

ICH M10 ガイドライン説明会

事前質問への回答

質問(1) バリデーション済みの分析法の取り扱い

【質問】

通知には、「なお、本通知の適用に伴い、旧通知は廃止します。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とします。」と記載がある。

すでにバリデーション実施済みの分析法を、令和7年10月1日以降に開始される実試料分析に用いる場合、本ガイドラインに記載のバリデーション項目を満たすように追加のバリデーションが必要になるか。

(回答は次ページ)

質問(1) バリデーション済みの分析法の取り扱い

【回答】

令和7年9月30日以前に開始された実試料分析については、改めて分析法のパーシャルバリデーションを実施する必要はありません。

令和7年10月1日以降に新規に開始される実試料分析に用いる分析法については、本ガイドラインに記載されているバリデーション項目を満たす必要があります。

ただし、適切な根拠が示される場合は、追加のバリデーションが不要と判断できる場合もあると考えます。

なお、対応に迷う場合や具体的なバリデーション要件について不明な点がある場合は、規制当局に相談してください。

2.2.1 フルバリデーション

質問(2) 雌雄差の評価

【質問】

「分析法のバリデーションの際に、例えば、年齢、民族、性別のような相違は、同一種内であれば、一般に異なるマトリックスとはみなされない。」とあるが、濃度測定の対象が両性である場合も、バリデーションにおける雌雄差の評価は不要と考えて良いか。

【回答】

雌雄差による分析法への影響が考えられる場合は、雌雄マトリックスを用いた評価の実施をご検討ください。

質問(3) 質量分析計について

【質問】

質量分析システムについて、要求される性能(感度、MS分解能など)は前処理にも依存するため、本ガイドラインに記載の留意事項を満たしていれば質量分析計の種類などは問わないという理解で良いか。

【回答】

ご理解の通りです。

3.2.1 選択性

質問(4) 希少マトリックスの使用について

【質問】

選択性の評価について、「希少マトリックスの場合は、個体数を減らすことができる場合がある。」とあるが、個体数を減らす場合の妥当性をどのように説明すればよいか。

【回答】

マトリックスの希少性や入手困難であることの合理的な理由に加えて、個体数を減らしても選択性やマトリックス効果等の各項目についてガイドラインの推奨事項を満たすことを根拠とともに説明してください。

3.2.2 特異性

質問(5) 特異性評価の対象

【質問】

臨床DDI試験の併用薬も特異性評価の対象となるのか。

【回答】

個々の状況に応じて、実試料分析に影響する可能性があると考えられる範囲で検討してください。

なお、質量分析による分析時には、併用薬が分析対象物質と共に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、併用薬の物理化学的特性に基づいて説明することは可能です。

参照:「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に関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)Q5

3.2.3 マトリックス効果、3.2.5.2 真度及び精度の評価

質問(6) 真度の算出について

【質問】

分析単位内、分析単位間及びマトリックス効果の真度の基準は、QC試料の繰り返し分析の平均真度という理解でよいか。

【回答】

ご理解の通りです。

3.2.5.1 QC試料の調製

質問(7) 中濃度QCの濃度設定(クロマトグラフィー)

【質問】

検量線の範囲の約 30%～50%(中濃度QC 試料)は幾何平均を採用してもよい
か？業界的に50%として算術平均を用いている傾向にある。

【回答】

中濃度QC試料の濃度が検量線の範囲の約30～50%となるよう、適切な方法を使
用してください。

3.2.5.1 QC試料の調製

質問(8) QC試料の濃度設定

【質問】

QC試料の濃度(低濃度、中濃度、高濃度)を設定する際、「3.2.5.1 QC試料の調製」に記載のある範囲を守っていれば、検量線の調製濃度と重複する濃度で設定できるのか(例えば、検量線が下限から1、3、8 ng/mL…と続く時、LQCを3 ng/mLに設定してよいか)。

【回答】

差し支えありません。

3.2.5.2 真度及び精度の評価

質問(9) 真度及び精度の算出

【質問】

「分析単位内の真度又は精度の判定基準を満たすことができなかつた分析単位がある場合でも、各QC試料濃度における分析単位内のすべての値を用いて真度及び精度を算出すべきである。分析単位間の真度及び精度は、すべての分析単位のQC試料の値を用いて算出すべきである。」について確認したい。

当該試験で得られたすべての真度・精度評価用QC試料(棄却された分析単位や基準を逸脱した試料もすべて含めた形)のデータを用い、日内及び日間の真度・精度を評価するよう求めているという理解でよいか。

【回答】

ご理解の通りです。エラーが明白で記録が残されている場合を除き、判定基準を外れたQC試料の結果を含め、すべての結果を含める必要があります。

3.3 実試料分析

質問(10) ISレスポンスのモニタリング

【質問】

「ISのレスポンスに系統的な変動があるかどうかを確認するため、実試料の IS のレスポンスをモニタリングすべきである。」とあるが、具体的な判断基準はあるか。

【回答】

本ガイドラインのトレーニングマテリアルも参考に、各社でご判断ください。

参照 : M10 Training Material p.21-25

3.2.8 安定性

質問(11) 全血中の安定性評価

【質問】

全血中安定性の評価では、新鮮血を用いる必要があるか。

一度凍結融解した全血や、冷蔵状態で保存した全血(海外から冷蔵で輸入した全血等)を用いてもよいか。

【回答】

全血中安定性の評価にあたり、新鮮血の使用は必須ではありません。

全血の凍結融解による溶血のリスクなども考慮し、全血中安定性を適切に評価できる方法で実施してください。

3.3.1 分析単位

質問(12) 試料の前処理

【質問】

「すべての試料(検量線用標準試料、QC試料及び実試料)は、実際に分析する順序に従い、单一バッチとして前処理し抽出されるべきである。」とある。
「実際に分析する順序に従い」とは何を意図しているのか。注意すべき点があれば教えてほしい。

【回答】

分析時の試料の注入順を考慮して前処理し抽出操作をしてください。

3.3.3 定量範囲

質問(13) QC試料追加時の対応

【質問】

「実試料分析の開始前に実試料中の分析対象物質の濃度範囲が狭いと判明又は想定される場合…適宜、異なる濃度のQC試料を新たに追加することが推奨される。」とある。

バリデーション試験の時から新たなQC試料を追加する場合、当該QCは真度及び精度を評価するだけでよいか。

【回答】

バリデーションで評価したQC濃度の範囲内で新たにQC濃度を追加するのであれば、新たなQC濃度については真度及び精度の評価のみで構いません。

ICH M10質疑応答集Q2もご参照ください。

参照:「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に関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)Q2

5. Incurred Sample Reanalysis (ISR)

質問(14) ISRにおいて留意すべき傾向

【質問】

ISRが判定基準を満たしていても、留意すべき傾向として挙げられている「1個体からのすべてのISR試料が判定基準を満たさない。」の意味するところについて確認したい。

ISR試料として1個体から選択されるのが1～2試料となる場合、ある個体の全試料が基準を満たさなかったとしても、それが偶発的な乖離であることを否定できないケースもある。

GLの記載の意図としては、そういった偶発的な乖離を問題視しているわけではなく、何かしらの系統的な乖離がある場合(例:特定の個体の乖離の程度が全體と比較して明らかに大きい等)に追加調査を求めているという理解でよいか。

【回答】

ガイドラインで例示したような傾向が認められた場合は、分析上の問題を示唆している可能性があるため、これらの傾向を目安とし、個々の状況に応じて調査実施の要否を検討し、分析上の問題がないか検討することが望ましいと考えます。

7.1.1 内因性分子でもある分析対象物質のための分析法におけるQC試料

質問(15) 低濃度QC試料の調製

【質問】

内因性分子でもある分析対象物質の場合、QC試料を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て調製することとされている。

内因性濃度が非常に高く、真のマトリックスで低濃度QC試料を調製することができず、希釀マトリックスや代替マトリックスを使用する場合には、真の生体マトリックスの低濃度QC試料は調製不要という理解でよいか。

【回答】

ご理解の通りです。

内因性濃度が非常に高く、真のマトリックスで低濃度QC試料を調製することができない場合、低濃度QC試料は代替マトリックス(又は希釀マトリックス)で調製してください。

質問(16) 回収率の評価に用いるマトリックス

【質問】

内因性分子でもある分析対象物質の場合、回収率はプールマトリックス(1ロット)ではなく6/10個体のドナーから得たマトリックスで評価する必要があるのか。

【回答】

生体マトリックスの組成が分析法の性能に影響を与える可能性があるため、各試料がそれ自体の検量線で分析される標準物質添加法を除き、6(クロマトグラフィー)／10(リガンド結合法)個体のドナーから得たマトリックスを用いて評価してください。

質問(17) 平行性の検討結果等の報告

【質問】

「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。」と記載があるが、必ずしも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できないケースがあると考えられる。

例えば、生体試料中薬物濃度分析の測定施設と内因性結合タンパク質の測定施設が異なる場合では、前者の報告書に後者の測定結果に関する情報を入れ込むことができない。

このような場合は、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ではなく、他資料(例えば医薬品の承認申請資料)に記載してもよいか。

【回答】

生体試料中薬物濃度分析報告書に記載が難しい場合、平行性評価の実施について検討を行った際にその内容を記録に残し、生体試料中薬物濃度分析報告書とあわせて承認申請時に提出してください。

8. 文書化

質問(18) 通信記録の保管

【質問】

保持されるべき関連文書として「すべての関係者間の通信記録」とある。バリデーション試験委託者と実施者（測定機関）との通信記録として、メール等の保管がすべて必要になるのか。必ずしもそうでない場合、どのような基準で保管すべき情報であると判断すべきか。

【回答】

関係者間で交わされる全ての通信記録という訳ではなく、試験若しくは測定の再構築に重要と考えられる通信記録はすべて保管する必要があるとの意図です。

8. 文書化

質問(19) QC試料のグラフによる傾向分析

【質問】

表1の45ページ(項目:分析、生体試料中薬物濃度分析報告書)に「QC試料のグラフによる傾向分析(推奨事項)」とある。こちらは、例えば各濃度のQC試料ごとに複数分析単位にまたがる形で真度をプロットしたグラフを作成するようなイメージでよいか。

【回答】

ご理解の通りです。