

事 務 連 絡  
平成25年7月11日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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質疑応答集（Q&A）」について

標記について、別添のとおり取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知方お願いします。

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質疑応答集 (Q&A)

《標準物質（標準品）》

- Q1. 標準物質の有効期間が明らかでない場合には、どのように対応したらよいか？
- A1. 有効期間が設定できない場合には、リテスト日を設定するなどして品質管理を行う。

《選択性》

- Q2. 分析法バリデーションで取得する項目として選択性が挙げられているが、特異性とは異なるか？
- A2. 本ガイドラインでは、分析法バリデーションで確認すべき項目として、試料中の他の成分の存在下で分析対象物質等を区別して検出できる能力である「選択性」は、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」（平成7年7月20日付け薬審第755号厚生労働省薬務局審査課長通知）に記載されている「特異性」に相当する評価項目である。クロマトグラフィーを用いた生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションにおいては、「選択性」という用語が広く使用され、海外の関連ガイドラインでも「選択性 (Selectivity)」という用語が採用されているものである。したがって、既已取得した資料中、特異性という用語が使用されていても、本ガイドラインの選択性に相当する評価項目として取扱うことができる。

《安定性》

- Q3. 安定性の評価に平均真度以外の指標を用いることは可能か？
- A3. 安定性の評価には、保存前試料の定量値に与える分析法のばらつきを考慮して、原則として平均真度を用いる。ただし、分析法の精度を考慮してより適切に評価できると考えられる場合には、残存率等の他の指標を用いて安定性を評価しても良い。安定性の評価に残存率等を用いる場合にも、評価方法及び判断基準を事前に当該分析実施に関する計画書又は手順書に設定する。

Q4. 凍結融解安定性はどのように評価したらよいか？

A4. QC 試料を目的の温度で凍結保存した後、実試料の取扱いと同じ条件で融解させる。完全に融解したことを確認した後に、同じ条件で再凍結させる。凍結保存の時間は 12 時間以上とする。凍結から融解までの一連の操作を 1 回とし、実試料での凍結融解の回数と同じ、又はそれ以上の回数を繰り返した後分析を行い、理論値に対する真度が  $\pm 15\%$  以内であるときに安定であると判断する。

《クロスバリデーション》

Q5. 異なる試験間で使用された分析法を比較する場合とは、どのような場合か？

A5. 測定原理の異なる分析法（例えば LC-MS/MS 法と ELISA 法）を比較する場合等が想定される。その場合、分析法の性質を考慮した上で、科学的な判断に基づき、個別にその実施方法及び許容できる平均真度又は乖離度による基準を設定して評価することが必要となる。

なお、異なる試験間において軽微な変更を施した同一の測定原理の分析法を用いる場合には、通常パーシャルバリデーションで分析法変更の妥当性を確認しているため、クロスバリデーションを実施しないことが多い。

Q6. 判断基準が「各濃度における平均真度が原則として理論値の  $\pm 20\%$  以内」となっている理由はあるか？

A6. 本ガイドラインでは分析法における平均真度において、理論値の  $\pm 15\%$  であることを求めている。クロスバリデーションにおいては、さらに室内及び室間再現精度の要素が加わることから、判断基準を  $20\%$  とした。

なお、同一試験から得られる実試料を複数の施設で分析する場合には、分析法バリデーションとは別に、実試料や標準物質の取扱いを当該分析実施に関する計画書または手順書で規定する等、実試料分析においても施設間差を最小限にすることの配慮が必要である。

《ISR》

Q7. 尿試料の ISR は必要か？

A7. 血中に薬物が検出されないため、尿中濃度を重要なエンドポイントとする生物学的同等性試験等では、尿試料についても ISR は必須である。いずれにせよ、尿中濃度の意義を考慮して ISR の実施の要否を判断する。

Q8. トキシコキネティクス試験の ISR はどのように実施したらよいか？

A8. トキシコキネティクス試験の場合には、1 動物種、1 マトリックスあたり、1 回 ISR を実施すれば良い。ただし、分析方法に変更があった場合、分析施設が変わった場合などは改めて ISR を実施する。

トキシコキネティクス試験に先立って行われる用量設定試験等の非 GLP 試験から得られる実試料を用いて、分析法バリデーション試験の中で ISR を実施する方法も認められる。ただし、この場合には、用量や投与方法等の試験デザインが GLP 試験と同等であることが求められる。

Q9. 臨床試験において、ISR はどのように実施したらよいか？

A9. ISR は薬物動態を主要なエンドポイントする代表的な試験で実施される。分析法の妥当性を早期に評価するために、なるべく医薬品開発の早い段階で実施する。

マトリックスの組成に差があると考えられる被験者群の臨床試験においては再度 ISR を実施する。また、薬物動態学パラメータが主要評価項目となる生物学的同等性試験では、試験ごとに ISR を実施する。

Q10. 臨床試験において、分析法バリデーションを行う際に既に臨床試験から取得した実試料が存在する場合には、それを ISR の試料として利用できるか？

A10. 代謝物を分析対象物質として追加する場合や ISR の基準を満たさず分析法を改良して再分析を行う場合等、分析法バリデーションを行う際に既に臨床試験から取得した実試料が存在する場合には、それを ISR の試料として利用することができる。ただし、このような場合でも実試料の提供者への同意取得は必須であり、ISR の実施の手順等はあらかじめ定めておかなければならない。

Q11. ISR 全体として判断基準を満たしている場合に、乖離度が±20%以内との判断基準を逸脱した個別の実試料について、再分析は必要か？

A11. ISR の目的は実試料を用いた分析法の妥当性の確認である。このため、個別の乖離度で±20%を超える実試料があった場合にも、全体として ISR の判断基準を満たしている場合には再分析を実施する必要はない。

Q12. ISR の結果は報告書のどこに記載すべきか？

A12. 実試料分析においては ISR を実施した場合には実試料分析報告書における分析法の妥当性に関する結果として、分析法バリデーションにおいては ISR を実施した場合にはバリデーション報告書におけるバリデーションの結果として ISR の結果を報告し、分析法の妥当性について考察をする。

#### 《実試料分析でのキャリーオーバー》

Q13. 分析法バリデーションでキャリーオーバーを検証しているのに、実試料分析でも評価を繰り返す必要はあるか？

A13. キャリーオーバーの程度は、分析機器の状態や測定試料数などによって変化すると考えられる。このため、分析法バリデーションで妥当性が確認された後でも、キャリーオーバーについては注意を払う必要がある。特に分析法バリデーションにおいてキャリーオーバーの回避が困難であった分析法については、実試料分析においても、適宜キャリーオーバーを評価することが望ましい。

なお、実試料分析の報告書内で測定単位毎のキャリーオーバーについて報告する必要はない。

#### 《再分析》

Q14. 薬物動態学的な理由での再分析ではどのようなことに注意すべきか？

A14. 薬物動態学的な理由等、取得した分析結果を理由とした再分析は、客観性を維持することが難しいため、可能な限り実施しないことが望ましい。このような再分析を実施する場合には、再分析を行う実試料の選定についても、必要に応じて前後の採血時点の実試料を含めるなど、慎重に行うべきである。加えて、再分析における繰り返し分析の回数や採用値の選択方法等の手順をあらかじめ計画書又は手順書等で定めてお

く必要がある。

生物学的同等性試験等、生体試料中の濃度が重要なエンドポイントとなる試験においては、原則、取得した分析結果を理由とした再分析は認められない。ただし、定量値の入れ替えを想定しない、原因追及や検証を目的とした再分析の実施を妨げるものではない。

#### 《その他》

Q15. 内因性物質の分析法バリデーションはどのように行えば良いか？

A15. ビタミンやアミノ酸などの内因性物質を薬剤として投与する場合の生体試料中濃度分析法のバリデーションは、本ガイドラインで定める内容を実施することが適当ではない項目もあるために本ガイドラインの対象とはならないが、本ガイドラインの内容を参考に必要なバリデーションを実施することが望ましい。

内因性物質の生体試料中濃度分析には、適切な代替マトリックスを使用しても差し支えない。ただし、分析法バリデーションにおいて、使用した代替マトリックスの妥当性を示す必要がある。