

第39回ICH即時報告会
平成30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ヨ

Bioanalytical Method Validation

岩田 大祐

M10 副トピックリーダー

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

次世代評価手法推進部

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オアナリシスの役割
- ▶ バイオアナリシスに関する各極の現状

2. M10 EWG 進捗及びシャーロット会合の結果

- ▶ シャーロット会合での主な議論内容

3. 今後の予定

バイオアナリシス（生体試料中薬物濃度分析）

- 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
- 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重要な役割を持つ。
 - バイオアナリシスには、一連の分析過程を通して妥当性が適切に確認され、十分な信頼性を有する方法を用いることが必要である。

生体試料中薬物濃度分析法の信頼性確保のため、
バリデーション及び実試料分析に関する一般的な推奨事項をまとめた指針

⇒ **BMV (Bioanalytical Method Validation) ガイドライン**

BMVに関する日本のガイドライン

クロマトグラフィー

(2013年)

「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
厚生労働省医薬食品局審査管理課

(2014年)

「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
厚生労働省医薬食品局審査管理課

BMV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 (**2018**)
- MHLW** Guideline on Bioanalytical Method Validation
for Chromatography (**2013**), for Ligand Binding Assay (**2014**)
- Health Canada** (**2012**)
- ANVISA** (**2012**)
- MFDS** (**2013**)
- CFDA** (**2015**)



各極ガイドラインにおける推奨事項の相違を解消することで、
医薬品開発の効率化が可能

ICH 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効率化を推進する。

M10 EWG members

	Member	Name
Regulatory Members (9団体)	EMA	Alfredo García-Arieta, Jan Welink
	FDA	Brian Booth, Tsai-Lien Lin, Renmeet Grewal
	MHLW/PMDA	石井明子 (NIHS), 斎藤嘉朗 (NIHS), 岩田大祐 (PMDA)
	Health Canada	Anna Edmison, Richard Siggers
	Swissmedic	Katharina Walter
	ANVISA	Dulcyane Neiva Mendes, Thais Correa Rocha
	MSDF	Kyungshin Lee, Hye Won Park
	NMPA	Chunmin Wei, Yuzhu Wang
	TFDA	Chang Ya-Wen, Wen-Yi Hung
Industry Members (5団体)	EFPIA	Joanne Goodman, Philip Timmerman
	PhRMA	Timothy Heath, Marianne Scheel Fjording
	JPMA	田中誠治, 片島正貴
	IGBA	Mohammed Bouhajib, Charles Donnelly
	BIO	Faye Vazvaei
Observers (2団体)	WHO	Luther Gwaza, Stephanie Croft
	IFPMA	Marcio Silva

計16団体

M10 進捗

2016年6月	ICHリスボン会合	新規トピックとして採択
2016年7月	Informal WG	発足
2016年10月	Concept Paper, Business Plan	承認
2016年10月	EWG	発足
2016年11月	EWG 第1回対面会議	(大阪)
2017年5月	EWG 第2回対面会議	(モントリオール) Draft ver.1→2
2017年11月	EWG第3回対面会議	(ジュネーブ) Draft ver.2→3
2018年6月	EWG第4回対面会議	(神戸) Draft ver.3→4
2018年7~8月	Internal consultation	
2018年9~11月	第1~6回 Teleconference	
2018年11月	EWG第5回対面会議	(シャーロット) Draft ver.4.3→5

M10 draft Technical Document ver. 4 目次

1. Introduction

Objective, Background, Scope

2. General principles

Method development
Full, partial and cross validation

3. Chromatographic assay

Reference standard
Validation
Study sample analysis

4. Ligand binding assay (LBA)

Key reagents
Validation
Study sample analysis

5. Incurred sample reanalysis

6. Other types of validation

Partial validation
Cross validation

7. Additional issues to be considered

Endogenous compounds
Parallelism
Recovery
MRD
Commercial kit
New Technologies

8. Documentation

Summary information
Documentation for method validation and
bioanalytical report

9. Glossary

シャーロット会合での主な議論内容

1.3 適用範囲

	内容
分析対象物	<ul style="list-style-type: none">・ 化成品及び生物薬品・ 代謝物
マトリックス	<ul style="list-style-type: none">・ 生体試料 (例：血液、血漿、血清、その他の体液、組織)
分析法	<ul style="list-style-type: none">・ クロマトグラフィー・ リガンド結合法
対象となる試験	<ul style="list-style-type: none">・ 主要な非臨床薬物動態試験及び毒性試験・ 全ての臨床試験

シャーロット会合での主な議論内容

- ✓ 選択性
- ✓ 安定性
- ✓ パーシャルバリデーション
- ✓ クロスバリデーション
- ✓ 内因性物質
- ✓ 報告書等

M10 draft Technical Document ver. 5 目次

1. Introduction

Objective, Background, Scope

2. General principles

Method development
Method validation

3. Chromatographic assay

Reference standards
Validation
Study sample analysis

4. Ligand binding assay (LBA)

Key reagents
Validation
Study sample analysis

5. Incurred sample reanalysis

6. Partial and cross validation

Partial validation
Cross validation

7. Additional considerations

Analytes that are also endogenous compounds
Parallelism
Recovery
MRD
Commercial and diagnostic kit
New or alternative technologies

8. Documentation

Summary information
Documentation for method validation and bioanalytical report

9. Glossary

まとめ・今後の予定

2018年11月（シャーロット） 第5回対面会議

↓ Internal consultationで寄せられた
意見に基づき、議論・本文改訂

● draft Technical Documentについて基本的に合意

<今後の予定>

- draft Technical Documentの最終確認結果を踏まえた上で、2019年2月頃までに正式合意（ステップ2）を目指す
- その後各国で、パブリックコメント手続きを実施予定