

第45回ICH即時報告会
令和4年7月7日（木）



M10

生体試料中薬物濃度分析法バリデーション 及び実試料分析

Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis

岩田 大祐

M10 Deputy Topic Leader
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の進捗及び アテネ会合の結果

- Step2文書からの主な変更
- Training Materialの作成

3. まとめ・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)

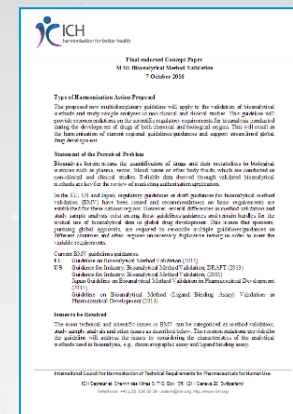


各極ガイドラインにおける推奨事項の相違を解消することで、
医薬品開発の効率化が可能

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

	Organisation	Name
Founding Regulatory Members	EC, Europe	Alfredo García-Arieta, Jan Welink
	FDA, United States	Brian Booth (Regulatory Chair), Tsai-Lien Lin, Renmeet Grewal
	MHLW/PMDA, Japan	Akiko Ishii-Watabe, Yoshiro Saito, Daisuke Iwata
Standing Regulatory Members	Health Canada, Canada	Anna Edmison, Richard Siggers
	Swissmedic, Switzerland	Katharina Walter, Matthias Roost
Regulatory Members	ANVISA, Brazil	Dulcyane Neiva Mendes, Thais Correa Rocha
	MFDS, Republic of Korea	Choongyul Ahn
	NMPA, China	Chunmin Wei, Yuzhu Wang
	TFDA, Chinese Taipei	Chang Ya-Wen, Jia-Chuan Hsu
Founding Industry Members	EFPIA	Joanne Goodman, Philip Timmerman
	PhRMA	Marianne Scheel Fjording, Enaksha Wickremsinhe
	JPMA	Masayo Hashimoto, Masanari Mabuchi
Industry Members	IGBA	Mohammed Bouhajib, Charles Donnelly
	BIO	Faye Vazvaei
Observers	WHO	Luther Gwaza, Stephanie Croft
	IFPMA	Marcio Silva
	PIC/S	Stephen Vinter

ICH M10 進捗状況

- 2016年6月 新規トピックとして採択
- 2016年～2018年 EWG 第1～5回対面会議

- 2019年1月 **Step 1 sign-off**
- 2019年2月 **Step 2a, step 2b**
- 2019年3月～9月 **Regional regulatory consultation**

- 2019年11月 **EWG 第6回対面会議（シンガポール）**
- 2022年5月 **EWG 第7回対面会議（アテネ）**

M10ガイドライン 目次

1. Introduction

Objective, Background, Scope

2. General Principles

Method Development

Full, Partial and Cross Validation

3. Chromatography

Reference Standard

Validation

Study Sample Analysis

4. Ligand Binding Assay (LBA)

Key Reagents

Validation

Study Sample Analysis

5. Incurred Sample Reanalysis

6. Partial & Cross Validation

7. Additional Considerations

Methods for Analytes that are also

Endogenous Molecules

Parallelism, Recovery, MRD

Commercial and Diagnostic Kits

New or Alternative Technologies

Dried Matrix Methods

8. Documentation

Summary Information

Documentation for Validation

and Bioanalytical Reports

9. Glossary

Step2文書からの変更 (1)

- **タイトル変更**

Bioanalytical Method Validation



Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis

Section 3.

Chromatographic assay

3.1 Reference standard

3.2 Validation

3.3 **Study Sample Analysis**

Section 4.

Ligand binding assay

4.1 Key reagents

4.2 Validation

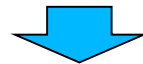
4.3 **Study Sample Analysis**

Step2文書からの変更 (2)

- 1.3 Scope

Step2

The guideline is applicable to pivotal nonclinical TK/PK studies.....



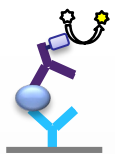



Step3

The guideline is applicable to nonclinical toxicokinetic (TK) studies conducted according to the principles of GLP, nonclinical pharmacokinetic (PK) studies conducted as surrogates for clinical studies.....

M10 guidelineのスコープ



Category	Contents
Analyte	<ul style="list-style-type: none"> • Chemical and biological drugs • Metabolites 
Matrix	<ul style="list-style-type: none"> • Biological samples (e.g., blood, plasma, serum, other body fluids or tissues) 
Method	<ul style="list-style-type: none"> • LC or GC typically used combination with MS • Ligand binding assay 
Study	<ul style="list-style-type: none"> • Nonclinical TK studies conducted according to the principles of GLP, and nonclinical PK studies conducted as surrogates for clinical studies • All phases of clinical trials including comparative BA/BE studies 

Step2文書からの変更 (3)

- **Section 7: Additional Considerations**

7.1 Methods for Analytes that are also Endogenous Molecules

- 1) Surrogate Matrix Approach
- 2) Surrogate Analyte Approach
- 3) Background Subtraction Approach
- 4) Standard Addition Approach

- ✓ 内容を再構成し、各アプローチのバリデーション等の考え方や留意点を示した。

Training Materialの作成について

- M10ガイドラインの補足のための資料を作成予定です。
 - **FAQs:** Section 1～6に関する計12の質疑応答集を作成
 - **Training Slides:** ガイドラインより詳細な事項、例示及び要領等をスライド形式で作成予定

まとめ

- **M10ガイドラインは、Step4に到達しました。**
 - ICHのウェブサイトでStep4文書が公開されています。
- **ガイドラインの補足資料として、FAQを作成しました。**
- **今後、Training Slideを作成予定です。**