

令和8年2月19日 開催
「ICH Q2 (R2) : 分析法バリデーション」
「ICH Q14 : 分析法開発」
説明会

ICH Q2 (R2) ガイドラインの概要

ICH Q2(R2)の構成

現行 Q2(R1)	Q2(R2) ※赤字は新規
<p>PART I : 分析法バリデーションに関するテキスト (実施項目)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>表 用語解説</p> <p>PART II : 分析法バリデーションに関するテキスト (実施方法)</p> <p>はじめに</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特異性 2. 直線性 3. 範囲 4. 真度 5. 精度 6. 検出限界 7. 定量限界 8. 頑健性 9. システム適合性試験 	<ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに <ol style="list-style-type: none"> 1.1 目的 1.2 適用範囲 2. 分析法バリデーションに係る一般的な事項 <ol style="list-style-type: none"> 2.1 分析法バリデーション評価 2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション 2.3 報告値範囲 2.4 安定性の指標となる特性 (Stability-indicating properties) の実証 2.5 多変量分析法についての留意点 3. バリデーション実験、実施方法及び評価 <ol style="list-style-type: none"> 3.1 特異性/選択性 3.2 範囲 3.3 真度及び精度 3.4 頑健性 4. 用語集 5. 参考文献 6. 付属書1 バリデーション実験の選択 7. 付属書2 分析技術ごとの事例 <div data-bbox="1477 878 1812 1096" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>真度と精度を 組み合わせて 評価する手法</p> </div> <p style="margin-top: 10px;">Q14へ</p>

ICH Q2(R2)の構成 意見公募時からの変更点

1. はじめに

1.1 目的

1.2 適用範囲

赤字部分を変更

2. 分析法バリデーションに係る一般的な事項

2.1 分析法バリデーション評価

2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション

2.3 報告値範囲

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

2.5 多変量分析法についての留意点

3. バリデーション実験、実施方法及び評価

3.1 特異性／選択性

3.2 範囲

3.3 真度及び精度

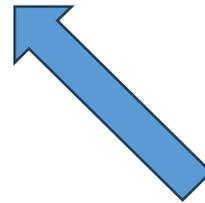
3.4 頑健性

4. 用語集

5. 参考文献

6. 付属書1 バリデーション実験の選択

7. 付属書2 分析技術ごとの事例



1. <u>はじめに</u>	* 意見公募時
2. <u>適用範囲</u>	
3. <u>分析法バリデーション評価</u>	
3.1 <u>分析法のライフサイクルにおけるバリデーション</u>	
3.2 <u>報告値範囲</u>	
3.3 <u>安定性の指標となる特性 (Stability indicating properties)</u>	
3.4 <u>多変量分析法についての留意点</u>	

ICH Q2(R2)の構成

1. はじめに
 - 1.1 目的
 - 1.2 適用範囲
2. 分析法バリデーションに係る一般的な事項
 - 2.1 分析法バリデーション評価
 - 2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション
 - 2.3 報告値範囲
 - 2.4 安定性の指標となる特性 (Stability- indicating properties) の実証
 - 2.5 多変量分析法についての留意点
3. バリデーション実験、実施方法及び評価
 - 3.1 特異性／選択性
 - 3.2 範囲
 - 3.3 真度及び精度
 - 3.4 頑健性
4. 用語集
5. 参考文献
6. 付属書1 バリデーション実験の選択
7. 付属書2 分析技術ごとの事例

適用範囲

本ガイドラインは、市販用の原薬及び製剤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述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、その他の定量的または定性的な測定等の、分析法の一般的な使用方法を主な対象としている。

ICH Q2(R2)の構成

1. はじめに
 - 1.1 目的
 - 1.2 適用範囲
2. 分析法バリデーションに係る一般的な事項
 - 2.1 分析法バリデーション評価
 - 2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション
 - 2.3 報告値範囲
 - 2.4 安定性の指標となる特性 (Stability- indicating properties) の実証
 - 2.5 多変量分析法についての留意点
3. バリデーション実験、実施方法及び評価
 - 3.1 特異性／選択性
 - 3.2 範囲
 - 3.3 真度及び精度
 - 3.4 頑健性
4. 用語集
5. 参考文献
6. 付属書1 バリデーション実験の選択
7. 付属書2 分析技術ごとの事例

後述

別演題

分析法バリデーションに係る一般的な事項

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）。

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。

分析法バリデーションに係る一般的な事項

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。

分析法バリデーションに係る一般的な事項

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。

分析法バリデーション戦略



ICH Q2(R2) / Q14 Training Module 2

Analytical Procedure Validation Strategy

Selection of Performance Characteristics (ICH Q2(R2) Table 1)

Generation of appropriate Performance Criteria

Assessment of Prior Knowledge:

What prior knowledge is available? E.g.

- Development data
- Platform validation data
- Robustness data
- Data from prior validation studies
- Product knowledge

Has the prior knowledge been obtained with suitable level of quality oversight?

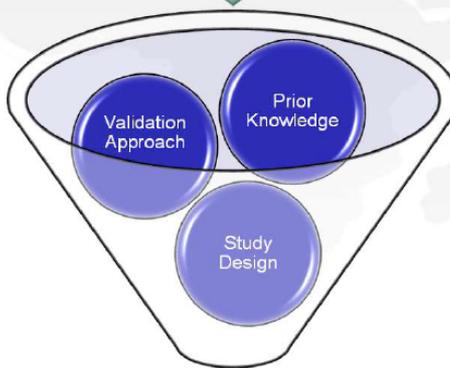
Will the prior knowledge satisfy the performance characteristics / anticipated acceptance criteria?

Overall Validation Approach:

Will this be a single lab validation or a co-validation?

How many laboratories will be involved?

Which performance characteristics will be assessed at each laboratory?



Validation Study Design:

Which performance characteristics are not covered by prior knowledge?

Which performance characteristics will need to be experimentally assessed within the validation study?

What validation tests will be selected for each performance characteristic (ICH Q2(R2) Annex1)

Analytical Procedure Validation Strategy

Analytical Procedure Validation Protocol

Validation Protocol should contain all elements of the Analytical Procedure Validation Strategy, including:

- Performance characteristics and criteria to be assessed
- Justification for use of prior knowledge (where applicable)
- Intended approach to validation
 - (incl. number of labs involved)
- Detailed experimental design



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。

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

Q2A (Q2(R1)PART I)

試験のタイプ 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	—	+	—	+

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

Q2(R2) 表1

並び順を 3章と整合	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 その他の 定量的測定(1)
			定量試験	限度試験	
	特異性(3)				
	特異性試験	+	+	+	+
	範囲 (R1)の直線性に相当				
	レスポンス (検量モデル)	-	+	-	+
QLとDLを統合	下限値	-	QL+	DL	-
	真度(4)				
	真度試験	-	+	-	+
	精度(4)				
真度と精度を 組み合わせた 手法も可	併行精度試験	-	+	-	+
	室内再現精度試験	-	+(5)	-	+(5)

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 (脚注の説明)

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
		定量的	限度	その他の 定量的測定(1)
分析能 パラメータ(2)				
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	-
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) 室内再現精度を評価し、かつ室内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。

分析法バリデーション評価

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。

バリデーション評価のデザイン及び評価の実施

- 分析法の使用目的／分析能パラメータ
- 分析法
- 適切な開発時のデータ
- 既存の知識

分析法のライフサイクルマネジメント

ICH Q14

ICH Q2

バリデーション実施計画書

バリデーション報告書

バリデーション戦略：

- 開発時のデータ又はバリデーションデータを含む既存の知識を用いることの妥当性評価
- ICH Q2で説明されている実施方法に従った追加の実験及び評価、又は代替手法を用いる場合はその妥当性の説明

バリデーション結果及びデータの文書化

- 許容基準又はパラメータ範囲に対する評価
- 分析法の性能の結論及び受入れ可否

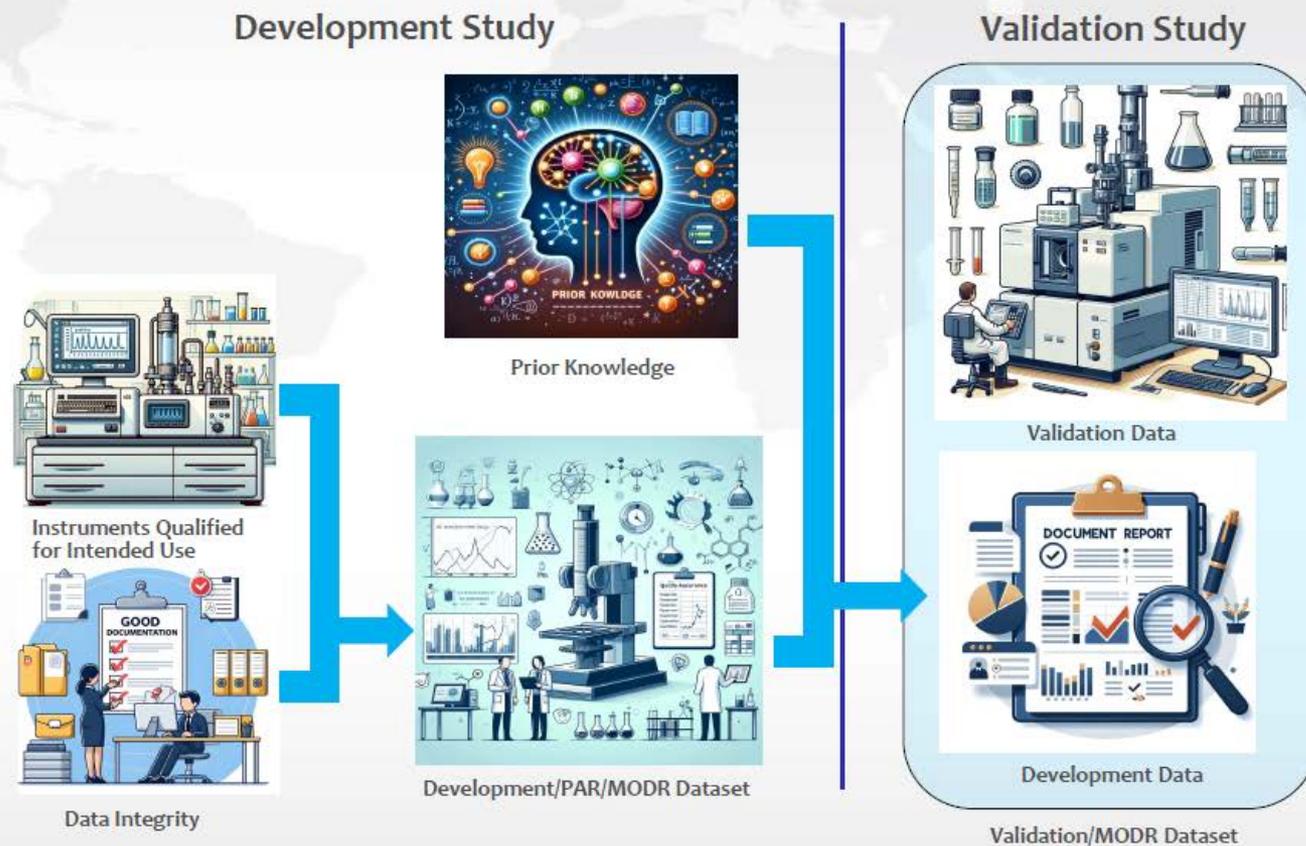
バリデーション実験の実施やデータの評価

開発時のデータの利用



ICH Q2(R2) / Q14 Training Module 3

Use of Development Data as part of Validation Data



Source: Figures have been created using DALL-E image generation tool (OpenAI)

開発時のデータの利用



ICH Q2(R2) / Q14 Training Module 3

Use of Development Data as part of Validation Data

Some examples on usage of development data are following:

- **Selectivity and Specificity:** Using specificity data generated during analytical procedure development as validation evidence.
- **Linearity:** Incorporation of linearity data from the development phase to demonstrate the range of the analytical procedure during validation.
- **Lower Range Limit (DL/QL):** Adapting sensitivity evaluations from development for validation, showing the ability of the analytical procedure to detect and quantify low amounts of analytes.
- **Robustness:** Applying robustness testing data from the analytical procedure development stage to demonstrate analytical procedure reliability under varied conditions.
- **Relative Response Factors:** This evaluation may be performed during validation or development, should use the finalised analytical procedure conditions and should be appropriately documented.
- **System Suitability Testing (SST):** Using SST data from development experiments to confirm system performance during analytical runs.
- **Sample Stability:** Utilising stability data from development studies to demonstrate stability during sample handling and execution of the analytical procedure.

開発時のデータの利用



ICH Q2(R2) / Q14 Training Module 3

Use of Development Data as part of Validation Data

The usage of these development data needs to be justified (e.g. in the validation protocol), in order to describe how the data have been generated and why their documentation is deemed acceptable.

Here are some example of justifications that can be provided:

- The analytical procedure parameters are the same as the one used for validation.
- The instrument used is qualified and calibrated for the intended use.
- The documentation ensures traceability and data integrity.
- Data selection criteria (e.g. development data).

The acceptance of development data as part of validation from regulatory bodies is linked to the quality and integrity of the dataset submitted, hence a well documented justification is important.

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。

用語説明は後述（4章）

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

製品の安定性を評価しうる分析法とは？

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分析法

安定性を示す試験の特異性／選択性を立証するために用いる
試料（関連する分解生成物を含む試料）の例

- 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で保存された実際の製品の試料

ICH Q2(R2)の構成

1. はじめに
 - 1.1 目的
 - 1.2 適用範囲
2. 分析法バリデーションに係る一般的な事項
 - 2.1 分析法バリデーション評価
 - 2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション
 - 2.3 報告値範囲
 - 2.4 安定性の指標となる特性（Stability- indicating properties）の実証
 - 2.5 多変量分析法についての留意点
3. バリデーション実験、実施方法及び評価
 - 3.1 特異性／選択性
 - 3.2 範囲
 - 3.3 真度及び精度
 - 3.4 頑健性
4. 用語集
5. 参考文献
6. 付属書1 バリデーション実験の選択
7. 付属書2 分析技術ごとの事例

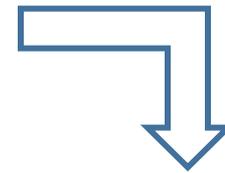
トレマテModule2 PartC
(組み合わせて評価する手法)

特異性 / 選択性

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には、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。



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、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。

範囲

報告値範囲

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、報告値範囲は規格と同じ単位で表示される。

稼働範囲

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。

項の構成

3.2.2. レスポンス

3.2.2.1 線形レスポンス

3.2.2.2 非線形レスポンス

3.2.2.3 多変量検量

3.2.3. 下限値のバリデーション

現行版の「直線性」に対応

非線形、多変量解析に新たに対応

(R1)の「定量限界」及び「検出限界」に対応

報告値範囲と稼働範囲の比較 (例)



ICH Q2(R2) / Q14 Training Module 2

Range

Example of reportable range and working range

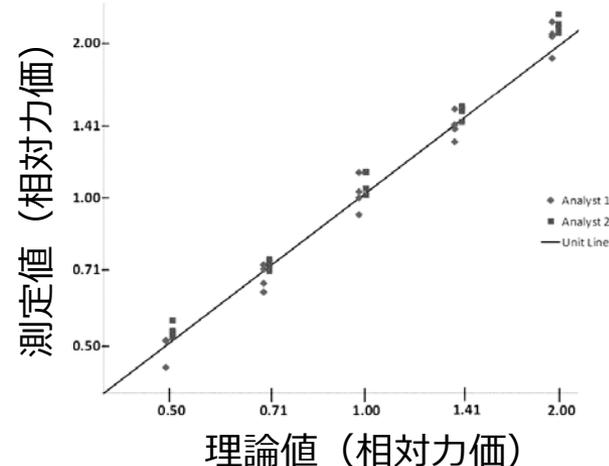
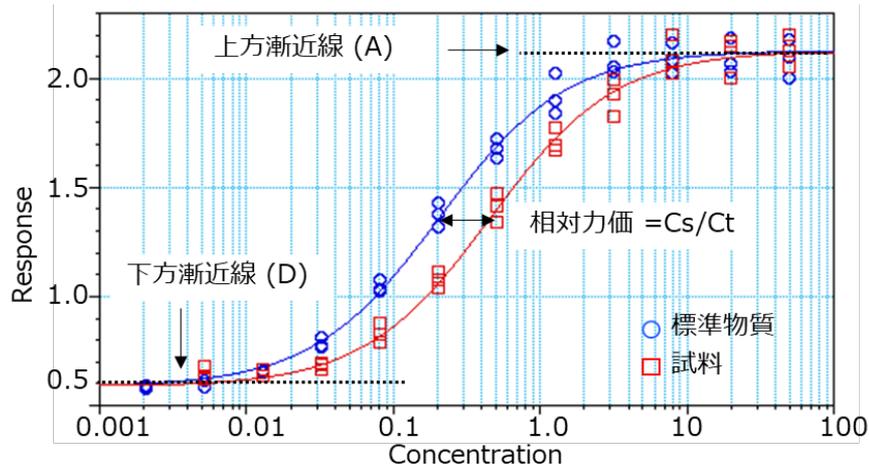
	Dissolution with HPLC	Assay with HPLC	Impurity with HPLC	High molecular weight species (HMWS) with size exclusion chromatography
Background	Immediate release tablets, two strength 50 mg and 100 mg, 900 mL of media volume, Q=80%	Powder for oral solution, 20 mg/sachet, powder equivalent to 20 mg DS dissolved in 100 mL	Small molecule drug substance, process related impurity A $\leq 0.1\%$	Biological product, HMWS $\leq 5.0\%$
Reportable range	35% (Q-45%) of 50 mg strength to 130% of 100 mg strength of tablets	80-120%	0.05-0.12 % impurity A	0.2% (QL) - 6.0% HMWS
Working range	Sample concentration: 0.019-0.144 mg/mL	Sample concentration: 0.16-0.24 mg/mL	0.05-0.12% spiking level of impurity A (0.1-0.24 $\mu\text{g/mL}$ impurity A against drug substance 2 mg/mL)	Sample concentration : 50 - 150% of the nominal sample concentration (8 mg/mL protein)

- **Case of dissolution, assay and impurity with HPLC : a typical example of reportable range and working range**
The reportable range derived from specification acceptance criteria or declared content is a target working range to be evaluated. % of strength level is transformed to the sample concentration by calculation.
- **Case of HMWS with size exclusion chromatography: an example in which the reportable and working ranges are not identical.** In addition to the evaluation of reportable range, the proportionality of the total peak area with sample load may be demonstrated.

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。



4-パラメータロジスティックモデル

$$y = D + \frac{A - D}{1 + \left(\frac{x}{C}\right)^B}$$

上方漸近線: A

下方漸近性: D

勾配パラメータ: B

50% 有効濃度(EC₅₀): C

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。

真度及び精度

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。

標準物質との比較・添加試験・原理の異なる分析法との比較

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。

併行精度・室内再現精度・室間再現精度

真度と精度を組み合わせて評価する手法

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るべきである。

ICH Q2(R2)の構成

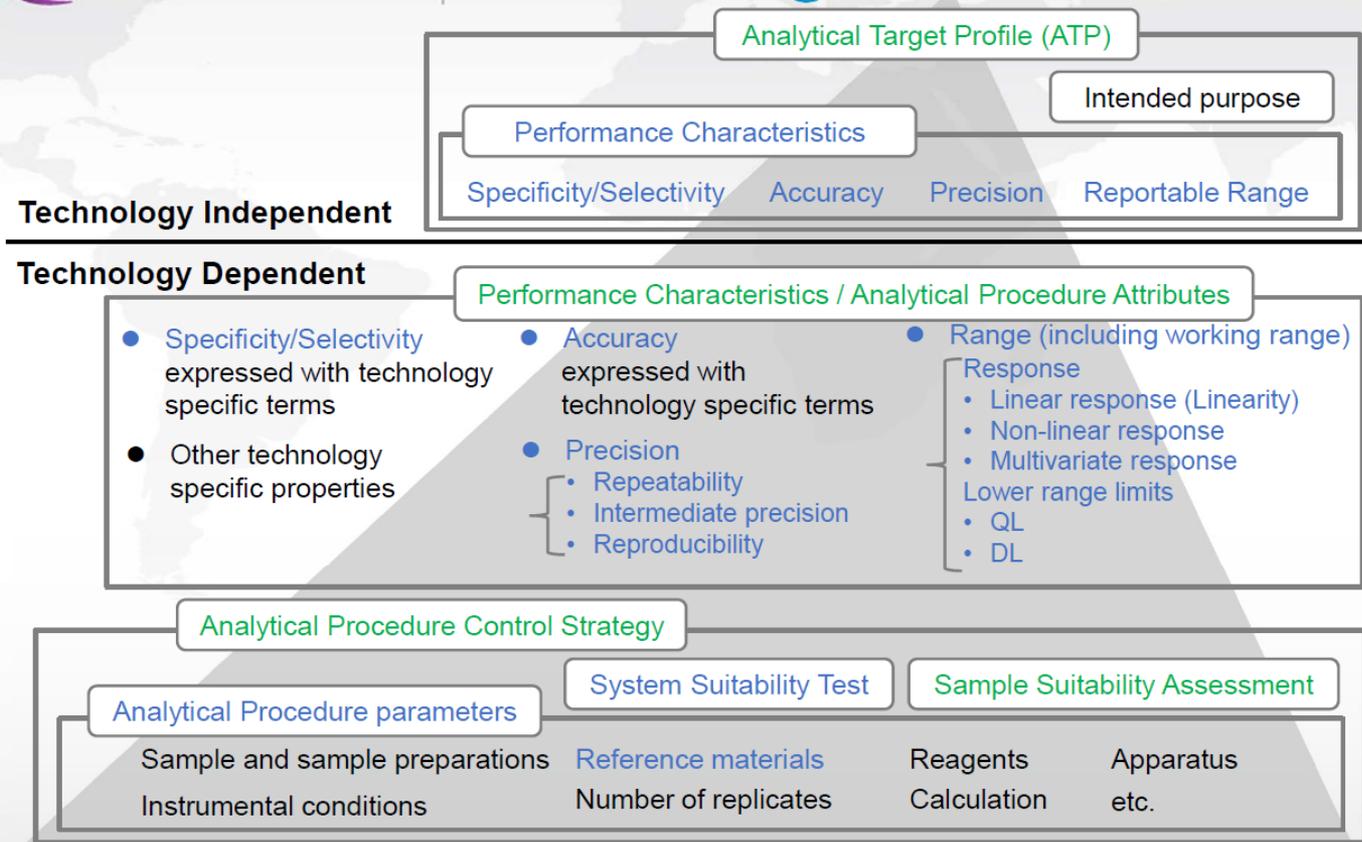
1. はじめに
 - 1.1 目的
 - 1.2 適用範囲
2. 分析法バリデーションに係る一般的な事項
 - 2.1 分析法バリデーション評価
 - 2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション
 - 2.3 報告値範囲
 - 2.4 安定性の指標となる特性 (Stability- indicating properties) の実証
 - 2.5 多変量分析法についての留意点
3. バリデーション実験、実施方法及び評価
 - 3.1 特異性／選択性
 - 3.2 範囲
 - 3.3 真度及び精度
 - 3.4 頑健性
4. 用語集
5. 参考文献
6. 付属書1 バリデーション実験の選択
7. 付属書2 分析技術ごとの事例

各用語の階層構造

ICH Q2(R2) / Q14 Training Module 2



Terminology Hierarchy



Note

This figure illustrates terminology hierarchy by merging both ICH Q2(R2) and ICHQ14 terminologies from the view of using an ATP, an element of the enhanced approach as described in ICH Q14.

Terms defined in ICH Q2(R2) are colored in blue, and those defined only in ICH Q14 are colored in green.

分析能パラメータの用語の変更

Q2(R1) PART I (実施項目) 2章

分析能パラメータ (英語: **Validation** Characteristic)

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)



Q2(R2) 4章 (用語集)

分析能パラメータ (英語: **Performance** Characteristic)

測定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。

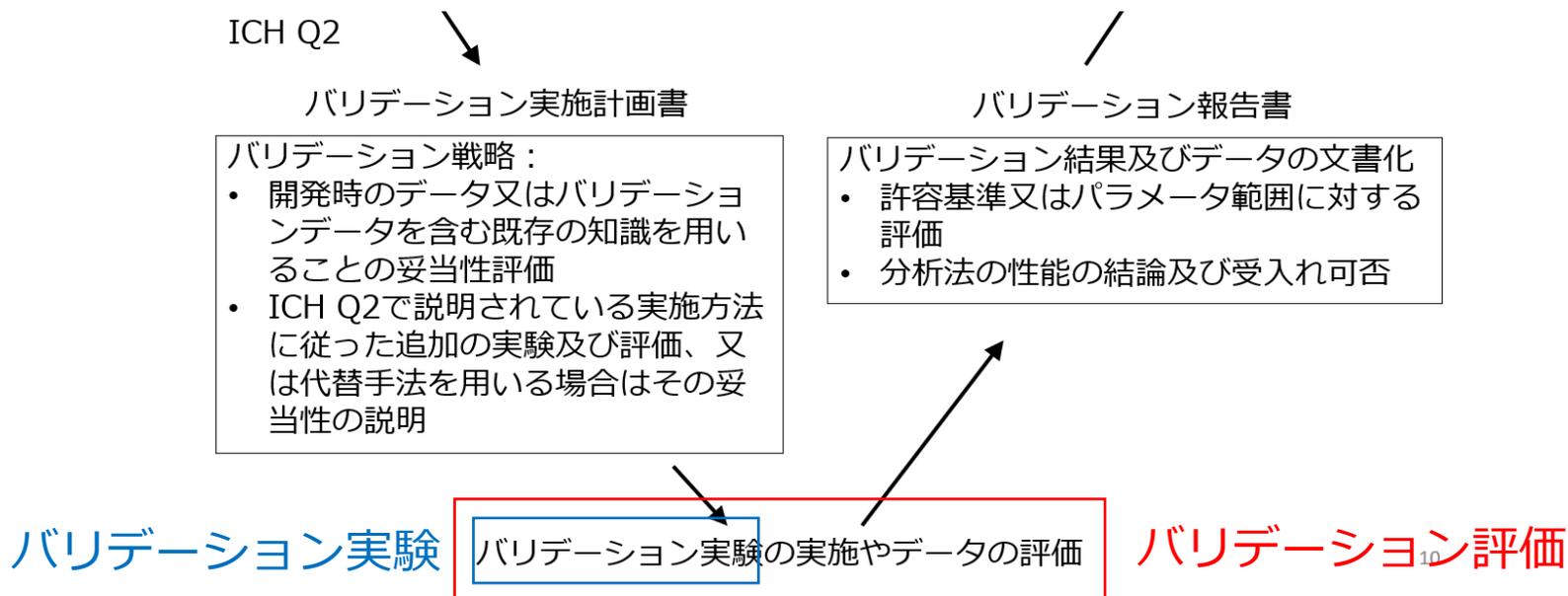
バリデーション評価／バリデーション実験

バリデーション評価 (英語 : 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。

バリデーション実験(英語 : 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。



バリデーション関連の用語説明

再バリデーション (英語 : Revalidation)

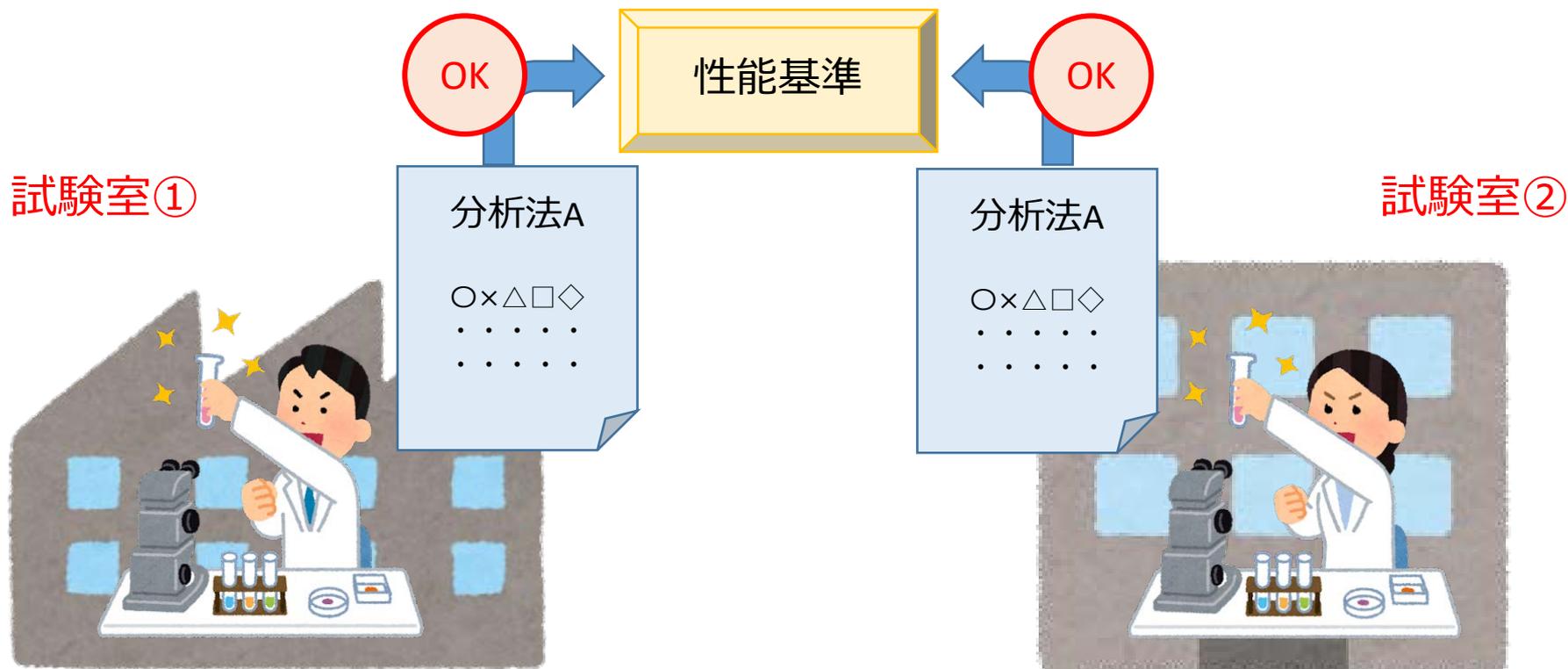
再バリデーションとは、製品、工程及び分析法の変更後においても、分析法が目的にかなった性能を維持していることを立証することである。再バリデーションは、全て（**フル再バリデーション**）又は部分的な（**部分的再バリデーション**）分析能パラメータについて実施される。



バリデーション関連の用語説明

共同バリデーション(英語：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。



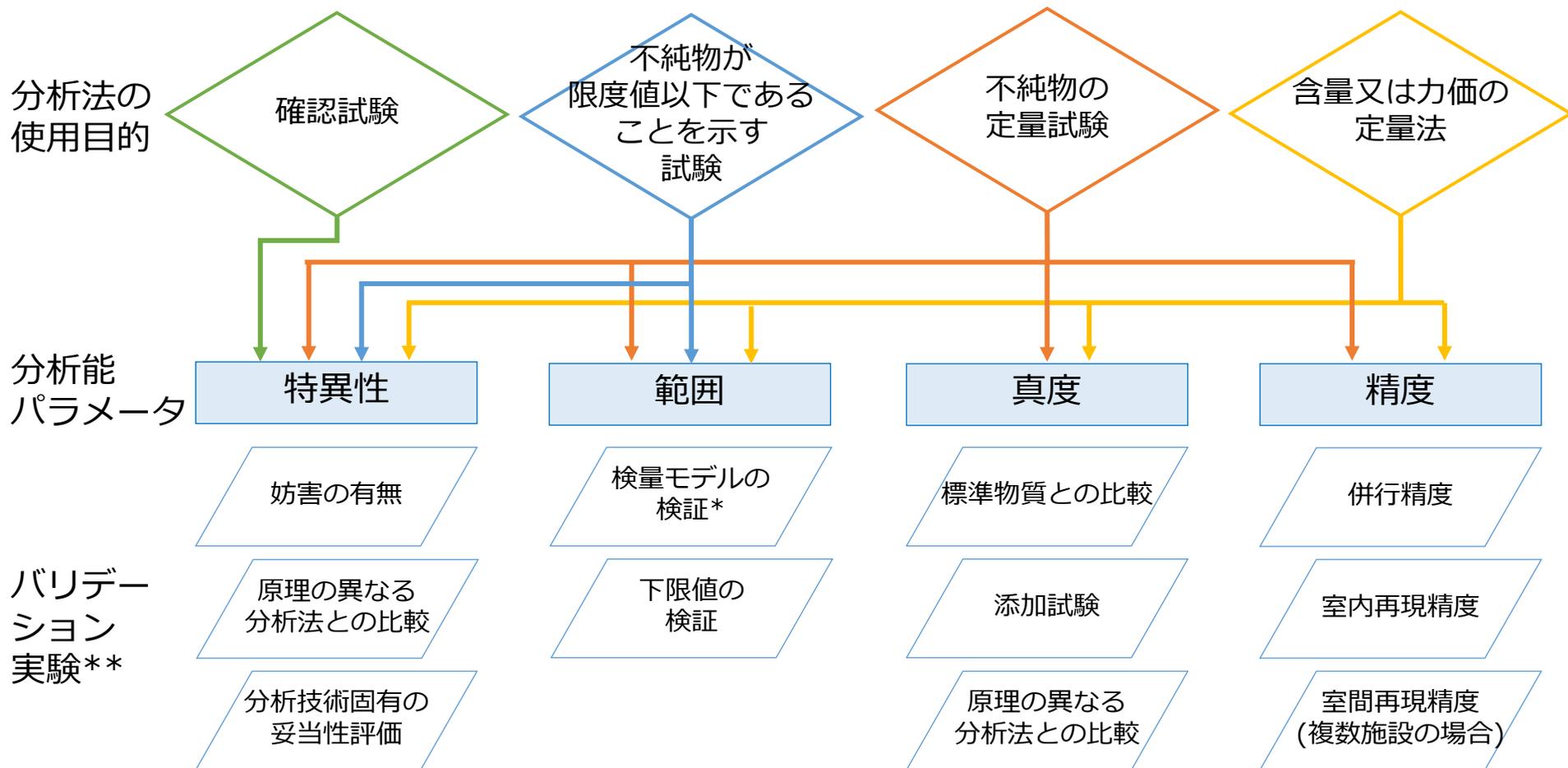
ICH Q2(R2)の構成

1. はじめに
 - 1.1 目的
 - 1.2 適用範囲
2. 分析法バリデーションに係る一般的な事項
 - 2.1 分析法バリデーション評価
 - 2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション
 - 2.3 報告値範囲
 - 2.4 安定性の指標となる特性 (Stability- indicating properties) の実証
 - 2.5 多変量分析法についての留意点
3. バリデーション実験、実施方法及び評価
 - 3.1 特異性／選択性
 - 3.2 範囲
 - 3.3 真度及び精度
 - 3.4 頑健性
4. 用語集
5. 参考文献
6. 付属書1 バリデーション実験の選択
7. 付属書2 分析技術ごとの事例

トレマテModule3 PartA

ICH Q2(R2) 付属書1

バリデーションのフローチャート



* : 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。一部の実験は必須ではない場合もある。

ICH Q2(R2)の構成

1. はじめに
 - 1.1 目的
 - 1.2 適用範囲
2. 分析法バリデーションに係る一般的な事項
 - 2.1 分析法バリデーション評価
 - 2.2 分析法のライフサイクルにおけるバリデーション
 - 2.3 報告値範囲
 - 2.4 安定性の指標となる特性 (Stability- indicating properties) の実証
 - 2.5 多変量分析法についての留意点
3. バリデーション実験、実施方法及び評価
 - 3.1 特異性／選択性
 - 3.2 範囲
 - 3.3 真度及び精度
 - 3.4 頑健性
4. 用語集
5. 参考文献
6. 付属書1 バリデーション実験の選択
7. 付属書2 分析技術ごとの事例

トレマテModule3 PartA

ICH Q2(R2) 付属書2

各種分析法に対する分析法バリデーションの事例を提示

- 定量的な分離技術：不純物試験又は定量法に用いる分離技術（HPLC, GC, CE）, 相対面積を用いた定量的な分離技術（電荷変異体のような関連物質）
- 誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-OES)又は誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)による元素不純物試験法
- 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
- 原薬の定量的として実施する定量プロトン核磁気共鳴法（ $^1\text{H-NMR}$ ）
- 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 (e.g. ELISA, SPR)又は細胞応答性試験
- 定量的PCR（原薬及び製剤に含まれる不純物の定量）
- 動的光散乱法／レーザー回折・散乱法による粒子径測定法
- 近赤外吸収スペクトル測定法(NIR)による素錠の定量法
- 定量的LC/MS（原薬及び製剤に含まれる不純物の定量）

（注）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ものであり、全ての可能性を網羅したものではない。また、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。

付属書2：定量的な分離技術

分析技術	不純物試験又は定量法に用いる分離技術 (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。 又は 直行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>	
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。又は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。 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>

付属書2：定量的な分離技術

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	
報告値範囲	<p>範囲全域における検量線の妥当性の確認：</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）：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つの実施方法により、QL、DLを求める。</p>	<p>範囲全域における検量線の妥当性の確認：</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：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</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</u> 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</p> <p><u>試験条件の安定性</u> SST試験用溶液、試験溶液及び標準溶液の安定性</p>	

付属書2 : HPLCを用いた即放性製剤の溶出試験

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	<u>溶出試験条件の性能の実証</u> 一般的に、開発データにより実証される	<u>バリデーション実験の実施方法</u> 一般的に、最終的な分析法で示される
特異性／選択性	<u>識別能力：</u> 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。	<u>妨害がないこと</u> 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	<u>精度及び室内再現精度：</u> 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できる。	<u>精度及び室内再現精度：</u> 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
真度	-	<u>添加試験：</u> 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	-	<u>範囲全域における検量線の妥当性：</u> 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。 <u>稼働範囲の下限値がQLに近い場合：</u> <u>下限値のバリデーション、分離技術の事例を参照</u>
頑健性（Q14に従った分析法の開発の一環として実施）	<u>選択した溶出試験条件の妥当性：</u> 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。	<u>定量法のパラメータの故意の変動：</u> <u>分離技術の事例を参照</u>

付属書2：バリデーション時に収集し得る具体的なデータの例示

- 付属書2に示した事例のうち以下4つの分析技術については、トレーニングマテリアルModule3 PartAに、より具体的な事例が示されている。
 - Table 3 相対面積を用いた定量的な分離技術（電荷変異体のような関連物質）
 - Table 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
 - Table 8 定量的PCR（原薬及び製剤に含まれる不純物の定量）
 - Table 9 動的光散乱法／レーザー回折・散乱法による粒子径測定法
- これらの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。

付属書2：バリデーション時に収集し得る具体的なデータの例示



ICH Q2(R2) / Q14 Training Module
Specificity

Table 3 相対面積を用いた定量的な分離技術 特異性の事例

Sample matrix interference

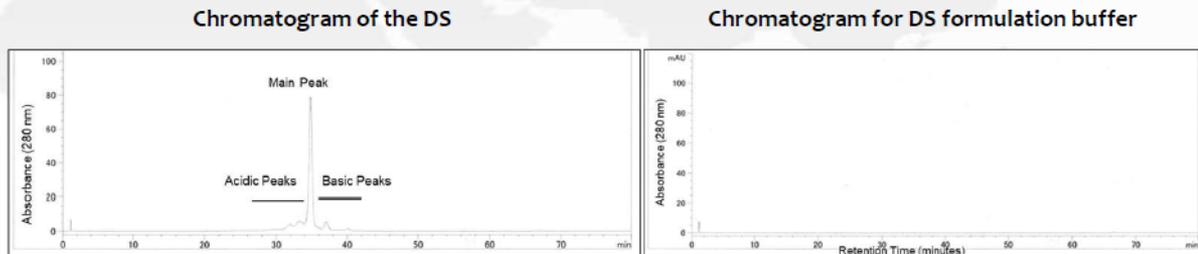
Analyse the separation and matrix component interference of the drug substance (DS).

- DS shows clear separation order of acidic peaks, main peak and basic peaks.
- No significant interference from sample matrix components in the chromatographic region of interest.

Stability-indicating properties

Comparison of chromatograms obtained with reference material and stressed sample.

- The chromatogram of the reference material should be distinguishable from that of stressed sample by visual comparison.



	Relative peak area (%)					
	Acidic peaks			Main peak	Basic peaks	
	Peak 1	Peak 2	Peak 3	Peak 4	Peak 5	Peak 6
Reference material	2.23	9.88	12.00	65.17	8.85	1.86
Stressed sample	3.55	11.00	11.66	46.82	11.54	3.35

	Additional <u>new</u> peaks*: Relative peak area (%)					
	Peak 7	Peak 8	Peak 9	Peak 10	Peak 11	Sum
Stressed sample	1.78	1.03	3.56	2.63	2.98	12.08

*Table contains extra peaks labelled independently on whether the new peaks are acidic or basic peaks

トレーニングマテリアル

Module3 Part B

バリデーションに係るその他のトピックとして、以下について解説している。

- Platform Analytical Procedures
- Use of Confidence Intervals
- Use of Replicates
- Use of Development Data
- Single Point Calibration
- Extrapolation of Validation Range
- Quantitative Test vs Limit Test