

DG2024-71 レギュレーション対応の実際

DG2024-71

Practical Guide to Recent Regulatory Compliance



DG2024-71 DG Members

名前/Name	所属企業/Affiliation
福永 智恵/Chie Fukunaga <i>Leader</i>	田辺三菱製薬株式会社/Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
久野 琢矢/Takuya Kuno <i>Sub-leader</i>	大塚製薬株式会社/Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
佐野 拓也/Takuya Sano <i>DI leader</i>	株式会社サンプラネット/Sunplanet Co., Ltd.
伊藤 利将/Toshimasa Ito	住友ファーマ株式会社/Sumitomo Pharma Co., Ltd.
公平 陽子/Youko Kouhei	株式会社住化分析センター/Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.
才原 良子/Ryoko Saihara	メディフォード株式会社/Mediford Corporation
澁谷 映美/Emi Shibutani	キョーリンリメディオ株式会社/KYORIN Rimedio Co., Ltd.
田村 美由紀/Miyuki Tamura	株式会社三和化学研究所/SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.
長濱 彰宏/Akihiro Nagahama	株式会社大塚製薬工場/Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.
中村 早希/Saki Nakamura	科研製薬株式会社/KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
樋口 彩/Aya Higuchi	シミックファーマサイエンス株式会社/CMIC Pharma Science Co., Ltd.
福田 幸祐/Kosuke Fukuda	住友ファーマ株式会社/Sumitomo Pharma Co., Ltd.
細川 裕矢/Yuya Hosokawa	小野薬品工業株式会社/Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

本DGの背景と目的

- **ICH M10ガイドライン**が発出され、各社M10に準じた分析法バリデーション及び実試料分析に鋭意取り組んでいる。評価方法や基準について、具体的な記載がないものも含まれるため、適切な解釈、対応に苦慮しながら進めている状況と想定される。
- **OECD文書No.22「GLP Data Integrity」**が発出され、電子データの取り扱いなどのデータインテグリティ(DI)への対応についても各社で議論が進行していることが見込まれる。
- 本DGでは、JBF DGサポーター向けにアンケートを実施することによりICH M10並びにDIへの対応状況を調査し、アンケート結果も踏まえてDG内で議論を行った。
- 本発表では、**ICH M10アンケート及びDIアンケートの結果、及びDGでの議論から得られた事項について紹介**する。
- 本ポスター**会場での意見交換や議論**も含め、本発表が各社のレギュレーション対応の一助となることを期待したい。



Summary

- After publishment of the ICH M10 guideline, each company is earnestly conducting bioanalytical method validation and study sample analysis in alignment with M10. Some of evaluations and criteria are not specifically defined in the guideline, so bioanalysts need to interpret the contents and appropriately implement them into the analysis. Therefore, bioanalysts face more difficulty than before to analyze study samples in complying with M10.
- In addition, OECD document No. 22 "GLP Data Integrity" was also published. In each company, data integrity (DI), including the handling of electronic data, is expected to be discussed.
- In this DG, we conducted a survey of JBF DG supporters with the aim of investigating the status of responses of each company to ICH M10 and DI. Based on the survey results, discussions were held within this DG.
- This presentation introduces the results of the survey and reports on the points obtained from these discussions.
- We hope this presentation will contribute to the implementation of ICH M10 and DI.



参考ガイドライン

- ICH 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に関するガイドライン」(医薬薬審発1204第1号、令和6年12月4日)
- ICH HARMONISED GUIDELINE
BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION AND STUDY SAMPLE ANALYSIS M10 (Final version, Adopted on 24 May 2022)
- ICH M10: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis
Training Material (27 January 2024)
- OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring
Number 22 Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity (20 September 2021)
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第28号、平成9年3月27日)
- 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスの改正(薬生薬審発0705第3号、令和元年7月5日)
- 医薬品等の承認または許可に関わる申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について(薬食発第0401022号、平成17年4月1日)

略語一覧

- DI Data Integrity (データインテグリティ)
- CSV Computerized System Validation (コンピュータ化システムバリデーション)
- IQ Installation Qualification (据付時適格性評価)
- OQ Operational Qualification (運転時適格性評価)
- PQ Performance Qualification (性能適格性評価)
- PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)
- OECD Organisation for Economic Co-operation and Development
(経済協力開発機構)
- ICH International Council for Harmonisation of Technical Requirements for
Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
- GLP Good Laboratory Practice
(医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準)
- GCP Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)

イントロダクション

本発表の内容及びコメントについては、DG及びDGメンバー個人としての意見であり、JBF及び各所属会社としての意見ではないこと、また申請に使用できることを保証するものではないことをご了承ください。

アンケートについて

DI アンケート: 2024/12/2～12/13実施 39名の方にご回答いただきました

ICH M10 アンケート: 2024/11/19～12/6実施 48名の方にご回答いただきました

- 有効回答者数は、総回答者数から無回答者の数を引いた数値として記載しています（関連する設問への回答内容により表示されない設問もあり、総回答者数は設問により異なります）
- 有効回答者数に「＊」がついている設問は重複回答有で実施した設問のため、回答数の合計が総回答者数を超える場合があります。
- アンケートシステムの関係でグラフの％表記は無回答を含んでいるため、合計で100%とならない設問もあります。

DIアンケート

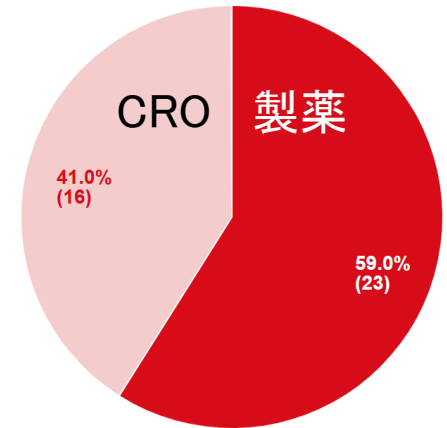
CSV、電子データの管理及びDI対応、ブランクフォーマット管理の3項目についてアンケートを実施

DIアンケート総回答数: 39

Q2. 貴社の業務形態について教えてください

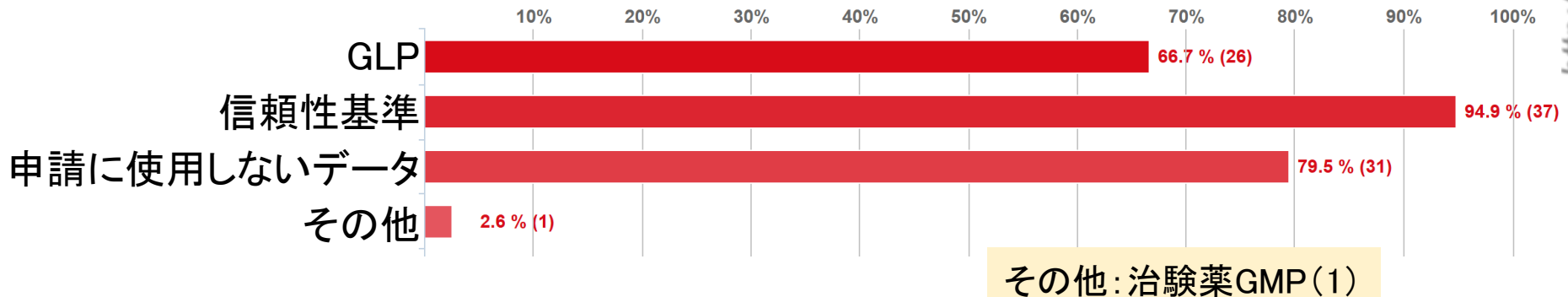
有効回答者数: 39 (総回答者数: 39)

製薬メーカーが59%, CROが41%



Q3. あなたの業務範囲について該当するものを全て選択してください

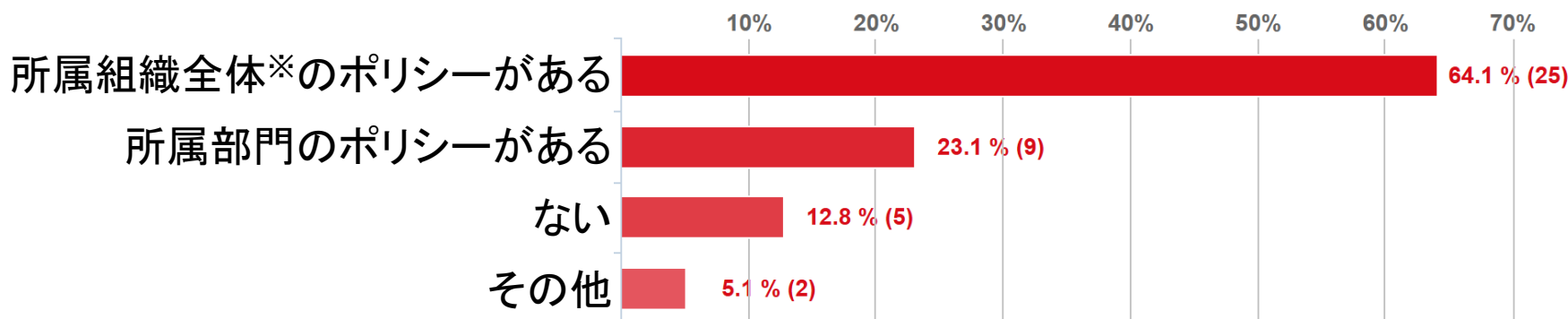
有効回答者数: 39* (総回答者数: 39)



DIアンケート

Q4. 所属組織のDIポリシーはありますか？

有効回答者数: 39* (総回答者数: 39)



※: 全社共通, GxP部門共通など

その他回答

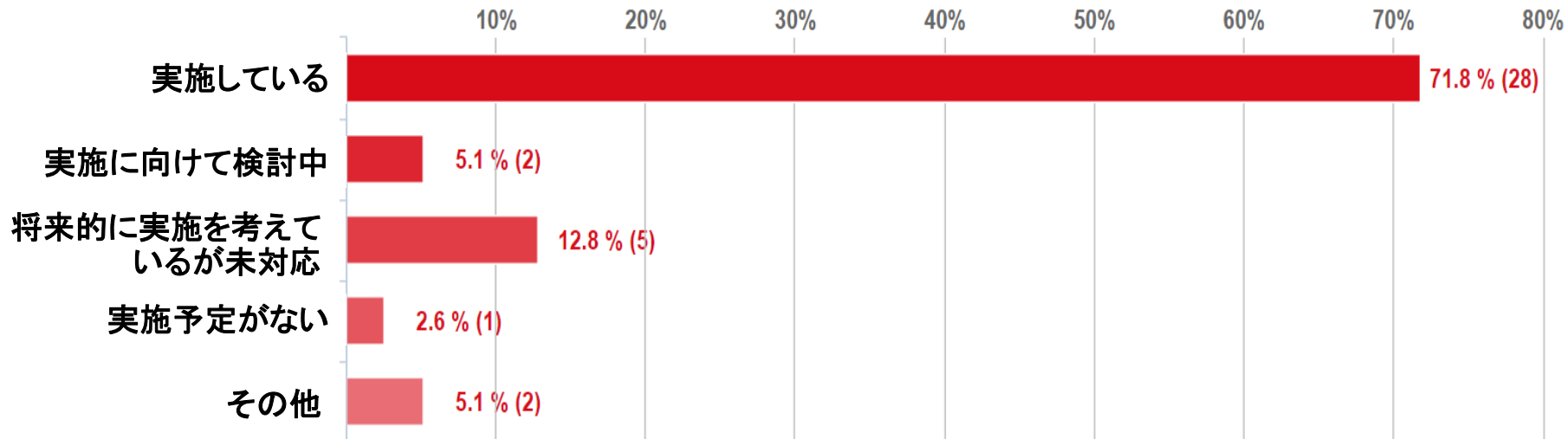
- ・検討中(1)
- ・不明(1)

- 約8割が所属組織全体または部門でDIポリシーを持っている
- 今回のアンケート回答者では製薬メーカー・CROで傾向や分布に差はなかった

Q5.

新規に機器を導入する際等に、CSVの必要性の評価及び必要に応じてCSVを実施していますか？

有効回答者数:38(総回答者数:39)



【その他】

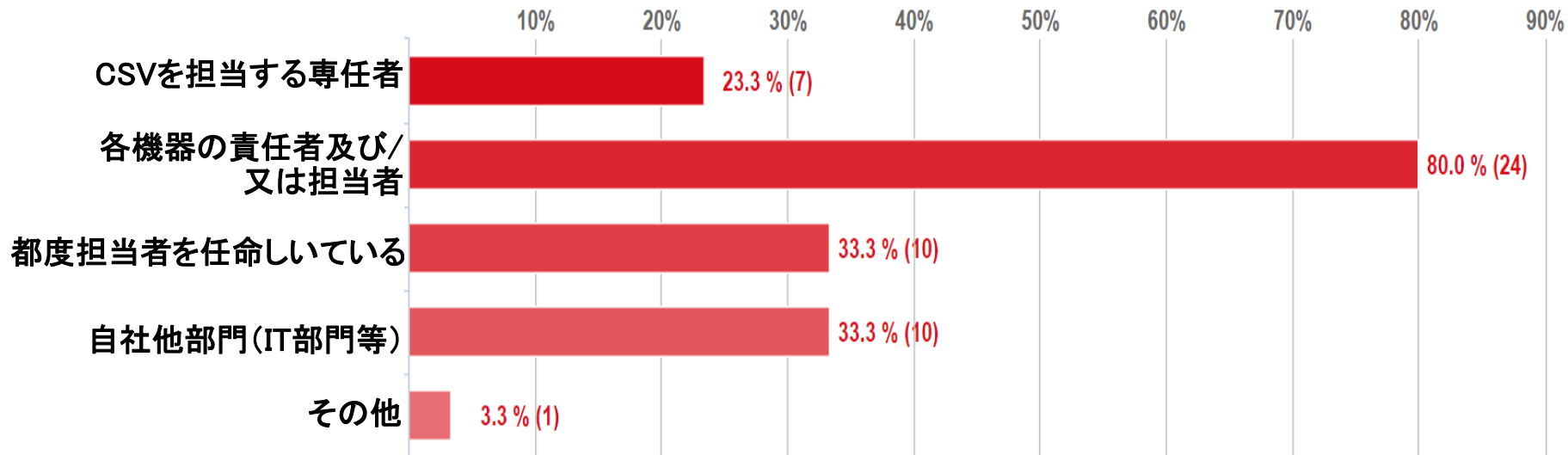
- ・ 担当していない(担当部署ではない)ため、わからない

➤ すでに7割実施していた。将来は1社を除き、全て実施予定であった。

Q6.

CSVはどなたが担当・対応されていますか？

有効回答者数:30*(総回答者数:30)



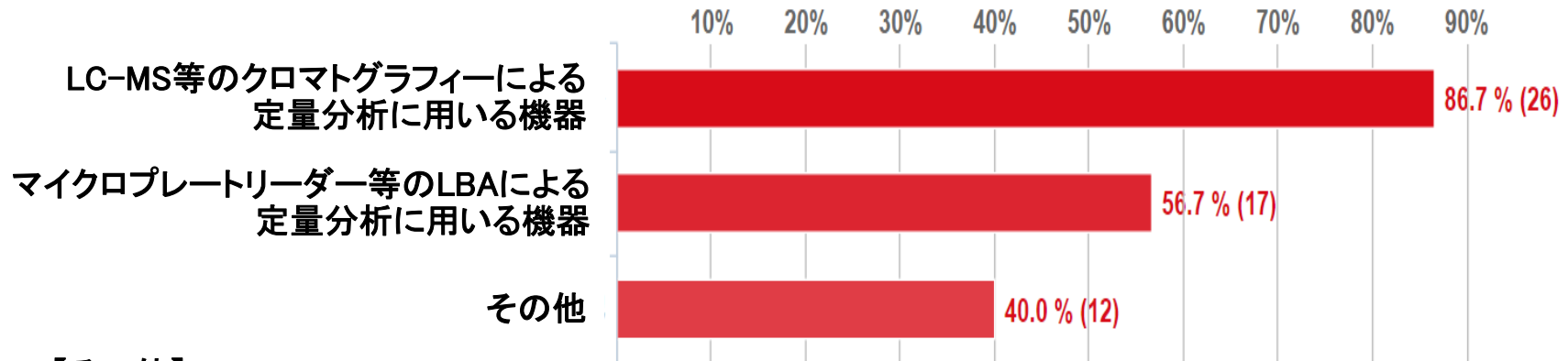
【その他】

- ・ GXP組織でないので改善プロセスがなく、組織として対応ができていない

- 各機器の責任者及び/又は担当者が対応する場合は8割を占めていた。
- 自社他部門(IT部門等)の場合、機器の責任者及び担当者も対応していた。

Q7.
CSVを実施している/実施する予定の機器を教えてください。

有効回答者数: 30* (総回答者数: 30)



【その他】

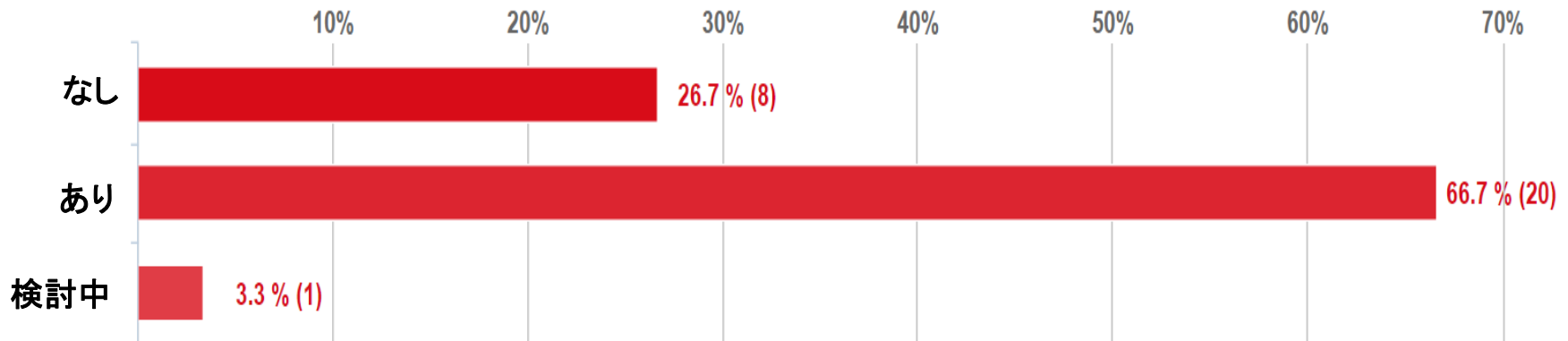
- ・ 解析ソフト
- ・ 試験データを取得するシステム全般 (自動分注機、SDMS、試料管理システム、Elispotリーダー)、細胞系の機器 (セルカウンター、フローサイトメーター)、遺伝子系の機器 (PCR, シークエンサー)、病理 (空間プロファイリング) 系の機器

➤ 定量分析に用いる機器以外にも、機器全般のCSVを実施している企業が多かった。

Q8.

機器導入・更新時に業者によるCSV作業(IQ, OQ, PQ等)以外に自社内での実施項目はありますか？ある場合は何を評価していますか？

有効回答者数: 29 (総回答者数: 30)



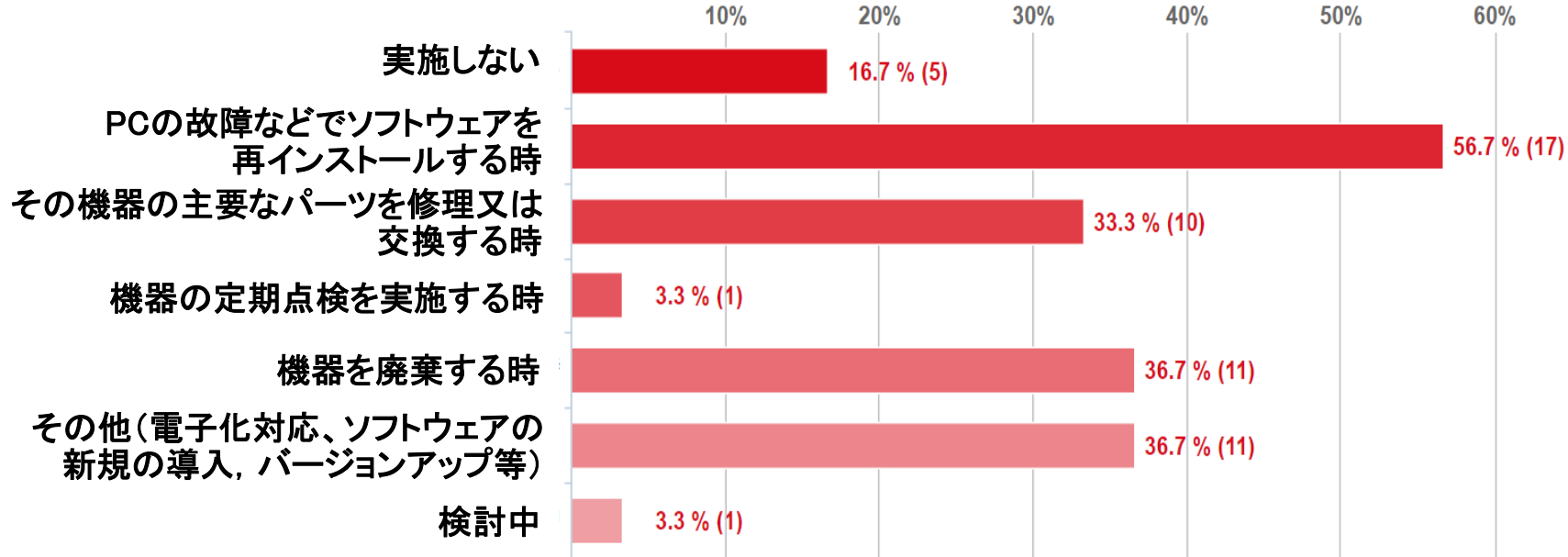
<http://bioanalysisforum.jp/>

- 評価を実施している企業は、PQとして自社でテスト用試料を測定し、結果が判定を満たすことを確認していた。

Q9.

機器の修理や点検の際など、新規に導入(変更)する時以外にCSVを実施することがありますか？実施する場合はどのようなケースでCSVを実施しているかを選択してください。

有効回答者数: 29* (総回答者数: 30)



- ソフトウェアを再インストール時が最も多く(約6割)、次に機器の主要なパーツ修理・交換時及び機器廃棄時(3~4割)であった。
- 一方で、新規導入(変更)時以外に実施していない回答も2割弱みられた。

Q10.

機器の修理や点検の際など、新規に導入(変更)する時以外にCSVを実施することがある方への質問です。実施するケースと評価内容について記述をお願いします。

回答者数:11

PCの故障などでソフトウェアを再インストールする時;

- 管理ソフトウェアのバージョンアップ時に導入時PQの内容を再度実施
- PC更新時にIQOQを実施
- 機器や機器を操作するPCを修理等したのち、既知の試料を測定し解析を実施。結果が基準を満たしているかの確認。ソフトウェアをバージョンアップする時、測定を実施し、データがしっかり保存されることを確認(バックアップも含む)

その機器の主要なパーツを修理又は交換する時;

- 交換部品などによるが、その都度判断してIOQ, PQを実施

PC増設時(SDMSへのデータ中継時に使用);

- 業者によるIQOQ+テストデータを使用したデータ取り込みをPQとして自社で実施

その他 (ソフトウェアの新規導入時及びカスタマイズ時にテストデータを用いて確認を実施。
ケースバイケース)

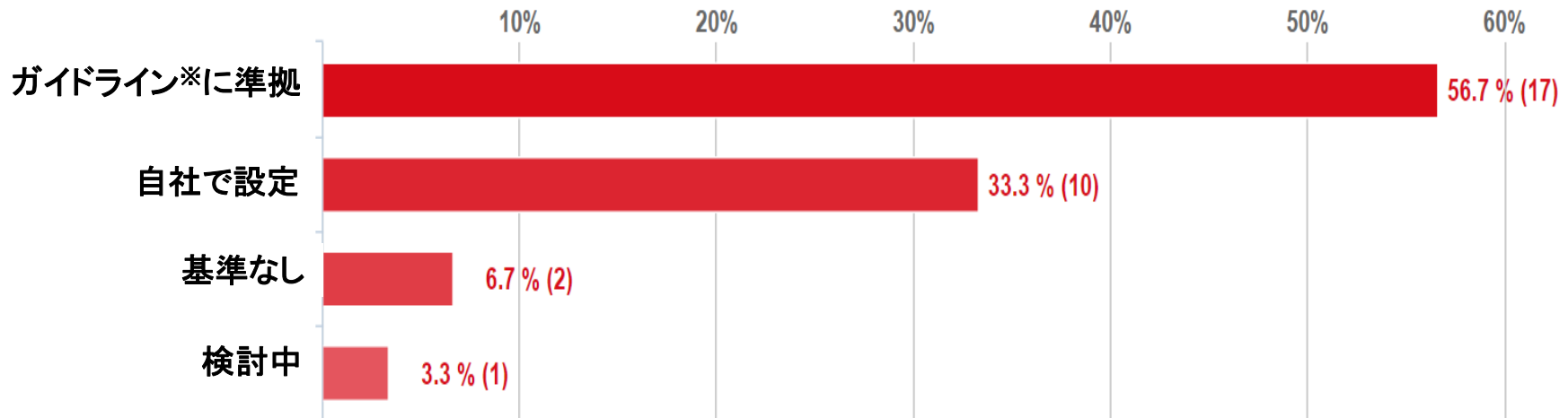
- CSVの実施ケースによって評価内容は様々であったが、ケースごとに実施の有無、評価内容を判断し対応していることが窺えた。
- 今後、CSV実施の参考となる具体的な対応事例が集積されることが期待される。

コンピュータ化システムバリデーション(CSV)

Q11.

CSV実施の有無を判断するための機器のカテゴリ分類基準がありますか(SOP等)?

有効回答者数:30(総回答者数:30)



※ 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン

- 基準を設定している企業が9割であり、ガイドラインに準拠している企業が半数を占めていた。
- 自社での設定事例:ガイドラインを参考にSOPを作成

生データの電子化

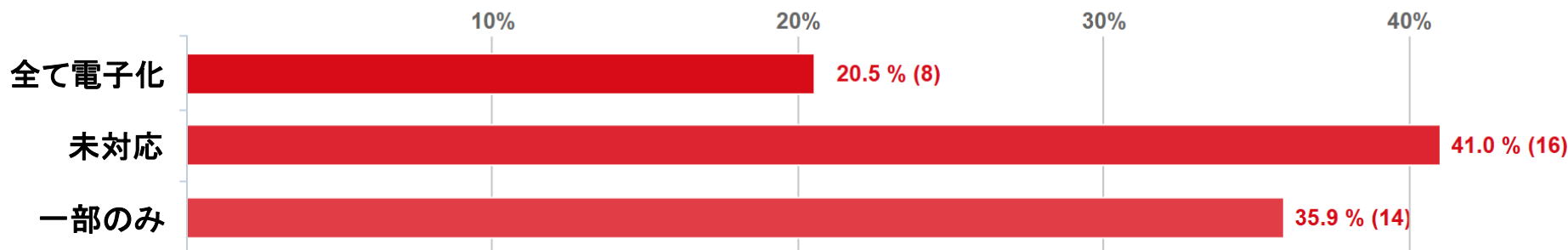
Q12.

生データの電子化を行っていますか？

一部のみの方については、どの生データを電子化しているか記載をお願いします。

(例: LC-MS/MSなどの動的な測定データ、温度記録などの経時測定データ、等)

有効回答者数: 38 (総回答者数: 39)



全て電子化は約2割で、残りの約8割は一部又は未対応であった。

【一部のみの方の回答】

- 温度記録はほぼ全ての方が電子化
- LCMSについては、測定データ(動的データ)、解析データ(静的データ)で対応に差はみられたが、半数以上の方が電子化
- 電子化未対応の具体的な機器: 天秤、pHメータ

生データの電子化

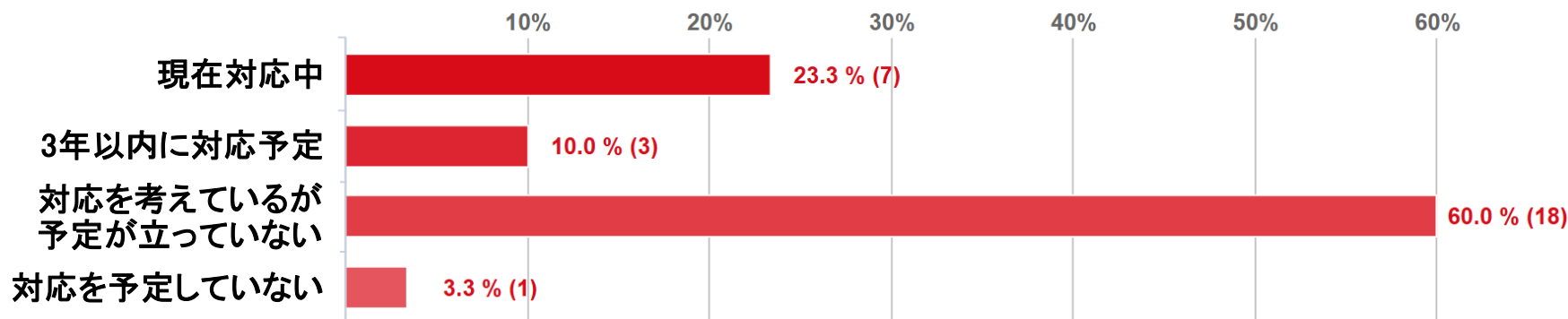
Q13.

一部のみ、未対応の方への質問です。

電子化が未対応の部分について、対応を検討していますか？

また、対応を検討している場合、どのようなデータを対応中か記入いただけますと幸いです。

有効回答者数: 29 (総回答者数: 30)



<http://bioanalysisforum.jp/>

【対応検討中のデータに対する回答】

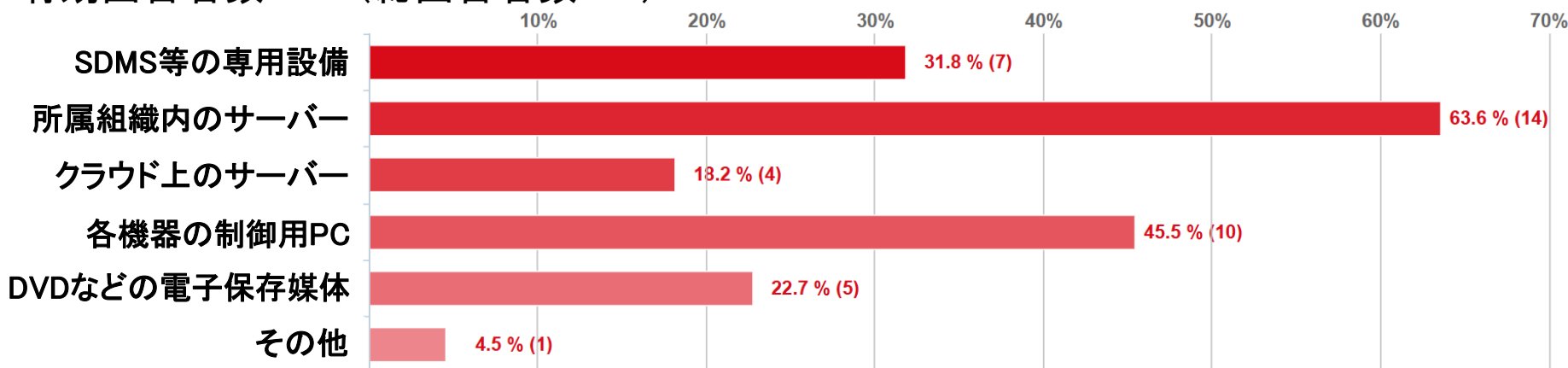
- LC-MS/MS、プレートリーダーの測定データ

回答者の業務内容に関わらず (GLP and/or 信頼性基準)、ほぼ全ての方が電子化を考えてはいるが、6割の方はその予定が立っていない。

生データの電子化

Q14.
全て電子化、一部のみの方への質問です。
電子化した生データをどこで保存(管理)していますか？
複数の機器を使用している場合、「その他」に記載いただけますと幸いです
(例: データ確定までは機器制御PC、確定後はSDMS)

有効回答者数: 21* (総回答者数: 22)



【その他】

- データ確定までは機器制御PC、確定後はSDMS

オリジナルの電子データの保存場所として、所属組織内のサーバーが最も多く(約6割)、クラウドサーバーが最も少なかった(約2割)。

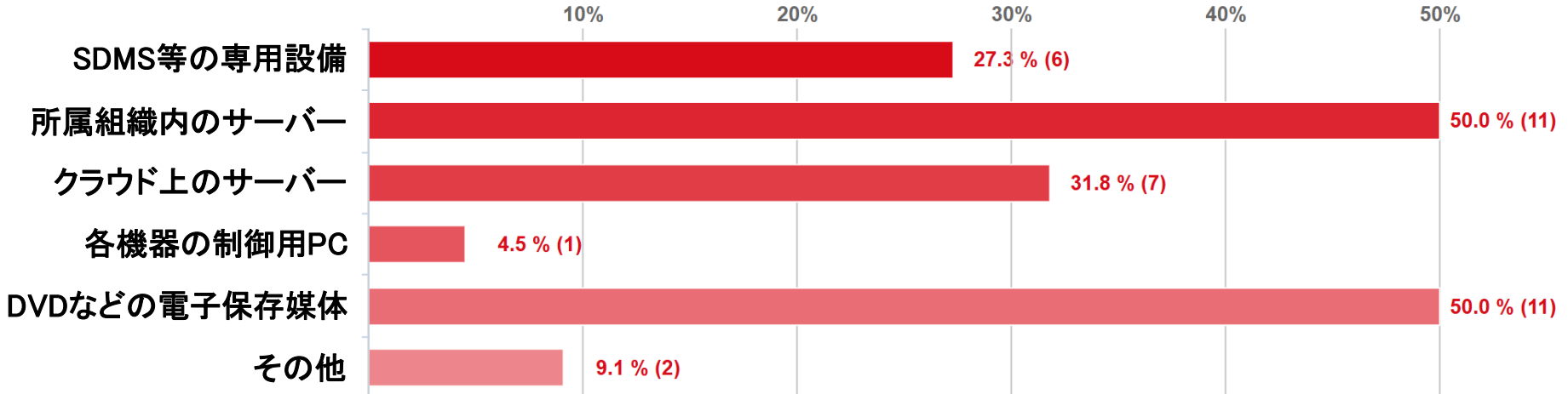
生データの電子化

Q15.

全て電子化、一部のみの方への質問です。

電子化した生データのバックアップデータをどこで保存(管理)していますか？

有効回答者数: 21* (総回答者数: 22)



【その他】

- ・ バックアップ専用のPC
- ・ 外付けハードディスク

オリジナルデータと比較し、所属組織内サーバー、機器制御用PCは減少、一方で、クラウドサーバー、DVDなどの電子保存媒体は増加。

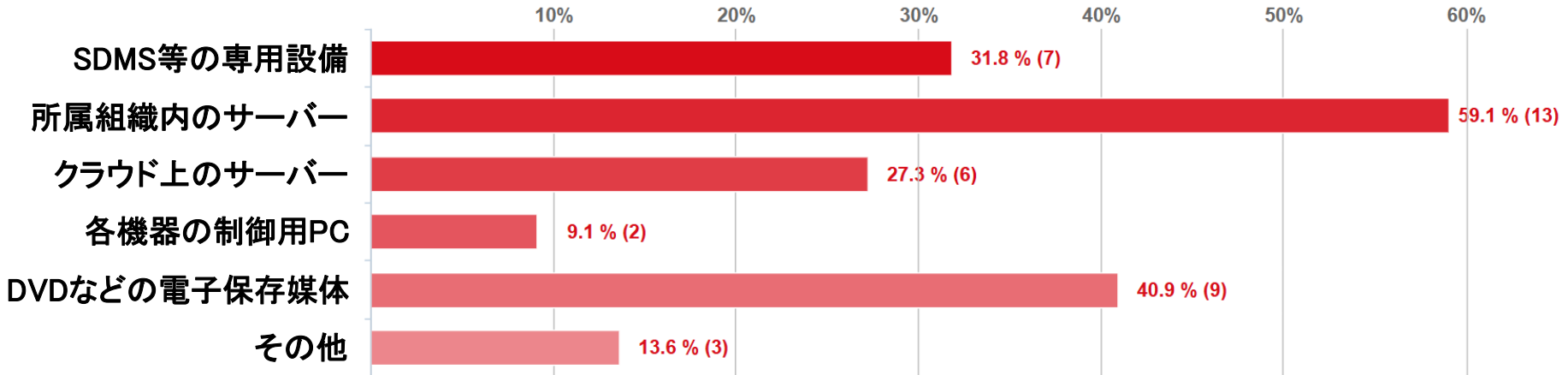
生データの電子化

Q16.

全て電子化、一部のみの方への質問です。

電子化した生データのアーカイブデータをどこで保存(管理)していますか？

有効回答者数:21* (総回答者数:22)



【その他】

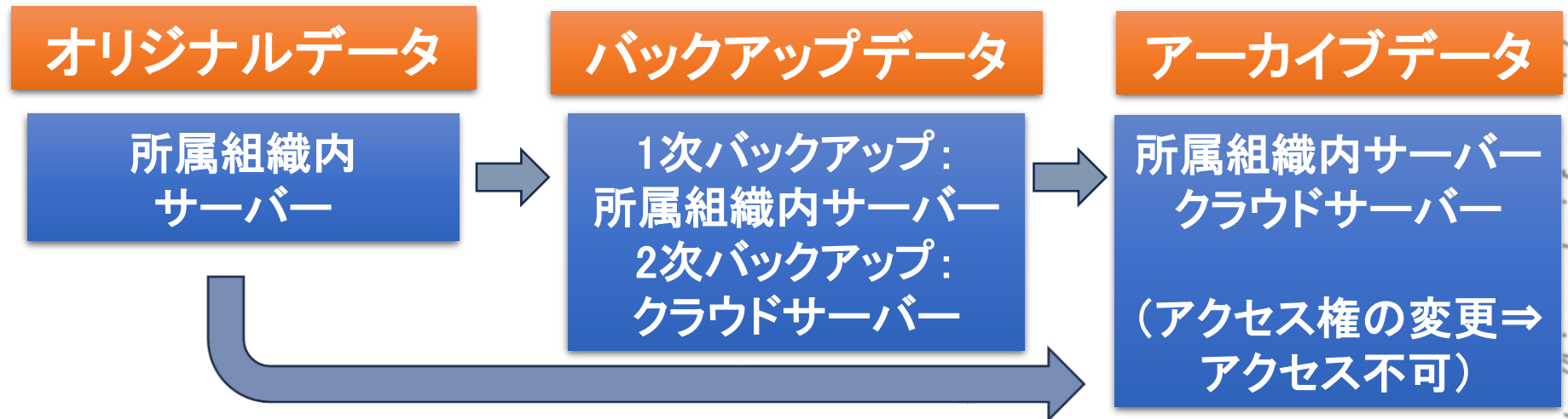
- ・ アクセス権をはずすことでアーカイブ化を考えている
- ・ 試験終了後はアーカイブ専用のPC
- ・ バックアップと区別していない

オリジナルデータと比較し、機器制御用PCは減少、一方で、クラウドサーバー、DVDなどの電子保存媒体は増加。



生データの電子化

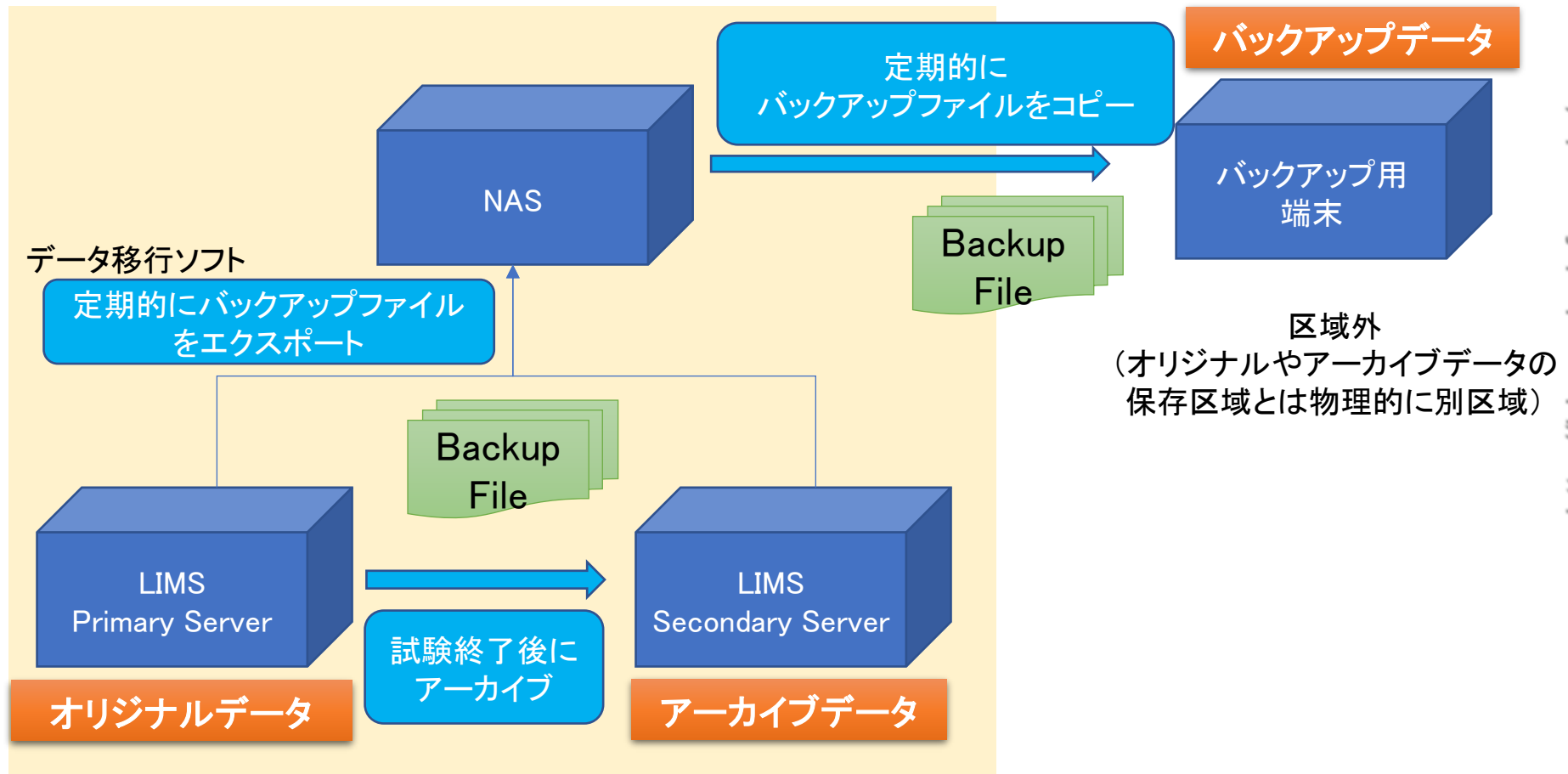
【電子データ保存場所、DG内の事例紹介】





生データの電子化

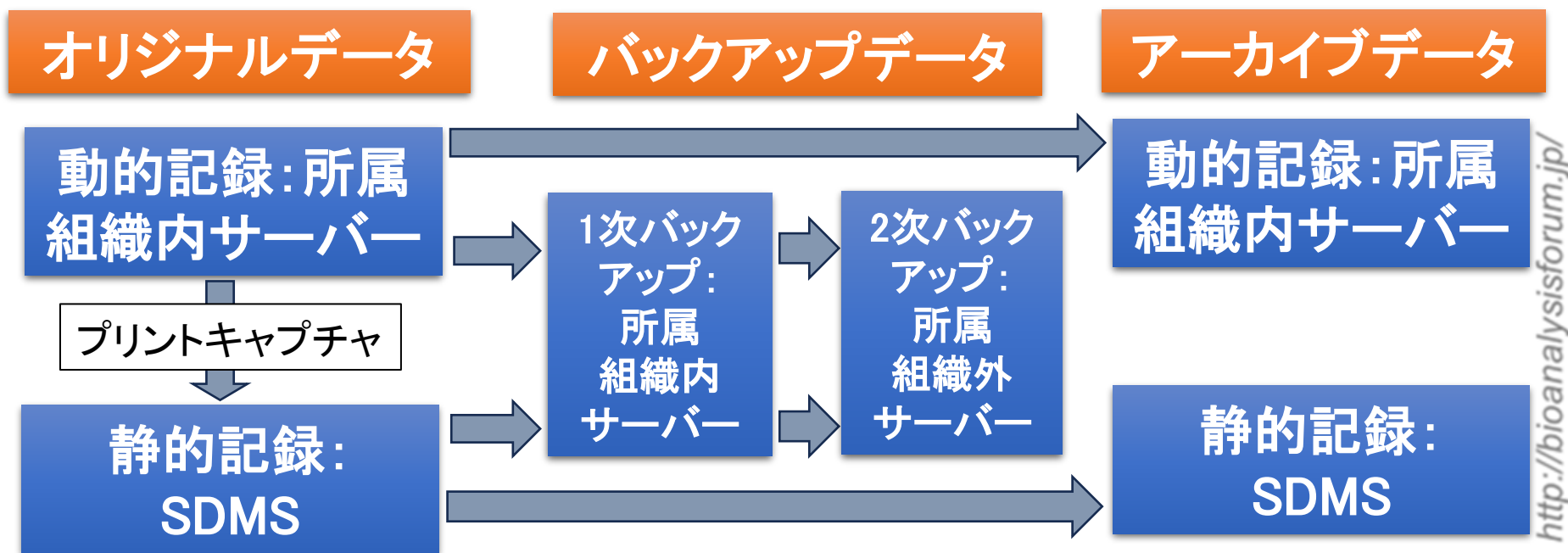
【電子データ保存場所、DG内の事例紹介】





生データの電子化

【電子データ保存場所、DG内の事例紹介】



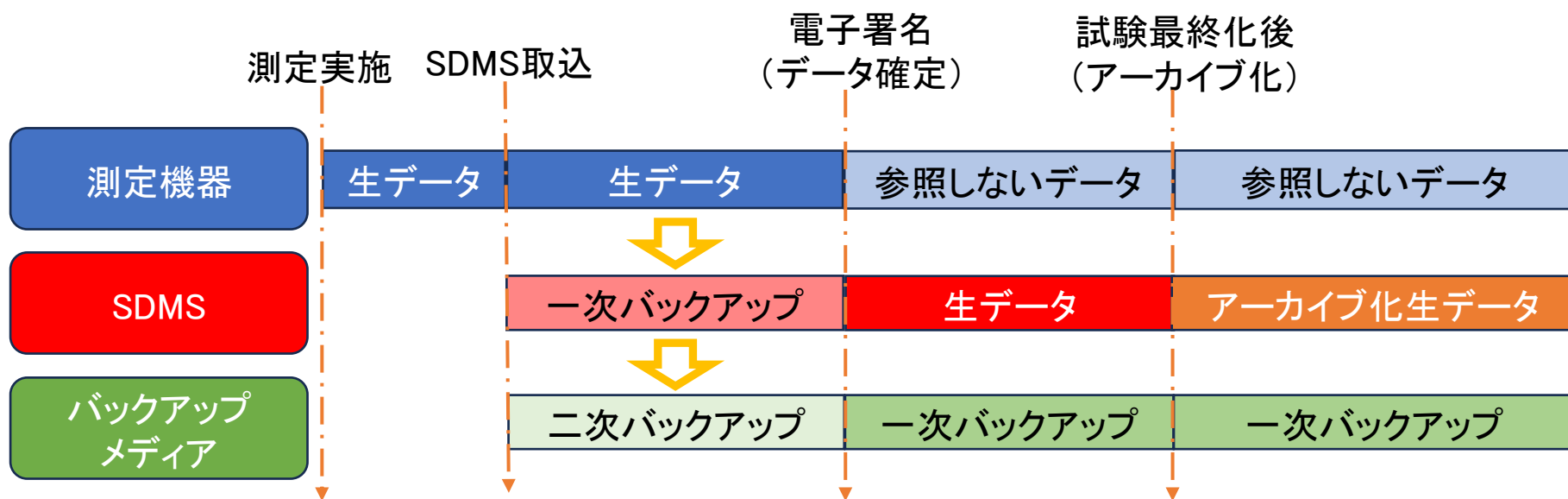
<http://bioanalysisforum.jp/>

プロジェクトの終了後にアクセス権限設定が変更となる



生データの電子化

【電子データ保存場所、DG内の事例紹介】



SDMS上で電子署名, アーカイブ化(データ閲覧できない状態)が可能なシステム

生データの電子化

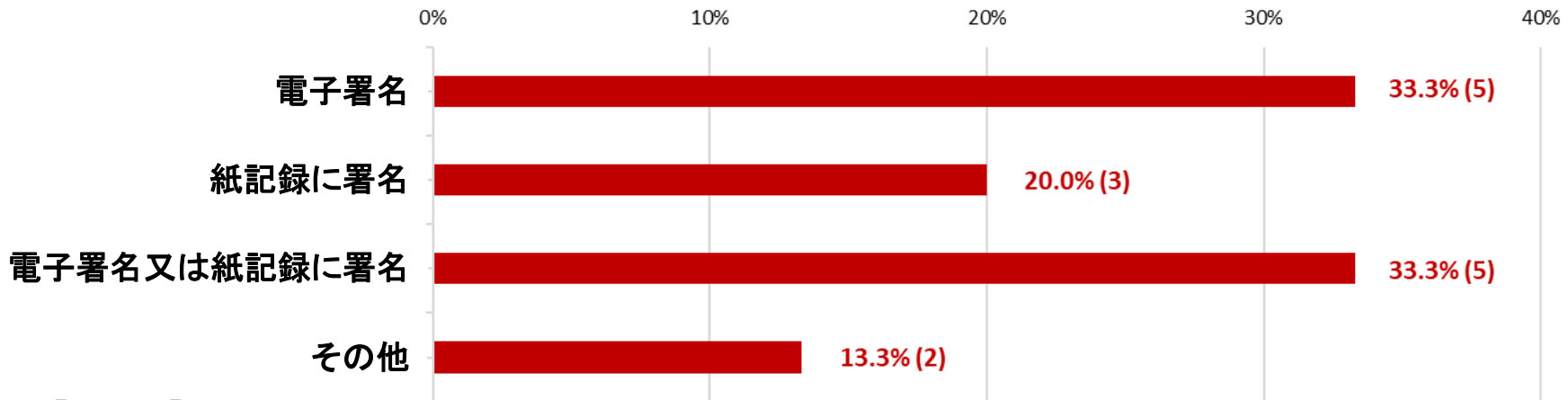
Q17.

全て電子化、一部のみの方への質問です。

電子化した生データの確認方法はどうしていますか？（自由記載）

（例：電子署名、紙記録に署名、電子署名の代替になるシステムの利用）

有効回答者数：15（総回答者数：22）



【その他】

- ・ システム利用
- ・ ログファイルの確認

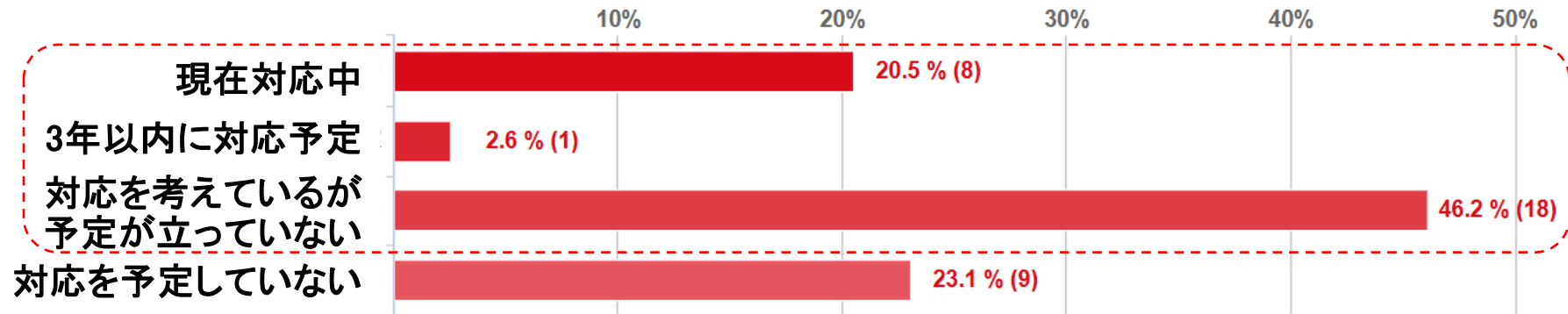
- 電子署名、電子署名又は紙記録に署名の回答が合わせて約7割を占め、電子署名を使用している回答が多かった。
- 電子署名又は紙記録に署名の回答の中で、「電子署名機能がない場合は紙記録に署名」と機能によって使い分けを行っている回答があった。

電子データの見読性維持

Q18.

測定機器のソフトウェア以外で閲覧できない測定データ等について、将来的な見読性維持のための対応は行っていますか？

有効回答者数：36（総回答者数：39）



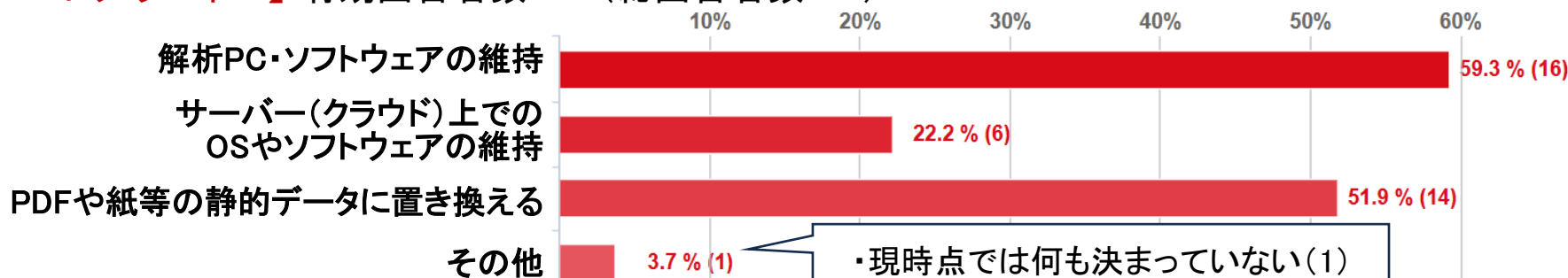
- 見読性、判読性、可読性 (Legible) - ALCOA
- 回答者の約7割がデータの見読性維持のための何らかの対応の必要性を認識していた。
- 「現在対応中」を選択した回答者のうち、CROと製薬企業の比率に大きな差はなかった。

電子データの見読性維持

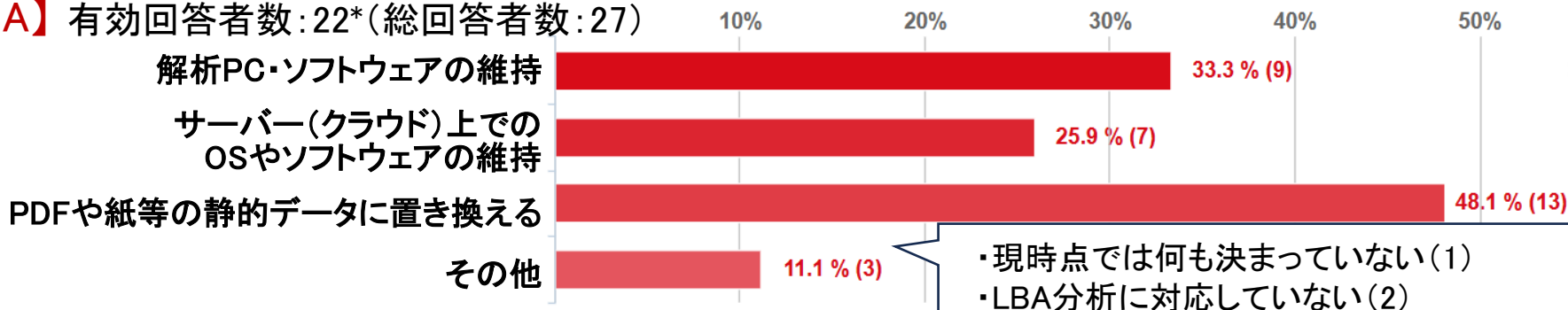
Q19. Q20.

LC-MS等のクロマトグラフィー(Q19)または、マイクロプレートリーダー等のLBA(Q20)による測定データ等の見読性維持はどのように行っていますか(行う予定ですか)？

【クロマトグラフィー】有効回答者数:25*(総回答者数:27)



【LBA】有効回答者数:22*(総回答者数:27)



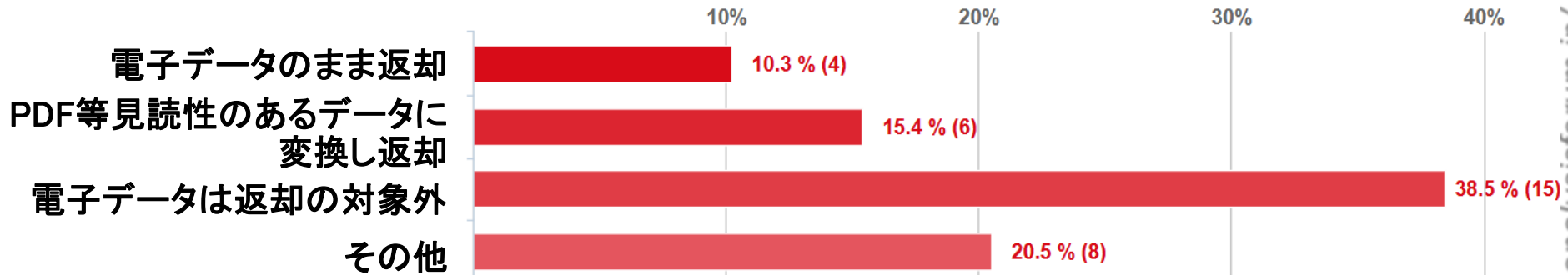
【DGコメント】LBAで静的データへの置き換えが主となった要因として、機器オリジナルデータの特性の違い(クロマトグラフィーは動的データ、LBAは静的データ)が推察される。また、LBAでは測定機器でシグナル値を取得し、別ソフトで解析するケースもあると思われる。

電子データの見読性維持

Q21.

委託者にデータを返却する/受託者からデータを返却される場合に、見読性のない電子データについてどう対応していますか

有効回答者数: 33 (総回答者数: 39)



- ・事例／経験なし(3)、継続保存を依頼(1)、契約内容に依る(1)
- ・継続保存を依頼。又は、同システムが自社にある場合は、電子データのまま返却も考慮(1)

➤ 電子データは返却の対象外とする回答者が最も多かった。

【DGコメント】

➤ Q12における生データの電子化状況とQ21の回答傾向に関連性は見いだせず、委託者と受託者双方の電子化状況によって対応が変わる可能性が推察された。

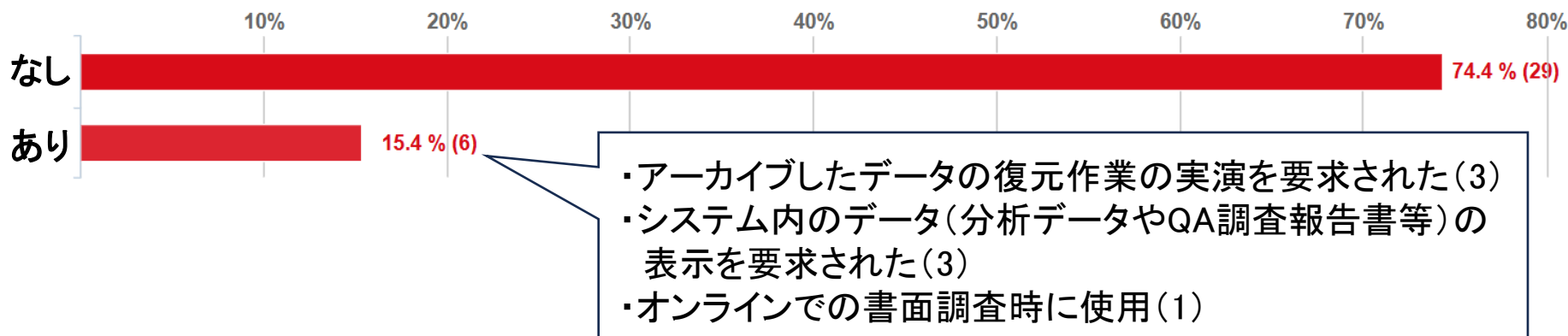
電子データを対象とした当局対応

Q22.

電子化された生データ等を当局対応（GLP適合性調査、申請時の書面調査など）に使用した経験がありますか？

（ありの場合は可能な範囲で自由記載）

有効回答者数：35（総回答者数：39）



➤ 「あり」を選択した回答者の企業は少なくとも3社であった。

【DGコメント】

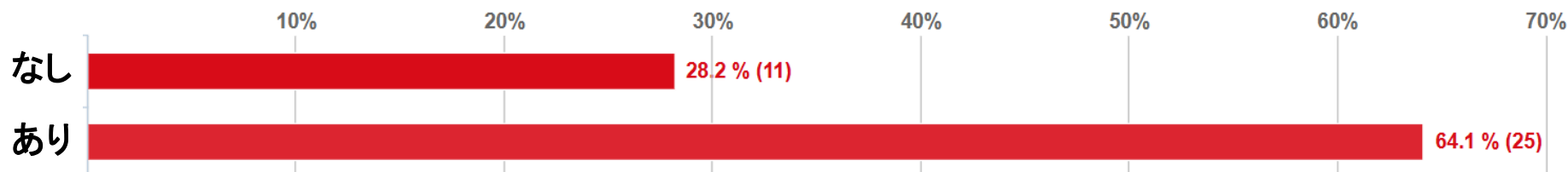
➤ 生データの電子化後に当局対応に臨んだ企業は現段階では限定的であり、対応事例はこれから増えていくと推察される。

生データの電子化に向けたシステム導入

Q23.

生データの電子化やDI対応(監査証跡の記録、秤量値等の自動記録化など)に向けて導入した又は導入を検討しているシステム、機器等がありますか？
(ありの場合は可能な範囲で自由記載)

有効回答者数:36(総回答者数:39)



【導入した／検討しているシステムや機器等】

- SDMS(11)、ラボ(情報)管理システム(8)、電子ノート(6)
- 監査証跡を残せる機器への買い替え又はアップデート(3)
- LC/MSソフトウェアのアップデート(1)、温度監視システム(1)、天秤(1)、FACS(1)、マイクロプレートリーダー(1)

➤ SDMSが最も多かったが、温度監視システムやマイクロプレートリーダー等、幅広い回答が認められた。

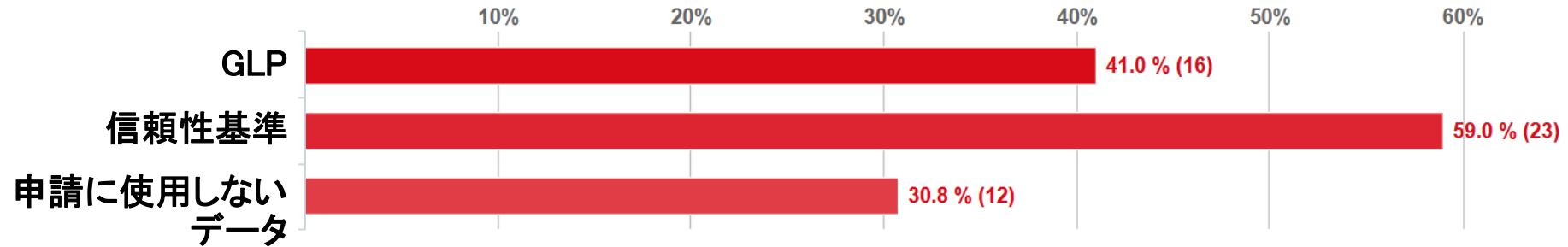
生データの電子化に向けたシステム導入

Q24.

該当のシステム、機器等はどの基準の試験を対象に導入していますか？

※生データの電子化に向けて導入したシステムのある方への質問です。

有効回答者数: 26* (総回答者数: 39)



- 「信頼性基準」の試験を対象として導入した回答者が多いが、うち14名は「GLP」も選択していた。

【DGコメント】

- 「申請に使用しないデータ」を選択した回答者のうち11名は「GLP」「信頼性基準」も重複選択していたことから、「申請に使用しないデータ」を対象とした生データの電子化は副次的なものである可能性がある。

生データの電子化に向けたシステム導入

Q25.

該当のシステム、機器等を導入時又は運用中に課題となった点がありましたら教えてください(自由記述)

※生データの電子化に向けて導入したシステムのある方への質問です。

有効回答者数:11(総回答者数:39)

【システム性能と理想運用の乖離】

- ・システムの都合上、複数人で同一ノートを利用できないことから、複数人での作業が不可であった(1)
- ・ソフトウェアの機能不足(監査証跡がない、管理できるアカウントが少ない)(1)
- ・SDMSを導入したが、どのデータ/タイミングで電子署名するか不透明で、一時期は紙記録への署名、電子を確認したことの紙記録の作成、電子署名を並行して行うなど、煩雑な対応が必要となった(1)

【導入作業の複雑性】

- ・研究者が導入を担当したが、SEのような知識が必要となり、学習しながら対応した(1)
- ・保存対象とするデータの測定から解析までシステム化を試みたため、場合分け等複雑になりすぎた(1)
- ・各機器付帯ソフトウェアによってデータの保存形式に違いがあることに苦労した(1)

【予期せぬ不具合】

- ・監査証跡が残らないなどのバグが生じた(1)
- ・PCやソフトウェアの不具合によるupgradeが必要になった際の対応(1)



生データの電子化に向けたシステム導入

Q25. (続き)

該当のシステム、機器等を導入時又は運用中に課題となった点がありましたら教えてください(自由記述)

【導入後のトラブル対応】

- ・自社PQ時に当初予定した計画から変更を行い運用(1)
- ・通信エラーによる保存不良、サーバーダウンやOSトラブルによるシステム利用不可(世界的なWindowsのブルースクリーン)(1)
- ・別(生データ再構成に必要なファイルの見極め)に幅を持たせて設定したため、不要なファイルがサーバーの保存領域を圧迫した(1)
- ・研究者が維持管理するため、分析者と管理者の兼務不可(分析者の人工-1)。日常点検等の労力(1)

【担当者への教育の必要性】

- ・担当者への生データの位置づけの教育(1)
- ・従来の(紙)運用からの変更を受け入れてもらうこと(慣れるまで積極的に使用してもらう努力)(1)

【DGコメント】

- 電子化システムが複雑であり、運用に落とし込むために熟考が必須
- 電子化システムのCSVのハードルが高く、IT専門家の助力が必要なケースもある
- 導入後の維持(トラブル対応、再CSV、日常点検等)や教育への労力も想定しておくべき
⇒一方で、ペーパーレス化やデータQCの省力化等のメリットは期待できる

電子データ(電磁的記録)の見読性維持の条件

医薬品等の承認または許可に関わる申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について

➤ 電磁的記録の見読性の定義

電磁的記録の内容を人が読める形式で出力が出来ること(3.1.2項)

ER/ES指針

OECD文書No.22

➤ データの保持

試験のアクティビティを完全に再構築するためのデータを収集・保持すべきである(6.14項)

➤ 動的データ(電子記録)の保持

・データの動的な性質を保持できるようにする必要がある(6.14項)

・バックアップの手順をSOPに明記した上で、一部電子メディアについては定期的に持続性を検証する必要がある(6.15項)

【DGコメント】 電磁的記録を取得したシステムの維持が有効と考える

【システムの維持が難しい場合】

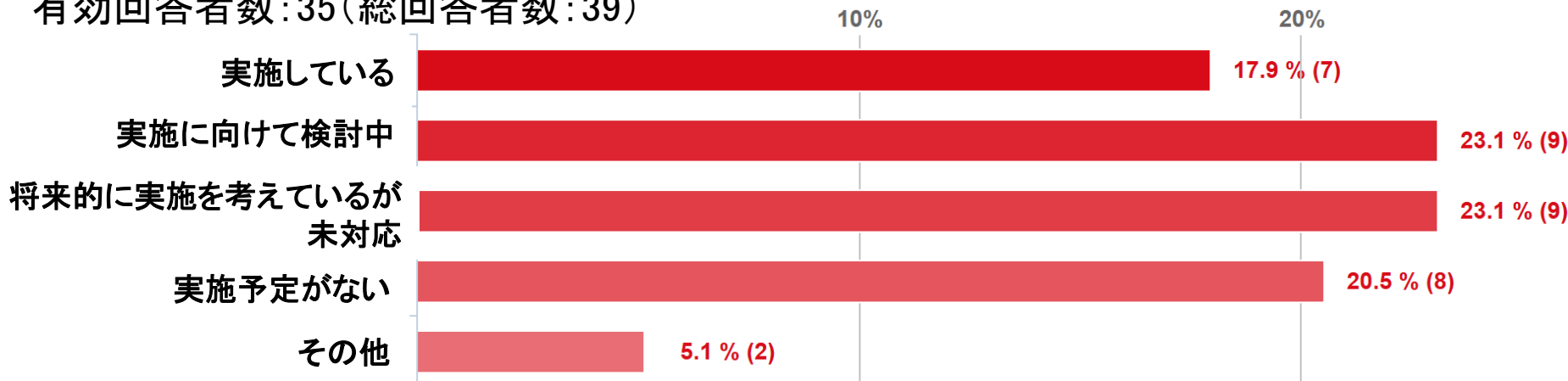
・例えばシステムを廃止する際など、文書化された方法に従い、紙又は電子形式で記録を保存する。データ保持プロセスは、生データセットの再構築に必要な全ての生データ、メタデータ、関連する監査証跡及び結果ファイルの検証済みコピー、各記録に固有の可変ソフトウェア／システム構成設定、及び全てのデータ処理実行(方法及び監査証跡を含む)を含むことを示さなければならない。紙に印刷することを選択した場合、印刷された記録がデータセットの正確な複写であることを検証するためのバリデーションされた手段が必要。(OECD文書No.22 6.14項)

ブランクワークシート(ブランクフォーマット)

※ブランクワークシート(ブランクフォーマット)は、記録前の文書(紙)を指します。

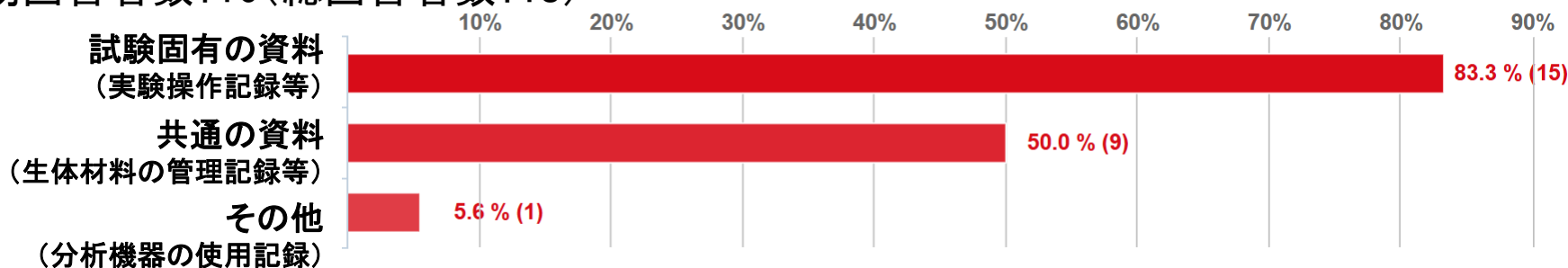
Q26.ブランクワークシート(ブランクフォーマット)の管理を実施していますか。

有効回答者数:35(総回答者数:39)



Q27. ブランクワークシート(ブランクフォーマット)の管理を実施している、又は検討中の方への質問です。管理対象としている資料は何ですか？

有効回答者数:16(総回答者数:18)



ブランクワークシート(ブランクフォーマット)

Q28. ブランクワークシートの管理を実施している、又は検討中の方への質問です。
差支えない範囲で、どのような管理方法を行っているかご回答ください。
(例:ナンバリング等のスタンプ, 打ち抜き, 管理者等の署名, 複写防止シートの使用, 文書管理システムの導入, ノートブックの使用, 資料の製本化など)

有効回答者数:10*(総回答者数:18)

- ・ 文書管理システムの利用(3)
- ・ 管理者の署名(4)
- ・ 複写防止処理(3)
 - ・ 複写防止文字の印字
 - ・ 用紙の裏面に複製防止処置をしてナンバリング
 - ・ 複写防止処理とナンバリングを行った用紙の配布
- ・ 印刷者の限定(2)
- ・ ブランクワークシートの第3者による印刷枚数の確認と捺印(1)

【文書管理システムの一例】

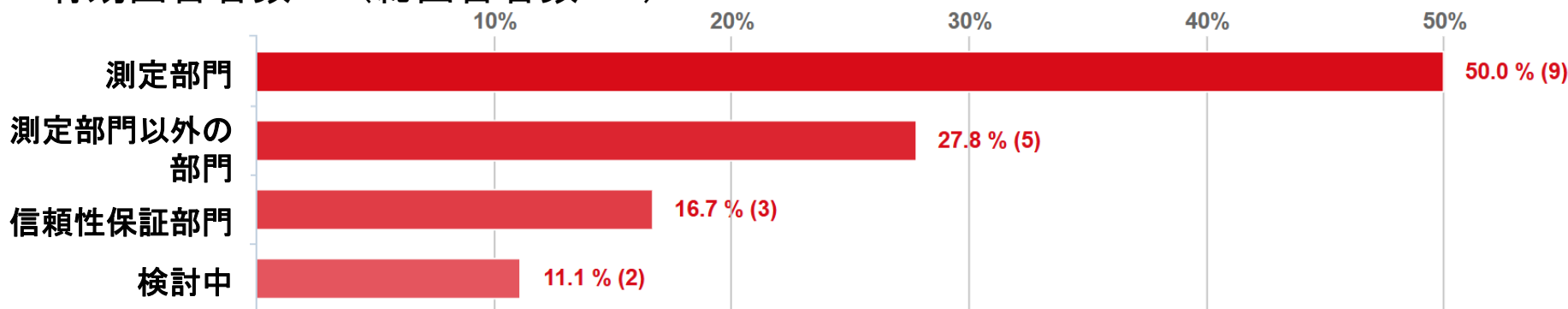
- ・ 品質デザイナー for GXP
- ・ 自社で開発

- 現状ブランクワークシートの管理を実施している施設は約2割
- 試験固有の資料は約8割の施設で管理対象としており、試験外の共通資料についても半数の施設で管理対処としている
- ブランクワークシートの管理方法は各施設様々な方法をとっている

ブランクワークシート(ブランクフォーマット)

Q29. ブランクワークシート(ブランクフォーマット)の管理を実施している、又は検討中の方への質問です。ブランクワークシート(ブランクフォーマット)の管理はどの部門で行いますか。

有効回答者数:16(総回答者数:18)



- 回答の半数の施設は測定部門での管理であった
- 一方で半数は測定部門以外での管理であった
- 利便性とリスク管理のどちらを優先するかで回答が割れたと推定される

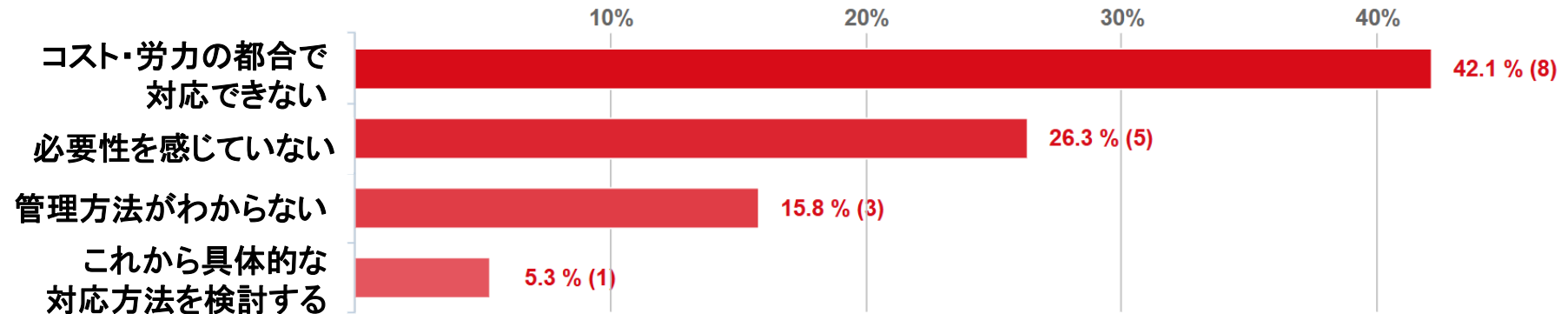
【DGコメント】

ブランクワークシートを測定部門以外/QAが管理することについては、問題ない考える

ブランクワークシート(ブランクフォーマット)

Q30. ブランクワークシート(ブランクフォーマット)について将来的に実施を考えているが未対応または実施予定がない方への質問です。未対応の理由を教えてください。

有効回答者数: 13 (総回答者数: 19)



- 約半数の施設で、コスト・労力面が対応への課題であることがわかった
- 現時点では必要性を感じていない施設もみられた

【DGコメント】

生データについては、当局からブランクフォーマットを管理するよう求められている。(次スライド参照)

ブランクワークシート(ブランクフォーマット)

参考:PMDAのウェブサイトより

第27回GLP研修会資料、OECDガイダンス文書No.22について

<https://www.pmda.go.jp/files/000248346.pdf>

ブランクフォーマット(紙の記録用紙)の管理

The number of used templates compared to the number of available copies should be controlled to avoid duplication and to support the identification of data integrity issues, such as the detection of recreation or transcription of a record. If templates or forms to record data are available by printing, the number of printouts should be controlled.

(Paragraph 6.2)

生データを記録するためのブランクフォーマット(例えば、ワークシートやラボノート)は、多くの施設で管理されていないのが現状



今後は

- ・使用前後の枚数を数える
- ・1枚1枚に管理番号や公式なスタンプを付与する
- ・ページを付与し製本化する

……等の不正な使用を防止する対策が求められる

ICH M10アンケート

Q2.

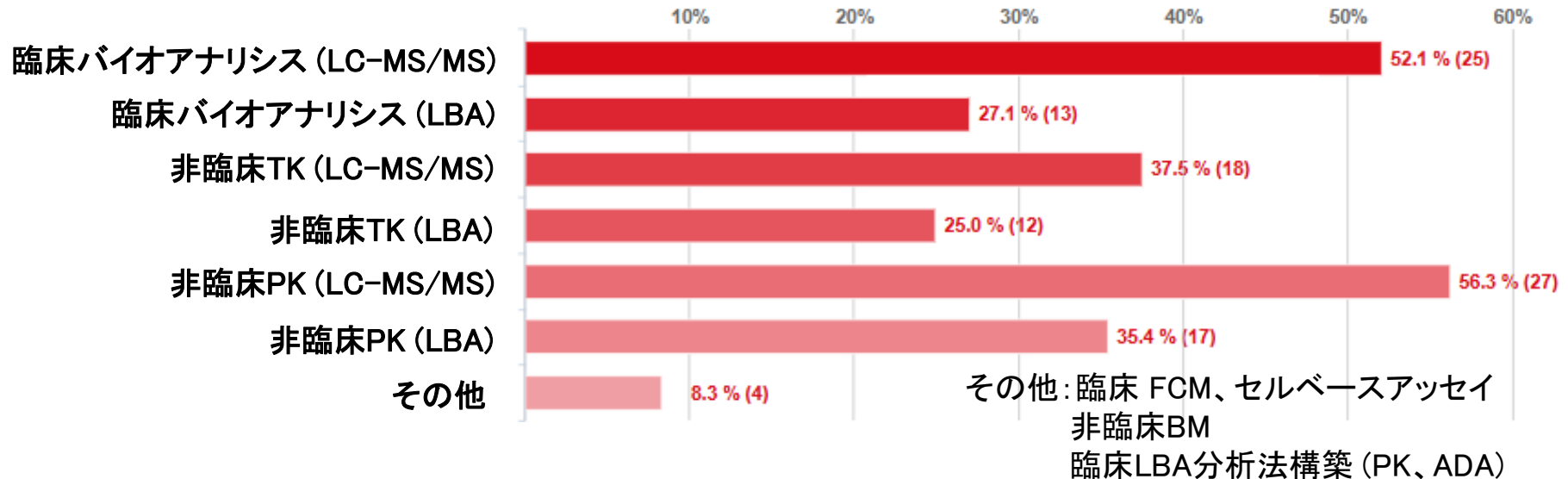
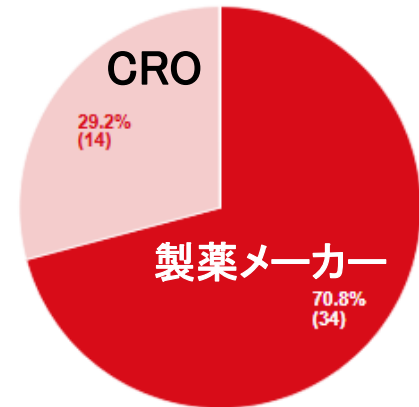
貴社の業務形態を教えてください

製薬メーカー 7割(34名)、CRO 3割(14名)

Q3.

あなたの主な業務内容を教えてください

有効回答者数: 48*(総回答者数: 48)

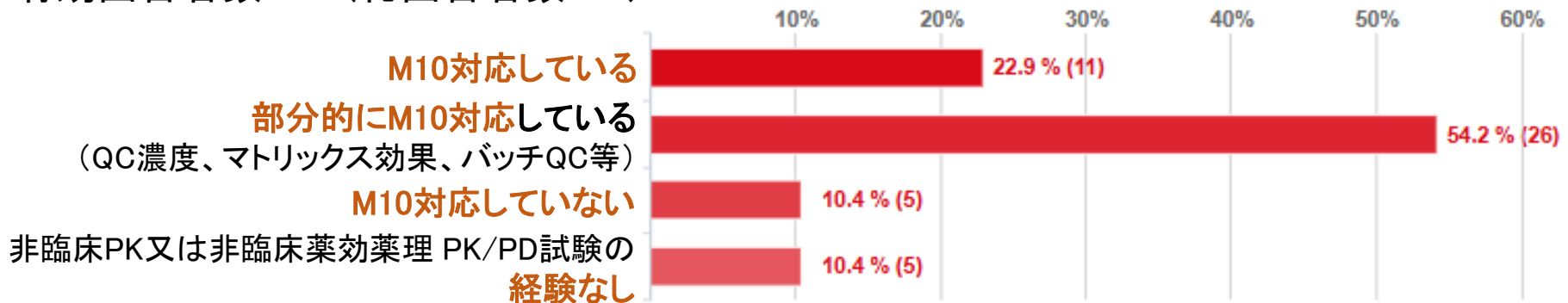


ICH M10スコープ外の対応状況

Q4.

非臨床PKまたは非臨床薬効薬理 PK/PD試験用分析法について、M10対応していますか？

有効回答者数: 45* (総回答者数: 48)



自由記述より(一部要約)

- PK分析法: 現状はM10対応しているが、将来的に対応しない可能性あり
PK/PD用分析法: 現状も対応しておらず、将来的にも対応しない可能性が高い
(製薬メーカー、LC-MS/MS 非臨床TK/PK)
- 委託者のポリシーに従う (CRO)
- 探索的試験の分析のみ実施。申請試験は外部委託(製薬メーカー)
- 部分的な対応を含めると、ほとんどの方(LBA業務の方は全員)がM10対応している
M10対応していないと回答した方の内訳:
PKはM10対応バリデーション・PK/PDはバリデーション項目を限定して実施(2名)、
バリデーション項目を限定して実施(1名)、申請用非臨床PK業務を担当していない(2名)

ICH M10スコープ外の対応状況 ー非臨床PKバリデーション(LC-MS/MS)ー

Q5.
非臨床PK試験用分析法
バリデーション時に実施する
項目を選択してください
(LC-MS/MS)

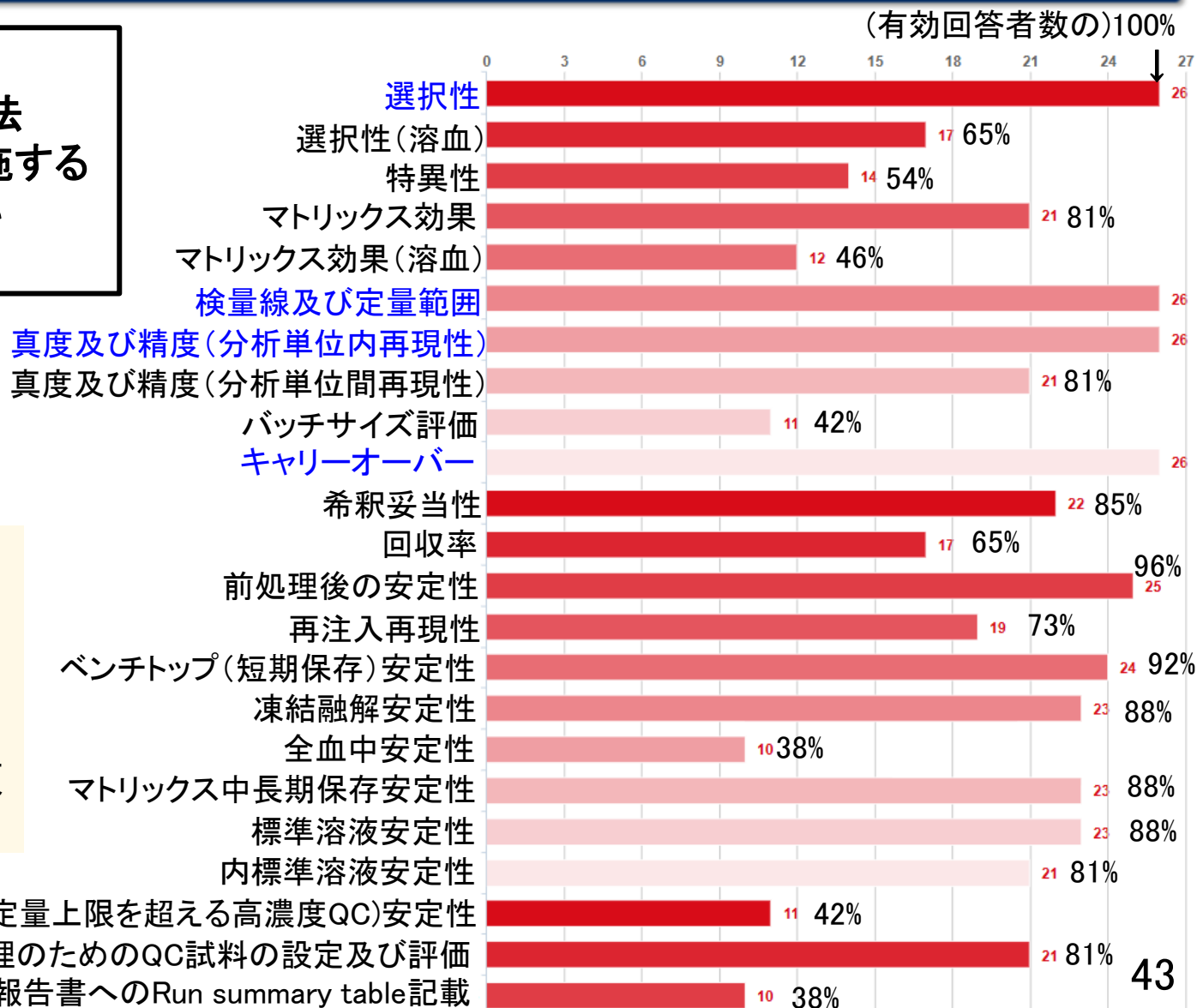
※TKバリを含まない場合
についてお答えください

有効回答者数: 26*
(総回答者数: 40)

青字: 全員が実施と回答

自由記述より(一部要約)

- 標準溶液調製の正確性も項目に設定。試験内容やSD判断により項目の削除や基準変更。



ICH M10スコープ外の対応状況 ー非臨床PKバリデーション(LBA)ー

Q6.

※TKバリを含まない場合についてお答えください

非臨床PK試験用分析法バリデーション時に実施する項目を選択してください(LBA)

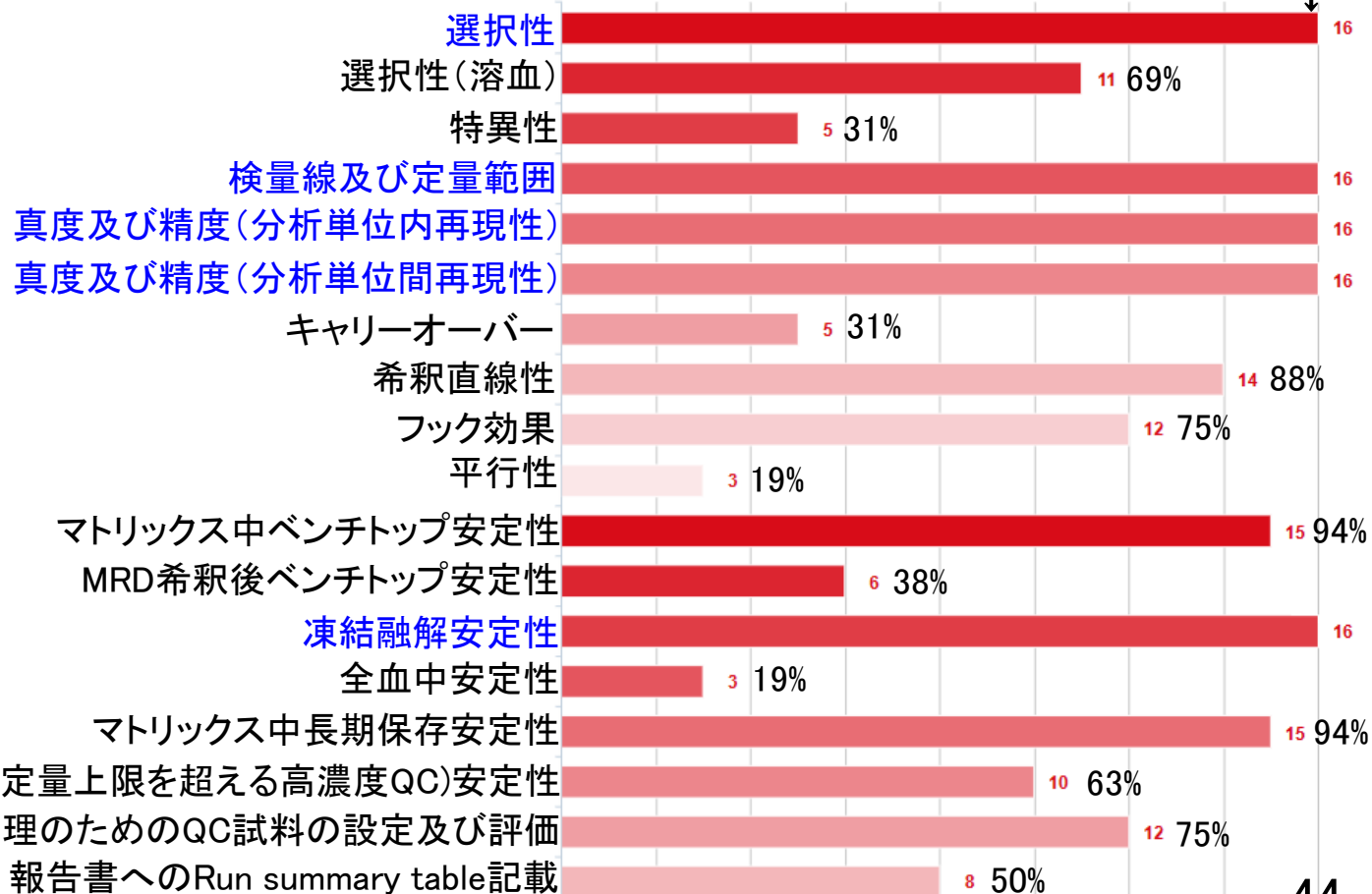
有効回答者数: 16* (総回答者数: 40)

(有効回答者数の)100%

青字: 全員が実施と回答

自由記述より

- キャリーオーバーやMRD希釈後ベンチトップ安定性は実験系により実施(Gyroなどニードルを用いる機器の場合)
- 選択性は高脂血も確認
- フック効果は測定法開発時の特徴で確認有無を判断
- 平行性、全血中安定性、希釈QC、Run summary tableを今後追加予定
- PK/TKバリとして実施



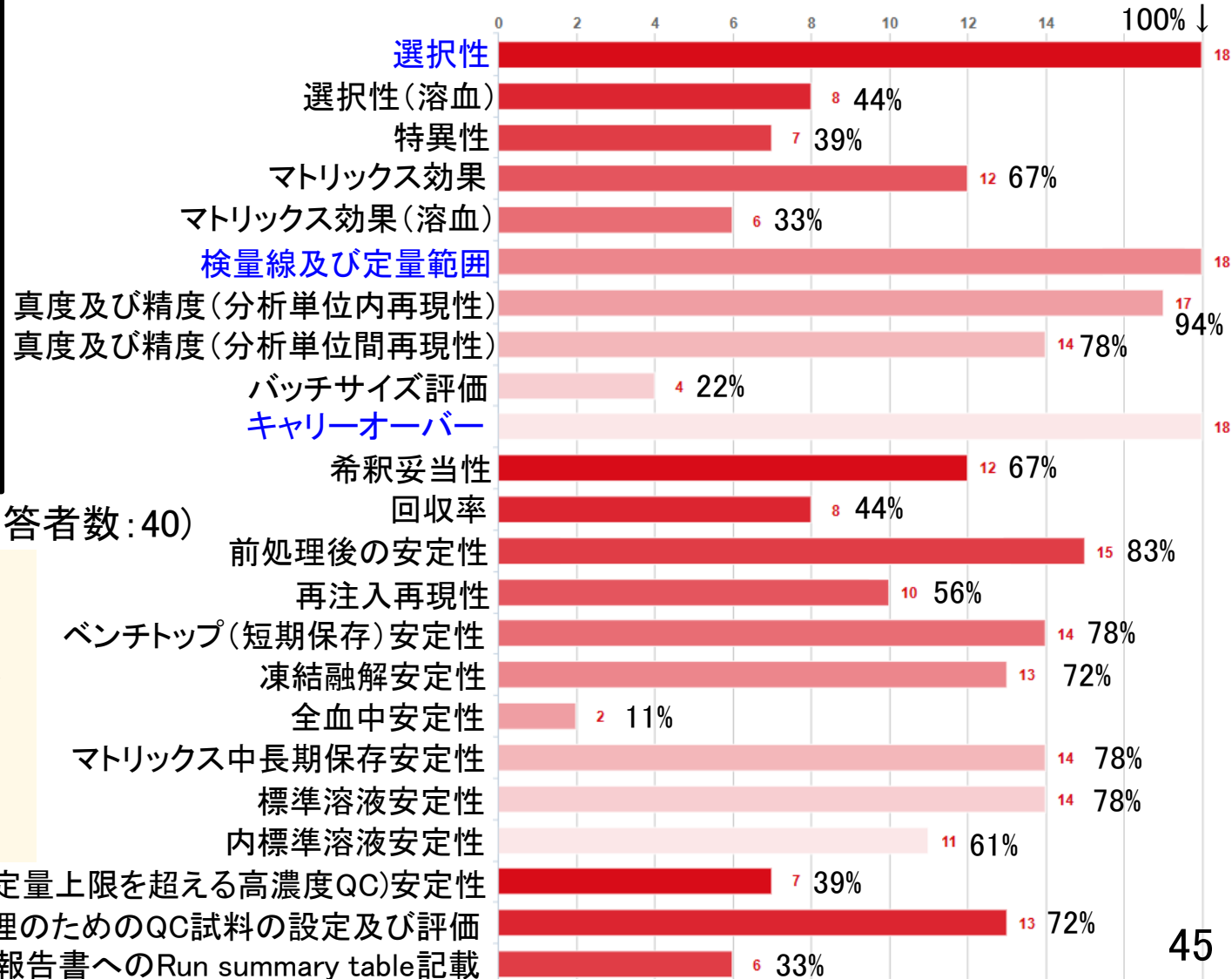
ICH M10スコープ外の対応状況

—非臨床PK/PD用分析法バリデーション(LC-MS/MS)—

Q7.

M10 scope外
(surrogates for
clinical studies以外)
の非臨床薬効薬理
試験の PK/PD評価
用分析法バリデー
ションで実施する項
目を選択してください
(LC-MS/MS)

(有効回答者数-その他の)



有効回答者数:20*(総回答者数:40)

青字:全員が実施と回答

その他:

- 基本的にはM10に準じ、fit for purposeで項目を削減
- 非臨床PK/PDバリ項目を参考に設定

ICH M10スコープ外の対応状況 —非臨床PK/PD用分析法バリデーション(LBA)—

Q8.

M10 scope外 (surrogates for clinical studies 以外) の非臨床薬効薬理試験の PK/PD評価用分析法バリデーションで実施する項目を選択してください(LBA)

有効回答者数:11*(総回答者数:40)

青字:全員が実施と回答

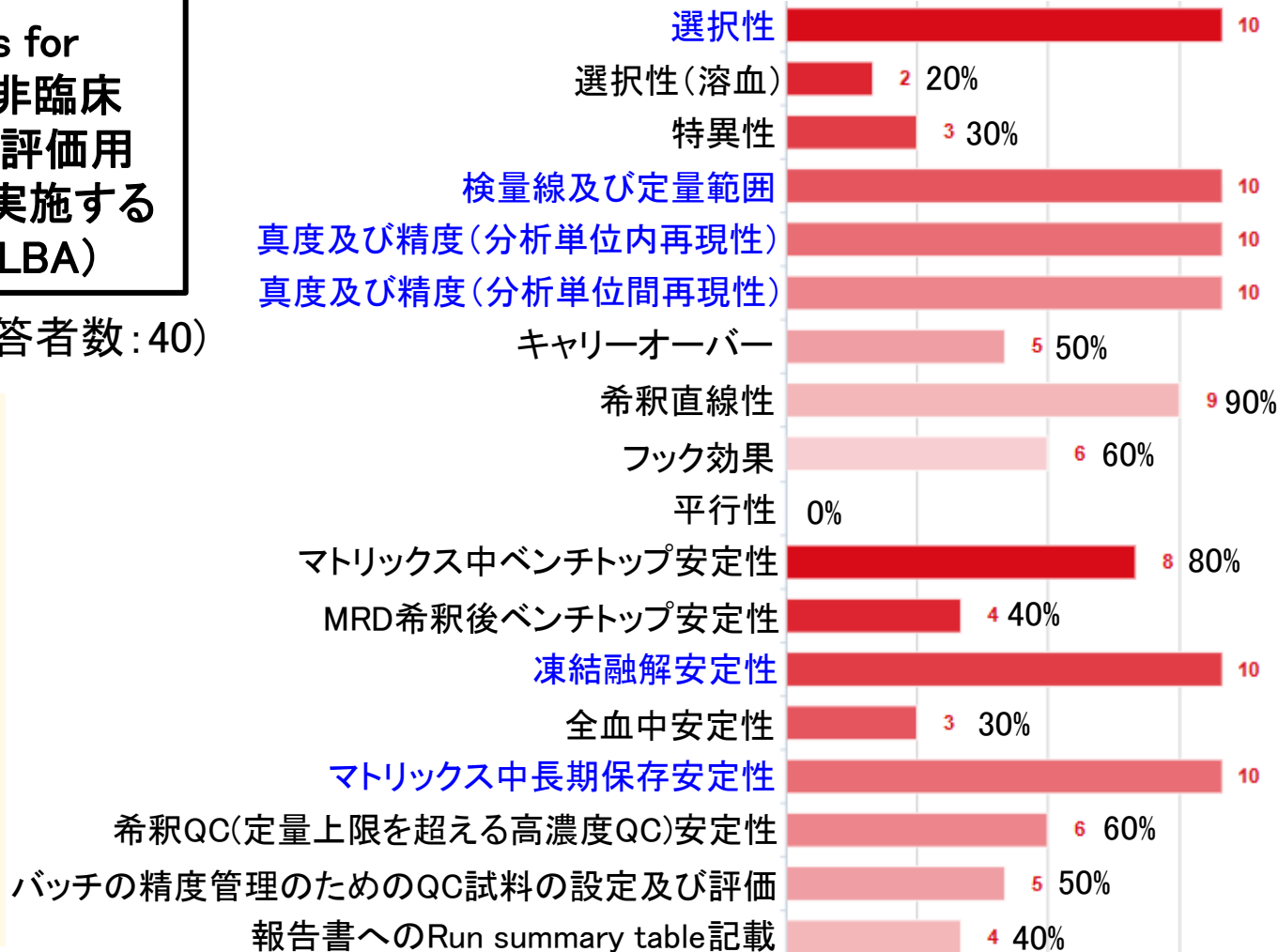
その他

- 基本的にPK分析法と同じだが予算や難易度により減らす可能性あり

自由記述より

- キャリーオーバーとMRD希釈後安定性は、Gyrolabのみ対応。

(有効回答者数-その他の)100% ↓



ICH M10スコープ外(非臨床PK、非臨床PK/PD用分析法)対応

【DGコメント】

- ICH M10スコープのTKなどと共通の分析法の場合、(部分的に)M10対応したTK/PKバリデーションやパーシャルバリ(PK/PD評価用のマトリックスで選択性や分析単位内再現性等を評価)として実施するケースが多いが、目的に応じてバリデーション項目を減らすことは問題ないとする。
- M10スコープの分析法と異なる場合など、**非臨床PK(/PD)用分析法については、試験の目的に応じてバリデーション項目を選択して実施することで問題ないとする。**非臨床PK及びPK/PD (LC-MS/MS)の場合、以下の項目に加え、安定性評価や他のバリデーション項目を必要に応じて実施
 - 選択性
 - 検量線及び定量範囲
 - 真度及び精度(分析単位内再現性)
 - キャリーオーバー

臨床バイオアナリシスにおけるGCP準拠

DG内議論

ICH M10 1.3 適用範囲に「GLP 又は医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)に準拠して実施する試験」の場合は、実試料の生体試料中薬物濃度分析においてもそれら基準の要件を満たすことが求められる。」と記載されているが、臨床試験の実試料の生体試料中薬物濃度分析において、何をどの程度意識しているか

CRO、製薬メーカーともにM10発出前後での変更はない

- GCP準拠の対応事例(CRO、試験実施施設側)
 - GCP省令適用下でのヒト生体試料中薬物濃度分析のSOPあり
 - 教育研修を実施(年1回のGCP教育等)
 - 契約書・計画書にGCP準拠の旨記載(委託者の要望による)
- GCP準拠の対応事例(委託側としての対応)
 - 定期的なGCP教育
 - 委託先選定時に委託先でGCPに則った対応が可能であることを確認
試験責任者の任命体制等確認(十分な教育及び訓練を受け、経験を有するか等)
 - 契約書へのGCP第12条に則った記載
 - 契約書・計画書・報告書にGCP準拠の旨記載
 - 委託先における精度管理等に関する記録※を確認
※分析法バリデーション報告書、実試料分析報告書(バッチの精度管理等)、委託先の第三者認証等

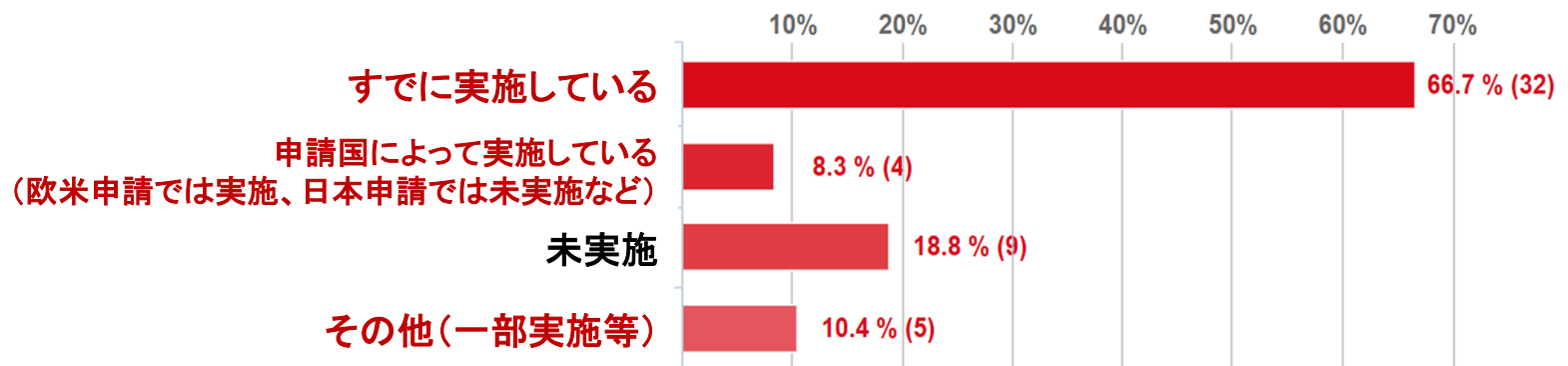


ICH M10対応状況

Q9.

バリデーションや実試料分析において、すでにM10に対応した内容で実施していますか？

有効回答者数: 48* (総回答者数: 48)



[その他 (一部実施等)]

- 要望があれば対応している(1)
- 実施しようとしている(1)
- 一部実施 (2)
- バリデーションは既に対応済で、実試料分析は2025年1月から対応予定(1)

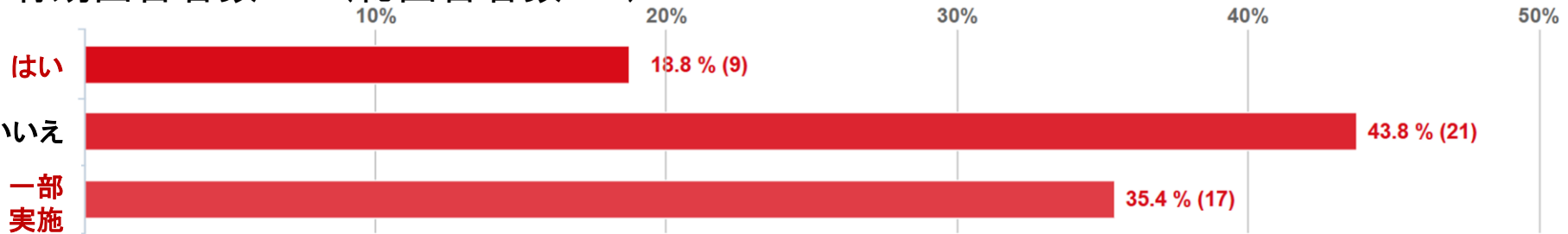
➤ アンケート実施時期は国内でICH M10が発出前後であったが、一部実施も含めると8割近くの施設が既にICH M10に対応した内容で実施している。

ICH M10対応状況

Q10.

過去にバリデートされた分析法について、M10対応のために追加バリデーションを実施しますか？

有効回答者数: 48* (総回答者数: 48)



[特記事項]

- ・ 委託先の要望があれば対応している(2)
- ・ 必要になれば実施または実施する予定(2)
- ・ PJの状況から実施の有無を判断 (2)
- ・ 未定(1)

➤ 現段階において、約54%と半数が追加バリデーションを実施するとの回答であった。また、現段階では考えていなくても必要に応じて実施するといった回答も得られた。

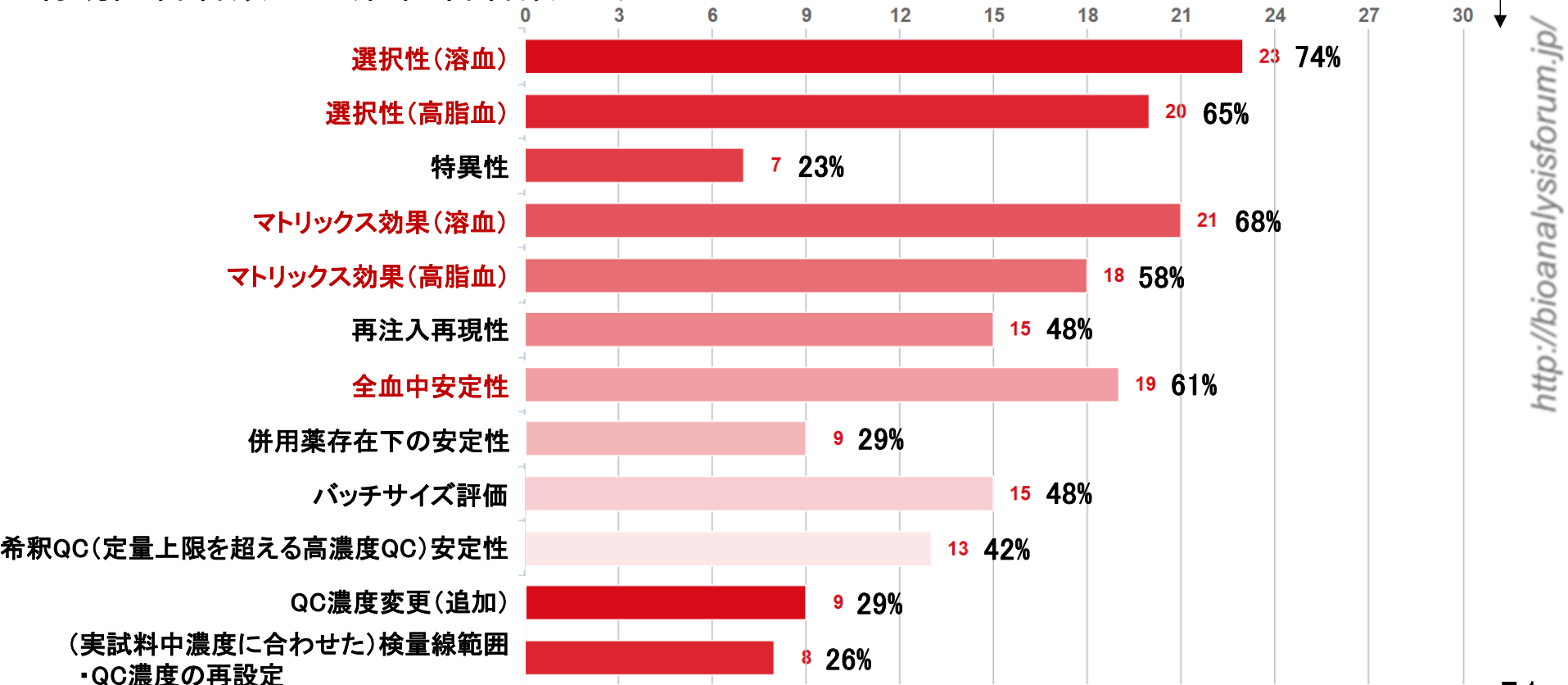
ICH M10対応状況

Q11.

過去にバリデートされた分析法について、M10対応のために追加バリデーションを実施する項目を選択してください。

有効回答者数: 31* (総回答者数: 48)

(有効回答者数の)100%





ICH M10対応状況

Q11.

過去にバリデートされた分析法について、M10対応のために追加バリデーションを実施する項目を選択してください。

有効回答者数: 31* (総回答者数: 48)

[特記事項]

- 実施する必要なし(1)
- パラレルリズム(1)
- 対象疾患から高脂血漿の選択性及びマトリックス効果を考慮する。希釈QC、QC濃度追加や再設定は該当するサンプルがあれば実施。実試料測定前であれば、根拠、理由付けができれば実施(1)
- 特異性は併用薬の場合のみ(1)

➤ 過去にバリデートされた分析法について、追加バリデーションを実施する場合、ICH M10対応のために**選択性、マトリックス効果及び全血中安定性は60%以上**、バッチサイズ評価、再注入再現性及び希釈QC安定性は40%以上の方が実施するといった意見が得られた。

標準物質の有効期限

Q12.

標準溶液の安定性期間内であれば、標準物質の有効期限を超えて標準溶液を使用することはありますか？

有効回答者数：43*（総回答者数：48）

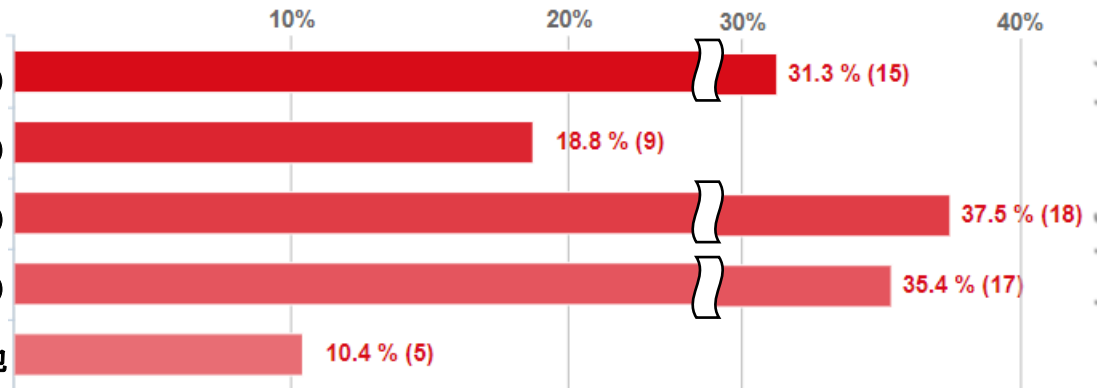
① はい（分析期間終了後のリテストや有効期限延長なし）

② はい（分析期間終了後にリテスト実施）

③ いいえ（標準物質の有効期限内に使用）

④ いいえ（標準物質のリテスト日までに使用）

その他



【その他】

- ・ なるべく使用しないようにしているが、禁止はしていない（1）
- ・ リテスト日までに品質分析を実施しており、有効期限が切れることはない（1）
- ・ 顧客のポリシーに従って対応（1）
- ・ 経験なし（1）

【DGコメント】

- 「はい」と「いいえ」の回答は同程度であった。
- 使用する場合は、M10の記載のとおり、①リテストや有効期限延長は必要ないと考える。

標準物質の有効期限

ICH M10 ※ 3.2.8項「安定性」抜粋

3) 標準原液及び標準溶液中の分析対象物質及びIS の安定性

標準物質の有効期限が切れているか、リテスト日を過ぎている場合、当該ロットの標準物質を用いて調製済みの標準原液の安定性は、**標準原液に対して設定された有効期限又はリテスト日により規定される。標準物質の有効期限延長のみを目的に、標準物質から標準原液及び標準溶液を調製することは許容されない。**

ICH M10(案)に関するパブリックコメントに対する回答(令和6年12月4日) 抜粋

項目	意見等	回答
3.1 標準物質 (標準品)	標準物質の有効期限内(リテスト日)までに標準原液、標準溶液を調製すれば、そこから既に確認されている 標準原液、標準溶液の安定性期間内の利用は可能 と捉えてよい。その内容を本文に追記することを希望する。	3.2.8項を参照ください。ただし、標準物質の有効期限延長のみを目的に、標準物質から標準原液及び標準溶液を調製することは許容されません。
3.2.8 安定性	「標準物質の有効期限が切れているか、リテスト日を過ぎている場合、当該ロットの標準物質を用いて評価済みの標準原液の安定性は、 標準原液に対して設定された有効期限又はリテスト日により定義される。 標準物質の有効期限延長のみを目的に、標準物質から標準原液及び標準溶液を調製することを通常の手順とすることは許容されない。」とあるが、たまたま標準物質の有効期限よりも標準原液の有効期限が遅くなった場合、標準物質の有効期限後も標準原液の有効期限内であれば、使用を妨げない、という理解でよい。	ご理解のとおりです。

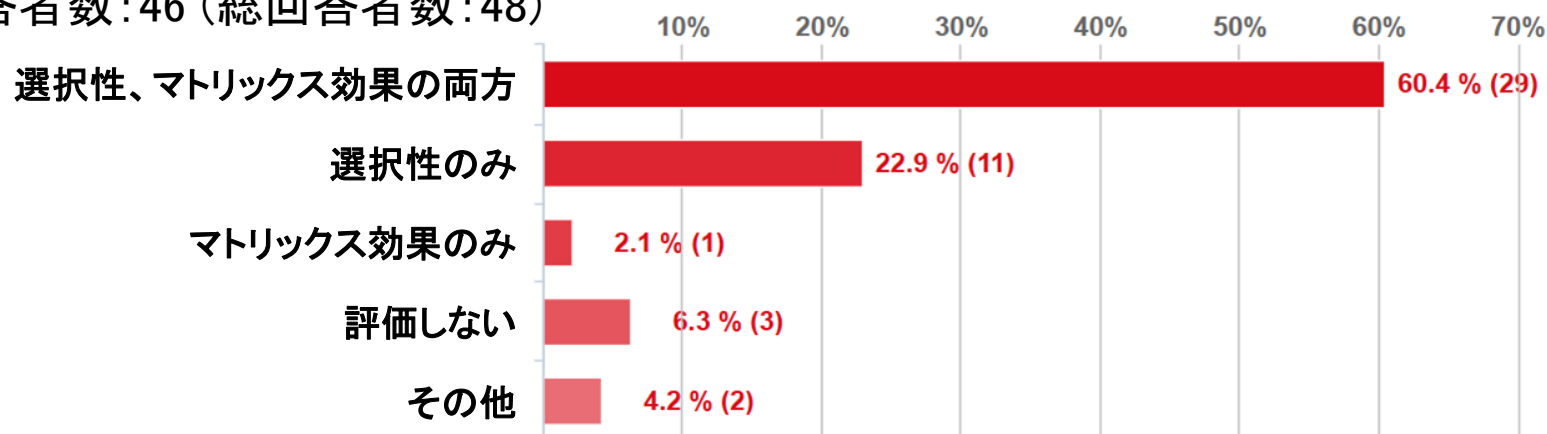


溶血マトリックス

Q13.

溶血マトリックスの評価は行いますか？

有効回答者数: 46 (総回答者数: 48)



その他の回答

- 溶血が予想される場合に選択性、マトリックス効果ともに実施する。(1)
- LC-MS/MSでは選択性、マトリックス効果を評価するが、LBAでは選択性のみ。(1)

【DGコメント】

- ICH M10では、マトリックス効果はケースバイケースの評価と記載されているが、約60%が選択性とマトリックス効果の両方を評価すると回答した。非臨床、臨床のいずれにおいても評価することが望ましいと考える。



溶血マトリックス

Q14.

M10発効後、実試料の溶血チェックは実施していますか？

有効回答者数: 44* (総回答者数: 48)



その他の回答

- 溶血の影響がある場合のみ溶血チェックを実施する(4)
- M10発行前後で対応は変わらず溶血チェックを実施している(3)
- 激しい溶血についてのみ実施する(1)
- バリデーションで溶血の影響を確認しているため、溶血チェックの必要はない(1)
- 不明、経験なし(2)

【DGコメント】

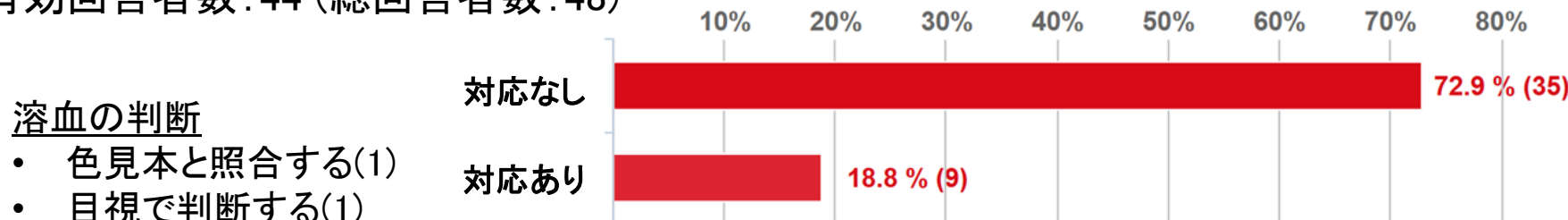
- バリデーションで溶血の影響が認められた場合は溶血チェックが必要。
- 溶血の影響が認められなかった場合は溶血チェックは必須ではないと考える。

溶血マトリックス

Q15.

溶血した試料に対し、どのように対応していますか？

有効回答者数: 44 (総回答者数: 48)



溶血の判断

- 色見本と照合する(1)
- 目視で判断する(1)

溶血判断後の対応

- 溶血していることのコメント記載(検体リスト、報告データ備考、生データ)(6)
- 測定結果が異常値でなければ特に対応なし(1)
- バリデーション試験で影響がないことが分かっている希釈倍率まで希釈して測定する(1)

その他

- 施設より溶血サンプルは廃棄し再採血するか問われた経験あり(1)
→溶血の影響がない場合は再採血なし又は溶血の影響が未評価のため再採血すると回答

【DGコメント】

- 溶血した試料について対応していない回答が多い。
- バリデーション時に溶血の影響が認められた場合は、測定データの信頼性を鑑み参考値あるいは棄却の必要性を考える必要があるかもしれない。

選択性(溶血、高脂質マトリックス)

DG内議論

溶血血漿の調製に使用する正常血漿は
個体別又はプール？

回答者数(13)

- プール(9)、個体別(1)
- その他:どちらでも可(1)、両方の経験あり(1)
非臨床は個体別で臨床はプール(1)

高脂質血漿のトリグリセリド濃度は？

回答者数(12)

- 300 mg/dl以上(3)
- 300 mg/dl(3)
- 150～300 mg/dl(2)
- 明確な基準なし(4)

- プールの正常血漿を用いて溶血血漿を調製する
- トリグリセリド濃度は300 mg/dl又は300 mg/dl以上
- 正常血漿から調製したLLOQと比較する
- 臨床:溶血、高脂質マトリックスのどちらも評価する
- 非臨床:溶血マトリックスのみ評価する

ただし、実試料測定で高脂質血漿が想定される場合は評価が必要

溶血と高脂質マトリックスについてはrecommendedな
ので評価は必須ではない？

回答者数(13)

- 臨床:溶血、高脂質マトリックスを評価する(13)
- 非臨床:溶血マトリックスのみ評価する(7)
溶血、高脂質マトリックス評価する(2)
必要に応じて評価する(2)、評価しない(1)

評価の比較対象は？

回答数(12)

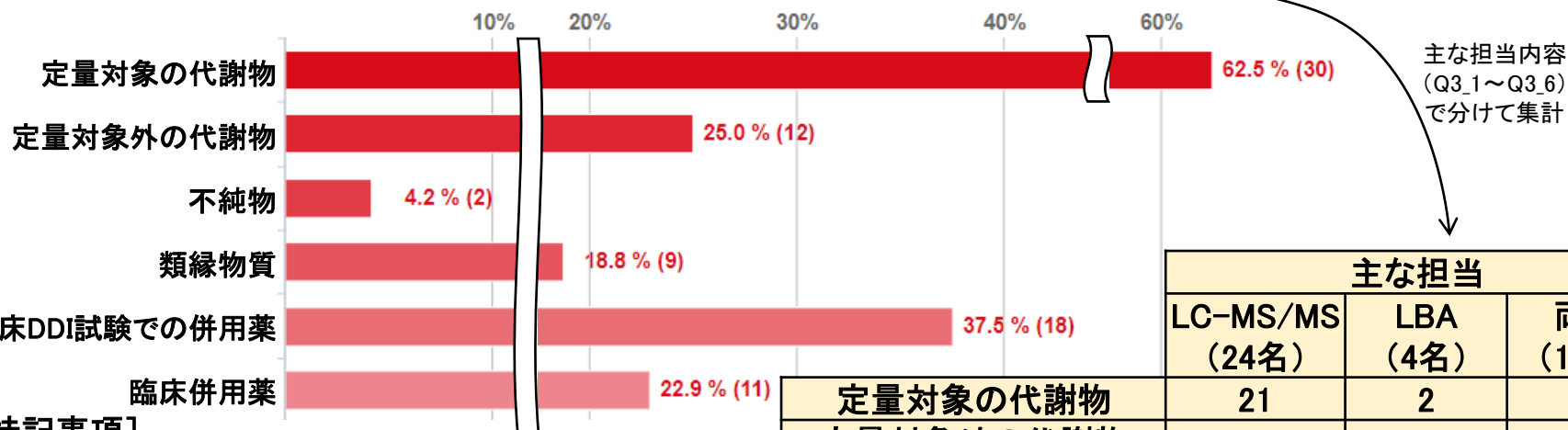
- 正常血漿から調製したLLOQと比較する(11)
- 溶血、高脂質血漿で調製したLLOQと比較する(1)

特異性

Q16.

特異性評価の対象を全て選択してください。

有効回答者数: 38* (総回答者数: 48)



主な担当内容
(Q3.1~Q3.6)
で分けて集計

	主な担当		
	LC-MS/MS (24名)	LBA (4名)	両方 (10名)
定量対象の代謝物	21	2	7
定量対象外の代謝物	9	0	3
不純物	1	0	1
類縁物質	4	2	3
臨床DDI試験での併用薬	13	0	5
臨床併用薬	6	1	4

【特記事項】

- 汎用OTC薬(アスピリン、アセトアミノフェン等) (1)
- D体をISとして使用している場合には、D体による影響を特異性として評価。また、基本的には分解等により分析対象物質へ変化するものを特異性評価の対象としている。臨床試験では投与前サンプルにおけるピークの有無を参考とすることもある。(1)

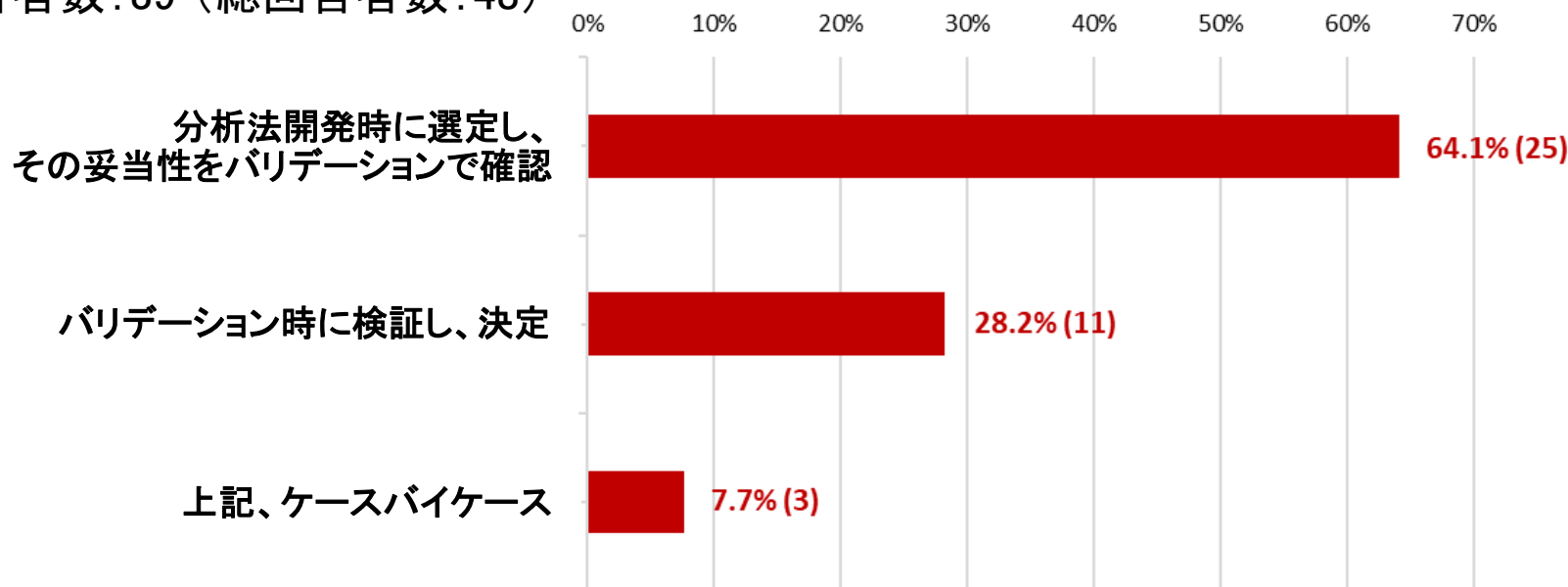
- 主な担当がLC-MS/MSの方の回答に限ると、代謝物に加え、臨床DDI試験での併用薬を対象にすることも多いことがうかがえる。

検量線及び定量範囲

Q17.

検量線の回帰モデル、重み付け及びデータ変換に関して、分析法バリデーションにおいてどのように決定していますか？（自由記述）

有効回答者数：39（総回答者数：48）



- 約60%は分析法開発時に選定し、その妥当性をバリデーションで確認。
- 一方、約30%はバリデーション時に複数の重み付けで検証するなどして、バリデーション内で決定。

検量線及び定量範囲

Q17.

検量線の回帰モデル、重み付け及びデータ変換に関して、分析法バリデーションにおいてどのように決定していますか？（自由記述）

<自由記述より抜粋>

【分析法開発時に選定し、その妥当性をバリデーションで確認】

- 複数の回帰モデル/重み付け及びデータ変換を検討し、最も適切なものを選択時に選択。バリデーション時に判定基準に適合することを確認/決定（重み付け検討の図等はバリデーション報告書に記載しない）。

【バリデーション時に検証し、決定】

- SOPで決定手順を定義し、バリデーションで決めている。
- バリデーション内で複数の重みづけを評価して決定する。

【ケースバイケース】

- 検討時の外部委託施設の方針に従う（製薬メーカー回答）。
- 分析法開発で決めている試験と、バリデーション試験内で決定している試験がある（CRO回答）。

検量線及び定量範囲

Q17.

検量線の回帰モデル、重み付け及びデータ変換に関して、分析法バリデーションにおいてどのように決定していますか？（自由記述）

ICH M10 3.2.4項抜粋

「回帰モデルの選定は、文書化された手順に従う必要がある。回帰モデル、重み付け及びデータ変換に関しては、分析法バリデーションにおいて決定する必要がある。」

アンケートでは、上記「バリデーションにおいて決定する」の記載に対する解釈に差がみられた重み付け等の評価：**分析法開発時** or **バリデーション時**

【DGコメント】

分析法開発時に選定し、バリデーションではその妥当性を確認（決定）することで問題ない考える。また、その手順／評価内容をSOPや試験計画書に明記する必要があると考える。

<記載例>

SOP: 検量線の回帰モデル及び重み付けは分析法開発時に選定し、バリデーション試験内でその妥当性を確認し、決定する。

バリデーション計画書: 検量線は分析対象物質の濃度をX、分析対象物質のISに対するピーク面積比をYとし、最小二乗法にて一次回帰式($Y = aX + b$ 、重み付け: $1/X^2$)で作成する。試験内で作成した検量線が判定基準を満たせば、上記回帰モデル及び重み付けの検量線を本定量法の検量線として採用する。



精度管理QC

Q18.

バッチの精度管理のためのQC試料の設定及び評価について、どのバッチで実施していますか？（溶液中安定性を除く）

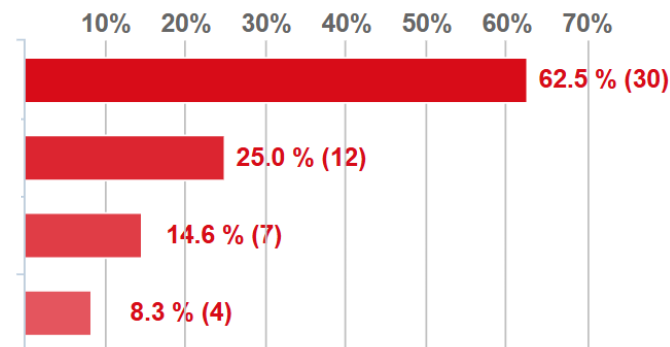
有効回答者数：45*（総回答者数：48）

真度及び精度の評価時以外の検量線を用いて濃度算出する全てのバッチ

真度及び精度の評価時以外の全てのバッチ
（上記に加え、選択性や回収率などを単独で評価する場合も含む）

安定性バッチのみ

その他（自由記述）



- 検量線で濃度算出するバッチに限れば、真度及び精度以外の全てが約60%で多数を占めたが、約15%は安定性バッチのみであった。
- 真度及び精度以外の全てのバッチで実施しているという回答は25%であった。

【DGコメント】

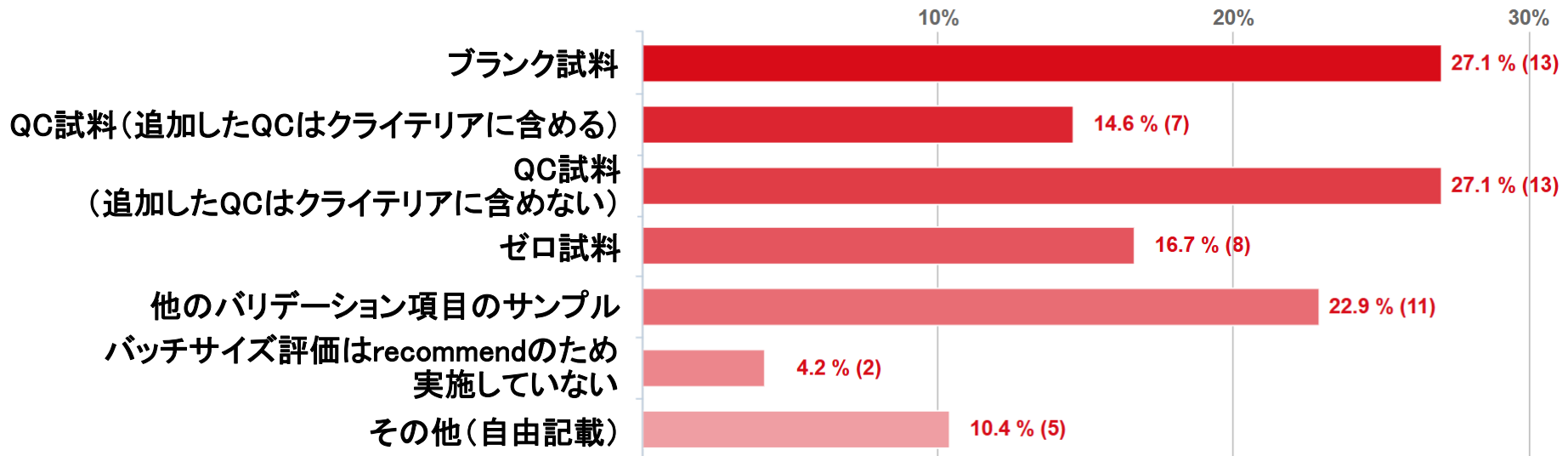
精度管理QCの設定は試料の調製、評価に伴う労力は増えるが、バリデーション不適合データが得られた際の棄却根拠及び原因究明として有用になることが考えられる。

バッチサイズ評価

Q19.

バッチサイズ評価の際、検量線とQC試料の間にどのようなサンプルを挟み込んで測定しますか (LC-MS/MS)

有効回答者数: 35* (総回答者数: 48)



- QC試料 > ブランク試料 > 他のバリデーション項目の試料 > ゼロ試料の順の回答数であった。
- QC試料の場合、追加したQC試料は評価に含めないの方が多かった。

【DGコメント】

経時的な変化を評価するためには、QC試料の挟み込みが最も効果的である。ただし、ガイドライン、トレーニングマテリアルの記載から、上記いずれの試料を挟み込むことも許容されると考えられる。

Overall estimate

ICH M10

Overall estimateに関する記述

① **真度及び精度** 3.2.5.2項

※ICH M10 3.2.5.2項抜粋

- 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、**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 試料の結果を含む、すべての結果を含めるべきである。
- 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っ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。

【If the within-run accuracy or precision criteria are not met in all runs, an overall estimate of within-run accuracy and precision for each QC level should be calculated.】

- 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。

【Between-run (intermediate) precision and accuracy should be calculated by combining the data from all runs.】

- 真度・精度評価において、Overall estimateと読み取れる記述がある。
「すべての値を用いて真度及び精度を算出すべきである」

Overall estimate

【Overall estimate(真度及び精度評価時)に関するDGの見解】

- 真度・精度：分析単位間
分析単位内の3回の結果
※**明確**な理由で不採用となった分析単位内の結果を**除く**
※**不明瞭**な理由で不採用となった分析単位内の結果を**除く**
(不明瞭な理由の再分析は恣意性が疑われることから、再分析実施の判断には注意が必要)
- 真度・精度：Overall estimate：
分析単位内の3回の結果(+ 不採用となった分析単位内の結果)
※**明確**な理由で不採用となった分析単位内の結果を**除く**
※**不明瞭**な理由で不採用となった分析単位内の結果を**含める**

補足コメント

- 真度・精度評価において、前処理ミスあるいは機器エラー等の**明確**な理由がない状況で再分析を実施することはあまりないと思われるため、分析単位間＝Overall estimateとなることが多いと考える

Overall estimate

ICH M10

Overall estimateに関する記述

②実試料分析 QC試料

3.3.2項及び8項の表1

※ICH M10 3.3.2項抜粋

- 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、生体試料中薬物濃度分析報告書で報告すべきである(8 項「文書化」及び表1 を参照)。
- 全体の平均真度及び／又は精度が15%の基準を満たさない場合は、逸脱の原因を特定するための調査を実施すべきである。
- 比較BA／BE 試験では、この逸脱はデータの棄却につながることもある。

※8項抜粋
【表1(分析)】

生体試料中薬物濃度分析報告書*

すべての試験：

- QC 試料の真度及び精度の測定結果を含むすべての採用された分析単位の全体的な(分析単位間の)QC 試料の結果、並びに採用された分析単位間における真度及び精度の結果を示す表

➤ 実試料分析において、QC試料のOverall estimateが必要である。

Overall estimate

ICH M10

Overall estimateに関する記述

②検量線 8項の表1

【表1(分析)】

バリデーション報告書*	生体試料中薬物濃度分析報告書*
すべての試験： - すべての分析単位（棄却した分析単位を含む）及び分析日を示す表 - 採用されたすべての分析単位の検量線用標準試料濃度及び応答関数の結果（検量線パラメータ）を真度及び精度と共に示す表 - 分析単位内及び分析単位間の QC 試料の結果及び検量線用標準試料（真度及び精度の分析単位のもの）を示す表。判定基準から逸脱した値を明示すること。 - リガンド結合法ではトータルエラーの値を含める。	すべての試験： - すべての分析単位、判定（採用及び棄却）、棄却の理由及び分析日を示す表 - 採用されたすべての分析単位の検量線用標準試料濃度及び応答関数の結果（検量線パラメータ）を真度及び精度と共に示す表 - QC 試料の真度及び精度の測定結果を含むすべての採用された分析単位の全体的な（分析単位間の）QC 試料の結果、並びに採用された分析単位間における真度及び精度の結果を示す表

- バリデーション及び実試料分析において、検量線試料のOverall estimateが必要である。
- クライテリアを設けるかどうかは各社対応が分かれるところである。

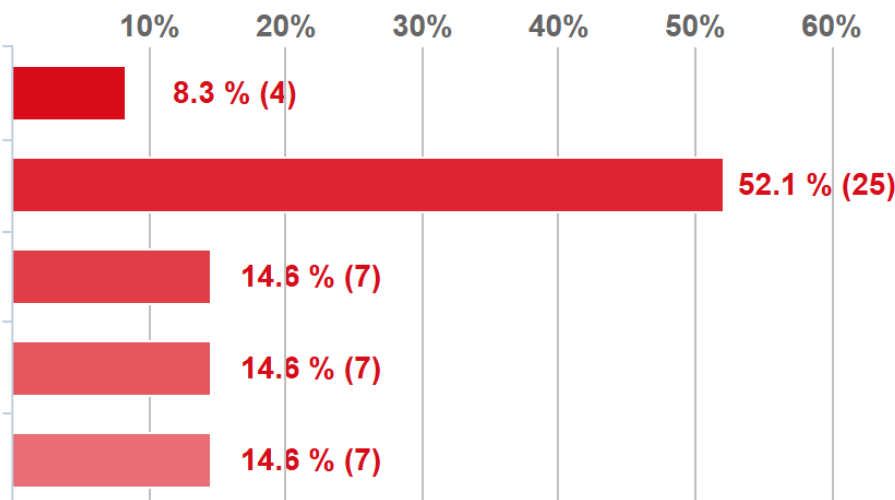
Overall estimate

Q20. **真度及び精度**のoverall estimateに関する記載※がありますが、QC試料のoverall estimateで判定基準を満たさない濃度があった場合の対応を教えてください。

※ICH M10 3.2.5.2項 (LC-MS/MS)、4.2.4.2項 (LBA)

有効回答者数:37(総回答者数:48)

1濃度でもoverall estimateで外れた場合は
真度及び精度の評価を不適合とする



【DGコメント】

- まず前提として、回答多数であった前処理ミス・機器エラー等の明確な原因により不採用となった分析単位(真度・精度評価)は、Overall estimateに含めなくてよい。
- Overall estimateで基準外となった場合は、原因究明・考察した上で対応を検討する必要がある。例えば外れ値に引っ張られて基準を逸脱したなど、分析法の信頼性に影響を与えないことを説明可能な場合においては、許容される可能性がある。

Overall estimate

Q20. 真度及び精度のoverall estimateに関する記載※がありますが、QC試料のoverall estimateで判定基準を満たさない濃度があった場合の対応を教えてください。

※ICH M10 3.2.5.2項 (LC-MS/MS)、4.2.4.2項 (LBA)

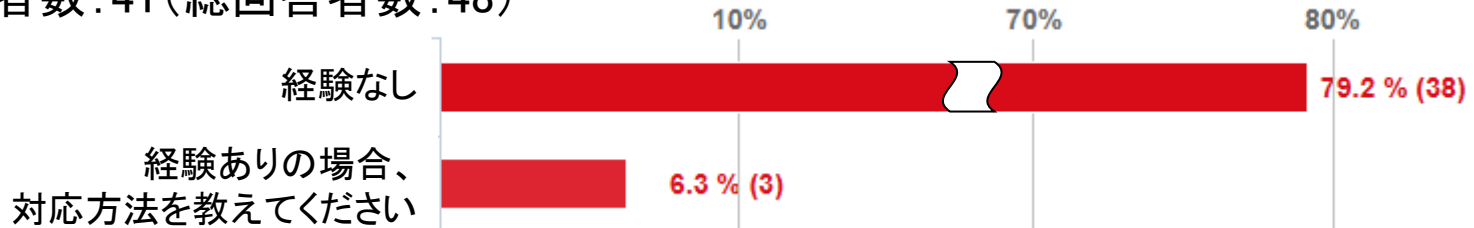
【自由記述より】

- 実際には発生しない気がするが、“not met”濃度についてoverall estimateも外れた場合、いったん不適合と判断する(レスポンスの再現性が悪いなどの脆弱性がある可能性がある)
- 外れたことはないが、外れた場合は分析回数を増やして対応することもある
- 原因追及した上で、外れた原因が前処理・測定ミスに起因していたことが明白であった場合は、基準を満たさなかった分析単位を不採用として、再分析を実施する
- 外れた原因が前処理・測定ミスに起因していたことが明確な場合は、M10本文内でoverall estimateから除外可能と記載があるので、それらが原因の場合は除外する。(前処理・測定ミスをどのように第3者に示すかが悩ましいところではある)

Overall estimate

Q21. **実試料測定時にQC試料**のoverall estimateで基準を外れた経験はありますか？

有効回答者数: 41 (総回答者数: 48)



【経験ありの回答者の対応方法】

- その分析Batchを全て不採用とし、再測定を実施
- 注釈を記載し、前処理ミスと考えられるQC試料を除いて再計算を実施、または再波形処理を実施
- 参考値、推定値とする (M10準拠のバリデーションではなかったため)

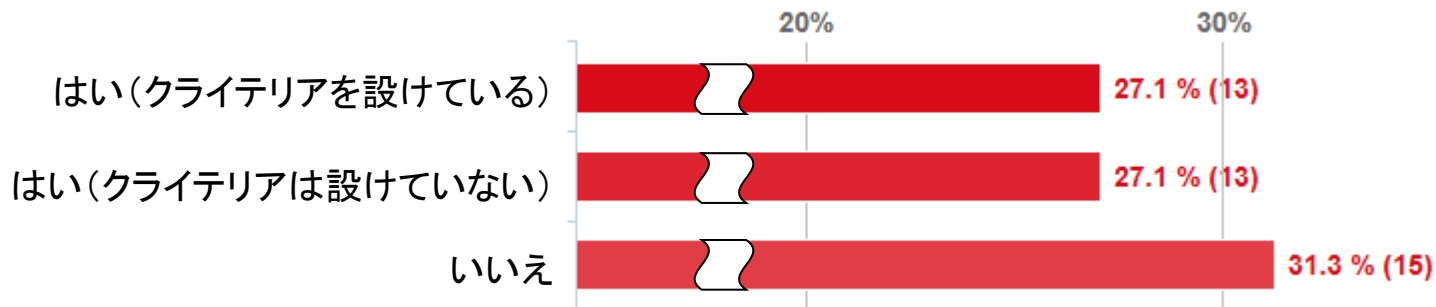
【DGコメント】

- 判定基準を逸脱した場合、原因を特定するための調査は必要であり (p.67参照)、原因が明確かつサンプル測定の信頼性に影響を及ぼさない場合には基準外であっても許容されると考える。
- 一方、分析単位内で基準を満たした場合でも、基準外のQC試料が散見され、かつOverall estimateの基準を逸脱した場合は分析法の見直しを考慮する必要がある。

Overall estimate

Q22. **実試料測定時に、検量線の各濃度でもoverall estimate (真度・精度)を評価していますか？**

有効回答者数: 41 (総回答者数: 48)



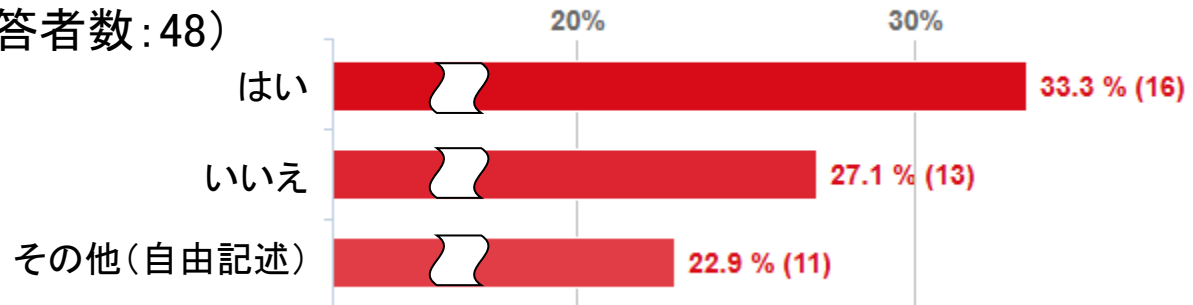
【DGコメント】

- p.68参照: 検量線試料のOverall estimateは必要
- 半数以上の施設は、既に対応済
- 検量線のOverall estimateにクライテリアを設けている施設は約3割

Overall estimate

Q23. 実試料測定時のoverall estimate (検量線 and/or QC試料)において、採用した分析単位内に基準を逸脱した試料(検量線and/or QC試料)が存在する場合がありますが、これら試料も含めて評価していますか？

有効回答者数: 39 (総回答者数: 48)



【自由記述】

- 基準を逸脱したQC試料は含めるが、検量線試料は含めない(7)
- 試験操作や機器のエラーに起因する逸脱の場合は含めない(1)
- 経験なし(2)
- ケースバイケース(1)

➤ 検量線試料については基準を逸脱したポイントを除外し検量線を再計算するため、除外したポイントは計算に含めないという施設が多かった

Overall estimate

Q23. 実試料測定時のoverall estimate (検量線 and/or QC試料)において、採用した分析単位内に基準を逸脱した試料 (検量線 and/or QC試料)が存在する場合がありますが、これら試料も含めて評価していますか？

【DGコメント】

- 検量線: 基準を逸脱した試料をoverall estimateに**含めない**
「採用された分析単位」の検量線を用いてoverall estimateするが、基準を逸脱した検量線試料は棄却され、検量線 (採用された分析単位) から除外される。そのため、基準を逸脱した検量線試料を計算に含める必要はないと考える。
- QC試料: 基準を逸脱した試料を基本的にoverall estimateに**含める**
「採用された分析単位」のQC試料を用いてoverall estimateするが、採用された分析単位には基準を逸脱したQC試料も含まれる。そのため、これら試料を含めた上で、全体的なQC試料の結果を評価する必要があると考える。

その他(バリデーション再分析)

Q24. バリデーション項目(真度及び精度以外の項目も含め)で判定基準を満たさなかった場合の対応や、SOPまたは試験計画書で定めていることがあれば教えてください(SD判断による再測定等)。

有効回答者数:27

- 外れた項目について、再分析を実施(19)
 - SD判断による再分析(6)
 - 再分析しても基準を満たさない場合は、測定法を再検討することもある
 - 再分析しても基準を満たさない場合は、スポンサーと相談(CRO)
 - 作業者による操作ミスが疑われる場合は、SD判断で再試験を実施
 - 追加測定を2回行い、採用データを判断する(3)
 - 原因が操作や機器のエラーによるものであれば再分析を行う(3)
 - 契約書に従うことになるが、再測定を依頼することが多い(メーカー)
 - 再測定結果から測定法を変更するかどうか判断する
 - 追加の検証を行い、定量に与える影響を報告書に記載する
 - スポンサーによって、計画書に検証のための再分析の記載あり(CRO)
 - 安定性については再測定のSOPで規定している
 - 原因究明を行い、再度評価を行うことにしている

➤ 判断基準を逸脱した場合、再分析を行うと回答した施設が多かった

その他(バリデーション再分析)

- 規定なし(4)
 - 疑問点があれば複数のメンバーとマネジャーで構成されている合議体(意見交換できる仕組み)がある
 - 逸脱対応としてレスキューするか、定量法再検討となる
- その他
 - 結果を考察し対応策を考える
 - 各CROのポリシーを確認し、問題ないと判断した場合従う
 - 試験計画書変更書を出した上で、凍結融解などは融解条件や回数を減らして再度確認。保存安定性の場合、ある程度の期間が取れているのであればその期間をもって打ち切り。
 - 分析法の性能上の理由と考えられた場合はバリデーションを中止し、分析法の改良を検討する

【DGコメント】

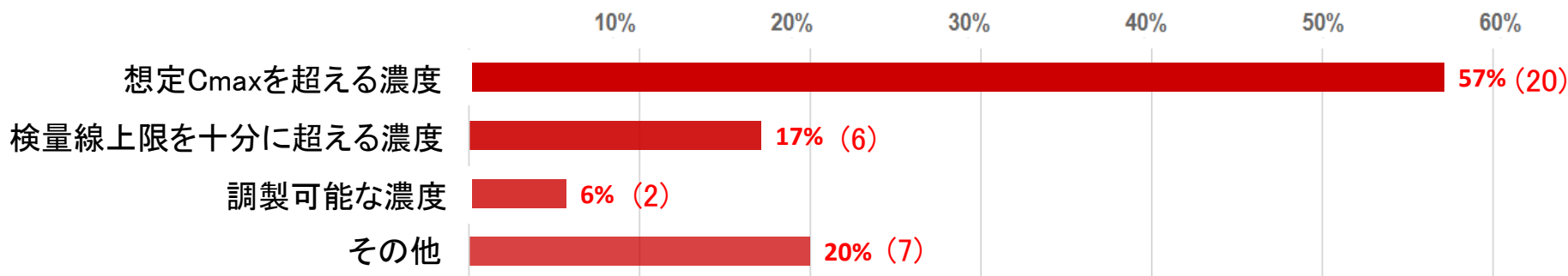
- 不明瞭な理由での再分析は恣意的操作と捉えられかねないため、基準外となった項目の再分析基準については、予めSOPや計画書に規定しておくことが望ましいと考える。
- 基準を逸脱した理由が明確ではない場合、分析法の性能あるいは堅牢性等に起因する可能性が疑われた場合には、バリデーションを中断し、分析法を改良する必要がある。

希釈QC

Q25.

希釈QC(定量上限を超える高濃度QC)の濃度はどのような考えで設定していますか？
もしバリデーションと実測定で異なる場合はそれぞれの対応について教えてください。

有効回答者数: 35(総回答者数: 48)



【その他の回答】

- ・ 希釈直線性で評価した濃度に設定
- ・ 定量上限を超える実検体濃度が想定される場合に設定
- ・ バリデーションでは検量線上限を超える濃度に設定し、実測定時は想定Cmaxを考慮して設定

ICH M10 3.3.2項抜粋

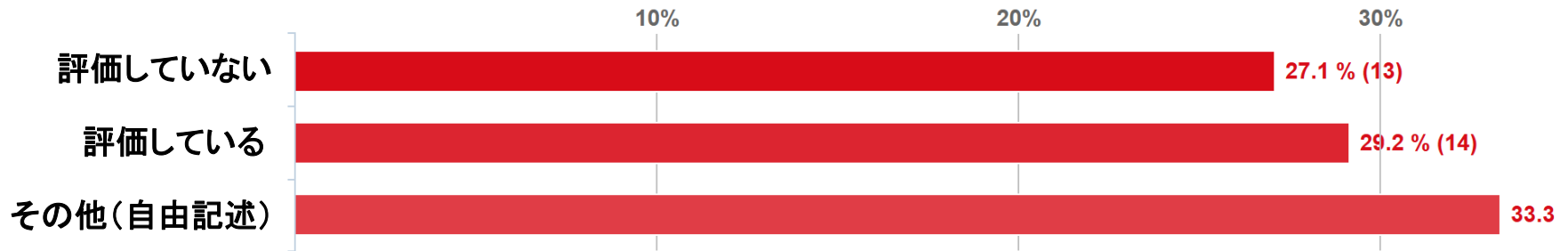
希釈QC試料は、**希釈される実試料の濃度(又は定量上限)以上**とし、かつ実試料と同じ希釈倍率を用いて希釈すべきである。

希釈QC

Q26.

実試料の濃度が検量線の定量範囲の定量上限よりも一貫して高い場合（予想される場合も）、そうした高濃度を反映できるよう高濃度のQC試料の安定性評価を実施しますか？

有効回答者数：40*（総回答者数：48）



【その他の回答】

- ・ 定量範囲変更のパーシャルバリデーションを実施する
- ・ 調製が可能な場合は評価する
- ・ 定量上限を超える程度により対応を変える

トレーニングマテリアル(P12)

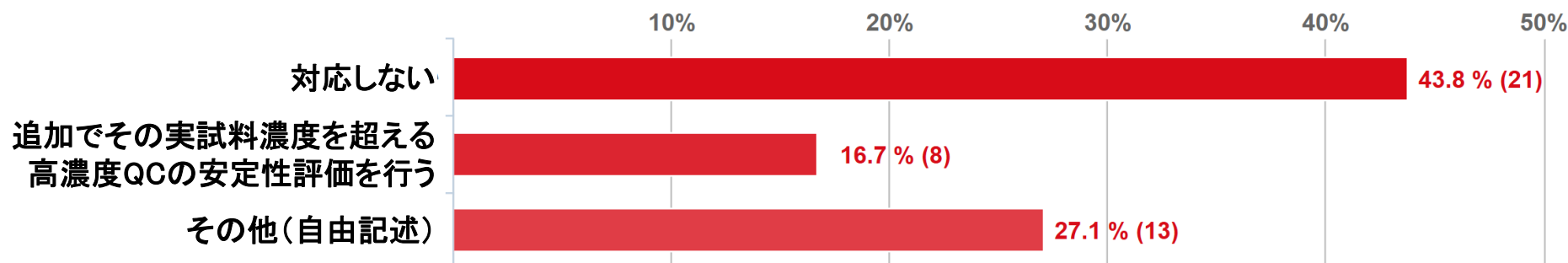
安定性評価の重要性は、規制上の決定に関連する試験の重要性と、ULOQ を超える濃度範囲の試料数によって異なる。

高濃度QC

Q27.

既にバリデートされている分析法について、実試料の濃度がバリデーションで評価した（定量上限を超える）高濃度QCを超えた場合、追加の対応を実施しますか？

有効回答者数：42（総回答者数：48）



【DGコメント】

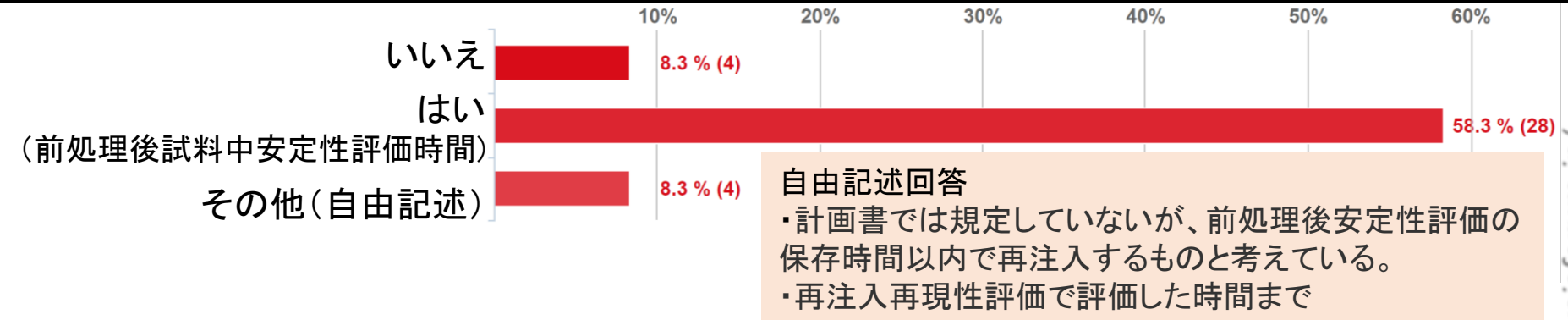
- サンプル濃度がULOQを超えたときの対応については、ULOQを超えたサンプル数の基準はなく、状況に応じて柔軟に判断する必要があるため、サンプル濃度の分布や試験の目的などを総合的に勘案して適切に対応することが重要である。



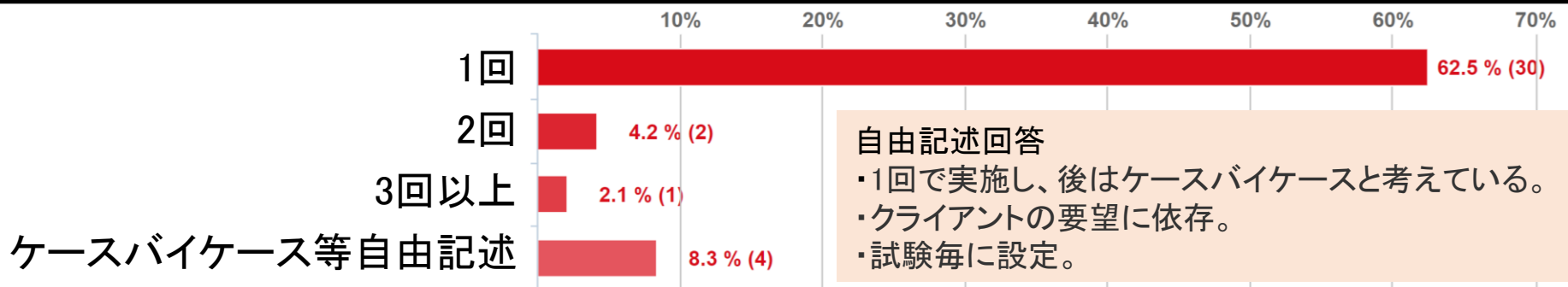
再注入再現性

各有効回答者数: 36* (総回答者数: 48)

Q28. バリデーションでの再注入再現性評価において、再注入までの保存時間を規定していますか。



Q29. バリデーションでの再注入再現性評価において、再注入の回数は何回まで評価していますか。



保存時間は前処理後試料中安定性評価の保存時間(28/36)、回数は1回(30/36)に回答が集中した。

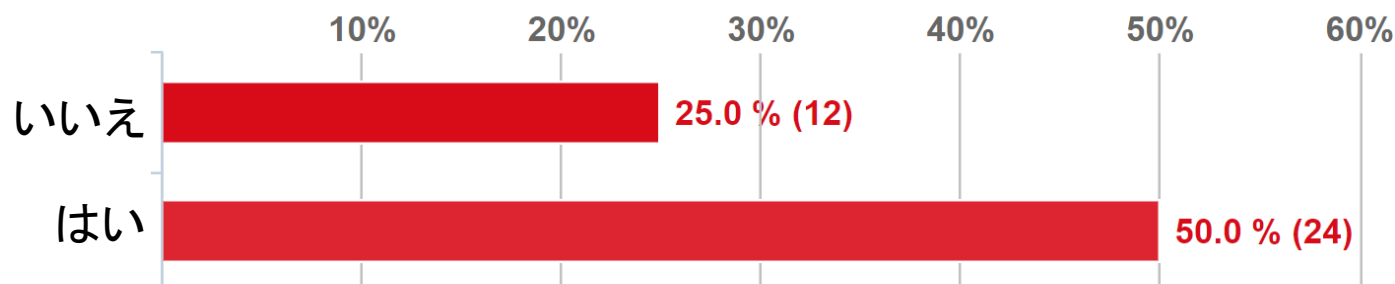


再注入再現性

Q30.

実試料分析において再注入までの保存時間や再注入回数を規定していますか。

有効回答者数: 36 (総回答者数: 48)



約7割(24/36)の回答者が実試料分析で再注入について規定

- 保存時間: 全回答者(24/24)がバリデーションで評価した時間内と回答
- 再注入回数: 「規定なし」と、「バリデーションで評価した回数」が同数(各12回答)
「2回以上の再注入を想定していない」という回答もあり

【DGコメント】

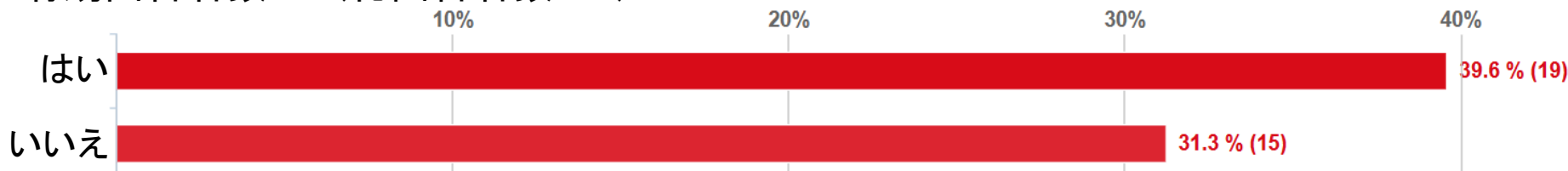
バリデーション時の再注入再現性は、前処理後試料中安定性の保存時間以内で評価すること、また実試料分析においては、再注入再現性で確認された保存時間及び再注入回数の範囲内で実施することが望ましいと考える。



ISレスポンス

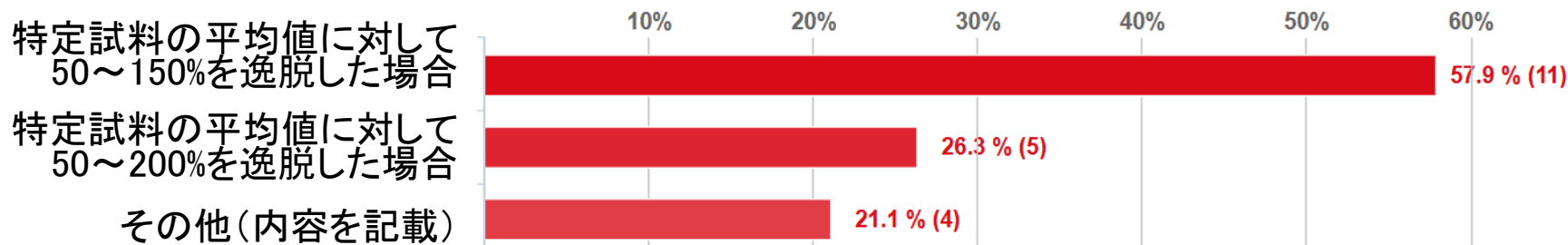
Q31. 実試料分析のISレスポンスに関する再分析基準はありますか？

有効回答者数: 34 (総回答者数: 48)



Q32. ISレスポンスに関する具体的な再分析基準を教えてください。

有効回答者数: 19* (総回答者数: 19)



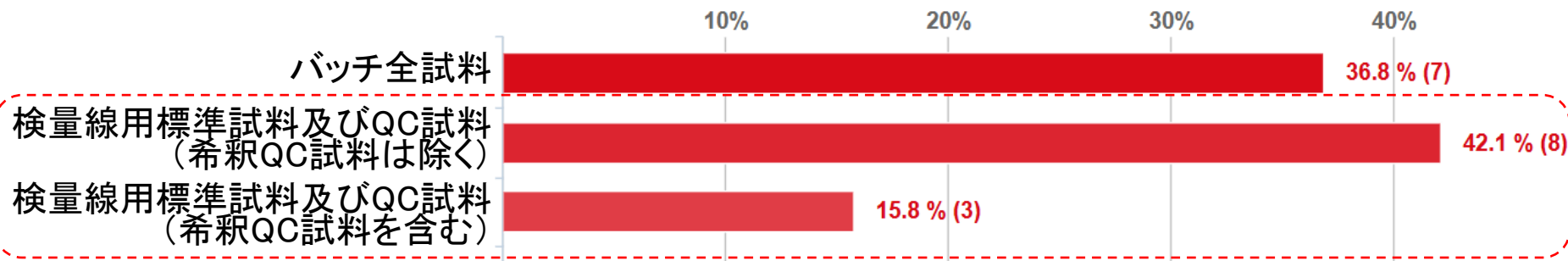
・特定試料の平均値に対して25～175%を逸脱した場合 (2)

➤ 約60%の回答者が50～150%を再分析基準に設定している。

ISレスポンス

Q33. Q32での「特定試料の平均値」の特定試料はどの試料を対象としていますか。

有効回答者数: 18 (総回答者数: 19)



【ICH M10】

3.3項 ISレスポンスにおける**系統的な変動**の有無を確認すべき

3.3.4項 「**実試料のISレスポンス**」と、「**検量線及びQC試料のISのレスポンス**」に明らかな差異がある場合、**再分析**が必要(再分析基準は試験計画書やSOPで定義すべき)

【DGコメント】

- トレーニングマテリアルでは、既知試料(検量線用標準試料+QC試料)と未知試料のISレスポンスを比較評価している。その意図は、マトリックスの厳密な違いによる影響を検出するためと推察され、**既知試料を対照(特定試料)**とすることが適切と考える。既知試料に希釈QCを含めるか否かについては、いずれの対応でも差し支えないと考える。
- なお、ICH M10では、ISレスポンスの変動評価及び再分析評価に関する記述があるものの、ISレスポンスに基づく判定基準の記述はなく(3.3.2項)、各社で基準を設定する必要がある。

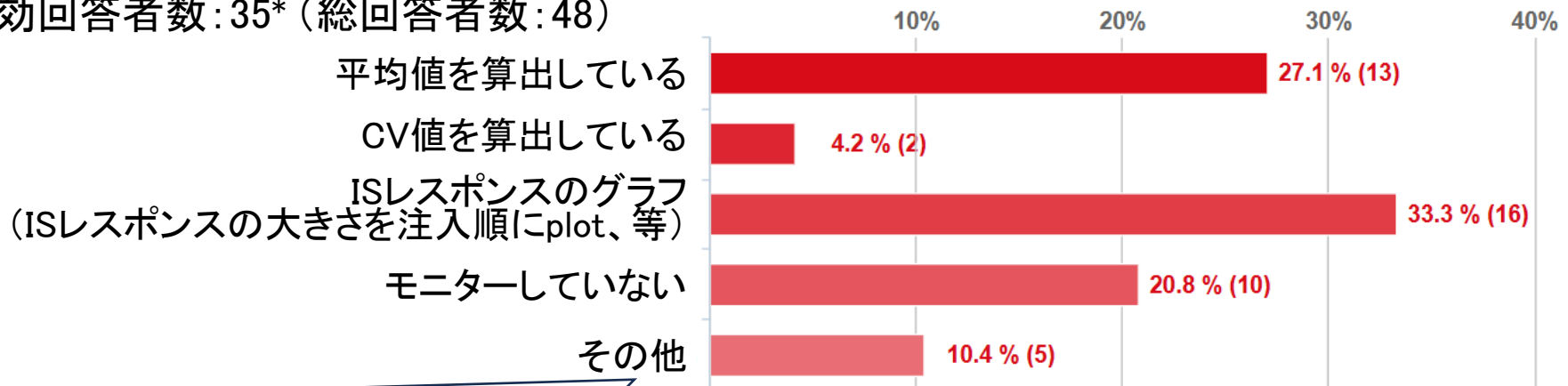


ISレスポンス

Q34.

ISレスポンスのモニター方法を教えてください。

有効回答者数: 35* (総回答者数: 48)



- ・「変動を確認する」とし、具体的な方法は定めていない(1)
- ・バリデーション項目を満たさないような事例では要因の分析のためにISレスポンスのモニターをすることがある(1)
- ・レスポンスの値だけではなく、経時的な傾向を含めて確認するために、グラフを検討中(1)
- ・ISレスポンスの平均値をAnalystソフトウェアで算出している(1)、分析担当者ではないため不明(1)

- グラフを選択した13名の回答者が臨床バイオアナリシスを主な業務としていた
- 【ICH M10】表1にて、比較BA／BE試験では棄却された分析単位を含む各分析単位におけるISレスポンスのプロットの文書化が求められている
- 【トレーニングマテリアル】平均値、CV値、グラフが例示されている

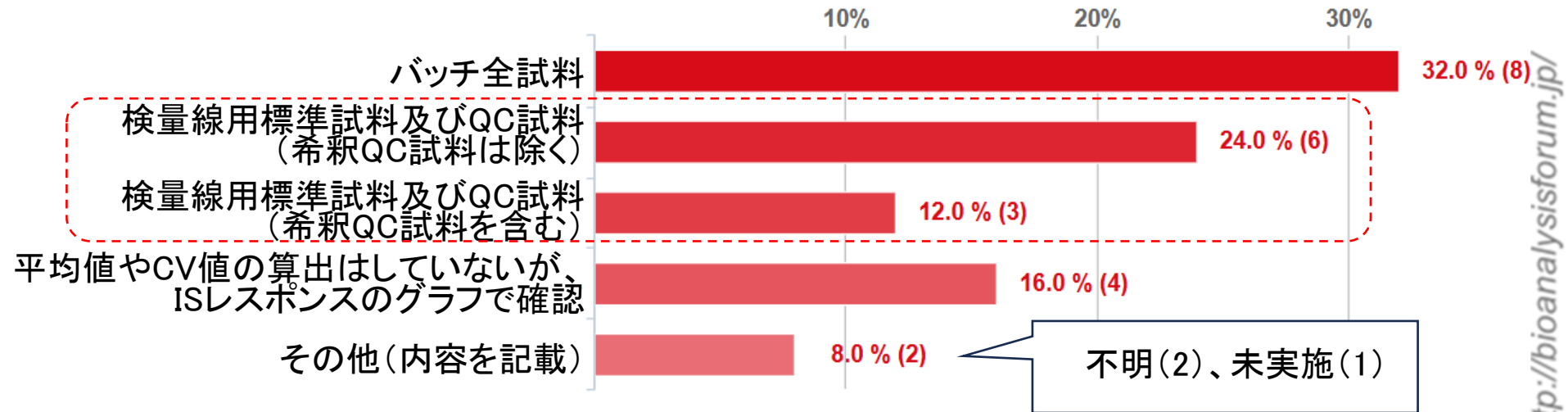


ISレスポンス

Q35.

Q34において以下のいずれの試料を対象として平均値 and/or CV値を算出しますか。

有効回答者数: 22* (総回答者数: 25)



- 希釈QCを除く／含むの違いはあるが、合計で約40%の回答者が検量線及びQC試料を対象としていた。
- Q34でCV値を選択した回答者(2名)は、Q35でバッチ全試料を選択していたことから、前述の約40%の回答者は平均値のみを算出していると推察される。

ISレスポンスのモニタリング方法

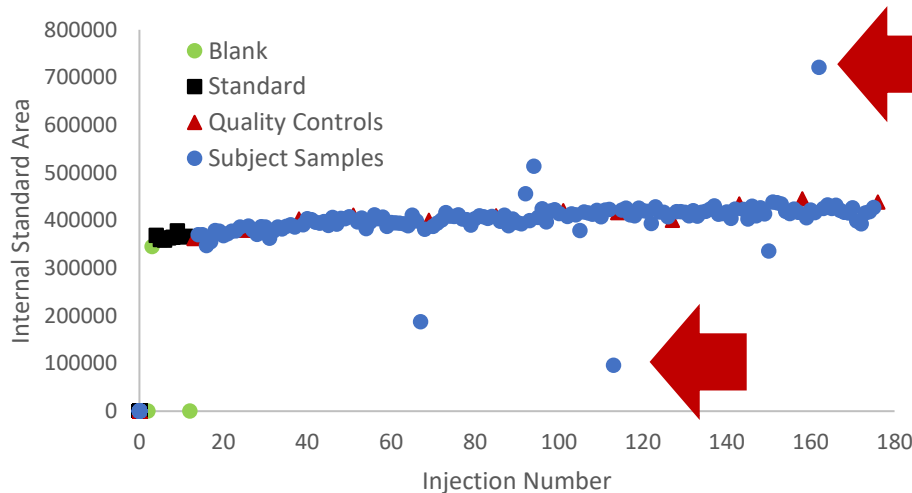
➤ トレーニングマテリアルとアンケート結果を参考としたモニタリング方法の一例

モニタリング方法		目的
(1)	$\frac{\text{個別のISレスポンス}}{\text{特定試料のISレスポンス平均値}} \%$	外れ値の検出
(2)	$\frac{\text{未知試料のISレスポンス平均値}}{\text{既知試料のISレスポンス平均値}} \%$	系統的な変動の検出
(3)	全試料対象としたCV%	全体のバラツキの検出

ISレスポンスのモニタリング方法

【トレーニングマテリアル】ISレスポンスの傾向に問題がある場合の例

(1) ある未知試料のISレスポンスが他の試料と比較して著しく高い／低い場合



✓どんな状況で起こるか？

- ① IS等の添加ミス
- ② 注入エラー
- ③ マトリックス効果(個体間・個体内)等の違い

$$\frac{\text{個別のISレスポンス}}{\text{特定試料のISレスポンス平均値}} \times 100\%$$

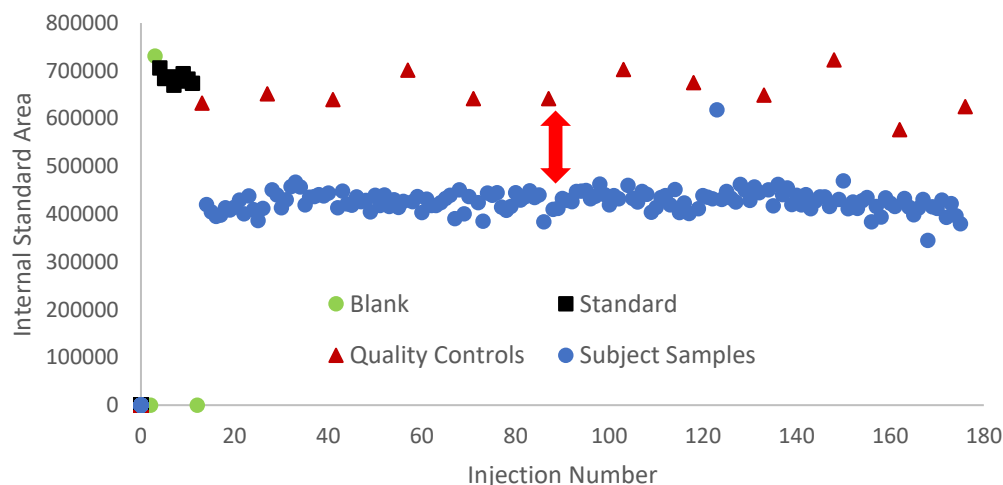
*ICH M10 EWG, ICH M10 Training Material, 2024.を一部改変

【DGコメント】

- 特定試料の平均レスポンスに対する基準を設ける。アンケートでは50～150%を逸脱した場合を再分析基準とすることが多数であり、IS添加ミスの検出にも有効である。
- 再分析時に外れ値が再現され、マトリックス効果が原因と疑われた場合には、追加検討が望ましい(平均的なレスポンスが得られているブランクマトリックスで希釈する等)

ISレスポンスのモニタリング方法

【トレーニングマテリアル】ISレスポンスの傾向に問題がある場合の例
 (2) 既知試料に対する未知試料のISレスポンス平均値に差がある場合



✓どんな状況で起こるか？
 ・マトリックス効果の違い

未知試料のISレスポンス平均値
 既知試料のISレスポンス平均値 %

*ICH M10 EWG, ICH M10 Training Material, 2024.を一部改変

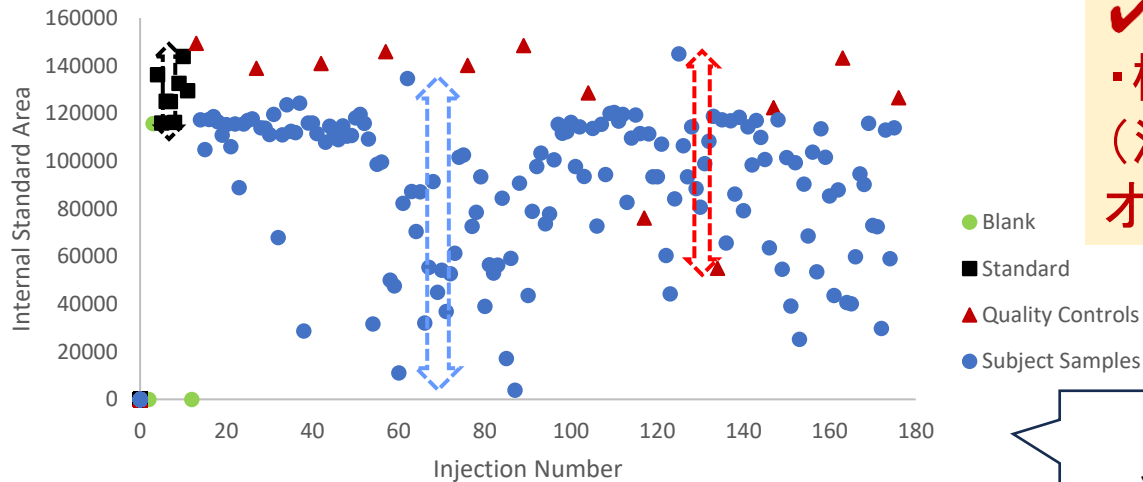
【DGコメント】

- 未知試料と既知試料のISレスポンスをモニター及びそれぞれの平均値の比を算出し、マトリックスの相違によるISレスポンスの傾向に差が認められるか否かを評価する。
- 特にISが安定同位体ではない分析法において、マトリックス効果の違いによる定量値の疑わしさを検出可能と考えられる。

ISレスポンスのモニタリング方法

【トレーニングマテリアル】ISレスポンスの傾向に問題がある場合の例

(3) 全体的にバラツキが認められる場合



*ICH M10 EWG, ICH M10 Training Material, 2024.を一部改変

✓どんな状況で起こるか？
・機器の汚染や故障
(注入エラーや不均一なイオン化等)。

全試料対象としたCV%

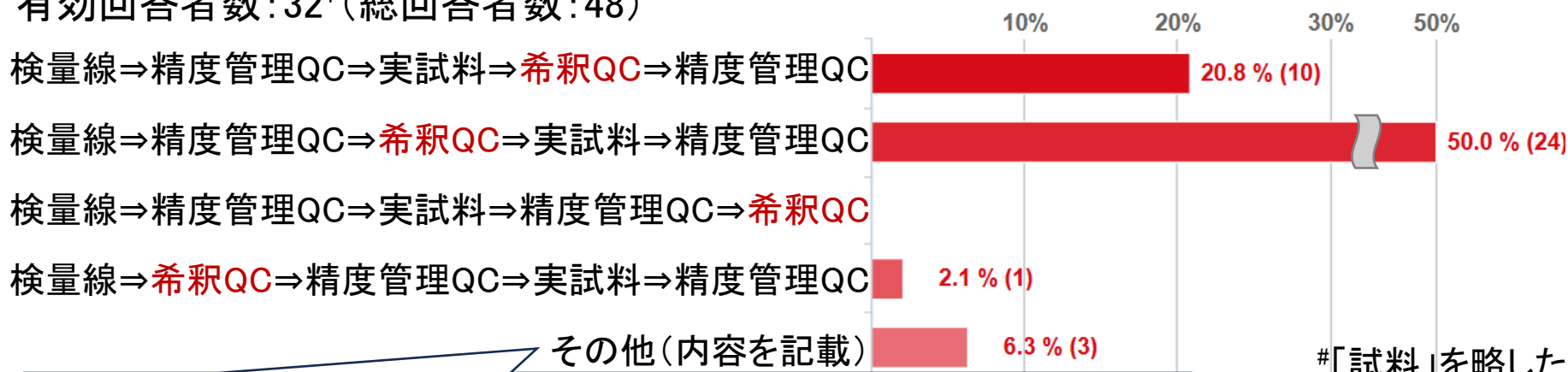
【DGコメント】

➤ バッチ全体のバラツキを評価する上では、CV値を算出することが有用である。

実試料分析時の希釈QC

Q36. 分析バッチ内に希釈QCが含まれる場合、注入順をどのように設定していますか？

有効回答者数: 32* (総回答者数: 48)



- ・検量線⇒精度管理QC⇒**希釈QC**⇒実試料⇒**希釈QC**⇒精度管理QC (1)
- ・精度管理QCとして希釈QCを含む場合がある (1)、不明 (1)

【ICH M10】希釈された実試料を含む分析単位には、希釈QC試料を含むべき (3.3.2項)

【パブコメ】希釈QC試料の配置については、ガイドライン等の記載を参考に、個々の状況を踏まえて判断すること。なお、QC試料の配置については、実試料全体に分散させて配置することが推奨されているが、実試料の前後に配置することでも可

【DGコメント】

- 精度管理QCで希釈QCを挟むことにより、分析の妥当性を担保した条件にて希釈操作の妥当性を判断することが出来ると考える。

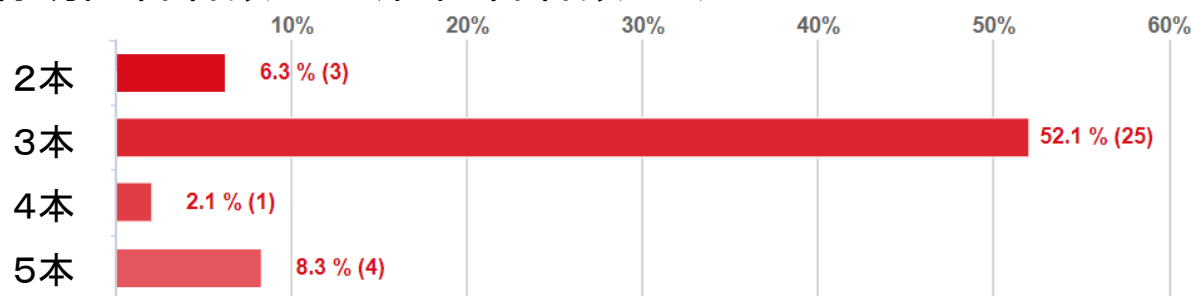


希釈QC

Q37.

分析バッチ内における1つの希釈倍率に対する希釈QC試料の本数を教えてください。

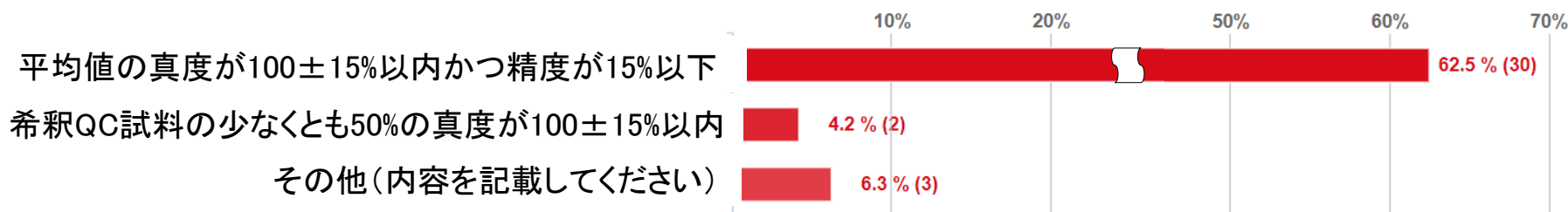
有効回答者数: 29* (総回答者数: 48)



Q39.

希釈QC試料の判定基準を教えてください。

有効回答者数: 33* (総回答者数: 48)



【その他の回答】

- 希釈QCの繰り返し2/3以上(67%以上)の結果が真度±15%以内

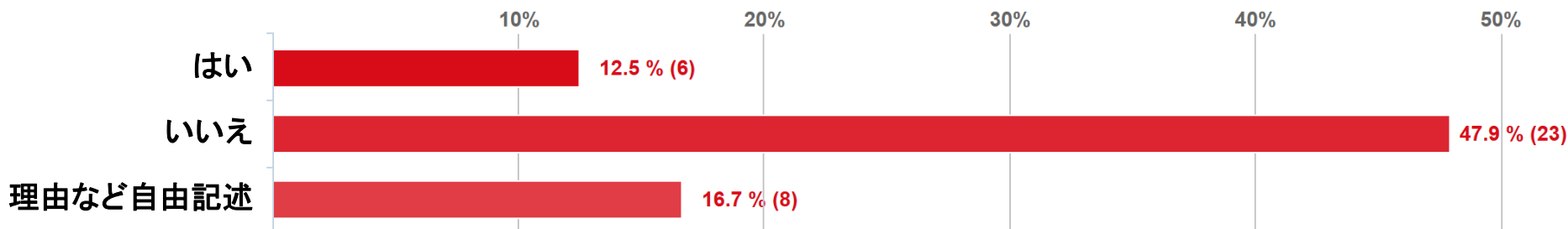


希釈QC

Q38.

希釈分析を行った分析単位において、「希釈分析した実試料濃度＞希釈QC試料濃度」であった場合、再分析を行いますか？

有効回答者数: 30* (総回答者数: 48)



【DGコメント】

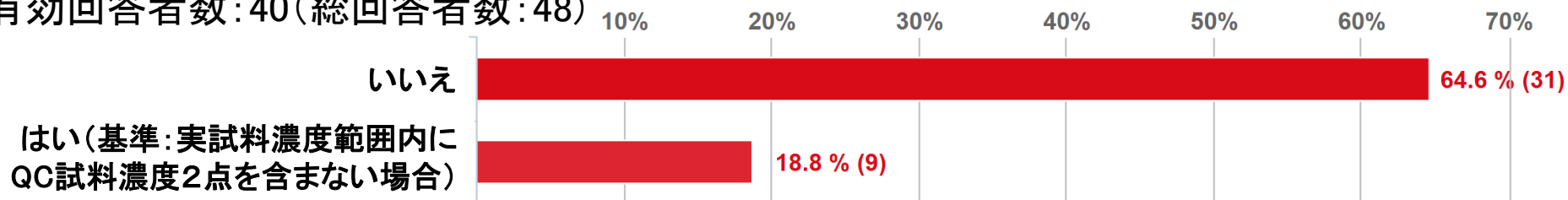
- 実試料測定における希釈QCの意義は、希釈した実試料濃度の担保より、希釈操作の妥当性を示すことに重点が置かれる傾向にある。

定量範囲

Q40.

バリデーション時の定量範囲に対して、実試料濃度が「narrow range」と判断する場合の基準はありますか。

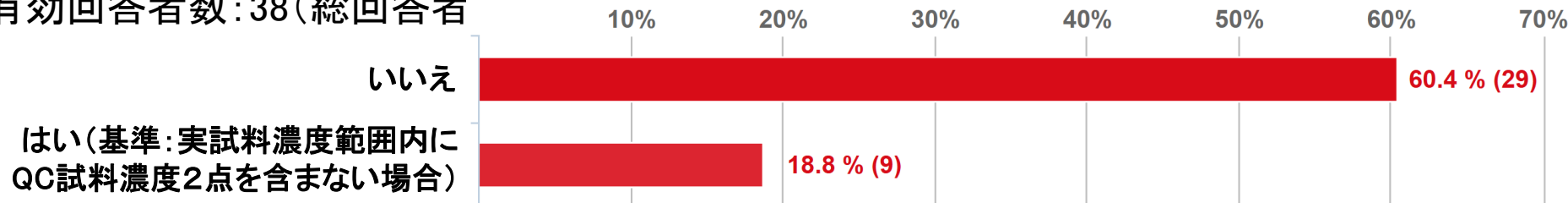
有効回答者数: 40 (総回答者数: 48)



Q41.

検量線範囲について、「an unanticipated clustering of study samples at one end of the calibration curve」と判断する場合の基準はありますか。

有効回答者数: 38 (総回答者数: 48)



【DGコメント】(参考: ICH M10 3.3.2項)

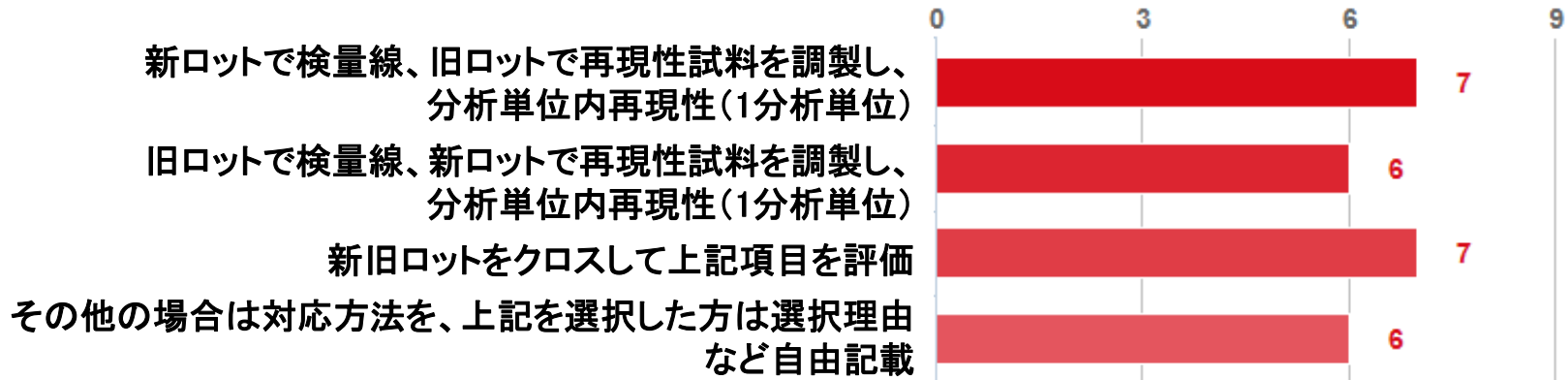
- 定量範囲における実試料濃度の偏りを判断する基準については、実試料の濃度範囲内に2つ以上のQC試料濃度が含まれないときが目安となると考えている。

標準物質のLot変更

Q42.

新旧ロットがある場合の対応方法を教えてください。(LBA)

有効回答者数: 21* (総回答者数: 48)



<自由記述回答(一部要約)>

- ・ 新ロットで検量線・再現性試料を調製し、分析単位内再現性(1分析単位) (1)
- ・ 新ロットで検量線, 新旧ロットで再現性試料を調製し, 分析単位内再現性を実施(1分析単位) (3)

- いずれの回答もおよそ同じ割合
- その他の意見では「新ロットで検量線、新旧ロットで再現性試料を調製し、分析単位内再現性を実施が3施設

標準物質のLot変更

Q42.

新旧ロットがある場合の対応方法を教えてください。(LBA)

ICH M10 4.1.1項より抜粋

生体試料中薬物濃度分析に用いる標準物質のバッチが変更された場合は、分析法の性能に関するパラメータが判定基準内にあることを保証するため、新しい標準物質を使用する前に、**元の標準物質から調製したQC試料と新しい標準物質から調製したQC試料**を用いた生体試料中薬物濃度分析による評価を実施すべきである。

【DGコメント】

- 新旧ロットをクロスし分析単位内再現性(1分析単位)することが望ましいが、検量線についてはいずれか一方でも良いと考える

検量線に新ロット: 今後使用する新ロットにて検量線の評価も可能

検量線に旧ロット: すでに品質が担保されている検量線にて再現性評価が可能

標準物質のLot変更

Q43.

使用期限切れや残量不足など、何らかの理由で旧ロットが使用できない場合はどのような評価を行っているか教えてください。(LBA)

有効回答者数: 13 (総回答者数: 48)

- 新ロットのみで、分析単位内再現性を評価 (1分析単位)
可能な場合は、保存済み旧ロットの再現性試料を新ロット検量線にて評価
- ISRを実施 (測定済み試料を測定し再現性の確認)
- 期限切れの場合でも、残量がある場合にはそのまま使用して評価
新Lotのみで確認し、検量線の形状や吸光度を確認し採否を総合的に判断

「新ロットのみで、分析単位内再現性を評価 (1分析単位)」が約6割
ISRを実施 (測定済み試料にて再現性を確認) が3施設

【DGコメント】

- 基本的には、期限切れ及び残量不足の前にパーシャルバリデーションを実施する必要があるが、新旧ロットの直接比較ができない状況下においては、COAで品質を確認することに加え、新ロットにて分析単位内再現性 (1分析単位) を評価することが望ましいと考える。
- 旧ロットとの比較検証としてISRも有用と考える。



Critical Reagents

ICH M10: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis

– Training Materialより抜粋

Section 4 Example 2

4.1.2 Critical Reagents

Examples of Minor and Major Changes to Critical Reagents

Minor change	Major change
A new purification derived from a previous qualified batch	A change in production method of antibodies
Source/Supplier is changed but the reagent is the same (e.g., same clone)	A new clone from monoclonal antibody production
A new affinity purification of polyclonal sera from the same animals	A new bleed of animals for polyclonal antibodies
A new conjugation using the same protein lot	A new cell line for the generation of recombinant material



Critical ReagentsのLot変更

Q44.

Critical Reagentsのロット変更時はどのように評価されていますか？（LBA）
（Minorチェンジの場合）

有効回答者数：16（総回答者数：48）

- ・ 新ロットのみで、分析単位内再現性を評価（1分析単位）
- ・ 新旧ロットを用いたQC試料測定による同等性確認
- ・ パーシャルバリデーション
- ・ 特になし

- 約8割が新ロットのみで、分析単位内再現性を評価（1分析単位）と回答
- 新旧ロットを用いた同等性確認、又はパーシャルバリデーション実施との回答がそれぞれ1施設

ICH M10 4.1.2項より抜粋

軽微な変更（例えば、1つの試薬の入手先の変更）であれば、1回の真度及び精度の比較評価で特徴づけのためには十分である。



Critical ReagentsのLot変更

Q45.

Critical Reagentsのロット変更時はどのように評価されていますか？（LBA）
（Majorチェンジの場合）

有効回答者数: 11（総回答者数: 48）

- ・ パーシャルバリデーションの実施
- ・ 新ロットの検量線で基準を見たすことを事前に確認する
- ・ 検量線、分析単位内および選択性の確認
- ・ 新ロットのみで分析単位内（1分析単位）、または分析単位間
- ・ 安定性を除くフルバリデーション

- 安定性を除くフルバリデーションを実施している施設が約3割
- 各社評価項目がわかれた
- 新旧ロットをクロスさせて評価を実施している施設はみられなかった

ICH M10 4.1.2項より抜粋

大きな変更であれば、追加のバリデーション試験が必要となる。理想的には、新旧試薬を用いた方法の直接比較により、変更前後の評価を行う。



Critical ReagentsのLot変更

会場アンケート

試薬の種類	Lot変更内容	ロット変更時の確認				
		*1	*2	*3	*4	*5
結合試薬	Minor	—	7	—	—	—
	Major	—	2	—	1	1
標識体	Minor	—	5	—	—	—
	Major	—	3	1	1	1

*1: 実施しない

*2: 新ロットを用いた分析単位内

(人)

*3: 新旧ロットをクロスさせた分析単位内

*4: パーシャルバリ_検量線・分析単位内・選択性

*5: フルバリデーション_安定性を除く

【DGコメント】

- Minorチェンジの場合は、ICH M10に記載の通り新ロットのみを用いた分析単位内再現性評価(1分析単位)の確認で十分と考える。
- Majorチェンジの場合は、変更内容にあわせた評価項目の選択及び新旧ロットをクロスさせた直接比較(分析単位内再現性評価)の実施が望ましいと考える。



Critical Reagentsのリテスト

Q46.

Critical Reagentsにおいてリテスト期限を設定し、安定性を評価していますか。(LBA)

有効回答者数: 19* (総回答者数: 48)



<自由記述回答>

最終使用日から半年以上使用履歴がない場合、分析単位内再現性(1)

- リテスト期限を設定している施設が約3割
約7割はリテスト期限を設定していないと回答

<ICH M10:表1抜粋>

表1 (続): 文書項目及び報告項目	
項目	分析施設における文書項目
重要試薬	- 試薬の名称 - バッチ/ロット番号 - 入手先/製造元 - 濃度 (該当する場合) - リテスト日 (有効期限) - 保存条件



Critical ReagentsのLot変更

会場アンケート

市販品又は自社製など、有効期限設定のない重要試薬（標識体あるいは結合試薬）の期限設定について

リテスト日を 設定 する					リテスト日を 設定 しない		
リテスト実施の頻度					品質の確認方法		
6箇月	1年	10年	最終使用日 以降	その他	バッチ毎のAssayで 反応性(検量線、 QC等)を確認	長期間使用がない 場合、Assay前に 反応性を確認	その他
—	—	—	—	1 (最初4年 そのあと 1年ごと)	5	5	—

<http://bioanalysisforum.jp/>

(人)

Critical Reagents

ICH M10(案)に関するパブリックコメントに対する回答(令和6年12月4日) 抜粋

項目	意見等	回答
4.1.2 重要試薬	「安定性/保存条件を含める」とあるが、全ての重要試薬に対して、一律に安定性データを求めるのか。最終的には機能として検量線・QC試料が合格基準に入ることによって保証するというやり方許容されるのであれば、そのような記載を追加してほしい。	ご指摘について、EWGにおいて検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。なお、 検量線・QC試料等の分析結果の評価 から、重要試薬の品質を確認できるならば、 有効期限の設定は必ずしも必要ではありません。

Critical Reagentsのリテスト設定に関する参考文献(White paper)

- ◆ King et al: Ligand binding assay critical reagents and their stability: Recommendations and best practices from the global bioanalysis consortium harmonization team, The AAPS Journal Vol. 16, No. 3, May 2014.

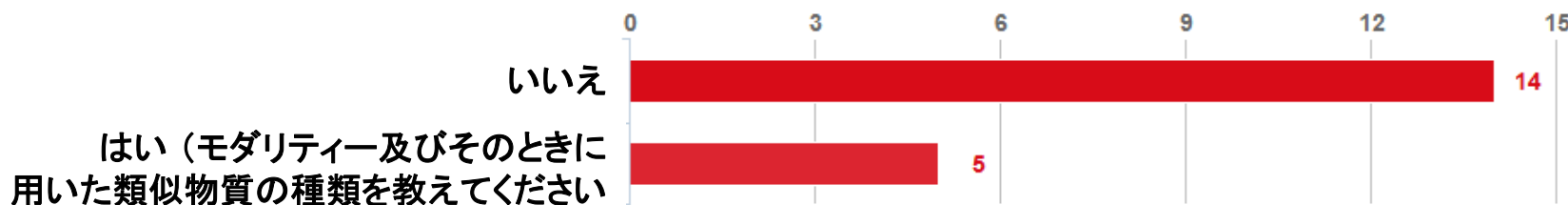
【DGコメント】

- 重要試薬については、リテスト日の設定が推奨されるが、リテスト日の設定(安定性試験という意味のリテスト実施)ができない場合、実際のassay系でworkすることを確認しながら同じロットを継続使用(最終使用から期間が空いた時は反応性確認してから使用するなど)することでも問題ない考える。

LBAにおける特異性評価

Q47.
LBAで特異性の評価を行った経験はありますか？（LBA）

有効回答者数：19（総回答者数：48）



<自由記述（一部要約）>

- 薬剤が、ある内因性物質の構造の一部で修飾したバイオマーカーであったため、その「ある内因性物質の一部」の特異性評価を実施
- 分析法構築時に実施。併用薬物（抗体）では互いの重要試薬との特異性（交差性）確認、内因性物質と類似構造を持つモダリティなど
- GLP-1(1→40)とGLP-1(1→42)等
- 抗原タンパク質測定でサブクラス違いのタンパク質を使用
- 核酸の代謝物、タンパク製剤の類似物質

バイオマーカーなどの内因性物質
→ 類似構造を持つ内因性物質

核酸医薬品
→ 代謝物

構造的に類似した併用薬物がある場合

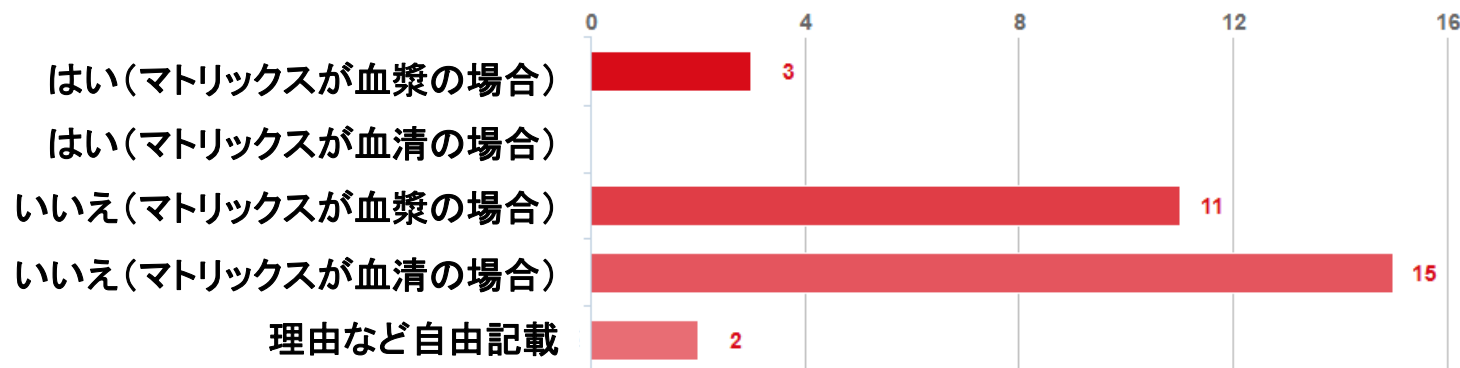
➤ 約7割が特異性評価の経験なし、と回答

LBAにおける全血中安定性

Q48.

M10のLBAの項には全血中安定性評価について記載がありませんが、
全血中安定性を評価していますか？（LBA）

有効回答者数：18*（総回答者数：48）



<自由記述（一部要約）>

- 試料が血漿の場合は、必要により実施（オプション）
- 血清の場合はそもそも血餅を形成させる過程（clotting）があり、それ以上放置が考えられないので不要と考える。

- 血漿の場合：8割以上が実施しないと回答、全血中安定性を評価しているという回答はわずか
- 血清の場合：全血中安定性評価が困難



LBAにおける全血中安定性

EBF [Stability Assessment], FW201905-046.-Michaela-Golob-LBA-Stability-final.pdfより抜粋

➤ Is whole blood stability expected for LBA?

—LBA: Stability assessment cannot be performed by direct analysis of whole blood as there is no assay for blood

—No need to perform method in blood if your matrix is serum

—GBC publication:

Nico van de Merbel et al: “Stability: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team” (2014)

“Stability assessment is generally not necessary if stability in plasma/serum has been demonstrated under the same conditions unless the analyte is known to behave differently in the presence of blood cells”

EBF perspective:

It should be stated in the guideline that whole blood stability is not required for LBA.

LBAにおける全血中安定性

「ICH M10 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション ガイドライン(案)」に関する御意見の募集に対して寄せられたご意見等について(一部抜粋)

4.2.7 安定性

Q: 全血中の安定性に関する記載がないがLBAでは不要なのか。普通の抗体(hIgG)などでは不要と考えられるが、ADC、改変体、ペプチド製剤などでは必要な場合も考えられる。

A: ご理解のとおり、分析対象物質の特性等を踏まえ、実施の可否を個々に判断してください。

【DGコメント】

- ICH M10において、LBAにおける全血中安定性評価に関する記載はなく基本的には不要と考える。しかし、分析対象物質の特性等を踏まえ、全血中安定性評価の実施判断が必要となる。



併用薬存在下での安定性評価

Q49.

併用薬が存在する際の安定性を評価する判断基準はありますか？(LBA)

有効回答者数: 7 (総回答者数: 48)

- 併用薬を設定するケースがなく、判断基準はこれまで評価していない
- Fixed dose combination productsとspecifically labelled drug regimensは基本的に実施する
- 同時に使用されることが添付文書に定められる(fixed dose)併用薬がある場合、高あるいは低分子医薬品に関わらずレジメに規定の併用薬をすべて添加して安定性試験を行う(ただし、実際をカバーする、凍結融解、ベンチトップおよび長期保存安定性試験のみ)
- なし

ICH M10 4.2.7項より抜粋

配合剤及び電子添文に記載されるような薬物レジメンの場合、マトリックス中の分析対象物質の凍結融解安定性試験、ベンチトップ安定性試験及び長期保存安定性試験は、ケースバイケースで、マトリックスにすべての投与薬物を添加した状態で実施すべきである。



平行性

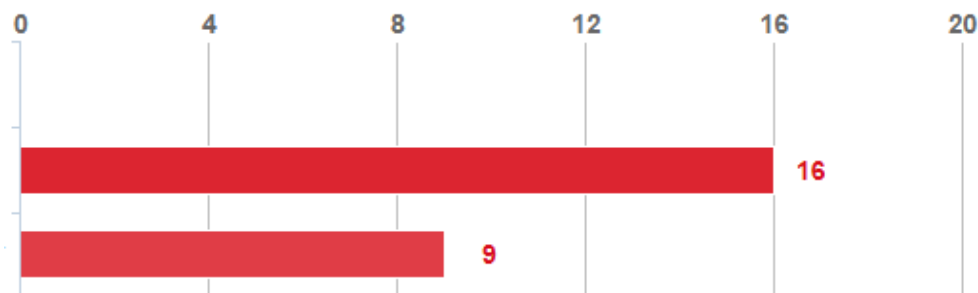
Q50.
平行性を標準的なバリデーション項目として評価をしていますか。(LBA)

有効回答者数: 16 (総回答者数: 48)

はい (実施のタイミングおよび検証に必要と考える
サンプル数を以降欄に記載してください)

いいえ (平行性が必要なケースをどのように
判断しているかを備考欄に記載してください)

備考



<自由記述 (一部要約)>

- 基本的に実施なし。
- 代替マトリックスまたは代替分析物を用いる方法による内因性分子を分析対象物質とする場合実施
- 実施タイミング: 予備検討時
- 測定対象やADAの生産量による
- 判断基準は検討できていない
- これからの検討事項

Section VII Example 6:

Section 7.1.3 Endogenous Molecule-Parallelism

What is parallelism in connection with using surrogate matrix and surrogate analyte and when should it be addressed?

- Parallelism should be investigated in method development and confirmed during method validation.

ICH M10: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis – Training Materialより抜粋

- 平行性を標準的なバリデーション項目にしている施設なし
- 代替マトリックスまたは代替分析物を用いる場合には、測定系構築・バリデーションにて平行性の確認が必要
- その他、どのようなケースで評価を実施するか、その評価方法については未検討の施設が多い

QC試料調製

Q51.

QC試料調製について、実試料をmimicするために一旦凍結していますか？

有効回答者数：34（総回答者数：48） 「はい」「いいえ」両方を選択された2名を含む



〔特記事項〕

- ・ 可能なら、少なくとも1回は用時調製QCで実施する(1)
- ・ 真度精度は凍結せず用時調製としている(1)
- ・ 試験によっては凍結QC試料を使用していますが基本的に用時調製です(1)

➤ 「はい(一旦凍結する)」17名、「いいえ(凍結しない)」19名と、意見が分かれた。

【DGコメント】

- 「安定性評価用QC試料」は一旦凍結させる
- 「真度及び精度評価用QC試料」・「精度管理QC試料」は、用時調製及び一旦凍結(安定性証明済み)の両方可能と考える。ただし、LBA(高分子)の場合、凍結後では安定した定量値が得られるが、用時調製では安定した定量値が得られない事例がDG内で挙げた(ICH M10 4.2.7項にも記載)ため、その場合は、検量線及びQC試料の両方を凍結後に使用する必要があると考える。

QC試料調製

ICH M10 抜粋

3.2.5 真度及び精度 & 4.2.4 真度及び精度

3.2.5.1 QC 試料の調製 & 4.2.4.1 QC 試料の調製

QC試料は**実試料を模す**ことを意図したものであり、マトリックスに既知量の分析対象物質を添加して調製する。調製したQC 試料は、**実試料で予想される条件下にて保存**し、分析法の妥当性を評価するために分析する。

3.2.8 安定性

保存したQC 試料は、各分析単位内で、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**と共に分析を行うべきである。

4.2.7 安定性

保存したQC 試料は、各分析単位内で、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 試料と共に分析を行う。**検量線用標準試料及びQC 試料は新たに調製したものを使用することが望ましいが、高分子物質は一晩凍結しておく必要がある場合があると認識されている。**凍結保存して融解したQC 試料を用いる場合は、その妥当性を示すべきであり、凍結融解安定性を評価する必要がある。

ICH M10(案)に関するパブリックコメントに対する回答(令和6年12月4日) 抜粋

項目	意見等	回答
3.2.8 安定性	マトリックス中ベンチトップ安定性の評価において、高分子化合物の一部でいったん凍結する必要があることは知られているが、低分子でもこのアプローチは必須か。	必要と考えます。実試料分析時に想定される条件と同じ条件での安定性を評価する必要があります。
3.2.8 安定性	安定性用QC試料は必ず凍結するのか。調製後、凍結しない状態での安定性は確認しないのか。	

Q52. ISRの結果が判定基準を満たさなかった場合は、その原因調査をどのように開始・実施するかをSOP等に示すことが必要とされていますが、ISR不成立時の対応及びSOP等にその対応をどのように記載をしているか教えてください。

有効回答者数:27

- SOP規定なし(委託先のSOPに従う)/未経験(6)
- 議論中/原因調査を行う予定だが、SOPは未整備(2)
- SD判断(1)
- スポンサーと対応を相談する(CRO) (2)
- 原因の調査を行う(16)
 - 必要に応じ、原因、対処方法及び測定値への影響について文書化する
 - 分析法に問題がある場合は方法を変更して、必要なバリデーション項目を取得する
 - 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイドライン解説」に記載されている原因調査についての内容に準じた記載
 - 分析法に問題がある場合は方法を変更して、必要なバリデーション項目を取得する
 - 原因が特定されない場合、試験の妥当性に及ぼす影響も該当試験の最終報告書に記載する。ただし、具体的な調査手順までは記載していない

➤ 原因の調査を行う旨を記載している施設が過半数を占めた

※ICH M10 5項抜粋

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べきである。調査がどのように開始され、実施されるかを示すSOPを作成すべきである。**

※ICH M10 Q & A抜粋

Q8 (5項)

Incurred sample reanalysis (ISR) において、判定基準を満たさない場合や懸念すべき傾向が認められた際に、どのような調査を実施すべきか。

A8

調査は、SOP に基づいて実施し、試料の取り扱いや前処理、分析を含む実試料分析のプロセス全体を考慮しなければならない。これには、分析への妨害や安定性の懸念等、生体試料中薬物濃度分析法に影響を及ぼす問題があるかどうかの科学的な評価を含む必要がある。

【DGコメント】

- ISRを逸脱する理由は様々な要因があり、SOPへの詳細な記載は困難であるが、少なくとも原因調査の開始・実施についてはSOPに記載すべきである。



パーシャルバリデーション

Q53.

M10の発行に伴いパーシャルバリデーションの実施基準に変更はありますか？

有効回答者数: 42 (総回答者数: 6)

0% 10% 20% 30% 60% 70% 80% 90%

いいえ

79.2 % (38)

はい(具体的な変更内容を教えて下さい。例:機種(LC)変更時に再注入再現性を評価、抗凝固剤変更時に全血中安定性を評価、等)

8.3 % (4)

はいの回答

- 今後協議して決定する(1)
- LC変更時に再注入再現性、抗凝固剤変更時に全血中安定性の評価を検討予定(1)

➤ 現在のところ、ほとんどの施設において実施基準に変更はない。
ただ、検討されている施設もあることから、今後協議される可能性がある。

【DGコメント】

DG内では検討中といった意見もあったが、変更はないといった意見が多数であった。

パーシャルバリデーション

(DG内議論)

「生物種内のマトリックスの違い(例:年齢、人種、性別)は、通常、分析法バリデーションの際、異なるものとみなされない」と記載がありますが、マウスの系統も同様と考えていますか？(すなわち、系統が異なるときにパーシャルバリデーションを実施するかどうか)

【DGコメント】

- 系統違いは同様と考え実施しないという意見も少数あったが、系統違いはパーシャルバリデーションを実施するといった意見が多数であった。
- 実施項目としては、選択性、検量線及び真度及び精度(分析単位内)があげられた。ラットの系統変更により、当初6か月だった長期保存安定性期間が1か月までしかとれなくなった事例もあったため、ISRが外れるなど、懸念点がある場合は確認したほうが良いと考える。

(DG内議論)

同一機種が複数台ある場合に、バリデーションを実施した機器と別の機器を使用する前にその機器でパーシャルバリデーションは実施されますか。

【DGコメント】

- パーシャルバリデーションを実施するかどうかは半々程度であった。
- 実施項目としては、真度及び精度(分析単位内)、キャリーオーバー、マトリックス効果、選択性などがあげられた。

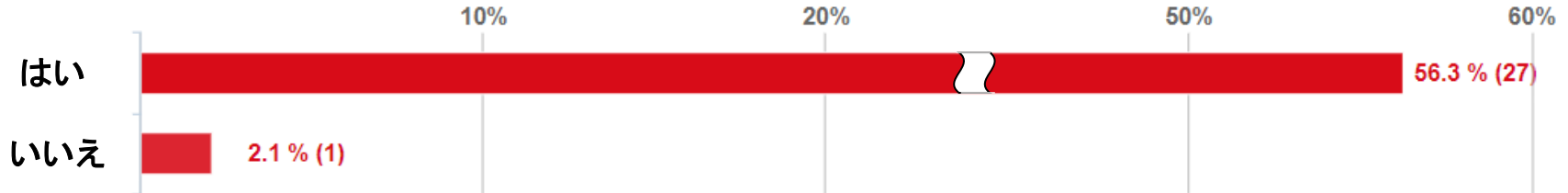


クロスバリデーション

Q54.

臨床検体の濃度測定を異なる測定施設で実施する場合、クロスバリデーションは実施しますか？

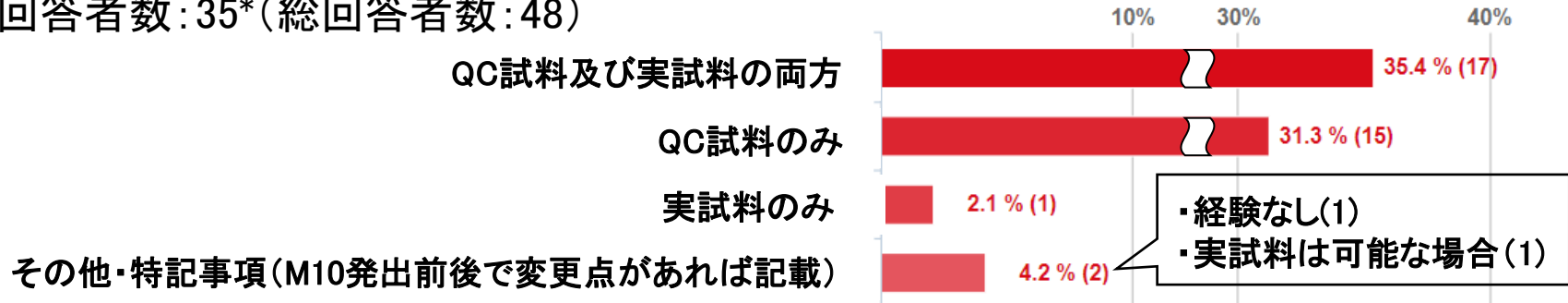
有効回答者数: 28 (総回答者数: 48)



Q55.

クロスバリデーションで評価する試料を選択してください(複数選択可)。

有効回答者数: 35* (総回答者数: 48)



クロスバリデーション

※ ICH M10 6.2項抜粋

以下の状況では、クロスバリデーションが必要となる。

- 同一試験内で、それぞれフルバリデーションされた異なる分析法によりデータを取得する場合
- 同一試験内で、同一の生体試料中薬物濃度分析法を用いて異なる分析施設からデータを取得する場合
- 特定の用法用量又は安全性、有効性、電子添文の記載内容に関する規制当局による意思決定を支持するために統合又は比較される予定の複数の試験間において、それぞれフルバリデーションされた異なる分析法によりデータを取得する場合

クロスバリデーションは、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($n \geq 30$)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こと。

【DGコメント】

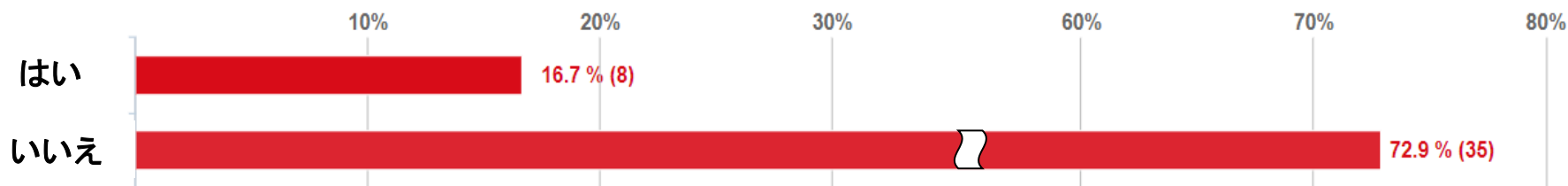
- 少なくともQC試料を用いて評価すべきだが、利用可能な場合は実試料を用いてクロスバリデーションを評価することが望ましいと考える。



クロスバリデーション

Q56.
M10発出後にクロスバリデーションの評価経験はありますか？

有効回答者数: 43 (総回答者数: 48)

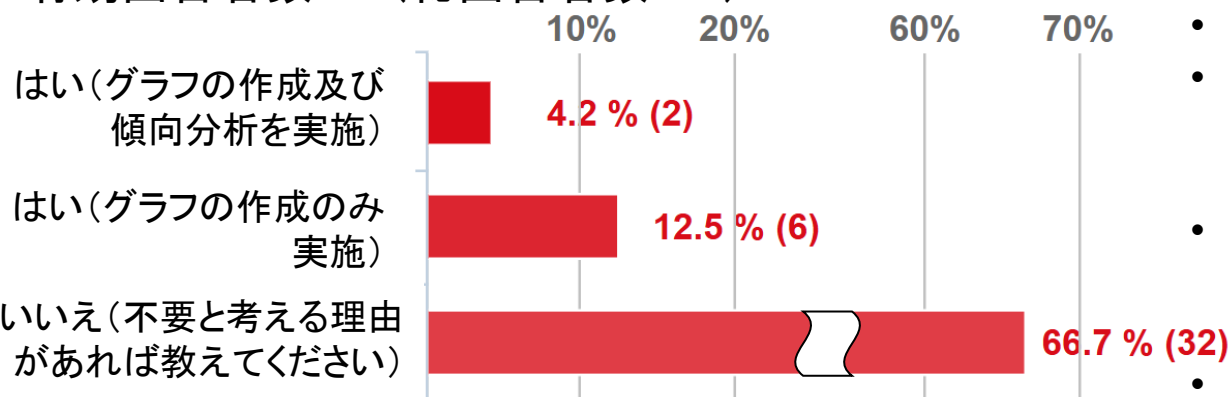


➤ 回答者の約20%は既にM10発出後にクロスバリデーションを実施。

QC試料の傾向分析

Q57. 生体試料中薬物濃度分析報告書において、QC試料のグラフによる傾向分析(推奨事項)を実施していますか？

有効回答者数: 38 (総回答者数: 48)



【いいえの理由】

- 推奨事項のため(8)
- 今後は作成する可能性がある/対応しなければならないと考えている(3)
- 仮にある傾向があったとしても、評価基準を満たしていれば特に対応を考えていないため
- 計画書で規定されていないため
- 実際に何らかの傾向があれば、基準から逸脱する結果につながると思うため

Q58. 傾向分析において何等かの傾向が見られた場合、対応が必要と考えていますか？

有効回答者数: 2 (はい: 1、いいえ: 1) (総回答者数: 48)

➤ 推奨事項のため実施していないという回答が多かった。

【DGコメント】

➤ 実施しない場合においても、分析単位内の基準は満たしたが、分析単位間で基準を逸脱したQC試料が頻発した場合など必要に応じて傾向分析することも有用と考える。

Q&A

Q. ブランクワークシート対応が難しいものもありますが、一部対応されているのでしょうか？すべて対応されているのでしょうか？

A. DGメンバー所属企業の事例を紹介します。

A社：検討運用中ですが、試験固有資料（ワークシート等）と共通資料のうち、機器関連（点検記録等）を対象にしています。他の共通資料は現状対応はしない予定です

B社：試験固有資料について、ブランクワークシートを使用しています。機器管理記録については協議を進めています。

C社：試験固有資料について、ブランクワークシートを使用。機器管理記録は冊子での運用。

D社：未対応ですが、試験固有資料から始めて機器点検記録等に広げていくか検討中です。

E社：試験固有資料（ワークシート等）について、検討運用中です。機器関連の記録については、現在は機器管理担当者がナンバリングし管理していますが、差し替えが完全にできないわけではないので、今後議論が必要と考えています。

Q. Gyrolabの実試料分析でキャリーオーバーを確認する頻度は？試験単位、分析単位、CD単位、日常点検で確認する？

A. DGメンバー所属企業の事例になりますが、バリデーション試験でキャリーオーバーを確認し、実試料分析の試験開始時、及び異なる測定対象物質分析後に使用する場合に確認しています。バリデーション時に問題なく判定基準を満たしていれば、試験単位での確認で十分と考えます。

DG2024-71 レギュレーション対応の実際

Thank you!

本ポスターに関するお問い合わせやご意見などは
以下の連絡先までお願いいたします。

田辺三菱製薬株式会社 福永 智恵
fukunaga.chie@mx.mt-pharma.co.jp