げられる：試料、試薬及び標準物質の調製法、機器の使用、検量線の作成法、測定値を得るための計算式等。

(2) 特異性 (Specificity)

特異性とは、共存が予想される不純物、分解物、配合成分等の存在下で、分析対象物を正確に測定できる能力のことである。

個々の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。

各試験法において、特異性とは、次のようなことを意味する。

確認試験：分析対象物を誤りなく確認できる能力

純度試験：試料中の不純物、即ち、類縁物質、重金属、残留溶媒等の含量を正確に示す能力

定量法（含量又は力価）：試料中の分析対象物の含量又は力価を正確に示す能力

(3) 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との間の一致の程度のことである。Truenessともいう。

(4) 精度（Precision）

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、信頼できる均質な検体を用いて評価されなければならない。均質な検体が入手困難な場合には、均質とみなせるように調製した検体（訳注：例えば、大量の錠剤を粉碎し均質とみなせるまで混合して調製した検体）又は溶液を用いても差し支えない。

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。

(4.1) 併行精度（Repeatability）

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 precisionともいう。

(4.2) 室内再現精度（Intermediate precision）

室内再現精度とは、同一施設内において、試験日、試験実施者、器具、機器等を変えて測定する場合の精度のことである。

(4.3) 室間再現精度（Reproducibility）

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。）

(5) 検出限界（Detection Limit）

分析法の検出限界とは、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。

(6) 定量限界（Quantitation Limit）

分析法の定量限界とは、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分析能パラメータであり、特に、不純物や分解生成物の定量において評価される。

(7) 直線性（Linearity）

分析法の直線性とは、（一定の範囲内で）試料中の分析対象物の濃度（量）と直線関係にある測定値を与える能力のことである。

(8) 範囲（Range）

分析法の範囲とは、分析法が適切な精度、真度及び直線性を与える試料中の分析対象物の上限及び下限の濃度（量）の間隔のことである。（上限値及び下限値は、範囲に含まれる。）

(9) 頑健性（Robustness）

分析法の頑健性とは、分析法の条件を小さい範囲で故意に変動させたときに、測定値が影響を受けにくい能力のことであり、通常の作業状態における分析法の信頼性の指標となる。