

「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法(リガンド結合法)のバリデーションに関するガイドライン(案)」

に関する意見の募集に対して寄せられた御意見について

厚生労働省医薬食品局審査管理課

平成26年1月10日から2月10日までのパブリックコメント募集の期間に、ガイダンス案全般にわたっての多くの貴重なご意見が寄せられました。ご意見を集約すると14件の質問、コメントがあり、以下の表にご意見の内容等を整理して公表することとしました。ご協力いただいた皆様に感謝します。なお、重複した御意見、ガイダンス案の内容や趣旨に変更を与えない語句の修正のご指摘、御意見の趣旨が不明なものは省きましたことをご了承下さい。

意見番号	頁	項目	行	該当する箇所	御意見		回答
					御提案のあった修正案	コメント	
1	2	適用	47-57	生体試料中バイオマーカの濃度分析法は適用に入らないことを明記してはいかがでしょうか。他 類似意見1件		本ガイドラインの適用にバイオマーカは入らないことを明確にするため。	生体試料中バイオマーカは、本ガイドラインの適用対象ではありません。その点は、適用に関する記載により明示されていると考え、追記はいたしません。必要に応じ、バイオマーカの濃度分析に本ガイドラインを参考にすることは差支えありません。
2	2	適用	50-52	対象薬物はペプチド及びタンパク質を中心とし、リガンド結合法を用いて分析する薬物であれば低分子化合物も対象とする。	内因性物質は適用範囲内なのか否か？		Q&AのQ1で解説しました。
3	2	標準物質(標準品)	59		分析に使用する定量用標準品について、投与薬物と同じロットを使用するよう推奨する記載が無い。「標準品と投与薬物のバッチが異なる場合には、それらの同等性を評価するべきである」ことを提案する。		Q&AのQ4で解説しました。
4	2	標準物質(標準品)	62-66		検量線とQC試料に添加する標準物質のバッチは臨床試験に用いたバッチと同じものであるべきと考えていますか？		Q&AのQ4で解説しました。
5	2	標準物質(標準品)	64	～並びに、有効期限又はリテスト日等を明らかにした分析証明書又はそれに代わる文書が必要である。	ここで、BMVガイドライン発出版[1]では「入手先、化学構造及び有効期限等を明らかにしておくことが望ましい。」となっており、有効期限/リテスト日に対する要求性が異なります。開発初期や代謝物など、予め標準物質の有効期限/リテスト日を設定できず、非臨床TK/臨床PK試験の前後で品質を保證するケースが想定されるため、BMVガイドライン発出版[1]と同じ表現「望ましい」が適切ではないでしょうか。また、適用となる対象薬物(分析対象物質)は同一でも、手法がLBAの場合のみ、事前に標準物質の有効期限/リテスト日の確認が必須になってしまうケースが考えられ、整合しません。		実態を踏まえつつ、低分子GLとの整合性も加味して、「有効期限等を明らかにしておくことが望ましい」としました。
6	2	標準物質(標準品)	65	標準物質は、その入手先が明らかにされ、かつその特性が精査されている必要がある。	どのような性質について、どのように調べられているべきなのか不明です。具体例を示すことはできないでしょうか。他 類似意見2件		本文を「標準物質は、その入手先が明らかにされ、かつその品質が適切に管理されている必要がある」に改めました。Q&AのQ3、Q4もご参照下さい。
7	2	分析法バリデーション	69	薬物又はその代謝物の生体試料中濃度を定量する際の分析法を確立する際には、	「際の」という表現が重なっており読みにくい。「薬物又はその代謝物の生体試料中濃度を定量するための分析法を確立する際には、」としてはいかがでしょうか。	「際の」という表現が重なっており読みにくい	御指摘を踏まえ、「薬物又はその代謝物の生体試料中濃度を定量するための分析法を確立する際には、」に修正しました。
8	2	分析法バリデーション	69-70	薬物又はその代謝物の生体試料中濃度を定量する際の分析法を確立する際には、施設ごとに分析法バリデーションを実施する。	「代謝物」は、生体内で変換された生成物を示す言葉として低分子分野でよく用いられますが、ペプチドやたんぱく質(モノクローナル抗体など)などの高分子では分解されると言ったほうが、異化作用として体内で変換されるというよりも一般的です。本ガイドライン全般において「代謝物」を別の言葉に修正することをご検討ください。		リガンド結合法で低分子を測定することも想定しており、リガンド結合法による代謝物測定が必要な場合は本ガイドラインに従うことを要求するものですので、修正の必要はないと考えます
9	3	フルバリデーション	85	リガンド結合法では、分析法を確立する過程において設定されたMRDを用いて	①「分析法を確立する過程」がバリデーションなのではないでしょうか。「分析法の検討段階において設定されたMRD」等の表記が適切ではないでしょうか。		原文の記載で問題ないと考えます。
10	3	フルバリデーション	85	リガンド結合法では、分析法を確立する過程において設定されたMRDを用いて	②何を以て設定するのか、その根拠が必要と考えますが、ガイドライン内でMRDの設定方法を規定できないでしょうか。		ガイドラインに記載するものでなく、各施設が科学的妥当性を考慮して設定するものと考えますので、記載しません。
11	3	フルバリデーション	85	リガンド結合法では、分析法を確立する過程において設定されたMRDを用いて	③バリデーション報告書への記載を要求していることから、MRDの設定をバリデーション項目に含めるべきではないでしょうか。ただし、bestな希釈倍率を探索する目的ではなく、設定した希釈倍率で測定することでマトリックスの影響はほぼ無い、というデータを示すのみで良いとは考えます。		MRDは分析条件の一つであり、バリデーション項目ではありません。MRD=1の時の記載を考慮し、「7.報告書の作成と記録等の保存」の「バリデーション報告書」の記載は、「(MRDに関する記載を含む)」と修正します。
12	3	フルバリデーション	78-84		希少なマトリックス(組織など)においては科学的あるいは技術的に困難な理由で、全てのバリデーション項目を実施できないことが良くあります。「目的に応じた」あるいは「段階的アプローチ」が測定法の妥当性を最大限に保証するために有用であると考えます。希少なマトリックスのバリデーションを効果的に実行する方法を本ガイドラインに反映することをご検討ください。		希少なマトリックスを使用する場合のバリデーション項目や判断基準は、各施設の科学的判断に従って実施することでよいと考えますので、本ガイドラインには反映しません。
13	3	フルバリデーション	82-84	代替マトリックスは、検量線を構成する各試料及びQC試料の調製等に用いられる。	QC試料については、代替マトリックスを用いることを推奨しないと記載すべきでは。		代替マトリックスを使用する場合は妥当性を検証するように記載されています。
14	3	フルバリデーション	71		本ガイドラインでは、バックグラウンドが高い場合又は選択性が悪い場合にマトリックスを希釈して測定する可能性について述べていない。		そのような場合には、適切に分析法を変更し、変更後の分析法で、バリデーションを実施してください。
15	3	フルバリデーション	76	「分析対象となる種又はマトリックス」	「種」を「動物種」としてはどうか	「種」では曖昧で何を指すのか分かりにくい	誤認される可能性は低いので、原文のままとしました。
16	3	フルバリデーション	86	プレートを使用するリガンド結合法では、通常、1調製試料あたり少なくとも2穴で測定し、	プレートをを用いる方法に限定した表現になっておりますが、プレートに限定した理由はあるのでしょうか？		リガンド結合法ではプレートフォーマットを用いる測定が一般的でありますので、プレートを例として記載しました。
17	3	フルバリデーション	87		2穴の応答変数がばらついた時の除外基準を設けておくべきであることを記述する必要があると思われま		Q&AのQ6で解説しました。
18	3	フルバリデーション	71-		平行性(Parallelism)のフルバリデーション項目または注意事項への掲載を希望します。他 類似意見3件	実試料において、バリデーションで設定したよりも高い濃度の試料を測定することがあり、prozone/フック効果により濃度が適切に測定できない場合があるため。	Q&AのQ17で解説しました。

19	3	フルバリデーション	71-89		バリデーションの各runの適否に関する明確な基準がないので、実試料分析の項のように検量線やQC試料を用いて評価すること、及びその適否の基準が必要であることを記載してはどうかか。	バリデーションの各runにおいても、実試料測定と同様に、runの適否基準が必要と考えられるため。	バリデーションの性質上、基準は不要です。
20	3	フルバリデーション	72-77	文献等で公表された分析法を使用する場合や市販されているキットを使用する場合にも、フルバリデーションの実施が必要である。フルバリデーションでは、特異性、…	市販キットで特異性(交差反応性)についての情報がある場合でも実施の必要はあるか？		分析法バリデーションは特異性を含め施設ごとの実施する必要があります。市販キット又は文献等で公開された方法による分析法においても同様です。
21	3	フルバリデーション	78-79	分析法バリデーションに用いるマトリックスは、抗凝固剤や添加剤を含め、分析対象の実試料にできるだけ近いものを使用する。	「分析法バリデーションに用いるマトリックスは、分析対象の実試料にできるだけ近いものを使用する。異なった抗凝固剤や添加剤を使用した場合は、追加のバリデーションの必要性について科学的な検証が必要である」としてはどうか	抗凝固剤のような低分子物質は、希にリガンド結合法に影響を与えるため	「4.2 パーシャルバリデーション」で言及しています。
22	3	フルバリデーション	78-84		遊離薬物濃度を測定するためには代替マトリックスの使用を考慮するべきである。そのためのバリデーションには薬物のターゲットを含まないマトリックス(異種又は除去マトリックス)が必要である。		「薬物のターゲットを含まないマトリックス(異種又は除去マトリックス)」は代替マトリックスに含まれます。バリデーションでは代替マトリックスの使用を否定していないので、科学的判断に従って使用してよいと考えます。
23	3	フルバリデーション	78-84		ガイドライン全体としてマトリックス干渉(たとえば特異的マトリックス干渉と非特異的マトリックス干渉について)をもっと詳細に記載するべきである。また、マトリックス効果が無いことが示された場合には、代替マトリックスの使用も考慮するべきである。マトリックス、緩衝液等の使用についてより詳細に記載することを提案します。		ガイドラインの要求事項としては、原文のままで十分と考えます。
24	3	特異性	91		併用薬がある場合の特異性評価に関する記載が無い。「併用薬が分析に干渉することが懸念される場合は、併用薬存在下で特異性の評価を行うこと」の追加を提案する。		「4.2 パーシャルバリデーション」で言及しています。
25	3	特異性	91		特異性評価に関して、バリデーション試験実施時には代謝物が不明の場合が多いと思われるが、バリデーション試験の段階でどこまで実施すべきでしょうか？また代謝物の構造が判明するたびに特異性評価を繰り返す必要があるのでしょうか？		新たな代謝物が判明した場合の特異性の評価の実施は、代謝物の特性に応じて個別に判断してください。
26	3	特異性	98	特異性は、ブランク試料(分析対象物質を添加しないマトリックス試料)、ブランク試料に想定される濃度の類似物質を添加した試料、並びに低濃度及び高濃度付近のQC試料に想定される濃度の類似物質を添加した試料を用いて評価する。	L101-102にブランク試料及び類似物質を添加したQC試料に関する評価基準を記載してありますが、下線部の試料に対応する評価基準の記載がありません。記載の必要はないでしょうか。 他 類似意見3件		ブランク試料に類似物質を添加した試料の判定基準を記載しました。
27	3	特異性	99	「低濃度及び高濃度付近」	「低濃度及び高濃度付近」という記載はもっと特定すべきである。LLOQとULOQがより適切。「…並びにLLOQ及びULOQ付近のQC試料に…」を提案する。 他 類似意見1件		「定量下限付近及び検量線の定量上限付近」に修正しました。
28	3	特異性	101-102	ブランク試料が定量下限未満を示し、…	内因性物質は適用範囲外と考えて良いか？		内因性物質はブランク試料の評価基準の適用外と考えて差し支えありません。Q&AのQ1, Q9, Q13をご参照下さい。
29	3	特異性	96-97	「特異性は、分析法を確立する過程や分析法バリデーション終了後に評価することもある」	「特異性は、分析法を確立する過程や分析法バリデーション終了後に評価することもあるが、実試料分析の前に評価する」という内容に修正することをご検討ください。		バリデーション終了後に実試料中に薬物と類似した構造を有する未知のIsoformが存在していることが判明した場合や、バリデーション実施時に、類似物質の一部が入手できない場合等に、分析法バリデーション終了後に特異性を評価することが考えられ、必ずしも実試料分析前に限定されるものではないと考えています。
30	3	特異性	98-100	特異性は、ブランク試料(分析対象物質を添加しないマトリックス試料)、ブランク試料に想定される濃度の類似物質を添加した試料、並びに低濃度及び高濃度付近のQC試料に想定される濃度の類似物質を添加した試料を用いて評価する。	この記載は抗体薬については該当しないことを明確していただきたい。(内因性抗体を含む血清マトリックスを用いた特異性の検討など)		科学的妥当性を考慮して実施の要否を判断して下さい。
31	3	特異性	93	類似物質	類似物質とは具体的にどの様な物質が考えられるのでしょうか。EMAガイドライン[2]と同じものと考えてよろしいでしょうか。		薬物の特性に応じて判断して下さい。
32	3	特異性	91-112		特異性評価と選択性評価の違いを明らかにするため、対象としている物質を例示してはどうでしょうか(特に選択性)。	クロマトグラフィー法では特異性と選択性が混同されてきた歴史があり、両者の違いを正確に理解できていないケースがあるように感じます。適切なバリデーションを実施するためにも、どのような状況を想定したバリデーション項目なのか、ガイドライン中かQ&Aで説明が必要と思われるます。	特段の記載は必要ないと考えます。
33	3	特異性 選択性	99, 108	特異性L.99 「低濃度及び高濃度付近のQC試料」 選択性L.108. 「定量下限付近のQC試料」	QC試料の濃度設定の表現について、特異性ではL.99「低濃度及び高濃度付近のQC試料」とありますが、選択性ではL.108「定量下限付近のQC試料を用いて評価する。」となっております。低濃度付近と定量下限付近が同じ意味であれば、表現を統一いただき、違いがあるのであれば、その違いを説明いただけないでしょうか。		特異性の項は、「定量下限付近及び検量線の定量上限付近」に修正しました。
34	4	選択性	108	定量下限付近のQC試料を用いて評価する。	「付近」を削除してください(特異性項目と同様のコメントです)。:「付近」というのは、LLOQ又はLQCLいずれかのQCで評価すれば良いという事か、それとも「両方」が基準を満たしている必要があるのか不明瞭です。		原則としてLLOQ付近の1濃度でよいと考えますが、各施設にて科学的に判断してください。
35	4	選択性	109	「10個体よりも少ない個体から得られたマトリックスを使用することも許容される」	最低限の個体数を示してほしい	希少なマトリックスなので、必要最低限の個体を確保する目安があると試験実施時に有用なので。	最低個体数を一律に規定することはできないので、原文のままとします。
36	3	選択性	111	「定量下限付近のQC試料」	「定量下限付近又は定量下限のQC試料…」を提案する。		「定量下限付近のQC試料」の意味は、「定量下限付近又は定量下限のQC試料」です。

37	4	選択性	112	(定量下限の場合は±25%以内)	LLoQやLQCと限定せず、「付近」としたのには特別な理由がございますでしょうか。現行の記載ですと、検討には低濃度又は定量下限のQC試料、高濃度又は定量上限のQC試料、それぞれどちらを用いてもよいとの理解でよいでしょうか。	(付近、と記載していながらもクライテリアにはLLOQ及びULOQも記載しているため)	「定量下限付近」に修正しました。定量下限付近又は定量下限のQC試料、それぞれどちらを用いてもよいとの理解で差支えありません。
38	3	選択性	104-110		疾患由来マトリックスの使用や、溶血あるいは高脂肪マトリックスの使用を追加する、あるいはQ&Aで対応してはいいかがでしょうか。	必要により疾患由来マトリックス(適用する病態の患者から採取したプラックマトリックス)、血液を添加した溶血マトリックスや高脂肪マトリックスを使用した場合の選択性を確認した方がよいと考えます。	Q&AのQ8で解説しました。
39	4	選択性	108, 111	「定量下限付近のQC試料」	「定量下限付近のQC試料」を「低濃度またはそれ以下の濃度のQC試料」に変更することを提案します。		「定量下限付近のQC試料」の意味は、「定量下限付近又は定量下限のQC試料」です。
40	4	選択性	111-112	ブランク試料の80%以上が定量下限未満を示し、...	内因性物質は適用範囲外と考えて良いか？		内因性物質はブランク試料の評価基準の適用外と考えて差し支えありません。Q&AのQ1, Q9, Q13をご参照下さい。
41	4	検量線	117	「検量線の作成には可能な限り、実試料と同じマトリックスを使用し...」	「検量線の作成には可能な限り、実試料と同じマトリックスを使用し...」の部分は、バリデーションで妥当性が確認されていれば異なるマトリックスでもよいことを記載するよう提案する。		「可能な限り」と記載しているので、原文のままとしました。
42	4	検量線	117		薬物のリガンド・結合物質の濃度が高い場合で、遊離薬物と結合型薬物を分けて分析することが要求される場合には、「実試料と同じマトリックス」の検量線を使用するのは誤りである。(see Staack, Jordan, Heinrich, Bioanalysis, 2012 Feb;4(4):381-95 for the theoretical considerations and Staack, Jordan, Dahl, Heinrich, Bioanalysis, Nov 2013, 1-12 for a practical "free analyte QC approach"). 本ガイドラインは代替マトリックスの使用を許容しているようであるが、もっと明確に記載されることが望ましい。さらに、非特異的なマトリックス効果が無いことが示されている場合は、薬物のターゲットを含まない緩衝液で作成する検量線も選択肢として記載するべきである。代替マトリックス及び緩衝液の検量線について明確な記載を含めることを提案する。		ガイドラインとしては原文の記載で十分と考えます。
43	4	検量線	117	検量線の作成には、可能な限り実試料と同じマトリックスを使用し、	他の記載(78~79行目, 164~165行目)にあわせ、「可能な限り実試料に近いマトリックス」としてはいいかがでしょうか。代替マトリックスは「同じ」ではないため、表現に違和感を感じます。		原文のまま問題ないと判断しました。
44	4	検量線	118	「検量線は、定量下限及び定量上限を含む6濃度以上の検量線用標準試料、及びブランク試料から構成される。」	以下のように変更することを勧める。「検量線は、定量下限及び定量上限を含むアンカーポイントでない6濃度以上の検量線用標準試料、及びブランク試料から構成される。」		誤認される可能性は低いので、原文のままとしました。
45	4	検量線	118	6濃度以上の検量線	「ゼロ以外の6濃度の検量線」というアプローチは、他の選択肢を限定する。通常のELISAの精度では2重測定を勧める。また、新規の技術による分析法では6濃度より少ない検量線からも定量値を算出することが可能になるかもしれない。ガイドラインは検量線作成についてより柔軟性を持つべきである。最少濃度数を記載する必要はないのではないか。「検量線は、LLOQ, ULOQ及びブランク試料を含む適切な数の濃度...」を提案する。		通常6濃度の検量線試料は必須であると考えますが、それより少ない検量線試料を使用する場合にはバリデーションで妥当性を示す必要があります。
46	4	検量線	119	~、及びブランク試料から構成される。	低分子GLと記載を統一するために以下下線部を追記して明確にしたいかがでしょうか。~、及びブランク試料から構成される。回帰式の算出にはブランク試料を用いない。他 類似意見1件		回帰式の算出にはブランク試料の応答変数を差し引いた値を用いて回帰式を求めます。
47	4	検量線	121		「濃度とレスポンスの関係を適切に示す最も単純な回帰モデルをフィッティングに使用する」の記載追加を提案する。		必ずしも最も単純な回帰モデルである必要はないと考えます。
48	4	検量線	121	~4又は5-パラメーターロジスティックモデルが用いられる。	市販のキットなどは必ずしも4 or 5-ロジスティックモデルではないため、以下のように変更してはいいかがでしょうか。素案には記載がございましたが、もし削除するのでしたらその理由を教えてください。~4又は5-パラメーターロジスティックモデルが用いられるが、これに限定されない。	市販のキットなどは必ずしも4 or 5-ロジスティックモデルではない	「一般的」という記載で十分であると考えます。
49	4	検量線	117-122		検量線中にも最低2wellで行うことを明記してはいいかがでしょうか。~アンカーポイントを設定しても良い。プレートを用いるリガンド結合法の検量線用標準試料の測定では、1試料あたり少なくとも2穴(2 wells)で測定し、平均値を試料の値とする。	プレートを用いるLBAの検量線においても2wellで行うことを明確にするため。	検量線用の標準試料も少なくとも2穴で測定します。誤認される可能性は低いので、原文のままとしました。
50	4	検量線	125~	「アンカーポイントを除く検量線用標準試料の75%以上かつ、定量下限及び定量上限を含む少なくとも6濃度以上が上記の基準を満たすものとする。」	以下のように変更することを勧める。「アンカーポイントを除く検量線用標準試料の75%以上かつ、定量下限及び定量上限を含む少なくとも6濃度以上が上記の基準を満たすものとする。判断基準に合わない及び原因を突き止められるもの以外の理由でCalibratorを除外することは推奨しない。」		本文への記載の必要性は低いので、原文のままとしました。
51	4	検量線			以下の文章を追記することを提案します。「特定可能な操作ミス(例、ピペティングエラー)があった場合、検量線用標準試料を検量線作成から除いてもよい」ただし、2つ連続した濃度の検量線用標準試料を除くことはできない。		各施設が科学的に判断すべきでありガイドラインへの記載は必要ないと考えます。
52	4	真度及び精度	133	QC試料は、実分析時と同様の方法で処理したものを使用する。	例えば、実分析時に凍結融解をする場合はQC試料も同様に凍結融解することなどを示しているのでしょうか。具体例を挙げて説明いただけませんか。		実試料の保存等の処理条件はバリデーション結果をもとに決められること、バリデーションでの真度精度評価時には安定性を確保できる保存条件が明らかにならない場合があること等から、「4.1.4 真度及び精度」の本文から「QC試料は、実分析時と同様の方法で処理したものを使用する。」を削除しました。実試料分析のQC試料に関しては、本文「5.2.QC試料」に、「QC試料は、実試料と同様の方法で処理したものを使用する」という記載があり、QC試料を実試料と同様の方法で処理することが求められます。なお、凍結融解の安定性が保証されている場合には、必ずしもQC試料を凍結する必要がない場合もあると考えます。

53	4	真度及び精度	134	最低5濃度のQC試料を調製する。	他の箇所で「低濃度」「高濃度」という記載があるが、これらは個々に記載されている濃度の定義と同じと考えてよいのか？	濃度の定義をしておかないと、異なる定義で濃度設定がされる可能性が考えられるので。	本ガイドラインで「低濃度」と記載がある場合は、すべて「4.1.4真度及び精度」の項で定義された意味と同じです。「高濃度」も同様です。
54	4	真度及び精度	136	「高濃度は検量線の定量上限の」	定量上限は検量線の上限を指すものであり、表現が重複しています。「高濃度は検量線の定量上限の」→「高濃度は定量上限の」		検量線の上限を超えても、希釈して定量できれば定量上限ということも可能ですので、誤解がないように「検量線の定量上限」と記載しました。
55	4	真度及び精度	136	高濃度は検量線の定量上限の1/3以上であるものとする	「高濃度は検量線の定量上限の1/3以上であるものとする」の1/3は上限濃度の1/3(例: 上限90 ng/mLの1/3 = 30 ng/mLのように読み取れますが、低すぎないでしょうか。定量上限の75%以上とするのが適当と思われる。高用量について、どういった観点で濃度を設定すべきか不明確かと思えます。定量上限の1/3以上と設定した根拠についてお聞かせいただけませんか。他 類似意見4件	一般的に上限濃度の75～80%に設定されると考えられます。クロマトグラフィー法のガイドラインでも75%以上とされています。	Q&AのQ10で解説しました。
56	4	真度及び精度	137-138	分析単位内及び分析単位間の真度及び精度は、少なくとも6回の分析単位を繰り返し分析することによって評価される。	分析単位内についての真度及び精度も、各濃度あたり少なくとも6回の繰り返し分析をすることによって評価されるという意味か？分かりづらい文章なので、低分子のクロマトグラフィーのガイドラインと同様に、分析単位内と分析単位間で分けて記載した方が分かりやすいのではないかと。他 類似意見2件		Q&AのQ11で解説しました。
57	4	真度及び精度	142	～(トータルエラー)は、30%以下でなければならない。ただし、～40%以下とする。	①真度と精度の個別の許容基準を足し合わせたものよりも厳しい値を要求する必要があるでしょうか？トータルエラーの概念の必要性も含め補足説明の追記をお願いします。		Q&AのQ12で解説しました。
58	4	真度及び精度	142	～(トータルエラー)は、30%以下でなければならない。ただし、～40%以下とする。	②L137で分析単位内の繰り返し測定が仮にn=6という意図でしたら、トータルエラーに関する記載は不要と考えます(低分子GLでも記載は無い)。		Q&AのQ12で解説しました。
59	4	真度及び精度	142	～(トータルエラー)は、30%以下でなければならない。ただし、～40%以下とする。	③トータルエラーに関する記載は素案には無かったのですが、復活した理由がございましたら説明いただきたいです。L137で分析単位内の測定数が仮にn=1(dupli平均)であるならば、この記載はそのままでも問題ないとは考えます。いずれにしても、L137とL142の記載が不明確であり、誤解を招くため変更していただきたいです。		Q&AのQ12で解説しました。
60	4	真度及び精度	137-138	分析単位を少なくとも6回以上	分析単位を少なくとも6回以上ありますが、複数の日にわたって分析単位を実施することを明記してはいいかがでしょうか(少なくとも2日以上、等)。	日間変動を評価することが必須と考えられるため。	実試料分析の変動要因を考慮して、判断すべきと考えます。
61	4	真度及び精度	137-138	分析単位内及び分析単位間の真度及び精度は、少なくとも6回の分析単位を繰り返し分析することによって評価される。	異なる分析日あるいは分析者について言及されていません。例えば、2日以上異なる分析日や2名以上の異なる分析者による検討についても記載してはいいかがでしょうか。		実試料分析の変動要因を考慮して、判断すべきと考えます。
62	4	真度及び精度	141-143	薬物又はその代謝物の生体試料中濃度を定量する際の分析法を確立する際には、施設ごとに分析法バリデーションを実施する。	トータルエラーについては、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について(薬食審査発0711第1号 平成25年7月11日付)では明示されていませんが、当該ガイドラインのみ基準を設定した理由についてご教示いただけませんか？		Q&AのQ12で解説しました。海外においても、リガンド結合法のバリデーションではトータルエラーを判定基準に含める例が多く、トータルエラーの設定は、実態を踏まえつつ、国際的整合性を加味したものです。
63	5	希釈直線性	148-149	希釈直線性は、定量上限を超える試料及びこの試料をブランクマトリックスで段階希釈した複数濃度の試料を分析することによって評価する。	段階希釈した複数濃度での評価は必須か？例えば、一段階希釈の単一濃度の評価でも許容されるのか？		段階希釈した複数濃度での評価は必須と考えます。
64	5	希釈直線性	148-149	希釈直線性は、定量上限を超えるQC試料及びこの試料を段階希釈した複数濃度の試料を分析して評価する。	「想定される濃度範囲を考慮して、定量上限を超えるQC試料を作成し、ブランクマトリックスで複数の濃度に段階希釈した試料を分析して評価する」ことで良いでしょうか。		ご意見の通りの評価方法で問題ないと考えます
65	5	希釈直線性	148-149		繰り返し分析の回数を追記することをご検討ください。		科学的妥当性を考慮して、繰り返し数を設定してください。
66	5	希釈直線性	149-151	上記試料において、レスポンス低下(フック効果又はプロゾーン)の有無を確認し、レスポンス低下が認められた場合には実試料分析に影響を及ぼさないような手段を考慮する必要があります。	「上記試料において、レスポンス低下(フック効果又はプロゾーン)の有無を確認する。その際に、フック効果又はプロゾーンが認められた場合には、それらの影響が実試料分析に及ぼすリスクを排除するための手段を施す必要がある。すなわち、実試料分析に影響を及ぼさないような手段を考慮したり、フック効果又はプロゾーンを排除するため、それらの効果を超越する程度まで試料が十分に希釈されていることが示されるように複数の割合で希釈した試料を用いて測定する必要がある。」としてどうか	フック効果又はプロゾーンを排除するため、それらの効果を超越する程度まで試料が十分に希釈されていることが示されるように複数の割合で希釈することに言及した。	実試料分析に影響を及ぼさないような手段として、ご指摘のような方法が考えられますが、これに限られるものでもなく、ケースバイケースでの判断が必要となることから、本文には記載しないこととします。
67	5	安定性	160	いずれの安定性についても実際の保存期間を上回る期間で評価する。	「いずれの安定性についても実際の保存期間を上回る期間及び凍結融解回数で評価する。」を提案する。		「期間」には、「凍結融解回数」の意味も含まれると考えてください。
68	5	安定性	164	抗凝固剤や添加剤を含め	「分析法バリデーションに用いるマトリックスは、分析対象の実試料にできるだけ近いものを使用する。異なった抗凝固剤や添加剤を使用した場合は、追加のバリデーションの必要性について科学的な検証が必要である」としてどうか	抗凝固剤のような低分子物質は、希にリガンド結合法に影響を与えるため	「4.2 パーシャルバリデーション」で言及しています。
69	5	安定性	165	各濃度あたり少なくとも3回の繰り返し分析	安定性を評価するために必要な最低限の測定回数の記載を削除してはどうか	「繰り返し」という表現は不明瞭である。「3回の分析」とは、1濃度についてのみマイクロプレートの3穴の測定と解釈できる。また、「3濃度の分析」とは、3濃度につきマイクロプレートの2穴の測定が3回と解釈できる。この表現が後者の意味であるならば、現在の表現ではその意味するとおりに安定性試験を行うことは困難であるとする。	3穴でなく、3回分析することを意図しています。誤認される可能性は低いので、原文のままとしました。
70	5	安定性	166		「安定性の評価のためのQC試料(保存前及び保存後)の測定に使用する検量線試料は新しく調製したものを使用しなければならない。」の追加を提案する。		各施設が科学的に判断すべきでありガイドラインへの記載は必要ないと考えます。

71	5	安定性	162-163	標準原液及び標準溶液中の安定性の評価には、実際に保存する溶液のうち、最高濃度及び最低濃度の溶液を用いる。	低分子のクロマトグラフィーのガイドラインでは最低濃度付近と異なっている。特に理由がなければ、低分子のクロマトグラフィーのガイドラインに合わせても良いのではないかな？		最高濃度及び最低濃度に限定する必要はないため、「付近」を入れました。
72	5	安定性	162-163		実際に保存する溶液が1濃度の場合はその濃度だけを実施するという理解で良いでしょうか。		実際に保存する溶液が1濃度の場合はその濃度だけを実施します。
73	5	安定性	162-168		安定性試験でQC試料を分析するときは新たに調製した検量線試料(凍結してないもの)を用いることを追記することを提案します。		各施設が科学的に判断すべきでありガイドラインへの記載は必要ないと考えます。
74	5	パーシャルバリデーション	174	「パーシャルバリデーションを実施する典型的な事例として、分析法の他施設への移管、分析機器の変更、…」	用語解説とセクション3.2に記載されている分析法の他施設への移管に関するパーシャルバリデーション実施の定義に齟齬がある。分析法の移管をパーシャルバリデーションで許容することを目的としているのであれば、以下のように変更することを勧める。「パーシャルバリデーションを実施する典型的な事例として、バリデーションされた分析法の他施設への移管、分析機器の変更、…」		「既にフルバリデーションを実施した分析法」という記載があるので、修正は不要と考えます。
75	5	パーシャルバリデーション	175	重要試薬のロットの変更	「重要試薬の大幅な変更」としてはどうか		原則としてパーシャルバリデーションが必要でず。
76	5	パーシャルバリデーション	175	重要試薬のロットの変更	「重要試薬のロットの変更」はパーシャルバリデーションに含めるべきではない。実試料測定に先立って評価を実施し、原データとして記録しておくべきである。		原則としてパーシャルバリデーションが必要でず。
77	5	パーシャルバリデーション	175	定量範囲の変更、MRDの変更、抗凝固剤の変更、…	MRDの変更がパーシャルバリデーションの対象になるなら、バリデーション項目にもMRDを含めるほうが良いと考えます。		MRDは分析条件の一つであり、バリデーション項目ではありません。
78	5	パーシャルバリデーション	172-173	パーシャルバリデーションで評価する項目は、分析法の変更の程度とその性質に応じて設定する。	変更の程度によってはフルバリデーションが必要な場合もある、という理解で良いでしょうか。そのような記載にはいかがでしょうか。例：～で評価する項目は、分析法の変更の程度とその性質に応じて、一部で済む場合からほぼフルバリデーションが必要な場合まであり、適切に設定する。	「～程度とその性質により設定する。」ということがあいまいでわかりにくい。	「分析法の変更の程度とその性質に応じて設定する」の記載により、フルバリデーションの必要があることを否定していないので、原文のままとしています。
79	5	パーシャルバリデーション	174-177	パーシャルバリデーションを実施する典型的な事例として、分析法の他施設への移管、分析機器の変更、重要試薬の変更、…	市販キットで、当該ロットの品質保証書(測定データ)がある場合、パーシャルバリデーションは不要と考えて良いかな？		市販キットで、当該ロットの品質保証書(測定データ)がある場合でも、パーシャルバリデーションは原則として必要でず。
80	6	クロスバリデーション	189	各濃度で少なくとも3回の繰り返し分析	「3回」の意味が不明瞭なので、もう少し具体的に記載してはどうか	L.165に対するコメント参照	3回分析することを指しています。誤認される可能性は低いので、原文のまましました。
81	6	クロスバリデーション	187-190	3回の繰り返し分析	QC試料を使用する場合は3回の繰り返し分析をするのに対して、実試料は1回の分析となっている。この理由が明確ではない。「3回の繰り返し分析」を削除し、QC試料の分析も1回の繰り返しとするよう提案する。		実試料は複数の試料を分析できることから繰り返し分析は必要ないと考えますが、QC試料は繰り返し分析により平均真度を確認するべきと考えます。
82	6	実試料分析	195		このセクションでは「検量線範囲を超える実試料の濃度を検量線の外挿によって算出することを許容しない」ことを記載するべきである。		御指摘の内容までを記載する必要性は低いと考えます。
83	6	実試料分析	196	「トキシコキネティクス試験」	「トキシコキネティクス試験」を「非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験」と修正してはいかがでしょうか。		非臨床薬物動態試験への本GLの適用は必須とはしていないため、本文には記載しません。
84	6	実試料分析	199	6濃度以上の検量線	「ゼロ以外の6濃度の検量線」というアプローチは、他の選択肢を限定する。通常のELISAの精度では2重測定を勧める。また、新規の技術による分析法では6濃度より少ない検量線からも定量値を算出することが可能になるかもしれない。ガイドラインは検量線作成についてより柔軟性を持つべきである。最少濃度数を記載する必要はないのではないかな。「検量線は、LLOQ、ULOQ及びブランク試料を含む適切な数の濃度…」を提案する。		通常6濃度の検量線試料は必須であると考えますが、それより少ない検量線試料を使用する場合にはバリデーションで妥当性を示す必要があります。
85	6	実試料分析	201	1試料あたり少なくとも2穴	複数のウェルで測定した試料の評価基準を記載するよう提案する。		フルバリデーションに関するQ&AのQ6で解説しました。
86	6	実試料分析	201	通常、1調製試料あたり少なくとも2穴で測定し、各穴より得られた応答変数の平均値から試料の定量値を算出する、あるいは各穴の応答変数から算出された定量値を平均して試料の定量値とする。	2穴のデータが得られなかったとき(一方が定量下限未満又は定量上限超過、あるいは一方で操作ミスが明らかな場合など)の対応については、施設ごとにSOP若しくは各計画書等で定めることでよろしいでしょうか。確認したいです。		フルバリデーションに関するQ&AのQ6で解説しました。
87	6	実試料分析	205	プレート分析単位とする。	この記載を、3.分析法バリデーションの本文中にも加えたほうが良いと考えます。		用語解説の「分析単位」を参照ください。
88	6	実試料分析	200-203	なお、プレートを使用するリガンド結合法では…	「なお、プレートを使用するリガンド結合法では…」はバリデーションの項(3.1項)に記載しておくのが望ましい。バリデーションでは実試料測定と同じ条件で測定しておくことを明記してはどうか。(213行のように)		原文の記載で問題はないと考えます。
89	6	実試料分析	202～	「…あるいは各穴の応答変数から算出された定量値を平均して試料の定量値とする。」	以下のように変更することを勧める。「…あるいは各穴の応答変数から算出された定量値を平均して試料の定量値とする。バリデーションに使われたのと同じ算出方法を用いて試料の定量値を求める。」		御指摘の内容までを記載する必要性は低いと考えます。
90	6	検量線	217-219	アンカーポイントには真度の基準を設けない。アンカーポイントを除く検量線用標準試料の75%以上かつ少なくとも6濃度の検量線用標準試料が上記基準を満たさなければならない。	検量線用標準試料とアンカーポイントの除外基準について、事前に定義すべきであることを記載してはいかがでしょうか。		科学的妥当性を考慮し、必要に応じて、あらかじめ各施設の手順書、各試験の計画書等で定めておくべきでず。

91	6	検量線	215	「定量下限及び検量線の定量上限」	表現が重複しています。「定量下限及び検量線の定量上限」→「定量下限及び定量上限」もしくは「定量下限及び検量線の定量上限」		「定量上限」は、検量線の定量範囲、及び、希釈直線性の検討結果を考慮して、分析可能な薬物濃度の上限とし、「検量線の定量上限」は、検量線の定量範囲の上限として、用語を区別しています。検量線の上限を超えても、希釈して定量できれば定量範囲内ということも可能ですので、誤解がないように「検量線の定量上限」と記載しました。
92	6	検量線	218	6濃度以上の検量線	「ゼロ以外の6濃度の検量線」というアプローチは、他の選択肢を限定する。通常のELISAの精度では2重測定を勧める。また、新規の技術による分析法では6濃度より少ない検量線からも定量値を算出することが可能になるかもしれない。ガイドラインは検量線作成についてより柔軟性を持つべきである。最少濃度数を記載する必要はないのではないか。「検量線は、LLOQ、ULOQ及びブランク試料を含む適切な数の濃度・・・」を提案する。		通常6濃度の検量線試料は必須であると考えますが、それより少ない検量線試料を使用する場合にはバリデーションで妥当性を示す必要があります。
93	6	検量線	211-214		検量線試料の調製法を明記することをご検討ください(例:用時調製)。		御指摘の内容までを記載する必要性は低いと考えます。検量線試料の調製法は科学的妥当性を考慮して判断して下さい。
94	6	検量線	217~	アンカーポイントを除く検量線用標準試料の75%以上かつ少なくとも6濃度の検量線用標準試料が上記基準を満たさなければならない。	以下のように変更することを勧める。「アンカーポイントを除く検量線用標準試料の75%以上かつ少なくとも6濃度の検量線用標準試料が上記基準を満たさなければならない。判断基準に合わない及び原因を突き止められるもの以外の理由でCalibratorを除外することは推奨しない。」		各施設が科学的に判断すべきでありガイドラインへの記載は必要ないと考えます。
95	7	QC試料	230	高濃度は検量線の定量上限の3分の1以上と設定される。	以下のように変更することを勧める。高濃度は検量線の定量上限の3分の2以上と設定される。」		Q&AのQ10で解説しました。
96	7	QC試料	230-231	QC試料は、実試料と同様の方法で処理したものを使用する。	QC試料を実試料と同様に保管することを含めることを提案します。「QC試料は実試料とともに保管し、実試料と同様に処理する」		QC試料は実試料とともに保管することを本ガイドラインでは要求はしません。
97	7	QC試料	231-232	分析するQC試料の数としては、各濃度	分析単位内の実試料数の5%を設定した理由を教えてください。		実態を踏まえつつ、国際的整合性も加味したものです。
98	7	ISR	236	ISR	ISRを実施するにあたり、最低限の試料数はどの程度か？(低分子のクロマトグラフィーのガイドラインでも記載はないか)		ガイドライン本文に記載のとおり、試料数は実試料の約10%とし、最低限の本数は特に規定しません。
99	7	ISR	249-250	ISRを実施する試料数は、できるだけ多くの個体から通常最高血中濃度及び消失相付近の試料を含むよう選択し、	ISRを実施する実試料には投与後採取試料を用いることを明記してはどうか(約10%あるいは約5%に相当するISR試料は投与前の検体を含まない)		ISRの対象は、投与後採取した定量下限以上の試料です。
100	8	定量範囲	267-268	希釈直線性範囲を適切に設定	「希釈直線性範囲を適切に設定」は具体的にどのように注意して行うのか、Q&A等で例示していただくよう要望します。		希釈直線性の範囲は予想血中濃度等を考慮して、設定すればよく、例示する必要はないと考えます。
101	8	再分析	273-288		再測定は実試料分析の項に移してはどうか。		再分析は分析法バリデーションにも関係するので、原文のままとします。
102	8	再分析	286-288	「いずれにせよ、再分析を実施した場合には、用いた試料の情報、再分析を実施した理由、初回の定量値が得られている場合には初回定量値、再分析によって得られた定量値並びに採用値用値及びその選択理由と選択方法を報告書に記載することが必要である。」	「全ての棄却された測定単位については、その棄却理由とともに報告書に記載すべきである。検量線やQC試料が原因、または繰り返し分析した結果のばらつき(CV)が非常に大きいことが原因で分析単位の棄却となった以外の理由で再測定された試料に関しては、用いた試料の情報、再分析を実施した理由、初回の定量値が得られている場合には初回定量値、再分析によって得られた定量値並びに採用値用値及びその選択理由と選択方法を報告書に記載することが必要である。」としてどうか	一般的な理由(検量線やQC試料が基準を満たさない)のために分析単位が棄却された場合や、繰り返し分析した結果のばらつきが大きい場合、測定結果が棄却されたときは、これにより影響を受けた試料として報告書に記載することは希である。棄却された分析単位や棄却理由については報告書に記載するが、棄却された測定単位に含まれる試料を特定して報告書に記載することはあまりないため。	棄却された分析単位における個別の試料についての詳細な記載を求めるものではありません。
103	8	キャリーオーバー	290		バリデーションにおいてキャリーオーバーを評価しても良いことを追加してはどうか。		バリデーションにおいてキャリーオーバーを評価しても問題ありません。本文は原文のままとします。
104	9	クロストーク	300		クロストークは分析法開発時に考慮すべき項目であることを明記してはどうか。		評価時期をガイドラインに記載する必要はなく、適切な時期に行えばよいため、本文には記載しません。
105	9	重要試薬	313	重要試薬のロット変更の際には原則としてパーシャルバリデーションが必要である。	ロット変更の際にパーシャルバリデーションが必要とされている。「試薬のロット変更の際には性能を確認及び比較するべきであるが、パーシャルバリデーションを実施する必要はない」ことを提案する。		原則パーシャルバリデーションの必要があると考えます。
106	9	重要試薬	313-314	重要試薬のロット変更の際には原則としてパーシャルバリデーションが必要である。	市販キットで、当該ロットの品質保証書(測定データ)がある場合、パーシャルバリデーションは不要と考えて良いか？		原則パーシャルバリデーションの必要があると考えます。
107	9	重要試薬	313-314	重要試薬のロット変更の際には原則としてパーシャルバリデーションが必要である。	「重要試薬のロットが変更される場合、新しいロットの適合性が確認される。その確認の結果は、いずれかの書類に記録される。パーシャルバリデーションは、重要試薬の大幅な変更(例えば、異なるクローンから得たモノクローナル抗体が使用された場合)に基づき実施されることがある。パーシャルバリデーションの必要性については科学的な判断が重要である。」としてどうか	175行目に対するコメント参照。通常、重要試薬のロット番号の変更のためにパーシャルバリデーションは行わない。ロット番号の変更の場合、パーシャルバリデーションの報告書ではなく、当該測定法の生データの1つとして文書化されるような試験によって評価される。重要試薬(例えば、異なるクローンから得たモノクローナル抗体)の大幅な変更に基づくパーシャルバリデーションの実施であれば適切と考える。	原則パーシャルバリデーションの必要があると考えます。
108	9	干渉物質	316		このセクションは冗長である。特異性の項目ですすでに述べられている。可溶性リガンドや抗薬物抗体に関する記載を特異性の項目に含め、本項は削除することを提案する。		干渉物質と類似物質は異なる概念ですので、原文のままとします。
109	9	干渉物質	316-320		3.1.フルバリデーションの項下に移してはどうか。	フルバリデーション実施時に考慮すべき内容のため。	干渉物質は、フルバリデーション必須の項目ではないため、「4.1 フルバリデーション」の項下には移しません。
110	10	報告書の作成と記録等の保存	341	バリデーション報告書、再分析に関する情報	再分析は操作ミスのおきに限ることを明記してください。		再分析は操作ミスの時に限られるものではありません。

111	10	報告書の作成と記録等の保存	342	計画書及び手順書からの逸脱事項並びに試験結果に対する影響	「試験結果」という表現が、バリデーションの結果に対する影響を意味しているのであれば、以下の文章に変更してはどうか。 「計画書及び手順書からの逸脱事項並びに測定法バリデーションの結果に対する影響」	「試験結果」という表現は、(非)臨床試験の検体の分析結果とも読み取れる。(非)臨床試験の検体は、通常バリデーションの際には測定されない。この表現が本当に(非)臨床試験の検体の測定結果を意味しているのであれば、その説明が必要である。	誤認される可能性は低いので、原文のままとした。
112	10	報告書の作成と記録等の保存	345		ISRを実施した場合の結果及びISRがfailした場合の調査結果は報告書に含めなくてよいのでしょうか。		ISRの結果などに関しては、実試料分析報告書の「分析の妥当性に関する評価項目と判断基準及びその結果」に含まれているという理解です。
113	10	報告書の作成と記録等の保存	345	実試料分析報告書	実試料分析報告書に、ISRの結果を記載するべきである。		ISRの結果などに関しては、実試料分析報告書の「分析の妥当性に関する評価項目と判断基準及びその結果」に含まれているという理解です。
114	10	報告書の作成と記録等の保存	334-336	標準物質に関する情報 ブランクマトリックスに関する情報 重要試薬に関する情報	記載が不明瞭なので、もう少し具体的に記載してはどうか	これらに関して、どのレベルまでの情報を報告書に記載すべきか不明瞭である。	詳細は、ガイドラインには書く必要がないと考えます。
115	10	報告書の作成と記録等の保存	348-351	標準物質に関する情報 ブランクマトリックスに関する情報 実試料の受領及び保存に関する情報 重要試薬に関する情報	記載が不明瞭なので、もう少し具体的に記載してはどうか	これらに関して、どのレベルまでの情報を報告書に記載すべきか不明瞭である。	詳細は、ガイドラインには書く必要がないと考えます。
116	11	検量線	391	6濃度以上の検量線	「ゼロ以外の6濃度の検量線」というアプローチは、他の選択肢を限定する。通常のELISAの精度では2重測定を勧める。また、新規の技術による分析法では6濃度より少ない検量線からも定量値を算出することが可能になるかもしれない。ガイドラインは検量線作成についてより柔軟性を持つべきである。最少濃度数を記載する必要はないのではないか。「検量線は、LLOQ、ULOQ及びブランク試料を含む適切な数の濃度・・・」を提案する。		通常6濃度の検量線試料は必須であると考えますが、それより少ない検量線試料を使用する場合にはバリデーションで妥当性を示す必要があります。
117	11	検量線	390~	「定量下限及び上限を含む6濃度以上の検量線用標準試料及び・・・」	以下のように変更することを勧める。「定量下限及び上限を含むアンカーポイントではない6濃度以上の検量線用標準試料及び・・・」		誤認される可能性は低いので、原文のままとした。
118	12	代替マトリックス	410-413	また、薬物と同じ構造の内因性物質が存在する場合に、本来のマトリックスの代わりとして用いられることがある。	BMVガイドライン発出版[1]の適用であった「対象薬物は低分子化合物(内因性物質を除く)」の表現がないことから、本LBAガイドラインは内因性物質を対象とすると考えてよいでしょうか。その場合、内因性物質を含むマトリックスでの検量線や真度・精度、選択性・特異性、安定性等の考え方はどの様にしたらよろしいでしょうか。留意点などもお聞かせいただけないでしょうか。		Q&AのQ1, Q9, Q13で解説しました。
119	12	トータルエラー	424	真度の絶対値と精度の和。	トータルエラーの定義は、「相対誤差の絶対値と精度の和」を提案する。		「真度から100%を引いた値の絶対値と精度の和」と修正しました。
120	13	MRD	462-464	MRD	MRDについて現行表記だと、試料の濃度が高い場合でもMRDにて希釈しなければならないような誤解を受ける可能性があります。「試料を適切に分析するために、緩衝液で試料(検量線用標準試料やQC試料も含む)を希釈する最小の倍率。すべての試料はMRD以上の倍率で希釈しなければならない。」としてはいかがでしょうか？		試料を緩衝液で希釈する場合は、「MRD以上」ではなく「MRD」となるよう希釈します。
121		その他			【意見】BMVガイドラインでは記載のあった「システム適合性」に関する記載が無いのは何故か？	【理由】「システム適合性」は、BMVでもLBAでも必須と考えられるため。	システム適合性は必須ではありません。
122		その他			本ガイドラインは、トータル薬物濃度のみをカバーしており、正しい遊離薬物濃度測定の必要性について考慮していない。本ガイドラインに遊離薬物濃度に関する概念やガイダンスを記載することは有用である。例として、(Staack, Jordan, Dahl, Heinrich, Bioanalysis, Nov 2013, 1-12) の記載。		御指摘の内容までを記載する必要性は低いと考えます。遊離薬物濃度の測定の要否は科学的な妥当性を考慮して判断して下さい。