

「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

令和 6 年 12 月 4 日  
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「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)」について、令和元年 5 月 21 日から令和元年 8 月 18 日まで厚生労働省の電子政府の総合窓口等においてご意見を募集いたしました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、ご報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同様の趣旨のご意見等は適宜集約し、パブリックコメントの対象となる事項についてのみの考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々のご協力に厚く御礼申し上げます。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
4	88-89	1.1 目的	「申請者が代替の方法を提示又は採用する場合、分析法バリデーションの方法に関する重要な変更について規制当局と相談することが望ましい」について、代替の方法を採用する際、十分な分析法のバリデーションと妥当性が示された場合は、規制当局への相談は不要と理解して良いか。	分析法バリデーションの方法の変更の内容に応じて、規制当局への相談の要否を個別に判断ください。
4	88-89	1.1 目的	「申請者が代替の方法を提示又は採用する場合、分析法バリデーションの方法に関する重要な変更について規制当局と相談することが望ましい」について、代替の方法を採用する際は、規制当局に相談することは必要ではないか。	
4	88-89	1.1 目的	「申請者が代替の方法を提示又は採用する場合、分析法バリデーションの方法に関する重要な変更について規制当局と相談することが望ましい」について、どのような場合に規制当局への相談が必要か。	
4	98-109	1.3 適用範囲	本ガイドラインの適用範囲について、「規制当局への申請資料として提出される」や「主要な非臨床 TK/PK 試験」等の記載があるが、適用される対象を明確にしてほしい。	ご指摘について、ICH M10 Expert Working Group (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。個々の試験での適用については、本ガイドラインの記載や、training material の例示等を参考に判断してください。
4	99-102	1.3 適用範囲	非臨床試験が対象とされているが、臨床試験と同じバリデーション項目や基準である必要がない項目もあると考えられるので、非臨床試験には必須でない事項を明示してほしい。	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。原則として、非臨床試験と臨床試験でバリデーションの内容は同様であるべきと考えますが、非臨床試験での対応が必要とされないものについては、ガイドライン等を参考に、個々の状況を踏まえて判断してください。
4	102-106	1.3 適用範囲	「規制当局への申請を目的とする場合」とあるが、どの申請を意図しているのか明示してほしい。	特定の申請を意図したものでありませんので、「提出」との表現にしました。
4	102-106	1.3 適用範囲	「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。」とあるが、主要なマトリックスとは何か。また、具体的に例示してほしい。	主要なマトリックスとは、主に評価に用いているマトリックスのことです。分析対象となるサンプルをどのような評価に利用するかを踏まえて、個々に判断してください。
5	116-117	1.3 適用範囲	「免疫原性の評価で用いられる生体試料中濃度分析法」は、「免疫原性の分析法」としてはどうか。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
5	124-126	2.1 分析法開発	生体試料中薬物濃度分析法を開発する前に理解しておくべき目的の分析対象物質の特徴の例示として、「タンパク結合」を強調する必要性はないのではないか。	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。
6	141	2.1 分析法開発	「生体試料中薬物濃度分析法開発においては、広範な記録の保管は必要としない。」との記載について、具体的な例を示してほしい。	Training material を参照ください。
6	141	2.1 分析法開発	「生体試料中薬物濃度分析法開発においては、広範な記録の保管は必要としない。」との記載について、データインテグリティの観点から、全ての記録の保管は必須ではないか。	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。
6	141-143	2.1 分析法開発	「ただし、主要な試験における実試料の分析前又は分析過程において、バリデートされた分析法を変更した場合、申請者は、変更の妥当性を示すため、手順の変更内容、問題点及びその対応策を記録すべきである。」の記載について、記録を残すタイミングを限定する必要はないのではないか。	EWGでの議論の結果、該当箇所の記載は、非臨床試験又は臨床試験の実試料を分析中に、分析の中止を必要とするような分析法の問題が発生した場合としました。
6	153-154	2.2.1 フルバリデーション	「通常、分析は分析対象物質毎に行われるが、」について、後述のように複数の同時分析はよく行われるため、当該記載の削除を提案する。	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。
6	156-157	2.2.1 フルバリデーション	「バリデーションと実試料分析に関する原則は、目的とするすべての分析対象物質に適用される。」とあるが、検量線範囲を予測される親化合物の濃度範囲とすることも多いかと思われる。この検量線範囲において、代謝物が定量限界以下～高用量時に低濃度で検出されるような場合、代謝物分析についても2つのQC試料濃度を実試料の濃度範囲内に入れる必要があるということか。定量下限以下の評価の必要性が低い場合は検量線範囲をより低濃度に変更する意義も低いと考えられる。また濃度範囲が定量下限からLQC付近にあるような場合はQC試料を追加する意義も低いと思われる。	複数の分析対象物質を同時に測定する場合に、分析対象物質それぞれについて、本ガイドラインにおける推奨事項が、適用されることを一般論として記載しています。本ガイドラインの推奨事項からの変更がある場合には、個々の状況に応じて適切な科学的根拠を示した上でその妥当性を説明する必要があると考えます。
6	158-159	2.2.1 フルバリデーション	「特異性（必要に応じて）」とあるが、クロマトグラフィーを用いた分析法において、フルバリデーション項目として特異性が必要となる事例を教えてください。	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。3.2.2項を参照ください。
6	158-159	2.2.1 フルバリデーション	クロマトグラフィーを用いた分析法のフルバリデーション項目として特異性の検討は必須と考える。	
6	158-160	2.2.1 フルバリデーション	クロマトグラフィーを用いた分析法における「希釈の妥当性」とリガンド結合法を用いた分析法における「希釈直線性」について、記載の統一を提案する。	それぞれ異なるものであり、別の用語とすることが適当と考えます。9項も参照ください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
6	158-160	2.2.1 フルバリデーション	クロマトグラフィーを用いた分析法におけるフルバリデーション項目として、回収率を加える必要はないか。	回収率の評価はバリデーション項目ではありませんが、7.3 項のとおり、分析法に抽出操作が含まれている場合は、評価を実施する必要があります。
6	161-163	2.2.1 フルバリデーション	特異性について、通常選択性に含まれるので、特別な評価が必要な場合に必要に応じて実施する項目とすることを提案する。	本ガイドラインにおいては、選択性と特異性は区別して記載しています。
6	161-163	2.2.1 フルバリデーション	「キャリアオーバー（必要に応じて）」とされているが、リガンド結合法におけるフルバリデーション項目のキャリアオーバーについては、必須項目とすることを提案する。	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。
6	161-163	2.2.1 フルバリデーション	「平行性（必要に応じて、試料分析中に実施）」とあるが、どのような場合に評価が必要とされるのか具体例を示してほしい。	平行性の評価が必要とされる場合の具体例等については、7.2 項を参照ください。
6	161-163	2.2.1 フルバリデーション	「平行性（必要に応じて、試料分析中に実施）」とあるが、平行性は考慮すべき事項（7 章）に記載されて、フルバリデーションの項目には含まれていないので本項で記載する必要はないと考える。	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。
6	167-168	2.2.1 フルバリデーション	「代替マトリックスを分析に用いる際には、科学的根拠に基づいて選択し、その妥当性を証明する。」とあるが、具体例を示してほしい。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
6	167-168	2.2.1 フルバリデーション	平行性に関して、実試料を入手してから平行性の評価を行うことでも良いか。	7.2 項を参照ください。
7	169-170	2.2.1 フルバリデーション	「生体試料中薬物濃度分析法は、あらかじめ具体的且つ詳細に文書として作成しておく。」とあるが、実試料分析に先立ち、文書を作成しておくことと理解して良いか。また、その文書の例示として、試験報告書とあるが、これはバリデーション報告書を意図したものと理解して良いか。	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。
7	185-186	3.1 標準物質（標準品）	「標準原液の真度及び安定性が検証されている・・・」は、「標準原液が正確に調製されていること及び安定性が検証されている・・・」に変更することを提案する。	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。
7	185-186	3.1 標準物質（標準品）	標準溶液の真度の検証とは、どのようなものか、例示してほしい。	Q&A を参照ください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
7	185-186	3.1 標準物質 (標準品)	「ただし、標準原液の真度及び安定性が検証されている場合は、同じ標準原液から検量線用標準試料と QC 試料を調製してもよい。」とあるが、真度及び安定性がバリデーションの途中で保証された時点で、同じバリデーション内においても以降の測定では、同じ標準原液から調製する認識でよいか。	ご理解のとおりです。
7	185-186	3.1 標準物質 (標準品)	「ただし、標準原液の真度及び安定性が検証されている場合は、同じ標準原液から検量線用標準試料と QC 試料を調製してもよい。」とあるが、標準原液の調製ミスが発生した場合、間違った濃度の検量線及び QC 試料が調製され、実試料の測定濃度が間違っ報告される可能性がある。該当文書の削除を提案する。	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。
7	186-188	3.1 標準物質 (標準品)	IS の添加は試料調製に関する内容であり、標準物質の項目に記載するのは不適切と考える。記載するのであれば、2.2.1 項でフルバリデーションについて記載された L158 の「クロマトグラフィーを用いた分析方法では」の次に記載することを提案する。	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。
7	188	3.1 標準物質 (標準品)	「IS を添加しない場合はその妥当性を技術的に証明する。」は、技術的という意味が理解できないため、「その妥当性を証明する。」でよいのではないか。	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。
7	188	3.1 標準物質 (標準品)	「妥当性を技術的に証明する」と記載があるが、技術的な方法を示してほしい。	
7	189-191	3.1 標準物質 (標準品)	「IS の適格性を保証することが重要である。」の IS は標準物質の誤記ではないか。	本文のとおりです。
7	189-191	3.1 標準物質 (標準品)	「力価、確認試験」が挙げられているが、品質保証するために必要な項目を実施するというで、よいか。	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。
7	192-193	3.1 標準物質 (標準品)	「標準物質は分析対象物質と同一である必要がある。これが可能でない場合は、品質が保証されている組成の明らかな化合物 (例えば、塩、水和物) を用いてもよい。」とあるが、塩や水和物が異なるが、測定対象物質が同一であれば許容するという意味か。	ご理解のとおりです。
7	192-193	3.1 標準物質 (標準品)	標準品が別の塩又は水和物に変更された場合、例えば、旧ロットの検量線により新ロットの標準品を測定する等の対応が必要となるか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
7	192-193	3.1 標準物質 (標準品)	「そして、標準物質は分析対象物質と同一である必要がある。これが可能でない場合は、品質が保証されている組成の明らかな化合物（例えば、塩、水和物）を用いてもよい。」について、「同一である必要がある」とは具体的に何が同じことを求めているのか。実試料中で分析対象物質は必ずしも標準物質と同じ状態で存在しているとは考えられない（例えば分析対象物質は遊離酸/塩基の形で存在する）。「同一」が意図するところは物質として同じであることと考えられ、その場合、塩や水和物について述べるものではない。該当箇所の記載は適切ではないと考えるため、削除することを提案する。	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。
7	194-195	3.1 標準物質 (標準品)	「使用に適していると判断される標準物質」について、市販の化合物で、十分に特性が解析されており、純度がほぼ100%に近い化合物を標準物質として用いることは可能か。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
7	194-195	3.1 標準物質 (標準品)	「使用に適していると判断される標準物質としては、局方収載品、市販の標準物質、又は各施設内若しくは外部非営利団体に調製され十分に特性が解析された標準物質が含まれる。」とあるが、市販の標準物質には、外部営利団体に製造委託した標準物質も含まれるという理解でよいか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
7	194-195	3.1 標準物質 (標準品)	「使用に適していると判断される標準物質としては、局方収載品、市販の標準物質、又は各施設内若しくは外部非営利団体に調製され十分に特性が解析された標準物質が含まれる。」とあるが、製造された場所を明示する必要はないと考える。	
7	194-195	3.1 標準物質 (標準品)	市販の標準物質で試験成績書に有効期限の記載がない場合は、適切な根拠に基づいて、自社で定めた有効期限を用いる認識でよいか。	ご理解のとおりです。
7	195-197	3.1 標準物質 (標準品)	分析証明書に有効期限が記載されていない（明らかになっていない）標準物質について、適切な根拠に基づいて、自社で定めてよいか。	ご理解のとおりです。
7	195-197	3.1 標準物質 (標準品)	各施設内若しくは外部非営利団体に合成された化合物で、開発初期段階などでは有効期限の設定が難しい場合もあると考える。	開発段階に応じて、適切な検討を行い、有効期限又はリテスト日を設定してください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
8	198-199	3.1 標準物質 (標準品)	「IS の分析証明書は、使用する IS 自身又は不純物が分析を妨害しないこと等、使用に適していることが示されれば、必要とされない。」とあるが、IS 自身又は不純物が分析を妨害しないことを、ゼロ試料の分析結果により示すことは許容されるか。	Q&A を参照ください。
8	198-199	3.1 標準物質 (標準品)	「IS の分析証明書は、使用する IS 自身又は不純物が分析を妨害しないこと等、使用に適していることが示されれば、必要とされない。」とあるが、IS の品質は文書として保証することは必須ではなく、バリデーションでのデータ等から、その使用の適切性を示すことも受け入れられる、という理解で間違いはないか。	ご理解のとおりです。
7	200-201	3.1 標準物質 (標準品)	「検出に MS を用いる場合は、可能な限り、安定同位体標識した分析対象物質を IS として用いることが望ましい。」とあるが、IS を選択する際の優先順位はあるか。	本文のとおりです。
7	200-201	3.1 標準物質 (標準品)	「検出に MS を用いる場合は、可能な限り、安定同位体標識した分析対象物質を IS として用いることが望ましい。」とあるが、例えば核酸化合物など多荷イオンで検出される場合、安定同位体による質量/電荷数の分離が難しいケースもあることを記載してはどうか。	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。
8	201-202	3.1 標準物質 (標準品)	「ただし、標識標準物質の同位体純度が十分に高く、同位体交換反応が起こらないことが必須である。」とあるが、十分に高いと判断する具体的な基準の想定はあるか。例えば、重水素 6 つで置換 (標識) された d6 体などで、試験成績書の d6 体の割合が約 85%、d1～d5 の合計が約 15%、d0 体のように d6～d1 体間で標識が分布していることがあるが非標識の分析対象の割合が低いことが確認できればよいか。(最終的に特異性や選択性の基準を満たしていればよいと考える。)	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
8	201-202	3.1 標準物質 (標準品)	「ただし、標識標準物質の同位体純度が十分に高く、同位体交換反応が起こらないことが必須である。」とあるが、重要なのは非標識体と区別がつくことであり、標識標準物質の同位体純度が高くなくても内標準物質として利用可能なケースが考えられる。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
8	204-205	3.1 標準物質（標準品）	安定性の期間について、挟み込み（リテスト前 CoA の使用期限以降に標準原液及び標準溶液を調製し、その後でリテストの結果を得る）での評価も可能な場合、その旨を明記してほしい。	ご指摘の方法は受け入れられません。
8	204-205	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か。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。
8	204-205	3.1 標準物質（標準品）	開発初期段階でなくてもリテスト日まで有効と考えるので、この部分を削除することを提案する。	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。
8	208	3.2.1 選択性	クロマトグラフィーの選択性と特異性の言葉の使い分けは何かで定義されているのか。今回のガイドラインで定義自体を提案されるのか。	9 項を参照ください。
8	208	3.2.1 選択性	交差反応性を考慮しなくてはならない LBA とは異なり、クロマトグラフィー法において選択性と特異性を分ける必要は無いと考える。	
8	210-211	3.2.1 選択性	「（非溶血性及び非高脂質性）とあるが、本件は、血漿に限った表現なので該当箇所を削除、又は「血漿の場合」を追記する。	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。
8	210-211	3.2.1 選択性	「少なくとも 6 個体又は 6 ロット」とあるが、「ロット」はプール品のことを示しているとの理解でよいか。選択性評価において、プール品も利用できるのか。	プール品の「ロット」も含まれます。個別別マトリックスの使用が原則であるものの、入手できない場合はプール品も使用可能と考えます。
8	210-211	3.2.1 選択性	「分析対象物質又は IS を添加せず前処理したマトリックス試料」について、選択性の確認は分析対象物質と IS のどちらも添加しない試料で実施するという認識であるが、この記載では分析対象物質は添加されているが IS は添加されていない試料と IS は添加されているが分析対象物質は添加されていない試料を確認するよう見受けられるため、文章の訂正を要望する。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
8	212	3.2.1 選択性	「IS の選択性も評価する」とあるが、目的対象物質の定量への影響の可否については、ゼロ試料で確認可能なため、評価は必要ないとする。	分析対象物質への IS の影響に加え、IS 自体の選択性の確認が必要との意図です。



ページ	行番号	項目	意見等	回答
8	214-216	3.2.1 選択性	「且つ各定量下限試料における IS のレスポンスの 5%以下でなければならない」とあるが、IS は定量下限に限定する必要はないと考える。限定する根拠に乏しく、また、同位体標識 IS の場合は、IS レスポンスが低濃度試料ほど大きくなることがあるので、選択性の評価としては適していない場合もあると考える。	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。
8	214-216	3.2.1 選択性	「各マトリックスの定量下限における分析対象物質のレスポンス」について、プールしたマトリックスを用いて調製した 1 つの LLOQ サンプルに対する個体別 6 ロットのブランク試料との比較で十分と考えるが、個体別 6 ロットの全てにおいて LLOQ 試料を調製し、それぞれを各 6 ロットのブランク試料と比較することになるのか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
8	217	3.2.1 選択性	「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。」とあるが、複数個体のマトリックスをプールしたものでもよいか。	ご指摘の方法は受け入れ可能です。
8	219-220	3.2.1 選択性	「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。」について、全サンプルが選択性で用いたサンプルの脂質濃度でカバーされている必要はないとの理解でよいか。	トリグリセリド濃度が異常に高いドナーから得た高脂質性マトリックスを使用して、できる限り分析対象の実試料を想定した検討が望ましいと考えますが、必ずしも全ての実試料が、バリデーション時のサンプルの脂質濃度以下である必要はないと考えます。
8	217	3.2.1 選択性	健康成人を対象とした絶食投与試験（例えば、BE 試験）のみに用いる定量法であれば、予想される実試料を考えると高脂質性マトリックスを用いた選択性の評価は必要ないと考えますが問題ないか。	高脂質性及び溶血性マトリックスを用いた選択性の評価は、特定の試験に関わらず実施する必要があると考えます。
8	217-228	3.2.1 選択性	高脂質性及び溶血性マトリックスに関して、マトリックス効果（256-259 行）の記載には、「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。」とあるが、選択性についても同様の考えでよいか。	
8	217	3.2.1 選択性	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と考える。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
8	217-228	3.2.1 選択性	「高脂質性マトリックス及び溶血性マトリックスの評価」に関する記載について、選択性で問題がなくても、マトリックス効果が変化し、真度・精度に影響を及ぼすことが考えられ、3.2.3 マトリックス効果または3.2.5.2 真度及び精度の評価で評価する方が、良いのではないか。	
8	217-228	3.2.1 選択性	高脂質性マトリックス、溶血性マトリックスでの評価が必要な場合を例示してほしい。	
8	223-225	3.2.1 選択性	高脂質性マトリックスにおける選択性の評価に関して、臨床試験でも必要とされない場合を明記したほうがよいと考える。	
8	219-220	3.2.1 選択性	トリグリセリド濃度が各国の健康診断の正常値の〇倍以上など、高脂質性マトリックスの定義を明確にしてはどうか。	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。
8	220-221	3.2.1 選択性	トリグリセリドを添加して検討する場合の推奨濃度範囲を提供してほしい。	
8	220-221	3.2.1 選択性	高脂質性マトリックスについて、入手困難と判断される具体例、トリグリセリド添加の具体例をQ&Aなどで明示してほしい。	
8	219-220	3.2.1 選択性	高脂質性マトリックスの入手にあたっては、トリグリセリドの値のみ考慮し、他の成分は考慮しなくてよいか。	
8	219-220	3.2.1 選択性	トリグリセリドには多くの分子種があるため、高脂質性マトリックスを評価するのであれば、その分子種を明記していただきたい。また、世界的に統一された異常値（高値）が定義されていれば、その値を記載していただくと確実な対応ができると考える。	
8	226	3.2.1 選択性	「溶血性マトリックスに対す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。」とあるが、複数個体のマトリックスをプールしたものでよいか。	
8	226-228	3.2.1 選択性	非臨床では、溶血性のマトリックスが得られる頻度が少ないことや、溶血が定量値に影響する例は見たことがないために、溶血性マトリックスの影響確認は不要と考えられる。	選択性の検討において、溶血性マトリックスを用いた検討は、非臨床試験も含め、必要な検討です。
8	226	3.2.1 選択性	臨床試験においても、溶血性マトリックスは必要でない場合があることから、必要に応じて実施するような記載としてほしい。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
8	226	3.2.1 選択性	実試料測定において溶血性試料が含まれることを否定できない限り、溶血性マトリックスに対する選択性評価は標準的に必要との理解でよいか。または、3.2.3 項に記述されている「当該試験で起こると予測される場合」に必要なとの理解でよいか。	
8	226	3.2.1 選択性	高脂質性や溶血の影響を考慮するのであれば、マトリックスエフェクトと同じく、特殊患者集団についての検討は必要ないか。	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。
8	227-228	3.2.1 選択性	「溶血性マトリックスは、溶血を目視で観察できるよう、マトリックスに溶血させた全血（少なくとも 2%v/v）を添加して調製する。」について、溶血方法は様々な手法があるが、実施方法に規定はないか。	ガイドライン本文を踏まえ、適切な方法で検討してください。
8	227-228	3.2.1 選択性	溶血性マトリックスの調製法を例示してほしい。また、溶血させた全血を凍結保存前のマトリックスに添加するのか、凍結融解後のマトリックスに添加するのかを示してほしい。	
8	227-228	3.2.1 選択性	溶血させた全血の添加量の基準を明示してほしい。2%v/v 以上であれば各社で自由に決定することで問題ないか。	
8	227-228	3.2.1 選択性	2%の添加で十分溶血を反映していると考え。「少なくとも 2%」という記載は、例えば 5%や 10%など、2%以上の割合で影響が異なってくることを示唆する表現に捉えられる可能性がある。溶血を評価するのであれば、「少なくとも」という曖昧な表現を削除すべきである。	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。
9	230-239	3.2.2 特異性	クロマトグラフィーの場合、特異性は、選択性に含まれると考えるため、削除することを提案する。削除できない場合は、選択性の項に記載することを提案する。	それぞれ異なる定義をしており、それぞれ検討が必要と考えます。定義は、9 項を参照ください。
9	230-246	3.2.2 特異性	クロマトグラフィーの選択性と特異性の言葉の使い分けは何かで定義されているのか。今回のガイドラインで定義自体を提案されるのか。	
9	230-246	3.2.2 特異性	特異性を 3.2.1 選択性と分けているが、交差反応性を考慮しなくてはならない LBA とは異なり、クロマトグラフィーにおいて選択性と特異性を分ける必要は無いと考える。	
9	230-246	3.2.2 特異性	特異性について、評価項目として独立させるのであれば、3.2.1 項と同時評価可能であることを示す意味でも、評価試料数などの記載が必要ではないか。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
9	234-235	3.2.2 特異性	薬剤投与後の生体試料では、種々の代謝物が含まれていると思われるが、どの程度までを確認すべきか。バリデーションに含める場合は、主代謝物が選定対象物質にごく近い分子量や構造で、妨害の可能性が否定できない場合などか。	ガイドライン本文等の記載を参考に、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。
9	234-235	3.2.2 特異性	「類縁物質」とは、原薬で構造決定の閾値を超える不純物や主要な代謝物という意図で良いか。全てを網羅的に確認することは現実的ではないと考える。	
9	234-235	3.2.2 特異性	特異性の項目は必要に応じて、とあるが、どの程度を目安とすればよいか。	
9	230-233	3.2.2 特異性	予想される併用薬の数は膨大であり、且つそれらの代謝物を加えると、すべてを網羅して評価することは現実的ではない。評価するのであれば、承認申請後に使用される配合剤や併用薬を評価対象とすべきである。	
9	234-235	3.2.2 特異性	特異性において類縁物質（妨害成分）に由来すると認められるレスポンスを確認するための試料の妨害成分の濃度はどのように設定すれば良いか記述する必要はないか。類縁物質（妨害成分）の標品を合成して確認する必要があるか。	
9	235-237	3.2.2 特異性	LC-MS/MS 測定ではそもそも質量で分離するため、質量の異なる物質は比較対象にならないと考える。	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。
9	235-237	3.2.2 特異性	類縁物質の影響の評価に関して、「妨害が予想される類縁物質と分析対象物質の分子量の比較」とあるが、LC-MS を用いた分析法において重要となる、質量電荷比 (m/z) の比較でも可である旨を記載することを提案する。	
9	240-243	3.2.2 特異性	評価方法の事例を示してほしい。代謝物が手に入らない場合、構造が公開されていない場合などが考えられるため、評価すべき代謝物の基準を明示してほしい。	ガイドライン本文等の記載を参考に、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。
9	240-246	3.2.2 特異性	240-246 行目の記載について、3.2.8 安定性で述べられているため、3.2.2 特異性からは削除でよいと考える。	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。
9	240-243	3.2.2 特異性	BE/BA 試験では未変化体、活性代謝物のどちらか一方の濃度を測定することになる。逆変換の可能性がある場合、未変化体、活性代謝物、不活性代謝物のすべての測定値を求めて考察せよ、ということか。	未変化体、活性代謝物のいずれが分析対象物質となる場合でも、意図した分析対象物質の濃度にバイアスがかからないように、特異性の評価が必要と考えます。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
9	240-243	3.2.2 特異性	エステル／酸性化合物とあるが、エステル体の加水分解した代謝物は、一般的に、アルコールとカルボン酸であり、意図が不明確であるため、記載を再検討してほしい。	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。
9	245-246	3.2.2 特異性	「もし、逆変換が起こるのであれば、その程度を確認し、生体試料中薬物濃度分析報告書において試験データに対する影響を考察する必要がある。」とあるが、不安定な代謝物は合成難易度が高いため、代謝物の標準品を準備できないケースがある。その際には、代謝物を多く含む実試料などで特異性を評価することもあることを記載してほしい。	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。
9	247	3.2.3 マトリックス効果	マトリックス効果の検討において、MF (matrix factor) 値の比較ではない (マトリックスの非存在下の試料の調製は不要) という理解でよいか。	ご理解のとおりです。
9	249-250	3.2.3 マトリックス効果	マトリックス効果については、MSを用いる分析法において評価することを明記すべきと考える。	マトリックス効果は、MSを用いない分析法においても評価が必要です。
9	248-250	3.2.3 マトリックス効果	分析対象物質の安定同位体標識をISとして使用するのであれば、このマトリックス効果は不要と思われる。記載の修正が必要と考える。	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。
9	251-253	3.2.3 マトリックス効果	マトリックス効果の評価において、検量線用標準試料で使用するマトリックスは、試験する6個体のマトリックスをプールしたものでも良いか。	ご指摘の方法は受け入れ可能です。
9	251-252	3.2.3 マトリックス効果	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回繰り返し測定の真度、精度は不要と考える。	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。
9	251-252	3.2.3 マトリックス効果	6個体をn=3で分析する必要があるのか。少なくとも非臨床ではマトリックスの個体間差が少ないと考えられるために、個体数、n数を減らして良いと考えられる。	
9	251-252	3.2.3 マトリックス効果	真度、精度評価と考えると5回が妥当と考える。	
9	251-252	3.2.3 マトリックス効果	各個体での真度・精度の確認は必要なく、個体間の精度の確認で十分と考える。	
9	251-252	3.2.3 マトリックス効果	「少なくとも3回繰り返し分析し評価する」とあるが、同一分析単位内で3回繰り返し分析を行っても問題無いか。	ご指摘の方法は受け入れ可能です。
9	251-252	3.2.3 マトリックス効果	マトリックス効果の試料の調製方法について、前処理後の試料に測定対象物質を後添加したものを測定するのか、又は予め測定対象物質を添加した試料を前処理したものを測定するのか。	後者の方法が適切と考えます。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
9	252-253	3.2.3 マトリックス効果	各国の BMV ガイダンスにおいて、真度の評価は規定されていない。今回追加で提案された背景及び理由を教えてください。また、必要に応じて Q&A 等、適切な方法でそれら情報を提供してほしい。	EWG における検討において、マトリックス効果として、分析対象物質のレスポンスへの影響を、ばらつきの観点のみから評価する従来の方法では十分でないと判断し、真度の評価を加えることとなりました。
9	251-252	3.2.3 マトリックス効果	個体間の精度の確認として、IS 標準化マトリックスファクターを比較する方法も考える。	本ガイドラインで推奨するマトリックス効果の評価方法は、ガイドライン本文のとおりです。
9	255-259	3.2.3 マトリックス効果	対象患者集団又は特殊患者集団の試料を用いたマトリックス効果の評価及び溶血性又は高脂質性試料を用いたマトリックス効果の評価には、少なくとも何個体の試料を用いなければならないのか。3.2.1 選択性では、評価に必要な溶血性及び高脂質性試料の数、4.2.2 選択性では、溶血性及び高脂質性試料並びに患者集団から得た試料の数が具体的に記載されているが、3.2.3 項のマトリックス効果では記載されていない。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
9	255-259	3.2.3 マトリックス効果	対象患者集団、特殊患者集団、溶血性及び高脂質性マトリックスは希少マトリックスと考える。評価する場合は、選択性の項に記載があるように、「1 個体以上のマトリックス」を用いて評価する旨を記載すべきと考える。	
9	255-259	3.2.3 マトリックス効果	対象患者集団、特殊患者集団、溶血性及び高脂質性マトリックスについて、個体数と n 数は通常マトリックスと同様か。	
9	255-256	3.2.3 マトリックス効果	「対象患者集団又は特殊患者集団（例えば、肝障害、腎障害）の被験者集団のマトリックスは倫理的に入手が非常に困難である。この記載は「入手可能な場合」と読み取って良いか。	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。
9	255-256	3.2.3 マトリックス効果	対象患者集団又は特殊患者集団のマトリックスを用いた評価は、バリデーション試験の段階での検討は不可能で、当該臨床薬理試験実施時に追加検討することが想定される。入手可能な検体量を考慮して、選択性の検討で代替することで十分と考える。	
9	255-256	3.2.3 マトリックス効果	P2 以降の全ての患者を対象にする必要性はないと考えるため、「対象患者集団」を削除してはどうか。	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。
9	256-259	3.2.3 マトリックス効果	溶血性マトリックスを用いた評価の必要性について、非臨床における毒性発現を考慮して懸念がなければ実施は不要と判断してよいか。採血手技による溶血の可能性があるため必須という意味ではないと考える。	溶血性マトリックス試料を用いた評価は、特定の試験に関わらず、当該試験で起こると予測される場合には、ケースバイケースで実施することが推奨されます。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
9	256-259	3.2.3 マトリックス効果	溶血性のマトリックス効果は非臨床には不要と考える。	
9	252 等	3.2.3 マトリックス効果	繰り返し分析という表現が、いわゆる「2重測定」という意味と「同じ分析を繰り返す」という意味で混在していると思う。誤解を招く恐れがあるため、表現方法を検討してほしい。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
10	263-264	3.2.4 検量線及び定量範囲	検量線用標準試料の調製は、希少マトリックスの場合は、妥当性が証明できれば代替マトリックスでも良いか。	科学的な妥当性が説明されるのであれば、代替マトリックスの使用は可能です。
10	269-270	3.2.4 検量線及び定量範囲	英語の表記では「The selection of the regression model should be directed by written procedures.」であり、「回帰モデルの選択を手順書に規定すべき」と理解した。記載について見直してほしい。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
10	260-270	3.2.4 検量線及び定量範囲	直線である検量線の場合は、単純な回帰モデルは1次回帰であり、2次回帰を必要とする場合に1次回帰と比較してどちらが適切かを判断するという認識でよいか。	ご理解のとおりです。
10	275-277	3.2.4 検量線及び定量範囲	平均値では値にばらつきがある場合に結果が不明瞭になるため、精度とともに記載するのでなければ、真度の平均値は必要ないと考える。	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。
10	275-277	3.2.4 検量線及び定量範囲	平均値とは繰り返し分析によって得られた値の平均値なのか、分析単位を繰り返したことによって得られた値の平均値なのか。	分析単位を繰り返して得られた値の平均値です。
10	274-275	3.2.4 検量線及び定量範囲	「各検量線試料の逆算値を、真度の平均値とともに提示すべきである。」あるが、検量線試料の真度の平均値とはどの値のことを指すのか。平均値ではなく、個別の真度ではないのか。	
10	274-275	3.2.4 検量線及び定量範囲	報告書にて個々の精度および真度を記載するので十分ではないか。	
10	274-275	3.2.4 検量線及び定量範囲	この数値は、1本の検量線で、各濃度の逆算値の真度から平均値を算出するのか。又は、3回の分析単位での検量線について、逆算値の真度の平均値を各濃度で算出するのか。	
10	275-277	3.2.4 検量線及び定量範囲	「数日間に少なくとも3回の分析単位を繰り返す」とあるが、3.2.5.2 真度及び精度の評価にある「少なくとも2日をかけ3分析単位以上」と同様の対応も可能か。	ご指摘の方法は受け入れ可能です。
10	280-281	3.2.4 検量線及び定量範囲	「繰り返し分析を行う場合」とは、検量線用標準試料を複数調製する場合と理解してよいか。	ご理解のとおりです。ご指摘について、ガイドライン本文のとおりとしました。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
10	280-281	3.2.4 検量線及び定量範囲	各濃度 replicate での測定時にも 6 濃度以上、75%以上ルールが適用されるのであればこちらにも記載するべきである。	Training material を参照ください。
10	283-285	3.2.4 検量線及び定量範囲	「精度分析」とは、何を意味しているのか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
10	287-288	3.2.4 検量線及び定量範囲	「検量線は、少なくとも 1 回は使用時に新たに添加調製した検量線用標準試料を用いて作成すべきである。」とあるが、「凍結保存した検量線用標準試料を検量線として用いる場合、使用する前に少なくとも 1 回は添加調製直後の検量線用標準試料を作成すべきである。」とすることを提案する。	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。
10	288	3.2.4 検量線及び定量範囲	凍結保存に限らず、安定性の保証された保存方法かつ期間内であれば再使用可能であると考ええる。そのことが読み取れるような記載に変更することを提案する。	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。
10	287-288	3.2.4 検量線及び定量範囲	「検量線は、少なくとも 1 回は使用時に新たに添加調製した検量線用標準試料を用いて作成すべきである。」とあるが、当該記載はバリデーション試験のみに該当し、バリデーションで確認済みであれば、実際の濃度測定試験時には該当しないという理解でよいか。	ご理解のとおりです。
10	287-288	3.2.4 検量線及び定量範囲	「検量線は、少なくとも 1 回は使用時に新たに添加調製した検量線用標準試料を用いて作成すべきである。」とあるが、フルバリデーションの場合は、検量線用標準試料の添加調製に用いる標準溶液も新たに調製した溶液を使用しなければならないという理解でよいか。	ご理解のとおりです。
11	294-296	3.2.5.1 QC 試料の調製	「分析法の性能と関連しないバイアスを避けるため、検量線用標準試料及び QC 試料は個別の標準原液から調製すべきである。」とあるが、個別の標準原液とはどのような意図か。	検量線用標準試料及び QC 試料を調製する際に、それぞれ調製した標準原液を使用するという意図です。
11	294-295	3.2.5.1 QC 試料の調製	「分析法の性能と関連しないバイアスを避けるため、検量線用標準試料及び QC 試料は個別の標準原液から調製すべきである。」とあるが、分析法の性能と関連しないバイアスを避けるためには真度が確認されている同一の標準原液から検量線と QC 試料を調製すべきと考えられる。	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。
11	295-297	3.2.5.1 QC 試料の調製	「標準原液の真度及び安定性が確認されていれば、検量線用標準試料と QC 試料は同じ標準原液から調製してもよい。」とあるが、標準原液の調製ミスが発生した場合、間違った濃度の検量線及び QC 試料が調製され、実試料の測定濃度が間違っ報告される可能性があるため、削除したほうがよい。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。



ページ	行番号	項目	意見等	回答
11	295-297	3.2.5.1 QC 試料の調製	標準原液の真度及び安定性が検証されている場合とは、「局方収載品、市販の標準物質」（3.1 項）を使用した場合と理解すればよいか。	「局方収載品、市販の標準物質」であることをもって、標準原液の真度及び安定性が検証されているとは言えません。
11	296-297	3.2.5.1 QC 試料の調製	プールしたマトリックスの使用を推奨しているのであれば、それを明記した上で単一個体のブランクマトリックスの使用について言及した方がわかりやすい。 また、「マトリックス効果のない」という表現は曖昧であり、誤解を生じる表現である。「マトリックス効果の評価基準を満たす」と記載した方が適切と考える。	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。
11	298-300	3.2.5.1 QC 試料の調製	本ガイドラインに記載の方法は、中濃度 QC の濃度設定は（定量上限-定量下限）*0.3~0.5+定量下限の範囲内のいずれか 1 点という認識でよいか。	ご理解のとおりです。
11	298-300	3.2.5.1 QC 試料の調製	中濃度 QC 試料の濃度は、ULOQ の約 30~50% という理解で良いか。	上記の意見等と回答を参照ください。
11	298-300	3.2.5.1 QC 試料の調製	中濃度 QC の濃度設定は、リガンド結合法では検量線濃度範囲の幾何平均値付近としているが、クロマトグラフィーでも幾何平均値付近にすべきと考える。	
11	298-300	3.2.5.1 QC 試料の調製	中濃度 QC 試料について、定量上限の 30~50% の濃度を意味する場合、検量線範囲が広いとバランスよく濃度点を配置するためには中濃度として定量上限の 10% 程度の濃度を設定する場合もあるため、もう少し濃度の幅を下に広げられないか。	
11	298-300	3.2.5.1 QC 試料の調製	中濃度 QC 試料について、例えば 1~3000 ng/mL の検量線の場合、単純に ULOQ 濃度の 30~50% とすると中濃度 QC は 900~1500 ng/mL となる。低濃度 QC (3 ng/mL 付近) と高濃度 QC (2400 ng/mL 付近) とあわせると、50~500 ng/mL 近辺に QC がなくなる。バリデーションでは定量濃度範囲内で偏りなく真度・精度を確認する必要があると考える。	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。
11	298-300	3.2.5.1 QC 試料の調製	中濃度 QC 試料について、約 30%~50% の場合、高濃度側に QC 試料が 2 つ配置されることになり、検量線に対して中濃度とは考え難いため、今まで通り検量線の間濃度という記載としてはどうか。	
11	298-300	3.2.5.1 QC 試料の調製	中濃度 QC 試料について、検量線範囲が広い場合など、予想される実測定の濃度範囲の中間値が”検量線の範囲の 30~50%”を満たさない場合、それを外れてもよいか。（実測定では他の濃度点 QC を追加する。）	3.3.3 項を参照ください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
11	304-314	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「真度及び精度の評価として、分析単位内を3日間（3分析単位）評価し、これら3分析単位を統合して、分析単位間の再現性として評価することで問題ないか。	ご指摘の方法は受け入れ可能です。
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「1つの分析単位内で経時的な変化を評価するために、実試料で予測される分析単位（分析本数）と同等のサイズの分析単位を少なくとも1回以上は分析してQC試料の真度及び精度を証明することが推奨される。」とあるが、調製後試料中安定性で評価しているため不要ではないか。	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。
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	分析単位内での感度変動等により、バッチサイズが大きくなることでバリデーションで確認した際より真度にばらつきが出ることは、実検体測定では比較的良好に見られるため、この提案が記載されたことは理解できるが、回数や基準が不明瞭な項目はバリデーションには組み込みにくいと、できれば事前検討での対処までとしたい。	
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「3.3.1 分析単位」に「QC試料は、分析単位全体の真度及び精度が保証できるように分析単位全体に分けて配置すべきである。実試料は、常にQC試料により挟まれているべきである。」という記載があるため、実試料分析において、QC試料で分析単位全体の真度及び精度が保証されるので、事前にバリデーション試験で経時的変化を評価する必要はないと考える。	
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「分析単位（分析本数）と同等のサイズの分析単位を少なくとも1回以上は分析してQC試料の真度及び精度を証明することが推奨される。」とあるが、「必要に応じて実施」とすべきと考える。 バッチ耐久性として実施されていたと思うが、実測定においてQCの結果で確認すればよいため、一概に推奨する必要はないと考える。また証明ではなく、「確認」に記載を変更してほしい。	
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「1つの分析単位内で経時的な変化を評価するために、実試料で予測される分析単位（分析本数）と同等のサイズの分析単位を少なくとも1回以上は分析してQC試料の真度及び精度を証明することが推奨される。」とあるが、分析単位間の評価を行うときに必要な1分析単位あたりのQC試料数を明示していただきたい。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	全 QC 試料で評価することを意味するのか。具体例を示してほしい。	
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	同等のサイズの分析単位とは、同等の試料数を注入するという意味か、それとも同等の時間が経過すればよいという意味か。	
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	分析本数とは前処理も含めた本数のことか。例えば、機器の感度変動をふまえているのなら、試料を繰り返し測定することで測定本数を増やしてもよいか。	
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	日内・日間変動評価を実施する各 QC 濃度 n=5 測定の際に、mock 試料のようなサンプルにより検体数を追加してバッチサイズを実測時に類似させ、評価はその時の日内変動確認によって行なう、という認識でよいか。もしくは実測時と同じく検量線、QC 試料（3 濃度、各 n=2）と mock 試料によりバッチサイズを実測時に類似させ、評価は実測時と同じ方法による、ということか。	
11	306-308	3.2.5.2 真度及び精度の評価	実試料で予測される分析単位がバリデーション試験で予定している分析単位より明らかに大きいと予測される場合、どのようなサンプルを分析することでバリデーション試験の分析単位を増やすことが適切か。ブランク試料や移動相溶媒で十分か。	
11	311-314	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「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った場合は、各 QC 試料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。」とあるが、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った場合は、原因を追求・解決してバリデーションを再実施すべきと考えるため、記載の変更を提案する。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
11	316-317	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「使用時に新たに添加調製した検量線用標準試料を他の分析単位で用いない場合は、」について、日本語として分かりにくいいため、表現を改めることを提案する。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
11	316-317	3.2.5.2 真度及び精度の評価	QC 試料の凍結保存安定性が確認されており、常に検量線用標準試料を添加調製するのであれば、検量線用標準試料の凍結保存安定性を証明する必要はないのではないか。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
11	316-317	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「使用時に新たに添加調製した検量線用標準試料を他の分析単位で用いない場合は、検量線標準試料の凍結保存安定性を証明する必要がある。」とあるが、誤植と考える。また、他の分析単位で用いる場合にも、凍結保存以外にも安定性の保証された方法かつ期間内であれば使用可能だと考える。	
11	316-317	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「検量線用標準試料の凍結保存安定性を証明する」とあるが、マトリックス中の分析対象物質の保存安定性が確認されれば「検量線用標準試料」で安定性を確認する必要は無いと考える。	
11	316-317	3.2.5.2 真度及び精度の評価	「検量線用標準試料の凍結保存安定性を証明する」とあるが、凍結保存安定性に加え凍結融解安定性も必要と考える。	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。
12	321	3.2.6 キャリーオーバー	キャリーオーバーの評価回数の推奨はあるか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
12	324-325	3.2.6 キャリーオーバー	キャリーオーバーの発生頻度が不定期なこともあるため、3回の分析単位で確認すべきと考える。	
12	327-331	3.2.6 キャリーオーバー	327～331行目の記載については、詳細な記載であるため、「キャリーオーバーの回避が困難な場合は、実試料分析に影響を及ぼさないような方法を検討し、バリデーションにおいて検証する。対応策の1つとして、高濃度の実試料の後にブランク試料を配置する方法がある」に変更することを提案する。	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。
12	328-330	3.2.6 キャリーオーバー	キャリーオーバーについては、バリデーション内での検証が必ずしも必要ではなく、実試料分析時に何かしらの対策を講じていれば良いと考えるため、記載の削除を提案する。	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。
12	334-335	3.2.7 希釈の妥当性	「同じマトリックス」とは何を意図しているのか。	QC 試料の調製に用いたものと同じ種類のマトリックスです。
12	337-339	3.2.7 希釈の妥当性	「バリデーションにおいて評価した希釈倍率の範囲内にある必要がある。」との記載では、バリデーションで確認した最大希釈倍率以内で任意に希釈できるとも解される。その場合、バリデーションにおいて希釈倍率ごとに評価する必然性はなく、最大希釈倍率のみ評価すればよいこととなる。この解釈が、本文の意図と異なっているのであれば、誤解を招かない記載に修正してほしい。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
12	337-339	3.2.7 希釈の妥当性	希釈倍率が100倍でバリデートした時には、100倍以内の希釈操作は可能であるという認識でよいか。	
12	338-339	3.2.7 希釈の妥当性	100倍の希釈倍率の妥当性がバリデーション中で確認できていれば、1~100倍の範囲内であればどの倍率で希釈して実試料分析を行ってもよいという認識でよいか。	
12	337-338	3.2.7 希釈の妥当性	「希釈倍率ごと」の意味が不明瞭と考える。(10倍、50倍、1000倍希釈が必要な場合、最大希釈倍率として10倍、50倍、1000倍希釈にて評価を行えば良いのか、1000倍希釈において10×10×10の段階希釈を行った場合、10倍、50倍、100倍、1000倍希釈の評価が必要になるのか。)	
12	337-339	3.2.7 希釈の妥当性	希釈倍率と希釈率が混在している。他の記載箇所を考慮して、希釈倍率に統一する。	
12	337-339	3.2.7 希釈の妥当性	「実試料分析に適用される希釈率は、バリデーションにおいて評価した希釈率の範囲内にある必要がある」とあるが、希釈倍率がバリデートされていれば、容量の異なる希釈方法のバリデーションは必須ではないとの理解でよいか。(例えば、試料10μLにブランク血漿90μL添加で10倍希釈してバリデートした場合、試料5μLにブランク血漿45μL添加して操作した方法のバリデーションは必須ではないとの理解でよいか。)	ご理解のとおりです。なお、実試料分析において、実試料と同じ容量で希釈QC試料を調製する必要があります。
12	341-342	3.2.7 希釈の妥当性	動物愛護の観点から、代替マトリックス(BSAなど)の使用を推奨しても良いと考える。その場合には必要なバリデーション項目は実施する前提である。	Q&Aを参照ください。
12	341-342	3.2.7 希釈の妥当性	「希少マトリックスの場合、精度及び真度に影響しないことが証明されていれば、試料の希釈に代替マトリックスを用いてもよい。」とあるが、「証明」とは具体的にどのような結果に基づくことを想定しているのか。	
12	341-342	3.2.7 希釈の妥当性	「精度及び真度」とあるが、文書内で用語の順番は統一したほうが良いと考える。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
12	346-7	3.2.8 安定性	国内ガイドラインでは「できる限り近い条件」「容器の材質」という記載である。容器の「材質」が同じであれば良いか、材質が同じでもコーティング、吸着等異なるため、実試料と同一の容器を使用する必要があるか。	同一の容器が使用可能であれば、実試料と同一の容器の使用を推奨します。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
13	351-352	3.2.8 安定性	「低濃度及び高濃度の安定性用 QC 試料の一部を用いて、試験開始時と設定した条件で保存後に評価を行う。」とあるが、測定するタイミングの話なので、「低濃度及び高濃度の安定性用 QC 試料の一部を用いて、試験開始時と設定した保存期間後に評価を行う。」のように、より明確に記載することを提案する。	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。
13	352-353	3.2.8 安定性	各濃度、各保存条件、各保存期間あたり 3 試料以上保存することが趣旨であると考えられるため、記載を変更してはどうか。	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。
13	352-353	3.2.8 安定性	「少なくとも 3 つの安定性用 QC 試料」とあるが、安定性は経時的な変化の有無を確認するので、1 時点の QC は 1 本で十分と考える。	
13	352-353	3.2.8 安定性	「少なくとも 3 つ」とは 3 つの異なる容器を用いた試料を調製する、という意味か。	
13	354-355	3.2.8 安定性	安定性が確認された標準溶液を用いて、新たに添加調製した検量線用標準試料を調製するので、さらに新たに調製した QC 試料等を共に測定しなくてもよいのではないか。	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。新たに調製した QC 試料等を共に測定するのは、分析単位の採用又は棄却の判断に使用するためです。
13	354-355	3.2.8 安定性	「新たに調製した QC 試料又は安定性が証明された QC 試料と共に測定を行う。」とあるが、必要性を示してほしい。安定性用 QC 試料を新たに添加調製した検量線用標準試料共に測定し、その平均濃度が理論値の±15%以内であることを確認するだけでは不十分か。 「新たに調製した QC 試料又は安定性が証明された QC 試料と共に測定を行う。」の記載は FDA の BMV ガイダンス 2018 (9 ページ最終段落) の「Matrix-related stability experiments should compare stability QCs against freshly prepared calibration curves and freshly prepared QCs.」を意識した記載と考える。こちらのガイダンスでは理論値との比較ではなく、freshly prepared QC との比較で安定性を評価するよう求めていると理解する。現 M10 案の記載は両者を要求しているように見えるが、どちらか片方で良いと考える。一つを選ぶとしたら、より絶対的な値である理論値を分母とすべきと考える。	
13	354-355	3.2.8 安定性	「使用時に新たに添加調製した検量線用標準試料」とあるが、検量線用標準試料として安定性が証明されたものを使用することも可能と考える。	ガイドライン本文のとおり、新たに添加調製した検量線用標準試料を用いて安定性を評価する必要があります。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
13	354-355	3.2.8 安定性	「QC 試料と共に測定を行う」ということは、安定性用 QC 試料とは別に QC 試料を測定するということと読み取れるため、共に測定する QC 試料は分析バッチの精度確認のためであり、実試料分析と同様の試料数及びクライテリアが求められるということの良いか。	ご理解のとおりです。
13	355-356	3.2.8 安定性	「各濃度における QC 試料の」は、「各濃度における安定性用 QC 試料の」が適切な表現ではないか。	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。
13	354-355	3.2.8 安定性	「使用時に新たに～調製した QC 試料又は安定性が証明された QC」の必要本数、評価については、実試料分析の 3.3.1 項「QC 試料の 2 セット（又は実試料数の少なくとも 5% のいずれか多い方）、並びに分析対象の実試料から構成される。QC 試料は、分析単位全体の真度及び精度が保証できるように分析単位全体に分けて配置すべきである。」と同様の考え方との理解でよいか。	ご理解のとおりです。
13	355-356	3.2.8 安定性	検量線試料と QC 試料は実試料分析時と同じ基準を満たす必要があることを明記するべきではないか。	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。
13	356	3.2.8 安定性	難溶性化合物や生体成分に会合する物質、あるいは自己会合能を持つ物質などは、投与後の生体液（全血液、血清、血漿）で存在する物理化学的状態を添加調製では再現できないことがある。この場合は、非臨床に限らず、臨床試料の QC であっても、マトリクス添加法では定量上限以上の高濃度 QC 調製ができないことがある。高濃度安定性用 QC は溶解度に基づいて濃度設定を要求すべきではないか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
13	356-356	3.2.8 安定性	「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 試料の濃度を調製すべきである。」とあるが、検体測定を開始してから、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と判明した場合は、追加で安定性の評価が必要という理解でよいか。	ご理解のとおりです。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
13	356-358	3.2.8 安定性	「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 試料の濃度を調製すべきである。」とあるが、科学的根拠は理解できるが、現実的には、Stability test に必要な高濃度 QC のレベルは試験検体の分析完了まで分からないので、著しい遅延につながる。「分析報告書が作成された時点ではこれらの安定性データをまだ入手できない可能性がある。」との追記を検討してほしい。	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。
13	356-358	3.2.8 安定性	初めてヒトに投与する試験では、実試料の濃度を事前に予測することは困難なので、バリデーション試験において、予め実試料の濃度を反映した安定性用 QC 試料を設定するのは困難だと考える。	
13	358-359	3.2.8 安定性	「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。」について、実試料を反映できるレベルの高濃度試料の調製が不可能な場合、可能な範囲で高濃度の安定性用 QC 試料を用いて安定性の評価を行うという理解でよいか。	ご理解のとおりです。
13	360	3.2.8 安定性	「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。」とあるが、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ため、当該文書は削除を検討してほしい。	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。
13	360	3.2.8 安定性	複数成分の同時測定法を使用して、そのうちの 1 成分のみ測定する場合、試験単位で測定対象から外した物質についても共存させる必要があるか。存在量の多い代謝物でも測定対象となっていないケースがあることを考慮すると、最低限、測定対象のみが共存していればよいと考えることも出来る。	
13	360-362	3.2.8 安定性	初回のバリデーション実施時点で、対応すべき全ての条件（併用薬、配合剤など）が判明している可能性は低いとため、都度都度、その条件での追加安定性試験を実施するのは難しいと考える。 科学的に、共存による影響が否定できない場合を除き、安定性試験の実施は不要と考える。	



ページ	行番号	項目	意見等	回答
13	360-362	3.2.8 安定性	当初単剤で開発したのち、開発途中で配合剤或いは他剤との併用レジメとなった場合、その都度安定性試験を再度実施することとなり、開発スケジュールに影響を及ぼしかねない。併用薬を添加する科学的根拠が不明である。	
13	360-362	3.2.8 安定性	意図している内容の具体例を補足してほしい。また、代謝物については測定対象としないかだけで安定性確認を混合で実施するかしらないかが判断されるのは適切ではないと考える。	
13	360-362	3.2.8 安定性	それぞれの安定性が確認されている場合、マトリックス中に複数の分析対象物質が存在する場合に何故新たに安定性を確認する必要があるのか理由を聞きたい。	
13	360-362	3.2.8 安定性	特異性が担保され、複数の分析対象物質間の相互変換が無い場合に、科学的に一つの分析対象物質が片方の分析対象物質の安定性に影響を及ぼすようなことがあり得るか。そのようなケースがあれば事例紹介してほしい。	
13	360-362	3.2.8 安定性	単独添加にて安定性が確保されている場合、ISR 結果からそれぞれの影響について考察できることから、必要ないと考える。	
13	360-362	3.2.8 安定性	複数分析対象物それぞれの性質の評価や、一定期間保管した複数分析対象物を含む実試料の ISR によって、混在時の安定性を検証できる場合は、この安定性試験は省略できると考える。	
13	360-362	3.2.8 安定性	例えば、実試料測定時に使用する QC 試料に片方の分析対象物質を添加し、並行保存 QC 試料的な方法で安定性を評価する代替法で許容できないか。	
13	360-362	3.2.8 安定性	評価するのであれば、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に限定して頂きたい。	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。
13	360-362	3.2.8 安定性	臨床 DDI 試験（例えば CYP3A4 基質であるミダゾラムに対して被験物質の阻害の影響を見る試験）は本記載の「特定の投与レジメンの試験」に該当するののか。	該当しません。
13	360-362	3.2.8 安定性	実試料中に複数の分析対象物質が存在する場合の安定性評価について、例えば、凍結融解安定性試験、長期安定性試験など、具体的に必要な安定性試験を明確にしてほしい。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
13	360-362	3.2.8 安定性	安定性は、長期保存安定性、凍結融解安定性、ベンチトップ安定性（短期保存安定性）等全ての安定性試験を実施する必要があるのか。必要と考えている場合はその旨ガイダンスに追記してはどうか。	
13	360-362	3.2.8 安定性	短期安定性、凍結融解まで確認できていれば、長期安定性までは必要ないとする。	
13	364-374	3.2.8 安定性	標準原液の安定性と標準溶液の安定性は分けて記載した方がよいように考える。今の文では、標準原液の安定性は、最低濃度と最高濃度の溶液を用いて評価する、というように読めるが、標準原液評価時の最低濃度と最高濃度、が何の濃度なのか不明確と考える。	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。
13	365-366	3.2.8 安定性	分析対象物質及びISの標準原液及び標準溶液の安定性について同様に記載されているが、ISは標品そのものの厳格な安定性は求めている。各分析バッチ内で基準を満たしていること、ゼロ試料で測定対象物質に妨害が無いことから性能評価ができるため、ISについては測定対象物質の標準原液及び標準溶液の安定性とは記載を分離することを提案する。	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。
13	369-371	3.2.8 安定性	ISは分析に影響がないことを確認出来れば使用可能なので、この文章を削除することを提案する。	
13	368-369	3.2.8 安定性	「安定性が濃度により変化する場合は、すべての濃度の標準原液及び標準溶液について検討する必要がある。」とあるが、すべての濃度で検討する必要はないと考える。必要に応じて複数の濃度で検討することで十分である。	一部の濃度で確認するのみでは不十分と考えます。
13	368-369	3.2.8 安定性	標準原液と標準溶液の間で安定性が異なった場合、原液と溶液で異なる安定性の期限を設ける対応でも良いか。	ご指摘の方法は受け入れ可能です。
13	371-374	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、という理解でよいか。	ご理解のとおりです。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
13	371-374	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。」とあるが、FDAのBMVガイダンス2018(5ページ最終行)の「If the reference standard expires, the sponsor should not make stock solutions with this lot of standard unless the standard's purity is re-established.」の記載との整合性を考えると、「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、標準物質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。」とすることが適切ではないか。	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。
13	373-374	3.2.8 安定性	「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。」がわかりにくいいため、意図が明確になるように修正してほしい。	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。
13	373-374	3.2.8 安定性	「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。」は、不要ではないか。	
13	375	3.2.8 安定性	マトリックス中凍結融解安定性について、長期安定性と同様に、より低い温度の安定性を外挿して考えても良いか。	マトリックス中凍結融解安定性は、実試料が取り扱われる条件で実施してください。
13	376-378	3.2.8 安定性	「実試料と同じ手順に従って融解(中略)を行う。」について、本記載は凍結融解安定性評価時の保存温度についても実試料と同じとすることを要求しているのか。	ご理解のとおりです。
13	379-381	3.2.8 安定性	「凍結融解安定性の評価に用いる安定性用QC試料は、使用時に新たに調製した検量線用標準試料及びQC試料又は安定性が証明されている試料を用いて評価すべきである。」について、354行目と重複するので削除でよい。	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。
14	382-383	3.2.8 安定性	バリデートされた凍結融解サイクルの回数について、「少なくとも3サイクルは実施する。」とあるが、凍結融解は、実試料で実施される回数以上での安定性が示されれば良いと考える。	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。
14	382-383	3.2.8 安定性	3サイクル以上に規定する理由は何か。 381-382行目に記載があるように、バリデーションで設定したサイクル数内で実試料サンプルを運用することで問題ないとする。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
14	387-388	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。
14	387-388	3.2.8 安定性	安定性用 QC 試料は必ず凍結するの。調製後、凍結しない状態での安定性は確認しないのか。	
14	387-388	3.2.8 安定性	別項目でマトリックス中凍結融解安定性を確認しているが、マトリックス中ベンチトップ（短期保存）安定性確認時も、一度、凍結させてから融解後に操作すべきか。融解時の放置状況及び凍結等は、マトリックス中凍結融解安定性で確認しており、操作と実施する内容が重複となっていないか。	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。
14	387-391	3.2.8 安定性	融解直後に調製した試料と、ベンチトップ保存後に調製した試料を比較する必要はないか。	
14	387-391	3.2.8 安定性	現実的には固定パラメータ条件ではないため、「試料は」を「試料を」、「温度」を「条件」として、幅のあるベンチトップの環境を再現する表現を用いてほしい。また、「保存」の一般的定義から生じる誤解を回避するため、「ベンチトップに保存」を「ベンチトップに保つ（または置く）」のような表現とした方がよい。	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。
14	389-391	3.2.8 安定性	389～391 行目について、どういった評価の仕方が受け入れられないのか分かりづらくなっていると考えため、文章の改訂を提案する。	
14	392-398	3.2.8 安定性	「前処理後安定性」は、3.2.9 再注入再現性と重複する部分がある。 (一定期間の再注入再現性が担保されれば前処理後試料中安定性も担保されたものと考えることができる。)	「前処理後安定性」と「再注入再現性」はそれぞれ別に評価が必要です。ガイドライン本文及び training material を参照ください。
14	392-398	3.2.8 安定性	前処理後安定性が確保されなくても再注入再現性が取られていれば再注入により救える測定があるのではないか。	
14	395-396	3.2.8 安定性	試料注入段階とは前処理後試料と同じ意味か。乾燥抽出物を含むことを強調する場合には別の表現にしてはどうか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
14	400	3.2.8 安定性	実際の操作上は冷蔵保存するため、冷凍する必要が無いマトリックスも存在すると考える。必要に応じて冷凍保存時における長期保存安定性を確立するという内容に変更してはどうか。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
14	405	3.2.8 安定性	403 行以降の「化学薬品については、・・・」では低温での安定性結果の外挿 (-20°Cから-70°C) が許容されている。生物薬品では外挿が許容されないのであれば、そのことを明記してほしい。	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。
14	405	3.2.8 安定性	低分子では高い温度で低い温度を外挿しても良いとされているが、biologics についても、外挿可能とできないか。	
14	408	3.2.8 安定性	「さらに、該当する場合は、次の試験を実施する。」とあるが、使用するマトリックスが血液、血漿又は血清である場合を想定しているのであれば、そのように具体的に記載したほうが理解しやすいと考える。	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。
15	410-412	3.2.8 安定性	全血中安定性について、特に不安定な物質または血球に存在するなど、全血中の安定性の確認が必須なもの以外は前検討で十分で、バリデーションにおける評価は不必要ではないか。	
14	408	3.2.8 安定性	「さらに、該当する場合は、次の試験を実施する。」とあるが、記載は不要と考える。	
14	408	3.2.8 安定性	「さらに、該当する場合は、次の試験を実施する。」の記載から、評価必須ではないことをより明確にして欲しい。	
15	409-415	3.2.8 安定性	全血中安定性の条件を検討する目的は、採血後血漿調製までの影響という理解でよいか。	
15	409-415	3.2.8 安定性	プロドラッグなどの場合、未変化体又は活性体が測定対象となるが、全血中で不安定な場合、調製中の変化率を求めて外挿する必要があるか、又、血球移行性を評価して、外挿する必要があるか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
15	409-415	3.2.8 安定性	「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ことをより明確にして欲しい。	該当する場合は、非臨床試験においても全血中安定性を評価する必要があります。
15	409-415	3.2.8 安定性	非臨床試験においては、全血から血漿を調製するまでの時間が短く、コントロールも容易なために、全血中安定性の確認は不要と考えられる。	
15	413-415	3.2.8 安定性	血中濃度測定では、血漿又は血清をマトリックスとするため、事実上全血中の安定性は必須になるように思える。ここでの全血中の安定性は、添加濃度（低濃度、高濃度）、n=3 など、通常の安定性と同じように実施する必要があるか。あるいは、簡易的に、1 濃度などで行ってもよいのか。	Training material も参照し、個々の状況に応じて判断してください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
15	413-415	3.2.8 安定性	血液での探索的な方法について例示してほしい。 新鮮血液を用いてこの項目を評価する場合、血球移行が平衡に達するまでの時間はどのように考えればよいのか。 全血中での安定性の評価方法について提示してほしい。	
15	409-415	3.2.8 安定性	評価する場合に必要な個体数や評価濃度について例示してほしい。	
15	409-415	3.2.8 安定性	標準溶液を添加した全血を遠心分離して得られた血漿を前処理して測定する場合の評価は、真度ではなく残存率とすることによいか。また、その際の評価基準は85~115%によいか。	
15	410-412	3.2.8 安定性	被験者より採取した直後から保管までに試料の温度は変化することが想定されるが、全血中安定性を評価する際の保管温度は生体内を想定した温度(37℃)で実施すれば室温の安定性をカバーすると考えてよいか。	
14	408	3.2.8 安定性	3.2.2 特異性 240 行目に、抽出操作過程での代謝物から親化合物への逆変換評価は、代謝物の安定性評価でもあるため、ここにも追記してはどうか。	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。
15	410-412	3.2.8 安定性	「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」について、「被験者より採取した直後から血漿又は血清分離操作までの血液中の分析対象の安定性」としてはどうか。	
15	410-412	3.2.8 安定性	「被験者より採取した直後から血漿又は血清分離操作までの血液中の分析対象に十分注意を払う必要がある」について、「採取直後から保管までの安定性を確認する事を推奨する」としてはどうか。	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。
15	410-412	3.2.8 安定性	「被験者より採取した直後から血漿又は血清分離操作までの血液中の分析対象に十分注意を払う必要がある」について、「採取直後から保管までを想定した条件下で安定性を確認する必要がある」としてはどうか。	
15	413	3.2.8 安定性	探索的な方法の使用が認められているが、バリデートされていない方法では安定性を適切に評価できない可能性があると考え。「分析法開発(例えば、血液での探索的な方法の使用)」の記載を削除する。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
15	409	3.2.8 安定性	全血中安定性を評価するには、「全血中の分析法」としてバリデートされた方法が必要であり、「血漿中」「血清中」の分析法バリデーションとは別の試験となる。全血中安定性については、血液中で不安定なことが予想される場合など、必要に応じて実施する試験とすることが望ましい。	
15	413-415	3.2.8 安定性	例示されている「血液での探索的な方法」について、バリデーションやクオリフィケーションの実施されていない分析方法で差し支えないとの理解で良いか。	適切に評価可能な方法であれば探索的な分析方法も受け入れ可能です。
15	413-415	3.2.8 安定性	マトリックスが血清の場合、血液に抗凝固剤を添加しないため、全血中安定性の実施が難しいのでは。血清の削除を希望する。	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。
15	413-415	3.2.8 安定性	マトリックスが血清の場合、採取した全血を静置し血餅形成を経ないと血清は得られないため、全血中で放置することは考えにくく、安定性検討は不要と考える。	
15	413-415	3.2.8 安定性	使用するマトリックスが血清である場合の評価方法を具体的に例示してほしい。	
15	413-415	3.2.8 安定性	Method development で確認した結果をバリデーションレポートに記載する場合、どのように記載するか、また、生データを扱うべきか不明であるため、対応方法を示してほしい。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
15	416-420	3.2.9 注入再現精度	前処理後安定性が確認できていれば、再注入再現性は不要と考えられる。削除を希望する。	「前処理後安定性」と「再注入再現性」はそれぞれ別に評価が必要です。ガイドライン本文及び training material を参照ください。
15	416-420	3.2.9 注入再現精度	3.2.9 再注入再現性は、3.2.8 の安定性の項目に移動してはどうか。	
15	417-420	3.2.9 注入再現精度	QC 試料の詳細（QC 試料の必要 n 数や濃度など）を記載した方が良い。	
15	418-420	3.2.9 注入再現精度	再注入試料の評価はどのようにして行うのがよいか、具体例を示していただきたい。	
15	416-420	3.2.9 注入再現精度	QC 試料を再注入し、精度・真度と同等の基準で判断することによいか。 前処理後保存安定性との違いについて説明してほしい。	
15	418-420	3.2.9 注入再現精度	再注入の担保期間は実試料測定に合わせた期間を評価することを述べているのか。もしくは、穴が開いた容器の再現性を見ればよいのか。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
15	418-420	3.2.9 注入再現精度	前処理直後の試料を注入・分析し、これを初期値として、検体をそのままオートサンプラー内に放置し、一定時間後再注入・分析することで、オートサンプラー内安定性と試料再注入の再現性を同時に評価しても良いか。	
15	417-418	3.2.9 注入再現精度	繰り返し測定は QC 試料だけではなく、検量線用標準試料も対象と考える。	
15	417-420	3.2.9 注入再現精度	実試料分析において、機器操作の中断や機器の故障などで試料を再注入した場合、分析中の安定性が担保されている期間内でバッチ内の全ての分析を終了できればデータを採用でき、再測定した事も薬物濃度分析報告書に記載できると考えられ、わざわざ試料再注入の再現性を評価してバリデーション報告書に含める必要は無いと考える。	
15	425-426	3.3 実試料分析	分析単位ごとに検量線及び QC に評価によって分析法の妥当性を判断する場合は、システム適合性は必須ではないとの理解でよいか。 また、システム適合性の試料は分析単位ごとに調製する必要があるか。	システム適合性の要否は状況に応じて個々に判断してください。 試料調製を含め、システム適合性の評価は、あらかじめ定められた試験計画書又は SOP に従って行ってください。
15	426-428	3.3 実試料分析	「装置の調整及び機器性能を含むシステム適合性は、分析単位用の検量線用標準試料及び QC 試料とは別に試料を準備して評価すべきである。」とあるが、再注入の再現性が確認できていれば検量線や QC 試料がシステム適合性に使用されても良いと考える。	ご指摘の方法は受け入れられません。
15	426-428	3.3 実試料分析	システム適合性の確認に際して、マトリックスを含まない試料でも問題ないか。	システム適合性で確認する内容にあわせて適切な試料で評価すべきと考えます。
15	426-428	3.3 実試料分析	システム適合性の確認に関して、結果として分析報告書に記載する必要があるか。	文書化する項目については表 1 のとおりです。
15	429-30	3.3 実試料分析	表 1 によれば IS レスポンスの報告は、比較 BA/BE 試験時以外は必須ではない、という解釈で良いか。	その理解で差し支えありません。
15	430	3.3 実試料分析	表 1 中の「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」とはどのようなものか、もう少し具体的な例の情報を追加してほしい。	Training material を参照ください。
15	429-30	3.3 実試料分析	IS レスポンスをモニターする意図は何か。モニターするだけで何の評価も行わないのでは意味が不明である。	



ページ	行番号	項目	意見等	回答
15	435-437	3.3.1 分析単位	「QC 試料は、分析単位全体の真度及び精度が保証できるように分析単位全体に分けて配置すべきである。実試料は、常に QC 試料により挟まれているべきである。」とあるが、QC 試料の配置は実試料中に分散して配置することなのか、実試料の前後（例えば、前 3 本、後 3 本）に配置できていれば良いのかが不明である。	QC 試料について、実試料全体に分散して配置することを推奨しますが、実試料の前後に配置することでも差し支えありません。
15	438-439	3.3.1 分析単位	別々の標準原液を調製して検証できるのは調製の妥当性（調製誤差）と思われるが、標準原液の真度及び安定性が検証されている場合とは、「局方収載品、市販の標準物質」（3.1 項）を使用した場合と理解すればよいのか。	「局方収載品、市販の標準物質」であることをもって、標準原液の真度及び安定性が検証されているとは言えません。
16	440-442	3.3.1 分析単位	複数プレートでの処理する場合は、複数バッチという認識で正しいか。または、複数プレートを用いた場合でも、単一バッチとして取り扱うことは可能か。	適切にバリデートされていれば、複数プレートを用いた場合でも、単一バッチとして取り扱うことは可能です。
16	449	3.3.1 分析単位	「実試料の分析中に発生するキャリーオーバーの影響を評価し報告する必要がある」とあるが、バリデーション時だけでなく、実測定時にも検量線最高濃度の後にキャリーオーバー評価用のブランク試料を置いて評価すべき、との理解でよいのか。	ご理解のとおりです。
16	449	3.3.1 分析単位	「実試料の分析中に発生するキャリーオーバーの影響を評価し報告する必要がある」とあるが、バリデーションでも実試料分析でもキャリーオーバーがなければ、報告の必要はないと考える。	キャリーオーバーがない場合も評価した結果の報告は必要と考えます。
16	449	3.3.1 分析単位	「実試料の分析中に発生するキャリーオーバーの影響を評価し報告する必要がある」とあるが、非臨床でここまでする必要はあるか。	非臨床試験においてもキャリーオーバーの評価は必要と考えます。
16	450-452	3.3.1 分析単位	「3.2.6 項を参照」で十分であるので、「測定する濃度の・・・」から「・・・ブランク試料を注入する）、又は」までを削除することを提案する。	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。
16	460-461	3.3.2 分析単位の判定基準	「6 濃度を超える検量線用標準試料を用い、そのうちの 1 つが基準を満たさなかった場合、当該検量線用標準試料を棄却し、当該試料を含めず検量線を再評価し、新たな回帰分析を実施する。」とあるが、当該文書を 3.2.4 検量線及び定量範囲にも同様の記載をすることを提案する。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
16	460-461	3.3.2 分析単位の判定基準	検量線用標準試料の75%以上、且つ最低6濃度が基準を満たしていても、外れたものが1つなら再解析をしなければいけないのか。	検量線用標準試料の75%以上、且つ最低6濃度が基準を満たしている場合においても、外れたものが1つある場合には、外れたポイントを除外した上で再帰する必要があります。
16	460-461	3.3.2 分析単位の判定基準	「6濃度を超える検量線用標準試料を用い、そのうちの1つが基準を満たさなかった場合、当該検量線用標準試料を棄却し、当該試料を含めず検量線を再評価し、新たな回帰分析を実施する。」とあるが、なぜ、1つだけ外れた場合だけなのか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
16	462-463	3.3.2 分析単位の判定基準	「定量下限の検量線用標準試料が棄却された場合、当該分析単位における新たな下限は、検量線上の次に低い濃度で判定基準を満たす検量線用標準試料とする。」とあるが、重み付けについては、再設定する必要があると考える。バリデーション実施時に、LLOQ及びULOQを除外したケースにおける重み付けの評価をすることになるのか。	必ずしも重み付けを再設定する必要はなく、バリデーションで設定した重み付けを利用可能と考えます。なお、ご指摘の方法で重み付けを再設定しても差し支えありません。
16	462-463	3.3.2 分析単位の判定基準	定量下限試料を棄却できることを許容した場合、ある実試料にとっては、分析単位によって、濃度算出できたり、できなかったりで、AUC0-tに影響し、強いては、分析の好不調が試験の結論に影響を及ぼす可能性がある。定量下限試料の棄却するのであれば、当該分析単位で定量下限未満の試料は、再分析して、定量下限試料が許容基準を満たす分析単位での結果を採用するような対応が必要と考える。	ガイドライン本文のとおりです。
16	466-467	3.3.2 分析単位の判定基準	「変更された定量範囲には少なくとも3つのQC試料濃度（低濃度、中濃度及び高濃度）が含まれなければならない。」とあるが、変更された定量範囲の上限や下限の濃度とQC試料濃度が同じ濃度になることは許容されるか。（新たな検量線範囲に対して外挿となる場合がある。）	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
16	466-467	3.3.2 分析単位の判定基準	「変更された定量範囲には少なくとも3つのQC試料濃度（低濃度、中濃度及び高濃度）が含まれなければならない。」とあるが、最高濃度の標準試料が棄却された場合、高濃度QC試料（最高濃度の75%以上の濃度）と2番目に高い濃度の標準試料の濃度の関係で、この基準を満たすことが難しいのではないか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
16	467	3.3.2 分析単位の判定基準	「変更された定量範囲から外れた実試料については、再分析を実施すべきである。」とあるが、定量下限を上げた場合に、血中濃度パラメータを判断するのに BLOQ としても差し支えないと考えられるようなデータであれば再分析が必要ないと判断できるケースもあると考えました。	変更された定量範囲から外れた実試料については、再分析を実施すべきと考えます。
16	454 742	3.3.2 分析単位の判定基準	「試験実施計画書」と「試験計画書」があるが、日本語では違いが不明瞭なので再検討してほしい。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
16	470 760	3.3.2 分析単位の判定基準	日本語の文章中で「2/3」と記載するより、「3分の2」と記載したほうがいいのではないか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
17	473	3.3.2 分析単位の判定基準	「技術的な理由により棄却された場合、当該試料を再注入してもよい」とあるが、具体的にはどのような場合か。	3.3.5 項を参照ください。
17	474- 475	3.3.2 分析単位の判定基準	希釈妥当性をバリデートしているのだから、実測時に希釈 QC まで置く必要はない。該当箇所の記載の削除を提案する。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
17	474- 475	3.3.2 分析単位の判定基準	「希釈 QC 試料を含める」とあるが、非臨床試験においては不要ではないか。	非臨床試験についても必要です。
17	474- 475	3.3.2 分析単位の判定基準	希釈 QC 試料の本数、配置等は、どのようにすべきか。Q&A 等で具体的に明示してほしい。	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してください。
17	474- 477	3.3.2 分析単位の判定基準	3.2.7 希釈の妥当性の項で、「実試料分析に適用される希釈率は、バリデーションにおいて評価した希釈率の範囲内にある必要がある」と記載があり、バリデーションで確認した倍率と同じ希釈倍率でなくてもよいように読める。一方で、本項では、「同じ希釈倍率を用いて希釈すべき」と記載があり、矛盾していると考える。	ご指摘の本項の記載は、希釈 QC 試料に関するものであり、希釈 QC 試料の希釈方法として、実試料と同じ希釈倍率で希釈すべきとの記載です。
17	474- 475	3.3.2 分析単位の判定基準	英文は「accuracy and precision」となっているが、ここではバリデーション試験での真度、精度という事ではなく、希釈操作の正確さを検証する事が目的と考えるため、「希釈方法の確からしさを検証するため」に変更してはどうか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
17	483- 487	3.3.2 分析単位の判定基準	QC 試料の目的は各分析単位の結果を保証するためのものであり、分析間の保証ではないため必要性は低いと考える。加えて、比較 BA/BE 試験と限定する理由もないと考える。そのため、482～487 行目について削除を提案する。	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。
17	489- 491	3.3.3 定量範囲	「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」とは、具体的にどのような状況を想定しているのか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
17	489-491	3.3.3 定量範囲	バリデートされている濃度範囲を変更する必要性が不明である。	濃度範囲を変更することは必須とはされていません。
17	489-491	3.3.3 定量範囲	バリデートされた分析方法の定量範囲を変更することは適切ではなく、パーシャルバリデーションの対象と考える。QC 試料の濃度変更も定量範囲の全体を保障する意味で不適切である。適当な濃度の QC 試料を追加することは前述に反しないので可能である。	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。
17	489-491	3.3.3 定量範囲	バリデーションにおいて定量範囲の妥当性を評価しているので、そこで保証された定量範囲内であれば、分析結果の信頼性を保証する上で、問題ないと考え。「推奨」よりも弱い意味合いの言葉で記載してはどうか。	
17	489-491	3.3.3 定量範囲	QC 試料の濃度を変更することで定量範囲に対する QC 試料の濃度の規定（299-300 行の低濃度、中濃度、高濃度）を満たさなくなっても許容されるのか。	
17	489-491	3.3.3 定量範囲	異なる濃度の新たな QC 試料の調製方法は、高濃度 QC と低濃度 QC の間の濃度であれば、バリデート済みと考えてよいか。	新たな濃度の QC 試料のバリデーションは必要と考えます。Q&A を参照ください。
17	492-495	3.3.3 定量範囲	「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」に関して、BE 試験においては全試料の測定後に測定値が一端に偏っていた場合、定量範囲を狭めて全試料再分析する必要があるか。	再分析の要否については、3.3.4 項を参照ください。通常、BE 試験では、試験前に血中濃度の範囲はある程度想定可能と考えられることから、予期せず実試料の測定値が検量線の一端に集まることのないよう、事前に計画することが適切と考えます。
17	492-495	3.3.3 定量範囲	実試料の濃度に合わせ、検量線の範囲や QC 試料の濃度を変更する必要はないと考える。 バリデーション試験により 1-1000 の濃度範囲で分析の妥当性が担保されている場合、例えば実試料の濃度範囲が 1-10 であったとしても、バリデートされた範囲内である以上は何ら問題ない（検量線の範囲や QC 試料の濃度を変更する必要はない）と考えるので、当該記載の削除を提案する。	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。実試料の測定値が一端に集まった場合、定量範囲の変更、QC 試料濃度の変更又は QC 試料の追加が必要です。
17	492-495	3.3.3 定量範囲	バリデーションにおいて定められた定量範囲内であれば、その定量値の信頼性は確保されているため、検量線の一端に測定値が集中するとしても検量線範囲の変更は不要と考える。検量線範囲変更前に測定した検体の再分析も求められていないため、検量線範囲の変更が定量値に及ぼす影響は無視できる程度と考えられることから、QC 試料濃度の変更又は追加で十分と考える。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
17	492-495	3.3.3 定量範囲	バリデーションにおいて定量範囲の妥当性を評価しているので、そこで保証された定量範囲内であれば、分析結果の信頼性を保証する上で、問題ないとする。「べきである」よりも弱い意味合いの言葉とすることを提案する。	
17	492-495	3.3.3 定量範囲	「測定値が検量線の一端に集まってしまった場合」とあるが、その範囲はどのように考えればよいか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
17	492-495	3.3.3 定量範囲	対象となるのは予定される臨床用量のサンプルだけで、他の投与量や動物 TK、PK は対象外と考えてよいか。	実試料の測定値が予期せず検量線の一端に集まってしまった場合には、予定される臨床用量以外の投与量や非臨床試験のサンプルも含め、原則、対応することが望ましいと考えます。
17	497	3.3.3 定量範囲	「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。」とあるが、具体的には、何割程度を目安にするべきか。	Training material も参照し、個々の状況に応じて判断してください。
17	497	3.3.3 定量範囲	「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」について、非臨床にもこの考えが適用される場合、TK と PK 測定で別の検量線範囲を設定する必要がでてくる。非臨床では多段階の用量を投与し、Cmax と消失相のサンプルを測定するため、一定の割合で高濃度サンプルは常に発生する。希釈直線性で保証することで十分ではないか。	
17	497-498	3.3.3 定量範囲	バリデーション試験にて希釈の妥当性が確認されている場合、その希釈倍率の範囲内であれば希釈操作は問題ないのではないか。すなわち、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であったとしても、希釈によりバリデートされた検量線の範囲内に入れることができるのであれば、検量線の範囲や QC 試料の濃度を変更する必要はないと考える。	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。
17	497-498	3.3.3 定量範囲	非臨床試験では、幅広い投与量かつ毒性量で試験を実施するため、多くの試料で定量上限を超えることが予想されるが、そのために希釈の妥当性を評価していることと理解している。試験で得られたすべての試料で定量上限を超えている場合の対応とした方が現実的と考える。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
17	497-498	3.3.3 定量範囲	バリデーションにおいて定量範囲の妥当性を評価しているので、そこで保証された定量範囲内であれば、分析結果の信頼性を保証する上で、問題ないと考える。「すべきである」よりも弱い意味合いの言葉で記載してはどうか。	
17	497-498	3.3.3 定量範囲	「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、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。」とあるが、検量線の範囲を変更せず、定量上限を超える濃度の QC 試料を追加することで良いのか。	検量線を変更しない場合、希釈倍率を変更し、希釈 QC 試料を追加することで対応してください。
17	499-500	3.3.3 定量範囲	「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」とあるが、「多く」が不明瞭である。	ケースバイケースで判断してください。
17	501	3.3.3 定量範囲	「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。」とあるが、分析単位の場合ではなく、濃度測定試験全体の場合と考えてよいか。	ご理解のとおりです。
17	501	3.3.3 定量範囲	3.3.2 項「分析単位の判定基準」と齟齬が出るので、QC 試料の濃度を変更する場合である旨、但し書きが必要と考える。	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。
17	501	3.3.3 定量範囲	実試料の濃度に合わせ、QC 試料の濃度を変更する必要性を教えてください。	
17	501	3.3.3 定量範囲	バリデーション試験により確認した検量試料・QC 試料の真度・精度の結果を持って、その濃度範囲内における分析法の妥当性は担保され则认为する。したがって、QC 試料濃度を変更する必要はなく、当該記載の削除を提案する。	
17	501	3.3.3 定量範囲	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に入らなければならない明確な理由について、本文書中への記載してほしい。	
17	501	3.3.3 定量範囲	試験単位でのことと理解しているが、厳しすぎる。Low QC と High QC の濃度が実試料の濃度範囲にぴったり入るのは難しいと思うので、どうしても記載する必要があるなら、濃度範囲ではなく、濃度のオーダーにしてはどうか。	
17	501	3.3.3 定量範囲	全ての測定結果が n.d.に近い場合（局所投与等）は、適用範囲外と考えて良いか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
18	505	3.3.4 実試料の再分析	「実試料の再分析を実施する理由として考えられること」とあるが、「再分析サンプルの選択基準」としてはどうか。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
18	508～509	3.3.4 実試料の再分析	「再分析した試料の数（及び試料総数に対する割合）は、生体試料中薬物濃度分析報告書に報告し考察する必要がある。」について、本文章の下には、再分析する理由の具体例が記載されているため文章を変更したほうがよいと考える。	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。
18	508-509	3.3.4 実試料の再分析	「再分析した試料の数（及び試料総数に対する割合）は、生体試料中薬物濃度分析報告書に報告し考察する必要がある。」とあるが、511～523行目に記載された理由の場合、いずれも適切な測定値が得られていないことになるため、報告する必要はないと考える。	再分析に関する報告は必要です。表1を参照ください。
18	513-514	3.3.4 実試料の再分析	「実試料 IS 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」について、明らかな差異とはどの程度のことなのか。	Training material も参照し、個々の状況に応じて判断してください。
18	513-514	3.3.4 実試料の再分析	「事前に定めた SOP の定義」に設定根拠は必要ですか。	必要と考えます。
18	513-514	3.3.4 実試料の再分析	「事前に定めた SOP の定義に基づく」とあるが、505～507行目を踏まえると、他の文書（例えば、試験計画書、試験実施計画書）に定めることでも差し支えないか。	ご理解のとおりです。
18	514-523	3.3.4 実試料の再分析	「事前に定めた SOP の定義に基づく」とあるが、再分析を実施する場合の、IS レスポンスの変動及び異常クロマトグラムについて定義が必要ということか。	ご理解のとおりです。
18	516-518	3.3.4 実試料の再分析	「最低濃度の検量線用標準試料が検量線から棄却されたことにより、変更後の定量下限が他の分析単位に比べて高くなった分析単位において、得られた濃度が変更後の定量下限よりも低い場合」について、定量下限を上げた場合に、血中濃度パラメータを判断するのに欠損データとしても差し支えないと考えられるようなデータであれば再分析が必要ないと判断できるケースもあるため、必要に応じて再分析することで良いと考える。	再分析の要否について、「血中濃度パラメータを判断するのに欠損データとしても差し支えない」ことから判断することは受け入れられません。
18	519	3.3.4 実試料の再分析	「不適切な試料注入又は分析機器の不具合が生じた場合」に関して、前処理後試料安定性で保証された期間内ならば再注入可能と考えてよいか。	3.3.5 項の記載に該当する場合は、受け入れ可能です。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
18	524-526	3.3.4 実試料の再分析	「比較 BA/BE 試験については、薬物動態学的な理由（例えば、試料の濃度が予想されるプロファイルと一致しない）による実試料の再分析は、試験結果に偏りを生じ察せる可能性があるため許容されない。」に関して、例えば、測定結果から明らかなコンタミが推察される場合でも再分析は許容されないか。	測定結果から再分析の要否を判断することは受け入れられません。
18	527-528	3.3.4 実試料の再分析	棄却された初回定量値の掲載をやめることはできないか。	棄却された初回定量値の記載は必要と考えます。
18	527-529	3.3.4 実試料の再分析	527 行目からの報告の内容については、非臨床試験にも適用されるのか。	非臨床試験も対象と考えます。
18	528-529	3.3.4 実試料の再分析	再分析の理由は個別の検体ごとに述べるのであれば、再分析の理由ごとに再分析した試料総数の要約表は不要ではないか。	必要と考えます。
18	529-531	3.3.4 実試料の再分析	繰り返し分析対象で例示されている「投与前試料が測定可能な濃度を示した場合」については、「初回の分析結果で報告可能な結果が得られなかった場合」に該当すると思われるため、繰り返し分析の場合と対比するような記載としたほうがよいと考える。	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。
18	531-532	3.3.4 実試料の再分析	定量値を確認する必要がある場合、～繰り返し分析を行う必要がある。」について、n=1 での再分析は認めない理由を教えてください。	定量値を確認する必要がある場合には、定量値の採否を判断することとなるため、複数回の測定が必要と考えます。
18	533-534	3.3.4 実試料の再分析	「臨床試験においては、被験者の安全性が試験のいかなる状況よりも優先される。したがって、調査目的のため、特定の実試料の再分析を必要とする状況が起こり得る。」について、記載の必要性が不明である。	例えば、副作用につながりうる異常高濃度を示す測定値が得られた場合等、被験者の安全性確保の観点で調査が必要となるケースを想定したものです。
19	536-537	3.3.5 実試料の再注入	「機器の故障に対して前処理後試料を再注入することができる」とあるが、停電による機器操作の中断も含まれるという理解で良いか。	ご理解のとおりです。
19	536-537	3.3.5 実試料の再注入	「再注入の再現性がバリデーションにより確立されている、又は以前に実施した生体試料中薬物濃度分析の報告書に報告されている場合」とあるが、再注入の再現性実施の有無にかかわらず、再注入可能と考えるため、当該記載の削除を提案する。	ガイドライン本文のとおりです。



ページ	行番号	項目	意見等	回答
19	536-537	3.3.5 実試料の再注入	再分析と再注入について、実施基準を区別すべきか。(再注入の実施基準は、再分析の実施基準とは別に規定するのが望ましいか)	ガイドライン本文のとおりです。
19	542-543	3.3.6 クロマトグラムの波形処理	解析方法をどこまで詳細に記載する必要があるか教えてほしい。	解析方法を理解できるよう記載してください。
19	544-545	3.3.6 クロマトグラムの波形処理	「手作業での波形処理を含む再波形処理を必要としたクロマトグラムの一覧及び再波形処理の理由を生体試料中薬物濃度分析報告書に記載すべきである。」とあるが、非臨床試験にも適用されるとの理解でよいか。	ご理解のとおりです。
19	544-545	3.3.6 クロマトグラムの波形処理	「手作業での波形処理を含む再波形処理を必要としたクロマトグラムの一覧及び再波形処理の理由を生体試料中薬物濃度分析報告書に記載すべきである」とあるが、生データで確認できることであるため、クロマトグラムを報告書に記載する必要はないと考える。対象のサンプル名と再解析の一覧を記載するという認識でよいか。	ガイドライン本文のとおりです。
19	544-545	3.3.6 クロマトグラムの波形処理	「再波形処理」の定義が曖昧なので、再波形処理の定義を用語解説に含めることを提案する。 また、再波形処理の定義として、「初回の結果を保存した後に、波形処理を実施すること」とすることを提案する。	9項を参照ください。
19	545-547	3.3.6 クロマトグラムの波形処理	比較 BA/BE 試験のみ全検体の提示が必要な理由は何か。全検体である必要はないのではないか。	比較 BA/BE 試験は、薬物濃度が重要な評価指標となる試験であるためです。
19	545-547	3.3.6 クロマトグラムの波形処理	自動で integration を行った場合は BE 試験においても波形処理パラメータ記載は不要なのか。提出が義務付けられるのは再波形処理した場合のみという理解でよいか。	表1のとおり、すべて(100%)のクロマトグラム、及び、初回と再波形処理したクロマトグラムと再波形処理の結果を分析報告書に含める必要があります。
19	554-556	4.1.1 標準物質(標準品)	「同じ原薬バッチ由来であることが望ましい。」とあるが、現実的ではないため、「同等の原薬バッチ由来であることが望ましい。」とすることを提案する。	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。
19	554-556	4.1.1 標準物質(標準品)	「同じ原薬バッチ由来であることが望ましい。」とあるが、現実的ではないため、当該記載を削除することを提案する。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
19	554-558	4.1.1 標準物質 (標準品)	「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。」とあるが、原薬バッチの製法が大きく変更された場合には、生体試料中薬物濃度分析による評価が必要なケースがあると考えため、そのような記載とすることを検討してほしい。	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。
19	556-558	4.1.1 標準物質 (標準品)	「分析法の性能特性」とは何か、評価方法をより詳細に示してほしい。(1分析単位の真度及び精度を評価することで性能特性を評価できると考えて差し支えないか。)	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。
19	556-558	4.1.1 標準物質 (標準品)	実施した評価の記録は、分析法バリデーション報告書等の文書に記録する必要があるとの理解でよいか。	ご理解のとおりです。
20	565-567	4.1.2 重要試薬	「確認試験」とは何を意味するのか。	ご指摘について検討し、「identity」については、「同一性」との記載に変更しました。当該重要試薬の構造、由来、意図する物質の特性等の情報を意図しています。
20	565-567	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。
20	573-574	4.1.2 重要試薬	「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。」とあるが、新試薬を用いた場合に真度及び精度が基準を満たせば問題なく、必ずしも旧試薬との比較は必要ないとする。	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。
20	573-574	4.1.2 重要試薬	新旧試薬を用いた定量の直接比較とは具体的にどのような方法か。	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してください。
20	574-576	4.1.2 重要試薬	大きな変更の事例について、これらを分析者側で確認するのは難しいと考えるため、大きな変更の例を削除するか、より適切な例に置き換えてはどうか。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
20	577-578	4.1.2 重要試薬	「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。」とあるが、リテスト日を設定する必要は必ずしもなく、分析データから用いることが可能であることのみ確認すべきと考えるため、「重要試薬の使用期間延長及び変更の根拠として、使用に問題ないことを示すバリデーションパラメータを文書に記録すべきである。」と記載することを提案する。	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。
20	582	4.2 バリデーション	Duplicate で分析を実施した際に測定値がばらついた場合の判断基準はどのようにしたらよいか。具体的な判断基準等をガイドライン内に記載することはできないか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものです。ご指摘の点については、個々の状況を踏まえ、適切な判断基準を事前に設定すべきと考えます。
20	583-586	4.2 バリデーション	583～586 行目の記載について、バリデーションと実分析が同様の手順で実施できることを明確に記載するので十分と考えることから、「リガンド結合法を用いるとき、一回分析あたりの実試料の測定繰り返し数やウェル数などの条件は、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用いられた 1 試料あたりの繰り返し数やウェル数は、実試料分析においても同一条件で実施すべきである」としてはどうか。	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。
20	583-586	4.2 バリデーション	「それぞれ 1 試料あたり 1 ウェル又は複数のウェル」について、直前のフレーズで同じ事をいっているので、「同じウェル数」との記載に簡略化してはどうか。	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。
20	590	4.2.1 特異性	クロマトグラフィーのパートと比べ、特異性と選択性の記載順が逆である。混乱を避けるため統一すべきである。	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。
20	591-592	4.2.1 特異性	分析対象物質が抗体で、類似物質と見なされる免疫グロブリンがブランクに含まれていると考えられる場合は、添加不要となり、実質、Selectivity の評価に含まれると考えればよいか。	Q&A を参照ください。
21	593-594	4.2.1 特異性	開発が進み、病態で濃度が変わる場合、又は、想定より濃度が高い検体があった場合の想定はどのように捉えるべきか。生体内に存在する類似物質をどこまでの範囲で捉えておくべきか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
21	593-594	4.2.1 特異性	アンカーポイントがない場合、LLOQ や ULOQ を超えた濃度を外挿して求めることは適切でないと考えため、濃度は定量下限付近、定量上限付近にするべきと考える。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
21	593-594	4.2.1 特異性	濃度は LLOQ の近く及び ULOQ の近くにすべきである。また、少なくとも選択性 (4.2.2) と同じ濃度 (LLOQ と HQC) が好ましい。	
21	594-595	4.2.1 特異性	分析対象物質の添加濃度を定量下限及び定量上限に限らなくても良いのではないかと、もしくは下限のみでも良いのではないかと。また評価については、4.2.2 選択性の表現とあわせるべきと考える。	
21	594-595	4.2.1 特異性	精度 25% 以内の規定は不要か。	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。
21	597-598	4.2.1 特異性	「妨害物質の濃度を高め」に関して、英語原文も by spiking increasing concentrations of interfering molecules in blank matrix だが、濃度を低くしていかないと、妨害が認められなくなる類似物質の最低濃度を求めることができない。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
21	599	4.2.1 特異性	「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」とあるが、決定することはかなり困難な作業と考えるため、「推奨する」とすることを提案する。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
21	609-612	4.2.2 選択性	609 行目では LLOQ 付近、611 行目では LLOQ と記載がある。仮に LLOQ での実施を義務付けるなら L609 の「付近」を削除してはどうか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
21	609-610	4.2.2 選択性	高濃度の分析対象物質において評価することが推奨される明確な理由について、本文書中への記載を求める。	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。
21	610-612	4.2.2 選択性	標的の非特異検出阻害を評価するのが選択性だと思うので、定量下限の QC 試料のみの評価でよいのではないかと。	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。
21	616	4.2.2 選択性	「選択性は、高脂質性試料及び溶血性試料でも評価すべきである」とあるが、海外のガイダンス (FDA ガイダンス) も踏まえ、フレキシビリティを持たせる表記にしてはどうか。 <u>Depending on the intended use of the assay, the impact of hemolyzed samples, lipemic samples, or samples from special populations can be included in the selectivity assessment</u>	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。
21	617-618	4.2.2 選択性	「患者集団」では定義が広すぎるため、範囲を明確にしてほしい。	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。
21	617-618	4.2.2 選択性	PK プロファイルに異常がなければ、患者集団から得た試料での評価は不要ではないかと。	患者集団での検討は、PK プロファイルによらず、必要です。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
21	616-617	4.2.2 選択性	「高脂質性試料及び溶血性試料の評価は、1 個体のマトリックスを用いた 1 回の試験で可能である。」について、選択性はこれに限らず 1 分析単位でよいので、「1 回の試験で可能である」は削除でよいと考える。	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。
21	617-618	4.2.2 選択性	「少なくとも 5 人の患者の試料を用いる必要がある。」とあるが、「少なくとも 10 個体から得たブランク試料」との違いが明確ではない。健康成人集団と患者集団の違い（入手難易度）を意図しているのであれば、「関連する患者集団に由来する試料の入手が困難な場合であっても、少なくとも 5 人の患者の試料を用いる必要がある。」と記載してはどうか。	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。
21	617-619	4.2.2 選択性	患者集団のサンプルは入手困難なケースも多いため、「評価すべき」ではなく、「評価を推奨する。」とすることを提案する。	
21	617-619	4.2.2 選択性	少なくとも 5 人の患者試料での評価は、評価した個体の 80% において定量下限未満、であるのか。	ご理解のとおりです。
21-22	623-624	4.2.3 検量線及び定量範囲	「検量線用標準試料の調製は、実試料と同じ生体マトリックスを用いて行う。」とあるが、妥当性が証明できれば代替マトリックスを用いてもよいか。	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。
22	628	4.2.3 検量線及び定量範囲	「ブランク試料は、検量線パラメータの計算には含めるべきではない。」について、LBA 測定分析装置の検量線作成において、濃度 0 のポイントも検量線ポイントとして指定できるので、実際に検量線作成のデータとして使用も可能である。当該記載の削除を提案する。	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。
22	630-632	4.2.3 検量線及び定量範囲	リガンド結合法では、重み付け条件の記載がないため、重み付け条件について言及すべきではないか。	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。
22	633-634	4.2.3 検量線及び定量範囲	3.2.4 項と同様にすべての検量線について報告することを明記してはどうか。	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。
22	635-636	4.2.3 検量線及び定量範囲	3.2.4 項（274～275 行目）では、「回帰式から求められた各検量線用標準試料の逆算値」となっているため、記載を合わせたほうが良いと考える。	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。
22	635-636	4.2.3 検量線及び定量範囲	「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」とあるが、この文章は「真度」の基準を示していると思われるため、「精度」の記載は削除でよいと考える。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
22	638-639	4.2.3 検量線及び定量範囲	「アンカーポイントについては、検量線の定量可能な範囲を超えているため、判定基準を必要としない。」とあるが、アンカーポイントのシグナルを検量線作成のデータから除外する必要がある場合は、何かしらの判定基準（例えば duplicates シグナル CV<20%等）を設定しておいた方が良い場合もあるため、当該記載の削除を希望する。	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。
22	648-649	4.2.4.1 QC 試料の調製	「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。」について、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と考える。	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。
22	649	4.2.4.1 QC 試料の調製	「真度」は「濃度」と記載すべきと考える。	
22	649-652	4.2.4.1 QC 試料の調製	「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」に修正すべきと考える。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
22	650-652	4.2.4.1 QC 試料の調製	高濃度 QC の濃度は、定量上限の 75%以上とあるが、定量上限の 1/3 まで許容されるべきである。検量線がシグモイド曲線であるために HQC と ULOQ のレスポンスが近くなりすぎる場合があるため。	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。
23	656-658	4.2.4.2 真度及び精度の評価	「分析単位あたり少なくとも 3 回の繰り返し分析をすることにより、また、2 日又はそれ以上にわたって、」とあるが、3 回の繰り返し分析を 2 日以上で実施するとの理解でよいか。	ご理解のとおりです。
23	656-658	4.2.4.2 真度及び精度の評価	「少なくとも 6 回分析単位の分析」とあるが、試料調製は同じでも問題ないか。	分析単位ごとに調製が必要と考えます。
23	661-663	4.2.4.2 真度及び精度の評価	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。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
23	661-663	4.2.4.2 真度及び精度の評価	「すべての値を用いて（英語では overall estimate）」の意味を正確に翻訳できていないと考える。Estimate の語が使われていることから、統計学的手法で値の推定をすることが想定されているのか。（Pharma. Res. 2003: 1885-1900 等に記載の手法）	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
23	661-663	4.2.4.2 真度及び精度の評価	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算出した真度及び精度は、数値的には、分析単位間の真度及び精度と同じものになる。「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」とは、何を意図しているのか。	
23	664-665	4.2.4.2 真度及び精度の評価	「総合的な真度」の定義が不明確と考える。「分析単位内及び分析単位間の、各濃度における真度は」としてはどうか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
23	668	4.2.4.2 真度及び精度の評価	真度及び精度に誤差の意味合いがあるので、「誤差」は削除でよいのではないかと。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
23	671-674	4.2.5 キャリーオーバー	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検討方法が異なるため、具体的な確認方法は削除し、記載を修正することを提案する。	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。
23	671-674	4.2.5 キャリーオーバー	「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。」とあるが、LBA 分析法ではその分析範囲が狭く、多くのサンプルが定量上限以上の濃度である場合があるため、定量上限の試料で検討するのではなく、「定量上限を超える濃度 (>ULOQ、すなわち、想定される最高血中濃度付近)」を用いてキャリーオーバーを評価すべきと考える。	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。
23	677-679	4.2.6 希釈直線性とフック効果	「フック効果への影響を受けないことを確認するために評価する。」とあるが、フック効果があるかどうかを確認することが目的と考えられるため、「フック効果への影響を確認するために評価する。」と修正してはどうか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
23	681	4.2.6 希釈直線性とフック効果	「希釈 QC 試料の調製には、実試料と同じマトリックスを使用すべきである」とあるが、希少マトリックスのように入手が難しいケースでは、代替マトリックスの使用が可能か。	Q&A を参照ください。
23-24	682-684	4.2.6 希釈直線性とフック効果	「希釈しない試料」とあるが、希釈直線性の検討に用いる定量上限を超える試料（つまり、希釈 QC 試料）という理解でよいのか。	ご理解のとおりです。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
24	684-685	4.2.6 希釈直線性とフック効果	「実試料分析で使用する繰返し回数で、少なくとも3回の分析単位にて検討すべきである」に関して、繰返し回数が不明瞭と考える。通常再測定がない限り1回と思われる。また、真度及び精度で分析の再現性は担保しているの、1回の分析単位でよいのではないか。	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。
24	685-687	4.2.6 希釈直線性とフック効果	「希釈 QC 試料においてレスポンスの低下（フック効果）の有無を確認し」について、フック効果の検討には、希釈 QC 試料だけではなく、「希釈をしない試料」も必要と考えるので、追記してはどうか。	ガイドライン本文のとおり、「希釈しない試料」の評価も必要です。
24	685-687	4.2.6 希釈直線性とフック効果	「もし、レスポンス低下が観察された場合は、実試料分析中に起こるレスポンス低下を排除するための対策を考慮すべきである。」は、レスポンス低下を排除できない場合もあるため、「もし、レスポンス低下が観察された場合は、実試料分析中に起こるレスポンス低下を排除するまたはレスポンス低下に対応するための対策を考慮すべきである。」とすることを提案する。	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。
24	688-689	4.2.6 希釈直線性とフック効果	「希釈倍率で補正した後の各試料の計算値」について、英語原文 The calculated concentration for each dilution の箇所と考えるが、各希釈された試料が±20%以内を要求するのか。それとも各希釈倍率で平均が±20%以内でよいのか。	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。あわせて training material を参照ください。
24	690-691	4.2.6 希釈直線性とフック効果	バリデーションにより評価した希釈倍率の範囲内であれば、異なる希釈倍率での実試料分析でも差し支えないのか。	Training material を参照ください。
24	692	4.2.7 安定性	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。	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。
24	701-702	4.2.7 安定性	少なくとも3つに調製（分注）する必要はない。調製操作自体は、真度及び精度の分析で担保されており、分注 aliquot の違いで分析値が異なるとは考えにくい。MRD 希釈からの繰返し回数3で良いと考える。	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。
24	703-704	4.2.7 安定性	「安定性用 QC 試料は、各分析単位内で、使用時に新たに添加調製した検量線用標準試料、及び使用時に新たに調製した QC 試料又は安定性が証明された QC 試料と共に測定を行う。」とあるが、実施が推奨されることは理解するが、必須ではないと考えるため、「必要に応じて実施する」との追記を検討してほしい。	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。



ページ	行番号	項目	意見等	回答
24	703-704	4.2.7 安定性	4.2.3 検量線及び定量範囲（640～642 行目）において、検量線用標準試料は安定性が保証された期間で凍結保存したものを使用できるとしているが、安定性の検討において、凍結保存した検量線用標準試料は安定性が保証された期間であれば利用できるか。	ご指摘の方法は受け入れられません。
24	704-706	4.2.7 安定性	「高分子化合物は一晩凍結しておく必要がある場合も認識されている。」については、削除、または、引用を記載すべきと考える。	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。
24	709-712	4.2.7 安定性	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の安定性を確認する事は可能と考えるため、709～712 行目の削除を提案する。	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。
24	710-712	4.2.7 安定性	「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。」については、3.2.8 項 355 行目に記載されている文章に合わせることを提案する。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
24	710-712	4.2.7 安定性	「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。」とあるが、非臨床試験も対象という理解でよいか。	ご理解のとおりです。
24	710-712	4.2.7 安定性	「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。」とあるが、699 行目の低濃度及び高濃度の安定性用 QC 試料とは別に、QC 試料を調製して評価する必要があるという理解でよいか。	ご理解のとおりです。
25	715-716	4.2.7 安定性	温度の外挿に関して、3.2.8 安定性では長期安定性にしか記載がないが、他の安定性でも外挿可能と理解してよいか。	当該記載は長期安定性に係る記載です。なお、長期保存安定性については、化学薬品ではより低い温度への外挿が可能ですが、生物薬品ではブラケット法が適用されます。
25	717-719	4.2.7 安定性	生物薬品についても、化学薬品と同じようにある温度からそれより低い温度までの安定性試験の結果を外挿しても良いと考える。つまり、 $-20^{\circ}\text{C}$ で安定性が取れていれば、それより低い温度の安定性は不要ではないか。生物薬品において、より低い温度の安定性が必要な理由は何か。	生物薬品では、温度に依存した安定性の外挿が難しいとされていることから、より低温の安定性を確認する必要があり、ブラケット法が適用されます。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
25	729-730	4.3.1 分析単位	「ブランク試料は、検量線パラメータの計算には含めるべきではない。」とあるが、ブランク試料をアンカリングポイントとして検量線の作成ポイントに含める場合があるので、検量線パラメータの計算に含めて大きな問題がないのであればブランク除外の必要は無いと考える。当該記載の削除を提案する。	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。
25	730-731	4.3.1 分析単位	「QC 試料は、分析単位全体の真度及び精度が保証できるよう、また実試料が常に QC 試料により挟まれるよう、分析単位全体に配置すべきである。」とあるが、Gyrolab など一部の測定機器では困難な（不要な）場合がある。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
25	735-737	4.3.1 分析単位	検量線を最初と最後のプレートに配置するとは、具体的には、1セットの検量線用標準試料を2グループに分け、例えば低濃度側4試料を最初のプレートへ、高濃度側4試料を最後のプレートへ配置する等の手順を想定しているとの認識でよいか。（検量線を各濃度2本準備するなど複数セットを準備することではないとの認識である。）	ご指摘の方法は受け入れられません。検量線用標準試料のセットを最初と最後のプレートに配置する場合、最初と最後それぞれに検量線用標準試料の全濃度のセットを配置する必要があります。Training material も参照ください。
25	735-737	4.3.1 分析単位	3枚のプレートを使用して、1枚目と3枚目のプレートには検量線用標準試料及びQC 試料、2枚目のプレートにはQC 試料のみを配置した場合、各プレートのQC 試料の実測濃度はどのような検量線で算出すればよいか。	Training material を参照ください。
25	735-737	4.3.1 分析単位	「QC 試料は各プレートに配置する」について、QC 試料のセットがプレート毎に必要なので、「QC 試料のセットは各プレートに配置する」としてはどうか。	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。
25	739	4.3.1 分析単位	「濃度計算では、検量線用標準試料を統合して1回の回帰分析を実行すべきである。」の「統合」とは1試料あたり複数ウェルを用いた場合、複数ウェルの平均値を使用するということか。	分析単位内の検量線用標準試料の測定結果をすべて利用するとの意図です。
25	739	4.3.1 分析単位	各プレートに検量線用標準試料及びQC 試料が含まれている場合にも、濃度計算では、検量線用標準試料を統合して1回の回帰分析を実行すべきか。各プレートの検量線用標準試料で計算するのか。	Training material を参照ください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
25	742-745	4.3.2 分析単位の判定基準	<p>「1つの分析単元に複数のバッチが含まれる場合、判定基準は分析単位全体及び個別のバッチの両方に適用されるべきである。」について、同一実験者が並行して3プレートの分析を実行する場合で、3プレート全体を分析単位、各プレート単位をバッチとした場合、下記について確認したい。</p> <p>Q1：複数バッチを同一分析単位で実行する際、QCは各バッチに配置とあるが、これは各バッチ（プレート）に3濃度（n=2）配置を意図しているか。</p> <p>Q2：Q1に相違ない場合、各バッチは6本のQC試料で判定を行い、分析単位全体の判定もすべてのQC試料を用いて同様の基準で判断するとの認識で良いか。</p>	ご理解のとおりです。
26	748-750	4.3.2 分析単位の判定基準	検量線用標準試料の75%以上、且つ最低6濃度が基準を満たしていても、外れたのが1つなら再解析をしなければいけないのか。	検量線用標準試料の75%以上、且つ最低6濃度が基準を満たしている場合においても、外れたポイントがある場合には、外れたポイントを除外した上で再帰帰する必要があります。
26	748-750	4.3.2 分析単位の判定基準	「そのうちの1つが基準を満たさなかった場合」とあるが、検量線用標準試料が8濃度以上ある場合、2つ以上棄却できる場合があるのではないか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
26	763-766	4.3.2 分析単位の判定基準	763～766行目について、ここまでやる必要性はないと考える。当該記載の削除を提案する。	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。
26	764-765	4.3.2 分析単位の判定基準	複数バッチを含んだ分析単位を実行した場合に分析単位の判定基準を満たしたが、当該分析単位内の一部のバッチが不採用であった場合、平均真度/精度の算出に、不適合バッチのデータを含めるという理解でよいか。	ご理解のとおりです。
26	768	4.3.3 定量範囲	「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」とあるが、1測定内ではなく1試験内での適用と考えて良いか。LBAにおいてLQCとHQCの間に全ての測定値が入ることは十分に考えられるため。	ご理解のとおりです。
26	768	4.3.3 定量範囲	「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。」とあるが、このようにならなければならない必要性が理解できない。定量範囲内で低、中、高濃度のQC試料で分析バッチが保証されれば問題ないとする。	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。
26	768	4.3.3 定量範囲	濃度範囲に入れるのは現実的ではないため、実試料の濃度オーダーとしてはどうか。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
26	768	4.3.3 定量範囲	全ての測定結果が n.d.に近い場合（局所投与等）は、適用範囲外と考えて良いか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
26	768-772	4.3.3 定量範囲	「追加濃度の QC 試料を加えるべきである」について、これは検体測定時に QC を追加してそれが基準内であれば（15%）、新たな QC を入れての追加でパーシャルバリ試験は不要という理解でよいか。	Q&A を参照ください。
26	775-777	4.3.4 実試料の再分析	「実試料の再分析を実施する理由として考えられること」とあるが、「再分析サンプルの選択基準」にしてはどうか。	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。
27	791-793	4.3.4 実試料の再分析	「試料分析を複数ウェルで実施した時、繰り返し分析の 1 つが事前に定めた判定基準を満たさないことにより報告可能な結果が得られなかった場合（例えば、ウェル間の極端な乖離や繰り返し分析の 1 つが定量上限を超えたか定量下限を下回った場合）」について、推奨される判定基準はないか。これまでの経験に基づき SOP で設定することで問題ないか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものです。ご指摘の点については、個々の状況を踏まえ、適切な判断基準を事前に設定すべきと考えます。
27	797-798	4.3.4 実試料の再分析	「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」について、生データにはすべての記録を残す必要があると考えるが、報告書に記載する定量値は最終的に採用した定量値のみでよいのではないか。	いずれも報告書への記載が必要と考えます。
27	798-799	4.3.4 実試料の再分析	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しているので、要約表までは不要ではないか。	必要と考えます。
28	807	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	ISR の実施対象は血漿のみでよいか。尿やその他のマトリクスにおける ISR は必要か。	ISR の実施対象は、実試料分析を行ったサンプルであり、血漿のみに限定していません。個々の状況に応じて適切に判断してください。
28	816-819	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「TK 試験の代わりに PK 試験において実施された ISR であっても、それぞれの試験が主要な試験として実施され、規制当局による意思決定に用いられるのであれば、受け入れられる場合がある。」とあるが、どのような場合に受け入れられるか、具体例を示してほしい。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
28	820	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	BE 試験において、予試験・本試験と実施される場合、予試験・本試験それぞれで ISR を実施する必要があるか。	ガイドラインの要件を満たすのであれば、予試験か本試験かで ISR の実施の要否は判断されません。
28	820-823	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	健康成人対象の臨床試験で ISR を実施しており、特段の問題が示唆されていない場合、後の試験で実施する健康小児対象の臨床試験において ISR は必要か。	ご指摘のような場合、健康成人と健康小児においてマトリックスの組成に差がないと考えられる状況においては、健康成人対象の試験に加えて、健康小児対象の試験で ISR を実施することは必須ではありません。
28	820	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	用量の異なる錠剤による複数の BE 試験を実施する場合、試験毎に ISR を実施する必要があるか。	ご指摘の状況においては、試験毎に ISR の実施が必要と考えます。
28	821	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	最初の臨床試験が第I相試験の場合、反復投与の生体試料中薬物濃度測定も ISR を実施する必要があるか。	ガイドラインの要件を満たすのであれば、投与方法（単回／反復）により ISR の要否は判断されません。
28	821	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「最初の」、「初期の」、「初めての」と表現があるが、すべて「最初の」で統一することを提案する。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
28	822	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「患者を対象とした主要な初期の臨床試験、患者集団ごとに1回」を、「患者を対象とした初期の臨床試験（患者集団ごとに1回実施）」とすることを提案する。	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。
28	827-829	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	実試料総数が 1000 以下は ISR に 10%なのはわかるが、少数の場合（例：100 本の場合は最低 ISR を 10 本実施、等）の例示を加えることを提案する。	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。
28	827-829	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	ISR が Human error の検出を目的とするならば、前処理を全自動に置き換えた場合、ISR の実施をスキップすることが可能であると文言を追記できないか。また、スキップすることが難しい場合、最大のサンプルサイズを設定できないか。	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。
28	830-832	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「被験者は実薬投与群から可能な限り無作為に選択されるべきであるが、PK プロファイル全体が適切に含まれるようにすることが重要である。」とあるが、非臨床試験における ISR についても対象として含まれるように記載を変更することを提案する。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
28	832-823	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	実試料の測定対象に未変化体と代謝物があり、各推移が異なる場合、ISRの対象となる試料の選択はどのように考えるのか。	未変化体と代謝物のそれぞれに関して Cmax 付近と消失相の試料が含まれるように選択することを推奨します。
28	832-823	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「ISR のための実試料は、最高血中濃度 (Cmax) 付近及び消失相の試料を選択することが推奨される。」とあるが、低分子の場合とすべきと考える。低分子の場合は、最高血中濃度 (Cmax) 付近及び消失相の試料を選択することが推奨される一方で、抗体の場合はその限りではないため。	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。
28	832-823	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「ISR のための実試料は、最高血中濃度 (Cmax) 付近及び消失相の試料を選択することが推奨される。」とあるが、尿などのマトリックスでは対応できず、さらに血中濃度と記載されているため、マトリックスを限定して記載された方がよいと考える。	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。
28	833-834	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「選択した実試料は、試験全体を代表しているべきである。」について、意図が明確となるように、例えば、「さらに、選択した実試料は、性別・用量群・採取時期等、試験全体を代表しているべきである。」のように記載することを提案する。	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。
29	835	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「複数の試料をプール～行わないこと」とあるが、より明確な文章にすることを提案する。	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。
29	842-844	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「乖離度が 20% 以下」とされているが、乖離度の表現を整備する必要がある。	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。
29	842-844	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	日本語の文章中で「2/3」と記載するより、「3分の2」と記載したほうがいいのではないかと。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
29	845-850	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「SOP を作成」とあるが、SOP に限らないのではないかと。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
29	848-849	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「複数の試料の結果間に大きな又は系統的な乖離がある場合」について、具体的な事例を示してほしい。	留意すべき傾向を、後述の文章にて、例示しています。
29	852	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「1 個体からのすべての試料が判断基準を満たさない。」とあるが、特定の個体において全試料が ISR の判断基準を逸脱した場合は逸脱した原因の調査を行う必要があるということか。	ご指摘の点については、複数の試料の結果間に大きな又は系統的な乖離がある場合の一例として挙げたものです。これらの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て調査実施の可否を検討し、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。
29	852	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「1 個体からのすべての試料が判断基準を満たさない。」とあるが、1 個体からの試料が全体に占める割合を考えれば、明文化して留意するほどのことでは無いと考える。本当に重大なポイントなのであれば、そもそも全体の 2/3 の乖離率で判断するとの記載を見直す必要があると考える。	本記載は、判断基準ではなく、留意すべき傾向の事例の一つとして例示したものです。
29	854	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「ISR 評価のすべての側面を文書化する必要がある。」とあるが、具体例を示してほしい。	表 1 を参照ください。
29	855-856	5. INCURRED SAMPLE REANALYSIS (ISR)	「元の実試料の再分析や調査は必要としない。」とあるが、必要ならばしても良いというふうを受け取れる。定量値確認後の操作は好ましくないため、BE 試験においては、「してはならない」とした方が好ましくないか。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
29-30	861-862	6.1 パーシャルバリデーション	パーシャルバリデーションの項目について、PMDA と事前合意が必要か。	PMDA との事前合意は必須ではありません。
29-30	861-862	6.1 パーシャルバリデーション	「パーシャルバリデーションは、分析単位内の真度及び精度の 1 回の評価から、フルバリデーションに近い評価まで、様々な場合がある。」とあるが、どのような項目を検討すればよいか、具体例を示してほしい。	2.2.2 項に記載のとおり、分析の変更の程度及びその性質に応じて設定してください。
29-30	862-863	6.1 パーシャルバリデーション	「ある施設において安定性が確立された場合、必ずしも他の施設で繰り返す必要はない。」とあるが、施設が違えば、測定環境も異なるため、施設ごとの安定性の評価は必要ではないか。	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。Training material も参照ください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
30	873-875	6.1 パーシャルバリデーション	特別な事情が無ければ、種・マトリックス毎にフルバリデーションすべきと考える。	本ガイドラインの用語の定義として、パーシャルバリデーションは、「フルバリデーション後に分析法を変更する際、分析法を実試料分析に適用した時に分析法の完全性が保証されるよう、一部のバリデーションパラメータを選択して、評価・確認すること。」とされており、種又はマトリックスが変更された場合は、用語の定義上はパーシャルバリデーションに該当すると考えます。なお、種又はマトリックスを変更した場合の検討項目は、通常、フルバリデーションとほぼ同様の検討が必要と考えます。
31	891	6.2 クロスバリデーション	「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」について、「データを取得する場合」を「同一測定対象物を定量する場合」とすることを提案する。	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。
31	891	6.2 クロスバリデーション	「それぞれフルバリデーションされた異なる分析法」とあるが、異なる分析法の定義をより詳細に記載してほしい。同じ測定原理の分析法でも、移動相条件や前処理条件が微妙に異なっているケースもあり得るが、そのような場合もクロスバリデーションが必要か。	測定原理の異なる分析法に加え、同じ測定原理の分析法で条件が異なる場合も含まれます。2つの分析法の違いが分析性能に及ぼす影響を考慮して、個々にクロスバリデーションの必要性を判断してください。
31	892-894	6.2 クロスバリデーション	古い測定結果等で、過去にバリデーションされた分析法を実施できないケースは、比較可能性の注釈をつけることで統合、比較することができないか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
31	892-894	6.2 クロスバリデーション	「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」について、具体的にどのような事例が該当するか挙げてほしい。	様々な状況が考えられるため、具体例を示すことは困難です。
31	897-898	6.2 クロスバリデーション	「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」とあるが、この場合、通常、クロスバリデーションは必要ではないか。	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。
31	897-898	6.2 クロスバリデーション	「同一の分析法」で測定している場合でも、クロスバリデーションが必要なケースについて、可能であれば例示いただきたい。	



ページ	行番号	項目	意見等	回答
31	897-898	6.2 クロスバリデーション	「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」の2-1-4.項には、薬物濃度測定に関わる留意事項として、「多施設で薬物濃度測定を実施する場合には、施設間における測定値の一致性等を予め確認しておくことが望ましい」との記載があるが、複数の試験のデータを用いて PPK 解析をする場合は、多施設で薬物濃度測定を実施する場合のクロスバリデーションの実施はどのように考えたらよいか。	ご理解のとおり、想定の場合においては、施設間における測定値の一致性等を、クロスバリデーションを実施し、予め確認しておくことが望ましいと考えます。
31	899	6.2 クロスバリデーション	クロスバリデーションは可能であればではなく、必ず、実試料を分析する前に実施することが必須と考える。	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。
31	900-902	6.2 クロスバリデーション	クロスバリデーションは QC 試料、実試料の両方で行う必要がないと考える。実試料を優先するなら、QC は実試料で確認出来ない場合に利用することにはどうか。	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。
31	900-902	6.2 クロスバリデーション	クロスバリデーションを実試料測定前に求められているが、実試料がない場合や、実試料数が 30 に満たない場合もあると思われる。そのような場合の対応について記載してほしい。	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。
31	900-902	6.2 クロスバリデーション	海外ガイドラインを踏まえ、実試料の容量が足りない場合、プールが可能な旨を追記することを提案する。	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。
31	900-902	6.2 クロスバリデーション	実試料を用いる場合、実際の測定とクロスバリデーションを兼ねることが可能か。可能な場合はその旨を追記してほしい。	ご指摘の方法は受け入れられません。
31	903-907	6.2 クロスバリデーション	バイアスの評価方法について解説してほしい。	ガイドライン等の記載を参考に、個々の状況に応じて適切に評価してください。
31	905-906	6.2 クロスバリデーション	「投与後試料」は「実試料」とすべきと考える。	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。
31	908-909	6.2 クロスバリデーション	「1つの比較 BA/BE 試験において、複数の生体試料中薬物濃度分析法を使用することは避けるべきである。」とあるが、未変化体と代謝物を定量する場合には、別々の分析法を用いる可能性があるため、「同一測定対象の測定に当たって」を加えてはどうか。	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。
31	912-1002	7.1 内因性物質でもある分析対象物質	薬剤に関しては低分子（クロマトグラフィー）と高分子（LBA）で分類されている。「内因性物質」についても、ビタミンのような低分子や、酵素のような高分子など、どのようなものか、具体的に説明があるとわかりやすいと考える。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
31	912-1002	7.1 内因性物質でもある分析対象物質	7.1 項については、ガイドラインというよりも参考書的な内容が含まれているため、全体的に書き直しを検討すべき。また、7.1 項を7 項から独立させた方が理解しやすいと考える。	
31	926-945	7.1 内因性物質でもある分析対象物質	4 つの方法の検討順序は、代替マトリックス法、バックグラウンド減算法、代替分析対象物質法、標準添加法、の順が一般的と考える。 または、「標準添加法」を実施するには、多量の検体が必要であり、バリデーションの項目も他とは異なるため、削除してもよいと考える。	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。
31	926-945	7.1 内因性物質でもある分析対象物質	本項において、内因性物質を測定する4 つの方法が提示されているが、すべての方法が薬物濃度測定法として、一般的に使われているとは思われないので、4 つを併記するのは記載として時期尚早と考える。特に1) 標準試料質添加法や2) バックグラウンド減算法はいくつかのバリデーション項目(定量下限の評価等)の検証が困難ではないか。	
31	915-916	7.1 内因性物質でもある分析対象物質	内因性物質の濃度は、人種によっても変わると思うが記載は必要ないか。	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。
32	926-949	7.1 内因性物質でもある分析対象物質	標準添加法を記載する場合は、検量線のポイント数やN 数についても記載してほしい。	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。
32	930-933	7.1 内因性物質でもある分析対象物質	減算だけではなく、添加濃度と内因性濃度を加算した濃度を用いて、検量線を作成する方法も追加してはどうか。 減算では、真度を算出する際に、実際の測定値に対して生じる値のばらつきを含んだ数値を、内因性濃度を引き算した理論値で割るため、検量線の低濃度側で真度のばらつきが相対的に大きく評価される場合がある(過剰に基準を外れやすくなる)。これは計算上の問題で、測定値が適切かどうかとは別の問題と思われるため。	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。
32	930-933	7.1 内因性物質でもある分析対象物質	①添加濃度に対してバックグラウンド濃度を加えて実濃度とし検量線を作成する、②バックグラウンドのレスポンスを差し引いて添加濃度に対する正味のレスポンスとし、添加濃度に対し検量線を作成する、のいずれかではないか。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
33	950-951	7.1.1 QC 試料	「内因性分析対象物質を最も低い濃度で含むブランクマトリックスを用いる必要がある」とあるが、QC 試料の調製には、基本的に複数人のマトリックスをプールしたのものを用いるため、「最も低い」という記載は不適切と考える。「内因性分析対象物質をできる限り低い濃度で含むブランクマトリックスを用いる必要がある」とすることを提案する。	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。
33	950-951	7.1.1 QC 試料	ブランクマトリックスの内因性物質濃度が、QC 試料 (LLOQ) より高い場合もあるのではないかと。内因性濃度と LLOQ との大小関係は試験によって異なるため、この記載の必要性を検討してほしい。	
33	953-954	7.1.1 QC 試料	内因性濃度より明らかに低い濃度を QC 試料に設定する場合、高濃度は真のマトリックス、低濃度は代替マトリックスを用いることは許容されるのか。許容される場合はガイドライン等に記載してほしい。	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。
33	954-955	7.1.1 QC 試料	「添加量は内因性濃度と明らかに異なる濃度が測定できる十分な量とすべきである」について、原文は statistically different とあるが、統計学的に異なる濃度を用いることが必要という理解でよいか。	ご理解のとおりです。
33	957-958	7.1.2 検量線用標準試料	「代替マトリックス法及び代替分析対象物質法においては、これら代替物質は検量線用標準試料の調製にのみ用いるべきである」とあるが、希少なマトリックスを除いて、QC 試料の調製には代替マトリックスを用いてはならない、ということか。	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。
33	957-958	7.1.2 検量線用標準試料	「代替マトリックス法及び代替分析対象物質法においては、これら代替物質は検量線用標準試料の調製にのみ用いるべきである」とあるが、バリデーションで回収率及びマトリックス効果を確認し、問題無かった場合は QC 試料に対しても代替マトリックスの使用を可としてほしい。	
33	957-958	7.1.2 検量線用標準試料	「代替マトリックス法及び代替分析対象物質法においては、これら代替物質は検量線用標準試料の調製にのみ用いるべきである」とあるが、7.1.3 選択性、回収率及びマトリックス効果の「代替マトリックス法を用いる場合に代替マトリックスに分析対象物質を添加した QC 試料を評価し」との記載と矛盾していると考ええる。	

ページ	行番号	項目	意見等	回答
33	965-968	7.1.3 選択性、回収率及びマトリックス効果	「分離測定可能な検出システム」とあるが、内因性物質でもある分析対象物質と妨害物質を区別して検出できるシステムという理解でよいか。	ご理解のとおりです。
33	969-971	7.1.3 選択性、回収率及びマトリックス効果	「バックグラウンド減算法では、実試料及び検量線用標準試料と同じ生体マトリックス及び分析対象物質が用いられることから実試料及び検量線用標準試料において同じ回収率及びマトリックス効果が得られる」とあるが、測定対象が高分子の場合、バックグラウンド減算法で添加される対象物質は組換え体等を用いる場合もあり、内因性の分析対象とは反応性が異なる可能性があり、必ずしも同じ回収率が得られるかは保証できないと考える。	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。
33	973-974	7.1.3 選択性、回収率及びマトリックス効果	代替マトリックス法については、回収率の評価は必須ではないと考えるため、削除することを提案する。	代替マトリックス法において、代替マトリックスと真のマトリックスの回収率の違いの影響を評価する必要があると考えます。
33	977-978	7.1.3 選択性、回収率及びマトリックス効果	代替分析対象物質法について、回収率の評価は必須ではないと考えるため、削除することを提案する。	クロマトグラフィー／質量分析法において代替分析対象物質法を用いる場合、代替分析対象物質と真の内因性分析対象物質の回収率の違いの影響を評価する必要があると考えます。
34	985-986	7.1.4 平行性	この文章の意味は、「平行性は、代替マトリックス法又は代替分析対象物質法により検量線を作成し、既知濃度（低・高濃度）の標準溶液を実試料に添加した試料について、添加回収率又は希釈直線性により評価する」ということか。	Training material を参照ください。
35	985-986	7.1.4 平行性	内因性物質では、平行性は LBA だけでなくクロマトグラフィーでも実施するということか。	クロマトグラフィーでも平行性の評価が必要な場合があります。Training material を参照ください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
34	994-996	7.1.5 真度及び精度	<p>内因性を加味した場合の真度の評価の式に、ブランク試料中の内因性物質の濃度を測定し、添加試料中の濃度合計から引き算をするパターンに加え、添加濃度に内因性濃度を足し算したものを分母として測定濃度を分子とするパターンも加えてほしい。</p> <p>理由は、内因性濃度が高いマトリックスの場合に内因性濃度のブレの方が添加した濃度のブレよりも大きくなり評価ができなくなるためである。</p> <p>例えば内因性濃度が 50 あるものに対し 10 添加した場合、記載の式では添加試料中の測定値：58、内因性濃度：55 となった場合、<math>3/10=30\%</math> という結果になる。このように内因性濃度のブレによって計算式が支配されるので、選択性等で低濃度を添加する場合に基準を満たすことが非常に難しくなる。</p> <p>また、QC 試料にマトリックスを用いるべきとのことであるが、1~100 が定量範囲の場合 HQC は 75 に設定すると思われるが、記載の式の場合、理論値を 75 とするのであれば、内因性濃度の影響で測定値が検量線の上限を超えてしまう可能性があり QC の評価ができなくなると考える。</p>	<p>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。</p>
34	996	7.1.5 真度及び精度	<p>ガイドライン内で真度の計算式が整合していない。L996 (P34、7.1.5 真度及び精度) の計算式では、理論値と同じ測定結果の場合に真度が 100% と計算される。一方、L1140 (P45、9. 用語解説) の計算式では、理論値と同じ測定結果の場合に真度が 0% と計算される。</p> <p>どちらかの計算式に統一すべきと考える。</p>	<p>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。</p>
34	996	7.1.5 真度及び精度	<p>「理論値」が添加濃度を示していることが明確になる記載とすることを提案する。</p>	
34	996	7.1.5 真度及び精度	<p>精度 (%CV) については <math>100 \times (\text{測定値の標準偏差} / \text{測定値の平均})</math> という理解でよいか。</p>	<p>ご理解のとおりです。</p>
34	1003	7.2 平行性	<p>7 項について、以下の構成としてはどうか。</p> <p>7.1 項→7 項、内因性物質でもある分析対象物質</p> <p>7.2 項以降→8 項、考慮すべき追加事項</p>	<p>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。</p>
34	1003	7.2 平行性	<p>「7.2 平行性」を LBA の項 (4 項) に記載することを提案する。</p>	<p>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。</p>
34	984, 1003	7.2 平行性	<p>7.1.4 と 7.2 は同じタイトルで、違いが不明確である。</p>	<p>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。</p>

ページ	行番号	項目	意見等	回答
35	1009-1012	7.2 平行性	「分析法開発や分析法バリデーションの際に平行性の評価を行うことは、実試料が利用できないためにほぼ不可能であること、また、平行性は実試料と強い関連性がある（すなわち、ある集団からの試料の定量では十分な平行性が得られるが、他の集団では平行性を欠くことがある）ことから、平行性の検討は実試料の分析中に実施すべきである。」とあるが、平行性の検討は測定対象となる集団ごとに評価する必要があるということか。	ご理解のとおりです。
35	1012-1013	7.2 平行性	希釈する高濃度の実試料数について追記してほしい。	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。
35	1013-1014	7.2 平行性	「希釈系列における実試料間の精度は30%を超えない」とあるが、精度のみの評価でよいのか。平行性では真度の評価がより重要ではないか。	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。
35	1019	7.3 回収率	「分析法に抽出操作が含まれている場合は、回収率（抽出効率）を評価する。」とあるが、回収率の評価は必須ではなく、必要に応じて評価することでいいと考える。「必要に応じて回収率（抽出効率）を評価する。」とすることを提案する。	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。
35	1019	7.3 回収率	検出にMS、且つISに安定同位体を用いた場合においても回収率の実施は必須なのか。	
35	1021-22	7.3 回収率	生体試料ではなく、水に添加した試料と比較した評価は受け入れられないのか。	ご指摘の方法は受け入れられません。
35	1022-1024	7.3 回収率	「回収率の程度は、一定でなければならない」とあるが、一定の範囲など（±15%以内など）の基準を記載してほしい。	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。ご指摘の点については、分析法の特性等を踏まえ、個々に判断してください。
35	1026	7.4 Minimum Required Dilution (MRD)	「7.4 Minimum Required Dilution (MRD)」をLBAの項(4項)に記載することを提案する。	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。
36	1042～1061	7.5 市販及び診断用キット	キットを用いた分析法のバリデーションに関連して考慮すべき事項は、説明が細かすぎるため、これ以外にあると記載されていてもイメージしにくいいため、すべて削除することを提案する。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
36	1057-1058	7.5 市販及び診断用キット	ロット間のばらつきや同等性に関してはキットの販売元にデータがあれば、自らデータを取得する必要は無いという認識でよいか。	キットの販売元から分析対象物質に関するロット間のばらつきや同等性に関するデータが入手可能で、十分に説明できるのであれば、追加で自らデータを再度取得する必要はないと考えます。
36	1063-1064	7.6 新技術又は代替技術	「医薬品開発の開始時から、1つの新技術又は代替技術のみを生体試料中薬物濃度分析技術として用いる場合、既存技術とのクロスバリデーションは必要とされない。」とあるが、新技術又は代替技術と、既存技術を比較するため、クロスバリデーションは必要ではないか。	医薬品開発の開始時から、1つの新技術又は代替技術のみを生体試料中薬物濃度分析技術として用いる場合は、開発期間を通して1つの分析法で測定されるため、クロスバリデーションは必須ではありません。
36	1069-1070	7.6 新技術又は代替技術	新技術と既存の分析法とのクロスバリデーションが必要な場合を明確に記載してほしい。	クロスバリデーションを実施する要件については、6.2項を参照ください。
36	1070-1171	7.6 新技術又は代替技術	「医薬品開発の早期に規制当局からの助言を求めることが望ましい。」とあるが、申請者自身で科学的に妥当と判断できる場合には、規制当局への事前の確認は必須ではないことを確認したい。	個別の状況に応じて、規制当局への相談の要否を判断ください。
37	1071～1072	7.6 新技術又は代替技術	比較 BA/BE 試験において複数の分析法の使用は避けるべきであることは6.2項で述べており、重複記載となるため、削除を提案する。	重要な内容ですので、現行のままとしました。
37	1075	7.6.1 乾燥マトリックス法 (DMM)	マイクロサンプリング法として DMM のほかに、Volumetric Absorptive Microsampling (VAMS) や Capillary Microsampling があるが、DMM のような通常のバリデーション項目に追加するバリデーション項目は必要ないと考えてよいか (既存の分析法とのクロスバリデーションは必要)。	本ガイドラインでは代表的な方法として DMM に関する推奨事項を示したものです。DMM 以外の方法に関するバリデーションに関しては、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してください。
37	1081-1086	7.6.1 乾燥マトリックス法 (DMM)	DMM を用いる場合に更なるバリデーションが必要な項目が提示されているが、それぞれの項目をどのような手法、基準で評価を実施するべきか不明確である。各項目で具体的な評価方法、基準を追記してほしい。	現時点で、詳細な評価方法や判定基準等の推奨事項を示すことは困難であり、個々の状況に応じて検討する必要があると考えます。
37	1083	7.6.1 乾燥マトリックス法 (DMM)	「試料の再構成」とは、何を意図しているのか、明確にしてほしい。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
37	1087-1088	7.6.1 乾燥マトリックス法 (DMM)	「同じ臨床試験又は非臨床試験において典型的な液体の試料（例えば、血漿試料）に加えて DMM を用いる場合、既述のとおり（6.2 項を参照）これら 2 つの方法をクロスバリデートすべきである。」とあるが、典型的な試料および DMM で、同じ血漿試料を測定する場合、という認識でよいか。DMM を用いる場合は主に血液試料を測定すると想定されるが、この場合には典型的血漿分析とのクロスバリデーションは必要ないと考える。	本記載は血漿試料に限った記載ではなく、典型的な血漿試料と DMM の全血試料の場合も、クロスバリデーションは必要です。（Training material を参照ください。）
37	1093-1098	8. 文書化	1093～1098 行目の文章内容は、次ページで説明されているので、記載の削除を提案する。	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。
38	1105-1107	8. 文書化	「バイオハザードエリアにおいて分析を実施した場合」のことを特別に本ガイドライン案で記載する必要はないと考える。	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。
38	1109	8.1 要約情報	「報告書」とは、申請時に CTD モジュール 4 又は 5 で提出する報告書という理解で良いか。	ご理解のとおりです。
38	1109, 1114	8.1 要約情報	受託機関でバリデーションを実施する場合、CTD も同時に作成しているケースは少ないと考える。報告書で要約表を作成する場合、追加バリデーション等で追加や変更があった時は、要約表が添付されている報告書を改訂（もしくは改版）するというような運用になるとの理解でよいか。	本ガイドラインは一般的な推奨事項を示したものであり、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してください。
38	1115-1117	8.1 要約情報	例えば定量範囲や分析法の種類、分析量などの他の情報を示すことで、理由や変更点の記載を省略することは可能か。	ガイドライン本文のとおり、理由や変更点の記載は必要と考えます。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「クロマトグラフ法のシステム適合性」とあるが、実施したシステム適合性については、クロマトグラムや判定結果を分析施設において記録として残しておく必要があるということか。	ご理解のとおりです。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「リテスト日を示す分析証明書写し若しくはそれに代わる文書、又は一覧表」について、バリデーション報告書や濃度分析報告書への添付は不要と考える。	ガイドライン本文のとおり、記載が必要と考えます。



ページ	行番号	項目	意見等	回答
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	概要・分析法開発の概括／分析施設における文書化項目「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）」について、141行目に「広範な記録は必要としない」とあるので、記載は不要と考える。	ガイドライン本文のとおり、記載が必要と考えます。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	特定のログを参照することは文書の柔軟性を阻害すると考えるため、文書化項目からログを削除することを提案する。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	標準原液／バリデーション報告書及び生体試料中濃度分析報告書 標準原液は記載があるが、標準溶液の記載がないため、追記する必要があると考える。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	ブランクマトリックス／バリデーション報告書 動物種及びマトリックスの種類を記載する必要がある。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	ブランクマトリックス／バリデーション報告書 「性状」について、より具体的に記載してほしい。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	マトリックスの受領日、検量線・QC調製の記録について、報告書に記載が必要な理由を教えてください。	いずれも分析が適切に実施されたことを記録するため、記載が必要と考えます。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	以下について、調製の記録など細かな内容は生データ（実験記録）に含まれており、記載内容が過剰になるため、報告書には記載しなくてもよいのではないか。 ・検量線用標準試料及び QC 試料／バリデーション報告書の「マトリックスを含む調製の記録・バッチ番号、調製日及び安定期間」 ・検量線用標準試料及び QC 試料／生体試料中薬物濃度分析報告書の「調製の記録・調製日及び安定期間」	ガイドライン本文のとおり、記載が必要と考えます。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	文書については、L169~170 に「その文書は、試験実施計画書、試験計画書、試験報告書又は標準操作手順書（SOP）の形式をとってもよい。」との記載があり、SOP ではなく計画書にて文書化する場合もあると考える。項目名を「SOP」から「試験計画書、SOP 等」とすることを提案する。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	SOP／分析施設における文書化項目 「ISR」について、「ISR に関する手順」を文書化するという理解でよいか。	ご理解のとおりです。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「定量手順に使用した SOP／分析計画書の一覧」について、TK 試験を含む GLP 試験においては、通常最終報告書に SOP 番号等は記載されないため、記載する必要はないと考える。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	追跡ログとは、例えば、各試料の調製や輸送に関するログ等、試料の追跡記録のことか。	ご理解のとおりです。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「冷凍庫ログ」について、各試料の保管や保管していた試料の使用ログを意図しているのであれば、冷凍庫と限定せず、「保管および使用のログ」としてはどうか。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	試料の追跡／生体試料中濃度分析報告書 「保存：試料採取から分析までの合計時間」について、実試料測定が安定性期間内に完了したか確認できるようにすることが目的であり、分析試料数が多い場合、試料 1 本 1 本について採取から分析までの経過時間を記載するという意図ではなく、試料採取から分析完了までの時間を記載することによってよいか。	ご指摘の点については、試料採取から分析完了までの時間を記載することで差し支えありません。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	試料の追跡／生体試料中濃度分析報告書 被験者 ID は比較 BA/BE 試験以外の試験についても報告書に記載してもよいか。	記載しても構いません。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	試料の追跡／生体試料中濃度分析報告書 「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」について、細かな内容は生データ（実験記録）に含まれており、記載内容が過剰になるので、上げられている箇所の問題が起こっていない場合は、報告書までは記載しなくてもよいと考えるため、削除を提案する。	ガイドライン本文のとおり、記載が必要と考えます。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「(マトリックス効果)」と「マトリックス効果」があるが、重複して記載する必要性があるのか。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「QC 試料のグラフによる傾向分析」について、分析間での変動の傾向分析は QC 試料の本来の目的とは異なるため、必要ないと考える。 また、傾向の把握ではなく、必要ならばクライテリアを設定すべきである。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「特異性（妨害）」について、（妨害）は不要ではないか。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	生体試料薬物濃度分析報告書にある「再注入の理由」等は、分析施設の記録として残されていれば十分であり、削除を提案する。	ガイドライン本文のとおり、記載が必要と考えます。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	比較 BA/BE 試験は分析報告書であり、バリデーション報告書には含まれないため、バリデーション報告書における比較 BA/BE 試験に関する記載の削除を提案する。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	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」の限定する記載は不要と考える。	
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「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」について、必要な評価ならばクライテリアを設定することが必要と考える。IS レスポンスに系統的な変動の傾向が見られた場合、どのような対応が適切か、評価方法を詳細に示してほしい。	
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	バリデーション報告書の「クロマトグラムは添付資料として提出してもよい」とあるが、ここでのクロマトグラムは代表的なクロマトグラムを指すのか、それとも全てのクロマトグラムを指すのか。	ガイドライン本文のとおり、比較 BA/BE 試験についてはすべてのクロマトグラムを指し、その他の試験については代表的なクロマトグラムを指します。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	比較 BA/BE 試験のバリデーション報告書に、すべて（100%）のクロマトグラムの添付が必要となると、他の PK 試験の分析法バリデーションは BA/BE 試験と共通のことが多いため、ほとんどのケースですべてのクロマトグラムの添付が必要となる。再波形処理したクロマトグラムのみとすることを提案する。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	バリデーション報告書/クロマトグラム及び再波形処理 比較 BA/BE 試験では、「分析対象物質及び IS のレスポンスと保持時間」とあるが、分析の評価項目（L1130）で分析単位の評価や試験全体での IS のレスポンスをプロットする事になっているので、この文章は不要と考える。	ガイドライン本文のとおり、いずれも記載が必要と考えます。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	クロマトグラム及び再波形処理／生体試料中薬物濃度分析報告書 「比較 BA/BE 試験では、すべての 100%) のクロマトグラム」とあるが、ここで記載されているクロマトグラムは再波形処理を行ったクロマトグラムのみを示しているのか。再波形処理もしていないクロマトグラムすべてを報告書に記載する必要はないのではないか。また、再波形処理を行ったものだけを意味する場合も、多数のクロマトグラムで行われた場合に記載内容が過剰になるので、クロマトグラムは報告書では記載しなくてもよいのではないか。	比較 BA/BE 試験では、再波形処理の実施に関わらず、すべて (100%) のクロマトグラムを添付する必要があります。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	比較 BA/BE 試験で、『すべて (100%) のクロマトグラム』の提出を求めるのは過剰と考える。現行の米国や EU のガイダンスで示された 20% にすることを提案する。	
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	生データでクロマトグラムは確認できるため、報告書にすべてのクロマトグラムを載せる必要はなく、Cmax や消失相などの代表的なクロマトグラムだけを載せれば良いと考える。	
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	クロマトグラム及び再波形処理／生体試料中薬物濃度分析報告書 「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」とあるが、検量線・回帰式は別途報告書に記載され、重み付け関数はバリデーションで定められたものが計画書から決まっているため、情報が重複する。IS のレスポンスも別途プロットを掲載しており重複する。報告書記載内容について、重複が無いよう再度検討いただきたい。	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
39-44	表 1	8.2 バリデーショ ン報告書及び生体 試料中薬物濃度分 析報告書のための 文書記録	クロマトグラム及び再波形処理／生体試料中薬物濃度分析報告書 「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」とあるが、別途検量線の回帰式や逆算した定量値の真度精度等を報告書へ記載するのであれば、さらにサマリーシートすべてを報告書へ記載するのは不要ではないか。	
39-44	表 1	8.2 バリデーショ ン報告書及び生体 試料中薬物濃度分 析報告書のための 文書記録	クロマトグラム及び再波形処理／生体試料中薬物濃度分析報告書 「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」とあるが、再波形処理した試料がどの試料かを明確にすれば、クロマトグラムやサマリーシートは再波形処理の前後を生データとして残すことで十分と考える。	
39-44	表 1	8.2 バリデーショ ン報告書及び生体 試料中薬物濃度分 析報告書のための 文書記録	クロマトグラム及び再波形処理／生体試料中薬物濃度分析報告書 「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」とあるが、比較 BA/BE 試験では、すべてのクロマトグラムに加え分析サマリーシートも記載するとなると、分析機器から出力された情報すべてを報告書に記載することとほぼ同義となる。生データとして試験資料に保存される情報を重複して報告書に記載する意義を教えてください。	
39-44	表 1	8.2 バリデーショ ン報告書及び生体 試料中薬物濃度分 析報告書のための 文書記録	その他の試験における 5%のクロマトについて、入れるべきクロマトの種類を示した方がよいと考える。（例えば、Cmax 付近、消失相、Pre、プラセボ、あるいは検量線やブランク検体のクロマトを入れる必要があるか、など）	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。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	比較 BA/BE 試験以外の試験では 100%のクロマトグラムは必須ではないと考えてよいか。	ご理解のとおりです。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	生体試料中薬物濃度分析報告書「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」とあるが、報告書作成時点において申請資料として提出する試験は明らかになっていないため、5%は該当する試験の試料から抽出する比率と考えられる。「その他の試験では、測定した全試料より 5%を無作為に抽出したクロマトグラム」に変更することを提案する。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	BA/BE 試験とその他の試験で、項分けしてまとめた方が読みやすいと考える。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	分析サマリーシート（英語版では Run Summary Sheet と表記）は一般的ではないので、具体的な例を示してほしい。	Training material を参照ください。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	クロマトグラム及び再波形処理/生体試料中薬物濃度分析報告書 SOP を記載するのではなく、SOP 番号の記載が適切と考える。	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。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	繰り返し分析の項目/生体試料中薬物濃度分析報告書 採用する定量値、採用する理由を記載する必要がある。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「ISR を規定した SOP（要求された場合）」の記載があるが、生体試料中薬物濃度分析報告書の項目として記載は不要と考える。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
39-44	表 1	8.2 バリデーション報告書及び生体試料中薬物濃度分析報告書のための文書記録	「再分析の SOP（要求された場合）」の記載があるが、生体試料中薬物濃度分析報告書の項目として記載は不要と考える。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
45	1136	9. 用語解説	ISR に供する試料数は、実試料総数の 10% と記載されているが、「実試料総数」はどのように考えるのか。（例えば、媒体群の試料を受領したうち、分析に供さない試料を実試料総数に含めるべきなのか。）	Training material を参照ください。
45	1136	9. 用語解説	標準原液の解説がないので、追記してほしい。	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。
45	1140	9. 用語解説	真度の算出方法が現行の本邦のガイドラインと異なっている。本ガイドラインが施行後、どちらの方法でもよいのか確認したい。	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。本ガイドライン施行後は、本ガイドラインの算出方法を使用してください。
46	1174	9. 用語解説	キャリアオーバーについて、一つ前の試料の影響とは限らないため、「一つ前に」の削除を提案する。	ご指摘について検討し、ガイドライン本文のとおりとしました。
48	1234	9. 用語解説	感度において、「すなわち、定量下限」とあるが、感度は、定量下限とは別ではないか。	生体試料薬物濃度分析の領域では、定量下限を感度とすることで共通理解が得られていると考えます。
48	1238	9. 用語解説	「標準曲線」は用語解説でしか使われていないのでこの項目は削除でよいと考える。	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。
48	1247	9. 用語解説	トータルエラーについて、真度及び精度に誤差の意味合いがあるので、「誤差」の記載は不要と考える。 「真度 (%) 及び精度 (%) の絶対値の和」とすることを提案する。	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。



ページ	行番号	項目	意見等	回答
全般		その他	本文中に「再注入」、「再分析」という用語が使用されているが、前者はオートサンプラー中で保存した試料を分析機器に再度注入して測定することを指していると考え。一方、後者は基本的に試料の前処理から一連の過程を再度実施することを指していると考えが、一部、再注入も含めて「再分析」という用語を充てていると考えられる（例：L519、L523）。混乱を招く可能性があるため、「再注入（reinjection）」と「再分析（reanalysis）」は包含関係が生じないように定義し、両者を合わせたものを「再測定（remeasurement）」等、別の用語で表現してはどうか。ガイドランス上でクリアな用語が定義されていることは、分析法バリデーションあるいは実試料測定の報告書作成時に有益であると考え。	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。
全般		その他	全体にわたって比較 BA/BE 試験時のことが記載されているが、このガイドラインはバイオアナリシスに関するもので、適切とは考えにくい。これらは比較 BA/BE 試験に関するガイドラインにおいて記載されるべきと考え。若しくは本ガイドラインの中に記載するのであれば、比較 BA/BE 試験に関する項目を別途作り、そこにまとめるべきと考え。	比較 BA/BE 試験における分析法については、本ガイドラインの範囲に含まれると考えます。ガイドラインの記載のご指摘については、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。
全般		その他	バリデーションに必要な動物ないしは臨床のブランク試料および実試料量（数）が非常に多く、動物実験では 3R に対して、臨床では試料採取の侵襲性に対して、ベネフィットは説明できるが、その項目の”必須性”を十分に説明できない。生物個体差の一般的な大きさを考慮すべきであり、精密さのベネフィットより動物倫理や臨床侵襲性のリスクの方が大きいと考え。	本ガイドラインでは、3R の原則や臨床的な侵襲性も考慮して検討されています。