

DG Open Discussion
DG2013-04

Partial Validation

- マトリックスの変更 -

DG2013-04メンバー

家木 克典	株式会社新日本科学
加藤 杏子	田辺三菱製薬株式会社
上森 浩	塩野義製薬株式会社
田中 照久	株式会社住化分析センター
中井 恵子	三菱化学メディエンス株式会社
中山 聡	味の素製薬株式会社
長岡 作希子	株式会社東レリサーチセンター
難波 英太郎	中外製薬株式会社
西口 有美	株式会社JCLバイオアッセイ
望月 あゆみ	大塚製薬株式会社
八幡 憲治	サノフィ株式会社
永尾 明美*	日本たばこ産業株式会社
間渕 雅成**	田辺三菱製薬株式会社

*:リーダー, **:オブザーバー(GBC HT A3メンバー)



活動目的

- Partial Validationに関する日本国内の意見集約
- 評価項目を決定する際に考慮すべき点の抽出
- 評価項目と実施方法に関する提案
- 議論によるサイエンスレベルの向上

活動内容



活動期間: ①

DG2013-04メンバーから最も議論したい事例として挙げた「マトリックスの変更」を選択。まずは、血漿で起こりうる変更フォーカスして変更内容をピックアップし、その変更が国内の製薬メーカーあるいはCROにおいて、どのように対応されているのかをJBFパートナー(40社)を対象に調査した。

活動期間: ②

10日間の調査期間で、34社から回答を得た。得られた回答を集計し、その集計結果を基にメンバー及びオブザーバーで議論点の抽出を行った。

活動期間: ③

E-mailと月に1回のTCをディスカッションツールとし、アンケート集計結果、メンバーの経験談及び海外のPVに関する議論内容も加味しながら議論を展開した。並行してJBFシンポジウム発表用のポスター作成を行った。

アンケート結果 DG内での議論内容

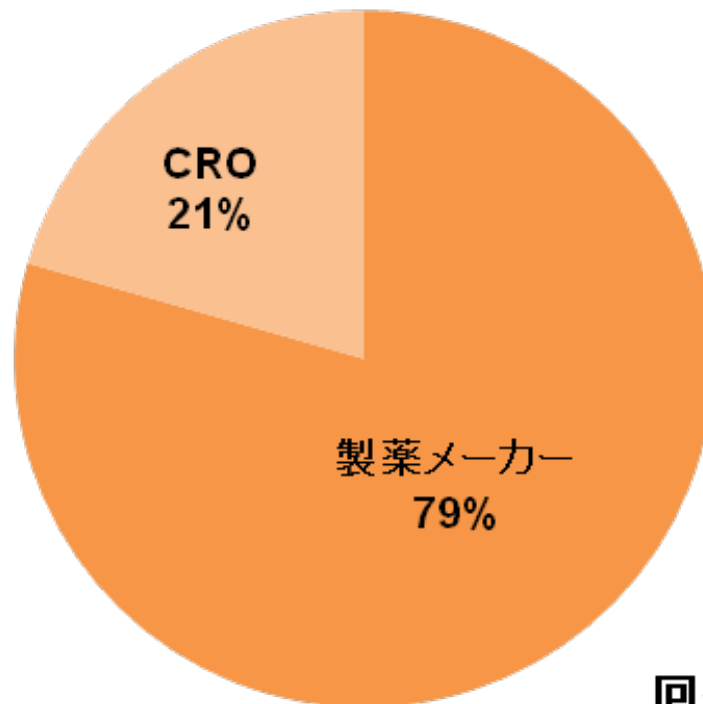
アンケート

実施期間：10日間
(2013年11月25日～12月5日)

実施対象：JBFパートナー、40社

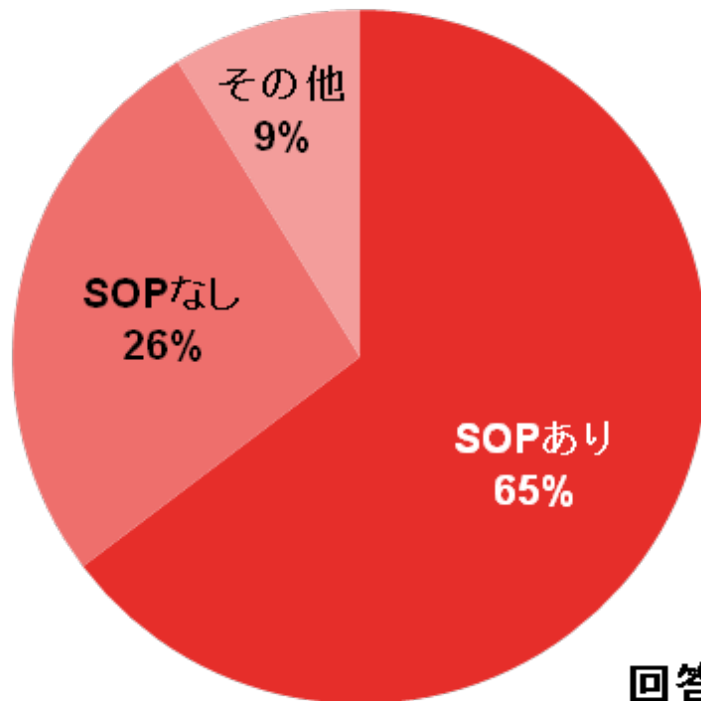
回答：34社
(回収率85%)

御社はいずれに該当しますか？



回答: 34社

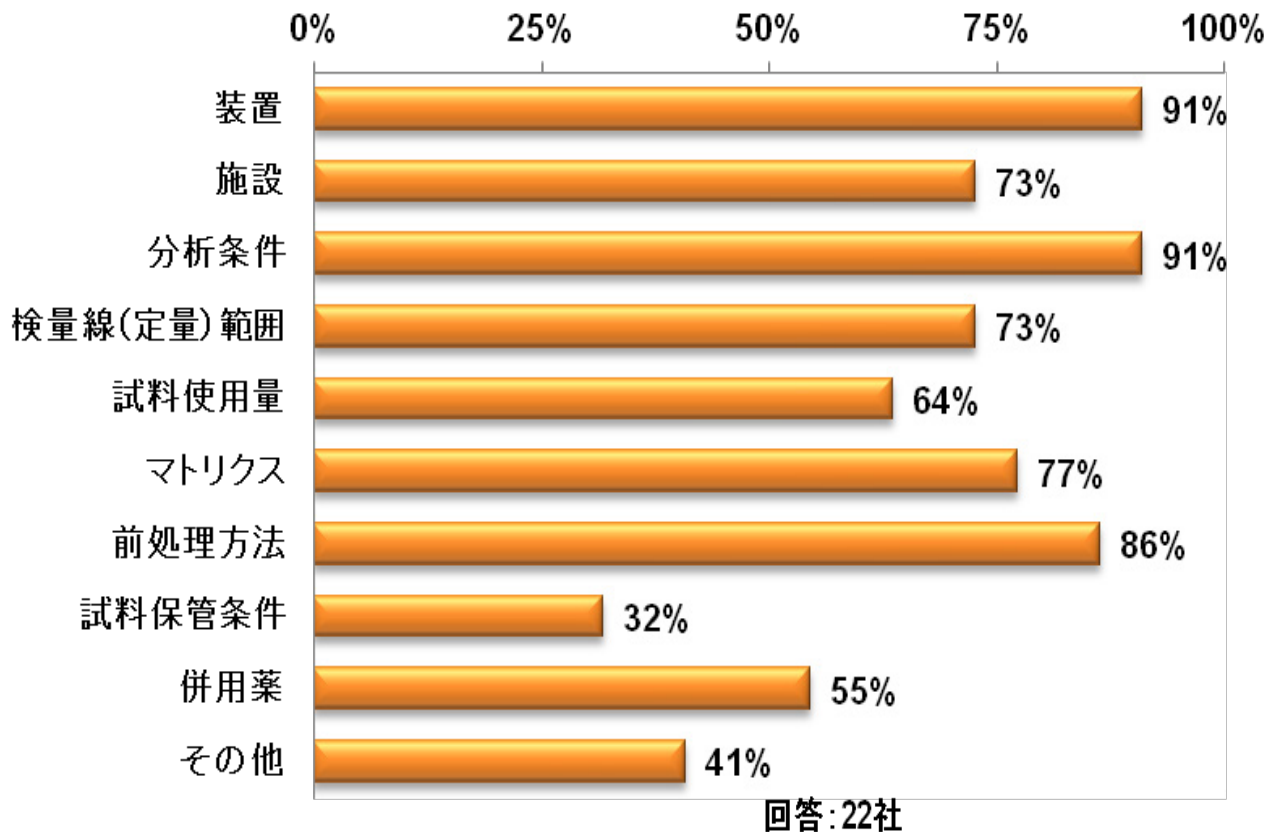
御社にはPartial Validation (PV) に関するSOPがありますか？



その他：

- バリデーションに関するSOPに部分的な記載はあるが、PVに関する詳細なものはない。
- 社内基準あり。
- PVという項目ではないが、何を変更したら追加で何の試験を行うのかという表がSOP中にある。

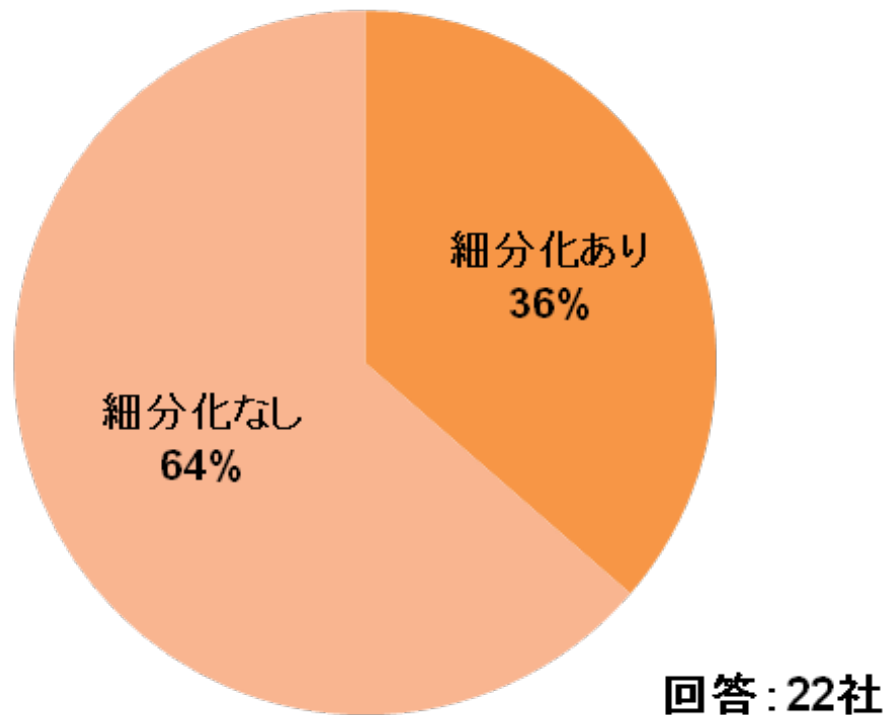
御社のSOPでは次のどの項目の変更がPartial Validationの実施対象となりますか？（複数回答可）



その他:

- ✓ 測定担当者(3社)
- ✓ 試薬メーカー(2社)
- ✓ 検量線重み付け、IS、動物種、カラムロット、ソフトウェア、処理方法、項目は定めていない(各1社)

Q3で選択された項目は更に細分化して記載されていますか？



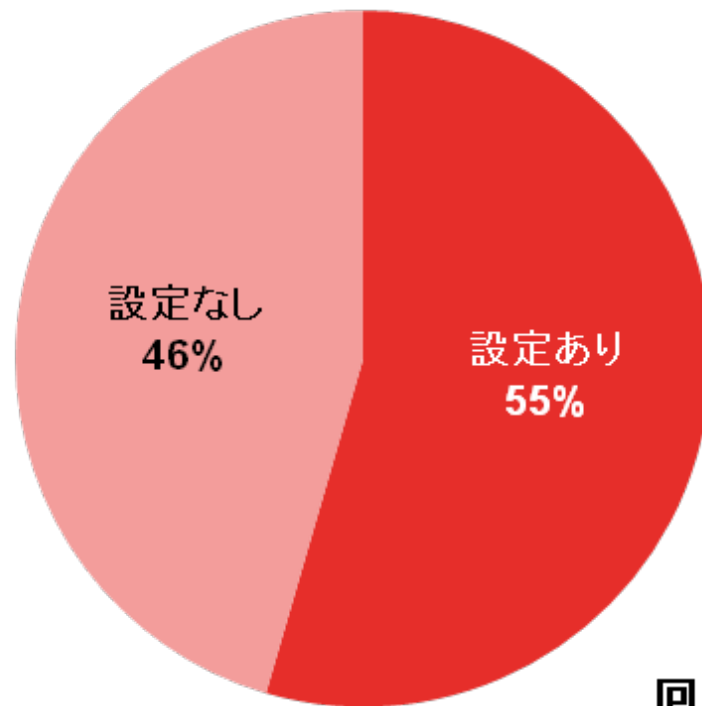
**Q4で細分化ありと答えた方にお伺いします。
具体的に、どのように細分化されているでしょうか？**

- 定量範囲の上限変更と下限変更。
- 「マトリックス」であれば「抗凝固剤の変更」「ヒト血漿→尿といった同一動物種内の変更」「ラット血漿→ヒト血漿といった異動物種への変更」に細分化。
- 分析法の変更の中に測定機器(MSの種類)も含めている。
細分化内容: 前処理操作方法、測定機器、検出方法(UV→MS/MS)、検出器条件
マトリックスの細分化内容: 種、系統、人種、抗凝固剤、マトリックス種。
- 装置は検出器、ポンプ、オートサンプラーを変更する場合に分かれている。
マトリックスは血漿から尿、種、系統を変更する場合に分かれている。

**Q4で細分化ありと答えた方にお伺いします。
具体的に、どのように細分化されているでしょうか？**

- **装置変更:** 検出器、ポンプ、オートサンプラー。
カラム変更: メーカー、種類。
前処理の変更: 試薬の添加量などの一部変更、処理方法が変わるような大幅変更。
- 各項目の実施基準など。
- マトリックスの部分を抗凝固剤の変更、同一動物種内のマトリックス変更、同一マトリックス内の動物種変更に分けている。抗凝固剤の変更は種類変更はパーシャル必須、塩変更はバリデーション免除。同一動物種内のマトリックス変更はフルバリ必須、同一マトリックス内の動物種変更はフルバリ推奨。
- マトリックスの動物種、系統、性別。
- 装置で同一機種かそうでないか。

各項目毎に実施するバリデーション項目が設定されていますか？



回答: 22社

グラフ解説（1）

Q7, Q10, Q13, Q16

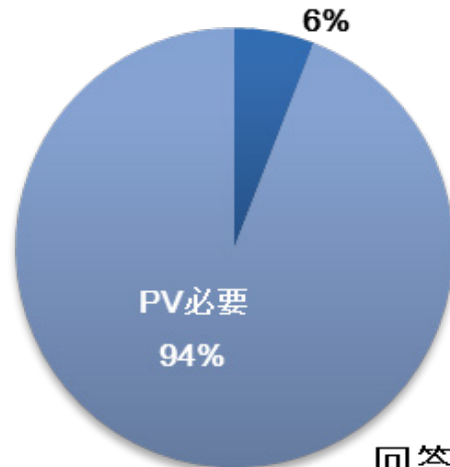
では、以下のような質問をしています。

【次のそれぞれの変更について、原則 必要としているバリデーション項目にチェックを入れて下さい。（複数回答可）

Partial Validation (PV) が不要である場合あるいはPVが必要で実施基準が未定である場合は、それぞれ該当する箇所にチェックを入れて下さい。その他、特殊な対応をとるケースがあれば、具体例をコメント欄にご記入下さい。】

＜グラフの一例＞

PVの必要性 PV不要



回答：34社

アンケートにはPV必要という項目を設定しませんでしたので、PV必要と回答した会社数は、以下の式から求めました。

PV必要＝

全回答会社数－PV不要と回答した会社数

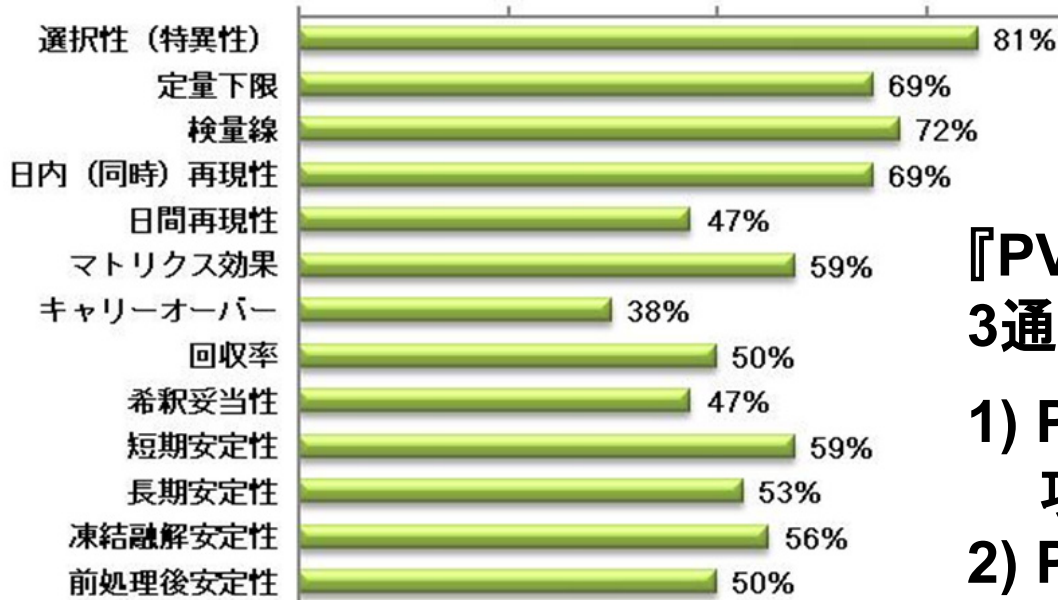


グラフ解説 (2)

バリデーション実施項目

% : PV必要と回答した会社数に対する割合

0% 25% 50% 75% 100%



『PV必要と回答した会社』には
3通りの回答パターンが存在します。

- 1) PV必要 (実施基準未定)、
項目にチェックなし
- 2) PV必要 (実施基準未定)、
項目にもチェック
- 3) 項目にのみチェック

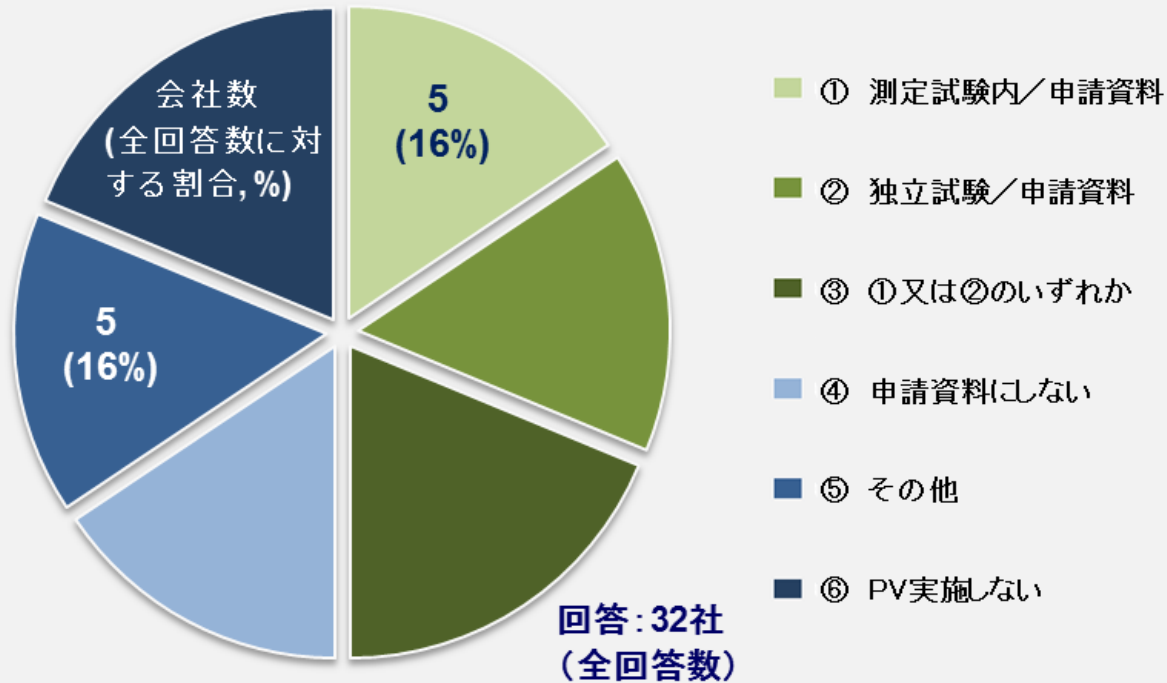
<グラフの一例>

そのため、実施項目の各割合(%)は、項目にチェックを入れなかった会社が含まれている分、やや低めに算出されている可能性があります。

グラフ解説 (3)

Q8, Q11, Q14, Q17 では、資料の残し方について質問をしています。

資料の残し方に関するアンケートの見方

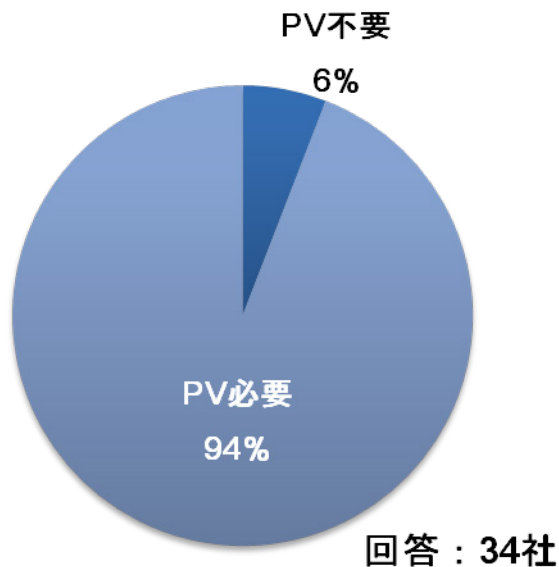


緑色の割合が多いほど、なんらかの手段で試験を実施し、申請資料にしている。一方、青の割合が多い場合は、試験あるいは資料が必要だと思われていない。

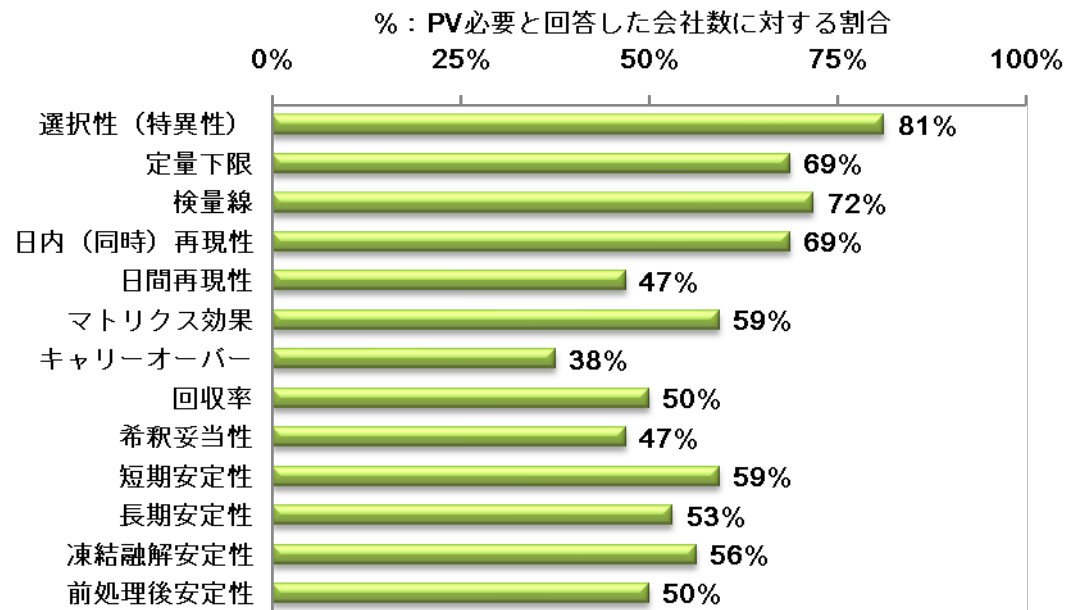
抗凝固剤の種類の変更

(例: ヘパリン→EDTA)

PVの必要性



バリデーション実施項目



コメント（自由記載）

- 抗凝固剤の種類については、TK・臨床PKについてはチェックしており、非臨床PKでは実施項目未定。
- 抗凝固剤の変更（HeparinからEDTAへの変更など）は、Full Validationになる。
- 抗凝固剤の変更について、本当にフルバリまで必要かどうか判断に悩むところ。途中で変更するケースはほとんどないと思われるのであまりケアしていない。同じ試験内で誤って別の抗凝固剤が使用されたケースでは、1本程度なら念のため特異性程度を実施しておく、又は除外可能なら除外する。その他では、日本と海外の臨床試験で抗凝固剤が異なってしまうことがあるかもしれない。ただし、日本、海外で測定施設が異なれば、その測定施設で新たにフルバリをとるため問題にならない。従って、そこまで頻繁にパーシャルバリが必要なケースはないと思われる。悩ましいので、抗凝固剤は変更しないことが重要。抗凝固剤変更でもパーシャルバリは不要という結論を導きだすことはできないか？
- 臨床試験では必要。項目は選択性、検量線、日内再現性。

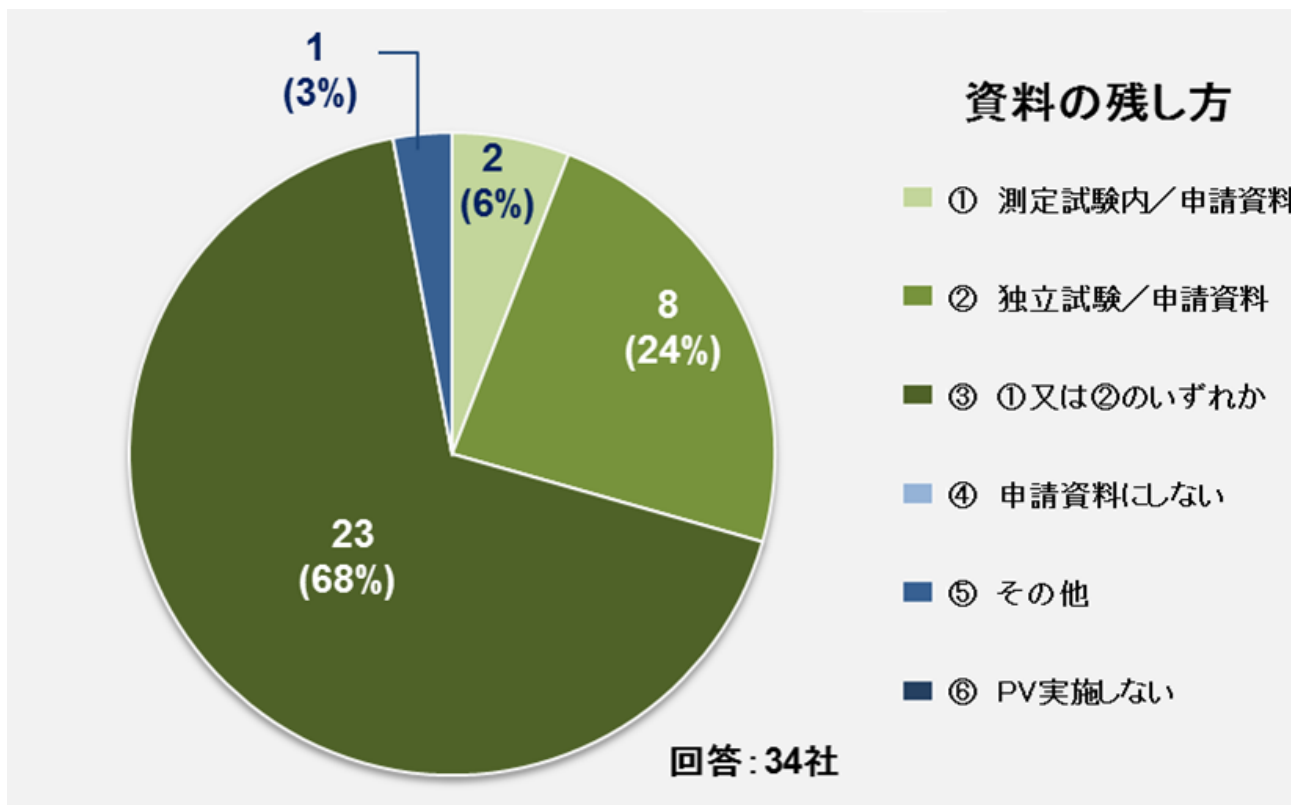
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: 抗凝固剤の種類の変更 (HeparinからEDTAなど) は、基本的にはFull Validationを実施。
いずれのガイダンス, ガイドラインにもPartial Validationの実施対象事項として記載されている。

➤ 事例及びコメント

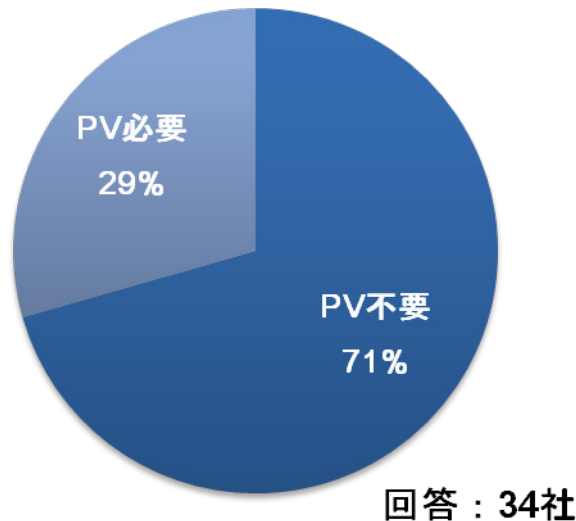
- 抗凝固剤の種類の変更は、異なるマトリックスと考える。
- 分析法の特性により、省略可能なものはあるかもしれない(日間再現性、回収率、キャリアオーバーなど)。
- 安定性に懸念がなければ、長期安定性は並行保存QCやISSを活用して担保可能と考える。



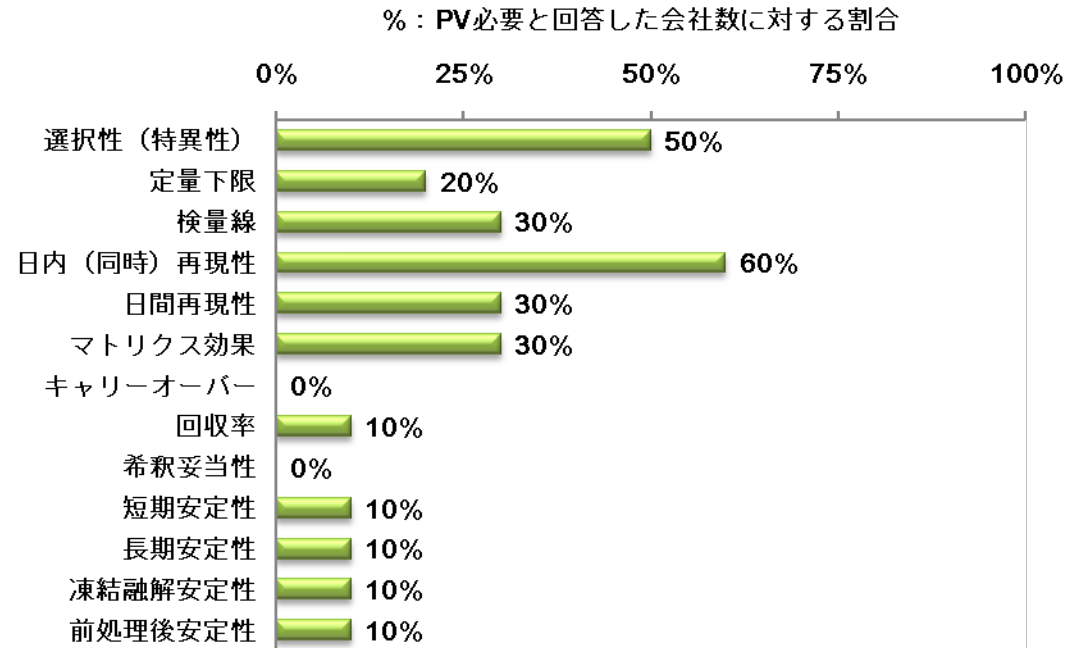
抗凝固剤のカウンターイオンの変更

(例: ヘパリンNa→ヘパリンLi)

PVの必要性



バリデーション実施項目



コメント（自由記載）

- カウンターイオンの変更は、担当者の判断も加味。
- カウンターイオン変更は、pHが変わる場合にはPV実施を検討。
- 臨床試験では必要。項目は選択性、検量線、日内再現性。
- ブリッジングの確認のみの場合、日内再現性のみや直線性のみの確認の場合あり。（稀ではあるが、カウンターイオン変更でもフルバリデーションの場合もある）

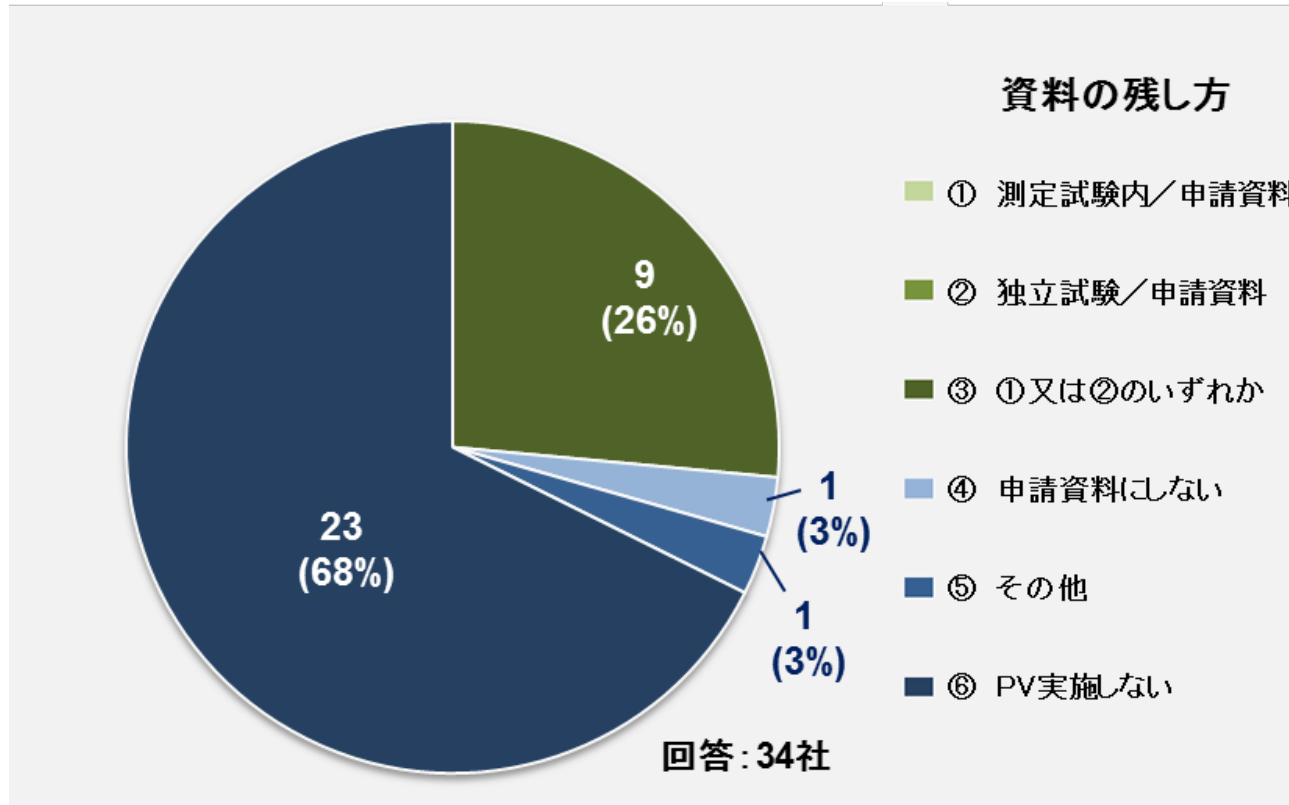
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: カウンターイオンの影響が懸念される場合は事前検討を実施。⇒必要に応じてPartial Validationを実施。

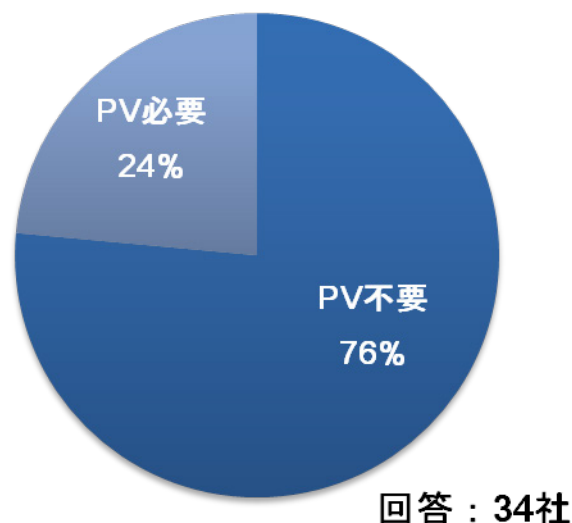
➤ 事例及びコメント

- EDTAを使用する場合は2Kか3KでpHが大きく変わるため注意。
- 測定対象(あるいは混在成分)が試料pHの影響を受けそうな場合は検討。
- 抗凝固剤の変更時にPartial Validationを実施することを規定されているが、カウンターイオンの変更まで適用されるかどうか追加議論されている。
- 昨年12月に開催されたAAPS Crystal City Vでも、Not required (but use scientific judgment)でコンセンサスが得られたとのこと。
- EBFでも必要としない旨を投稿文献の中で結論付けている。

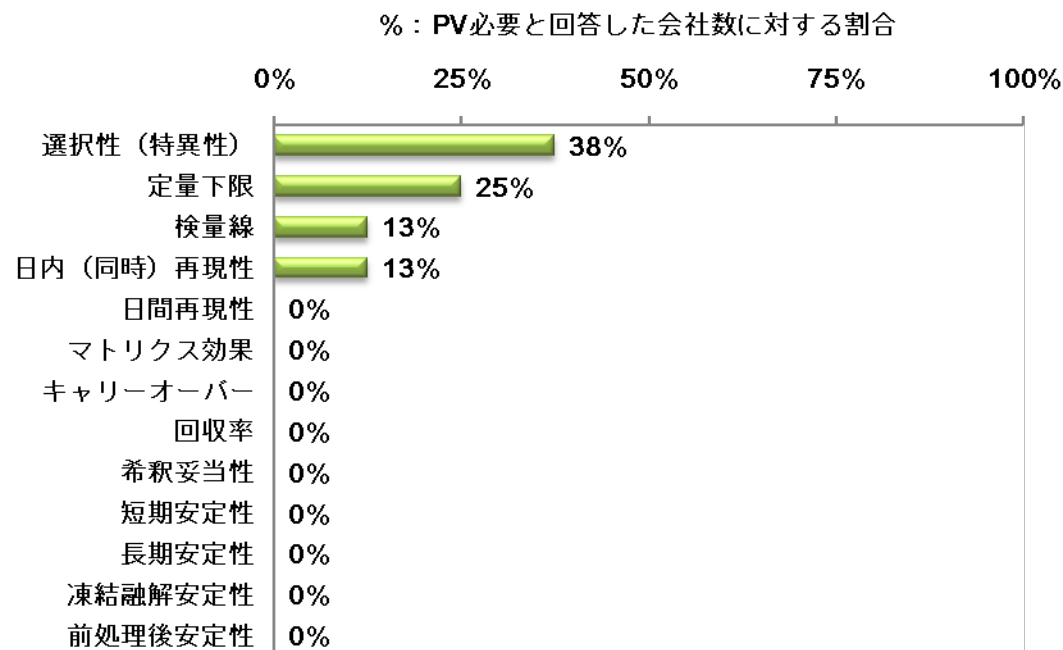


抗凝固剤の濃度の変更

PVの必要性



バリデーション実施項目



コメント（自由記載）

- 抗凝固剤の濃度の場合、多少の変動があるが、濃度を詳細・厳密にコントロールしているわけではないので、指定が無い限り実施しない。
- 抗凝固剤の濃度の変更はPVしない場合もあり。
- 臨床試験については、PV不要は抗凝固剤の濃度変更時のみ。

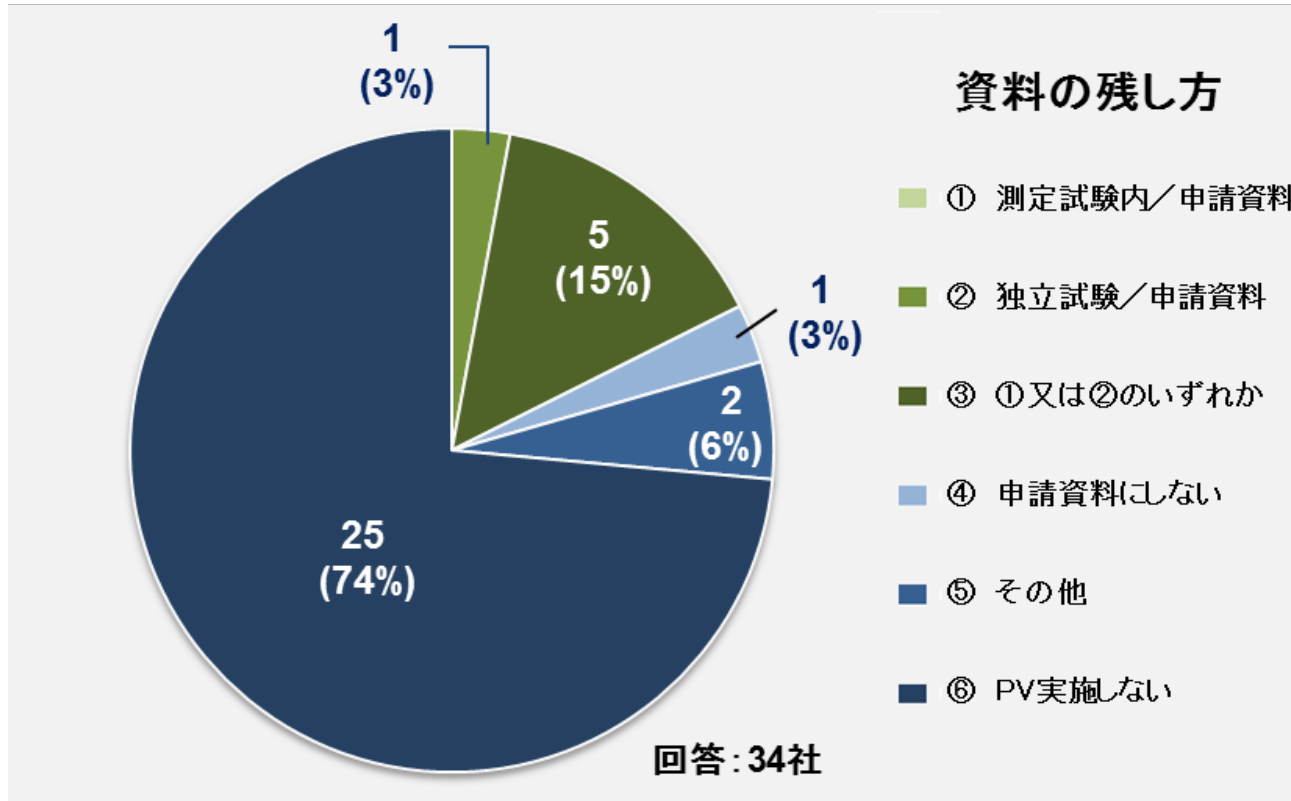
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: 抗凝固剤の濃度変化による影響の懸念がなければ、Partial Validationは不要。

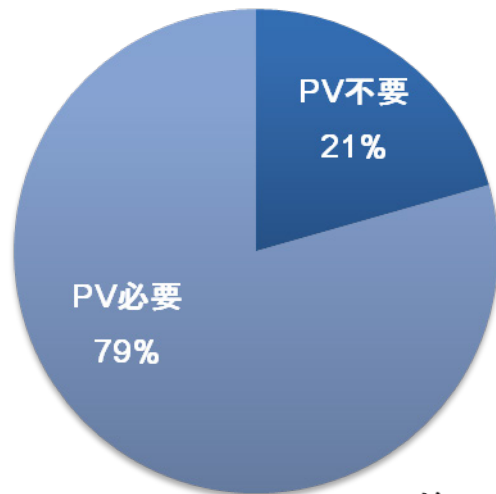
➤ 事例及びコメント

- 臨床現場では、規定通りの採血量がとれない(あるいは抗凝固剤の添加量が一定でない)など、抗凝固剤の濃度を制御するのが難しい現状がある。
- 抗凝固剤の濃度の違いによる影響はないという報告がある。
- 安全策をとるのであれば、事前に抗凝固剤の濃度をふって検討をすることも考慮する。



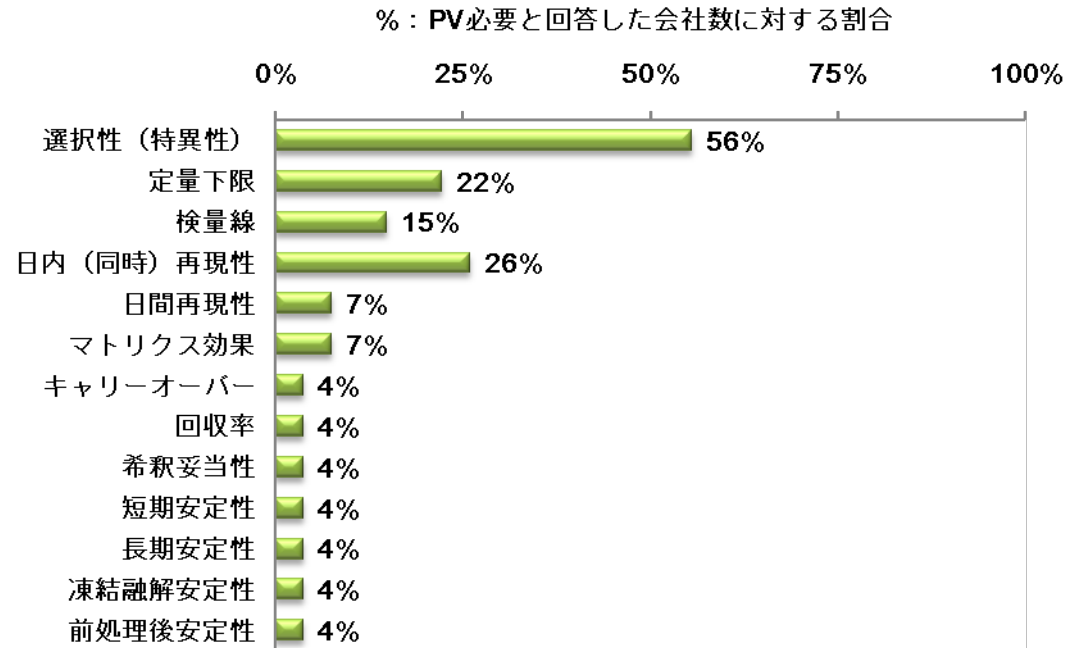
併用薬の変更

PVの必要性



回答：34社

バリデーション実施項目



コメント（自由記載）

- 併用薬についてはTK・臨床PKについてチェックしており、非臨床PKでは実施項目未定。
- 併用薬の変更時は、QC試料に併用薬を添加し、影響がないことを確認。
- 併用薬の場合、すべてをチェックできているわけではないので、限定されている場合は確認する場合もある。
- 併用薬の変更は非臨床PK・TKではそもそも併用する例が少ないためPVの対象になりにくいのではないか。
- 併用薬について、合剤開発の際は考慮する。
- 併用薬の変更時には選択性と日内再現性を確認する。

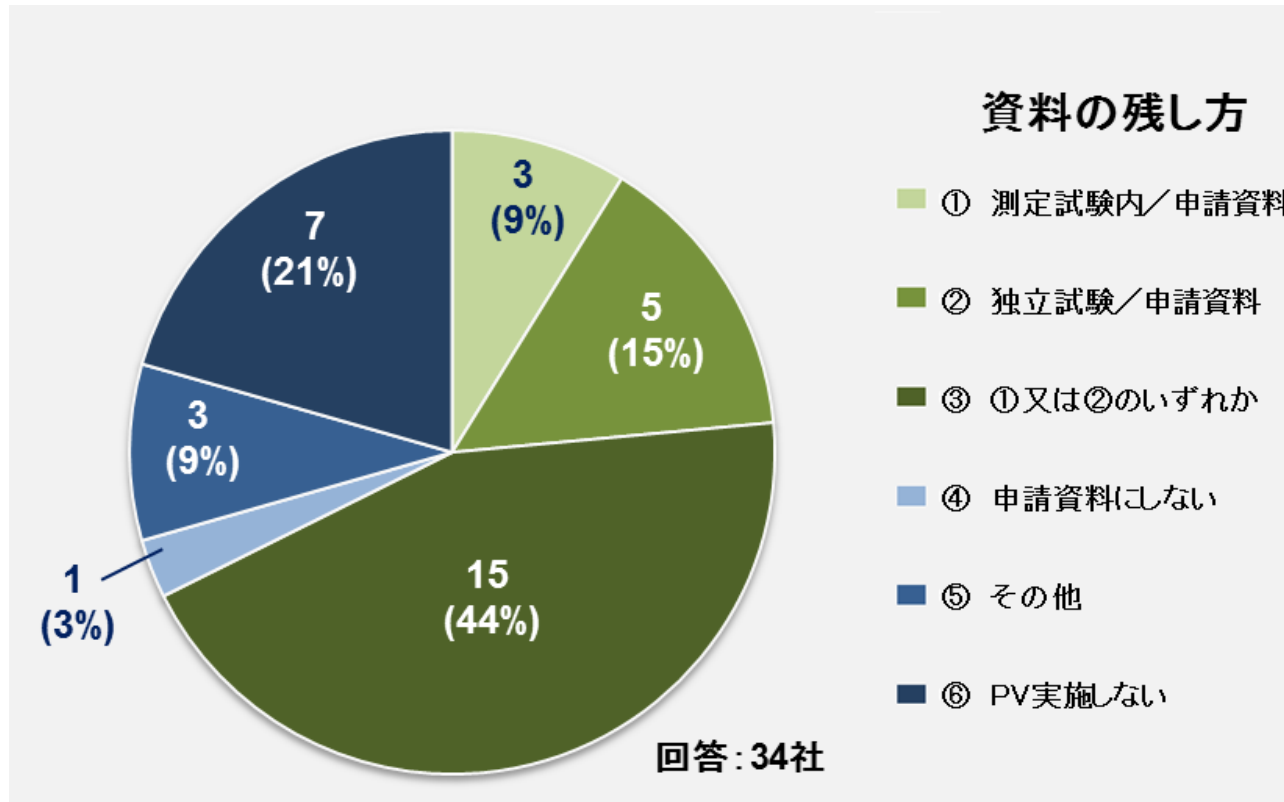
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: Partial Validationを実施。
選択性を確認し、必要に応じて他の項目を選択。
- 薬物相互作用試験及び併用薬が限定される試験のみを想定。
- ISRも有効利用。

➤ 事例及びコメント

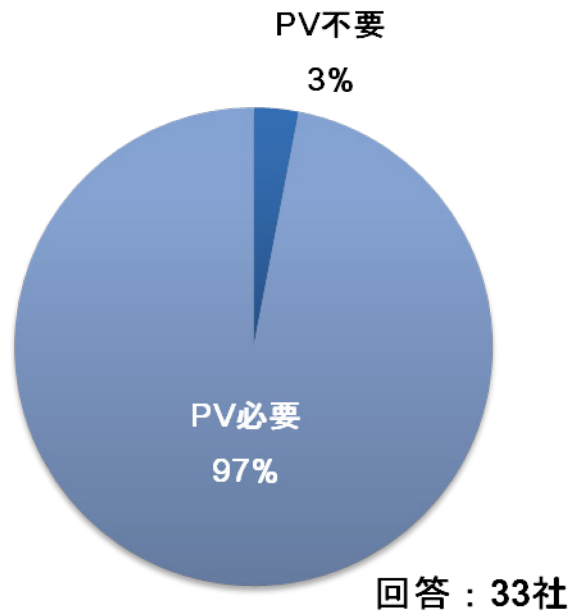
- 併用薬の影響の程度は、予想される最高濃度で調製した添加血漿を利用して評価するが、投与後の血漿中濃度が実際であることから、ISRで確認するのが良いのではないか。
- 代謝物を同時定量する場合は、安定性についても考慮する必要あり。



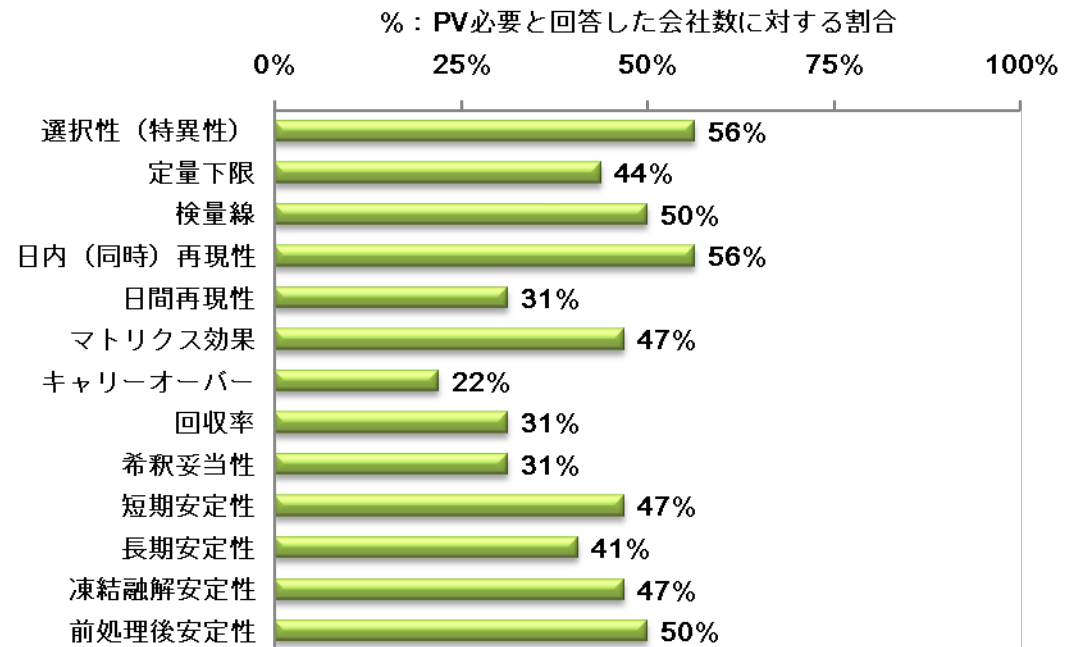
添加剤の種類の変更

(例: 酵素阻害剤)

PVの必要性



バリデーション実施項目



コメント（自由記載）

- 短期安定性や凍結融解安定性から長期保存安定性を考察するようにする。
- 添加する物質とその濃度によって判断する。試薬を一定濃度で添加するのであれば、マトリックス違いという扱いでパーシャルバリデーションした方が良いのではないかと考える。
- できる限りの項目を実施する（臨床PK）。
- 安定性は必須だが項目はケースバイケース（安定性確保のための添加剤を想定）添加剤により血漿のpHが変わる場合はなど回収率も実施。
- 都度スポンサーと協議して決めている。
- 添加剤を変更した場合PVは必要だと考えるが、実施基準が明確でないため、実際の運用では、試験期間の途中で不要と判明した添加剤も添加し続ける等の対応を取っている。
- 酵素阻害剤など血漿への物性を大きく変えないものであれば特異性、安定性程度で良いが、酸・アルカリ添加などはフルに近い項目が必要。

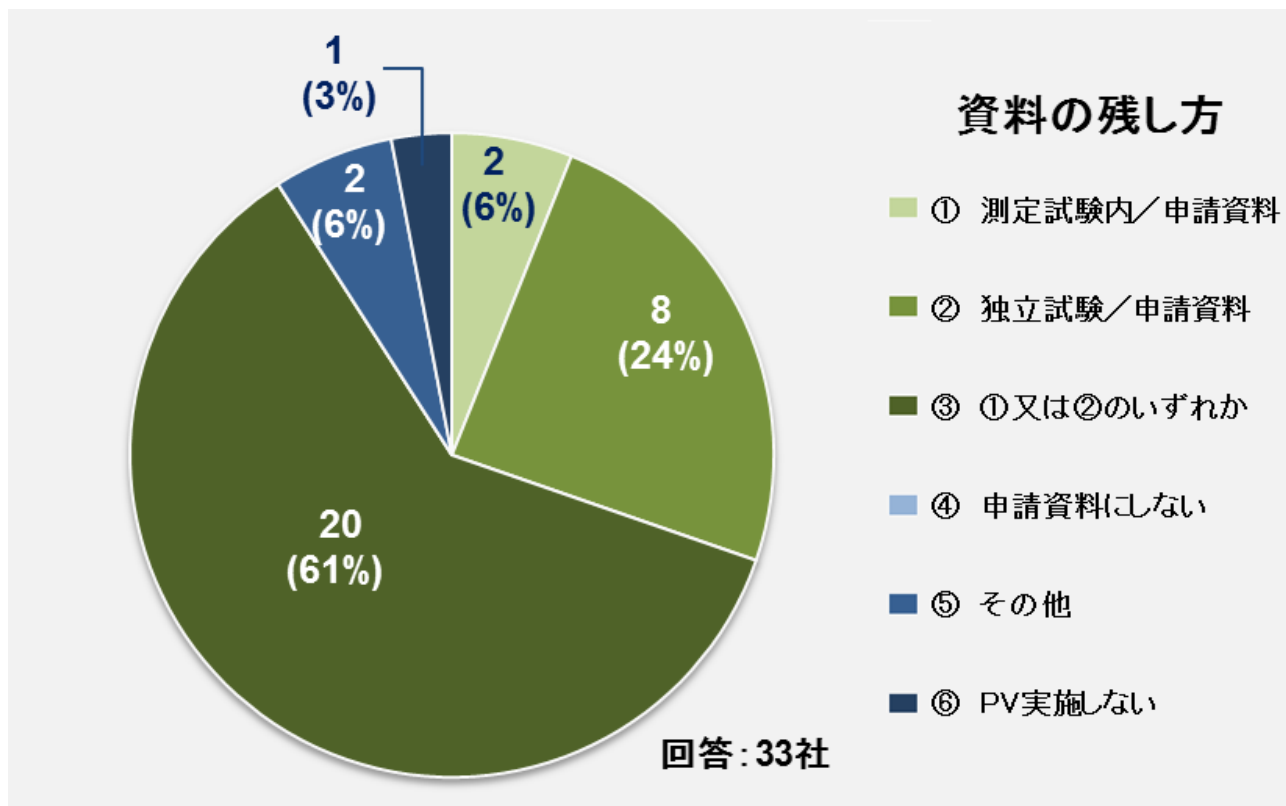
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案：添加剤の種類の変更は、基本的にはFull Validationを実施。

➤ 事例及びコメント

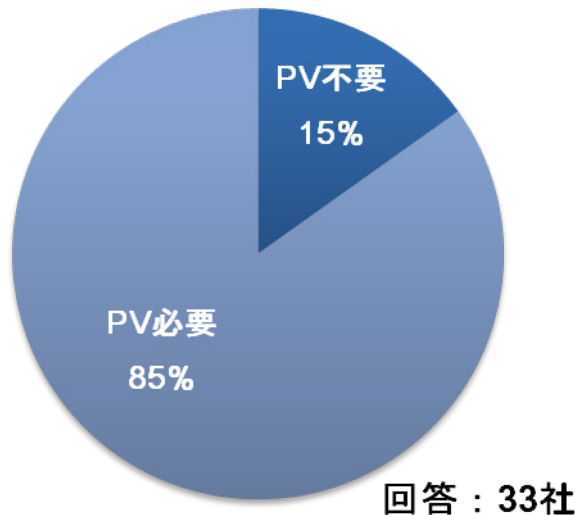
- 添加剤の種類の変更は、異なるマトリックスと考える。
- 分析法そのものの変更と考えるので、Full Validationの対応が必要と考える。
- 添加剤を途中で変更するケースはほとんどない。
- 添加剤の変更の内容によっては、キャリーオーバー、希釈妥当性、回収率などは省略可能かもしれない。



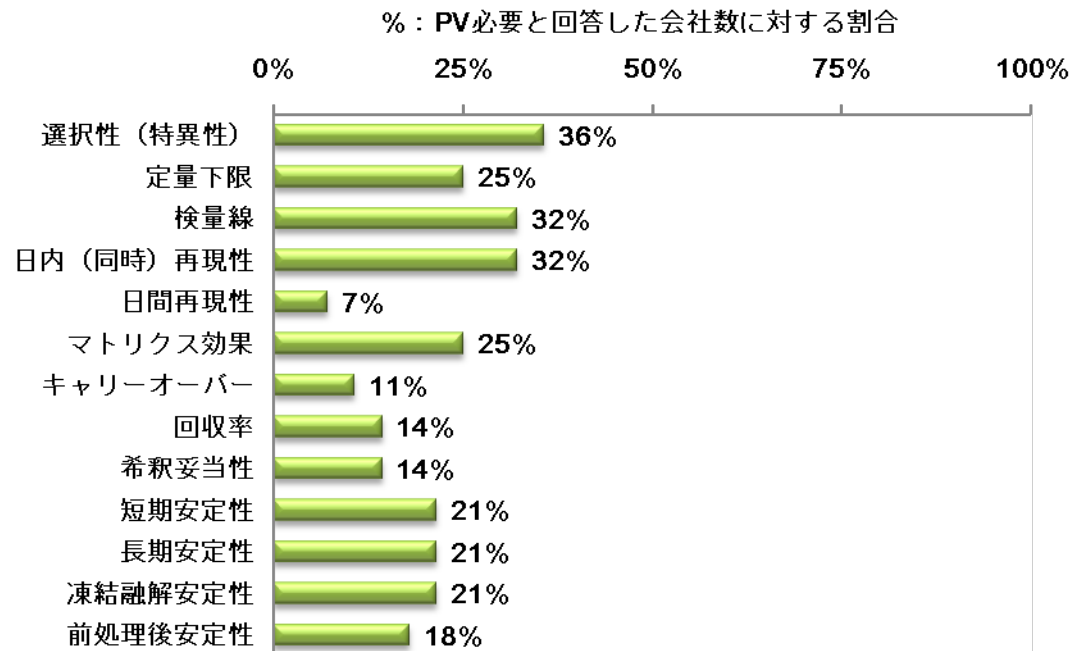
添加剤の濃度の変更

(例: 酵素阻害剤)

PVの必要性



バリデーション実施項目



コメント（自由記載）

- 添加剤の濃度変更は、その濃度変更の程度による。
- 添加する物質とその濃度によって判断する。試薬を一定濃度で添加するのであれば、マトリックス違いという扱いでパーシャルバリデーションした方が良いのではないかと考える。
- できる限りの項目を実施する（臨床PK）。
- 添加剤濃度変更も、pHが変わるので何らかのPVが必要。

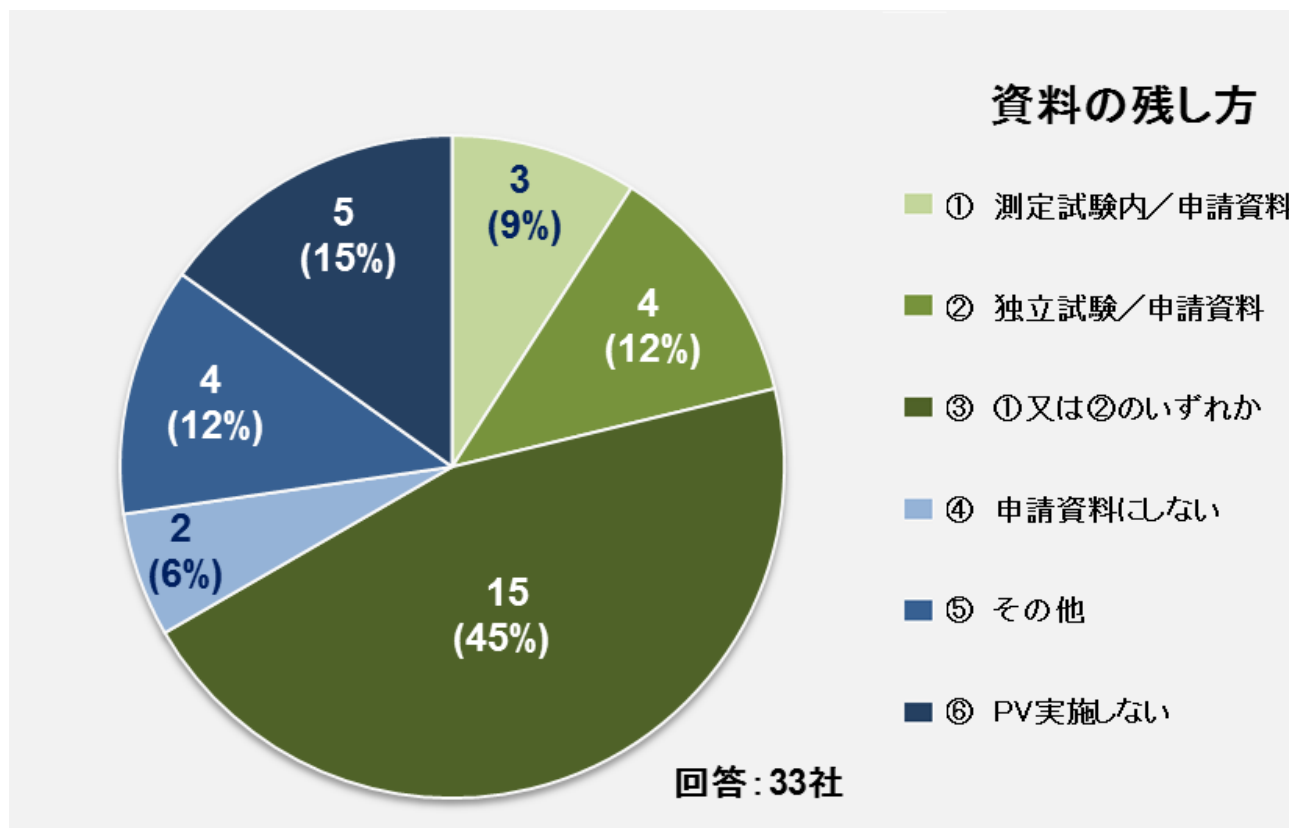
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: 添加剤の種類の変更と同様に定常的に変更する場合は基本的にFull Validationが必要。

➤ 事例及びコメント

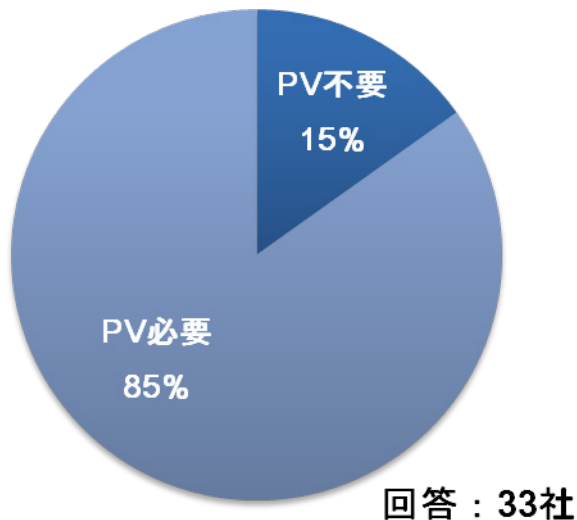
- 添加剤の種類の変更と同様に、異なるマトリックスと考える。
- 採血現場で、規定量の採血ができずに添加剤濃度が変わるケースも想定される。
 - ✓ 事前検討で添加剤の至適濃度を検討していれば、その時のデータを活用して影響がないことを説明。
 - ✓ 安定性の改善を目的とした添加であれば、ISSの確認で担保。
- 添加剤のモニターを実施して、添加剤が検出されなかった検体については測定値を参考値としたケースもある。



添加剤の削除

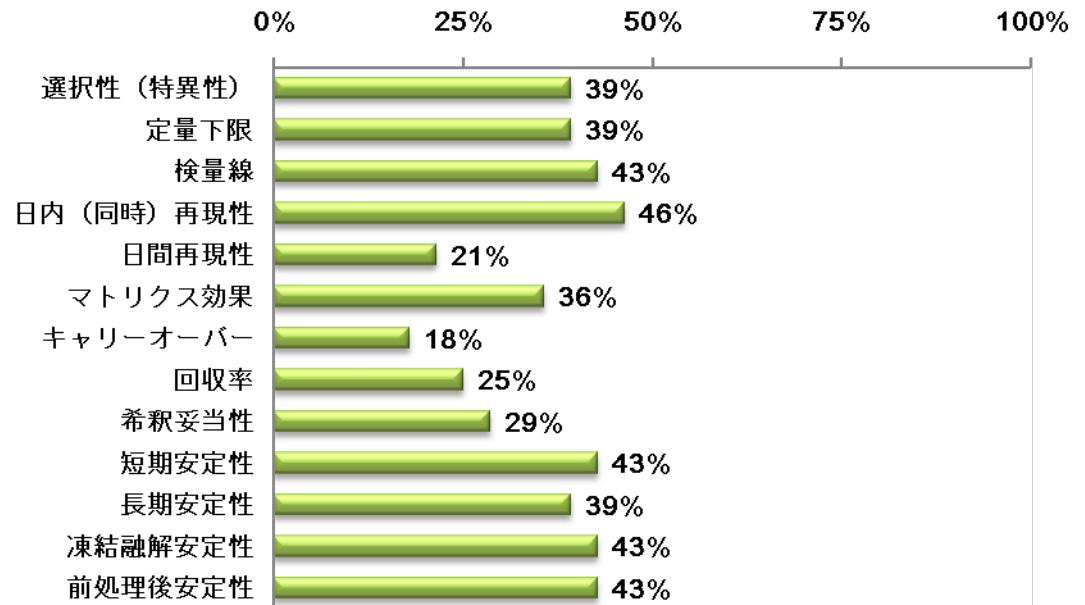
(例: 酵素阻害剤)

PVの必要性



バリデーション実施項目

% : PV必要と回答した会社数に対する割合



コメント（自由記載）

- 添加剤を変更した場合PVは必要だと考えるが、実施基準が明確でないため、実際の運用では、試験期間の途中で不要と判明した添加剤も添加し続ける等の対応を取っている。

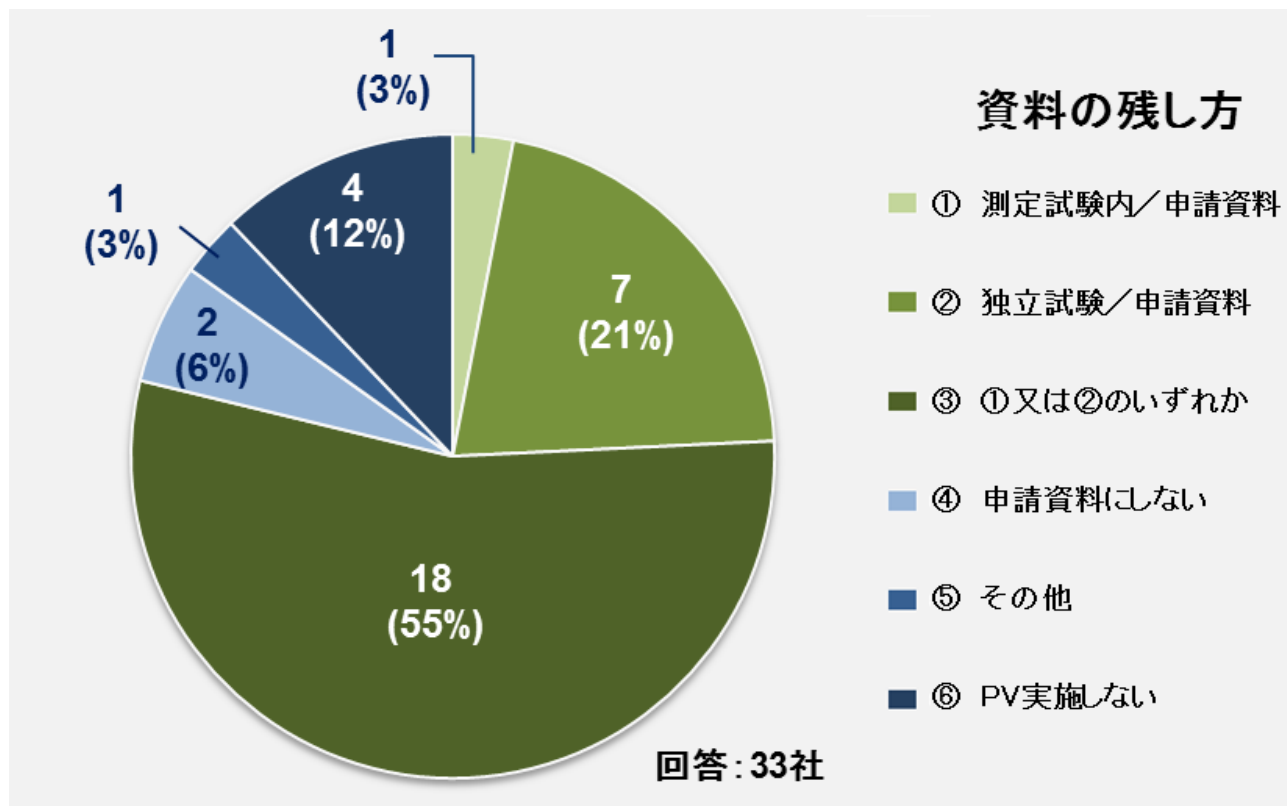
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案：添加剤の種類の変更と同様に定常的に変更する場合は基本的にFull Validationが必要。

➤ 事例及びコメント

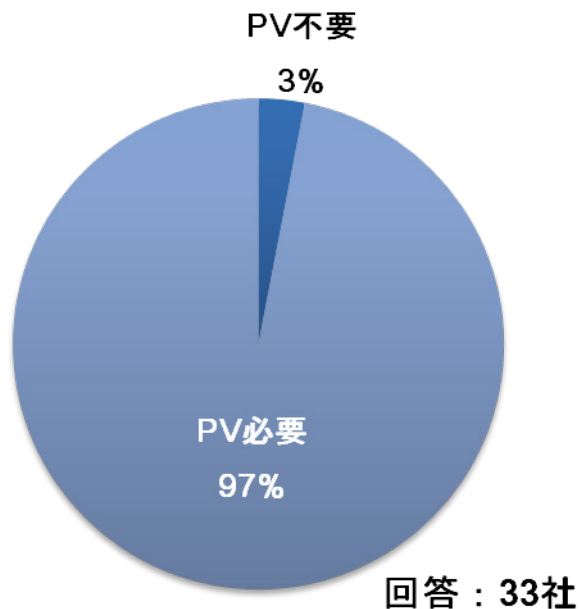
- 想定されるケースとして、測定法開発時に安定化のために必要と考えられていたものが、実測定で不要と明らかになった場合がある。
- 臨床現場で添加剤を加える必要が無くなった、あるいは添加できない場合、測定施設側で添加剤を加え、添加剤なしのマトリクスにおける臨床試験施設から測定施設までの過程の安定性を追加で確認することによりFull Validationの実施を回避したケースがある。



希少マトリックスの測定

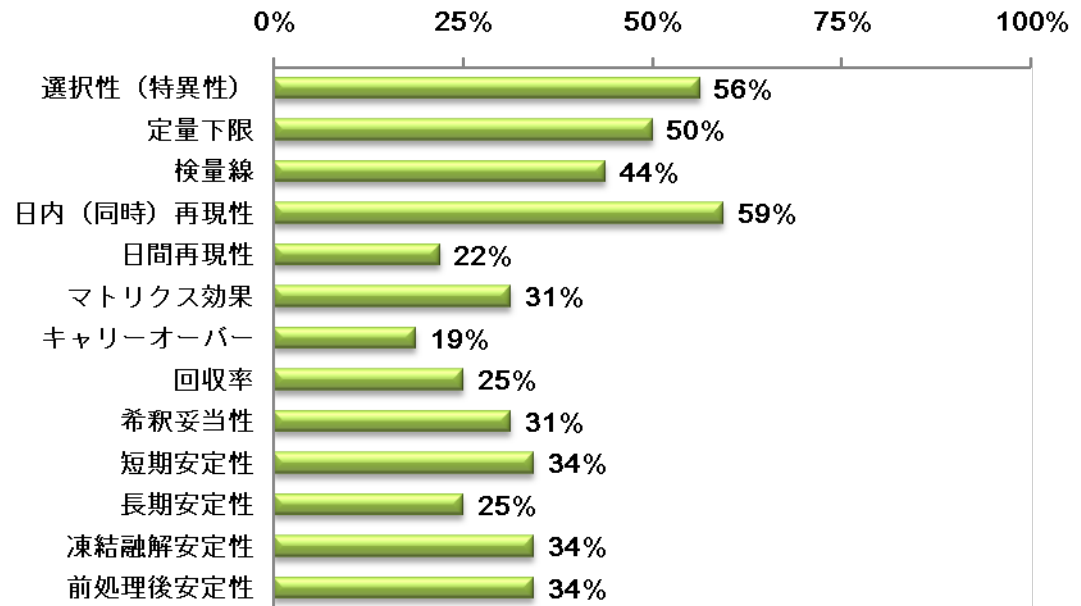
(例: 代替マトリックスを使用した場合, 使用するマトリックスが希少なためバリデーション項目を変更(縮小)する場合)

PVの必要性



バリデーション実施項目

% : PV必要と回答した会社数に対する割合



コメント（自由記載）

- バリデーション項目は通常のFull Validationと変わらず、N数の縮小或いは代替えマトリックスを使用。
- 希少マトリックスの場合、入手が量的に可能であれば安定性も実施する。
- 希少マトリックスでは、代替マトリックスでFull Validationを実施。そのうえで、もしマトリックスが入手できた場合は、特異性のN数を減らす以外は可能な限りFull Validationに近い項目を実施する。
- 代替可能なマトリックス(生食、血漿など)から作成した検量線を用いて、希少マトリックスのQCサンプルの測定を行い、その結果が判定基準を満たすようであればその後の評価は代替可能なマトリックス(生食、血漿など)で検証するように試験デザインを組む。
- 希少マトリックスの場合、検量線、希釈妥当性は代替マトリックスで検討。安定性は、極力本来のマトリックスを使用するが、長期安定性は試験期間をカバーする短期間に短縮する。

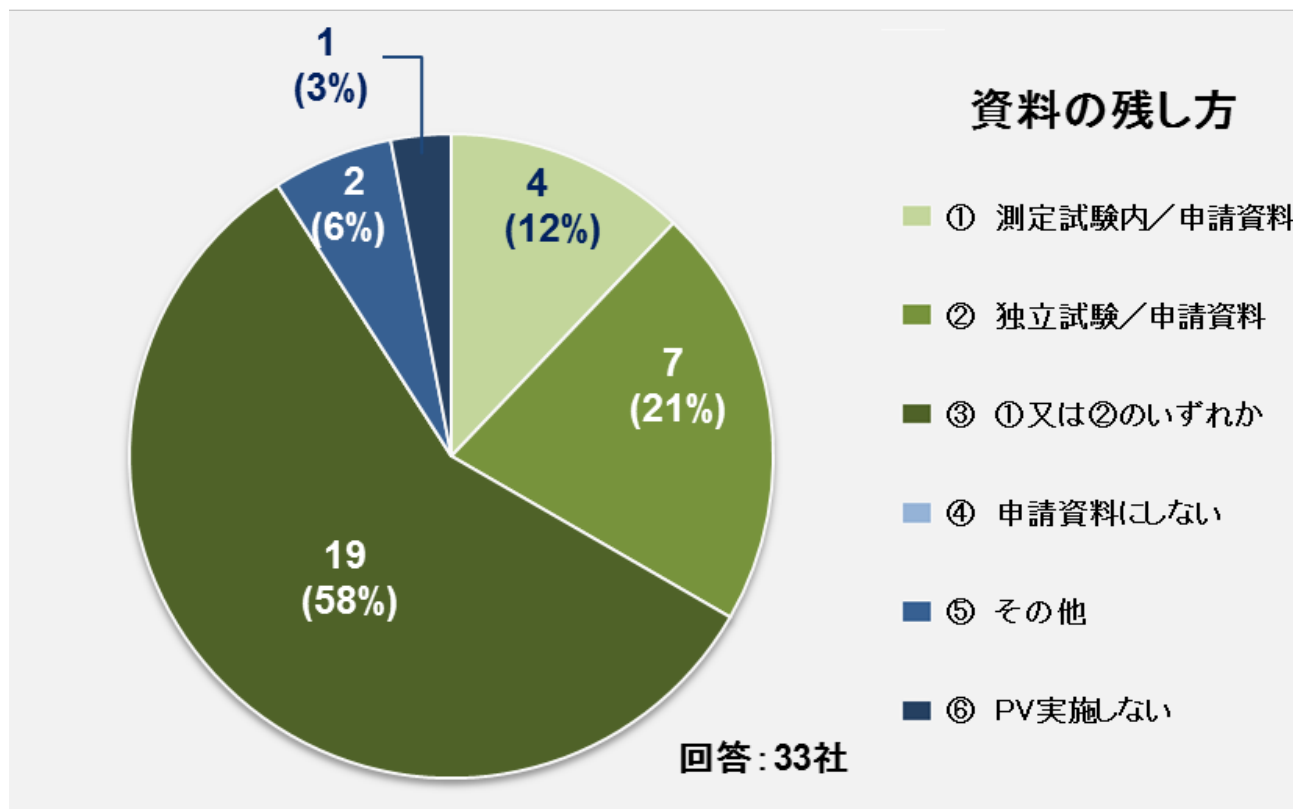
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: 代替マトリックスで検量線を作成し、選択性・定量下限・同時再現性を実施、可能であればマトリックス効果。
- 安定性の確認は工夫して実施。

➤ 事例及びコメント

- 代替マトリックス: Full Validationを実施したマトリックス、性状や組成が近いもの。
- ISSを利用して安定性を考察、判定基準についてはデータの利用目的を考慮。
- 代替マトリックスで希釈する等の工夫。



動物種の変更

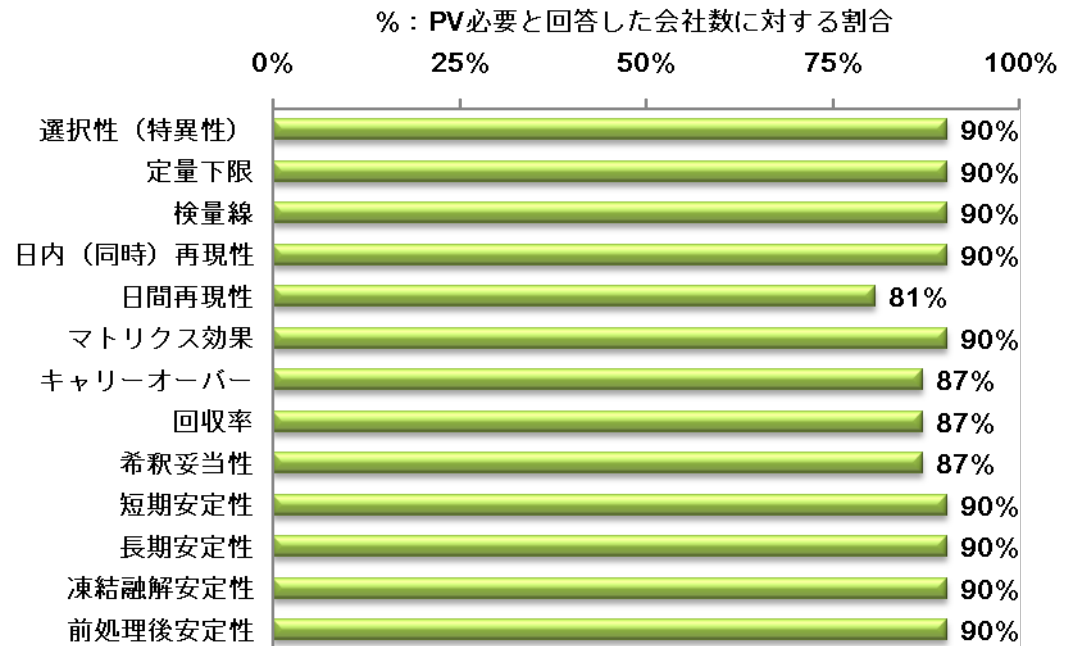
(例: マウス→ラット)

PVの必要性



回答：31社

バリデーション実施項目



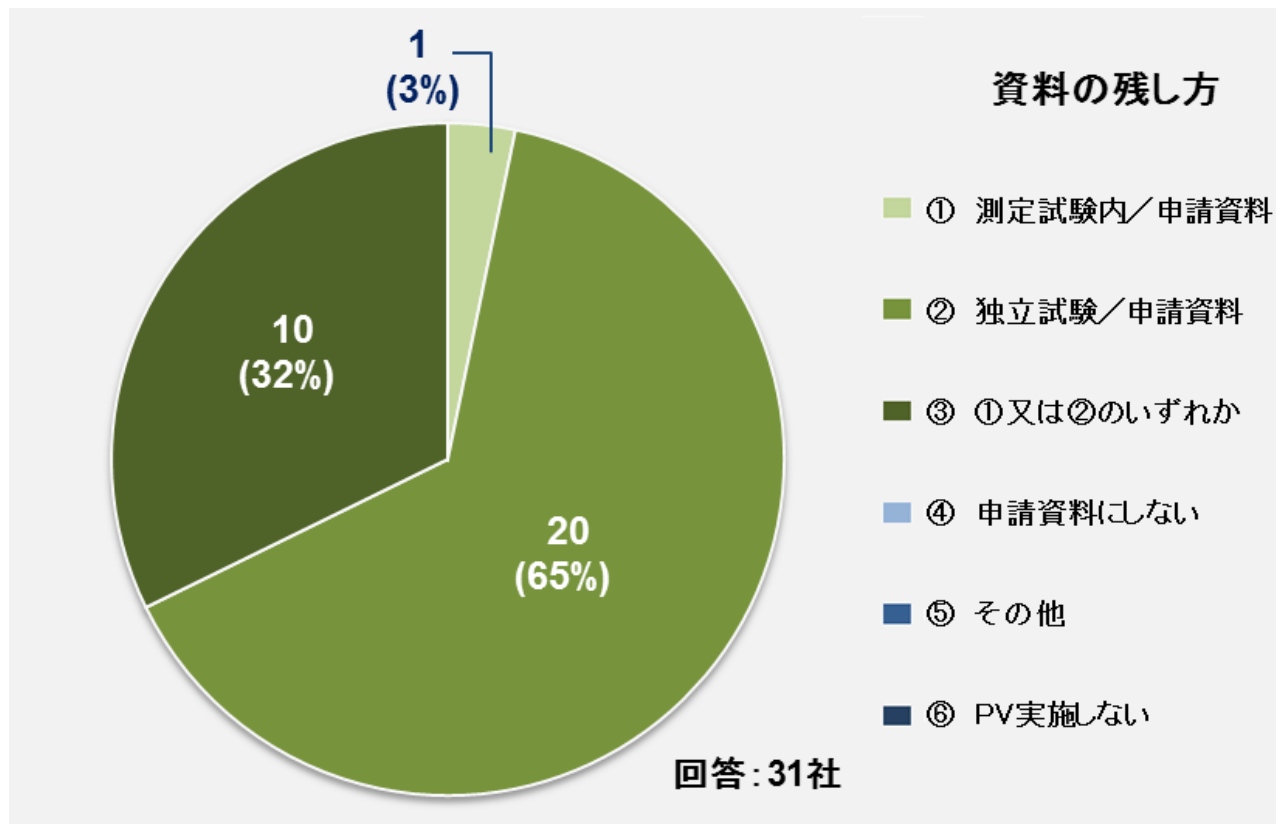
コメント（自由記載）

- 動物種の変更はFull validationで実施。
- 測定に影響がある場合はケースごとに判断する。

DGでの討議内容

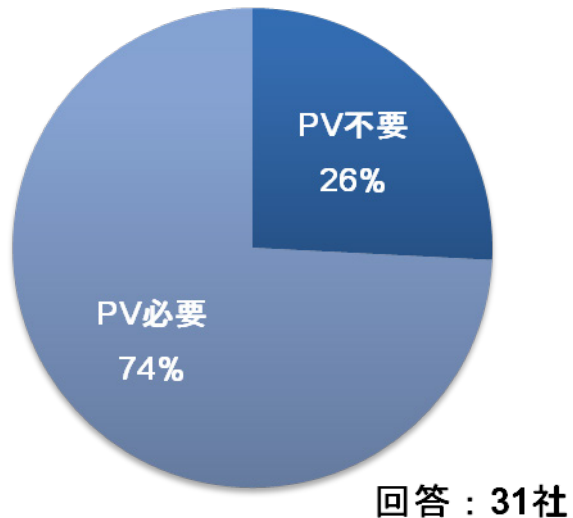
➤ Partial Validationの必要性

- 基本的にFull Validationを実施：
FDAのドラフトガイダンス, EMAのガイドラインにPartial Validationの実施対象事項として記載されている。
- 分析法により省略できる項目を工夫。



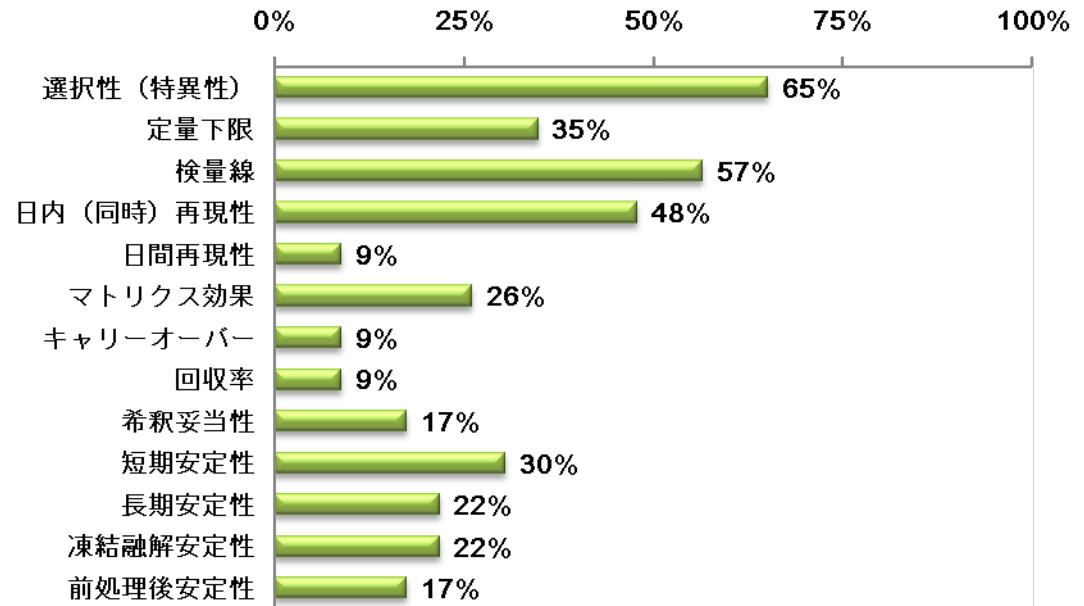
系統の変更

PVの必要性



バリデーション実施項目

%：PV必要と回答した会社数に対する割合



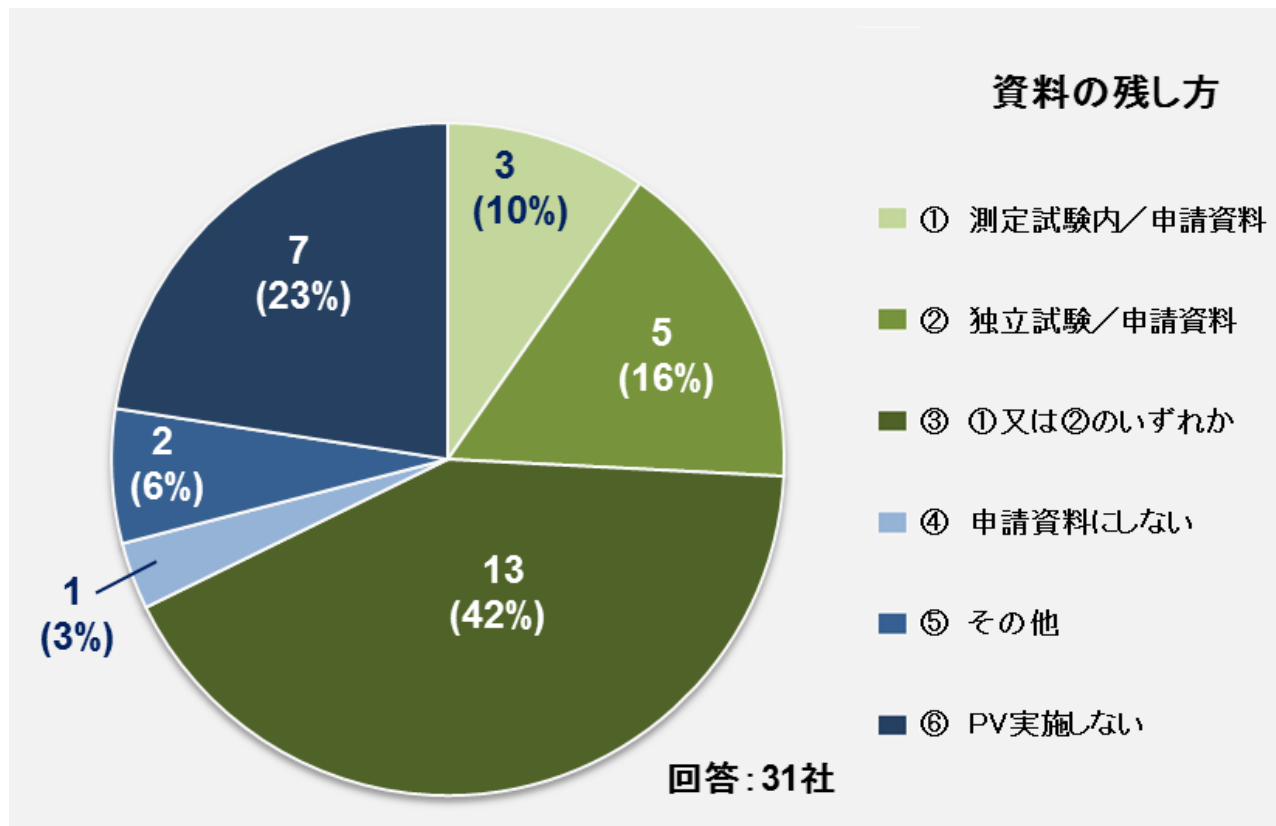
コメント（自由記載）

- 測定に影響がある場合はケースごとに判断する。
- 非臨床PKでは実施項目未定、TKでは必要最低限の項目のみとしている。

DGでの討議内容

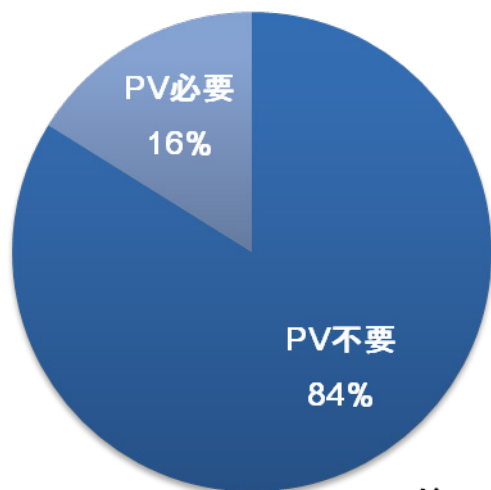
- Partial Validationの必要性
 - 提案: 事前検討等で影響を確認し、記録を残すことで、Partial Validationまでは不要。

- 事例及びコメント
 - これまでPartial Validation(選択性、同時再現性、安定性)を実施してきたが、差が見られなかった経験者が多数。
 - 安定性は、ISS、並行保存QC試料を利用することで実測定時に確認可能。



ブリーダーの変更

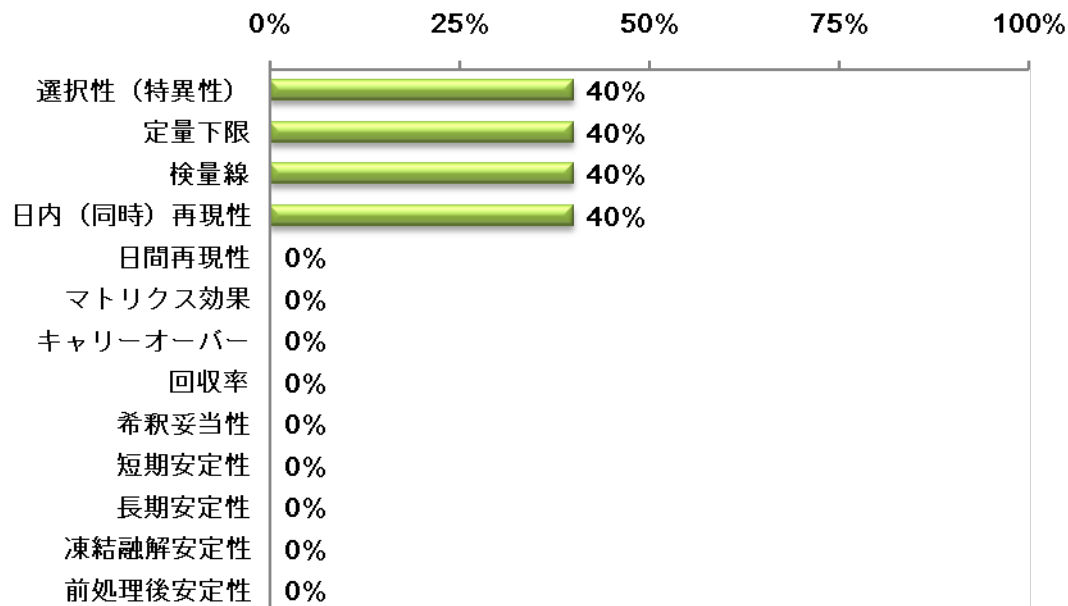
PVの必要性



回答 : 31社

バリデーション実施項目

% : PV必要と回答した会社数に対する割合



コメント（自由記載）

- 測定に影響がある場合はケースごとに判断する。
- 非臨床PKでは実施項目未定。

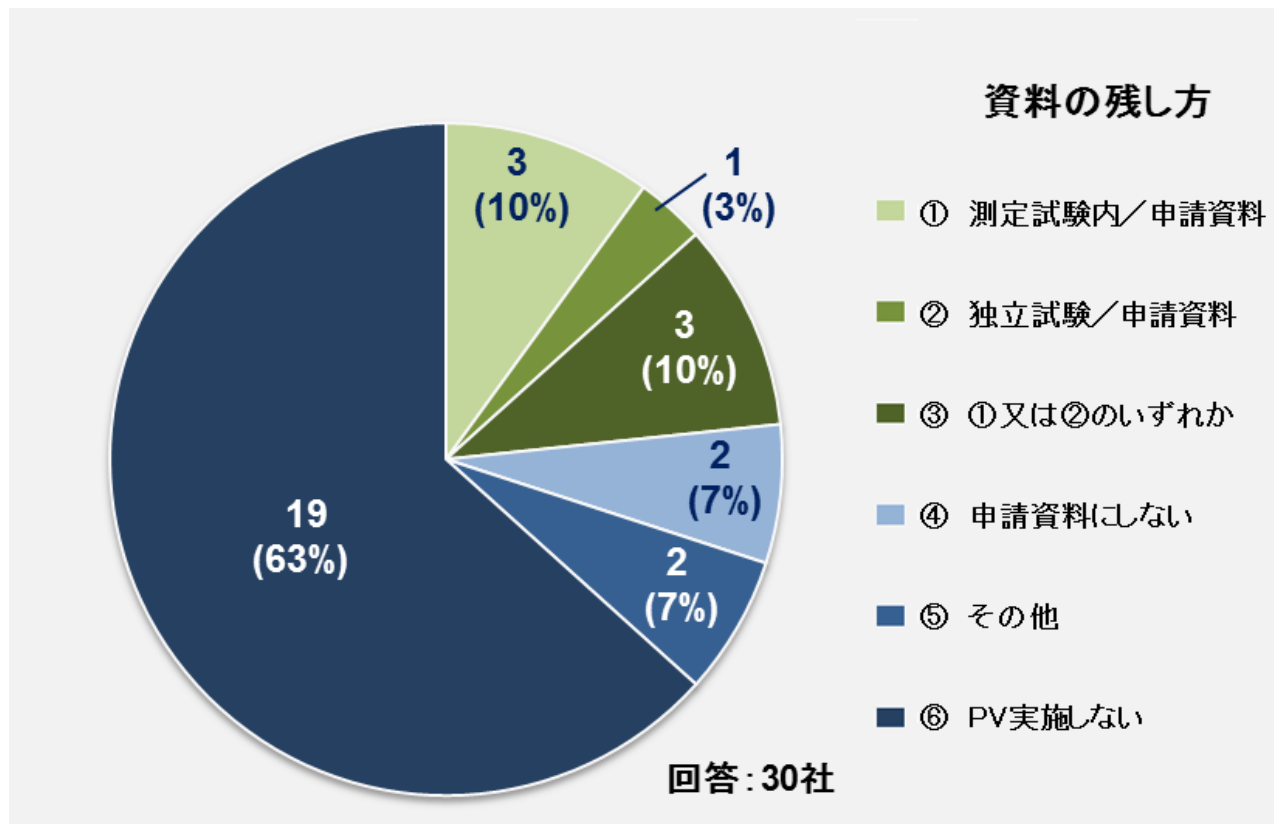
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: Partial Validationは必ずしも必要ではない。
懸念がある場合には検討を実施。
- 実測定のブランク血漿は、測定試料と同一リーダーのものを
用いる等工夫する。

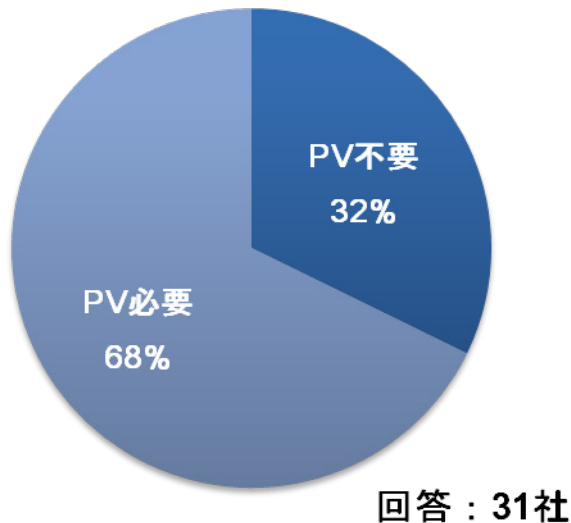
➤ 事例及びコメント

- ブリーダーの違いが分析法に影響した経験は殆どなく、影響は少ないと考える。
- ブリーダーの違いより、餌の違いによる影響の方が懸念される。
⇒影響が懸念される場合は確認する。



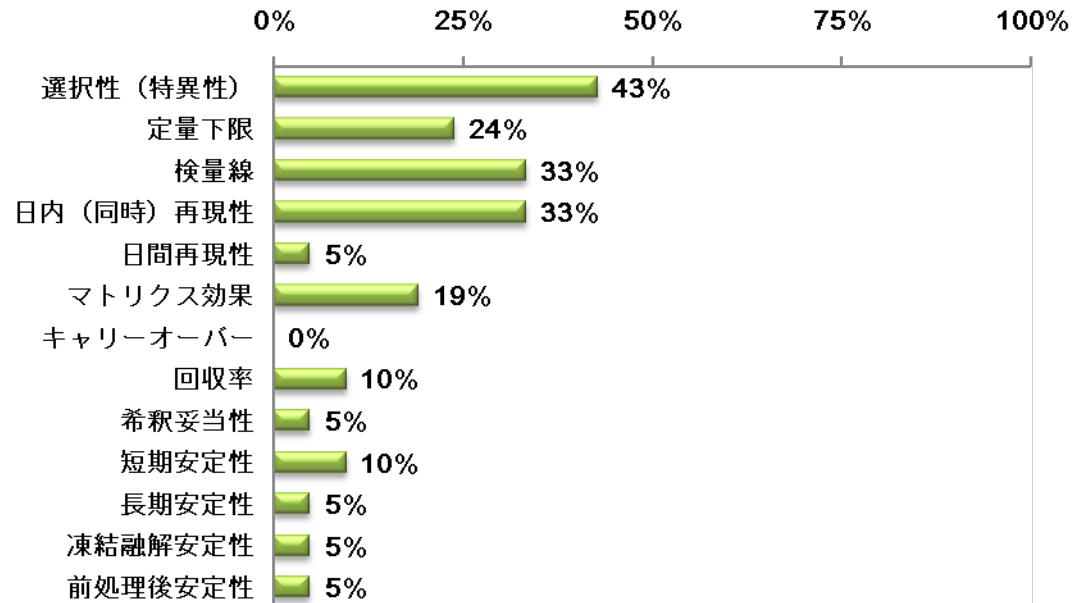
病態モデル動物の使用

PVの必要性



バリデーション実施項目

％：PV必要と回答した会社数に対する割合



コメント（自由記載）

- 希少マトリックス扱い。検量線などは通常の動物のものを使用し、QCを希少マトリックスを使用する。
- 基本的にその基本となる動物種の測定方法を用いるが、それぞれのブランクマトリックスを入手することが出来れば、それを用いたQCを調製し評価に用いる場合がある。
- PVは不要と考えているが、もし実施が必要となった場合、必要なマトリックスを確保するのはかなり難しいのではないかと考える。選択性、マトリックス効果程度の実施なら可能かもしれないが、検量線まで病態モデルマトリックスを使用するのは難しいと考える。
- 病態モデルは、どのようなモデルかによる。
- 個体マトリックスが高価もしくは入手困難な場合は検証個体数を6から3に変更するなどのデザイン変更を行うと思う。

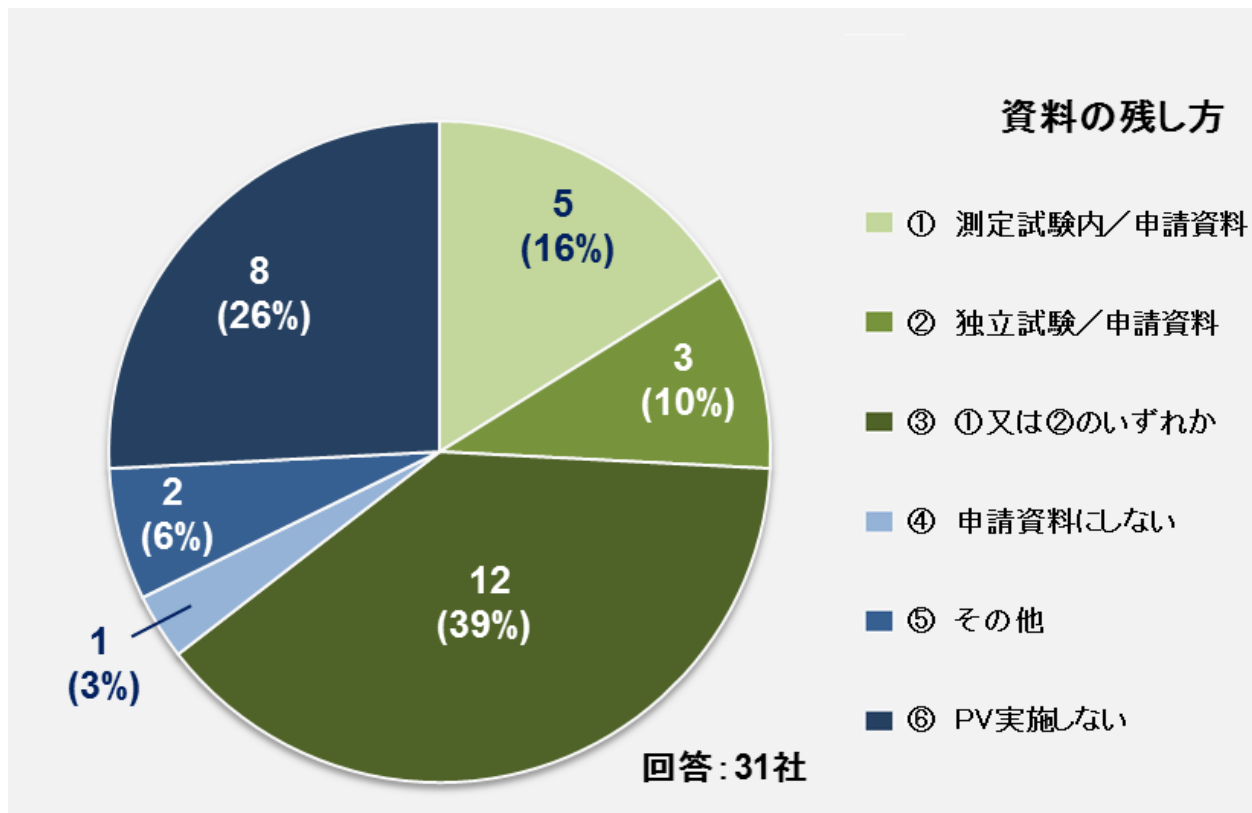
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: 目的によりPartial Validationの必要性を判断。選択性を確認し、必要に応じて他の項目を選択。
- Bioanalytical Method Validationのガイドラインの対象試験に適用。
- 検量線は正常動物のマトリックスを使用して作成。

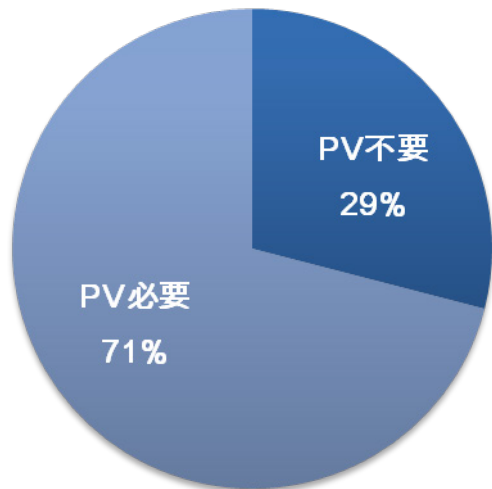
➤ 事例及びコメント

- 患者の場合と同様なのだが、動物は入手できるからというのは気になる点。
- 同時再現性を実施する機会が多いが、最小で考えて良いのでは。
- 作用メカニズムを解明する目的に伴う測定の場合、Partial Validationは不要。



トランスジェニック動物の使用

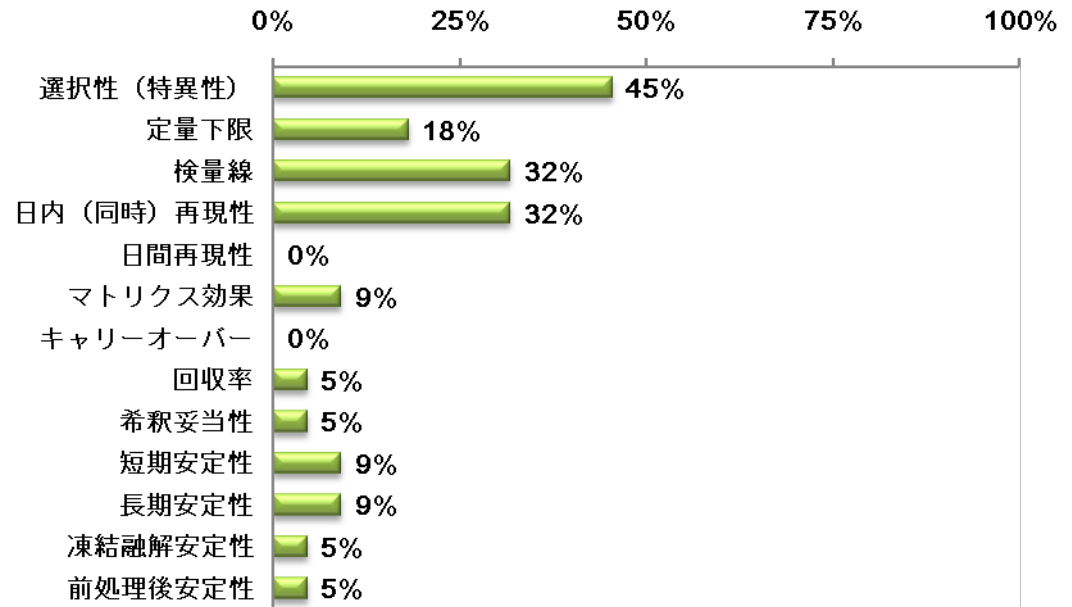
PVの必要性



回答：31社

バリデーション実施項目

%：PV必要と回答した会社数に対する割合



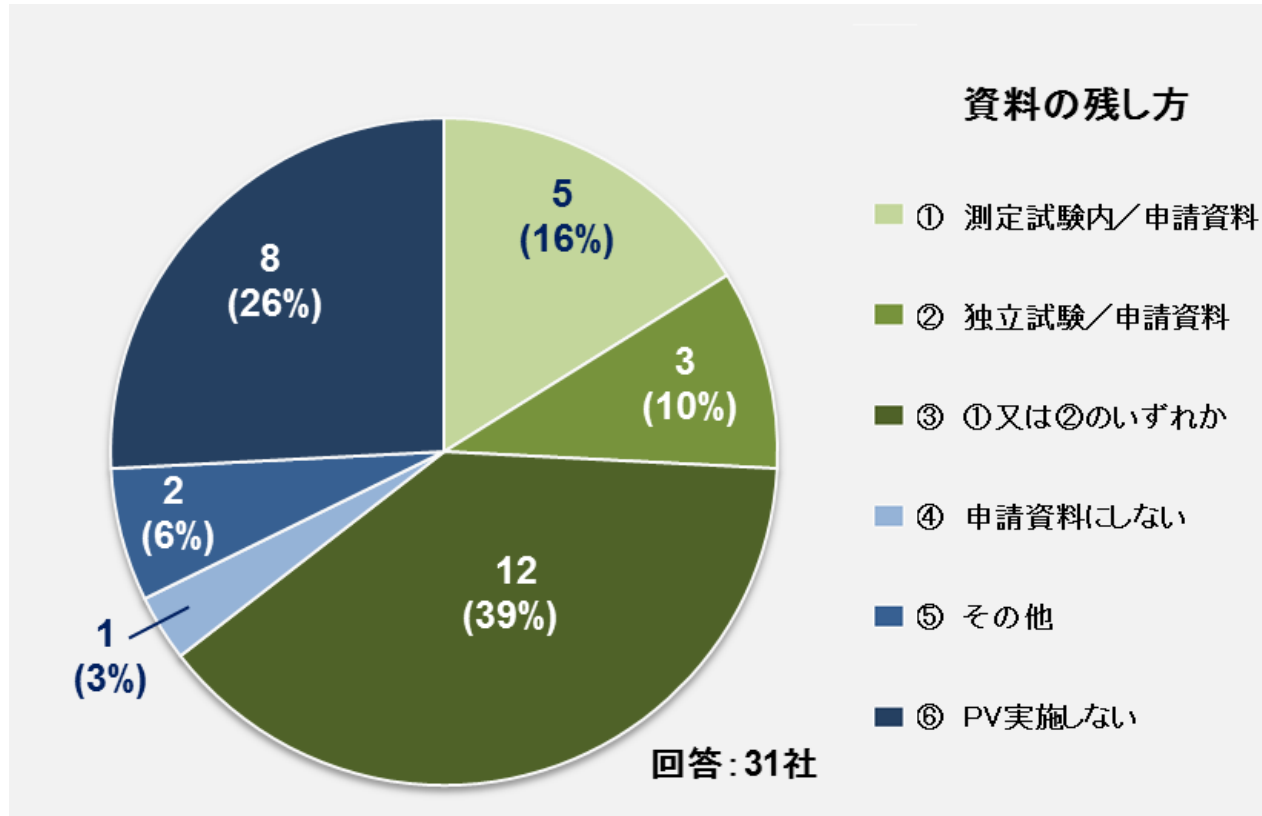
コメント（自由記載）

- 非臨床PKでは実施項目未定、TKでは、必要最低限の項目のみとしている。
- 希少マトリックス扱い。検量線などは通常の動物のものを使用し、QCを希少マトリックスを使用する。
- 基本的にその基本となる動物種の測定方法を用いるが、それぞれのブランクマトリックスを入手することが出来れば、それを用いたQCを調製し評価に用いる場合がある。
- PVは不要と考えているが、もし実施が必要となった場合、必要なマトリックスを確保するのはかなり難しいのではないか。選択性、マトリックス効果程度の実施なら可能かもしれないが、検量線までTG等を使用するのは難しいと考える。
- 実施経験はないが、検量線は元の系統のブランクを使うのが良いのではないかと考える。
- ブリッジングのためのデータ取得のみ。
- 個体マトリックスが高価もしくは入手困難な場合は検証個体数を6から3に変更するなどのデザイン変更を行うと思う。

DGでの討議内容

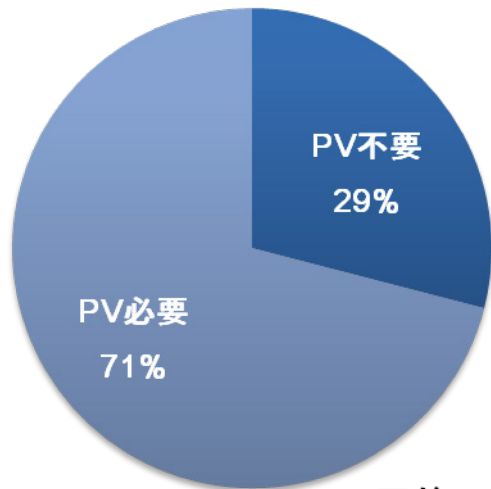
- Partial Validationの必要性
 - 提案: 目的によりPartial Validationの必要性を判断。選択性を確認し、必要に応じて他の項目を選択。
 - Bioanalytical Method Validationのガイドラインの対象試験に適用。
 - 検量線は正常動物のマトリックスを使用して作成。

- 事例及びコメント
 - 病態モデルと同様に考える。
 - ISRを活用する。



ノックアウトした動物の使用

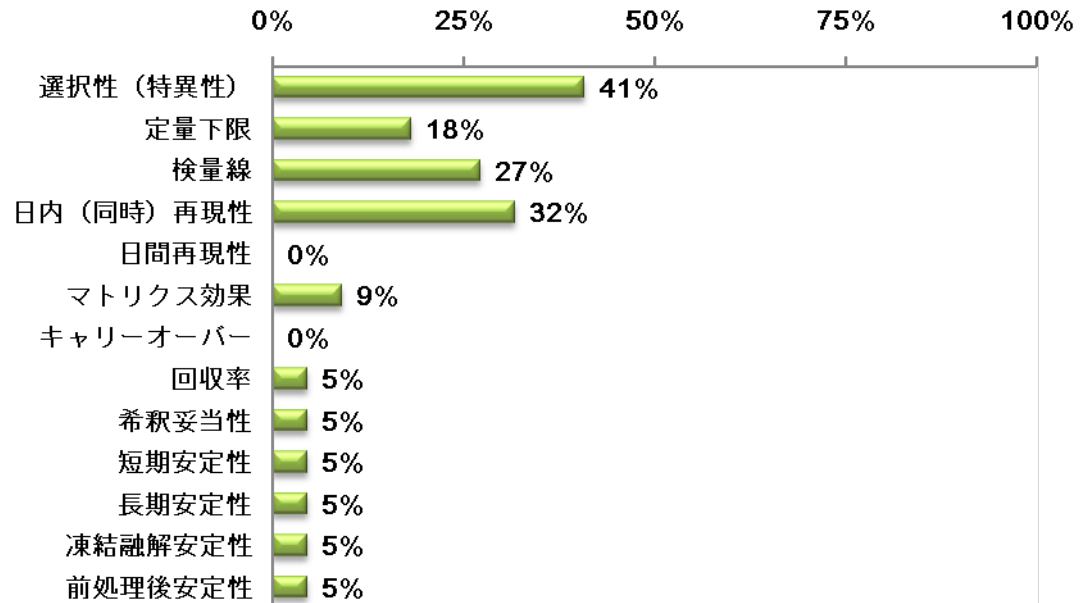
PVの必要性



回答：31社

バリデーション実施項目

%：PV必要と回答した会社数に対する割合



コメント（自由記載）

- 希少マトリックス扱い。検量線などは通常の動物のものを使用し、QCを希少マトリックスを使用する。
- 基本的にその基本となる動物種の測定方法を用いるが、それぞれのブランクマトリックスを入手することが出来れば、それを用いたQCを調製し、評価に用いる場合がある。
- PVは不要と考えているが、もし実施が必要となった場合、必要なマトリックスを確保するのはかなり難しいのではないかと考える。選択性、マトリックス効果程度の実施なら可能かもしれないが、検量線までTG等を使用するのは難しいと考える。
- 実施経験はないが、検量線は元の系統のブランクを使うのが良いのではないかと考える。
- ブリッジングのためのデータ取得のみ。
- 個体マトリックスが高価もしくは入手困難な場合は検証個体数を6から3に変更するなどのデザイン変更を行うと思う。

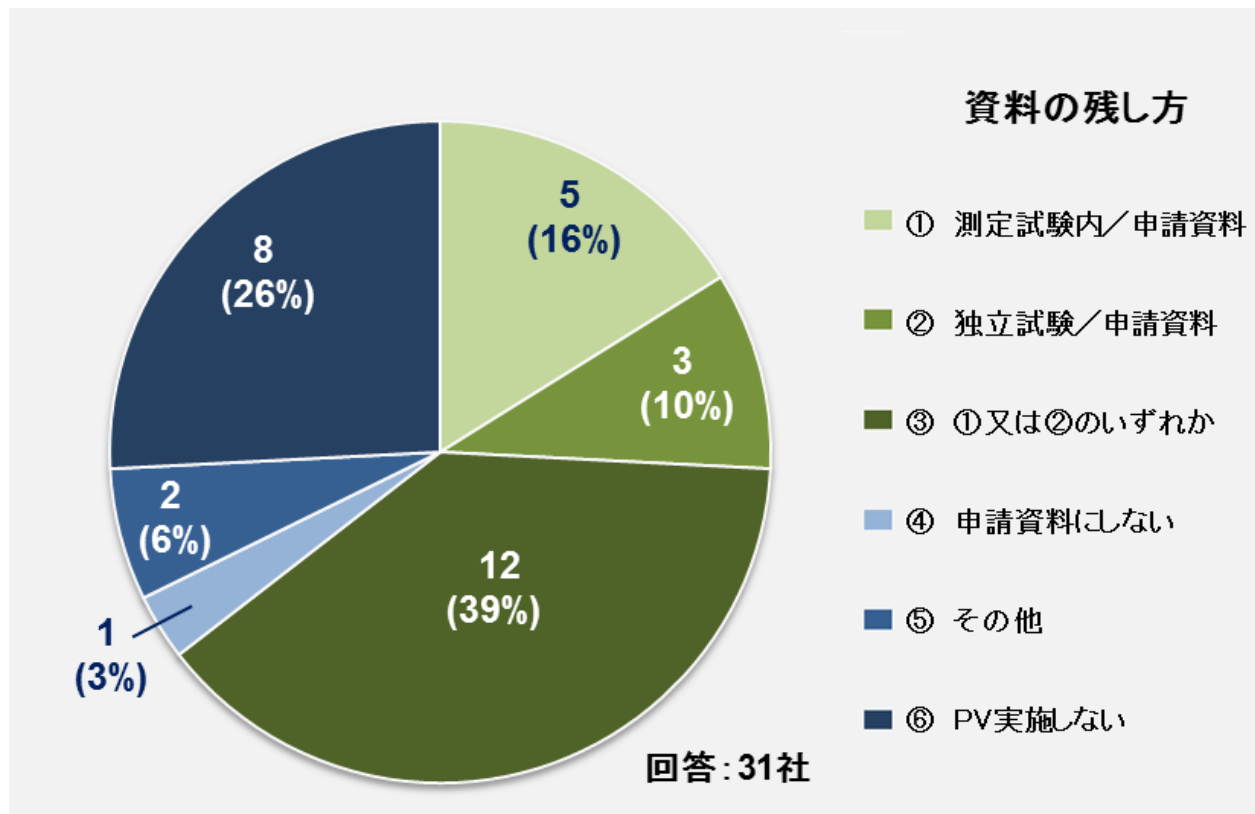
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: 目的によりPartial Validationの必要性を判断。選択性を確認し、必要に応じて他の項目を選択。
- Bioanalytical Method Validationのガイドラインの対象試験に適用。
- 検量線は正常動物のマトリックスを使用して作成。

➤ 事例及びコメント

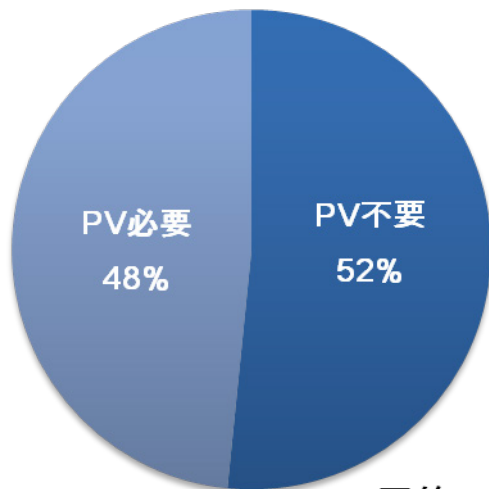
- 病態モデルと同様に考える。
- ISRを活用する。



投与媒体の種類の変更

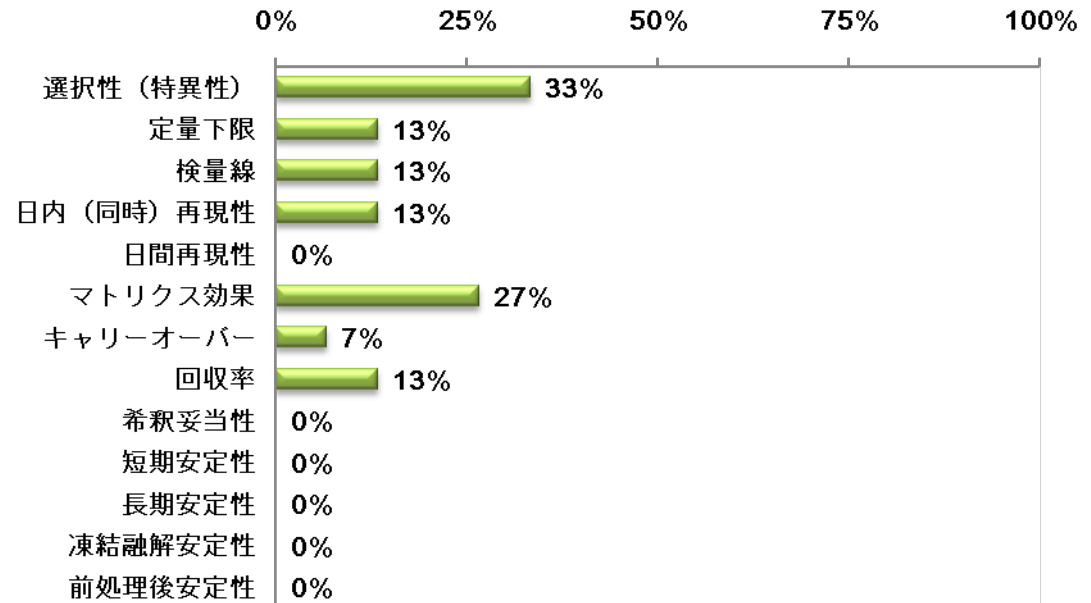
(例: PEG200→PEG400, DMSO→PEG200)

PVの必要性



バリデーション実施項目

% : PV必要と回答した会社数に対する割合



コメント（自由記載）

- 投与媒体の場合は、話には聞いたことはあるが、具体的な変動の原因追求や経験例は無い。
- 投与媒体の種類が定量法に与える影響は予備検討で確認する。
- 測定に影響がある場合はケースごとに判断する。

DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: 併用薬と同様に、懸念される場合は検討。必要性を考慮して実施判断。

➤ 事例及びコメント

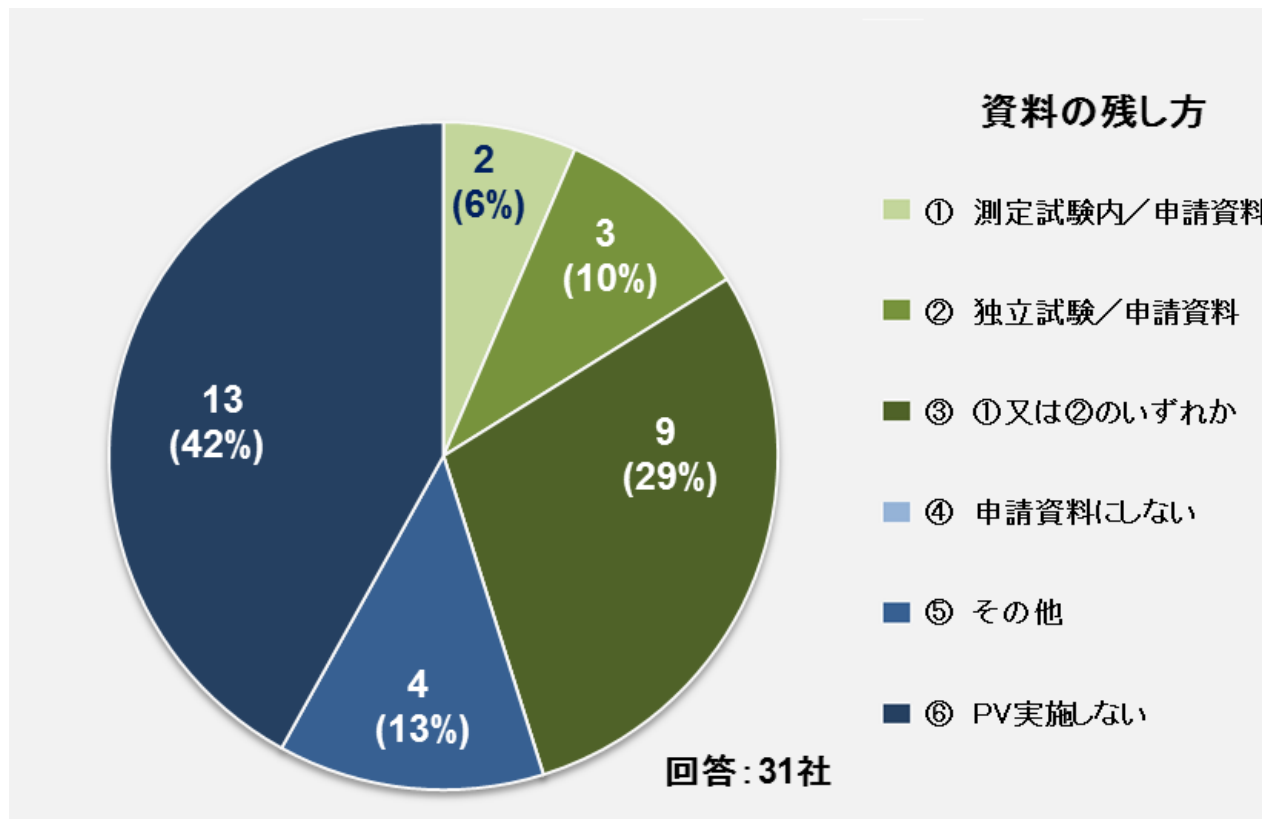
- IVの媒体を変更する場合に項目を絞って実施(例: PEG)。
- POの媒体変更については影響が低いと予測。
- 実施状況には温度差有。
- ISに安定同位体を利用することにより回避。



Q14

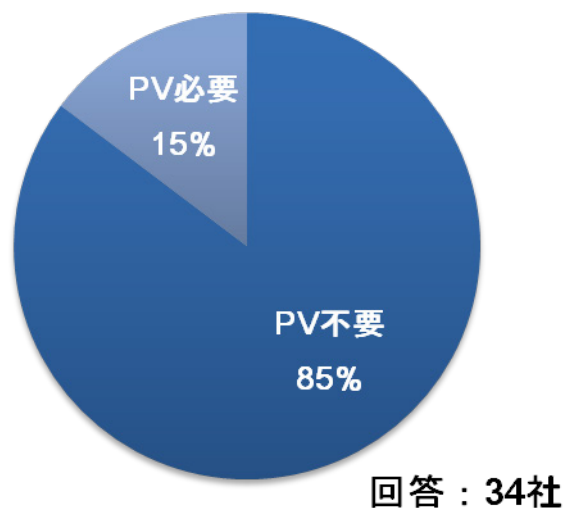
アンケート結果

投与媒体の種類

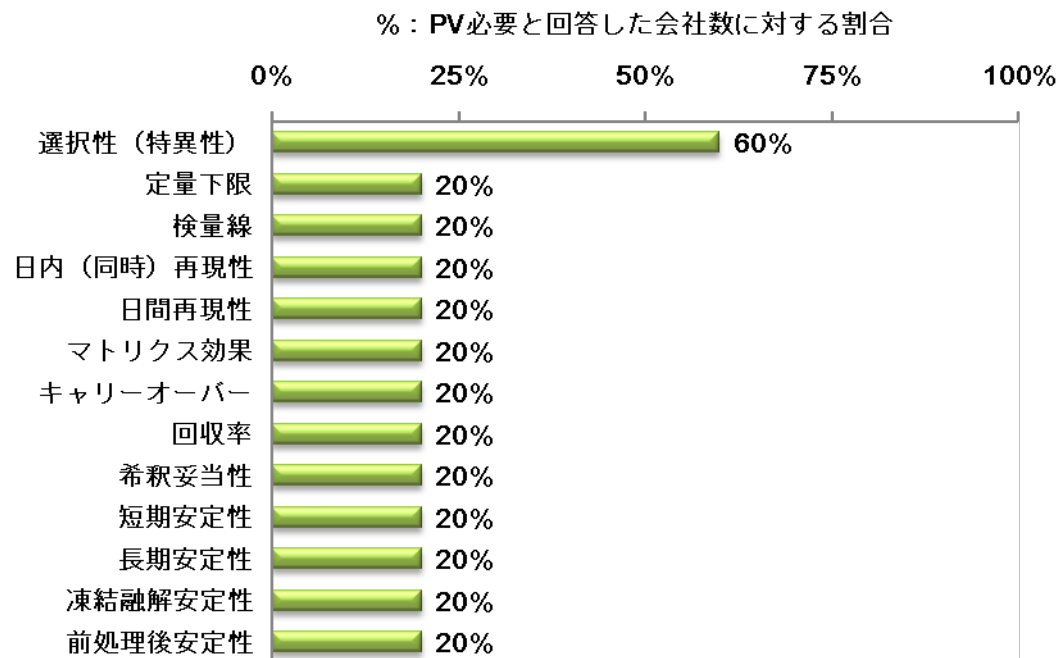


人種の変更

PVの必要性



バリデーション実施項目



コメント（自由記載）

- 人種差よりも食事の影響等の方がはるかに大きい（人種差でパーシャルを取る場合も稀にあり）。
患者と健康成人の違いも年齢やその他要素も加味されるので、患者か健康成人かの違いの影響なのかを確認しにくい。
- 人種の区別はしていない。ただし、米国人の測定試料を、日本人や欧州人の血漿の検量線で測定する場合は注意が必要として、測定試験のIS変動をチェックしたり、予備検討で確かめたりしている。
- 最低限、選択性だけは確認する。適切なマトリックスが入手できない場合もあるので、できる範囲でデータを取得する。
- ISRの対象としている。
- 現状実施していない。

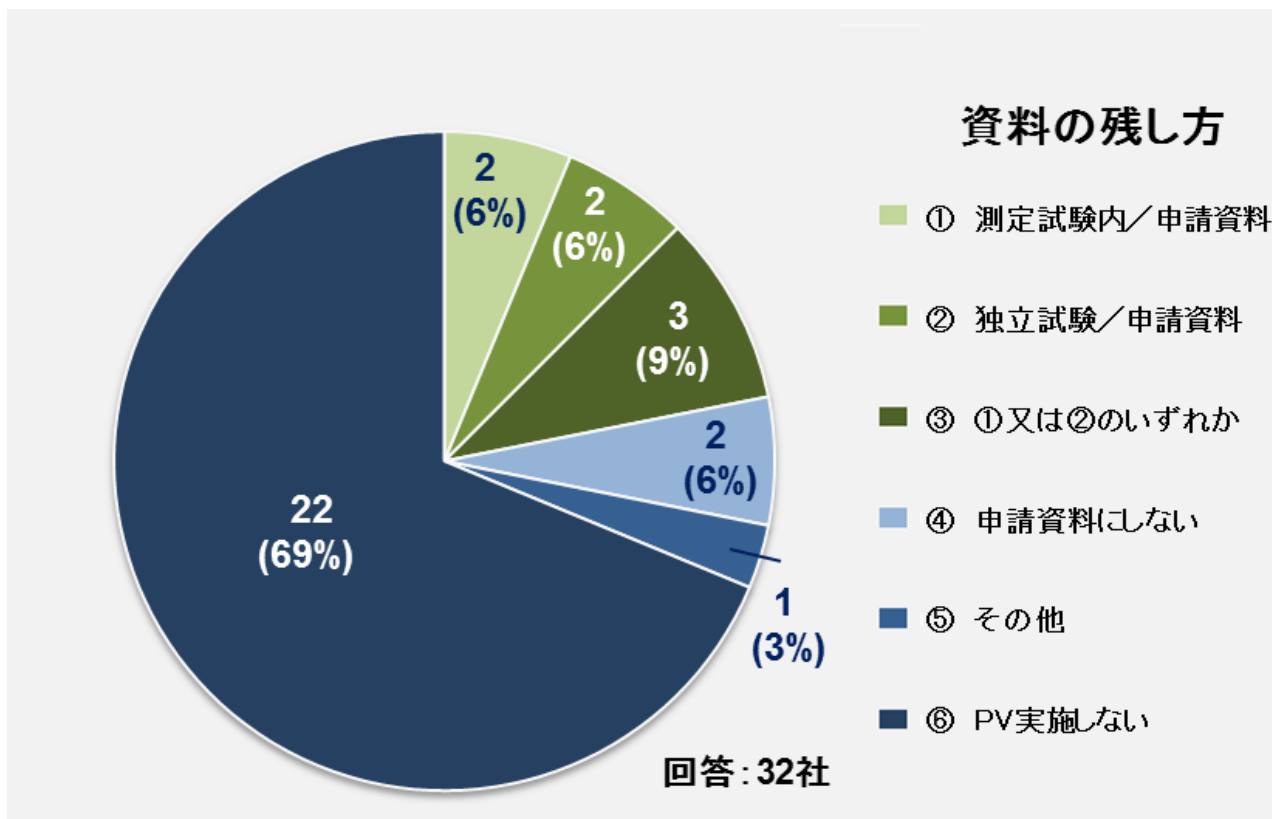
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案: 人種差の影響が懸念される場合は事前検討を実施。
⇒必要に応じてPartial Validationを実施。
- ISRの積極的な活用を推奨。

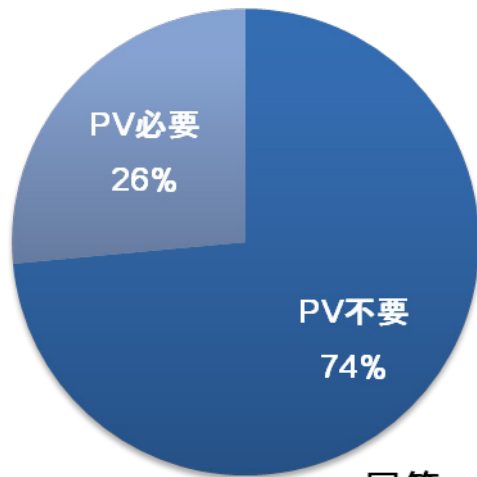
➤ 事例及びコメント

- 人種差が見られなかったケースが多数。
- 外国人の血漿で影響が起こる傾向。
ただし、人種差であるとは特定できない。
- 選択性、回収率やMatrix-effectに差があった。
- ISに安定同位体を使用する場合は、Partial Validation不要とする。
- 人種によって異なる酵素等に影響を受ける薬物以外は不要。



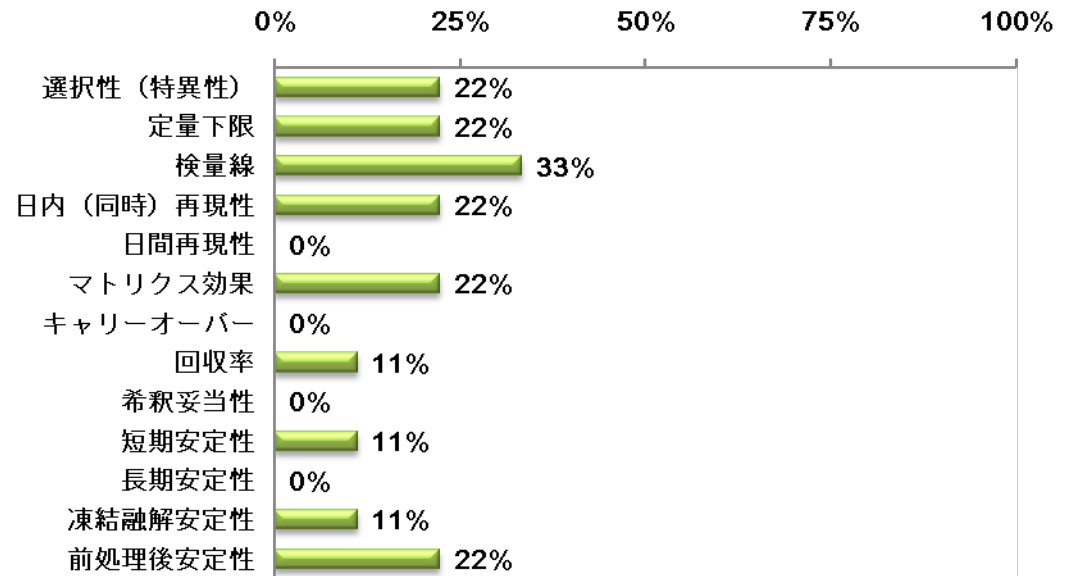
健常人から患者への変更（腎・肝疾患）

PVの必要性



バリデーション実施項目

%：PV必要と回答した会社数に対する割合



コメント（自由記載）

- 患者のブランクマトリックスを得ることは難しい。
- 患者において特定の併用薬がある場合は、併用薬と同じ対応。
- 最低限、選択性だけは確認する。適切なマトリックスが入手できない場合もあるので、できる範囲でデータを取得する。
- ISRの対象としている。
- 現状実施していない。

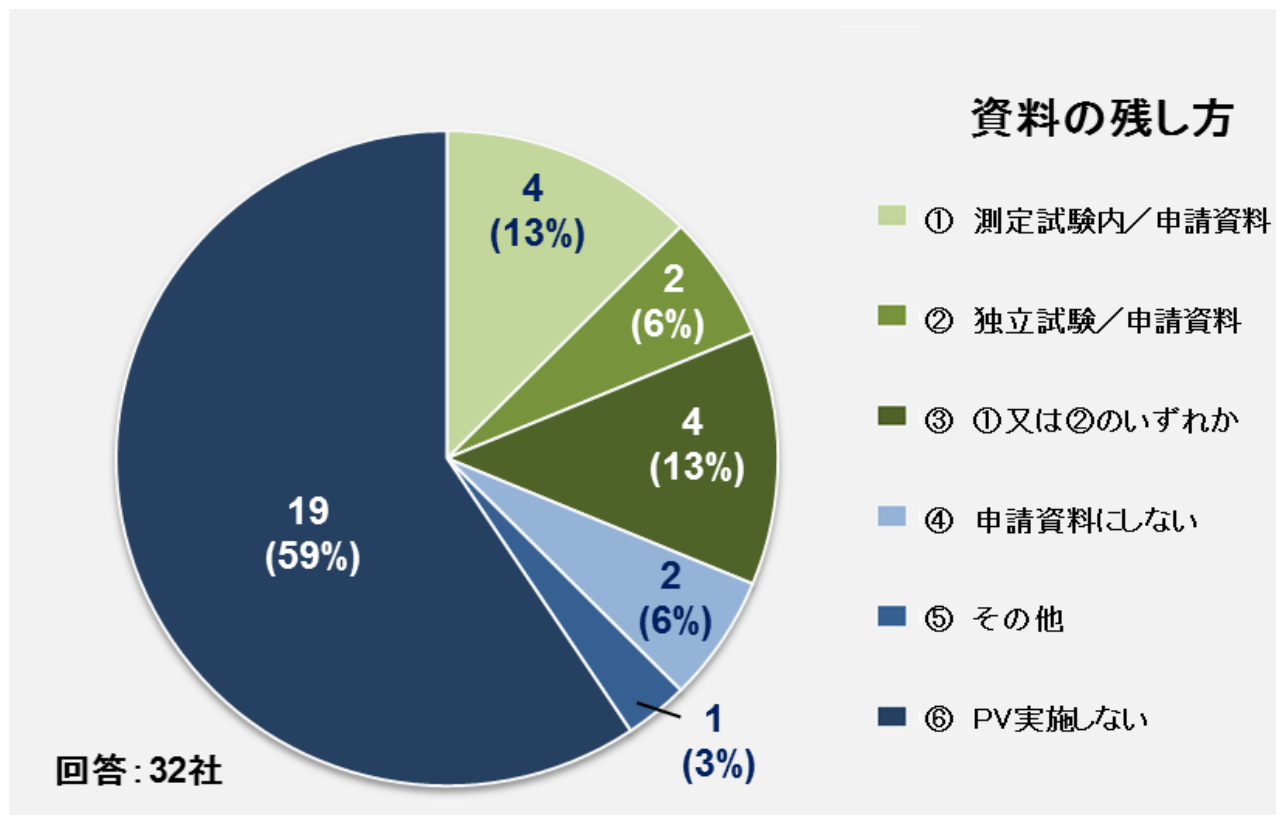
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案:事前には実施せず、問題が生じた際、患者の投与前試料で検討し、必要に応じてPartial Validationを実施。
- 患者への同意内容を確認する必要あり。
⇒同意書に予め記載しておくが良い。

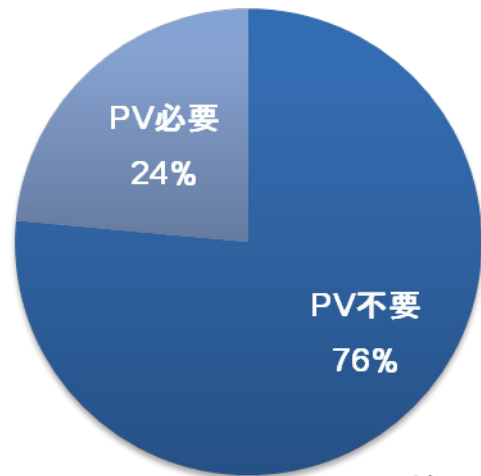
➤ 事例及びコメント

- 患者のマトリックス入手困難、病態により影響程度が変動。
- 問題が生じた際、患者への確認を依頼し、同意が得られた試料のみを使用して検討した。
- 問題が生じた際、検討に試料を使用すること(同意を得ること)が難しかったため、前処理後のサンプルを利用して検討を行った。
- ISRとピークの出現が問題となる。



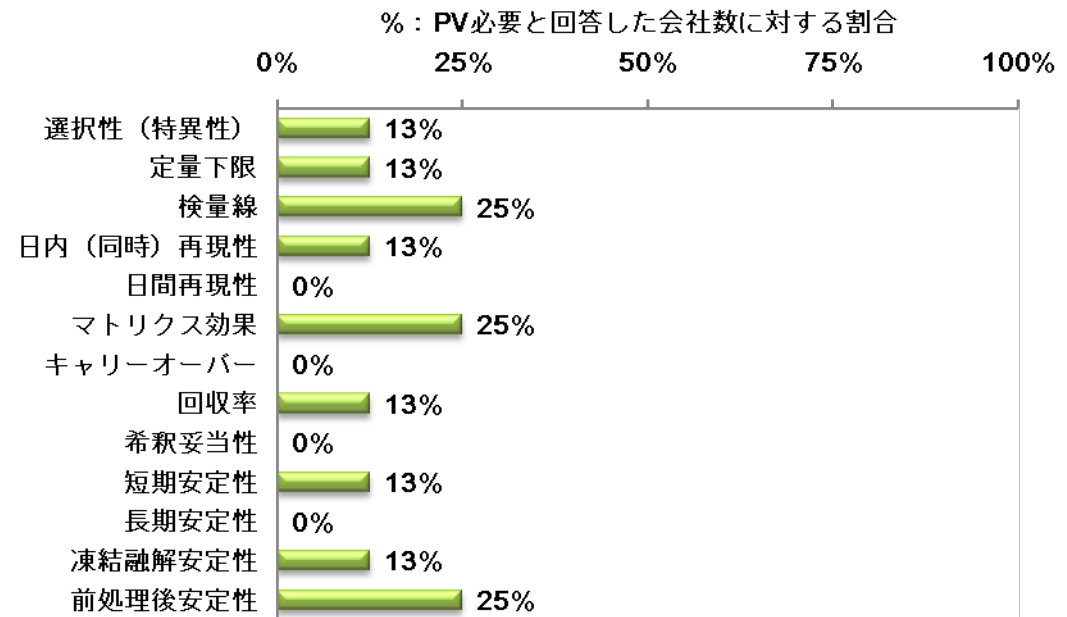
健常人から患者への変更（腎・肝疾患以外）

PVの必要性



回答：34社

バリデーション実施項目



コメント（自由記載）

- 患者のブランクマトリックスを得ることは難しい。
- 患者において特定の併用薬がある場合は、併用薬と同じ対応。
- 最低限、選択性だけは確認する。適切なマトリックスが入手できない場合もあるので、できる範囲でデータを取得する。
- ISRの対象としている。
- 現状実施していない。

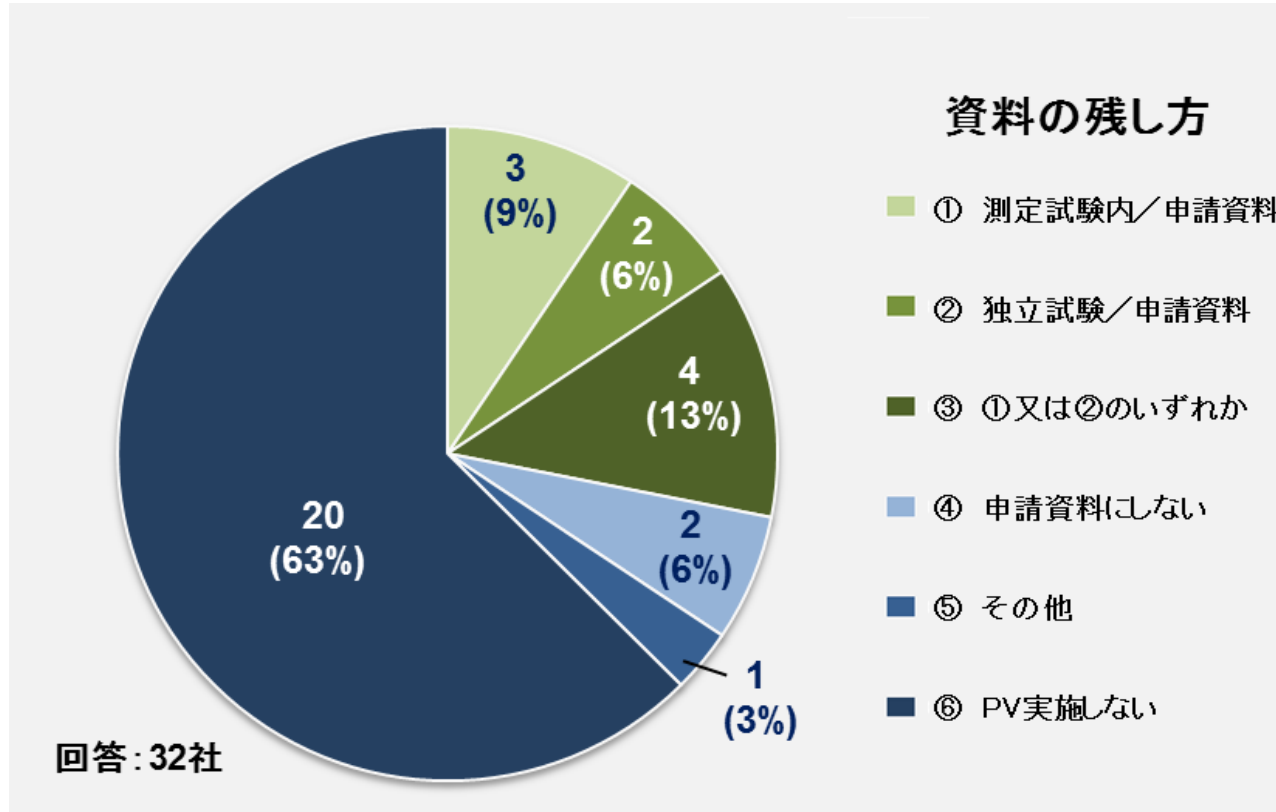
DGでの討議内容

➤ Partial Validationの必要性

- 提案：事前には実施せず、問題が生じた際、患者の投与前試料で検討し、必要に応じてPartial Validationを実施。
- 患者への同意内容を確認する必要あり。
⇒同意書に予め記載しておくが良い。

➤ 事例及びコメント

- 患者のマトリックス入手困難、病態により影響程度が変動。
- 問題が生じた際、患者への確認を依頼し、同意が得られた試料のみを使用して検討した。
- 問題が生じた際、検討に試料を使用すること（同意を得ること）が難しかったため、前処理後のサンプルを利用して検討を行った。
- ISRとピークの出現が問題となる。



**非臨床PK, TK, 臨床PKの間でPartial Validationの実施内容が同じでない場合, どのように異なりますか?
それはどのような理由からでしょうか?**

- PV実施が必要かどうかの判断は部門によって基本的には変わらない。
- 部門間で変わらない。
- 酵素などの添加剤はいずれのケースでも必須。
- 非臨床PKはそのレベルにより、実施項目を削る場合もある。
- 非臨床PKでは実施項目を減らす傾向にある。当局のレビューのレベルの違い。
- 臨床PKでは併用薬の変更は申請資料にしない。
- 非臨床PKについては申請資料にするもの以外はバリデーションを行わない。
MABELが求められる場合はTKと同様に扱う。
- GLP適用かどうか。
- 経験はないが、TKパーシャルバリデーションを実測定で行う場合、GLP試験として実施しなければならないため、独立試験で実施した方が良いと考える。

非臨床PK, TK, 臨床PKの間でPartial Validationの実施内容が同じでない場合, どのように異なりますか? それはどのような理由からでしょうか?

- 実施項目設定や資料の取り扱いが異なる。異なる施設(弊社の場合、非臨床PKと臨床PKは同施設、TKのみ別施設)でそれぞれにSOPが作られ、それに基づいて実施されているため。
- 弊社では非臨床PKと臨床PKが同施設、TKが別施設で、所属組織が異なる。各施設で独自のSOPを持っており、摺合せができていない。
- 所属組織が異なり、各施設にてSOPを作成しているため。
- 部門によって、実施項目を定めている場合と、項目までは定めていない場合がある。
- 測定試験内で実施するか独立試験で実施するかについては異なる場合があるかもしれない。(対応を統一していない)
- 特に理由はないが臨床試験については保守的に実施している。
- TK、臨床PKは実施レベルが同じ。

**非臨床PK, TK, 臨床PKの間でPartial Validationの実施内容が同じでない場合, どのように異なりますか?
それはどのような理由からでしょうか?**

- 非臨床PKならやり直しが可能なので、やり直した方が早い。TK、臨床PKはやり直しが不可なので、どうにか問題ない結論を導き出すためにパーシャルバリを実施するしかないが、経験はない。
- 採血頻度。
- ヒトは白人、黒人、日本人だが、非臨床は細胞から小動物、大動物まで多岐に亘るので。
- そもそもヒトと動物のアルブミンの機能は異なるのであるから、哺乳類全般に行うのでは?
- ブランクのクロマトグラム。血漿の性質が異なるためでは?



Q18

アンケート結果

SIL-IS（安定同位体標識内標準物質）を使用することにより、不要としているPartial Validation項目があればチェックしてください。

（複数回答可。無い場合はチェック不要）

（回答会社数：5社）

- 1. 選択性(特異性).....0社
- 2. 定量下限.....1社
- 3. 検量線.....1社
- 4. 日内(同時)再現性.....0社
- 5. 日間再現性.....1社
- 6. マトリックス効果.....3社
- 7. 回収率.....0社
- 8. 希釈妥当性.....0社
- 9. キャリーオーバー.....0社
- 10. その他(具体的に).....4社

- 変わることはあまりない。利点は、マトリックス効果への影響と抽出時の日間のばらつきの減少、ぐらいだと思う。
- マトリックス効果について、不要と思いつつ実施しているケースは多い。
- 不要になる項目はない。
- 現時点で特に設定はしていない。



変更した条件で実施する試験が少数（例えば1試験のみ）の場合、Partial Validationの実施方法が変わるケースはありますか？

1. 測定試験内で実施

- 独立した試験で実施せず、測定試験に組み込む確率が高くなる。
- 試験内で実施し、測定レポートの一部としてPartial Validationを報告することが多い。
- Partial Validationの項目を試験計画書の段階からその試験内に組み込む。
- 1試験のみであれば、確実に測定試験内でPVを行う。

2. 別試験で実施

- 同時投与される薬物の影響について、対象となる試験が少ない場合（DDI試験など）は測定試験内での特異性検討で済ませるが、対象となる試験が多い場合（常に併用される薬物がある場合）、独立した試験でバリデーションがとられる傾向がある。非臨床での系統変更も同様。

3. その他

- 実施方法は変わらない。変わるのは実験員のみ。
- 非臨床PKとTKや臨床PKでは対応が異なるかもしれないが、具体例はない。
- 経験なし。

過去のご経験から、以下の変更により異なる傾向が確認された事例があれば、差し支えない範囲で具体例をお教え下さい。

1. 動物種
2. 同一動物種間の系統／ブリーダー／病態／トランスジェニック／ノックアウト
3. 抗凝固剤の種類／カウンターイオン／濃度
4. 添加剤の種類／濃度／削除
5. 投与媒体の種類
6. 併用薬
7. 人種／病態
8. その他

1. 動物種

- マトリックス中に存在する酵素活性の違いにより安定性に種差が生じた。(2件)
- マトリックス中の安定性が異なった。(1動物種のみ不安定であった)
- 選択性/室温安定性/希釈妥当性が異なった。
- 回収率/マトリックス効果/安定性が異なった。
- 選択性が異なった。
- 選択性が異なった(ブランクピークの出方が異なることは頻繁にある)
- ラット血漿分析法と同条件でウサギ血漿を分析した際に、ラットほど頑健性がなかったケースが何回かあった。
- 血液中安定性評価において、サルのみ評価対象化合物の残存率が急激に減少したことがあったが、血液添加時の条件を変更することにより安定というデータを採取することができた。
- げっ歯類では阻害剤を添加しないと血漿中安定性が担保できなかったが、ヒト及びイヌでは氷冷での取り扱いで血漿中安定性を担保することができた。動物により安定性が異なったり(血漿中での加水分解)、投与後の試料で代謝物による妨害が異なったりした。
- Spiked sample の凍結・融解後に特定の動物種だけ、化合物の析出が原因と考えられる濃度の低下が確認されたことがある。

2. 同一動物種間の系統／ブリーダー／病態／トランスジェニック ／ノックアウト

- 病態による抽出効率（回収率）やマトリックス効果への影響（脂質濃度などの影響？）
- 病態による差が見られた。
- 病態モデルでマトリックス効果が違った。
- 病態モデルラットの試料でワイルドタイプでは見られなかったマトリックス効果が認められたことがある。

3. 抗凝固剤の種類/カウンターイオン/濃度

- ヘパリン血漿とEDTA血漿では定量値に差があったことがある。
- 抗凝固剤の種類（ヘパリン→EDTA）で安定性が異なるケースがあった。
- 凝固剤の変更（EDTA ⇄ヘパリン）による金属要求性酵素による安定性の変化があった。
- 抗凝固剤により安定性が異なった。（NaFによるエステラーゼ阻害作用）
- 抗凝固剤を変えることにより、凍結融解によって凝固物が生成し、それによりボリュームが変わることで定量値が理論値からずれた経験ある。

4. 添加剤の種類/濃度/削除

- 添加剤の種類の違いによる安定性への影響や回収率への影響などがあった。
- 添加剤の種類の違いにより、回収率 (pHの差) と安定性が異なった。
- 安定化剤による抽出操作の変更を余儀なくされた。(粘性変化や抽出効率など)
- 添加剤の種類と濃度により、安定性が異なった。(血漿中での加水分解阻害剤、尿での有機溶媒とバッファー)

5. 投与媒体の種類

- 投与媒体の違いにより、選択性やマトリックス効果が異なった。

6. 併用薬

- 併用薬によって定量値に影響があった経験がある。
- 併用薬により、選択性に影響を受けた。

7. 人種/病態

- 測定感度が変化したことがある。
- 人種（日本人 or 外国人）で選択性が異なる。
- 人種によるコントロールクロマトグラムに差が見られた。
- 日本人や欧州人の血漿で確立された測定法を米国人の測定試料で使用した時に、うまくいかなかったケースが多数あった。
- 人種によって夾雑ピークが検出されることがまれにあった。

8. その他

- 血中エステラーゼによって瞬時に分解する化合物があった。対処法としては、
 - ✓ 採血管にあらかじめ阻害剤を添加する。
 - ✓ 前処理は氷冷下で行う。
 - ✓ Partial Validation を行う。
- フレッシュなマトリックスと凍結保存を繰り返したマトリックスでレスポンスが異なる。

活動の総括

「マトリックスの変更」をトピックとして昨年10月より開始したDG2013-04(メンバー13名)の活動は、約5か月間で以下の成果を得た。

- 「マトリックスの変更」における各社の対応及び考え方に関するアンケートの実施、結果の集約と分析
- アンケート結果や自らの経験に基づき、国内外のガイドラインやGBC HTの内容を考慮した議論とパーソナルバリデーション実施に対する考え方の提案
- 議論の展開によるメンバー相互のサイエンスレベルの向上

活動の総括

各会社内での業務の傍ら、メンバーは可能な限り積極的にDG活動に参加し、上記の成果を得ることができた。

良質な新薬の開発という同じ目的を持ち、それを実現するための一助を求めて会社、組織といった枠を越えて集まり、議論する機会を得たことが活動の最も大きな成果である。

今回の活動報告が、日頃、同じ悩みを持つBioanalystの参考となることを切に望む。