

第36回ICH即時報告会  
平成29年6月30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



日本製薬工業協会 ICHプロジェクト委員会  
M10 EWG トピックリーダー 田中 誠治

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

# 本日の内容

1. M10 トピックの背景・経緯
2. モントリオール会合で議論された主要な課題
  - ✓ 目次（目的, 背景, 適用）
  - ✓ その他重要課題
    - 一般原則
    - クロマトグラフ法
    - クロスバリデーション
    - 考慮すべき追加課題
    - ドキュメンテーション
3. 今後の予定

# M10 Informal WG and EWGメンバー

	Informal WG	EWG大阪 2016	EWGモンテリオール 2017
<b>規制当局</b>	MHLW/PMDA (3) FDA (2) EC (1) Health Canada (2) Swiss Medic (2)	MHLW/PMDA (3) FDA (2) EC (1) Health Canada (2) Swiss Medic (2)	MHLW/PMDA (3) FDA (2) EC (1) Health Canada (2) Swiss Medic (2)  ANVISA (2) MFDS (2)
<b>業界</b>	JPMA (2) PhRMA (1) EFPIA (2)	JPMA (2) PhRMA (2) EFPIA (2) IGBA (2)	JPMA (2) PhRMA (2) EFPIA (2) IGBA (2) BIO (1)
<b>オブザーバー</b>	—	WHO (1)	WHO (1) TFDA (2)
<b>合計</b>	<b>8 団体 (15人)</b> 	<b>10 団体 (19人)</b> 	<b>14 団体 (26人)</b>

# モントリオール会合M10 EWG出席者の構成

MHLW/PMDA	3名	JPMA	2名
EMA	1名	EFPIA	2名
FDA	2名	Pharma	2名
Health Canada	1名	IGBA	2名
Swiss Medic	1名	BIO	1名
ANVISA	1名		
MFDS	1名		
TFDA	1名		
WHO	1名		

# 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)

MFDS 2013



MHLW



Health Canada 2012



FDA

Guidance for Industry Bioanalytical Methods Validation (2001)

→ revision DRAFT (2013)

→ revision DRAFT2

(under internal consultation)



「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)

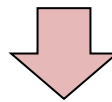


ANVISA (2003)

→ revision(2012)

# M10ガイドラインのミッション

生体試料中の薬物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。

# M10経緯及び進捗

- 2016. 6 リスボン会合 新規トピックとして採択
- 2016. 7 M10 Informal WG 発足
- 2016. 8 M10 Concept Paper, Business Plan 提出
- 2016. 10 M10 Concept Paper, Business Plan 承認
- 2016. 10 M10 EWG 発足

## **2016. 11 M10 EWG 第1回対面会議（大阪）**

- 2017. 2 Preliminary Technical Document Draft ver.0
- 2017. 3-5 1<sup>st</sup> - 3<sup>rd</sup> 電話会議
- 2017. 5 Technical Document Draft ver.1

## **2017. 5/29-6/1 M10 EWG 第2回対面会議（モントリオール）**



# M10 Technical Document案（はじめに）

## 1. はじめに

Determined by line by line discussion

### 1.1 目的

本ガイドラインは**薬物**及びその**代謝物**の生体試料中濃度の定量の際のバリデーション並びに当該分析法を用いた実試料分析への適用に関する推奨事項を示すものである。

### 1.2 背景

### 1.3 適用

## M10 Technical Document案 (適用範囲)

- ◆ 測定対象 薬物 (Chemical and biological drugs)  
代謝物 (ICH M3(R2) で規定)
- ◆ 生体試料(血液, 血漿, 血清, その他の体液, 組織等)
- ◆ 方法等 クロマトグラフ法  
LBA法  
市販キット  
DBS (Dried Blood Methods)  
*New technology*
- ◆ 対象試験 Pivotal non-clinical TK/PK studies  
Clinical trials

バイオマーカー、抗薬物抗体はスコープ外

# モントリオールで議論された重要課題

## 2. 一般原則

フル、パーシャル及びクロスバリデーション

- ▶ フルバリデーションに必要な試験項目
- ▶ フルバリデーション、クロスバリデーションが必要なケース

# モントリオールで議論された重要課題

## 3. クロマトグラフ法

### 3.1 標準物質

- ▶ 標準物質の必要要件

### 3.4 実試料分析

#### 3.4.1 分析の実施

- ▶ 分析の実施に必要な試料及び要件
- ▶ QC試料の配置

#### 3.4.2 実試料の検量線範囲の適用

- ▶ 分析対象濃度が検量線範囲の狭い範囲で推移する際のQC試料の取扱い

# モントリオールで議論された重要課題

## 3. クロマトグラフ法

### 3.4 実試料分析

#### 3.4.3 実試料の再測定

- ▶ 再分析が許容されるケース

#### 3.4.4 ISR (Incurred Samples Reanalysis)

- ▶ ISRが必要なケース
- ▶ サンプル選択の方法

## 5. クロスバリデーション

- ▶ 2種類の測定法の比較法  
(2種類の測定法から得られたデータの違い)

# モントリオールで議論された重要課題

## 6. 考慮すべき追加課題

### 6.1 市販キット

- 定義（診断薬など）の記載

### 6.2 DBS

- バリデーション項目、他法との比較

## 7. ドキュメンテーション

- 必要な要件

### 3. 今後の予定

- M10 Technical Document案に関するメール審議と電話会議（2017年6～10月）
- ICHジュネーヴ会合 M10 EWG対面会議を希望  
(2017年11月)
- ステップ2 2018年6月
- ステップ4 2019年6月

ご清聴ありがとうございました