

ICH-M10 : JBFワークショップ

- 日時 : 2019年7月25日 (木) 10時~17時
会場 : 京都リサーチパーク 4号館 バンケットホール
参加費 : 無料
参加者 : JBF法人会員及び賛助会員

時間	内容
10:00~12:00	テーマ別議論 (クロマトグラフィー, LBA)
12:00~13:00	昼食
13:00~15:00	テーマ別議論 (クロマトグラフィー, LBA)
15:00~15:30	休憩
15:30~16:45	共通部分 全体議論
16:45~17:00	お知らせ

トピック No. 1	
1.3 適用範囲	99行目
<p>本ガイドラインは、規制当局の意思決定に用いられる主要な非臨床TK／PK試験、及び規制当局へ提出されるすべての相の臨床試験において得られる生体試料（例えば、血液、血漿、血清、その他体液、組織）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生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに適用することができる。</p>	

コメント種別	提案
意見	<p>『主要な非臨床PK試験』がどのような試験を指すのか不明確である。日本及びEMAのガイドラインでは『非臨床PK試験』はスコープ外であること、『非臨床PK試験』にはin vivo、in vitro試験が含まれ、開発する薬物により多種多様な評価の中からどの試験を『主要』と捉えるかに違いが生じると考えられることから、ガイドラインに規定する対象として『主要な非臨床PK試験』は適切ではないと思われる。</p>
修正案	<p>本ガイドラインは、規制当局の意思決定に用いられる非臨床TK試験及び規制当局へ提出されるすべての相の臨床試験において得られる生体試料（例えば、血液、血漿、血清、その他体液等）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生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに適用することができる。なお、非臨床では必ずしも必要ではないバリデーション項目（例えば高脂質血漿試料での選択性・マトリックス効果）もあることから、バリデーション項目は各濃度測定の目的に応じて選択し、実施する。</p>

トピック No. 2	
1.3 適用範囲	102行目
<p>規制当局への申請を目的とする場合、主要なマトリックスについてはフルバリデーションを実施することが求められる。その他の付加的な位置づけのマトリックスについては、必要に応じ、パーシャルバリデーションを実施する。</p>	

コメント種別	－
意見	『主要なマトリックス』、『付加的なマトリックス』について、補足説明の追記を希望。
修正案	原案を支持。修正提案は行わない（ パブコメ提出なし ）。

トピック No. 3	
3.2.1 選択性	217行目
<p>高脂質性マトリックスにおける選択性の評価では、1 個体以上のマトリックスを用いるべきである。科学的に意味のあるものとするため、バリデーションに用いるマトリックスは、予測される実試料をできるだけ代表するものである必要がある。トリグリセリド濃度が正常値よりも高い生体から高脂質性マトリックスを入手して使用することが推奨される。ただし、入手が困難な場合は、実試料を体現したものではなく、トリグリセリドをマトリックスに添加することも許容される。</p>	

コメント種別	提案
意見	<p>溶血は採血操作に起因して発生するものであるため予めその影響を評価が必要であることには合意できる。一方、実試料が高脂質性マトリックスになるケースは限定的なものであるため、それが懸念される場合に実施すれば良い。</p>
修正案	<p>臨床試験において実試料が高脂質マトリックスとなることが懸念される場合は必要に応じて、その影響を評価すべきである。</p> <p>高脂質性マトリックスにおける選択性の評価では、1 個体以上のマトリックスを用いるべきである。科学的に意味のあるものとするため、バリデーションに用いるマトリックスは、予測される実試料をできるだけ代表するものである必要がある。トリグリセリド濃度が正常値よりも高い個体生体から高脂質性マトリックスを入手して使用することが推奨される。ただし、入手が困難な場合は、実試料を体現したものではなく、トリグリセリドをマトリックスに添加することも許容される。</p>

トピック No. 4

3.2.3 マトリックス効果

251行目

マトリックス効果は、少なくとも 6 個体又は 6 ロットから得られたマトリックスを用いて、それぞれ調製した低濃度及び高濃度の QC 試料を少なくとも 3 回繰り返し分析し評価する。真度は理論値の±15%以内、且つ精度 (%CV) はすべての個体又はロットにおいて 15%以下でなければならない。

コメント種別	提案
意見	マトリックス効果は個体間差を評価するものであるため、同一個体による3回繰り返しの真度、精度は不要と考える。
修正案	マトリックス効果は、少なくとも 6 個体又は 6 ロットから得られたマトリックスを用いて、 個体またはロットごとにn=1以上調製した低濃度及び高濃度の QC 試料を分析し、濃度ごとに得られた定量値の平均値の真度と精度を評価する。 真度は理論値の±15%以内、且つ精度 (%CV) はすべての個体又はロットにおいて 15%以下でなければならない。

トピック No. 5	
3.2.3 マトリックス効果	255行目
<p>対象患者集団又は特殊患者集団（例えば、肝障害、腎障害）からマトリックスが得られた際には、これらの集団においてもマトリックス効果を評価する必要がある。さらに、溶血性又は高脂質性マトリックス試料を用いたマトリックス効果については、特にこれらの条件が当該試験で起こると予測される場合には、個々の状況に応じて、分析法バリデーションにおいて、追加で評価することが推奨される。</p>	

コメント種別	提案
意見	<p>対象患者集団、特殊患者集団、高脂質性マトリックスの評価は臨床開発の状況に応じて実施すればよい。</p> <p>「分析法バリデーションにおいて」の記載からは、臨床開発前に行うバリデーションにて評価することを意図しているように読み取れるため、その削除を提案。</p>
修正案	<p>臨床試験において実試料が対象患者集団又は特殊患者集団（例えば、肝障害、腎障害）から得られる際には、これらの集団においてもマトリックス効果を評価することが推奨される。さらに、溶血性又は高脂質性マトリックス試料を用いたマトリックス効果については、特にこれらの条件が当該試験で起こると予測される場合には、個々の状況に応じて、分析法バリデーションにおいて、追加で評価することが推奨される。</p>

トピック No. 6	
3.2.4 検量線及び定量範囲	269行目
<p>回帰モデルは濃度とレスポンスの関係を適切に示す単純なものを用い、回帰モデルの選択手順を文書で規定すべきである。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。</p>	

コメント種別	提案
意見	回帰モデル、重み付けは、分析法開発時に選択されるものであり、その妥当性をバリデーションで評価し、確定されるものとする。
修正案	<p>回帰モデルは濃度とレスポンスの関係を適切に示す単純なものを用い、回帰モデルの選択手順を文書で規定すべきである。回帰モデル及び重み付け及びデータ変換は分析法開発時に検討し、それによって得られる検量線の妥当性をバリデーション試験において評価する。選択された設定値の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。</p>

トピック No. 7	
3.2.5.2 真度及び精度の評価	311行目
<p>分析単位内の真度又は精度の判定基準をすべての分析単位で満たすことができなかつた場合は、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。分析単位間の精度及び真度は、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。</p>	

コメント種別	コメント
意見	文章の意図が読み取れないため、修正希望。
修正案	なし

トピック No. 8	
3.2.8 安定性	356行目
<p>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は、そうした高濃度を反映できるよう高濃度の安定性用QC 試料の濃度を調整すべきである。ただし、溶解度に限界があるため、このQC試料の調製は非臨床試験では実施できない可能性がある。</p>	

コメント種別	－
意見	<p>必要性は理解。 濃度設定、実試料濃度が超えた場合の考え方（追加で実施 or 検量線超えの高濃度として考える）、安定性評価項目など、各社のポリシーと運用次第とする。</p>
修正案	なし（パブコメ提出なし）

トピック No. 9	
3.2.8 安定性	360行目
<p>実試料中に複数の分析対象物質が存在する場合（例えば、配合剤又は特定の投与レジメンの試験）、マトリックス中の各分析対象物質の安定性試験は、すべての分析対象物質を含むマトリックスを用いて行うべきである。</p>	

コメント種別	提案（コメント／提案／質問／その他）
意見	<p>現実的に対応困難である。 評価が必要なのは選択性程度であると考える。マトリックス中に極微量にしか存在しない物質が、他方の物質の安定性に影響を与えることは考え難い。 評価するのであれば、試験を限定して頂きたい。 なお、JBF主催の議論に参加した企業では、共存薬存在下で安定性が問題となったケースはなかった。</p>
修正案①	(全文削除)
修正案②	<p>実試料中の分析対象物質がマトリックスのpHなどの性質を大きく変えたり他の分析対象物質と化学反応を起こすなど、共存する分析対象物質の安定性への影響が懸念される場合—(例えば、配合剤又は特定の投与レジメンの試験)—、マトリックス中の各分析対象物質の安定性試験は、すべての分析対象物質を含むマトリックスを用いて行うことが推奨される。</p>
修正案③	<p>実試料中に複数の分析対象物質が存在する配合剤又は特定の投与レジメンの試験では、マトリックス中の各分析対象物質の安定性試験は、すべての分析対象物質を含むマトリックスを用いて行うべきである。</p>

トピック No. 10	
3.2.8 安定性	387行目
<p>低濃度及び高濃度の安定性用QC 試料は、実試料と同じ方法で融解し、実試料と同じ温度で少なくとも同じ時間ベンチトップに保存する必要がある。</p> <p>ベンチトップに保存する合計時間は、実際に取り扱った時間で設定すべきであり、ベンチトップに置いた追加の放置時間を加味することは受け入れられない（すなわち、凍結融解の評価における放置時間を加味することは受け入れられない）</p>	

コメント種別	－
意見	結論出ず
修正案	なし（パブコメ提出なし）

トピック No. 11	
3.2.8 安定性	408行目
<p>さらに、該当する場合は、次の試験を実施する。</p> <p>6) 全血中安定性</p> <p>分析により得られた濃度が被験者からの試料採取時における血中の分析対象物質濃度を反映することを保証するため、被験者より採取した直後から保管までのマトリックス（血液）中の分析対象物質の安定性に十分注意を払う必要がある。</p>	

コメント種別	提案
意見	<p>「さらに、該当する場合は、次の試験を実施する」の記載から、評価必須ではないと理解。</p> <p>「被験者」の記載から、臨床試験におけるバリデーションに限定されたものであると理解。</p> <p>上記2点をより明確にして欲しい。</p>
修正案	<p>さらに、測定対象物質の構造から全血中の安定性が懸念される場合は、その評価を行うことを推奨する。</p> <p>6) 全血中安定性</p> <p>臨床試験において、分析により得られた濃度が被験者からの試料採取時における血中の分析対象物質濃度を反映することを保証するため、被験者より採取した直後から保管までのマトリックス（血液）中の分析対象物質の安定性に十分注意を払う必要がある。</p>

トピック No. 12	
3.2.9 再注入再現性	416行目
<p>分析法の再現性は、QC 試料の繰り返し測定によって評価され、通常は、精度及び真度の評価に含まれる。しかし、試料が再注入される可能性がある場合（機器操作の中断又は機器の故障等その他の理、試料再注入の再現性を評価し、その結果をバリデーション報告書に含めるか、評価を実施した試験の生体試料中薬物濃度分析報告書に記載する。</p>	

コメント種別	－
意見	再注入再現性と前処理後の安定性は、評価方法によっては重複する部分があるが、濃度数や繰り返し回数（n数）を目的に応じて変更する必要がある。その運用は各施設が判断・運用すれば良いため、今の文章の変更の必要はない。
修正案	なし（パブコメ提出なし）

トピック No. 13	
3.3 実試料分析	429行目
ISのレスポンスに系統的な変動性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る。文書化すべき項目については表1を参照。	
3.3.4 実試料の再分析	513行目
実試料ISのレスポンスと検量線用標準試料及びQC 試料のISのレスポンスとの間に明らかな差異がある場合（事前に定めたSOPの定義に基づく）	

コメント種別	提案
意見	BA/BE試験の場合を含めて、報告書化する必要はないと考えられる。 (ISレスポンスの評価を行い、関連データとして保存しておくことで十分)
修正案	ISのレスポンスに系統的な変動性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る。 文書化すべき項目については表1を参照。

トピック No. 14

3.3.2 分析単位の判定基準

474行目

希釈して再分析される試料を含む分析単位には、実試料分析における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 試料は、希釈される実試料の濃度（又は定量上限）以上とし、且つ同じ希釈倍率を用いて希釈すべきである。希釈 QC 試料に対する分析単位内の判定基準は、希釈した実試料の許容判断にのみ適用し、分析単位の結果に適用するものではない。

コメント種別	提案
意見	<p>希釈分析は「再分析」に限定するものではない。 事前にバリデーション試験で妥当性を評価しているなら、実試料分析において希釈QCは不要と考える。 希釈QCを分析するとしても、精度の評価までは不要と考える。</p>
修正案①	<p>実試料を希釈して分析する場合は、事前のバリデーション試験または実試料分析時時のいずれかの検証を必要とする。 実試料分析前のバリデーション試験において、予定される倍率での希釈の妥当性を評価する。実試料分析前に希釈の妥当性を確認していない場合は、実試料の他に希釈QC試料を含め妥当性の検証を行う。希釈 QC 試料の調製濃度は、希釈される実試料の濃度（又は定量上限）以上とし、且つ同じ希釈倍率を用いて希釈すべきである。</p>
修正案②	<p>希釈して再分析される試料を含む分析単位には、実試料分析における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 試料は、希釈される実試料の濃度（又は定量上限）以上とし、且つ同じ希釈倍率を用いて希釈すべきである。</p>

トピック No. 15	
3.3.2 分析単位の判定基準	483行目
<p>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）の真度の平均値と精度を濃度ごとに算出し、分析報告書で報告する必要がある（8 項「文書化」及び表 1 を参照）。全体の平均真度又は精度が 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可能性がある。</p>	

コメント種別	提案
意見	<p>各分析単位内で品質管理を行っているため、分析単位間の解析までは不要と考える。</p> <p>解析しても基準までは不要。分析単位内の品質管理が基準を満たしているにも関わらず、データ棄却をすることは過剰な対応と考える。</p>
修正案①	(全文削除)
修正案②	<p>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）の真度の平均値と精度を濃度ごとに算出し、分析報告書で報告することを推奨する必要がある（8 項「文書化」及び表 1 を参照）。全体の平均真度又は精度が 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可能性がある。</p>

3.3.3 定量範囲

489行目

実試料分析を開始する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は、実試料の濃度を適切に反映させるために、検量線の範囲を狭くするか、QC 試料の濃度を変更するか、又は適宜、異なる濃度の新たな QC 試料を追加することが推奨される。予定される臨床用量において、試料分析の開始後に、予期せず実試料の測定値が検量線の一端に集まってしまった場合、分析を中止し、実試料分析を継続する前に、定量範囲を狭めるか（すなわち、パーシャルバリデーション）、QC 試料濃度を変更するか、又は設定している検量線の範囲内で追加濃度の QC 試料を加えるべきである。検量線の定量範囲又は 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。

実試料中の分析対象物質濃度の多くが定量上限を超えている場合も同様の対応を行う。すなわち、可能であれば検量線の範囲を変更するか、QC 試料の追加又はその濃度を変更すべきである。検量線の範囲を変更できない場合、又は定量上限を超える濃度の試料数が多くない場合は、バリデートされている希釈方法に従い試料を希釈する必要がある。

少なくとも 2 つの QC 試料濃度が、測定された実試料の濃度範囲内に入らなければならない。検量線の範囲が変更された場合は、応答関数を検証し、真度及び精度を保証するため、生体試料中薬物濃度分析法を再度検証（パーシャルバリデーション）すべきである。

コメント種別	提案
意見	<p>「臨床用量において」の記載があるため、Phiの漸増試験は含まれないと理解。</p> <p>臨床試験は長期間且つ多様なものである。それらに対応するため、分析法の検量線範囲はできるだけ広く設定することはやむを得ない。測定値の偏り（検量線の一端に集まってしまった）は、1分析単位や1試験で評価するものではなく、臨床試験全体で考えるべきである。</p> <p>なお、JBF主催の議論では、検量線範囲内の定量性はバリデーションで網羅されているはずである、との意見が多かった。</p>
修正案	<p>実試料分析を開始する前に実試料中の主要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は、実試料の濃度を適切に反映させるために、検量線の範囲を狭くするか、QC 試料の濃度を変更するか、又は適宜、異なる濃度の新たな QC 試料を追加することが推奨される。</p> <p>予定される臨床用量を想定した投与量試験において、試料分析の開始後に、予期せず実試料の測定値が検量線の一端に集まってしまった場合、分析を中止し、実試料分析を継続する前に、定量範囲を狭めるか（すなわち、パーシャルバリデーション）、QC 試料濃度を変更するか、又は設定している検量線の範囲内で追加濃度の QC 試料を加えるべきである。検量線の定量範囲又は 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。実試料中の分析対象物質濃度の多くが定量上限を超えている場合も同様の対応を行う。すなわち、可能であれば検量線の範囲を変更するか、QC 試料の追加又はその濃度を変更すべきである。検量線の範囲を変更できない場合、又は定量上限を超える濃度の試料数が多くない場合は、バリデートされている希釈方法に従い試料を希釈する必要がある。ただし、これらの対応は1分析試験で考えるものではなく、臨床試験全体を通して評価すべきものである。</p>

トピック No. 17

4.1.1 標準物質（標準品）

554行目

検量線用標準試料及びQC 試料の調製に用いる標準物質の製造バッチは、可能な限り、非臨床試験及び臨床試験での投与に使用されるものと同じ原薬バッチ由来であることが望ましい。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、分析法の性能特性が判定基準内にあることを保証するため、使用する前に、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。

コメント種別	提案
意見	標準物質のバッチが変更された場合の対応は、COA等で確認するのみの会社から手厚い評価を実施する会社まで様々であるが、少なくとも原薬バッチの製法が大きく変更された場合は生体試料中薬物濃度分析による評価を実施すべきと考える。また、文章の順序を入れ替えて、最初にすべきことを述べ、次にベストプラクティスを述べた方が良いと思う。
修正案	生体試料中薬物濃度分析に用いる標準物質の 原薬バッチの製法が大きく変更された場合は 、分析法の性能特性が判定基準内にあることを保証するため、使用する前に、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。 検量線用標準試料及びQC 試料の調製に用いる標準物質の製造バッチは、可能な限り、非臨床試験及び臨床試験での投与に使用されるものと同じ原薬バッチ由来であることが望ましい。

トピック No. 18

4.1.2 重要試薬

565行目

重要試薬のデータシートには、少なくとも、確認試験、入手先、バッチ番号／ロット番号、純度（該当する場合）、濃度（該当する場合）、及び安定性／保存条件を含めるべきである（表1を参照）。適宜、その他の特性も追加する必要がある。

コメント種別	提案
意見	「確認試験」 (identity)は、「名称と由来」と訳してはどうか。
修正案	重要試薬のデータシートには、少なくとも、 名称と由来 、入手先、バッチ番号／ロット番号、純度（該当する場合）、濃度（該当する場合）、及び安定性／保存条件を含めるべきである（表1を参照）。適宜、その他の特性も追加する必要がある。

4.1.2 重要試薬

568行目

重要試薬の最初のバッチと新しいバッチとの一貫性を保証するため、重要試薬のライフサイクルマネジメントの手順が必要である。試薬の性能は生体試料中薬物濃度分析法を用いて評価されるべきである。重要試薬に対する軽微な変更は分析性能に影響を与えないと考えられるが、大きな変更は分析性能に大きく影響を与える可能性がある。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。しかし、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、新旧試薬を用いた定量の直接比較により、変更前後の評価を行う。

コメント種別	提案
意見	「ライフサイクルマネジメント」が何を示すか明確でないので、重要試薬の「品質を維持する」など他の日本語に変えてはどうか。軽微な変更の例は不適切なので、別の例に変えた方が良い。
修正案	重要試薬の最初のバッチから新しいバッチとの一貫性を保証するため、重要試薬の品質を維持する手順が必要である。試薬の性能は生体試料中薬物濃度分析法を用いて評価されるべきである。重要試薬に対する軽微な変更は分析性能に影響を与えないと考えられるが、大きな変更は分析性能に大きく影響を与える可能性がある。軽微な変更（例えば、同じクローンの異なるロット）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。しかし、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、新旧試薬を用いた定量の直接比較により、変更前後の評価を行う。

トピック No. 20

4.1.2 重要試薬

577行目

重要試薬の使用期間延長及び変更の根拠として、リテスト日とバリデーションパラメータを文書に記録すべきである。

コメント種別	提案
意見	重要試薬の安定性を保証する方法として、リテスト日を設定する必要は無いが、安定性は確認する必要がある。
修正案	重要試薬の使用期間延長及び変更の根拠として、 性能が維持されていることをバリデーションパラメータ等で 文書に記録すべきである。

トピック No. 21	
4.2 バリデーション	583行目
<p>リガンド結合法を用いるとき、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。この分析条件は、試験実施計画書、試験計画書又はSOPに明記すべきである。分析法開発及び分析法バリデーションにおいて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を用いるべきである。</p>	

コメント種別	提案
意見	くどい言い回しがあるので記載整備が必要。
修正案	リガンド結合法を用いるとき、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。この分析条件は、試験実施計画書、試験計画書又はSOPに明記すべきである。分析法バリデーションと実試料分析は同一のウェル数で行うべきである。

トピック No. 22

4.2.1 特異性

597行目

非特異的な反応がみられた場合は、ブランクマトリックス中の妨害物質の濃度を高め、定量下限及び定量上限における分析対象物質の真度を測定することにより、分析法への影響を評価すべきである。妨害が認められる類似物質の最低濃度を決定することが必須である。

コメント種別	提案
意見	実験方法が記載されているが、記載内容が間違っている（妨害物質の濃度を高めの部分）。記載整備が必要。
修正案	非特異的な反応がみられた場合は、妨害が認められる類似物質の最低濃度を決定することが必須である。

トピック No. 23

4.2.2 選択性

617行目

選択性は、関連する患者集団から得た試料を用いて評価すべきである。この場合、少なくとも5人の患者の試料を用いる必要がある。

コメント種別	提案
意見	LBAでは選択性が重要である事は理解しているが、バリデーションの項目なので、実現可能性を考慮した表現に修正してはどうか。
修正案	選択性は、関連する患者集団から得た試料を用いて可能な限り評価すべきである。この場合、少なくとも5人の患者の試料を用いることが望ましい。

トピック No. 24

4.2.3 検量線及び定量範囲

633行目

検量線は、分析単位間にばらつきをもたらす要因を考慮して、少なくとも6回の分析単位を数日にわたり評価すべきである。

回帰式から求めた各検量線用標準試料の濃度の真度及び精度は、定量下限及び定量上限において理論値の $\pm 25\%$ 以内、それ以外の濃度では理論値の $\pm 20\%$ 以内でなければならない。

コメント種別	提案
意見	「数日にわたり」の部分をM10全体として表現を統一すべき。 「真度及び精度は」の部分は、「真度は」の誤記と思われるので修正が必要。クロマトの記載と合わせてはどうか。
修正案	回帰式から求めた各検量線用標準試料の逆算値の真度は、定量下限及び定量上限において理論値の $\pm 25\%$ 以内、それ以外の濃度では理論値の $\pm 20\%$ 以内でなければならない。

トピック No. 25	
4.2.4.1 QC試料の調製	648行目
<p>QC試料を調製するための希釈系列は、検量線用標準試料を調製する希釈系列とは完全に独立しているべきである。真度が検証されているか既知である場合、1つの標準原液から調製してもよい。</p>	

コメント種別	提案
意見	高分子分析の場合は、原液が1つであるため、本文章は適切ではない。
修正案	(全文削除)

トピック No. 26

4.2.4.1 QC試料の調製

649行目

検量線範囲内の少なくとも5濃度でQC試料を調製すべきである。すなわち、定量下限、定量下限の3倍以内（低濃度QC試料）、検量線定量範囲の幾何平均値付近（中濃度QC試料）、定量上限の75%以上（高濃度QC試料）、及び定量上限の分析対象物質を添加して調製する。

コメント種別	提案
意見	検量線定量範囲の幾何平均値付近という表現は検量線定量下限と上限の幾何平均値に修正すべき。
修正案	検量線範囲内の少なくとも5濃度でQC試料を調製すべきである。すなわち、定量下限、定量下限の3倍以内（低濃度QC試料）、検量線定量 下限と上限 の幾何平均値付近（中濃度QC試料）、定量上限の75%以上（高濃度QC試料）、及び定量上限の分析対象物質を添加して調製する。

トピック No. 27	
4.2.4.2 真度及び精度の評価	661行目
すべての分析単位で分析単位内の真度又は精度の判定基準を満たすことが出来なかった場合は、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。	

コメント種別	コメント
意見	すべての分析単位で分析単位内の真度または精度の判定基準を満たすことが出来なかった場合には、バリデーション不成立となり、さらに全体のQC試料濃度の真度及び精度を求める必要はないことから、現在の文章の意図が不明確である。英文では、 ‘an overall estimate of within-run accuracy and precision for each QC level should be calculated’ とあるので、LBAで頻用されている統計学的な評価を別途実施するという意味があるのか？
修正案	なし

トピック No. 28	
4.2.5 キャリーオーバー	671行目
<p>リガンド結合法分析では通常、キャリーオーバーは問題とはならない。しかし、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は、定量上限の検量線用標準試料の後にブランク試料を配置することによりキャリーオーバーの可能性を検討すべきである。ブランク試料のレスポンスは定量下限未満でなければならない。</p>	

コメント種別	提案
意見	キャリーオーバーの確認方法は上限の試料の後にブランクあるいはLLQCを分析し確認している現状がある。分析プラットフォームによっても異なるため、具体的な確認方法は削除し、記載を修正すべき。
修正案	リガンド結合法分析では通常、キャリーオーバーは問題とはならない。しかし、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は、 定量に影響がないことを確認すべきである。

トピック No. 29

4.2.6 希釈直線性とフック効果

682行目

定量上限を超える濃度の分析対象物質をマトリックスに添加し、希釈をしない試料（フック効果の検討のため）、及びブランクマトリックスで定量範囲内の希釈を行った試料（少なくとも3つの希釈倍率、希釈QC 試料）を用いて、希釈直線性を評価する。

試験するそれぞれの希釈倍率について、実試料分析で使用する繰り返し回数で、少なくとも3回の分析単位にて検討すべきである。

コメント種別	提案
意見	希釈直線性を確認するには3点以上必要であるが、ケースバイケースで対応するため、希釈倍率の数の記載は不要。 現状及びクロマトパートとの整合性を踏まえると、評価は1回の分析単位で良い。「実試料分析で使用する繰り返し回数」がウェル数を意味しているのであれば、ここでの記載は不要。
修正案	定量上限を超える濃度の分析対象物質をマトリックスに添加し、適切な数の希釈倍率のQC試料を用いて、希釈直線性を少なくとも1回評価する。

トピック No. 30	
4.2.7 安定性	709行目
<p>多くのリガンド結合法による分析では、定量範囲が狭いことにより実試料の希釈が必要となることがあるため、実試料の濃度が検量線の定量上限よりも常に高くなる場合がある。そのような場合は、安定性用QC試料の濃度が実際の試料の濃度範囲を代表するよう、適用する希釈倍率を考慮し、QC試料の濃度を調整すべきである。</p>	

コメント種別	提案
意見	検量線上限を超える濃度でのバリデーション内での安定性確認については、実施者の判断に任せ、実試料の測定値の再現性についてはISR (ISS) で確認し、さらに副次的に実試料中の安定性を確認する事は可能と考える。
修正案	(全文削除)

トピック No. 31	
4.3.1 分析単位	737行目
QC試料は少なくとも各プレートの実試料の始め（前）と終わり（後）に置くべきである。	

コメント種別	提案
意見	LBAの場合、必ずしも「実試料の前後」に配置するわけではない、また、分析プラットフォームによっても異なるため、本文章を削除すべき。
修正案	(全文削除)

トピック No. 32	
4.3.3 定量範囲	768行目
<p>少なくとも2つのQC 試料濃度が、測定された実試料の濃度範囲内に入らなければならない。予定される臨床用量において、試料分析の開始後に、予期せず実試料の測定値が検量線の一端に集まってしまった場合、分析を中止し、実試料分析を継続する前に、定量範囲を狭めるか（すなわち、パーシャルバリデーション）、QC試料濃度を変更するか、又は設定している検量線の範囲内で追加濃度のQC試料を加えるべきである。検量線の定量範囲又は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。</p>	

コメント種別	提案
意見	<p>定量範囲はバリデーションで確認されているので、実試料の濃度に合わせて分析法の定量範囲を変更することは不要である。QC試料は、検量線の妥当性を保証するために測定するため、実試料の濃度範囲に合わせてQC試料の濃度を変更すべきではない。実試料の測定値の再現性はISRにより担保すれば良いと考える。</p>
修正案	(全文削除)

トピック No. 33

4.3.4 実試料の再分析

797行目

再分析した試料はすべて生体試料中薬物濃度分析報告書において特定し、初回定量値、再分析の理由、再分析で得られた定量値、最終的に採用した定量値、及び採用の妥当性を記載すべきである。

コメント種別	提案
意見	「初回定量値」は、「初回分析結果」としたほうが適切ではないか？初回の分析で定量値が得られない場合もあるため。
修正案	再分析した試料はすべて生体試料中薬物濃度分析報告書において特定し、初回 分析結果 、再分析の理由、再分析で得られた定量値、最終的に採用した定量値、及び採用の妥当性を記載すべきである。

トピック No. 34	
4.3.4 実試料の再分析	799行目
再分析の理由ごとに再分析した試料総数の要約表も作成する必要がある。	

コメント種別	提案
意見	要約表があれば便利という程度なのでガイドラインに必須として記載する必要はない。
修正案	(全文削除)

トピック No. 35

7.1.5 真度及び精度

995行目

真度は以下の式を用いて算出することが推奨される。

$$\text{真度 (\%)} = 100 \times \frac{\text{(添加試料中の測定値 - 内因性濃度)}}{\text{理論値}}$$

コメント種別	提案
意見	内因性濃度が高く、添加濃度（理論値）が測定誤差に含まれてしまう場合、別の式で真度を求める必要があるので、真度の計算式を追加すべき。
修正案	<p>真度は内因性濃度を考慮し、以下のいずれかの式を用いて算出することが推奨される。</p> $\text{真度 (\%)} = 100 \times \frac{\text{(添加試料中の測定値 - 内因性濃度)}}{\text{理論値}}$ <p>または、</p> $\text{真度 (\%)} = 100 \times \frac{\text{添加試料中の測定値}}{\text{(理論値 + 内因性濃度)}}$

トピック No. 36

5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS

827行目

ただし、実試料総数が1000を超えない場合は少なくとも試料の10%、実試料総数が1000を超える場合は、少なくとも最初の1000試料の10%（100試料）に加え1000試料を超える試料数の5%を再分析して評価する。

コメント種別	－
意見	実試料総数に対する割合のみでなく、最大評価本数についても示していただくことは可能か。
修正案	原案のまま受け入れ。質問は行わない。（ パブコメ提出なし ）

トピック No. 37	
5 ISR	842行目
<p>クロマトグラフィーでは、ISR実施試料数の少なくとも2/3において、乖離度が20%以下でなければならない。リガンド結合法では、ISR 実施試料数の少なくとも2/3において、乖離度が30%以下でなければならない。</p>	

コメント種別	提案（コメント／提案／質問／その他）
意見	乖離度の表現の記載整備が必要。
修正案	クロマトグラフィーでは、ISR実施試料数の少なくとも2/3において、乖離度が $\pm 20\%$ 以下でなければならない。リガンド結合法では、ISR 実施試料数の少なくとも2/3において、乖離度が $\pm 30\%$ 以下でなければならない。

トピック No. 38

6.2 クロスバリデーション

891行目

- ・ 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
- ・ 特定の用法用量又は安全性、有効性、添付文書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、統合又は比較される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
- ・ 同一試験内で、異なる施設から同一の生体試料中薬物濃度分析法を用いてデータを取得する場合

各施設でバリデーションされた同一の分析法を用いて異なる施設で取得された、複数の試験間のデータを比較する場合には、通常、クロスバリデーションは必要とされない。

コメント種別	－
意見	「異なる分析法」「同一の分析法」の定義を示していただきたい。
修正案	原案のまま受け入れ。質問は行わない。（ パブコメ提出なし ）

トピック No. 39	
6.2 クロスバリデーション	900行目
<p>クロスバリデーションは、3セットの同一QC試料（低濃度、中濃度及び高濃度）、並びに実試料の濃度範囲全体が含まれるような実試料（可能であれば$n \geq 30$）を両方の分析法又両方の施設において測定して評価すること。</p> <p>バイアスはBland-Altmanプロット又はデミング回帰により評価することができる。</p>	

コメント種別	提案
意見	<p>実試料での評価の方が問題検出能力が高いと思われるものの、臨床試料の使用制限や試料残量が十分でないために実施が難しいことも考えられる。実試料もしくはQC試料のいずれか片方の試料を用いた評価で良いと修正していただきたい。</p>
修正案	<p>クロスバリデーションは、3セットの同一QC試料（低濃度、中濃度及び高濃度）、又は実試料の濃度範囲全体が含まれるような実試料（可能であれば$n \geq 30$）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。</p> <p>※評価方法については、原案のまま受け入れ。修正提案は行わない。</p>

トピック No. 40	
7.2 平行性	1003行目
全文	

コメント種別	提案
意見	平行性はLBAの項目に移動すべき。
修正案	7.2をLBAに移動する。

表1：文書化項目及び報告項目

評価項目	分析施設における文書化項目	バリデーション報告書*	生体試料中薬物濃度分析報告書*
クロマトグラフ法のシステム適合性	<ul style="list-style-type: none"> 実施した日付、時間、適合性試験に使用した試料 	<ul style="list-style-type: none"> 該当せず 	<ul style="list-style-type: none"> 該当せず
概要 分析法開発の概括	<ul style="list-style-type: none"> 分析法の開発・経緯（例えば、改訂履歴、もしあれば固有の状況とそれを裏付けるデータ） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当せず 	<ul style="list-style-type: none"> 該当せず
標準物質（標準品）	<ul style="list-style-type: none"> 品質（純度を含む）、安定性／有効期限／リテスト日、バッチ番号、製造者又は入手先を保証する分析証明書又はそれに代わる文書 受領、使用、保存条件のログ記録 有効期限切れの場合、再分析証明書、又は品質及び同一性のリテスト結果とリテスト日 	<ul style="list-style-type: none"> バッチ／ロット番号、入手先、品質（純度を含む）、保存条件及び有効期限／リテスト日を示す分析証明書の写し若しくはそれに代わる文書、又は一覧表 有効期限切れの場合、使用時における品質と安定性、リテスト日及びリテストの数値 	<ul style="list-style-type: none"> バッチ／ロット番号、入手先、質（純度を含む）、保存条件及び有効期限／リテスト日を示す分析証明書の写し若しくはそれに代わる文書、又は一覧表 有効期限切れの場合、使用時における品質と安定性、リテスト日及びリテストの数値
IS	<ul style="list-style-type: none"> ISの質又は適合性の証明 受領、使用、保存条件のログ記録 	<ul style="list-style-type: none"> 試薬又はISの名前 製造元 	<ul style="list-style-type: none"> 試薬又はISの名前 製造元

コメント種別	提案
意見	初期の分析法開発を含まないことが理解できるような表現への変更を希望。
修正案	原案を支持。修正提案は行わない。（パブコメ提出なし）

表 1 (続) : 文書化項目及び報告項目

評価項目	分析施設における文書化項目	バリデーション報告書*	生体試料中薬物濃度分析報告書*
試料の追跡	<ul style="list-style-type: none"> 実試料の受領及びその状態 実試料の搬送及び受領状況を示す記録。実試料の一覧及び紛失事由 保管場所（例えば、冷凍装置） QC 試料、検量線用標準試料及び実試料の追跡ログ QC 試料、検量線用標準試料及び実試料の入出庫の冷凍庫ログ 	<ul style="list-style-type: none"> 該当せず 	<ul style="list-style-type: none"> 荷物の受領日、実試料の数、比較 BA/BE 試験では被験者 ID 受取時の実試料の状態 分析施設における保存条件及び場所 保存：試料採取から分析までの合計時間 計画していた保存条件からの逸脱の一覧及び考えられる影響

コメント種別	提案
意見	通常、長期保存安定性試験では時間単位ではなく日単位で表示するため、「合計時間」ではなく「期間（日数）」とするのが適切である。（英語版のdurationに対し適切な和訳を選択していただきたい。）
修正案	<ul style="list-style-type: none"> 保存：試料採取から分析までの期間（日数）

表 1 (続) : 文書化項目及び報告項目

評価項目	分析施設における文書化項目	バリデーション報告書*	生体試料中薬物濃度分析報告書*
分析	<ul style="list-style-type: none"> クロマトグラフ法のシステム適合性を確認する文書記録及びデータ 分析単位ごとの分析日を含む機器の使用ログ 分析単位ごとの検量線用標準試料、QC 試料、実試料の抽出日及び前処理操作の文書記録を含む試料抽出ログ 分析単位ごとの QC 試料ロット及び検量線用標準試料ロットと実試料の同一性 機器の設定及び保守管理の文書記録 試験室情報管理システム (LIMS) 以下の文書記録及びデータを含むバリデーション情報： <ul style="list-style-type: none"> 選択性、(マトリックス効果)、特異性 (妨害)、感度、精度及び真度、キャリーオーバー、希釈直線性、回収率、マトリックス効果 ベンチトップ、凍結融解、長期、抽出物及び標準原液の安定性 クロス/パーシャルバリデーション (該当する場合) 	<ul style="list-style-type: none"> 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 比較 BA/BE 試験では、分析単位ごとの機器 ID † 許容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) を精度と真度と共に示す表 分析単位内及び分析単位間の QC 試料の結果 (真度及び精度の分析) を示す表。外れ値を明示する。 リガンド結合法ではトータルエラー値を含める。 選択性、(マトリックス効果)、特異性 (妨害)、希釈直線性及び感度 (定量下限)、キャリーオーバー及び回収率のデータ。ベンチトップ、凍結融解、長期、抽出物及び標準原液の安定性 パーシャル/クロスバリデーション (該当する場合) バリデーションを追加する場合は別途報告書を添付する。 	<ul style="list-style-type: none"> すべての分析単位、状態 (許容及び棄却)、棄却の理由及び分析日を示す表 比較 BA/BE 試験では、分析単位ごとの機器 ID † 許容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) を精度と真度と共に示す表 QC 試料の真度と精度の測定結果を含むすべての許容された分析単位の QC 試料の結果、並びに許容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 再注入した分析単位の結果と再注入を実施した理由を含む再注入分析単位の表 QC 試料のグラフによる傾向分析 (推奨事項) 試料中濃度測定値の表 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

コメント種別	提案
意見	通常、定量法バリデーション試験は比較BE/BA試験用とその他を分けて行うわけではないので、「比較BA/BE試験」の限定は不要。
修正案	・分析単位ごとの使用した機器とそのID

表1 (続) : 文書化項目及び報告項目

評価項目	分析施設における文書化項目	バリデーション報告書*	生体試料中薬物濃度分析報告書*
クロマトグラム及び再波形処理	<ul style="list-style-type: none"> 電子監査証跡 許容及び棄却された分析単位におけるオリジナル及び再波形処理したすべて (100%) の e-クロマトグラム 再波形処理の理由 再波形処理モードに関しては、検量線、回帰式、重み付け関数、分析対象物質及び IS のレスポンスと保持時間、レスポンス比及び積分法を含む、許容及び棄却されたすべて (100%) の分析単位の分析サマリーシート 	<ul style="list-style-type: none"> 代表的なクロマトグラム (オリジナル及び再波形処理したクロマトグラム) 再波形処理の理由 比較 BA/BE 試験では、許容及び棄却された分析単位からのオリジナル及び再波形処理したすべて (100%) のクロマトグラム クロマトグラムは添付資料として提出してもよい。 比較 BA/BE 試験では、検量線、回帰式、重み付け関数、分析対象物質及び IS のレスポンスと保持時間、及び該当する場合は希釈倍率を含む、許容及び棄却されたすべて (100%) の分析単位の分析サマリーシート 	<ul style="list-style-type: none"> 比較 BA/BE 試験では、すべての (100%) のクロマトグラム クロマトグラムを添付資料として提出してもよい。 比較 BA/BE 試験では、オリジナルと再波形処理したクロマトグラム及び初回と再解析の波形処理結果 その他の試験では、申請資料に提出した試験の 5% から無作為に抽出したクロマトグラム 再波形処理の理由 マニュアル再波形処理を行ったクロマトグラムの同定と考察 再波形処理の SOP (該当する場合) 比較 BA/BE 試験では、検量線、回帰式、重み付け関数、分析対象物質及び IS のレスポンスと保持時間、及び該当する場合は希釈倍率を含む、許容及び棄却されたすべて (100%) の分析単位の分析サマリーシート

コメント種別	提案
意見	紙資料を生データとして保存する分析施設もあることから「e-クロマトグラム」と「紙資料」を含めた表現として「クロマトグラム」と修正してはどうか。紙の場合、「電子監査証跡」も該当しない。
修正案	<ul style="list-style-type: none"> 電子監査証跡 (該当する場合) 許容及び棄却された分析単位におけるオリジナル及び再波形処理したすべて (100%) のクロマトグラム

表1 (続) : 文書化項目及び報告項目

評価項目	分析施設における文書化項目	バリデーション報告書*	生体試料中薬物濃度分析報告書*
クロマトグラム及び再波形処理	<ul style="list-style-type: none"> 電子監査証跡 許容及び棄却された分析単位におけるオリジナル及び再波形処理したすべて (100%) の e-クロマトグラム 再波形処理の理由 再波形処理モードに関しては、検量線、回帰式、重み付け関数、分析対象物質及び IS のレスポンスと保持時間、レスポンス比及び積分法を含む、許容及び棄却されたすべて (100%) の分析単位の分析サマリーシート 	<ul style="list-style-type: none"> 代表的なクロマトグラム (オリジナル及び再波形処理したクロマトグラム) 再波形処理の理由 比較 BA/BE 試験では、許容及び棄却された分析単位からのオリジナル及び再波形処理したすべて (100%) のクロマトグラム クロマトグラムは添付資料として提出してもよい。 比較 BA/BE 試験では、検量線、回帰式、重み付け関数、分析対象物質及び IS のレスポンスと保持時間、及び該当する場合は希釈倍率を含む、許容及び棄却されたすべて (100%) の分析単位の分析サマリーシート 	<ul style="list-style-type: none"> 比較 BA/BE 試験では、すべての (100%) のクロマトグラム クロマトグラムを添付資料として提出してもよい。 比較 BA/BE 試験では、オリジナルと再波形処理したクロマトグラム及び初回と再解析の波形処理結果 その他の試験では、申請資料に提出した試験の 5% から無作為に抽出したクロマトグラム 再波形処理の理由 マニュアル再波形処理を行ったクロマトグラムの同定と考察 再波形処理の SOP (該当する場合) 比較 BA/BE 試験では、検量線、回帰式、重み付け関数、分析対象物質及び IS のレスポンスと保持時間、及び該当する場合は希釈倍率を含む、許容及び棄却されたすべて (100%) の分析単位の分析サマリーシート

コメント種別	提案
意見	「申請資料に提出した試験の5%」ではすべての試験のうち5%の試験で実施するといった誤解を招くため、表現の修正が必要である。
修正案	・その他の試験では、申請資料に提出した試験のクロマトグラムから無作為に抽出した全体の5%に相当するクロマトグラム