

バイオアナリシスの国際調和新ガイドライン「ICH M10」について

大阪ラボラトリー 村田 和之・南元 早知

1 ガイドライン「ICH M10」の施行

医薬品規制調和国際会議（ICH:International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）は、生体試料中薬物濃度分析法（バイオアナリシス）バリデーションおよび実試料分析に関する国際調和ガイドラインであるICH M10（以下「M10」）を2022年5月24日に採択しました。ICHの活動目的は、日米欧等の規制当局毎の医薬品規制に関するガイドラインの調和を図ることにあります。M10は欧州および米国では既に施行されており、日本でも間もなく施行されます（執筆時点）。本稿では、「バリデーション」、「実試料分析」およびこれらの「文書化」に着目して、既存の国内ガイドラインからM10への移行における変更点、追加点を中心に紹介します。

2 バリデーション

バリデーションでは、より実試料に近い条件での評価が追加されました。以下いくつかの例を示します。ヒト血漿の選択性の評価では、健康人マトリックスだけでなく、高脂質性および溶血性のマトリックスで評価することが求められています。また、特異性の評価では、併用薬が想定される場合はその併用薬による分析結果への影響確認が追加されました。さらに、クロマトグラフィーの特異性の評価においては、親化合物へ逆変換する可能性がある代謝物の影響評価も求められています。マトリックス効果の評価では、開発薬物の関連患者集団や特異集団（腎障害、肝障害等）についての評価が新たに必要となりました。これまで安定性評価は検量線濃度範囲内の2濃度（低濃度と高濃度）で安定であることが確認できれば、検量線範囲を超える高濃度も同等に安定であるとして扱うことが一般的でしたが、M10では、実際に検量線範囲を超える高濃度試料を用いた評価が提案されています。この他、薬物共存下での定量性、採血後の全血保存条件下の安定性、併用測定試料を機器測定に再使用（再注入）する際の再現性など、実試料が扱われる条件を想定した評価が必要です。一方、安定性を確認した保存温度以外での薬物の安定性については、化学薬品ではより低温での安定性を、生物薬品では安定性を確認した保存温度で挟まれた温度範囲での安定性を、既取得の結果を用いて担保することが許容されました。

3 実試料分析

実試料分析では、試験中の分析法の妥当性評価について追加事項が盛り込まれました。各分析時の検量線試料および妥当性を保証するための既知濃度試料の濃度は、実試料濃度が検量線範囲内で局在する場合に実試料に適した濃度に再設定することが提案

されており、さらに、実試料の希釈操作の妥当性を保証するため検量線範囲を超える高濃度の既知濃度試料を同時に測定することが求められています。

またリガンド結合法では、実試料測定中にマトリックス成分による妨害が懸念される場合、高濃度実試料を希釈して平行性を評価する要求が新たに加えられました。

4 試験結果の文書化

最後に、文書化において、試験結果に基づき作成する報告書では、従来には無かった試験全体での結果の傾向分析や図表による可視化が求められています。また、各分析回の内容を示す一覧表の作成、試験全体を通じた検量線試料および既知濃度試料の評価の結果表作成、分析回毎の内標準物質の面積値プロット作成等、推奨事項は多岐にわたります。加えて、比較バイオアベイラビリティや生物学的同等性試験では、全てのクロマトグラムの添付や各分析回で用いた装置の管理番号等を記載することが求められています。

5 さいごに

M10では、既存の国内ガイドラインから変更および追加があり、実試料を想定したバリデーションの設計が必要です。また、試験の信頼性を保証するために、正確な記録だけでなく、詳細な文書作成が求められています。長期に渡る医薬品開発において、信頼性の高い試験データを継続して取得するためには、堅牢で精度の高い分析法を構築しなければなりません。また、実試料に近い条件で分析法を評価するためには、新鮮血液や高脂質性血漿等の準備が別途必要となります。当社は、これら分析法評価に適した試験材料の準備から、分析法の構築、試験の実施および報告に至るまで、当該新ガイドラインに対応した受託サービスを提供し、お客様の医薬品開発を的確にサポートいたします。



村田 和之
(むらた かずゆき)
大阪ラボラトリー



南元 早知
(みなみもと さち)
大阪ラボラトリー