

# 分析法バリデーションについて

-改訂ICH Q2,Q14の動向-

GMPラウンドテーブル、大阪市

2023/11/2

国立医薬品食品衛生研究所 香取典子



# 内容

1. 分析法バリデーションに関する公的文書
2. ICH Q2改定およびQ14新設の目的
  - a. ICH Q2改定で何が変わったか
  - b. ICH Q14の目指すところ
3. 申請書とCTDはどうなるのか
4. 最後に

分析法バリデーションについて

# 1. 分析法バリデーションに関する公的文書

# 押さえておきたい公的文書

種別	2023年10月現在	今後
ICH	ICH Q2 分析法バリデーションガイドライン (a、b)	ICH Q2R2 分析法バリデーションガイドライン
		ICH Q14 分析法の開発ガイドライン
JP18 参考情報	分析法バリデーション (G1-1-130)	(改訂の可能性有り)
	システム適合性 (G1-2-181)	(改訂の可能性有り)
	クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方 (G1-5-181)	
厚労省通知	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 (2013)	ICH M10 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション (現在 step 4)
	医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法(リガンド結合法)のバリデーションに関するガイドライン (2014)	

分析法バリデーションについて

## 2. ICH Q2改定および Q14新設について

# ICHトピック

	Q 品質	S 安全性 (非臨床)	E 有効性 (臨床)	M 複合領域
1	安定性試験法	がん原性試験	慢性疾患の臨床試験	ICH国際医薬用語集 (MedDRA)
2	分析法バリデーション	遺伝毒性試験	臨床・市販後安全性データ (GVP)	規制情報の電子的標準(eCTD)
3	不純物	トキシコキネティクス	治験の総括報告書	非臨床試験の時期
4	薬局方 (PDG)	毒性試験	用量反応性	コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)
5	バイオ医薬品の品質	生殖発生毒性試験	人種・民族的要因	(医薬品製品情報) →ISO, E2b
6	医薬品の規格および試験方法	バイオ医薬品の安全性	臨床試験の実施基準(GCP)	(遺伝子治療) →中断
7	原薬GMP	安全性薬理試験	臨床試験—高齢者	変異原性不純物
8	製剤開発 (QbD)	免疫毒性試験	臨床試験の一般指針	電子化申請様式
9	品質リスクマネジメント	抗がん剤の非臨床試験	臨床試験の統計的原則	生物学的同等性試験 (BCS)
10	医薬品品質システム	光安全性	臨床試験の対照群設定	生体試料中薬物濃度分析バリデーション (BMV)
11	原薬の製造と開発 (QbD)	幼若動物	臨床試験—小児	Clinical electronic Structured Harmonized Protocol (CeSHarP)
12	医薬品のライフサイクルマネジメント	遺伝子医薬品のPK	臨床評価—降圧薬	薬物相互作用
13	連続生産		-	生物学的同等性試験 (速放)
14	分析法の開発		臨床評価—QT/QTc間隔	
15			ゲノム薬理学	
16			ゲノムバイオマーカー	
17			国際共同治験	
18			ゲノム試料の収集	
19			安全性 データ収集の最適化	
20			アダプティブ臨床試験	

# ICH Q (品質) のトピック一覧

記号	内容	成立	サブカテゴリー	改訂数
Q1	安定性試験法	2003	a b c d e	~2
Q2	分析法バリデーション	1997		2
Q3	不純物	2002	a b c d	~8
Q4	薬局方 (PDG)	継続中	b (annex1-14)	1
Q5	バイオ医薬品の品質	2000	a b c d e	1
Q6	医薬品の規格および試験方法	2001	a b	
Q7	原薬GMP	2001		
Q8	製剤開発 (QbD)	2010		2
Q9	品質リスクマネジメント(QRM)	2006		1
Q10	医薬品品質システム(PQS)	2010		
Q11	原薬の製造と開発 (QbD)	2012		
Q12	医薬品のライフサイクルマネジメント	step4		
Q13	連続生産	step1		
Q14	分析法の開発	step2		

# ICH Q2改定およびQ14新設ーこれまでの経緯

年	出来事
1994年	ICH Q2A 分析法バリデーション実施項目
1996年	ICH Q2B 分析法バリデーション実施方法
2005年	ICH Q2(R1) Q2AおよびQ2Bを合体編集 (日本の通知は改訂されなかった)
2017-2018年	米国がICH Q2改定、日本がQ14新設を提案し、新トピックとして採択された。作業は同じEWGが担当する。(ラポーターは日本の檜山先生)
2021年	ICH Q2およびQ14がSTEP 1 がサインオフ
2022年	日本でICH Q2(R2) 分析法バリデーションガイドライン、ICH Q14 分析法の開発ガイドラインのパブコメ開始 (5月~8月)
2023年	11月にSTEP 4に到達予定 (英語版ガイドラインの完成)

# Q2はなぜ改定されるか？

## \* 改定理由

- ✓ 1996年から改定されていないため、近年多用される分析法に対応していない。そのためNIR、ラマンなど多変量解析を用いたPAT応用の医薬品の申請に大量の照会事案が発生し、近年の分析技術に対応した分析法バリデーションの指針が必要となった。

## \* 改定の概略

- ✓ PATに用いられるNIRなどの多変量解析を必要とする分析法の分析法バリデーションの考え方を示す。
- ✓ 薬事的なスコープは変更しない（主にQ6A及びQ6Bの範囲の製品）

## 2. ICH Q2改定およびQ14新設の目的

### a. ICH Q2改定で何が変わったか

# 分析法バリデーション・ガイドライン (ICH-Q2r1)

- ICHで日米欧の調和がなされ1998年に施行され、医薬品の承認申請に含まれる分析法が対象
- 分析法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
- 申請時にはバリデーションのデータを提出しなければならない
- ガイドラインと異なる、対象となる医薬品に最も適した方法を用いてもよいが、それを立証する必要がある
- 主にバイオ医薬品以外の原薬・製剤の分析が対象

R2ではバイオ医薬品も適用となった

R2で意味が変わった  
validation characteristics → performance characteristics

# ICH Q2項目の新旧対比表

旧 Q2a		新 Q2r2(案)	
1	はじめに	1	はじめに
2	バリデーションを行うべき分析法のタイプ	2	適用範囲
3	用語解説	3	分析法バリデーション評価
旧 Q2b		4	バリデーション実験、実施方法及び評価
	はじめに		4.1 特異性／選択性
1	特異性(Specificity)		4.2 稼働範囲
2	直線性(Linearity)		4.3 真度及び精度
3	範囲(Range)		4.4 頑健性 (詳細は ICH Q14 を参照のこと。)
4	真度(Accuracy)	5	用語集
5	精度(Precision)	6	参考文献
6	検出限界(Detection limit)	7	付属書 1 バリデーション実験の選択
7	定量限界(Quantitation limit)	8	付属書 2 分析技術の事例
8	頑健性(Robustness)		
9	システム適合性試験(System suitability testing)		ICH Q14

# ICH Q2とQ14の守備範囲



### 3. 分析法バリデーション評価 (Q2r2)

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 含有/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		-	+	-	+
室内再現精度		-	+(5)	-	+(5)

(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い。

(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固有の妥当性又は適格性で確認できる場合がある。

(3)真度と精度を別々に評価する代わりに、組み合わせ手法を使用してもよい。

(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。

(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。

# 改訂前のICH Q2r1ガイドライン

## 2. バリデーションを行うべき分析法のタイプ

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
		定量試験	限度試験	○含有/力価 ○溶出試験 (分析のみ)
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	-	+	-	+

稼働範囲 (検出限界, 定量限界, 直線性)

報告値範囲 (範囲)

(1) 室内再現精度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. 分析法バリデーション評価

3.1 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション

3.2 報告値範囲

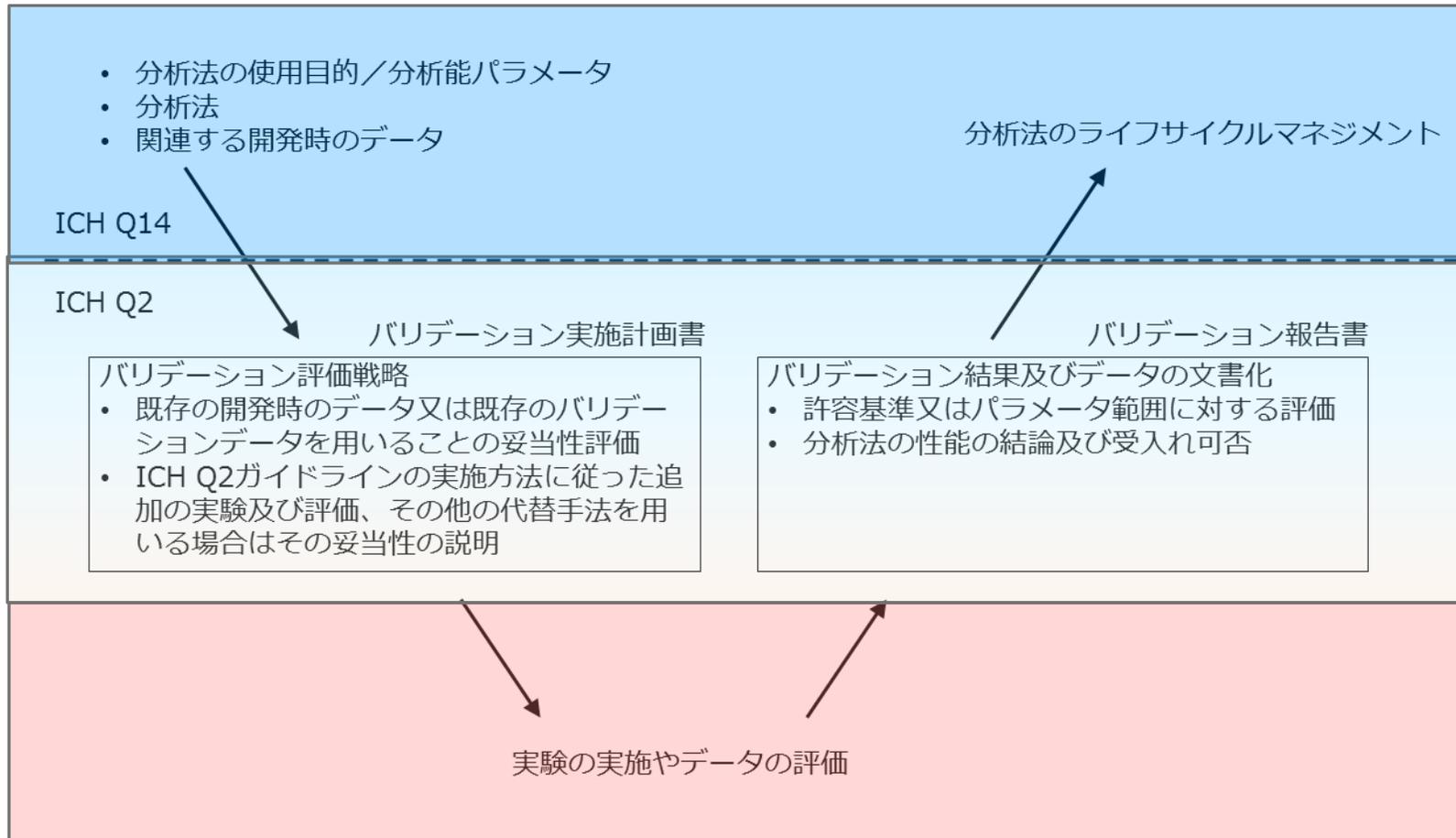
3.3 安定性の指標となる特性（Stability indicating properties）の実証

3.4 多変量分析法についての留意点

# ICH Q2(R2)パブコメ案より

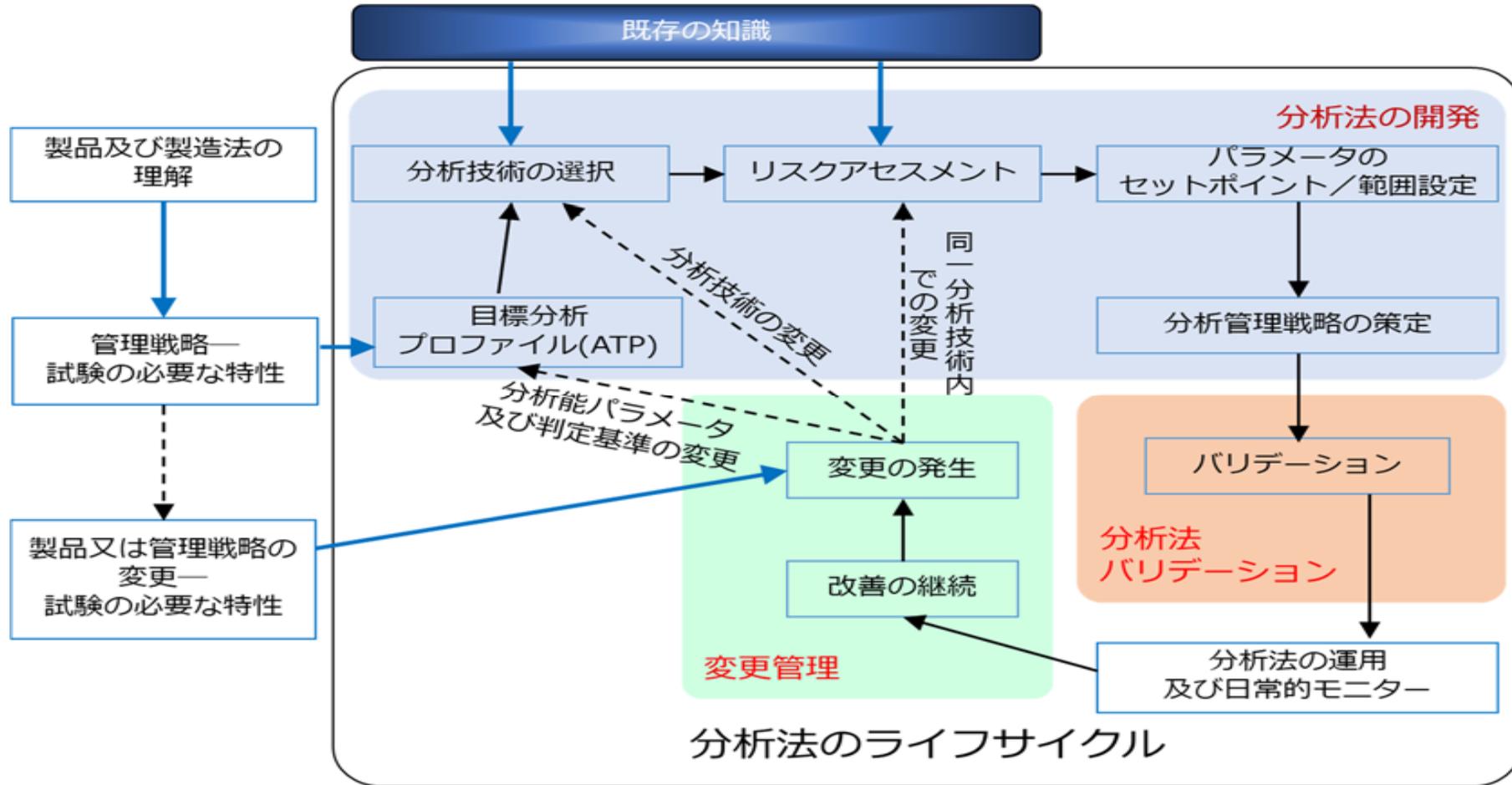
## 3. 分析法バリデーション評価

\* 図 1:バリデーション評価のデザイン及び評価



# ICH Q14パブコメ案より

## Q14 2.3 分析法のライフサイクル



# ICH Q2(R2)パブコメ案より

## 1.2 分析法バリデーションの適用と種類

分析法バリデーションが行われるのは、主に以下の場合です。

- \* 分析法バリデーション (Validation of Analytical Procedures)
  - ✓ 新規に分析法を開発したとき
  - ✓ 新規の物質を分析するとき
  
- \* 再バリデーション (Revalidation)
  - ✓ 特定の測定対象物質に対して原理の異なる分析法を新たに適用するとき
  - ✓ 試験検査室を変更するとき
  - ✓ 試験法の一部を変更するとき
  - ✓ 測定対象物質の製造方法や入手先を変更するとき

## 再バリデーションの種類

- \* フル・再バリデーション(Full Revalidation)  
原理の異なる分析法、新規の物質、システムの大きな変更時等。
- \* 部分的再バリデーション(Partial Revalidation)  
マイナーな変更時。分析能パラメータのうち、変更で影響を受ける可能性のあるパラメータのみ実施する。
- \* 共同バリデーション(Co-validation)  
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準に適合することを示す。
- \* クロスバリデーション(Cross Validation)  
二つ以上の分析法が、同一の目的（解析）のために使用できることを示すために用いられる手法。  
全く同じ試料を用いて2つの条件で分析を行い、結果を比較する

## ICH Q2(R2)パブコメ案より

# 3. 分析法バリデーション評価

3.1 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション

3.2 報告値範囲

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

3.4 多変量分析法についての留意点

## Q2r1「範囲」とQ2r2「報告値範囲」の比較

分析法の使用目的	Q2r1 範囲	Q2r2 報告値範囲
定量法	80～120%	80～120%
力価試験	—	下限値の80～ 上限値の120%
含量均一性試験	70～130%	70～130%
溶出試験	規格の全範囲の±20%	Q-45%(即放性製剤)又はQL(徐放性製剤)～ 表示量の130%
不純物の定量試験	報告の閾値～ 限度値の120%	報告の閾値～ 限度値の120%
純度試験(面積%)	—	限度値の80%～ 限度値の100%
不純物の定量試験 (定量試験と同時)	報告の閾値～ 表示量の120%	—

# ICH Q2(R2)パブコメ案より 稼働範囲

## 4.2 稼働範囲

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れ、それぞれのシグナル応答が評価される。

## 5 用語集 範囲

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告値の間隔のことである。(ICHQ2)

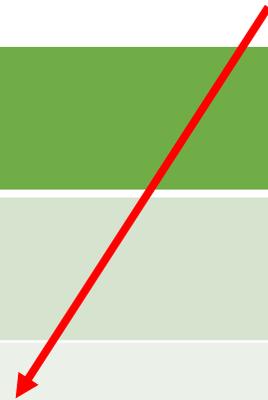
\* 稼働範囲：分析法の稼働範囲は、分析法が意味のある結果を提供する下限及び上限濃度のことを言う。稼働範囲は、試料調製以前(試料稼働範囲)と分析装置(装置稼働範囲)へ供給される時点においては異なることがある。(ICH Q2)

# 稼働範囲の例

\* 例) HPLCによる定量的純度試験の場合

カテゴリ	範囲
規格値	0.1%以下
報告値範囲	0.05 ~ 0.12%
試料調整前 (試料稼働範囲)	0.05 ~ 0.12 (w/w)%
HPLCのサンプル (装置稼働範囲)	0.1 ~ 0.24 $\mu\text{g/ml}$

規格値として  
表される。



## ICH Q2(R2)パブコメ案より

# 3. 分析法バリデーション評価

3.1 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション

3.2 報告値範囲

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

3.4 多変量分析法についての留意点

# ICH Q2(R2)パブコメ案より

## 3.4 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)を関連づける。
- \* 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を考慮すべきである。
- \* 通常、検量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。試験データは、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される。
  - ✓ 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データセットを使用してモデルを検証する。

# PAT (Process analytical technology) に 用いられる多変量分析法

分析技術	波長	特徴
NIR	750~2500nm (13333-4000cm <sup>-1</sup> )	可視光と赤外光の間の波長(波数)範囲の光を指す。主に水分量、主薬含量、含量均一性の測定などに用いられる。
テラヘルツ	3 mm~30 μm (100GHz-10 THz/約3.3 cm <sup>-1</sup> -約333.3 cm <sup>-1</sup> )	テラヘルツ（遠赤外）波は、光波と電波の中間に位置し、両者の性質を併せもつ。コーティング錠の膜厚測定に応用できる。
ラマン	532nm、785nm、1000nm 以上	ラマン分光法はレーザー光を照射すると発生する異なる波長の散乱光を分光して得たスペクトルを分析に利用する。 医薬品原料の受入時の確認試験として導入する企業が増えてきている。

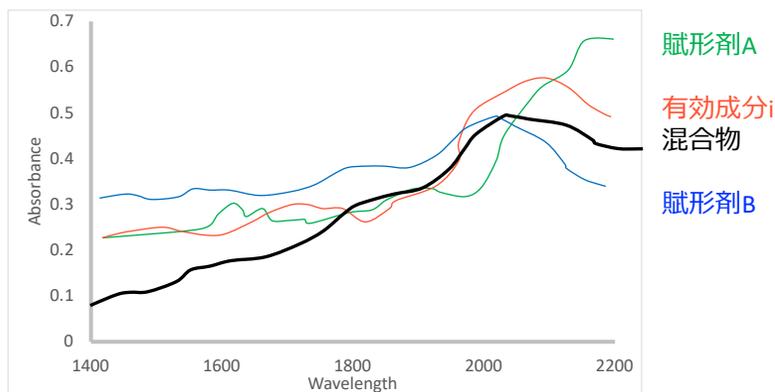


- \* PATに用いられる分析技術は近赤外（NIR）分光法、ラマン分光法、テラヘルツ分光法などがある。これらの技術は多くの固形試料を迅速、非破壊で測定でき、光学ファイバープローブを用いての遠隔測定が可能である。
- \* 特にPATに多用されるNIRの検量モデルを用いた定量法では、モデルが適切かどうかを常日頃メンテナンスによって確認し、モデルを改訂しつつ分析の質を維持して行かなくてはならない。

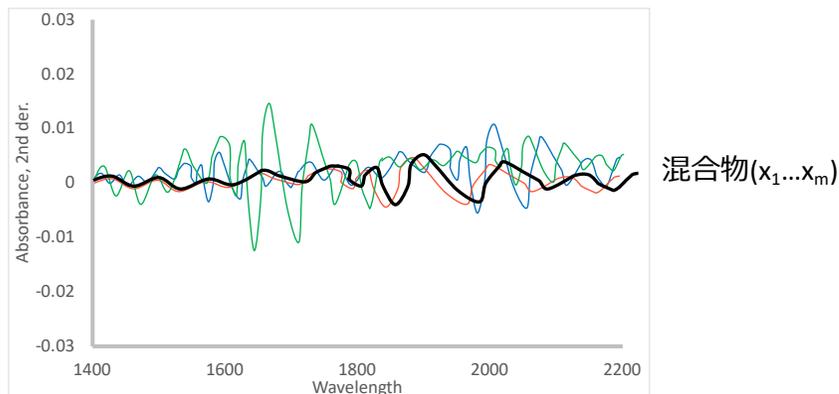
# NIRによる有効成分含量の測定例

## \* NIRによるデータ取得・解析

生スペクトル



スペクトルの2次微分



## \* 多変量検量モデルの例

### \* PLS (Partial Least Square)

$$Y_i = \beta_0 + \sum_{k=1}^r \beta_k T_{ik} + E_i$$

$$T_{i1} = c_{11}x_{i1} + c_{12}x_{i2} + \dots + c_{1m}x_{im}$$

$$T_{i2} = c_{21}x_{i1} + c_{22}x_{i2} + \dots + c_{2m}x_{im}$$

⋮

$$T_{ir} = c_{r1}x_{i1} + c_{r2}x_{i2} + \dots + c_{rm}x_{im}$$

- 有効成分iの濃度 $Y_i$ は $r$ 個の変換変数 $T$ から求める。
- 変換変数 $T$ は主成分分析と同様の方法で計算される ( $T$ 同士は直交する)
- 通常 変換変数の個数  $r \ll m$

### \* 重回帰分析 (Multiple Linear Regression: MLR)

$$Y_i = \beta_0 + \sum_{k=1}^m \beta_k x_{ik} + E_i$$

- 有効成分iの濃度 $Y_i$ は $m$ 個の吸光度 $x$ から求める。
- 説明変数である $x$ 同士の相関が強い場合は予測の悪い結果が得られる。

## 2. ICH Q2改定およびQ14新設の目的

# b. ICH Q14の目指すところ

# Q14はなぜ必要か？

## \* Q14新設の理由

- ✓ 分析法のバリデーションだけでなく、開発から実運用後までのライフサイクルにおいて、分析法の確実な実施が必要である。
- ✓ アナリティカルQbDによる系統だった分析法開発を行うメリットが大きい（知識管理、リスク管理）。
- ✓ 分析法の承認後の変更を容易にできる可能性がある。

## \* Q14の概略

- ✓ 分析法を開発し、理解を深めるためのより進んだ手法（A-QbD）について述べる。
- ✓ 分析法開発のプロセスについて規制当局に提供すべき文書に関する考え方を示す。
- ✓ このガイドラインで審査側と申請側の相互理解が進み、科学とリスクに基づいて、分析法のより合理的な承認及び承認後変更管理が可能となる。

# ICH Q14 分析法の開発ガイドライン（案）

1	はじめに	6	分析法管理戦略
1.1	本ガイドラインの目的	6.1	分析法のエスタブリッシュトコンディション
2	適用範囲	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
2.1	分析法の開発及びライフサイクルマネジメントに係る一般的な考慮事項	8	多変量分析法の開発
2.2	最小限の手法及びより進んだ手法による分析法開発の比較	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
2.3	分析法のライフサイクル	10	分析法に係る情報の提出
3	目標分析プロファイル（ATP）	10.1	一般的な規制上の考え方及び文書化
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	10.2	より進んだ手法を用いる場合の文書化
4.1	知識管理	10.3	多変量分析法及び
4.2	リスクマネジメント	11	用語集
5	頑健性の評価及び分析法操作パラメータの範囲	12	参考文献
5.1	頑健性	13	付属書
5.2	分析法操作パラメータの範囲		

# ICH Q14パブコメ案より

## 1.1 本ガイドラインの目的

- \* ICH Q8のQbD、ICH Q9 品質リスクマネジメントの考え方を分析法の開発及びライフサイクルマネジメントに適用する。ICH Q8と同じく最小限の(従来型)手法又はより進んだ手法の要素を使用することができる。
- \* PATに用いる多変量分析法及びRT/RT試験に用いる分析法の開発に対応する。
- \* 規制当局に提出する分析法バリデーションデータを、分析法開発時のデータで補うことができる。
- \* ICH Q12 医薬品のライフサイクルマネジメントで説明されているツールを活用し、市販後の分析法の変更管理に役立つ考え方を説明する。
- \* より進んだ手法 (QbD) を用いた分析法の開発により、承認後の変更に係る薬事手続きをより効率的に行うことができる。
- \* 申請時のCTD-品質に関する文書の作成要領についても述べる。

# ICH Q (品質) のトピック一覧

記号	内容	成立	サブカテゴリー	改訂数
Q1	安定性試験法	2003	a b c d e	~2
Q2	分析法バリデーション	1997		2
Q3	不純物	2002	a b c d	~8
Q4	薬局方 (PDG)	継続中	b (annex1-14)	1
Q5	バイオ医薬品の品質	2000	a b c d e	1
Q6	医薬品の規格および試験方法	2001	a b	
Q7	原薬GMP	2001		
Q8	製剤開発 (QbD)	2010	<b>Qカルテット</b>	2
Q9	品質リスクマネジメント(QRM)	2006		1
Q10	医薬品品質システム(PQS)	2010		
Q11	原薬の製造と開発 (QbD)	2012		
Q12	医薬品のライフサイクルマネジメント	step4		
Q13	連続生産	step1		
Q14	分析法の開発	step2		

# QbD手法とは

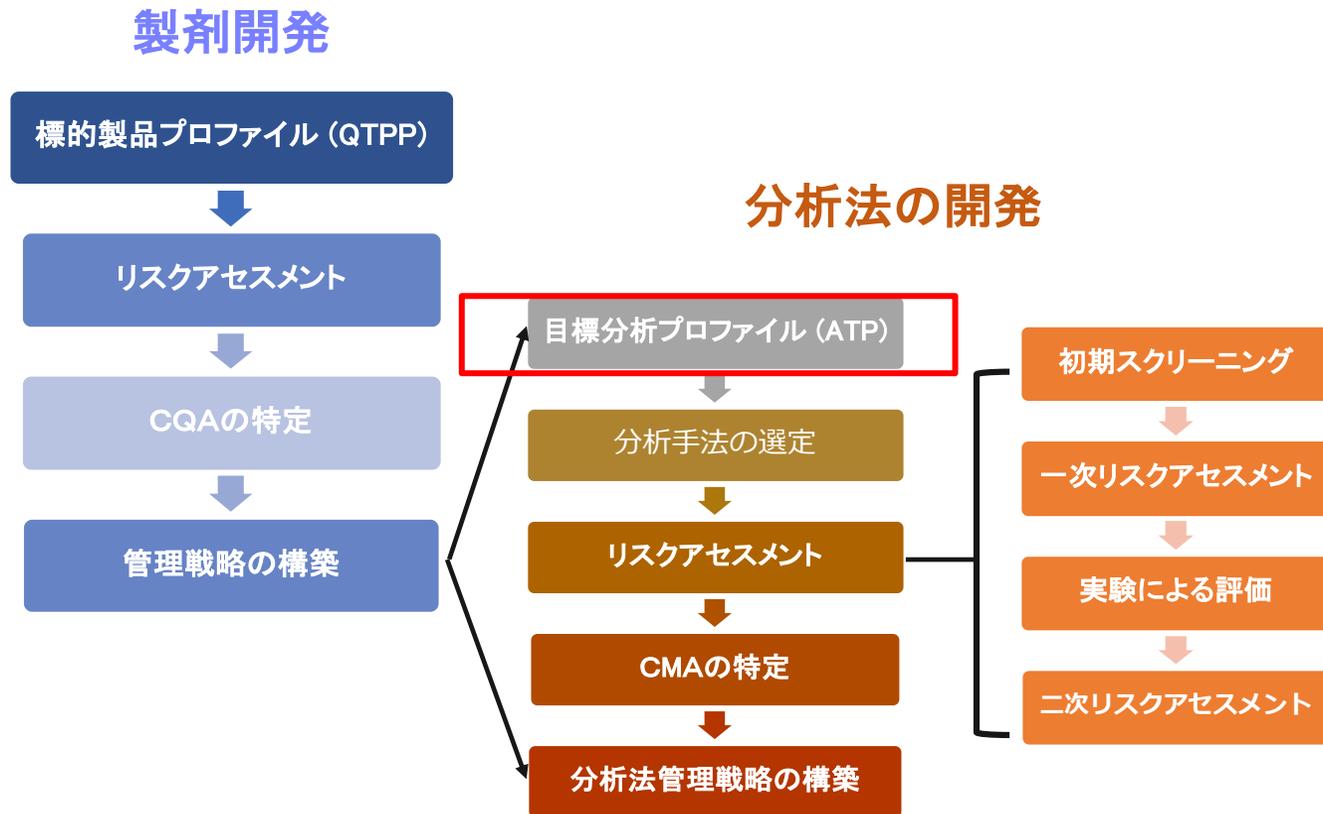
- \* ICH Q8のQbD、 ICH Q9 品質リスクマネジメントの考え方を分析法の開発及びライフサイクルマネジメントに適用する。ICH Q8と同じく**最小限の(従来型)手法**又は**より進んだ手法**の要素を使用することができる。

分類	開発	リスク管理	品質保証
最小限の(従来型)手法 (minimum approach)	経験的	対症的	経験に基づいた製造、試験により品質を保証
より進んだ (QbD) 手法 (enhanced approach)	科学的	予防的	実験計画法(DoE)や多変量解析などの統計学や最先端の <b>分析技術</b> の上に立って品質を保証

# より進んだ手法による Q8製品開発とQ14分析法開発

Q8 製品	Q14 分析法
標的製品プロファイル (QTPP; Quality Target Product Profile)	目標分析プロファイル (ATP; Analytical Target Profile)
リスクアセスメント	リスクアセスメント
CQA (重要品質特性)	CMA (重要分析法特性)
デザインスペース (DS; Design Space)	分析法デザインスペース (MODR; Method Operable Design Range)
管理戦略	分析法管理戦略
継続的工程確認	継続的分析法確認

# AMED研究班による「分析法の開発におけるQbD」申請書モックからの 具体例の紹介

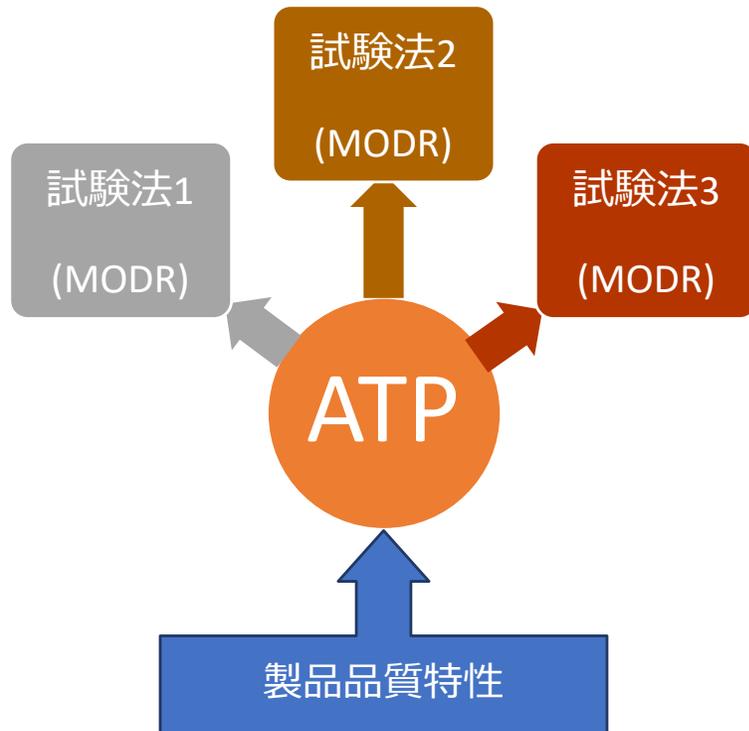


\* AMED研究班（香取研究分担）では QbD コンセプトに基づいて分析法を開発した場合を想定し、その分析法開発に関するモック文章として「分析法の開発におけるQuality by Design (QbD)」を作成（2015年）国立医薬品食品衛生研究所 薬品部のHPに公開した。

( <http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AQbDMock.pdf> )

# ATP設定の概念図

ATP (Analytical Target Profile),  
分析法目標プロファイル



ATPは分析能パラメータの集合で、  
分析技術非依存である。

- \* 製造工程の理解に基づく試料の特性及びその変動幅の評価から目標分析プロファイル(ATP)を設定する。
- \* 分析法の性能に影響しうる分析法操作パラメータを特定実験計画法 (DoE) により分析法デザインスペース(MODR)を決定する。
- \* 変更カテゴリーを含むライフサイクル変更管理計画の適切な設定を行う。

# A-QbDの経緯

年	出来事
2013年7月	USPが「分析手順のライフサイクル管理」に関する促進文書を公開。
2013年8月	EMA、FDAがATP、MODRについて共同発表。
2014年2月	FDAガイダンス「Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics」発出。
2015年4月	AMED研究班で分析法の開発におけるQbDコンセプトの適用及び分析法の継続的な改善の促進を目的としたで「A-QbD分科会」における議論が始まる。
2015年11月	AMED研究班「分析法の開発におけるQbD」国立医薬品食品衛生研究所が薬品部HP上で公開。( <a href="http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AQbDMock.pdf">http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AQbDMock.pdf</a> )
2017-2018年	米国がICH Q2改定、日本がQ14を提案し、トピックとして採択される。
2022年5月	日本でICH Q2(R2) 分析法バリデーションガイドライン、ICH Q14 分析法の開発ガイドラインのパブコメ開始。(8/25まで)
2023年10月	ICH総会でSTEP4へ。(予定)

# 「適用範囲」の比較

## Q2r2

- \* 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/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-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適用可能である。
- \* 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な対象としている。

## Q14

- \* 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/生物起源由来医薬品)の出荷試験又は安定性試験に用いる新規又は変更された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った管理戦略(ICH Q10、医薬品品質システム)の一部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述された科学的原則は、臨床開発の段階においても、開発の相に適した方法で用いることができる。
- \* また、本ガイドラインは、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適用可能である。
- \* なお、薬局方に規定される分析法の開発は本ガイドラインの対象としない。

注：両ガイドライン案で全く同じ文言を黒字で、違う部分を赤字で示している。

# Qカルテットの源流

ICH	内容	元になる概念
Q8, Q11	QbD (Quality by Design)、 PAT (Process Analytical Technology)	DoE(実験計画法)、 センサー技術
Q9	QRM (Quality Risk Management)	リスクマネジメント (ISO、JIS)
Q10	PQS (Pharmaceutical Quality System)	品質システム (ISO、JIS)

他の産業界ではおなじみの概念・技術

# ICH Q10 - 医薬品品質システム

- \* 医薬品品質システム（**Pharmaceutical Quality System**）：  
品質に関して製薬企業を指揮及び管理するマネジメントシステム(ISO 9000: 2005に基づくICH Q10の定義).
- \* 以下のシステムが含まれる。
  - ✓ 製品品質の追跡と傾向分析を行うシステム
  - ✓ プロセスの変更が成功していることを内部で検証するシステム
  - ✓ モデルを維持し，必要に応じて更新するシステム
- \* **製品のライフサイクル**全体にわたって原薬および製剤に適用され，継続的改善を促進するためのツールを提供する

# 品質システム (QS)

- \* PDCAサイクルを回す

➡ ルールを変える努力  
blind complianceはダメ

- \* 上級経営陣のコミットメント

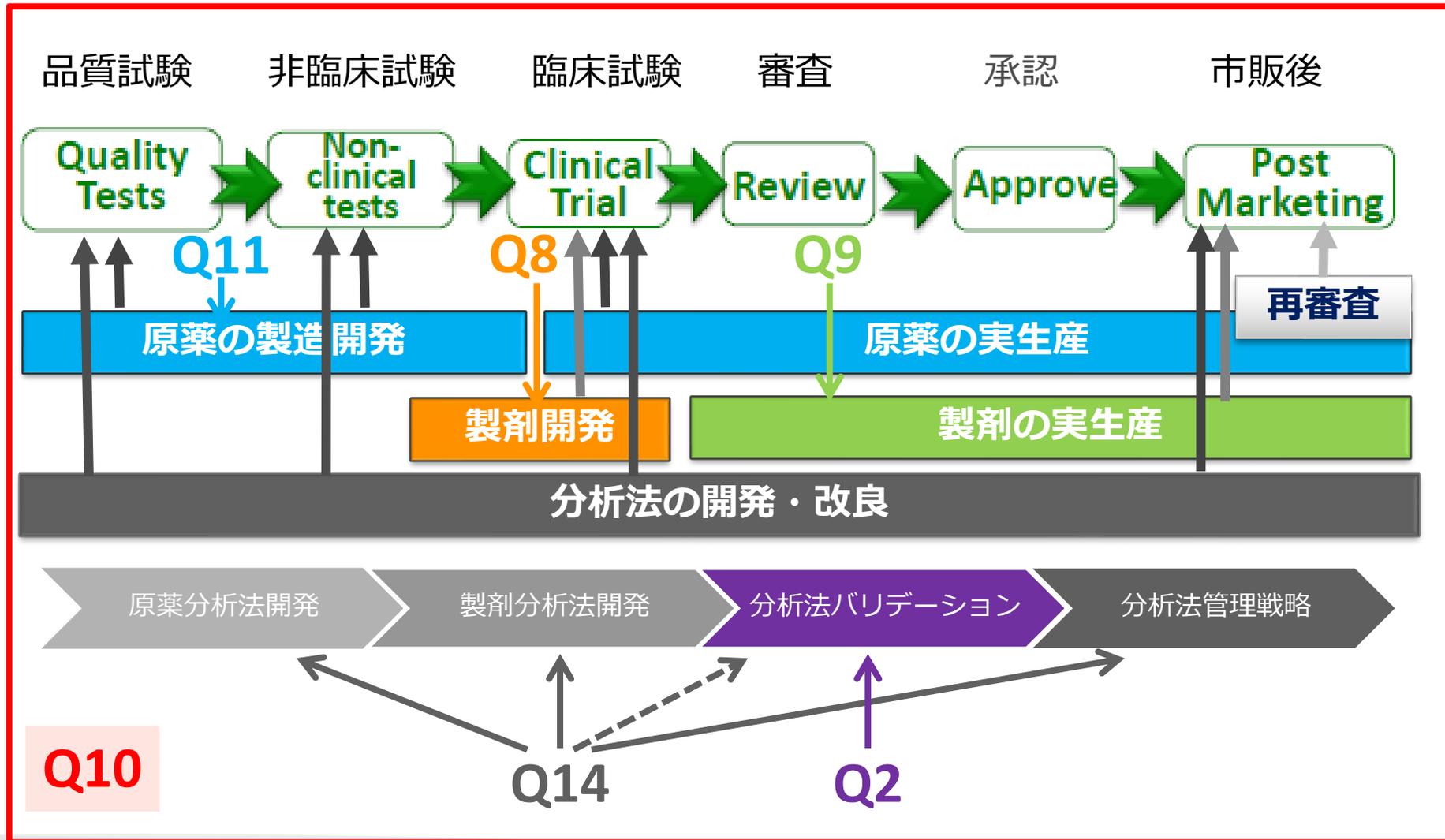
➡ 現場任せにしない  
部分最適ではない対応を

- \* プロアクティブ

➡ 問題が起こる前に対応する  
予測が重要！



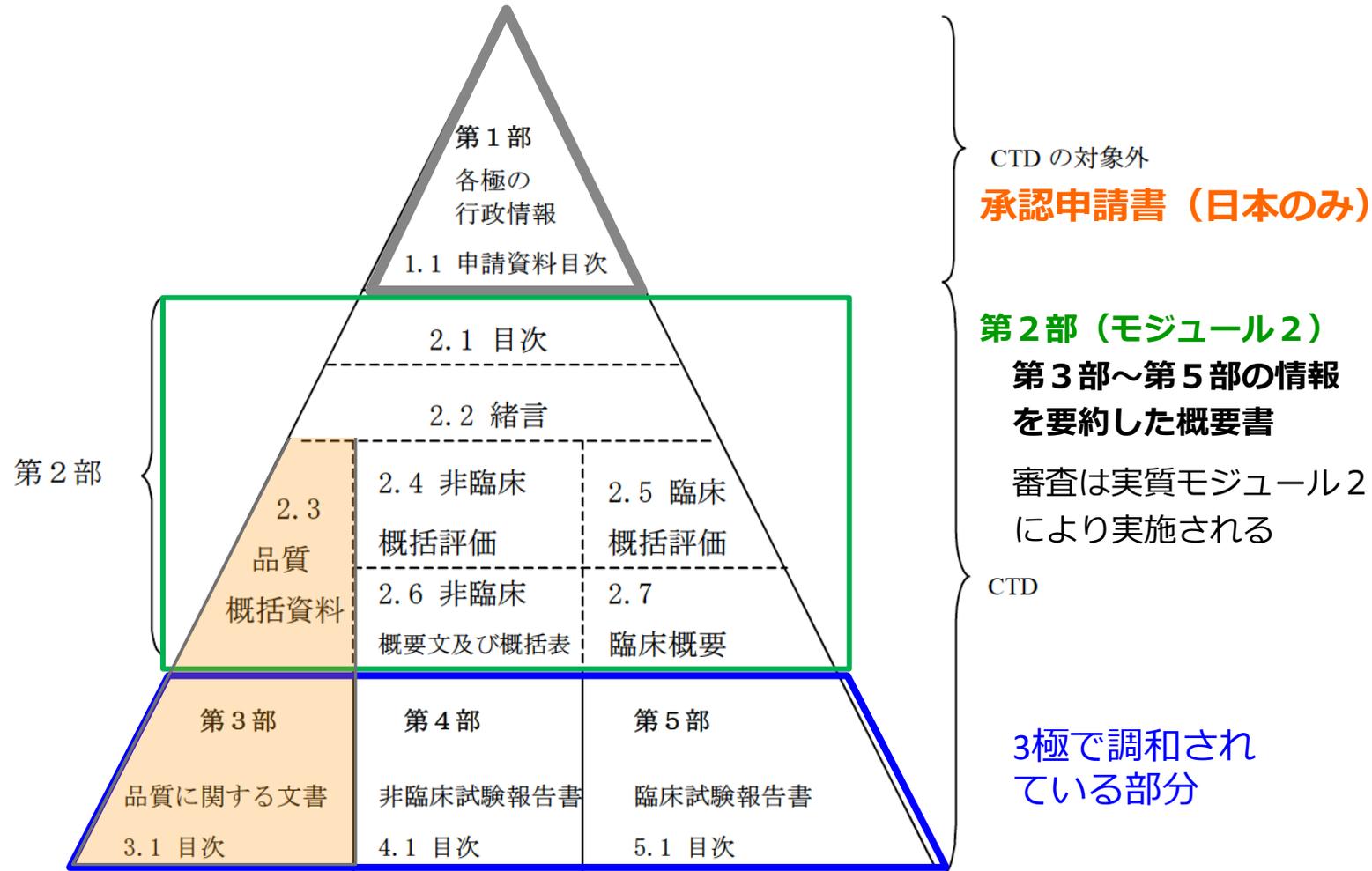
# 新薬の開発、承認、市販後 (CMC)



分析法バリデーションについて

### 3. 申請書とCTDはどうなるのか

# ICH M4 CTD (コモン・テクニカル・ドキュメント)



# Q14 「10. 分析法に係る情報の提出」から

CTD M4Q 第3部 (ICH Q14パブコメ案より)

CTD	項目	分析法の記載事項
3.2.S.2	原薬製造	管理戦略のためのその他の分析法 (原薬)
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	PATの分析法 (原薬)
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法)	原薬の分析法、ATP、MODR、PAR
3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション	原薬の分析法管理戦略、ECの説明、RTRT
3.2.P.2	製剤開発の経緯	PATの分析法 (製剤)
3.2.P.3 3.2.P.4	製造 添加剤の管理	管理戦略のためのその他の分析法 (製剤)
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法)	製剤の分析法、ATP、MODR、PAR
3.2.P.5.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション	製剤の分析法管理戦略、ECの説明、RTRT

\*赤字はより進んだ手法の情報

# AMED研究班「サクラ開花錠P2モック」から

## CTD 第2部は？

CTD	項目	分析法の記載事項
2.3.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	
2.3.P.3.4.1		RTRTの対象試験項目
2.3.P.3.4.1.1		性状（外観）（RTRT）
2.3.P.3.4.1.2		確認試験（RTRT）
2.3.P.5.2	試験方法（分析方法）	
2.3.P.5.2.2	確認試験	確認試験
2.3.P.5.2.2.1		RTRTの試験方法
2.3.P.5.2.2.2		通常の試験方法
...	...	...
2.3.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	
2.3.P.5.3.1		RTRTの試験方法（分析方法）のバリデーション
2.3.P.5.3.1.1		素錠主薬濃度<オンラインNIR法>
2.3.P.5.3.1.2		確認試験<アットラインNIR法>
2.3.P.5.3.2		安定性試験で必要な試験方法（分析方法）のバリデーション
2.3.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	
2.3.P.5.6.3.1		製剤均一性（RTRT）
2.3.P.5.6.4.1		溶出性（通常試験）
2.3.P.5.6.4.1		溶出性（RTRT）

\* 厚生労働科学研究 製剤のライフサイクルにわたる品質保証- サクラ開花錠P2モック -を作成（2015年）国立医薬品食品衛生研究所 薬品部のHPに公開した。  
[http://www.nihs.go.jp/drug/QC\\_QA\\_ICH.html](http://www.nihs.go.jp/drug/QC_QA_ICH.html)

分析法バリデーションについて

## 4. 最後に

# 押さえておきたい公的文書

種別	2023年10月現在	今後
ICH	ICH Q2 分析法バリデーションガイドライン (a、b)	ICH Q2R2 分析法バリデーションガイドライン
		ICH Q14 分析法の開発ガイドライン
JP18 参考情報	分析法バリデーション (G1-1-130)	(改訂の可能性有り)
	システム適合性 (G1-2-181)	(改訂の可能性有り)
	クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方 (G1-5-181)	
厚労省通知	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 (2013)	ICH M10 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション (現在 step 4)
	医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法(リガンド結合法)のバリデーションに関するガイドライン (2014)	

# 参考情報「G1-5-181クロマトグラフィーのライフサイクル 各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方」

## 目的：

- \* クロマトグラフィーを用いた試験法に関する国際調和に伴い、分析条件の変更に関する手引きが示された(クロマトグラフィー総論 〈2.00〉)。しかし、分析条件変更の要因やタイミングは様々であり、ライフサイクル全般における位置づけを考慮した変更管理が必要となる。
- \* 本参考情報では、クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける**管理戦略策定の方法論**を段階ごとに概括し、分析法の変更を含む分析法の管理がより効率的に行われることを目的とする。

# JP18-1での追加・改訂

## 追加

- 一般試験法「2.00クロマトグラフィー総論」
- 参考情報「G1-5-181クロマトグラフィーのライフサイクル各ステージにおける管理戦略と変更管理の考え方」

## 改訂

- 一般試験法「2.01液体クロマトグラフィー」
- 一般試験法「2.02ガスクロマトグラフィー」
- 参考情報「G1-2-181システム適合性」

# 一般試験法 2.00クロマトグラフィー総論

- \* 2.00総論に新たに導入された「4. クロマトグラフィー条件の調整」では再バリデーション不要な変更の範囲が明記された。
- \* 例) イソクラティック条件の場合
  - ✓ カラムの粒子径の変更：HPLC（粒子径が3  $\mu\text{m}$ 以上）からUHPLC（粒子径が3  $\mu\text{m}$ 未満）への変更がバリデーション無しに可能になる。
  - ✓ 移動相はマイナーな溶媒成分は相対的に $\pm 30\%$ まで調整できるが絶対的な10%以上の成分組成の変更は行わない。水系組成のpHは $\pm 0.2$  pH、塩濃度は $\pm 10\%$ 、流量は $\pm 50\%$ まで変更可。
- \* 変更不可のもの
  - ✓ 検出波長、固定層の置換基（C18→C8）、変更後の追加の変更。

# 2.00クロマトグラフィー総論 システム適合性

## — 従来の日本薬局方規定との違い —

### \* システムの再現性

システム再現性はJPでは医薬品各条にそれぞれ記載されているが、2.00総論のシステムの再現性の規格値（RSD）は各条ではなく「表2.00-1」に最大許容相対標準偏差（ $\%RSD_{max}$ ）という値で示されており、規格値応じて決められ原薬のみに適用される。

#### システムの再現性—有効成分又は添加剤の定量

有効成分又は添加剤の定量において、それらの純物質の目標含量が100%で、システムの再現性の要件が規定されていない場合には、標準溶液の繰り返し注入( $n = 3 \sim 6$ )により算出される最大許容相対標準偏差( $\%RSD_{max}$ )の限度値が定められている。

表2.00-1 最大許容相対標準偏差(定量)

	注入回数 $n$			
	3	4	5	6
$B(\%)$	最大許容相対標準偏差 RSD(%)			
2.0	0.41	0.59	0.73	0.85
2.5	0.52	0.74	0.92	1.06
3.0	0.62	0.89	1.10	1.27

$B = (\text{医薬品各条中の含量規格の上限} - 100) \%$

# 参考資料

1. 香取典子「ゼロから学ぶ 分析法バリデーション」2023年8月, じほう (東京)
2. ICH Q2ガイドライン (PMDA webページ;  
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0042.html>)
3. 第十八改正日本薬局方第一追補 (令和4年12月12日厚生労働省告示第355号)
4. ICH Q2(R2) 分析法バリデーションガイドライン (案)  
(<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000236237>)
5. ICH Q14 分析法の開発ガイドライン (案)  
(<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000236238>)
6. 第41回ICH即時報告会「Q2 (R2) /Q14 : 分析法開発/分析法バリデーション改定」(2019年12月18日)  
[https://www.ipma.or.jp/information/ich/sokuii/04\\_ich\\_191218.pdf](https://www.ipma.or.jp/information/ich/sokuii/04_ich_191218.pdf)
7. 香取典子「日本薬局方一般試験法への「クロマトグラフィー総論」掲載について-薬局方国際調和が日本の薬事規制に与える影響-」、ファルマシア 59、521-525 (2023)
8. AMED研究班 医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究、「分析法の開発におけるQbD」(2015年) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部HP  
(<http://www.nihs.go.jp/drug/section3/AQbDMock.pdf>)
9. AMED研究班 医薬品の新規開発と製造変更における品質管理手法に関する研究「サクラ開花錠承認申請書モック」(2017年) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部HP  
([http://www.nihs.go.jp/drug/QC\\_QA\\_ICH.html](http://www.nihs.go.jp/drug/QC_QA_ICH.html))
10. 厚生労働科学研究 製剤のライフサイクルにわたる品質保証「サクラ開花錠P2モック」(2014年) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部HP ([http://www.nihs.go.jp/drug/QC\\_QA\\_ICH.html](http://www.nihs.go.jp/drug/QC_QA_ICH.html))
11. ICH-Q8 製剤開発、ICH-Q9 品質リスクマネジメント、ICH-Q10 品質システム、ICH-Q11 原薬の開発と製造  
(<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0068.html>)
12. 日本PDA製薬学会 技術教育委員会 規格分科会、「医薬品製造工程パラメータ 設計・管理と試験評価設計・管理の融合 1. 分析法のライフサイクルとしての技術移転」PHARM TECH JAPAN 38(7) : 1031-1043, 2022.
13. 日本PDA製薬学会 技術教育委員会 規格分科会、「医薬品製造工程パラメータ 設計・管理と試験評価設計・管理の融合 分析法の管理戦略の検討」PHARM TECH JAPAN 36(6) : 958-965, 2020.



# 分析法バリデーションについて -改訂ICH Q2,Q14の動向-

GMPラウンドテーブル、大阪市  
2023/11/2