

第1回JBFシンポジウム (2011年8月10日)

国内のバイオアナリシス ディスカッションの歩み

株式会社JCLバイオアッセイ
井上 則子

目次

- はじめに
- バイオアナリシスに関する規制当局、ディスカッショングループなどの紹介
- 日米欧でのディスカッションの流れ
 - ・第1部 バイオアナリシスディスカッションの始まり
 - ・第2部 FDA BMVガイダンス発行後のバイオアナリシスディスカッション
 - ・第3部 グローバルなBMVガイダンスのハーモナイゼーションに向かって
- おわりに

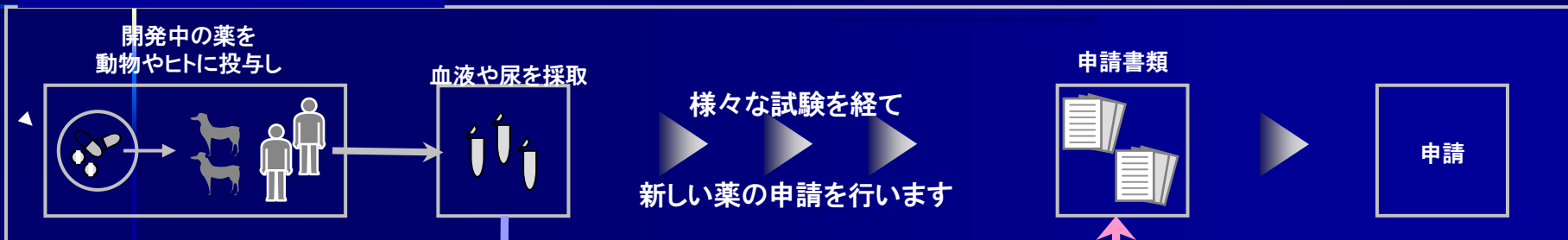
はじめに

バイオアナリシス：生体試料中薬物濃度測定

分析法バリデーション → 実試料の濃度測定

(Bioanalytical Method Validation)

製薬会社



前処理

血液や尿から不要な物質を除く



分析

薬物濃度を測定



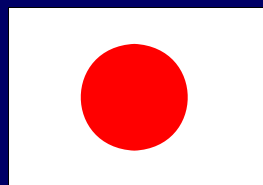
報告書作成

申請に必要な書類の一部である
報告書を作成



バイオアナリシスに関与する 規制当局、ディスカッショング ループなどの紹介

日本



- MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare (厚生労働省)
- PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
- NIHS: National Institute of Health Sciences (国立医薬品食品衛生研究所)
- JPMA: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (日本製薬工業協会: 製薬協)

US



- **FDA: Food and Drug Administration**
- **CDER: Center for Drug Evaluation and Research**
- **AAPS: American Association of Pharmaceutical Scientists**
 - **BFG: Bioanalytical Focus Group**
 - **LBABFG: Ligand Binding Assay BFG**
- **APA: Applied Pharmaceutical Analysis**

Canada



- Health Canada
- CVG: Calibration and Validation Group
 - Canadian LC-MS Group

EU (Europe)



- **EMA: European Medicines Agency**
- **CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use**
- **EBF: European Bioanalysis Forum**

第1部

バイオアナリシスディスカッション の始まり

US: 1977年1月

- **21 CFR Part 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies**
- **21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements**
Sec. 320.29 Analytical methods for an in vivo bioavailability or bioequivalence study

US: 1990年12月 AAPS/FDA ①

■ the 1st AAPS/FDA Bioanalytical Workshop (Crystal city I, VA)

“Bioanalytical Method Validation, Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic studies”

1992年 Report

Shah VP, Midha KK, Dighe S, et al., “Analytical Methods Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies” Conference report. *Eur. J. Drug Metab Pharmacokinet.* 1991; 16: 249-255

その頃日本では……

- 1994年
ICHにおいてTKガイダンス(ICH S3A)が最終合意(Step 4)
- 1995年
製薬協 医薬品評価委員会 基礎研究部会第4分科会資料66「トキシコキネティクス試験における生体試料中薬物濃度の測定に関する手引書(分析法バリデーション)」
- 1996年7月
「トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンスについて」(平成8年7月薬審第443号)
- 1997年3月
GLP省令「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月厚生省令第21号、改正:平成12年10月厚生省令第127号)
製薬協 医薬品評価委員会 基礎研究部会第4分科会資料76「トキシコキネティクスの円滑な導入のためのGLP上の留意点および定量法のバリデーションの進め方」

ICH, FDA, 製薬協の基準の比較

表 1 定量分析法のバリデーション

	特異性	直線性	LOQ	範囲	真度	精度
ICH の基準	●	$C \geq 5$	$10 \sigma S$	$C \geq 5$	$C=3, n=3$	$C=3, n=3$
同定	●					
不純物試験	●	●	●	●	●	●
分析法	●	●	●	●	●	●
FDA の基準	$n=6$	$r \geq 0.95$	$S/N \geq 5$	$C=5-8$	$C \geq 3, n \geq 5$	$C \geq 3, n \geq 5$
検量線	$n=2$	$C=5-8$	●	●	$\leq 15, 20\%$	$\leq 15, 20\%$
QC サンプル	●	$C=3$		H、M、L	$\leq 15\%$	$\leq 15\%$
LOQQC サンプル	●		●		$\leq 20\%$	$\leq 20\%$
製薬協の基準	$n \geq 3$	$C=5-8$	$n \geq 5$	10^2-10^3	$3-4C, n5-6$	$3-4C, n5-6$
検量線	●	$C=5-8$	●	$C=5-8$	$\leq 15, 20\%$	$\leq 15, 20\%$
QC サンプル	●				$\leq 15\%$	$\leq 15\%$
施設の変更	●	●	●	△	●	●
動物種の変更	●	●	●	●	●	●
試料の変更	●	●	●	●	●	●

C: 濃度、n: 実施数、●: 必要、△: 場合に応じて必要、 σ : 標準偏差、S: 傾き、r: 相関係数、S/N: ノイズシグナル比

「分析法バリデーション事例集」(情報機構発行)2009年

日本：1998年6月 医薬審第496号

「非臨床薬物動態試験ガイドライン」 (平成10年6月 医薬審第496号)

6項「定量の方法及びその真度、精度、特異性、定量限界等を明確にする」とあり、TK試験においてはGLP適用試験を開始する前にバリデーション報告書の最終化が必要

US: 1998年12月

FDA BMVドラフトガイダンス

**“Guidance for Industry:
Bioanalytical Method Validation
for Human Studies”**

US: 2000年1月

AAPS/FDA ②

- **the 2nd AAPS/FDA Bioanalytical Workshop** (Crystal city II, VA)
“Bioanalytical Method Validation,
A Revisit with Decade of
Progress”

報告書

Shah VP, Midha KK, Findlay JW, et al.,
“Bioanalytical method Validation – A Revisit with
Decade of Progress.” Pharm Res. 2000; 17:
1551-1557

US: 2001年5月 FDA BMVガイダンス

“Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation”

生体試料中の薬物やその代謝物の定量に用いられるGC, HPLC, LC-MS, GC-MS等の生体試料中薬物濃度測定法に適用される。

生体試料中の定量分析を行う上において、FDAの申請に用いられるデータはもちろんのこと、欧州はもとより日本においても基準とされており、TK、PK、BA、BE試験における当局への申請資料として全世界で使われている。

日本：2001年6月 医薬審第796号

「医薬品の臨床薬物動態試験について」 (医薬審発第796号)

厚生労働省が「新医薬品の臨床評価に関する一般指針について」及び「臨床試験(治験)の一般指針について」の参考とすべき資料として取りまとめた。

項目2「薬物の定量分析法」

第2部

FDA BMVガイダンス発行後の バイオアナリシスディスカッション

US: 2000年3月、2003年5月 高分子のBMV

- **AAPS Workshop on “Bioanalytical Methods Validation for Macromolecules”** (Washington, DC)
2001年9月に報告書
Krys J. Miller, Ronald R. Bowsher, et al., “Workshop on Bioanalytical Methods Validation for Macromolecules: Summary Report” *Pharm Res.* 2001; 18: 1373-1383
- **AAPS Workshop on “Bioanalytical Methods Validation for Macromolecules in Support of Pharmacokinetic Studies”** (Washington, DC)
2003年11月に報告書
DeSilva B, Smith W, Weiner R, et al., “Recommendations for the bioanalytical method Validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules” *Pharm Res.* 2003; 20: 1885-1900

US: 2005年6月 FDA MISTドラフトガイダンス

**“Draft Guidance for Industry:
Safety Testing of Drug
Metabolites”**

「医薬品代謝物の安全性試験」

US: 2006年5月 AAPS/FDA ③

the 3rd AAPS/FDA Bioanalytical Workshop (Crystal city III, VA)

■ Incurred sample reanalysis (ISR)

実試料の測定値における再現性評価。

FDAの調査結果により、実試料の初回値と再測定値が大きく乖離した事例が明らかになったことから、実試料を再度測定し、その再現性を評価することが提起された。

■ Determination of metabolites during drug development

代謝物の薬物動態を明らかにするには、その生体試料中濃度を測定する必要がある。代謝物の濃度測定は、柔軟な段階的アプローチ (Tiered approach) で実施することを提案

US: 2007年2月

AAPS/FDA ③

BMV White Paper (AAPS/FDA)

- 第3回AAPS/FDA Bioanalytical Workshopの報告書

C.T. Viswanathan, Surendra Bansal, Brian Booth, at al., “Workshop/Conference Report - Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays.” *The AAPS Journal*; 9 (1) Article 4 (2007)

このワークショップ以降は、

- ・2001年 FDA BMVガイダンス
 - ・2007年 BMV White Paper (AAPS/FDA)
- の2つが参考文献

Canada: 2007年5月 CVG ①

■ Canadian Workshop on 2006 AAPS/FDA White Paper (Montreal, Canada)

2007年 BMV White Paperに掲載されている議題について議論

報告書: Fabio Garofolo, “The Canadian Workshop on the Crystal City AAPS/FDA White Paper” CVG L4Y 4J6 (2007)

US: 2008年2月 AAPS/FDA ISR

■ AAPS/FDA ISR Workshop (Crystal city, VA)

“AAPS Workshop on Current Topics in
GLP Bioanalysis: Assay Reproducibility
for Incurred Samples – Implications of
Crystal City Recommendations”

ISR(低分子・高分子両方)の具体的な実施方法について議論

US: 2009年6月

AAPS/FDA

ISR White Paper (AAPS/FDA)

- AAPS/FDA ISR Workshopの報告書

Douglas M. Fast, Marian Kelley, C.T.Viswanathan, et al.,
“Workshop Report and Follow-Up – AAPS Workshop on
Current Topics in GLP Bioanalysis: Assay Reproducibility
for Incurred Samples – Implications of Crystal City
Recommendations” *The AAPS Journal*; 11 (2) 238-241
(2009)

このワークショップ以降は、

- ・2001年 FDA BMVガイダンス
- ・2007年 BMV White Paper (AAPS/FDA)
- ・2009年 ISR White Paper (AAPS/FDA)

の3つが参考文献

US: 2008年2月 FDA MISTガイダンス

“Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites”

「業界向けガイダンスー薬物代謝物の安全性試験」

2005年6月の“Draft Guidance for Industry: Safety Testing of Drug Metabolites”の最終化

Canada: 2008年4月 CVG ②

The 2nd Canadian Workshop on Recent Issues in GLP Bioanalysis (Montreal, Canada)

BMV White Paper (CVG)

White Paper, Savoie N, Booth BP, Bradley T, et al., “The 2nd CVG workshop on recent issued in good laboratory practice bioanalysis” *Bioanalysis*; April 2009, Vol. 1, No. 1, 19-30

日本： 2008年5月 日本質量分析学会 ISR

第56回質量分析総合討論会(つくば) 「生体試料中濃度測定に関するAAPS/FDA White Paperに対するディスカッション」

- ・ “Regulatory Update Incurred Sample Reanalysis” Dr. C.T. Viswanathan (DSI/CDER/FDA)
- ・ “Incurred Sample Reproducibility: Examples of Scientific and Operational Considerations” Dr. Richard M. Lelacheur (Taylor Technology, Inc., US)

Europe: 2008年12月

EBF ① ISR

- **The 1st Annual Open Symposium “Burning Issues in Bioanalysis” (Barcelona, Spain)**

ISR White Paper (EBF) (2009年9月)

“Incurred Sample Reproducibility: Views and Recommendations by the European bioanalysis Forum” *Bioanalysis*; Sep. 2009, Vol. 1, No. 6, 1049-1056

Canada: 2009年4月 CVG ③ ISR

- **The 3rd Canadian Workshop on Recent Issues in Regulated Bioanalysis (Montreal, Canada)**

ISR White Paper (CVG) (2010年1月)

Savoie N, Garofolo F, Amsterdam P, et al.,
“2009 White Paper on Recent Issues in
Regulated Bioanalysis from The 3rd Calibration
and Validation Group Workshop” *Bioanalysis*
2010, 2 (1), 53-68

Europe: 2009年11月 EMA BMVドラフトガイドライン

“Draft Guideline on Validation of Bioanalytical Methods” (EMEA/CHMP/EWP)

* 2001年のFDA BMVガイダンスとEMA BMVドラフトガイドラインの比較

Graeme Smith, “Bioanalytical method validation: notable points in the 2009 draft EMA Guideline and differences with the 2001 FDA Guidance” *Bioanalysis* (2010) 2 (5), 929-935

日本： 2009年11月 日本質量分析学会 ISR

第119回質量分析関西談話会(大阪) 「ISRの最前線」

- ・ISRの説明及び経緯
- ・第1部：ISR実施試験、試料の選択、基準について
- ・第2部：ISR不適となる原因、事例紹介及び不適とならないための工夫・対策について
- ・第3部：海外の動向など

Europe: 2009年12月 EBF ②

- **The 2nd Annual Open Symposium “The Broadening Scope of Validation” (Barcelona, Spain)**

Conference Report

Richard W Abbott, Savoie N, “The Broadening Scope of Validation: Towards Best Practices in the World of Bioanalysis” *Bioanalysis* 2010, 2 (4), 703-708

第3部

グローバルなBMVガイダンスの
ハーモナイゼーションに向かって

各国のバイオアナリシスに関するガイダンス

規制当局	文書	年
FDA, USA	Guidance for industry: bioanalytical method validation	2001
	Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations	2003
CHMP, EMA, EU	Guideline on the investigation of bioequivalence	2002 (新) 2010 (改訂1)
	Guideline on bioanalytical method validation	2011
Health Canada	Conduct and analysis of bioavailability and bioequivalence studies	2002
	Conduct and analysis of comparative bioavailability studies (draft)	2008
MHLW-NIHS, Japan	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン	1998
	医薬品の臨床薬物動態試験について	2001
Therapeutic Goods Administration, Australia	Guidance on investigation of bioavailability and bioequivalence	2002
Medsafe, New Zealand	New Zealand regulatory guidelines	2001
State FDA, China	Non-clinical and clinical development guidelines	2005
	Pharmacopoeia of PRC on bioavailability and bioequivalence	2010
Central Drugs Standard Control Organization, India	Guidelines for bioavailability and bioequivalence studies	2005
KFDA, Republic of South Korea	Guidance of bioequivalence studies	2008
ANVISA, Brazil	Manual for Good Bioavailability and Bioequivalence Practices. Vol. 1 and 2	2002
	Guide for validation of analytical and bioanalytical methods	2003

Global: 2010年2月

Open letter

- Philip Timmerman (EBF), Steve Lowes (AAPS), Douglas M Fast (APA), Fabio Garofolo (CVG),
Open Letter, “Request for Global Harmonization of the Guidance for Bioanalytical Method Validation and Sample Analysis” *Bioanalysis* (2010) 2(4), 683, 2010

Canada: 2010年4月 CVG ④

- **The 4th Canadian Workshop on Recent Issues in Regulated Bioanalysis (Montreal, Canada)**



- **GBC: Global Bioanalysis Consortium**
- **GCC: Global Contract Research Organization (CRO) Council**

Canada: 2010年10月 CVG ④ Report

- 2010年10月: **White Paper by CVG**
Savoie N, Garofolo F, Amsterdam P, et al., “2010 White Paper on Recent Issues in Regulated Bioanalysis & Global Harmonization of Bioanalytical Guidance” *Bioanalysis* 2010, 2 (10), 1945-1960
- 2010年11月: **GBC設立に関するreport**
Peter van Amsterdam, Mark Arnold, Surendra Bansal et al, “Building the Global Bioanalysis Consortium – working towards a functional globally acceptable and harmonized guideline on bioanalytical method validation” *Bioanalysis* (2010) 2(11) 1801-1803
- 2010年11月: **GCC設立に関するreport**
Noel Premkumar, Stephen Lowes, James Jersey, et al, “Formation of a Global Contract Research Organization Council for Bioanalysis” *Bioanalysis* (2010) 2(11) 1797-1800

Global: 2010年9月

GCC

- **The 1st Global CRO Council (GCC) Closed Forum for Bioanalysis (Montreal, Quebec, Canada)**
第1回GCCフォーラムの報告書
Noel Premkumar, Stephen L., et al., “Formation of a Global Contract Research organization Council for Bioanalysis” *Bioanalysis* (2010) 2 (11), 1797-1800
- **The 2nd Global CRO Council (GCC) Closed Forum for Bioanalysis (Montreal, Quebec, Canada)**
第2回GCCフォーラムの議論内容は以下に掲載
Steve Lowes, Jim Jersey, Ronald Shoup, et al., “White Paper – Recommendations on: Internal Standard Criteria; Stability; ISR and Recent 483s by the Global CRO Council for Bioanalysis” *Bioanalysis* (2011) 3(12), 1323-1332
- **The 3rd Global CRO Council (GCC) Closed Forum for Bioanalysis -Europe London UK**
第3回GCCフォーラムの議論内容はまもなくPublishされる予定

Europe: 2010年6月

EBF ③

- **The 3rd Annual Open Symposium “From Challenges to Solutions” (Brussels, Belgium)**
- **Conference report**
Richard W Abbott, Ben Gordon, Peter van Amsterdam, et al, “From Challenges to Solutions” *Bioanalysis* (2011) 3 (8), 833-838

Europe: 2010年7月

EBF White Paper(代謝物の定量)

- Philip Timmerman, Morten Anders Kall, Ben Gordon, et al., **White Paper, “Best Practices in an tired approach to metabolite quantification: views and recommendations of the European Bioanalysis Forum”** *Bioanalysis* (2010) 2 (7), 1185-1194

Asia Pacific: 2011年1月 CVG

- **The 1st Conference in Asia Pacific on Recent Issues in GLP Regulated Bioanalysis (Shanghai, China)**

本ワークショップの報告書は以下の通り。

Isabelle Dumont and Fabio Garofolo, “The 1st Conference in Asia-Pacific on Recent Issues in Bioanalysis”
Bioanalysis 2011, 3 (7), 723-731”

Canada: 2011年4月 CVG ⑤

- **The 5th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis** (Montreal, Quebec, Canada)

“Method development
Challenges, regulatory findings,
and innovations in Bioanalysis”

- 各国の規制当局 (US FDA, EMA, Health Canada, Japan MHLW-NIHS, Brazil ANVISA) から、バイオアナリシスに関するレギュレーション、ガイダンス、改訂版の最新情報、最近の知見について講演

Europe: 2011年8月1日

EMA BMVガイドライン

- **Guideline on bioanalytical method Validation**
(EMEA/CHMP/EWP)

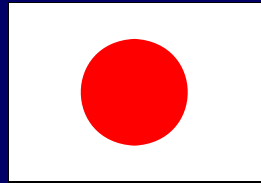
そして……

日本： 2011年8月10日
JBF ①

第1回JBFシンポジウム

おわりに

日本



- MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare (厚生労働省)
- PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
- NIHS: National Institute of Health Sciences (国立医薬品食品衛生研究所)
- JPMA: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (日本製薬工業協会: 製薬協)
- **JBF: Japan Bioanalysis Forum**

ご清聴、ありがとうございました。

