ICH M10ガイドラインの概要

ICH M10の適用について

- ICH M10の適用に伴い、下記の通知は廃止する

  「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」について（平成25年7月11日）

  「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」について（平成26年4月1日）

- ただし、令和7年9月30日以前に開始された生体試料中薬物濃度分析は、旧通知に基づいた場合も医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料とすることができる

ICH M10 目次

1. はじめに
2. 一般的原則
3. クロマトグラフィー
4. リガンド結合法
5. Incurred Sample Reanalysis (ISR)
6. パーシャルバリデーション及びクロスバリデーション
7. 考慮すべき追加事項
8. 文書化
9. 用語集

本説明会では、旧通知からの変更又は追加となった事項を中心に取り上げます。
詳細な内容は本文を確認してください。

1.

はじめに

- 本ガイドラインは、化学薬品及び生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の定量に用いる生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション及び実試料分析への適用のために推奨される指針を示したものである

- 生体マトリックス中に存在する化学薬品及び生物薬品、並びにその代謝物の濃度測定は、医薬品開発における重要な要素である。そのため、分析法の特性評価と適切なバリデーション、および結果の文書化が極めて重要である

1.3

はじめに：適用範囲

- 下記の生体試料中の化学薬品及び生物薬品とその代謝物の濃度測定に用いる分析法に適用される：
  - GLPに従って実施される非臨床TK試験
  - 臨床試験の代替として位置づけられる非臨床PK試験
  - BA／BE試験を含むすべての相の臨床試験

非臨床PK試験が臨床試験の代替として位置づけられる例として、
Animal rule（FDA）に基づく急性放射線症候群や炭疽などのレスキュー剤がある。

✓ ヒトでの試験が倫理的に不可であり、動物モデルでのデータからヒトでの有効性、毒性、用量、PK、PK/PDを決定するとき

✓ 動物の用量、PK、PK/PDをヒトに外挿してヒトでの用量設定や安全性プロファイルを評価するとき

[M10 Training material, Section 1/Example 1]

1.3

はじめに：適用範囲

- リガンド結合法（LBA）、並びに通常、質量分析法との組み合わせで用いられるクロマトグラフィーによる定量分析に適用される
- バイオマーカーの分析や免疫原性の評価に用いる分析法には適用されない

2.1

一般的原則：分析法開発

- 意図する目的に適した、分析法のデザイン、操作条件、限界及び適合性を定める
- 分析法のバリデーションを実施する準備ができていることを確認
- 分析法開発においては、広範な記録の保管は必要としない

2.2

一般的原則：分析法バリデーション

- 分析法が意図する目的に適していることを示す
- 分析性能の許容度、及び分析結果の信頼性を保証する
- 分析法及びバリデーション手順の文書化が必要

分析法バリデーション

3.2.1

選択性（クロマトグラフィー）

◆高脂質性及び溶血性マトリックスでの評価を追加

選択性の評価に用いるマトリックス：

- 少なくとも6個体/ロットのブランクマトリックス（非高脂質性及び非溶血性）
- 1個体以上の高脂質性マトリックス及び溶血性マトリックス

3.2.2

特異性（クロマトグラフィー）

◆バリデーション項目として新たに追加

特異性：分析対象物質を、類縁物質を含むその他の物質*と区別して検出する能力

*分析対象物質と構造的に類似した物質、代謝物、異性体、不純物、併用薬等

- 分析法バリデーションにおいて、又は投与開始前に採取した実試料を用いて評価する
- 分子量の比較、クロマトグラム上での分離、代謝物が親化合物に逆変換する可能性等を評価する

質量分析による分析時に、類縁物質が分析対象物質と共溶出しないことや分析対象物質の測定を妨害しないことの妥当性を、類縁物質の物理化学的特性に基づいて説明することは可能

[ICH M10 質疑応答集 Q5]

3.2.3

マトリックス効果（クロマトグラフィー）

◆真度及び精度による評価方法に変更、対象患者集団等のマトリックスを用いた評価を追加

- 少なくとも6個体/ロットから得られたマトリックスを用いる
- 低濃度及び高濃度のQC試料を3回繰り返し分析し、真度及び精度で評価
- マトリックスが入手できる場合は、対象患者集団又は特別な患者集団（例えば、肝機能障害患者、腎機能障害患者）においても評価
- 溶血性又は高脂質性マトリックス試料については、実試料分析における試料の状態を想定し、ケースバイケースで評価

3.2.5

真度及び精度（クロマトグラフィー）

◆中濃度QC試料の濃度設定を変更、評価内容と報告内容の追加

- 中濃度QC試料：検量線の範囲の約30%～50%に設定
- 分析単位間の真度及び精度は、少なくとも2日をかけ3分析単位以上で分析し評価
- 分析単位内での経時的な変化を評価するために、実試料分析で想定される分析単位と同等のサイズの分析単位を少なくとも1回は分析してQC試料の真度及び精度を示すことを推奨
- 報告する分析法バリデーションのデータ、並びに真度及び精度の算出結果には、判定基準を外れたQC試料の結果を含む、すべての結果を含める（エラーが明白で記録が残されている場合を除く）

3.2.8

安定性（クロマトグラフィー）

◆保存時の分注及び分析時の条件を追加

◆全血中安定性評価の追加

- 安定性評価では、試料の保存期間及び温度、試料のマトリックス、抗凝固剤、並びに容器の材質等、実試料に用いられる条件を反映させる
- 低濃度及び高濃度のQC試料を3つ以上に分注して保存後に分析
- 保存したQC試料は、使用時に新たに添加した検量線用標準試料、及び使用時に新たに添加したQC試料（又は安定性が証明されたQC試料）と共に分析
- マトリックスが血漿である場合、全血中の安定性を評価（分析法開発段階でのデータを使用することも可能）

[M10 Training material, Section 3/Example 9]

3.2.8

安定性（クロマトグラフィー）

◆長期保存安定性の結果を低温側に外挿可能となった（化学薬品）

◆併用薬共存下での安定性評価の追加

- マトリックス中の長期保存安定性：

  化学薬品：ある温度での結果を、より低い温度に外挿可

  生物薬品：ブラケット法を適用可（例：-70/-80℃と-20℃での安定性が示されている場合、その間の温度でも安定と考える）

- 配合剤及び電子添文に記載される薬物レジメンの場合、マトリックスにすべての投与薬物を添加した状態で安定性を評価

[M10 Training material, Section 3/Example 4-8]

再注入再現性（クロマトグラフィー）

◆バリデーション項目として新たに追加

- 試料が再注入される可能性がある場合*、再注入前の保存状況で前処理後試料が使用可能であることを示すために、再注入再現性を評価する

*機器動作の中断、又は機器の故障などを想定

- 検量線用標準試料並びに低濃度、中濃度及び高濃度のQC試料の最低5回の繰り返しからなる分析単位を保存後に再注入して、真度及び精度を評価

[M10 Training material, Section 3/Example 10-11]

4.2

バリデーション（LBA）

◆Singlicate analysisを新たに追加

- マイクロタイタープレートを使用する場合、実試料は、1試料あたり1ウェル又は複数のウェルを用いて分析することができる
- 分析法開発及び分析法バリデーションを1試料あたり1ウェル又は複数のウェルで行う場合は、実試料分析もそれぞれ1試料あたり1ウェル又は複数のウェルで行う

[M10 Training material, Section 4/Example 3]

注：以降のスライドはLBAに関連する内容を示しており、クロマトグラフィーと重複する内容は一部省略しています

4.2.1

特異性（LBA）

◆類似物質及び分析対象物質の濃度設定がより明確に

- 構造的に類似した物質を実試料で予測される最高濃度で添加したブランクマトリックス試料を用いてレスポンスを確認

- 実試料において予測される最高濃度で類似物質が存在する条件下において、定量下限および定量上限における標的分析対象物質の真度を評価

4.2.2

選択性（LBA）

◆高脂質性及び溶血性マトリックス、患者集団の検体での評価を追加

◆高濃度での評価を追加

- 少なくとも10個体（非高脂質性及び非溶血性）のブランクマトリックスに加え、1個体の高脂質性マトリックス及び溶血性マトリックスで評価
- 定量下限および高濃度QCの濃度で添加した試料を使用
- 関連する患者集団の検体（少なくとも5人）でも評価

4.2.4

真度及び精度（LBA）

◆中濃度QC試料の濃度設定を明確にし、高濃度QC試料の濃度設定を変更

- 中濃度QC試料：検量線の範囲の幾何平均値付近
- 高濃度QC試料：定量上限の75%以上

4.2.5

キャリーオーバー（LBA）

◆バリデーション項目として追加

- キャリーオーバーを生じる可能性がある分析プラットフォームの場合に検討する
- 定量上限の検量線用標準試料を測定後にブランク試料を測定し、ブランク試料のレスポンスが定量下限未満であることを確認する

4.2.7

安定性（LBA）

◆保存時の分注及び分析時の条件を追加

◆併用薬共存下での安定性評価の追加

- 安定性評価では、試料の保存期間及び温度、試料のマトリックス、抗凝固剤、並びに容器の材質等、実試料に用いられる条件を反映させる
- 低濃度及び高濃度のQC試料を3つ以上に分注して保存後に分析
- 保存したQC試料は、使用時に新たに添加した検量線用標準試料、及び使用時に新たに添加したQC試料（又は安定性が証明されたQC試料）と共に分析
- 長期保存安定性：

  化学薬品：ある温度での結果を、より低い温度に外挿可

  生物薬品：ブラケット法を適用可（例：-70/-80℃と-20℃での安定性が示されている場合、その間の温度でも安定と考える）
- 配合剤及び電子添文に記載される薬物レジメンの場合、マトリックスにすべての投与薬物を添加した状態で安定性を評価

実試料分析

3.3, 3.3.1

実試料分析（クロマトグラフィー）

◆実試料分析時の対応について追加

- 実試料のISのレスポンスをモニタリングし、系統的な変動があるか確認する [M10 Training material, Section 3/Example 12]
- 比較BA／BE試験では、ばらつきを減らすため、1つの分析単位で1人の被験者からのすべての試料を同時に分析することを推奨
- 実試料の分析中に発生するキャリーオーバーの影響を評価し報告する

3.3.2

分析単位の判定基準（クロマトグラフィー）

◆実試料分析時に希釈QC試料を含めることを追加

- 希釈して再分析される試料を含む分析単位には、希釈を含む方法の真度及び精度を検証するため希釈QC試料を含める
- 希釈QC試料の判定基準は、希釈した実試料の測定結果の採否判断にのみ適用

3.3.2, 4.3.2

分析単位の判定基準（クロマトグラフィー、LBA）

◆検量線で基準を満たさないポイントがあった場合の再回帰について記載

◆すべてのQC試料の分析単位間の真度及び精度を報告することを追加

- 検量線用標準試料のうち基準を満たさなかった試料があった場合、当該試料を含めずに検量線の回帰分析を実施する
- 基準を満たし採用された分析単位における回帰式から求められた検量線用標準試料の濃度、及びQC試料の各濃度を報告する
- 判定基準を満たしたすべての分析単位におけるQC試料全体（分析単位間）の真度と精度を濃度ごとに算出し、報告する

3.3.3, 4.3.3

定量範囲（クロマトグラフィー、LBA）

◆QC試料の濃度は実試料の濃度範囲を反映することを追加

- 少なくとも2つのQC試料濃度が実試料の濃度範囲内に入ること
- 実試料の濃度範囲が狭い場合、
  検量線の範囲を変更する（パーシャルバリデーションを実施）か、
  QC試料の濃度を変更又は追加する（事前に真度及び精度を評価）
- 実試料の多くが定量上限を超えている場合、
  検量線の範囲を変更する。検量線範囲を変更できない場合や
  定量上限を超える試料が少ない場合は、試料の希釈で対応する
- 検量線の範囲又はQC試料濃度の最適化前に分析した実試料を再分析する必要はない

[ICH M10 質疑応答集 Q2]

3.3.4, 4.3.4

再分析（クロマトグラフィー、LBA）

◆再分析に係る報告内容及び表の作成について追加

- 実際の実試料分析の開始前に、想定される実試料の再分析の理由、再分析の回数、及び報告する定量値を選択する判断基準を試験計画書又はSOPに事前に定義
- 再分析した試料の数と試料総数に対する割合を報告書で報告
- 比較BA／BE試験の場合、棄却された分析単位の値を別表で報告する
  - 比較BA／BE試験については、薬物動態学的な理由（例えば、試料の濃度が予測されるプロファイルと一致しない）による実試料の再分析は、試験結果に偏りを生じさせる可能性があるため許容されない
- 再分析の理由ごとに再分析した試料総数の要約表を作成する

3.3.5

再注入（クロマトグラフィー）

◆再注入を適用できる状況について追加

- 再注入再現性が、バリデーションにより確立されている、又は以前に実施した生体試料中薬物濃度分析報告書に報告されている場合、機器の故障に対して前処理後試料を再注入することができる

- 分析上の原因を特定することなく、単に検量線用標準試料又はQC試料が基準を満たさなかったという理由から、分析単位の全体、又は個別の検量線用標準試料若しくはQC試料を再注入することは許容されない

3.3.6

クロマトグラムの波形処理（クロマトグラフィー）

◆再波形処理に係る報告内容について追加

- クロマトグラムの波形処理及び再波形処理は、事前に試験計画書又はSOPに記載すべき
- 再波形処理を必要としたクロマトグラムの一覧及び再波形処理の理由を報告書に記載する
- 初回と再波形処理したクロマトグラム、及び初回と再波形処理した結果を保存し、比較BA／BE試験では報告書に含めて提出

Incurred Sample Reanalysis（ISR）
パーシャルバリデーション
クロスバリデーション

Incurred Sample Reanalysis（ISR）

◆ISRの結果に対する調査

- ISRの総合的な結果が判定基準を満たさなかった場合は、調査して原因を是正する。調査がどのように開始され、実施されるかを示すSOPを作成する
- ISRが判定基準を満たしていても、複数の試料の結果に大きな又は系統的な乖離がある場合は、調査を実施することを推奨

  留意すべき傾向の例：
  - 1個体からのすべてのISR試料が判定基準を満たさない
  - 1分析単位のすべてのISR試料が判定基準を満たさない

[ICH M10 質疑応答集 Q8]

6.1

パーシャルバリデーション

◆パーシャルバリデーションの対象になる事例を例示

クロマトグラフィー LBA	• 同じ分析法での分析施設の変更 • 試料前処理手順、分析手法の変更 • 定量濃度範囲の変更 • 生体試料中の抗凝固剤の変更 • 試料保存条件の変更
クロマトグラフィー	• 試料量の変更 • 同一の種におけるマトリックスの変更 • 同じマトリックスにおける種の変更
LBA	• 重要試薬の変更 • MRDの変更

- ある施設において安定性が確立された場合、パーシャルバリデーションにおいて必ずしも他の施設で安定性評価を繰り返す必要はない

6.2

クロスバリデーション

◆クロスバリデーション用の試料、バイアス評価法について追加

- 同一QC試料（低濃度、中濃度及び高濃度）を少なくとも3回繰り返し分析し、更に（可能であれば）実試料の濃度範囲全体が含まれるような実試料（n≧30）を両方の分析法又は両方の施設において測定して評価する
- バイアスは、ブランド・アルトマンプロット、デミング回帰、または二つの分析法間の一致度を評価できる適切な方法を使用して評価する

考慮すべき追加事項

7.1

内因性分子でもある分析対象物質のための分析法

◆内因性分子の分析時のマトリックスや分析方法について新たに記載

- 検量線用標準試料及びQC試料の調製に使用する生体マトリックス：
    - 入手可能であれば、実試料と同じもの（真の生体マトリックス）
    - マトリックス効果及び妨害がないもの
- 妨害のないマトリックスが入手できない場合、以下の方法で実試料中の分析対象物質の濃度を算出する
    - 代替マトリックス法
    - 代替分析対象物質法
    - バックグラウンド減算法
    - 標準物質添加法

7.1.1, 7.1.4

内因性分子でもある分析対象物質のための分析法

◆内因性分子の分析時のQC試料について新たに記載

- バリデーションに使用するQC試料：
  - 未添加の真の生体マトリックス（可能な場合、定量下限と低濃度QC試料との間の濃度の内因性QC試料）

    真度は算出できないため、精度のみ算出
  - 真の生体マトリックスに既知量の真の分析対象物質を添加したもの（低濃度、中濃度及び高濃度QC試料）

    真度 (%) = 100 ×（添加試料中の測定濃度– 内因性濃度）／添加濃度

平行性（LBA）

◆ケースバイケースで評価する項目として記載

- 実試料の分析時にマトリックス成分による妨害（例えば、内因性結合タンパク質の存在）が疑われるような場合に、ケースバイケースで評価する
- 高濃度（Cmaxに近い）実試料をブランクマトリックスで少なくとも3濃度に希釈して測定し、希釈系列の試料間の逆算濃度の一致度が30%CV以下であることを確認する
- 平行性の検討結果、又は平行性を検討しないことの妥当性を、生体試料中薬物濃度分析報告書中に記載する必要がある

7.3

回収率

◆ISの回収率評価、回収率評価時の濃度設定について新たに記載

- 分析法に抽出操作が含まれている場合は、回収率（抽出効率）を評価する
- 分析対象物質の回収率は100%である必要はないが、分析対象物質及びISの回収率は一定である必要がある
- 3濃度（低濃度、中濃度及び高濃度）の抽出試料の分析結果を比較して評価することを推奨

7.5

市販及び診断用キット

◆キットを使用する際の対応について記載を追加

- キットを使用する場合、M10に従ってバリデーションが必要
- 十分な数の検量線用標準試料を用いて検量線を確立する
- 検量線用標準試料及びQC試料は、実試料と同じマトリックスを用いて調製する
- 1試験中に複数ロットのキットを用いる場合は、キットに含まれるすべての重要試薬について、ロット間のばらつき及び同等性を調べておく

7.6

新技術又は代替技術

◆新技術又は代替技術の適用時に必要な対応を新たに記載

- 医薬品開発の開始時から、1つの新技術又は代替技術のみを用いる場合、既存技術とのクロスバリデーションは必要とされない
- 分析プラットフォームを変更するときは、潜在的な違いを十分に理解し、新旧プラットフォームのデータをクロスバリデートする
- 乾燥試料法（DMM）を規制当局への申請に用いる場合、以下の項目についてさらなるバリデーションが必要：

  ヘマトクリット、試料の均一性、乾燥マトリックスからの試料の抽出、

  ISR用のDMM試料採取（十分な試料量や繰り返し数の確保）

8.文書化

8.1

CTD（eCTD）の2.6.4/2.7.1又は報告書に含める項目

◆要約情報として含める項目を明記

- 各試験に用いた分析法の要約（分析法のタイトル、識別コード、種類、報告書コード、発効日、バリデーション報告書コード）
- 関連するすべてのバリデーション報告書の要約表
- 1つの分析法について報告書間で異なるコードが使われている場合、相互参照する要約表
- 分析法変更に関する考察（開発経緯、変更理由、特筆すべき事項）
- 比較BA／BE試験については、過去3年間および試験終了後1年間に実施された施設査察の一覧

8.2

文書項目及び報告項目

◆分析施設における文書項目、バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書で報告する項目について、詳細に記載

- クロマトグラフィーのシステム適合性
- 概要、分析法の開発経緯
- 標準物質（標準品）
- IS
- 重要試薬
- 標準原液／標準溶液
- ブランクマトリックス
- 検量線用標準試料及びQC試料
- 標準操作手順書（SOP）
- 試料の追跡
- 分析
- クロマトグラム及び再波形処理
- 手順書からの逸脱
- 再分析
- ISR
- 通信記録
- 監査及び査察

8.2

文書化：BA／BE試験

◆BA／BE試験で通常の文書項目に加えて必要な文書項目

- バリデーション報告書：
  - 分析単位ごとの機器ID
  - 採用及び棄却されたすべて（100%）の分析サマリー表、クロマトグラム
- 生体試料中薬物濃度分析報告書：
  - 試料の被験者ID
  - 分析単位ごとの機器ID、各分析単位のISレスポンスプロット
  - 採用及び棄却されたすべて（100%）の分析サマリー表、クロマトグラム
  - 初回と再波形処理したクロマトグラム及び結果
  - 棄却した分析単位で得られた値

最後に

ICH M10ガイドラインにより、生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション及び実試料分析に関する指針がハーモナイズされ、各地域で同じ科学的規制要件を適用できるようになった。

不必要あるいは重複する試験の実施を回避し、グローバルな医薬品開発が効率化されることが期待される。