

ICH日本シンポジウム2016
(第35回ICH即時報告会)
平成28年12月14日 全電通ホール



M10

生体試料中薬物濃度分析法バリデーション Bioanalytical Method Validation

石井明子
M10ラポーター
国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use

本日の内容

1. 背景

- 医薬品開発におけるバイアナリシスの役割
- バイアナリシスに関する各極の現状

2. M10 Informal WG～EWGの進捗

- Concept paper及びBusiness Planの作成
- 大阪会合

3. 今後の予定

背景 1：医薬品開発におけるバイオアナリシスの役割

- **バイオアナリシス（生体試料中薬物濃度分析）とは？**
生体試料(血液, 血漿, 血清, その他の体液, 組織等)中の薬物及び代謝物の濃度分析. ...M10における定義
- **医薬品開発におけるバイオアナリシスの役割**
バイオアナリシスは, 非臨床試験, 及び, 臨床試験において, 医薬品の体内動態, トキシコキネティクス, バイオアベイラビリティ, 生物学的同等性, 薬物間相互作用等の評価に用いられ, 医薬品の用量設定や有効性・安全性評価において, 極めて重要な役割を持つ.

背景2：生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する各極ガイドライン



EMA

Guideline on
Bioanalytical Method
Validation (2011)



FDA

Guidance for Industry
Bioanalytical Methods
Validation (2001)
→ revision DRAFT (2013)



「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」

平成25年7月11日 薬食審査発0711第1号 (2013)

「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」

平成26年4月1日 薬食審査発0401第1号 (2014)

2. M10 Informal WG及びEWGの進捗

- 2016年6月 ICHリスボン会合 新規トピックとして採択

M10 Bioanalytical Method Validation (MHLW/PMDA提案)

- 2016年7月 M10 Informal WG 発足
- 2016年10月 M10 Concept Paper, Business Plan 承認
- 2016年10月 M10 EWG 発足
- 2016年11月 M10 EWG 第1回対面会議（大阪）

M10 Concept Paper

Statement of the Perceived Problem

- 欧州，米国，日本において，バイオアナリシスに関するガイドラインが策定され，各極における規制要件が示されている。
- 分析法バリデーション及び実試料分析における評価項目や判定基準等に関して，各極ガイドラインの要求事項に相違がある。
- グローバル開発品目では，各極ガイドラインの相違が，バイオアナリシスデータの有効活用（各極申請への利用）の障壁となっており，それぞれの要求事項に対応するため，追加の試験が必要となる場合がある。

M10 Concept Paper

Type of Harmonisation Action Proposed

- 非臨床・臨床試験で用いられるバイオアナリシスの分析法バリデーション及び実試料分析を対象とする。
- 化学薬品及び生物薬品を含む医薬品の開発において用いられるバイオアナリシスに関する推奨事項を提示する。
- 既存の各極ガイドライン/ガイダンスにおける相違点を解消することで、医薬品のグローバル開発の合理化を推進する。

M10 Concept Paper

Issues to be Resolved

1. 分析法バリデーション

- 各バリデーション項目，評価法，判定基準の設定
- パーシャルバリデーション及びクロスバリデーションが必要な場合とその評価方法の明確化
- 標準物質及び重要試薬に関する要求事項の設定
- 科学的知見の蓄積と技術的進展の組込

M10 Concept Paper

Issues to be Resolved

2. 実試料分析

- 各分析単位 (run) の成立条件の設定
(検量線, QC試料, 判定基準)
- 再分析を許容する条件の明確化
- Incurred Sample Reanalysisを実施するサンプル割合と判定基準の設定

M10 Concept Paper

Issues to be Resolved

3. その他

- 分析法バリデーション，及び，実試料分析に関して報告（文書化）すべき事項の明示.

M10 Business Plan

The impacts of the project

- ▶ バイオアナリシスの信頼性確保のための基本的要件が明示されることにより、適切な用量設定や有効性・安全性の評価が可能となる。また、試験の効率化、リソース削減を実現でき、有効で安全な医薬品の迅速な開発を推進できる。
- ▶ 国際調和ガイドラインは、既存の各極ガイドラインと置き換わるものであり、国際調和ガイドラインに従って取得されたバイオアナリシスデータは、各極の申請への相互利用が可能となる。

Post-hoc evaluation

- ▶ 各極における施行後、分析技術や新たな製品開発により、本ガイドラインに示す原則を超える状況が生じた場合は、必要に応じてガイドラインをアップデートする。

大阪会合での議論

1. 三極ガイドラインの背景の共有とギャップ分析
2. M10ガイドラインのアウトライン
 - ✓ 適用範囲
 - ✓ 分析法バリデーション
 - ✓ 実試料分析
 - ✓ その他
3. M10ガイドラインの目次案

MHLW / EMA / FDA BMV guidelines (Scope)

MHLW 2013&2014	EMA 2011	FDA draft 2013
<p>Methods LC or GC with or without mass spectrometry Ligand-binding assay</p>	<p>Chromatographic methods Ligand-binding assay</p>	<p>LC or GC with or without mass spectrometry Ligand-binding assay, Immunological and microbiological procedures</p>
<p>Phases Clinical studies (Inc. BE studies) Non-clinical TK studies</p>	<p>Clinical studies (Inc. BE studies) Non-clinical TK studies</p>	<p>Clinical studies (Inc. BE studies) Non-clinical TK studies Non-clinical PK studies</p>
<p>Analytes Drugs, Metabolites (Inc. biologics with same amino acid sequence by LBA) (Exc. endogenous compounds)</p>	<p>Drugs, Metabolites</p>	<p>Drugs, Metabolites Endogenous compounds (Conceptual) Biomarkers (Conceptual)</p>
<p>Biological matrices Not specified (e.g., serum, plasma, urine)</p>	<p>Not specified (e.g., blood, serum, plasma, urine and saliva)</p>	<p>Not specified (e.g., blood, serum, plasma, urine, tissue, skin)</p>

MHLW / EMA / FDA BMV guidelines (Chromatogr. section)

MHLW (Chromatogr.) 2013	EMA 2011	FDA draft 2013
<p>3. Reference Standard</p> <p>4. Analytical Method Validation</p> <p>4.1. Full validation</p> <p>4.1.1. Selectivity</p> <p>4.1.2. Lower limit of quantification</p> <p>4.1.3. Calibration curve</p> <p>4.1.4. Accuracy and precision</p> <p>4.1.5. Matrix effect</p> <p>4.1.6. Carry-over</p> <p>4.1.7. Dilution integrity</p> <p>4.1.8. Stability</p> <p>4.2. Partial validation</p> <p>4.3. Cross validation</p> <p>5. Analysis of Study Samples</p> <p>5.1. Calibration curve</p> <p>5.2. QC samples</p> <p>5.3. ISR</p> <p>5.4. Carry-over</p> <p>6. Points to Note</p> <p>6.1. Calibration range</p> <p>6.2. Reanalysis</p> <p>6.3. Chromatographic integration</p> <p>6.4. System suitability</p> <p>6.5. Recovery</p>	<p>4. Analytical Method Validation</p> <p>4.1. Full validation of an analytical methods</p> <p>4.1.1. Selectivity</p> <p>4.1.2. Carry-over</p> <p>4.1.3. Lower limit of quantification</p> <p>4.1.4. Calibration curve</p> <p>4.1.5. Accuracy</p> <p>4.1.6. Precision</p> <p>4.1.7. Dilution integrity</p> <p>4.1.8. Matrix effect</p> <p>4.1.9. Stability</p> <p>4.2. Partial validation</p> <p>4.3. Cross validation</p> <p>5. Analysis of Study Samples</p> <p>5.1. Analytical run</p> <p>5.2. Acceptance criteria of an analytical run</p> <p>5.3. Calibration range</p> <p>5.4. Reanalysis of study samples</p> <p>5.5. Integration</p> <p>6. ISR</p>	<p>A. Reference standards</p> <p>B. Bioanalytical Method Development and Validation</p> <p>1. Selectivity</p> <p>2. Accuracy, precision and recovery</p> <p>3. Calibration curve</p> <p>4. Sensitivity</p> <p>5. Reproducibility</p> <p>6. Stability</p> <p>C. Validation Method: Use, Data Analysis, and Reporting</p>

MHLW / EMA / FDA BMV guidelines (LBA section)

MHLW (LBA) 2014	EMA 2011	FDA draft 2013
<p>3. Reference Standard</p> <p>4. Analytical Method Validation</p> <p>4.1. Full validation</p> <p>4.1.1. Specificity</p> <p>4.1.2. Selectivity</p> <p>4.1.3. Calibration curve</p> <p>4.1.4. Accuracy and precision</p> <p>4.1.5. Dilutional linearity</p> <p>4.1.6. Stability</p> <p>4.2. Partial validation</p> <p>4.3. Cross validation</p> <p>5. Analysis of Study Samples</p> <p>5.1. Calibration curve</p> <p>5.2. QC samples</p> <p>5.3. ISR</p> <p>6. Points to Note</p> <p>6.1. Calibration range</p> <p>6.2. Reanalysis</p> <p>6.3. Carry-over</p> <p>6.4. Cross-talk</p> <p>6.5. Critical reagents</p> <p>6.6. Interfering substances</p>	<p>7.1 Method Validation</p> <p>7.1.1 Full validation</p> <p>7.1.1.1 Reference standards</p> <p>7.1.1.2 Specificity</p> <p>7.1.1.3 Selectivity</p> <p>7.1.1.4 Carry-over effect</p> <p>7.1.1.5 Matrix selection</p> <p>7.1.1.6 Minimum required dilution</p> <p>7.1.1.7 Calibration curve</p> <p>7.1.1.8 Precision and accuracy</p> <p>7.1.1.9 Dilution linearity</p> <p>7.1.1.10 Parallelism</p> <p>7.1.1.11 Stability of the sample</p> <p>7.1.1.12 Reagents</p> <p>7.1.1.13 Commercial kits</p> <p>7.2 Partial Validation and Cross-validation</p> <p>7.3 Analysis of Study Samples</p> <p>7.3.1 Analytical run</p> <p>7.3.2 Acceptance criteria</p> <p>7.3.3 ISR</p>	<p>A. Key reagents</p> <p>B. Bioanalytical Method Development and Validation</p> <p>1. Selectivity (Interference, Matrix effects)</p> <p>2. Accuracy, precision and recovery</p> <p>3. Calibration curve</p> <p>4. Sensitivity</p> <p>5. Reproducibility</p> <p>6. Stability</p> <p>C. Validation Method: Use, Data Analysis, and Reporting</p>

分析法バリデーション

➤ クロマトグラフィー，及び，リガンド結合法に関して，必要なバリデーション項目と評価方法，適否の判定基準について，三極のガイドライン/ガイダンスにおいて相違のある点を中心に議論した。

- ✓ Selectivity
- ✓ Specificity
- ✓ Calibration curve
- ✓ Accuracy and precision
- ✓ Carry-over
- ✓ *Parallelism*
- ✓ *Matrix effect*
- ✓ *Stability*
- ✓ MRD
- ✓ Recovery
- ✓ Reproducibility

実試料分析

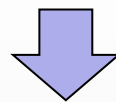
- ✓ Calibration curve
- ✓ QC samples (accuracy and precision)
- ✓ Re-analysis

その他の重要項目

- ✓ Partial validation
- ✓ *Cross validation*
- ✓ Reference Standard
- ✓ Critical reagents
- ✓ Incurred sample reanalysis (ISR)

まとめ：M10ガイドラインのミッション

生体試料中の医薬品及びその代謝物濃度の定量分析に関して、**分析法バリデーション**、及び、**実試料分析**に求められる要件（評価項目、評価方法、適否の判定基準等）を明示し、規制当局に提出される濃度データの信頼性を確保する。



国際調和ガイドラインの策定により、各極における規制要件の相違を解消し、医薬品開発の効率化を推進。

3. 今後の予定

- M10 1st draftの作成 (～2017年2月)
- M10 1st draft に関するメール審議と電話会議 (2017年3～5月)
- ICHモンテリオール会合 M10 EWG対面会議 (2017年6月)
- ステップ2 2018年6月
- ステップ4 2019年6月