

*The 6th JBF Symposium Summary
"Challenge of Regulated Bioanalysis"*



Date: 25th -26th February 2015



第6回 JBF シンポジウム プログラム “規制バイオアナリシスの挑戦”

日時： 2015年2月25日(水)、26日(木)
場所： タワーホール船堀
(口頭発表；5階小ホール，ポスター発表；2階イベントホール)
総合司会： 五十嵐 春江 (グラクソ・スミスクライン)

2月25日(水)

- 10:00-10:10** 開会の挨拶 奥田 晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 10:10-10:30** 1. JBF 活動報告 間瀬 雅成 (田辺三菱製薬)
- 10:30-11:30** 2. **Global BMV guideline/recommendation**
座長：井上 則子 (JCL バイオアッセイ)
2.1 FDA guidance update (Webinar) Brian Booth (U.S. Food and Drug Administration)
2.2 GBC update 工藤 忍 (島津テクノリサーチ、GBC-SC)
- 11:40-12:40** ランチョンセミナー (2階)
日本ウォーターズ (福寿) :
規制下バイオアナリシスに必要とされるデータ管理
住化分析センター (桃源) :
SCAS アジア3か国バイオアナリシスラボ施設および技術支援体制の紹介
- 12:40-** ポスター閲覧 (2階 瑞雲、平安)
- 13:40-15:40** 3. **JBF's first session on biomarkers**
座長：香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所)、
松丸 剛久 (大塚製薬)
3.1 医薬品開発においてヒト内在性物質を測定する際の定量分析法に関する
留意点 (案) の概要：規制の重要性と今後の課題
鈴木 孝昌 (国立医薬品食品衛生研究所)
3.2 Fit-for-purpose biomarker assay validation: from concept to practices
Jean W. Lee (BioQualQuan, LLC)
3.3 医薬品開発戦略に基づいたバイオマーカー測定法開発
小林 信博 (第一三共)
3.4 臨床検査におけるバイオマーカー測定ー規制バイオアナリシスとの比較ー
中井 恵子 (LSI メディエンス)
3.5 パネルディスカッション
鈴木 孝昌、Jean W. Lee、小林 信博、中井 恵子、中村 隆広 (新日本科学)、
Philip Timmerman (Janssen R&D, representing EBF)

(休憩 15:40-15:55)



15:55-17:45 4. Best practices in Asia-Pacific CRO

座長：工藤 忍（島津テクノリサーチ）、
八幡 憲治（サノフィ）

4.1 Cross validation and matrix effect – two critical factors in ensuring success in regulated bioanalysis Bi Luke (Covance)

4.2 Bioanalytical best practice in Australia – a CPR perspective Andrew Dinan (CPR Pharma)

4.3 最近の韓国でのバイオアナリシスの状況
谷口 昌広 (SCAS-BTT バイオアナリシス)

17:45-18:30 ポスター閲覧 (2階 瑞雲、平安)

18:30-20:00 情報交換会 (2階 福寿)

2月26日 (木)

9:00-11:50 5. ポスターセッション (2階 瑞雲、平安)

5.1 JBF ディスカッショングループの成果及び提案

5.1.1 DG2014-06: 分析に活かす『失敗学』

5.1.2 DG2014-07: 分析法の構築

5.1.3 DG2014-08: 内因性物質の定量

5.1.4 DG2014-09: 定量法の段階的アプローチ (2)

5.1.5 DG2014-10: Partial validation (3)

5.1.6 DG2014-11: 抗薬物抗体 (ADA) 測定

5.1.7 DG2014-12: LBA を用いる定量 (PK/Biomarker)


5.1.8 DG2013-01: 推奨する検量線及び QC 試料の調製法

5.2 高分子 MS における JBF タスクフォース活動の成果


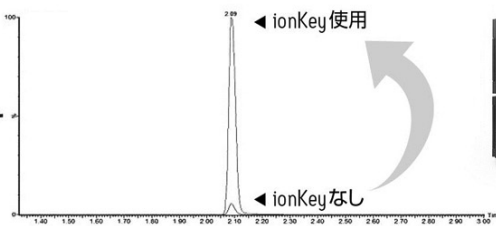
高分子 MS タスクフォース [星野 雅輝 (LSI メディエンス) 他]

5.3 バイオマーカーにおける JBF タスクフォース活動の成果


バイオマーカータスクフォース

更なる高感度を実現するテクノロジー 

ポイントはイオン化効率の向上とマトリックス効果の低減。斬新なデザインのカラムで、作業効率も大幅に改善されます。



詳しくは「ionKey/MS」でWEB検索



日本ウォーターズ株式会社 www.waters.com
東京本社 千140-0001 東京都品川区北品川1-3-12 第5小池ビル TEL 03-3471-7191 (代表) FAX 03-3471-7118
大阪支社 千532-0011 大阪府淀川区西中島5-14-10 サムティ新大阪フロントビル11F TEL 06-6304-8888 (代表) FAX 06-6300-1734
ショールーム 東京 大阪
テクニカルセンター 東京 大阪 名古屋 福岡 札幌 富山

Waters
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®



12:00-13:00 ランチョンセミナー (2階)

エービー・サイエックス (福寿) :

Plasma Micro-Sampling と高感度 MS 測定による TK 動物数の削減

ヴェオリア・ウォーター・ソリューション&テクノロジー、

エルガ・ラボウォーター (桃源) :

超純水の取扱いが微量分析に与える影響について

13:10-15:10 6. Bioanalysis of large molecule pharmaceuticals using LC-MS

座長：鶴藤 雅裕 (新日本科学)、

清水 久夫 (武田薬品工業)

6.1 マススペクトロメトリーを用いた高分子医薬品バイオアナリシス

後藤 理恵子 (JCL バイオアッセイ)

6.2 高分子 MS タスクフォースの成果物について

合田 竜弥 (第一三共)

6.3 LC-MS-based bioanalysis in support of protein biotherapeutics development: current challenges and emerging opportunities

Rand Jenkins (PPD)

6.4 パネルディスカッション

Short presentation:

Recommendations for validation of LC-MS/MS bioanalytical methods
for protein biotherapeutics

Jean W. Lee

Panel discussion:

リード ; 工藤 忍

パネリスト ; 鶴藤 雅裕、合田 竜弥、後藤 理恵子、Rand Jenkins、

Jean W. Lee

(休憩 15:10-15:30)

私たちはきめ細かなサポートを提供します



株式会社新日本科学
薬物代謝分析センター



●臨床PK測定, TK測定

- ・LC-MS/MS法
- ・免疫学的測定
- ・新規化合物のサル, イヌ, ラットへの投与, 血漿採取 等

●薬物動態試験

- ・RI標識体を用いた非臨床薬物動態試験
- ・in vitro 代謝試験
- ・in vitro 代謝酵素誘導, 阻害試験, トランスポーター試験

薬物代謝分析センター TEL: 073-483-8881 FAX: 073-483-7377

東京本社 TEL: 03-5565-6140 FAX: 03-5565-6141

大阪支社 TEL: 06-6233-8411 FAX: 06-6233-8412

URL: <http://www.snbl.com> E-mail: info@snbl.co.jp



15:30-16:40 7. MHLW BMV guidelines

座長：間渕 雅成（田辺三菱製薬）、
富樫 一天（住化分析センター）

7.1 LC guideline, Implementation for a year

7.1.1 医薬品審査における生体試料中濃度分析法の評価 岩田 大祐（PMDA）

7.1.2 日本のジェネリック医薬品開発での BMV ガイドライン対応

立木 秀尚（東和薬品、日本ジェネリック製薬協会）

7.2 LBA guideline

7.2.1 高分子バイオアナリシスに関する規制文書の比較（ligand binding assay）

細木 淳（協和発酵キリン）

7.2.2 LBA ガイドライン発出後の分析法バリデーション及び実試料分析の問題

南出 善幸（島津テクノリサーチ）

16:40-17:30 8. パネルディスカッション

座長： 間渕 雅成、富樫 一天

パネリスト： 岩田 大祐、立木 秀尚、細木 淳、南出 善幸、

井手 貴文（PMDA）

閉会の挨拶

《《 医薬品開発をトータルサポート 》》

バイオアナリシスサービス

医薬品濃度分析



- 抗体医薬品や核酸の測定
- 免疫原性測定(ELISA, ECL, SPR)
- Gyrolab を用いた高速分析

バイオマーカー分析



- 約1300 の物質を
メタボロミクス測定(CE-MS, LC-MS)
- 免疫組織染色法による分子病理学的評価

遺伝子分析



- iPS 細胞に関連した試験
- バイオバンキングサービス

株式会社LSIメディエンス <http://www.medience.co.jp/> お問い合わせ

創業第1営業部 東京/TEL.03-5577-0807
(非臨床) 大阪/TEL.06-6204-8411
創業第2営業部 東京/TEL.03-5577-0814
(治験) 大阪/TEL.06-6204-8411



【参加登録】

参加登録は下記サイトからお願いいたします。

<https://amarys-jtb.jp/6jbf/>

参加登録費

種別	事前登録 (2015年2月10日まで)	当日
一般	15000円	20000円
学、官庁	7000円	10000円
DG 発表者	10000円	15000円

上記料金には情報交換会の参加も含まれています。尚、事前登録の入金締切は2月17日となっております。締切日までに入金処理をしていただくことにより事前登録完了となります。締切日を過ぎた場合は当日料金となりますのでご了承ください。

法人会員様2名、賛助会員様1名につきましては、別途招待状を送付致しますので、参加登録いただく必要はございません。

【注意事項】

- 演者の都合により予告なくプログラムに変更が生じる場合がございます。
- 海外演者の発表は英語、日本人演者の発表は日本語で行います。英語から日本語、日本語から英語への通訳を準備しております。
- プログラムは随時 JBF ホームページにて更新致します。

<http://bioanalysisforum.jp/>



The 6th JBF Symposium Program “Challenge of Regulated Bioanalysis”

Date: 25th-26th February 2015

Venue: Tower Hall Funabori, Tokyo, Japan
(Oral presentation: Small Hall on 5F, Poster session: Event Hall on 2F)

Overall host: Harue Igarashi (GlaxoSmithKline)

25th February (Wed.)

- 10:00-10:10** **Opening remarks** Haruhiro Okuda (National Institute of Health Sciences)
- 10:10-10:30** **1. Updates in JBF Activity** Masanari Mabuchi (Mitsubishi Tanabe Pharma)
- 10:30-11:30** **2. Global BMV guideline/recommendation** Chair: Noriko Inoue (JCL Bioassay)
- 2.1 FDA guidance update (Webinar) Brian Booth (U.S. Food and Drug Administration)
- 2.2 GBC update Shinobu Kudoh (Shimadzu Techno-Research, GBC-SC)
- 11:40-12:40** **Luncheon seminar (2F)**
- Nihon Waters (Fuku-ju):
Data management required for regulated bioanalysis
- Sumika Chemical Analysis Service (Tou-gen):
SCAS bioanalytical laboratories in Asia –Introduction of facilities and technical supports–
- 12:40-** **Poster viewing (Zui-un and Hei-an, 2F)**
- 13:40-15:40** **3. JBF’s first session on biomarkers**
- Chair: Noriko Katori (National Institute of Health Sciences),
Takehisa Matsumaru (Otsuka Pharmaceutical)
- 3.1 An overview of the draft concept paper on quantitative measurements of endogenous biomarkers for drug developments; regulatory importance and future directions
Takayoshi Suzuki (National Institute of Health Sciences)
- 3.2 Fit-for-purpose biomarker assay validation: from concept to practices
Jean W. Lee (BioQualQuan, LLC)
- 3.3 Biomarker assay development based on drug R&D strategy
Nobuhiro Kobayashi (DaiichiSankyo)
- 3.4 Biomarker assay as clinical laboratory test –Comparison with regulated bioanalysis–
Keiko Nakai (LSI medience)
- 3.5 Panel discussion
Panelists: Takayoshi Suzuki, Jean W. Lee, Nobuhiro Kobayashi, Keiko Nakai,
Takahiro Nakamura (Shin Nippon Biomedical Laboratories)
Philip Timmerman (Janssen R&D, representing EBF)

(Break 15:40-15:55)



15:55-17:45 4. Best practices in Asia-pacific CRO

Chair: Shinobu Kudoh (Shimadzu Techno-Research),
Kenji Yahata (Sanofi)

- 4.1 Cross validation and matrix effect – two critical factors in ensuring success in regulated bioanalysis Bi Luke (Covance)
- 4.2 Bioanalytical best practice in Australia – a CPR perspective Andrew Dinan (CPR Pharma)
- 4.3 Current bioanalytical circumstances in Korea Masahiro Taniguchi (SCAS-BTT Bioanalysis)

17:45-18:30 Poster viewing (Zui-un and Hei-an, 2F)

18:30-20:00 Banquet (Fuku-ju, 2F)

26th February (Thu.)

9:00-11:50 5. Poster presentation and open discussion (Zui-un and Hei-an, 2F)

- 5.1 Outcomes and recommendations from JBF Discussion Group
 - 5.1.1 DG2014-06: "The Study of Failure" in analytical studies
 - 5.1.2 DG2014-07: Development of analysis method
 - 5.1.3 DG2014-08: Quantitative analysis of endogenous substance
 - 5.1.4 DG2014-09: Tiered approach for metabolite quantification
 - 5.1.5 DG2014-10: Partial validation (3)
 - 5.1.6 DG2014-11: Anti-Drug Antibody (ADA) Assay
 - 5.1.7 DG2014-12: Quantitative analysis by LBA (PK/Biomarker)
 - 5.1.8 DG2013-01: Recommendation to prepare calibration standards and QC samples
- 5.2 Achievement of the JBF task force for large molecule MS LMMS task force [Masaki Hoshino (LSI medicine) and all]
- 5.3 Achievement of the JBF task force for biomarker Biomarker task force

水道直結型超純水装置
PURELAB® flex 3

**弊社ブースにお立ち寄りください
採水デモ実施中!**



**バリデーション
対応機が
98万円
(消費税別)**

ELGA

1日10ℓ程度の超純水ユーザーに最適

- 水道につながりだけで超純水が採水可能
- 消耗品代は年間10万円以下とランニングコストも大幅削減
- リアルタイムTOCモニター搭載
- 大容量7ℓタンク、TOC低減UVランプ収納
- バリデーション用文書完備、サポートサービス実施(オプション)

ヴェオリア・ウォーター・ソリューション&テクノロジー
エルガ・ラボウォーター
e-mail: elga.jp@veoliawater.com <http://www.elgalabwater.com>



12:00-13:00 Luncheon seminar (2F)

AB Sciex (Fuku-ju):

TK animal reduction by using plasma micro-sampling and high sensitivity MS

Veolia Water Solutions & Technologies, ELGA LabWater (Tou-gen):

Effect of handling ultrapure water on trace analysis

13:10-15:10 6. Bioanalysis of large molecule pharmaceuticals using LC-MS

Chair: Masahiro Utoh (Shin Nippon Biomedical Laboratories),

Hisao Shimizu (Takeda)

6.1 Meaning of large molecule bioanalysis using mass spectrometry

Rieko Goto (JCL Bioassay)

6.2 Outcomes from large molecule MS task force team

Ryoya Goda (Daiichi-Sankyo)

6.3 LC-MS-based bioanalysis in support of protein biotherapeutics development: current challenges and emerging opportunities

Rand Jenkins (PPD)

6.4 Panel discussion

Short presentation:

Recommendations for validation of LC-MS/MS bioanalytical methods
for protein biotherapeutics

Jean W. Lee

Panel discussion:

Lead; Shinobu Kudoh

Panelists; Rieko Goto, Ryoya Goda, Rand Jenkins, Jean W. Lee and Masahiro Utoh

(Break 15:10-15:30)

非臨床・臨床における開発をサポート!

ボソリサーチセンターでは、LC-MS/MS (Triple Quad 5500、Xevo TQ-S、他)、SECTOR Imager 2400 (MSD)、ELISAなど最新鋭の分析機器を用いて、各種分析試験を実施しております。GLP体制下で、低分子から高分子まで幅広いニーズに対応いたします。



■ バイオアナリシス

- ・ 分析法開発
- ・ 分析法バリデーション
- ・ 生体試料中薬物濃度分析
- ・ TK/PK 測定
- ・ 各種バイオマーカー測定

■ 薬物動態評価

- ・ 代謝安定性試験
- ・ 血漿タンパク結合
- ・ CYP 分子種の同定
- ・ 酵素誘導 / 酵素阻害
etc.

ボソリサーチセンターは子会社 ITR Canada とともに B&I プロジェクトを推進しております。



株式会社 **ボソリサーチセンター**

営業 Tel. 03-5453-8101 URL: <http://www.bozo.co.jp>



15:30-16:40 7. MHLW BMV guidelines

Chair: Masanari Mabuchi (Mitsubishi Tanabe Pharma),
Kazutaka Togashi (Sumika Chemical Analysis Service)

7.1 LC guideline, Implementation for a year

7.1.1 Evaluation of bioanalysis in regulatory review in Japan Daisuke Iwata (PMDA)

7.1.2 Implementation of the BMV guideline for generic drug development in Japan

Hidehisa Tachiki (Towa, JGA)

7.2 LBA guideline

7.2.1 Guideline/guidance comparison on large molecule bioanalysis (ligand binding assay) Jun Hosogi (Kyowa Hakko Kirin)

7.2.2 Issues on method validation/ sample assay after application of LBA guideline

Yoshiyuki Minamide (Shimadzu Techno-Research)

16:40-17:30 8. Panel discussion

Chair: Masanari Mabuchi, Kazutaka Togashi

Panelists: Daisuke Iwata, Hidehisa Tachiki, Jun Hosogi, Yoshiyuki Minamide,
Takafumi Ide (PMDA)

Closing remarks

 **アルテア技研は快適・安全な研究環境をお届けします**

ionBench **電動昇降／可動式 HPLC 用 架台**



- ▶ 上下 30 cm の可動幅を電動で実現
- ▶ “より確実・安全・簡単” な溶媒ボトルへのアクセス！
- ▶ MS との容易な接続位置調整
- ▶ 耐荷重 250 kg の安心設計

床面からの天板高さ
低床仕様： 最小 45cm、最大 75cm
標準仕様： 最小 57cm、最大 87cm

LC-MS 用 防音機能付き架台



- ▶ ポンプの騒音を 75% カット
- ▶ 効率的な熱放出もサポート
- ▶ 振動を 99% 低減させる免震構造

超音波洗浄機、ウォーターチェラー、窒素ガス発生装置などの防音ボックスもご用意しています。特注サイズも承りますのでお気軽にお申し付けください。

お問い合わせ アルテア技研株式会社 輸入製品部 TEL: 045-473-6211 FAX: 045-473-2884
〒222-0033 横浜市港北区新横浜 3-23-3 import@altair.co.jp



Registration

- Please click the website below, and then select language English or Japanese.

<https://amarys-jtb.jp/6jbf/>

Registration fee

Participant type	Pre registration (By 10 th Feb 2014)	On-site registration
Company participant	JPY 15000	JPY 20000
Student, Academic or Agency participant	JPY 7000	JPY 10000
DG presenter	JPY 10000	JPY 15000

The registration fee covers a banquet ticket on Feb 25 evening.

Note:

- The conference official languages are Japanese and English. (Translation service for English to/from Japanese will be provided).
- The program will be occasionally updated on JBF website. Check the following website:
<http://bioanalysisforum.jp/en>



Time Schedule

Day 1	Oral presentation 5F Small hall	Poster 2F Zuiun・Heian	Luncheon 2F Fukuju/Tougen	Banquet 2F Fukuju
10:00	Opening JBF update			
10:30	Global GL /recommend			
11:30			Luncheon	
12:40		Poster/Booth (Viewing)		
13:40	Biomarker			
15:55	Coffee break			
	Asia-Pacific CRO			
17:45				
18:30				Banquet
20:00				

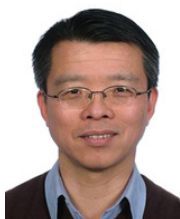


Day 2	Oral presentation 5F Small hall	Poster 2F Zuiun • Heian	Luncheon 2F Fukuju/Tougen
9:00		Poster/Open discussion	
12:00			Luncheon
13:10	Large molecular MS		
	Break		
15:30	Japan GL		
	Panel discussion		
17:30	Closing		

海外演者のご紹介



Jean W. Lee, Dr. Jean W Lee is a pharmaceutical consultant. She retired from Amgen, Thousand Oaks California, USA as Scientific Director at the PKDM department. She has significantly contributed to ligand binding and LCMS assays of protein therapeutics and biomarkers and characterized biotransformation of novel mAb candidates. She received her Ph.D. degree in Chemistry from the University of Nebraska. Prior to Amgen, she was Research Fellow at MDS Pharma Services at Lincoln, Nebraska, leading initiatives in technology innovation and biomarkers. She is an AAPS Fellow, and Past Chair of the AAPS Ligand Binding Assay Focus Group. She led a core team in AAPS in developing the Biotec 101 eLearning series. She is the author of more than 80 peer reviewed articles and book chapters, including landmark manuscripts on ligand binding assays of biologics, biomarkers, total and free assays of mAb/target proteins, and biotherapeutics biotransformation and mAb quantification using mass spectrometry.



Bi Luke, Luke received BS degree in Chemistry from Eastern China University of Chemical Technology, Shanghai China in 1985. He went to US for graduate study and received MS degree in Chemistry from Southern Illinois University in Illinois US in 1992. Luke then worked in pharmaceutical industry for 9 years, performing pharmaceutical analysis at legacy Marion Merill Dow for 3 years and regulated bioanalysis at 3M pharmaceuticals for 6 years. During his work at 3M pharmaceuticals, Luke became interested in pharmacokinetic and pharmacodynamics analysis. Luke quit his job at 3M pharmaceuticals and went back to graduate school in 2003. He receives his PhD in Pharmaceutical Science from University of Southern California in 2007. After PhD study, Luke joined US FDA as a clinical pharmacology reviewer. At US FDA Luke conducted review of clinical pharmacology studies in the IND and NDA submissions. He often reviewed clinical study design, analysis and results interpretation, and drafted review comments and recommendations. Luke was at US FDA for one year and then joined Covance bioanalytical group in March 2009. At Covance Shanghai Luke oversees the regulated bioanalysis in the small molecule group, has overall responsibility for the technical conduct and regulatory compliance of the study. Luke established the PK/TK analysis capability at Covance Shanghai.

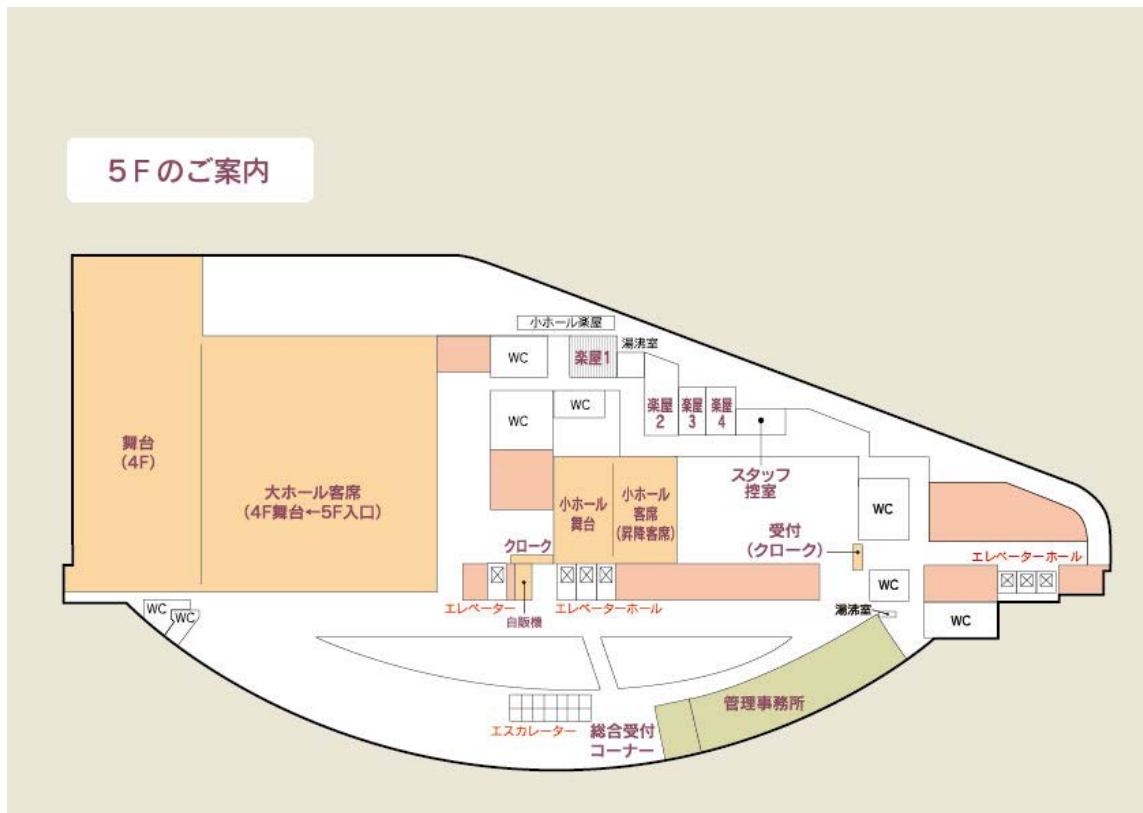


Andrew Dinan, highly experienced in managing GLP Bioanalytical facilities, and an expert in developing Bioanalytical methods using tandem mass spectrometry, Andrew has over 18 years experiences ensuring compliance with quality systems such as GLP and ISO 17025 and complying with the latest BMV guidance's. With a reputation for delivering difficult bioanalytical assays, Andrew was responsible for successfully leading the CPR laboratory through an FDA inspection and also at the CMAX phase 1 unit when he managed that Laboratory. A key member of the CPR Senior Management team and a regular attendee at international conferences and events, Andrew is committed to remaining at the forefront of Bioanalytical science.

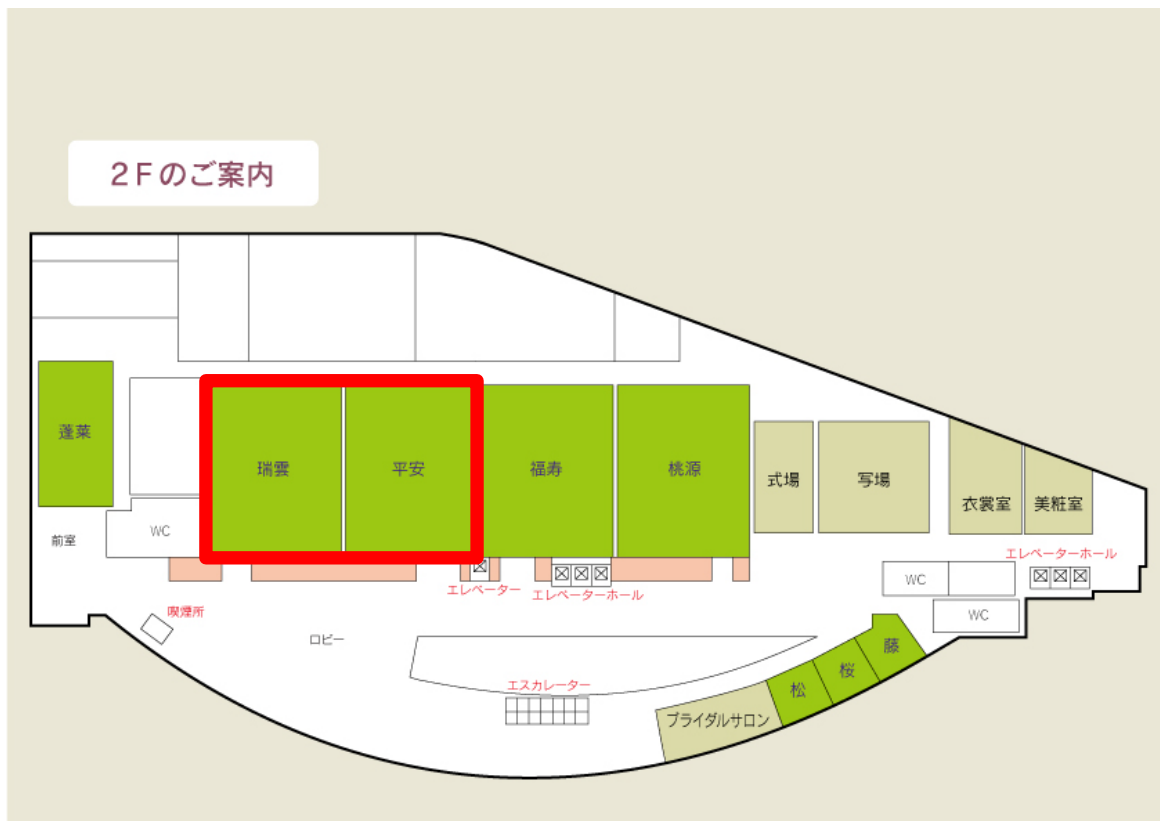


Rand G. Jenkins, Mr. Jenkins is Scientific Director for the Chromatographic Sciences Department (CSD) of PPD's Bioanalytical Labs located in Richmond, VA, and Middleton, WI, USA. Mr. Jenkins earned a bachelor's degree in chemistry from the University of Nevada, Reno, in 1972 and attended graduate school at the University of Washington, Seattle, where he began his career in pharmaceutical research, conducting GC-MS bioanalysis as a senior research technologist in the departments of Pathobiology and Psychiatry. Later, he served as an applications chemist at Finnigan Instruments (now part of Thermo) and a research chemist at the National Marine Fisheries Service/National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA), conducting environmental bioanalysis in marine organisms. Throughout the 1980s, Mr. Jenkins was director of research and development at J&W Scientific (now part of Agilent), where he developed the first commercial bonded-phase fused silica capillary columns for gas chromatography. He returned to pharmaceutical bioanalysis in 1994 when he joined Pharmaco, which was later acquired by PPD. In his current role, Mr. Jenkins directs a team of 35 scientists in conducting bioanalytical methods research and development, primarily using LC-MS technologies. His major focus in recent years has been to establish methodologies utilizing LC-MS technology for bioanalysis of macromolecules including peptides, proteins, mAbs, and ADCs. Mr. Jenkins also provides scientific leadership to cross-functional initiatives involving multiple laboratory groups in evaluating and implementing new technologies and expanding application areas, such as biomarker services. Mr. Jenkins is also an active participant in several cross-industry collaborations, including the Protein LC-MS Bioanalysis Committee of the AAPS Bioanalytical Focus Group and the Global Biomarker Standardization Consortium of the Alzheimer's Association.

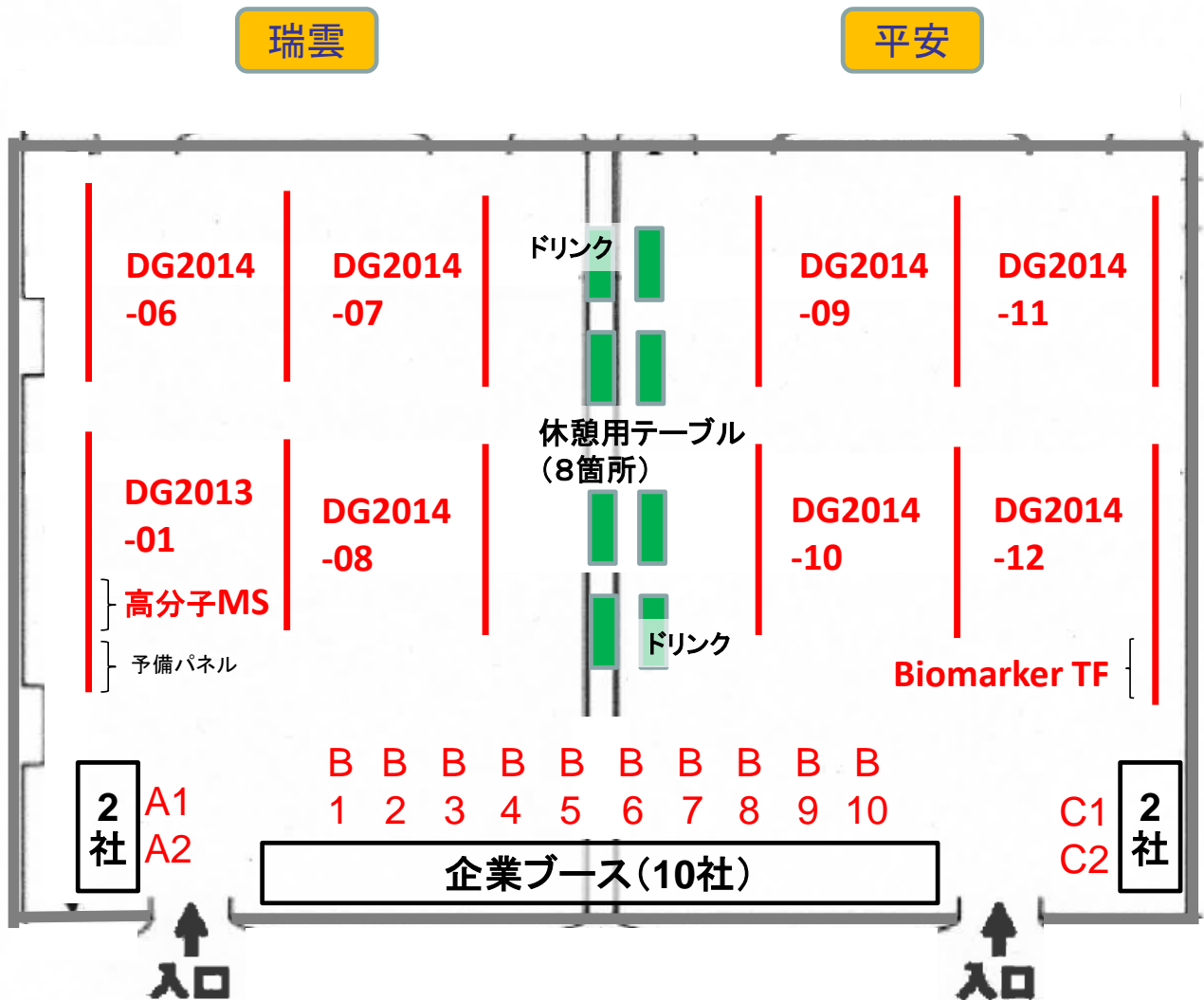
シンポジウム会場（口頭発表）：5F 小ホール



シンポジウム会場（ポスター発表）：2F イベントホール 瑞雲及び平安

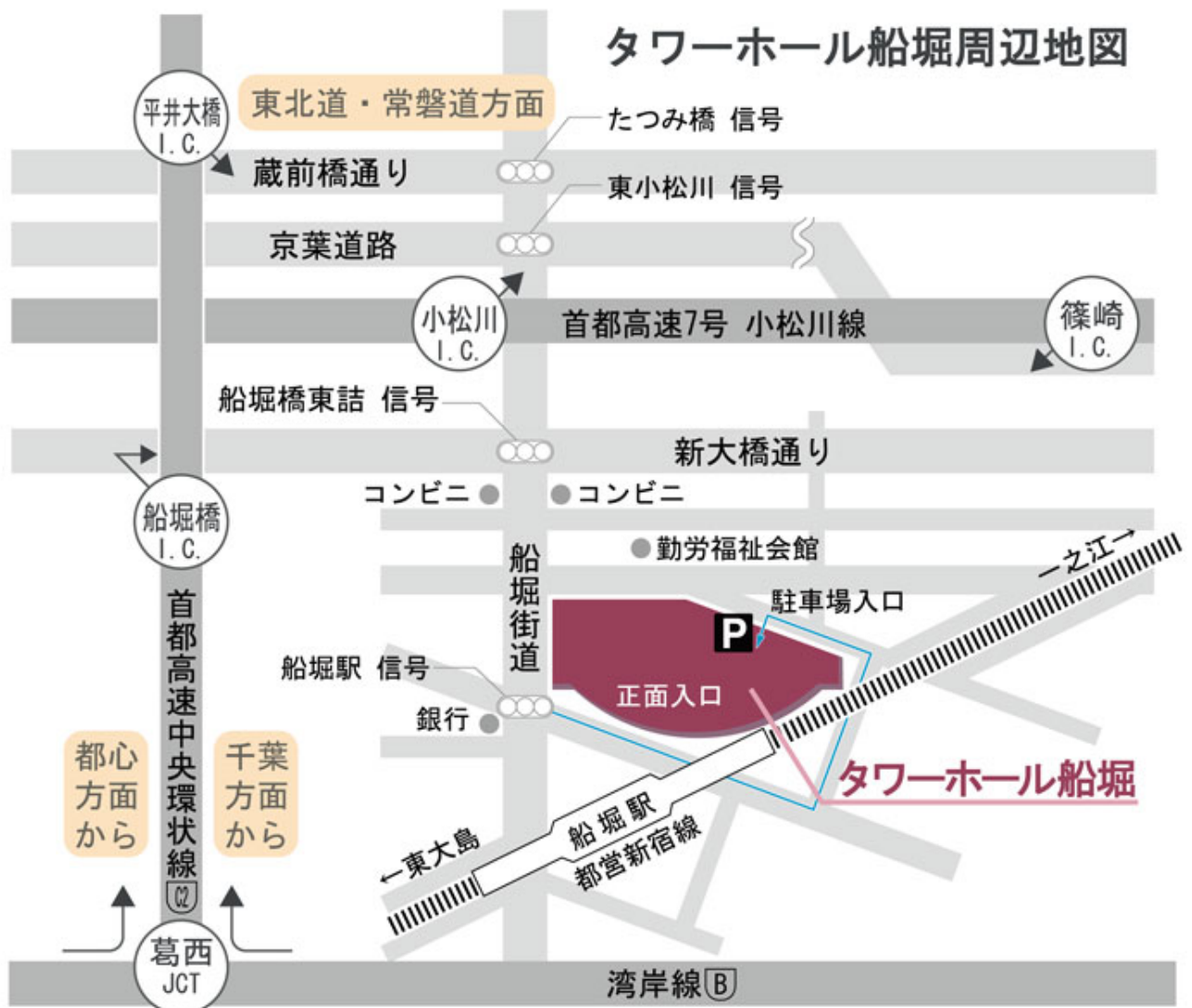
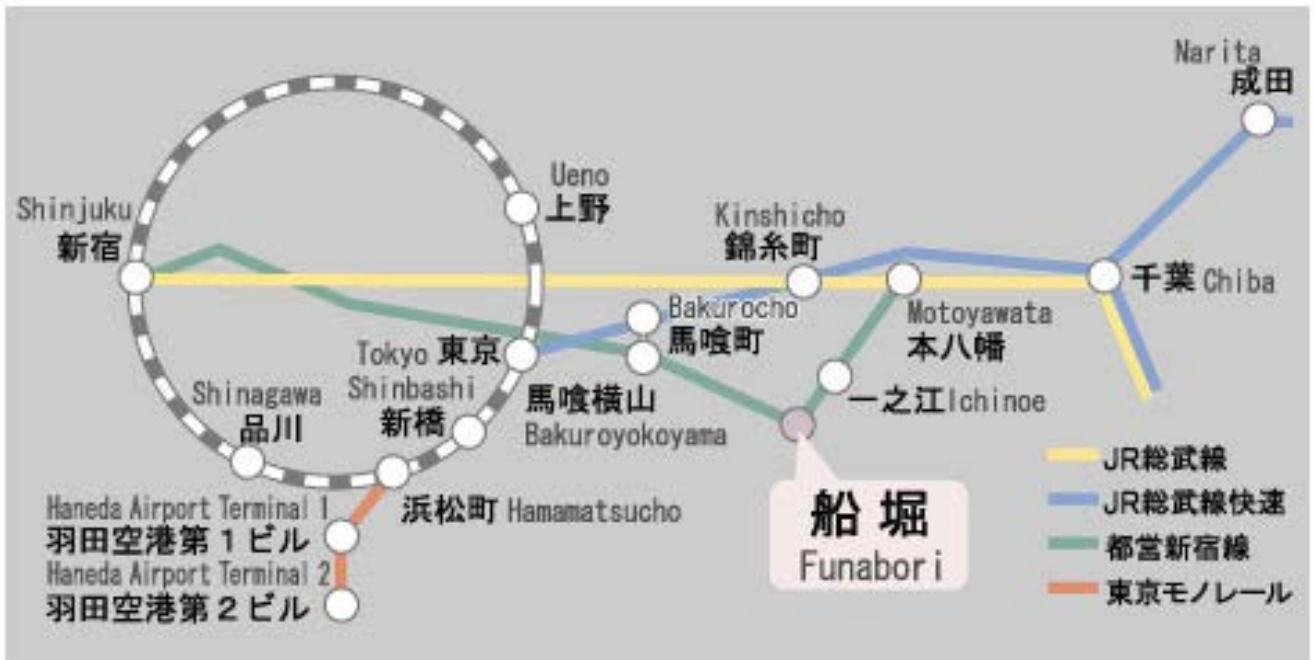


ポスター及びブース配置図



場所	会社名	場所	会社名
A1	株式会社住化分析センター	B6	株式会社東レリサーチセンター
A2	積水メディカル株式会社	B7	日本ウォーターズ株式会社
B1	サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社	B8	株式会社シバヤギ
B2	株式会社島津テクノリサーチ	B9	ヴェオリア・ウォーター・ソリューション & テクノロジー エルガ・ラボウォーター
B3	GE ヘルスケア・ジャパン株式会社	B10	株式会社エービー・サイエックス
B4	株式会社ポゾリサーチセンター	C1	株式会社ユサコ
B5	アジレント・テクノロジー株式会社	C2	株式会社じほう

会場へのアクセス



第6回 JBF シンポジウム開催にあたって

(国立医薬品食品衛生研究所)

○奥田 晴宏

Opening Remarks of 6th JBF Symposium

Haruhiro Okuda

National Institute of Health Sciences

関係者のご尽力により、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2本のガイドライン（LC-MSによる低分子医薬品（その代謝物を含む）の濃度測定とリガンド結合法による医薬品の濃度測定）が完成した。両ガイドラインは、トキシコキネティック試験に使用する薬物や臨床試験における治験薬の生体試料中における定量試験のバリデーションおよび実分析を対象としている。

正確な生体内薬物濃度の測定は、安全かつ効果的な臨床試験の実施や医薬品の有効性および安全性確保の基本である。両ガイドラインの完成により、我が国の生体試料濃度分析の品質が一層向上し、我が国で取得されたデータが国際的な評価に堪えうるものとなることが期待されている。一方、いよいよ両ガイドラインが施行の段階に入り、試験担当者は経験を積むとともに、円滑な運用のために解決すべき課題も浮き彫りになりつつある。

本シンポジウムでは実際に現場で活躍されている研究者からこれらの経験・課題を紹介いただくとともに、現在JBFで進行中のバイオマーカーやLC-MSを用いた高分子医薬品の測定の文書化の現状についても話題提供をいただく予定である。さらに海外の講演者から海外のバイオアナリシスの状況に関しても報告がなされる。

日本および海外におけるバイオアナリシスの現状を把握する絶好の機会であり、参加者にとって有意義なシンポジウムとなることを期待している。

Thank you for joining the 6th JBF symposium.

Two guidelines on Bioanalytical Method Validation in Pharmaceutical Development have been published and are being implemented in Japan; one is for measurement of low molecular drugs and their metabolites in biological samples by LC-MS and the other is for measurement of drugs by ligand binding assays. In this symposium experiences and challenges in implementing the guidelines will be shared with audience. Current status of developing documentation on bioanalysis of large molecule pharmaceuticals using LC-MS as well as on biomarker assay validation will be also introduced.

I hope that this symposium is fruitful for all of the participants.

Program No.

1

JBF 活動報告

(田辺三菱製薬株式会社)

○間湊 雅成

Updates in JBF Activity

Masanari Mabuchi

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

第5回 JBF シンポジウム (2014年3月) 以降の JBF 活動について報告する。JBF は規制下のバイオアナリシスを対象として活動しており、厚生労働省研究班への協力として、2014年4月に発出された「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」の最終化をはじめとし、高分子 MS およびバイオマーカー測定を対象としたワーキンググループに参画してきた。また、2013年7月に発出された LC ガイドラインの解説書編集を行い (2015年2月末発刊予定)、国内外の Bioanalysis 関連団体との連携などに取り組んできた。さらに、今年度のディスカッショングループでは8つのトピックが取り上げられ、より多くの Bioanalysis 関係者の参加と活発な議論が展開されていることに加え、これまでの議論内容の論文化も進めている。

今回のシンポジウムは「規制バイオアナリシスの挑戦」として2日間のプログラムを準備し、高分子 MS やバイオマーカー、それに日本、アジアやグローバルな BMV 関連の話題を取り上げている。JBF 活動に協力をいただいている多くの皆さんに感謝の意を表するとともに、今後の活動についても触れたい。

JBF (バイオアナリシスフォーラム) ホームページ : <http://bioanalysisforum.jp>

I would like to present on JBF activities since 5th JBF Symposium (March 2014).

As cooperation to the MHLW Study Group, we have been working for the finalization of the "Guideline on Bioanalytical Method (Ligand Binding Assay) Validation in Pharmaceutical Development" issued in April 2014 and participating in the Working Group for large molecule MS and biomarker measurement. Also we have been editing the handbook of LC BMV-Guidelines issued in July 2013, and working on cooperation with domestic and foreign bioanalysis related organizations. Discussion Group has now eight topics and has discussed lively with more members, and furthermore has promoted to submit scientific papers of the discussion contents.

The 5th symposium is prepared a program for two days as subtitle of "Challenge of Regulated Bioanalysis" and have taken up the large molecule MS, biomarkers, besides Japan, Asia and the global BMV related topics. We would like to express gratitude to your great cooperation for JBF activities, and to talk about our future activities.

JBF (Japan Bioanalysis Forum), URL: <http://bioanalysisforum.jp/en>

Program No.

2.2

GBC update

Shinobu Kudoh

on behalf of GBC steering committee: P. Timmerman, M. Arnold, F. Garofolo, P. van Amsterdam, M. Golob, B. DeSilva, P. Singhal, D. Tang, M.F. Riccio

○工藤 忍 [株式会社島津テクノリサーチ・Global Bioanalysis Consortium]

The first AAPS/FDA Bioanalytical Workshop in 1990 in Crystal City, USA and its conference report were a major landmark for bioanalysis communities not only in the US but in other countries. With the outcomes of the 2nd Crystal City Workshop, FDA issued a Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation in May 2001. This guidance provided the bioanalytical communities around the world with the regulatory framework for bioanalytical method validation and the application with the method in clinical and preclinical studies based on the consensus established by the industries through the two workshops. The FDA tried to catch up the rapid technological advancements in separation sciences. They also continued to dialogue with the bioanalysis communities to try to provide assistance and supplementary explanations particularly on ligand binding assays and cell-based assays for emerging biologics, which were not sufficiently covered in the guidance. Two additional white papers were published to cover LBA aspects in bioanalysis. At Crystal City III, a controversial topic “Incurred Sample Reanalysis (ISR)” was raised and further discussion was continued to the next Crystal City workshop IV. Meanwhile, other regions/countries other than the US began considering their own guidelines on bioanalysis based on the FDA Guidance and some were issued. The need for harmonization of the bioanalytical guideline was gradually recognized as the landscape surrounding drug R&D changed and more bioanalysis began to be accomplished in many countries besides the US, EU and Japan, where R&D for NCEs were mainly done. With the initiative of the EBF, AAPS, APA and CFABS - formerly CVG Bioanalytical Division, requested the FDA and the EMA for harmonizing currently available guidelines and guidance (hereafter: guidelines) into one for the best bioanalytical practices. At the same time, formation of the Global Bioanalysis Consortium (GBC) was proposed; in which bioanalytical experts as balanced representation from North America, Latin America, Europe/Middle East/Africa and Asia-Pacific came together to discuss potential/facing problems, share practical solutions and exchange views/thoughts on regulated bioanalysis. Finally, bioanalytical best practices were proposed; standing on the reached consensus based on the currently available sciences and technologies. The proposal could be a foundation for a harmonized guidance to be established. The listed publications were made as fruits of intensive discussions by 20 GBC harmonization teams (HTs) categorized by 11 topics related to all types of technologies and molecules, 6 topics related to ligand binding assay technology and 3 topics exclusively related to chromatography assays. The publications should be recognized as just proposals for the best practices identified by the HTs. GBC hopes that the publications can be considered or serve as the best information source when authorities need to define criteria for regulated bioanalysis in their countries. GBC is aware that, some countries may be issuing their own guidelines on regulated bioanalysis in the near future in addition to the ones from US FDA, Brazil ANVISA, the EMA, and Japan MHLW. Apart from our publications made, GBC’s activities

have energized and facilitated sharing or exchanging information and ideas on bioanalysis in many ways among bioanalysts and between bioanalytical communities irrespective of countries. This may perhaps be the biggest achievement made as a result of GBC activities and has acted to minimize biased or convenient interpretation of conveniently selected guidelines. Because, the deviation of information on available guidelines with their rationale and background behind each paragraph has been reduced. Having this greater common understanding, the hurdle of establishing a unified guideline seems to have been much lowered. We are also sure that technology will evolve and it may affect the way of regulated bioanalysis that needs to be changed in the near future. GBC continues to put our every effort into open communication for sharing information and interpretation of guidelines and newly evolved science and technologies in bioanalytical practices. To realize one harmonized regulated bioanalysis guideline to be established or to accept bioanalytical data obtained according to one of guidelines for filing in multiple regulatory bodies, our activities can be transferred to an ICH-type discussion for which GBC may play a role in bringing scientist together, as part of existing teams or by forming new teams. It is obviously GBC's ambition to serve as a pivot point on the continued harmonized interpretation and/or updates of globally agreed guideline.

Finally, the GBC Steering Committee wishes to thank all the scientists having contributed to the GBC's activities.

Table 1: GBC Harmonization team's outcomes

HT	Title	Authors
SC	Introduction to the Proposals from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	P. Timmerman, M. Arnold, B. DeSilva, F. Garofolo, M. Golob, P. van Amsterdam, S. Kudoh, P. Singhal, D. Tang, M.F. Riccio, R. Barrientos, S. Savale, T. Kurokawa
A2	Tiered Approaches to Chromatographic Bioanalytical Method Performance Evaluation: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	S. Lowes, R. Hucker, M. Jemal, J.C. Marini, V.M. Rezende, R. Shoup, P. Singhal, P. Timmerman, T. Yoneyama, N. Weng, D. Zimmer
A3	Method Transfer, Partial Validation, and Cross Validation: Recommendations for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	R.J. Briggs, R. Nicholson, F. Vazvaei, J. Busch, M. Mabuchi, K.S. Mahesh, M. Brudny-Kloeppe, N. Weng, P.A.R. Galvinas, P. Duchene, Pei Hu, R.W. Abbott
A4	Recommendations and Best Practices for Reference Standards and Reagents Used in Bioanalytical Method Validation	J.F. Bower, J.B. McClung, C. Watson, T. Osumi, K. Pastre
A6	Stability: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	N. van de Merbel, N. Savoie, M. Yadav, Y. Ohtsu, J. White, M.F. Riccio, K. Dong, R. de Vries, J. Diancin
A7	Repeat Analysis and Incurred Sample Reanalysis: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	E. Fluhler, F. Vazvaei, P. Singhal, P. Vinck, W. Li, J. Bhatt, T. Boer, A. Chaudhary, M. Tangiuchi, V. Rezende, D. Zhong
A8	Recommendations from the Global Bioanalysis Consortium Team A8: Documentation	T. Verhaeghe, H.H. Barton, H. Hara, R. Hucker, M. Kelley, F. Picard, K.S. Reddy, M.C. Salvadori, E. Woolf
A10	New Frontiers - Accelerator Mass Spectrometry (AMS): Recommendation for Best Practices and Harmonization from Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	G.C. Young, M. Seymour, S.R. Dueker, P. Timmerman, A. Arjomand, K. Nozawa
L1	Large Molecule Run Acceptance: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	M. Kelley, C. Beaver, L.F. Stevenson, R. Bamford, P. Gegwich, Y. Katsuhiko, D. Li, S. Little, A. Muruganandam, D. Stoellner, R.K. Trivedi
L2	Large Molecule Specific Assay Operation: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	L. Stevenson, M. Kelley, B. Gorovits, C. Kingsley, H. Myler, K. Österlund, A. Muruganandam, Y. Minamide, M. Dominguez

HT	Title	Authors
L3	Assay Formats: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	S. Dudal, D. Baltrukonis, R. Crisino, M.J. Goyal, A. Joyce, K. Österlund, J. Smeraglia, Y. Taniguchi, J. Yang
L4	Ligand Binding Assay Critical Reagents and Their Stability: Recommendations and Best Practices from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team	L.E. King, E. Farley, M. Imazato, J. Keefe, M. Khan, M. Ma, K.S. Pihl, P. Sriraman
L5	Automation Practices in Large Molecule Bioanalysis: Recommendations from Group L5 of the Global Bioanalytical Consortium	A. Ahene, C. Calonder, S. Davis, J. Kowalchick, T. Nakamura, P. Nouri, I. Vostiar, Y. Wang, J. Wang
L6	A White Paper-Consensus and Recommendations of a Global Harmonization Team on Assessing the Impact of Immunogenicity on Pharmacokinetic Measurements	J.M. Sailstad, L. Amaravadi, A. Clements-Egan, B. Gorovits, H.A. Myler, R.C. Pillutla, S. Pursuhothama, M. Putman, M.K. Rose, K. Sonehara, L. Tang, J.T. Wustner
S1,2,3	Small Molecule Specific Run Acceptance, Specific Assay Operation, and Chromatographic Run Quality Assessment: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Teams	E.J. Woolf, S. McDougall, D.M. Fast, M. Andraus, M. Barfield, M. Blackburn, B. Gordon, D. Hoffman, N. Inoue, G. Marcelin-Jimenez, A. Flynn, R. LeLacheur, S. Reuschel, R. Santhanam, P. Bennett, B. Duncan, R. Hayes, B. Lausecker, A. Sharma, K. Togashi, R.K. Trivedi, M. Vago, S. White, H. Barton, J.A. Dunn, R.H. Farmen, K. Heinig, C. Holliman, J. Komaba, M.F. Riccio, E. Thomas

バイオアナリシスの中核技術として 20 年以上も使われている LC-MS/MS 法は、高感度で選択的検出が比較的容易に達成可能であるため優れた定量法となる。しかし、制限される溶離液組成と従来からの分離カラムとの組合せに起因する現象や競合的イオン化とスプレー法に起因する検出の危うさも共存する。より信頼性の高いバイオアナリシスの実践のためには、科学技術的理解や解釈に加えて具体的な操作や測定方法などに関して、広く共有する必要性が高まったこともあり、いわゆる Crystal City 会議の開催に至った。そこでの議論と共通認識を基にして FDA が “Guidance for Industry : Bioanalytical Method Validation” を絶妙なタイミングで発行（2001 年）した。それ以来、様々な国や地域でバイブル的に用いられて来た。製薬企業は異なった国や地域にある他の企業やアカデミアと協働する機会が増え、創薬の中心であった北米、EU 並びに日本以外の国々でバイオアナリシスが実施され、創出されるデータを多くの国や地域における承認申請のために使う傾向が強まった。更には、このガイダンスを独自の解釈で運用したり、それを下敷きにした新たなガイドラインが策定された。そのため、それぞれの国や地域が規定する小さな違いによって、データの品質の向上や患者のためになる情報の追加などとは異なる、本質的には重要ではない追加試験の実施や申請資料の再構築などのために時間と費用を費やさなければならないことが増えて行った。また、FDA のガイダンスは、クロマトグラフィーを主な測定法として策定されていたので、バイオ医薬品の研究開発で用いられるリガンド結合法に役立つ説明は乏しいままであった。こうした状況を背景に、2011 年にグローバルバイオアナリシスコンソーシアム(GBC) が発足した。GBC は、規制文書を自ら策定して発行する団体では無いが、より安全で効果の高い医薬品を患者や医療現場にいち早く届けるために貢献したいと考える。それには、本質的には重要ではない些細な規制の違いや解釈の不一致による繰り返しや、追加測定あるいは書類の再構築などは極力省くことが必要であると考え。そして、製薬関連企業と様々な国や地域の審査・規制当局の双方が了承する、世界レベルで調和あるいは統一されるガイドラインの策定、あるいは、それぞれのガイドラインに従った測定結果の相互受入れの実現が、患者や医療現場の利益になると考える。当初の予定では、GBC の HT での話し合いの成果として “Best Practices” を国際会議の場で示し、より多くの意見や新たな考え方を吸収後、更に良い “Best Practices” に修正して、各国、各地域の規制当局や医薬品関連企業に提言して行く予定であった。しかし、FDA の改訂案の発出が流動的であったため、HT 活動の成果を AAPS 誌に投稿し公表した(Table 1)。HT における話し合いや情報交換が、各国・各地域の BA 関連支援団体内や団体間での議論、情報の共有、更には人的交流を活性化した。その結果、バイ

アナリシスのより確かな方法や既存の規制の意味などの理解が共通認識として深まった。そのことによって、GBC 創設の動機の一つでもあった既存のガイドラインの都合の良い解釈あるいは勝手な引用の防止に一定の歯止めとなっていると捉えている。また、地域間によるバイオアナリシスの質の差あるいは不必要な実験や作業の増加などの諸問題の様相が好転して来たようにも思える。これらは、論文発表にも劣らない大きな活動の成果だと自負している。また、FDA のガイダンス以外の創出や実践方法にも良い影響を及ぼした。身近な例では日本のガイドラインの策定がある。このように、好ましい変化の延長線上で、調和された一つのガイダンスとして結実させる道のほか、様々な国や地域での医薬品申請に適用できるように、歩みよりながらも地域性を反映した複数のガイドラインの共存の道もあると思う。そのためには、今後の GBC の活動の方向性と存在の有り方にも変化が必要となるかも知れない。展開によっては、例えば北米、EU と日本、中国、インド以外にも、GBC には参画していないアジア太平洋地域でバイオアナリシスが盛んな韓国、台湾、インドネシア、オーストラリアなどにも呼びかけて、調和の輪を拡大させる、あるいは ICH そのものの枠組みの中に話合いの場を移して調和に向けた活動を継続して行く選択肢もあるのではないかと考える。何れにしても、GBC は様々なバイオアナリシス関連団体と築いた関係を生かし、共に活動の中核を担う所存である。

最後に、HT への参加を通して GBC の活動に直接的に貢献して下さった皆様並びに活動の主旨にご賛同頂きご支援して下さった皆様に GBC-SC 一同深謝申し上げます。

Program No.

3.1

医薬品開発においてヒト内在性物質を測定する際の定量分析法に関する留意点（案）の概要：規制の重要性と今後の課題

（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）

○鈴木孝昌, JBF バイオマーカーTF

An overview of the draft concept paper on quantitative measurements of endogenous biomarkers for drug developments; regulatory importance and future directions

Takayoshi Suzuki, JBF Biomarker TF

Div. Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences,

厚生労働科学研究「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究」のバイオアナリシス分科会において、バイオマーカーの分析バリデーションについて検討を行う目的でWGを立ち上げ、議論が行われた。当初、広くバイオマーカー測定に関するコンセプトペーパーの取りまとめが望まれたが、時間的制約もあり、医薬品開発の後期に申請用のデータとして提出する内在性物質の定量測定に焦点を絞って検討することとなった。そして、JBFのタスクフォースにより、ヒト内在性物質をバイオマーカーとして利用する際の定量分析法に関する留意点が、コンセプトペーパー案として提出された。この背景には、すでに発出された低分子LC-MSおよびリガンド結合法に関するガイドラインでは内在性物質の測定は対象とされていないため、これらを参照して内在性物質測定のバリデーションをする際に適応が難しい項目が生じるという事情もあった。今回このコンセプトペーパー案をレビューする過程において、審査側であるPMDAと開発側である製薬企業サイドの規制に対する基本的な考え方の違いが浮き彫りとなったという印象をもったため、その点に関してもあわせて言及したい

本コンセプトペーパー案では、マトリックスや標準物質の取り扱いに関する留意点、検量線と定量下限の設定法、真度・精度の設定法、安定性の評価、および市販キットを使用する場合の留意点について言及されている。本留意点の内容についてはすでに業界団体のレビューを経て合意された内容となっているが、現在バイオマーカーという言葉の取り扱い、および本コンセプトペーパー案の位置づけ等を含めて、審査側であるPMDAの合意を得るための努力がなされている。本シンポジウムでは、その後の経緯についてご説明できる予定である。

広くバイオマーカーの利用に目を向けると、最近では、医薬品開発とバイオマーカー測定が密接な関係を持ってきており、患者層別のためのいわゆる“コンパニオン診断薬”の開発が重要な位置を占めてきている。従来、診断薬は診断薬メーカーがその開発を担ってきたが、これからは製薬企業側が診断薬を含めたバイオマーカー測定に積極的に関与する必要性が出てきており、今後の方向性として、もう少し広い意味でのバイオマーカー測定の意義と留意点について考えてみたい。

そもそもバイオマーカーとして内因性物質を定量する際には、より定性的な分析が主となる。また定量性が要求される測定においても、薬物濃度測定とは違いコントロール値がゼロではなく、その変動も考慮しなければいけないため、感度や精度の高い測定が難しい。逆に言えば、あまり高い精度、真度が要求される物質はバイオマーカーとしては適さないとも言える。定性的判断をする際のカットオフ値の設定法、コントロール（定常状態）における変動などの要因と合わせ、バイオマーカー測定においては生体試料の取り扱いに対する注意が重要であり、測定対象物質の種類(DNA, RNA, タンパク等)や測定方法(LC-MS, LBA, RT-PCR等)に応じた検討が必要と考えられる。さらに、絶対値よりも変動が重要となる場合や、内因性のリファレンス物質の設定、測定の再現性、妨害物質などの検討がfit for purposeで必要となる。加え

て医薬品開発過程において、開発初期の測定法から最終製品としての診断薬への移行におけるデータのブリッジングなどの課題がある。コンパニオン診断薬の開発を見据えた場合、むしろ医薬品開発の現場からの寄与が重要な役割を果たすと期待され、そのためのバイオマーカー測定に関する指針の検討が今後望まれる。

JBF Biomarker TF has prepared a draft concept paper on quantitative measurements of endogenous biomarkers for drug developments upon a request of BMV WG. After the publication of the guidelines for LC-MS and LBA, it is tend to be desired that quantitative measurements of endogenous substances may also follow these guidelines, although they are out of scope of the guidelines. However, there are several difficulties for endogenous substances to follow the existing guidelines. Then specific issues to be considered were summarized as a draft concept paper which is under review now. The overview of the draft paper will be introduced, together with a regulatory importance and future directions of biomarker measurements.

Program No.

3.2

Fit-for-Purpose Biomarker Assay Validation: From Concept to Practices

Jean W. Lee, Ph.D., FAAPS

BioQualQuan, LLC

Current medical product development path is becoming increasingly challenging, inefficient and costly. Biomarkers of safety and efficacy are critical tools to improve predictability, efficiency and confident decisions on the right drug and dosages for the right patients. The majority of biomarkers are endogenous proteins, which are generally analyzed by ligand binding assays (LBA). Due to the heterogeneous nature of the biomarkers, LBA method validation have challenges that are different from protein biotherapeutics, e.g., the lack of a purified and characterized reference standard, and issues of calibrator matrix and sample controls. A fit-for-purpose assay validation and application for biomarkers proposed by Lee et al. in 2006 has been widely adopted. This concept stated that method validation of biomarkers should be considered as a continuous and evolving processes with two types of validation: “Exploratory” (analytical qualification) for early investigation and “Advanced” for later pivotal studies. Exploratory Validation is conducted with less rigor, including investigations on an initial range-finding of normal and target populations, sample collection integrity and short term sample stability, brief selectivity (parallelism), precision and relative accuracy. The Advanced Validation extends the characterization beyond those of Exploratory, including additional specificity, sensitivity, parallelism, adjusted assay range, long term reagent and sample storage stability, method robustness and document control. A Biomarker Work Plan should be set up prior to method validation, stating the intended application of the method (purpose), the desired method sensitivity and precision if possible. For LBA using commercial kits, multiple lot reagent performance consistency of authentic incurred sample pools should be demonstrated by the In Study Validation data. Practices of Exploratory and Advanced method validation and applications will be illustrated with examples.

Program No.

3.3

医薬品開発戦略に基づいたバイオマーカー測定法開発

(第一三共株式会社)

○小林 信博

Biomarker assay development based on drug R&D strategy

Nobuhiro Kobayashi

DaiichiSankyo Co., Ltd.,

製薬企業における臨床バイオマーカー定量法開発は、一般的に分析の専門家がその責を担うと考える。分析の専門家は、バイオマーカーの生物学的な特性について十分考慮されるであろうが、その一方で、その利用目的まで議論に加わった上で測定法開発に関与しているかという点では、各製薬企業で温度差があることは容易に想像される。本発表の前半部分では、医薬品開発戦略を十分理解した上で臨床におけるバイオマーカー測定法を開発することの意義について触れてみたい。

また、発表者は本セッションの冒頭にリーダーの鈴木先生から紹介されるコンセプトペーパーの草案作成タスクフォースに加わっており、さまざまな意見に触れる機会を与えていただいた。そのなかから、複数の質問コメントのあった部分について実例を交えた議論を加えたい。

It is considered that analytical experts should be responsible for clinical biomarker assay development in general. They expect to give much thought to the biological characterization of the target biomarker for the assay development procedure, while it is easy to assume that the pharmaceutical companies give various answers to the question asking whether the person in charge of biomarker assay development join the discussion on the utilization purpose of the biomarkers. In the first half of my presentation, I would like to present the significance of biomarker assay development based on the drug R&D strategy.

On a different note, I joined a task force for a draft concept paper on assay validation of endogenous substances, and had a chance to refer in the review of the draft concept paper to various thoughts. I'd like to pick up some controversial matters from the draft concept papers in the second half of my presentation.

Program No.

3.4

臨床検査におけるバイオマーカー測定
－規制バイオアナリシスとの比較－

(株式会社LSIメディエンス)

○中井 恵子

Biomarker assay as clinical laboratory test –Comparison with regulated bioanalysis–

Keiko Nakai

LSI Medience Corporation

医薬品開発において、バイオマーカーの利用が次第に高まってきている。その実施時期は、探索研究から臨床試験までと幅広く、測定対象は、薬力学マーカー、毒性マーカー、診断マーカー、モニタリングマーカー、安全性マーカーと多様である。また、研究方法も様々であり、バイオマーカーを見出して新たな方法で測定する場合もあるが、既に生化学検査値や血液学検査値などの臨床検査値を評価に用いている場合もある。

今回、臨床検査としてのバイオマーカー測定に着目し、当社における実施基準、検査法のバリデーション、実際の検査時の精度管理について紹介すると共に、規制バイオアナリシスと比較する。

The use of biomarker is increasingly important in drug development. It is widely conducted from a screening period to clinical trial study, and the analyte is a variable such as pharmacodynamic marker, toxicological marker, diagnostic marker, monitoring marker, and safety marker. There are many approaches, in one example, a new analytical method being developed to find new markers, or cases using clinical test data.

In this presentation, attention is being focused on the clinical laboratory test, introducing criteria for registration and accreditation, as well as validation and quality control in our company. Additionally, the process in the clinical laboratory test will be compared with that of the regulated analysis.

Program No.

4.1

Cross Validation and Matrix Effect – Two Critical Factors in Ensuring Success in Regulated Bioanalysis

Luke Bi

Covance Pharmaceutical R&D (Shanghai) Co., Ltd

Cross validation becomes a regulatory requirement to ensure consistency of the results generated from different labs or using different methods. Covance Shanghai Bioanalytical has collaborated with bioanalytical labs outside of China to support many global phase 3 trials. In the process, Covance Shanghai has gained a lot of experience from over 50 successful cross validation studies with the sponsor lab and other CROs over the past six years.

In order to ensure success in cross validation, Covance Shanghai has taken many measures to control the key analytical processes, such as the preparation of the stock solution, working solution, and controlling the matrix effect, etc. In one cross validation study, the hygroscopic reference standard introduced approximately 5% difference in the potency and contributed to the consistent positive bias in the cross validation results.

Cross validation is also very effective way to verify the analytical results and the bioanalytical laboratory operation. In one Phase 3 study, the PK exposure in Chinese population was significantly higher than that of Caucasian. A cross validation test was conducted in order to investigate the laboratory operation. The successful cross validation proved validity of the study results and the sponsor gained more confidence in the bioanalytical quality system at Covance Shanghai.

Matrix effect could also contribute to the bias in the cross validation study. The matrix effect could lead to consistent higher or lower signal response in the study samples. Using stable labeled ISTD could minimize the impact of matrix effect; however in rare occasions matrix effect could still have impact on cross validation study.

The method performance in matrix from different race is always an intriguing topic to the bioanalytical world. Covance Shanghai has performed matrix effect and selectivity evaluation in Chinese, Japanese and Australian in the past. In the test, QCs prepared in six individual lots from the specific race are being evaluated by CALs prepared in Caucasian matrix. Matrix effect is quite rare among different races for small molecule LC/MS/MS assay; however LC/MS/MS methodology for large molecule analysis is more complex and matrix effect should be evaluated carefully.

Program No.

4.2

Bioanalytical Best Practice in Australia – a CPR perspective

Andrew Dinan - Senior Director of Bioanalytical Services

CPR Pharma Services Pty Ltd, Adelaide, AUSTRALIA

Bioanalytical expertise in Australia has evolved over the last 20-30 years. Initially the work was with generic small molecules using HPLC supporting mainly bioequivalence and Bioavailability studies. In the 2000's LC/MS/MS was introduced and is now the global technique of choice. Australia has 4 dedicated phase 1 units with considerable experience. CMAX was the first established in the mid 1990's and where I managed the Bioanalytical department for several years. The units now do considerable amount of work for FIH phase 1 studies due to the favourable regulatory framework in Australia and their high level of expertise. The client base is global, with the majority from the US and with Asia as a fast growing segment. Australia itself does not have a large domestic pharma market.

Consequently bioanalytical expertise in Australia has grown to meet the demand, with high level of assay development skills for NCE and fast turnaround of cohort batches for dose escalation decisions. In recent years, immunoassay capability has also been introduced to support Biologic drug development (PK, ADA) and also analysis of specialist biomarkers. In line with the global client base, the bioanalytical work conducted is for US and European markets and consequently the BMV guidance's followed are from the FDA and EMA. The Bioanalytical services now offered in Australia cover all phases of clinical development.

The presentation will expand in more detail on the CPR perspective i.e. Quality systems, BMV guidance's followed, internal structure, assay development expertise and a couple of case studies involved both LC/MS/MS and Immunoassay.

The JBF is certainly a significant Bioanalytical meeting in the Asia –Pacific region and is understandable considered the depth and maturity of the Japanese Pharma market. From this base, a vision of the future could well include a regular Asia Pacific wide regional Bioanalytical meeting which could encompass both expert presentations and also structured workshops to train the new staff the region will require in the future.

Program No.

4.3

最近の韓国でのバイオアナリシスの状況

(株式会社 SCAS-BTT バイオアナリシス)

○谷口 昌広

Current Bioanalytical Circumstance in Korea

Masahiro Taniguchi

SCAS-BTT Bioanalysis Co., Ltd.

日本の分析 CRO である株式会社住化分析センター及び韓国の非臨床 CRO である Biototech との Joint Venture として 2011 年 5 月に分析 CRO として韓国に設立された株式会社 SCAS-BTT バイオアナリシスを通して、韓国でのバイオアナリシスの状況を紹介します。医薬品開発国としては、発展途上である韓国では、日本とは異なる点がいくつかあり、それらについて紹介します。

① 株式会社 SCAS-BTT バイオアナリシスの紹介, ② BMV ガイドラインの日米欧韓の比較, ③ バイオアナリシスでの日本と韓国の違いについて, ④ BE 試験の進め方, ⑤ 韓国医薬品市場, ⑥ 韓国医薬品開発 CRO 市場, ⑦ 韓国医薬品開発の臨床試験状況などについて演者の経験に基づいて説明する。

Current bioanalytical circumstance in Korea is introduced based on the experiences at the analytical CRO, SCAS-BTT Bioanalysis Co., Ltd. (SBB) in Korea, founded as joint venture of the analytical CRO, Sumika Chemical Analysis Service, Ltd. (SCAS) in Japan and the non-clinical CRO, Biototech Co., Ltd. (BTT) in Korea. In the Korea, one of emerging countries in the pharmaceutical industry, there are some different points to be considered in comparison with Japan.

a. Introduction of SBB, b. Korean BMV guideline and its comparison with Japanese, EMA, and FDA (2013 draft), c. Different point from Japan in bioanalysis, d. Bioequivalence study process in Korea, e. Pharmaceutical market in Korea, f. CRO industry in Korea, g. Clinical trial status in Korea

Program No.

5.1.1

DG オープンディスカッション：DG2014-06

分析に活かす『失敗学』

(科研製薬株式会社¹、グラクソ・スミスクライン株式会社²、株式会社住化分析センター³、株式会社新日本科学⁴、田辺三菱製薬株式会社⁵、日本たばこ産業株式会社⁶、大日本住友製薬株式会社⁷、小野薬品工業株式会社⁸)

青山 昭則¹、五十嵐 春江²、齊藤 久美子³、川端 光彦⁴、匹田 久美子⁵、山田 直人⁶、落合 尚子⁷、細川 裕矢⁸

Discussion group open discussion: DG2014-06: “The Study of Failure” in analytical studies

Akinori Aoyama¹, Harue Igarashi², Kumiko Saito³, Mitsuhiko Kawabata⁴, Kumiko Hikida⁵, Naohito Yamada⁶, Shoko Ochiai⁷, Yuya Hosokawa⁸

¹ Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., ² GlaxoSmithKline K.K., ³ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., ⁴ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ⁵ Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

⁶ Japan Tobacco Inc., ⁷ Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., ⁸ Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

バイオアナリシスにおいて、多くのバイオアナリストがさまざまな「失敗」を経験している。本 DG は、バイオアナリストの失敗を集約し、「失敗学」の観点から、「失敗しないための知識」をバイオアナリストに提供及び共有することを目的として活動した。

2014 年 11 月に JBF パートナー 38 社及び DG サポーター 139 名を対象にアンケートを実施し、低分子の LC/MS 分析事例を中心に、100 件以上の失敗事例を収集した。我々は、そのすべての失敗事例について、分析操作の時系列を念頭に、1. 試料調製、2. 前処理、3. 分離、4. 検出、5. その他（機器、器具等）に分類した。さらに、それらの失敗事例について、原因別（コンタミネーション、安定性、試験材料のロット差など）に精査し、その真因と推奨すべき解決策について議論したので報告する。

会場で「失敗しないための知識」について、一緒に議論をしませんか？

Most bioanalysts have experienced various failure. From the point of "The Study of Failure", it is important to share the examples of failure. The purpose of this discussion group (DG) is to share the examples of failure with bioanalysts and to provide the “Knowledge to prevent failure” in bioanalysis.

We conducted a survey targeting JBF partner companies and DG supporters (38 companies, 139 people) in November 2014 and obtained more than 100 examples of “Failure” in the small-molecule LC/MS analysis. Then, we classified all of the “Failure” obtained from the survey into “Sample preparation”, “Sample processing”, “LC separation”, “MS detection” and “Others (analytical equipment, test materials, etc.)”, in accordance with each step of bioanalysis. In addition, we were considered the detail of the cause (contamination, stability, lot difference of the test materials, etc.) of these failure.

In this open discussion, we will present our discussion and recommendation of the “Knowledge to prevent failure” in bioanalysis.

Program No.

5.1.2

DG オープンディスカッション：DG2014-07

分析法の構築

(小野薬品工業株式会社¹，大塚製薬株式会社²，田辺三菱製薬株式会社³，富山化学工業株式会社⁴，株式会社新日本科学⁵，コアメッド株式会社⁶，株式会社住化分析センター⁷)

野田 巧¹，大住 孝彦²，神波 亜矢子³，副島 呉竹⁴，戸田 亜希子⁵，服部 芳明⁶，
牟田口 国則⁷

Discussion group open discussion: DG2014-07:

Development of analysis method

Takumi Noda¹，Takahiko Osumi²，Ayako Kannami³，Kuretake Soejima⁴，Akiko Toda⁵，
Yoshiaki Hattori⁶，Kuninori Mutaguchi⁷

¹ Ono Pharmaceutical Co., Ltd., ² Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., ³ Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, ⁴ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ⁵ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ⁶ Coremed Corporation, ⁷ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

医薬品開発では、非臨床および臨床試験において薬物の生体試料中濃度測定を行うために、薬物ごとに分析法が構築される。その分析法は適切に妥当性が確認され、十分な信頼性を有することが規制当局より求められている。分析法の妥当性・信頼性に関しては従うべき評価項目が明確化されている一方で、分析法の構築に関する情報共有は進んでいない。そのため参考のできる社外情報は少なく、社内の限られた情報の中から担当者が知恵を絞って行っているのが現状である。このような背景から、国内の医薬品開発の現場で用いられている分析法を広く調査し、担当者が分析法を構築する際の羅針盤となるような情報を提供すべく、本 DG において議論を重ねてきた。本シンポジウムでは、JBF パートナーおよび DG サポーターを対象に実施したアンケートの集計結果を報告するとともに、メンバーで議論してまとめた分析法構築において推奨される検討方法を紹介する。

In the development of medical products, the bioanalytical methods are developed to measure drug concentrations in non-clinical and clinical biological samples. The regulatory agencies demand the methods with adequate validity and reliability, and clarify evaluation items about validity and reliability of the methods. On the other hand, only limited in-house information on how to develop a method is available for method developers. Therefore, currently, they develop a method through a trial and error process. It is inefficient process. We, DG2014-07 members, think that sharing information about methods used in Japan is considered helpful to develop a method more efficiently. So we surveyed the methods which JBF partners and DG supporters use and spent a lot of time discussing recommended method development process. We hope that the results of our survey and our discussion could be a compass for method developers.

Program No.

5.1.3

DG オープンディスカッション：DG2014-08

内因性物質の定量

(グラクソ・スミスクライン株式会社¹，大塚製薬株式会社²，東和薬品株式会社³，株式会社新日本科学⁴，株式会社LSIメディエンス⁵，帝人ファーマ株式会社⁶，小野薬品工業株式会社⁷，株式会社住化分析センター⁸)

若松 明¹，大住 孝彦²，落合 美登里³，河田 哲志⁴，北嶋 千賀⁵，酒井 和明⁶，島田 英一⁷，山口 建⁸

Discussion group open discussion: DG2014-08: Quantitative analysis of endogenous substance

Akira Wakamatsu¹，Takahiko Osumi²，Midori Ochiai³，Satoshi Kawada⁴，Chika Kitajima⁵，
Kazuaki Sakai⁶，Eiichi Shimada⁷，Takeru Yamaguchi⁸

¹ GlaxoSmithKline K.K.，² Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.，³ Towa Pharmaceutical Co., Ltd.，

⁴ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.，⁵ LSI Medience Corporation，⁶ Teijin Pharma Ltd.，

⁷ Ono Pharmaceutical Co., Ltd.，⁸ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

生体試料中の内因性物質を測定する場合、ブランクの生体マトリックスにも分析対象物が含まれるため、検量線試料及びQC試料調製におけるマトリックスの選択や、バリデーション試験の実施方法および評価基準に課題がある。厚生労働省の発出したBMVガイドライン（LCガイドライン）では、内因性物質は対象外であることから、バリデーション試験または実試料分析の実施方法/評価基準について分析者または分析施設が各自で定めているのが現状である。本DGでは内因性物質の定量をテーマに、バリデーション試験および実試料分析の考え方の調査と推奨方法の提示を目標に議論した。

議論の対象を絞るため、低分子（分子量1000程度まで）の内因性物質に限定し、また分析対象の内因性物質を投与する場合を想定し、分析方法をLC-MS法（LC-MS/MS含む）とした。まず、国内の実態調査を目的としたアンケートの集計結果と、その結果を基にメンバー8名で議論してまとめた推奨方法について報告する。

Considering the assay of endogenous substances in biological samples, the implementation and evaluation of method validation and sample analysis are difficult especially to select blank biological matrix for calibration standard and QC samples because of presence of endogenous substances as analyte in the original biological matrix. As assay of endogenous substance is not focused in the Japan BMV guideline (LC guideline) released from MHLW on 2013, researchers and assay facilities have to decide the procedure for method validation and sample analysis by own. The theme in this DG is “quantitative determination of endogenous substance” and 8 members discussed the best way to conduct method validation and sample analysis to deliver the recommended methods.

The “endogenous substances” are defined as low molecules below 1000 MW units and also assumed when the endogenous substances are dosed (ex vitamins etc). And target analytical method is as LC-MS or LC-MS/MS. In this symposium, the results of actual situation surveys within Japan and recommended method based on the survey results will be reported.

Program No.

5.1.4

DG オープンディスカッション：DG2014-09 定量法の段階的アプローチ (2)

(日本化薬株式会社¹, 株式会社中外医学研究所², 杏林製薬株式会社³, 科研製薬株式会社⁴, 小野薬品工業株式会社⁵, 株式会社住化分析センター⁶, 田辺三菱製薬株式会社⁷, 株式会社東レリサーチセンター⁸, 大塚製薬株式会社⁹)

丹羽 誠¹, 内村隆秀², 小関望³, 薩川正広⁴, 橋本義孝⁵, 西村直浩⁶, 真弓剛⁷, 安田穰⁸, 横井宏之⁹

Discussion group open discussion: DG2014-09: Tiered approach for metabolite quantification (2)

Makoto Niwa¹, Takahide Uchimura², Nozomu Koseki³, Masahiro Satsukawa⁴, Yoshitaka Hashimoto⁵, Naohiro Nishimura⁶, Tsuyoshi Mayumi⁷, Yutaka Yasuda⁸ and Hiroyuki Yokoi⁹

¹ *Nippon Kayaku Co., Ltd.*, ² *Chugai Research Institute for Medical Science, Inc.*,

³ *Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.*, ⁴ *Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.*, ⁵ *Ono Pharmaceutical Co., Ltd.*,

⁶ *Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.*, ⁷ *Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation*,

⁸ *Toray Research Center, Inc.*, ⁹ *Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*

段階的アプローチは、医薬品の開発初期段階では分析法の検証を限定的にのみ行い、順次検討項目を充実させていく手法であり、EBF 及び GBC で検討され、その概念は日本の BMV ガイドラインにも取り入れられている。しかし、実際に運用するにあたっての情報は十分でなかったことから、2013 年に代謝物定量法の段階的アプローチをトピックとして取り上げ、2014 年も継続して議論してきた。

今回、段階的アプローチを活用するための現状分析として、(1)段階的アプローチを実際に意識・活用しているか、(2)Validated method 以外で取得したデータを申請資料に含めることをどう考えるか、(3)血漿中代謝物について、早期に代謝物を定量して問題の有無を明らかにする手法と、スピードとの兼ね合いから定量を先送りしながら開発を進める手法と、どちらが用いられているか、(4)尿中代謝物定量法の確認レベルはどの程度が適切と考えるか、(5)ヒト特異的代謝物が臨床入り後に見つかったとき、定量的な考察を加えるため、過去の臨床検体を遡って分析することがあるか、についてアンケート調査とその結果からの考察を行った。

Tiered approach is a strategy to limit the characterization of an analytical method initially and to gradually expand parameters to be characterized and moving toward a full validation as the development process proceeds. This approach is discussed in EBF and GBC, and its principle is reflected in Japanese BMV guideline, but there was not sufficient information to put this approach into practice. Thus, tiered approach for metabolite quantification was adopted as a DG topic in 2013 and subsequently has been discussed throughout 2014.

This time following items are raised. 1) recognition of tiered approach, 2) CTD filing of the data obtained by the analytical methods other than “validated” method, 3) preference on strategy; early metabolite quantification or tiered metabolite characterization (later formal quantification) 4) method characterization level of urinary metabolite, and 5) possibility of retrospective analysis of human samples in case that human specific metabolite is found in later stage. On these items, survey by questionnaire and further discussion within DG was performed.

Program No.

5.1.5

DG オープンディスカッション：DG2014-10 Partial validation (3)

(大塚製薬株式会社¹，株式会社新日本科学²，田辺三菱製薬株式会社³，塩野義製薬株式会社⁴，株式会社住化分析センター⁵，株式会社LSIメディエンス⁶，味の素製薬株式会社⁷，日本たばこ産業株式会社⁸，株式会社東レリサーチセンター⁹，中外製薬株式会社¹⁰，株式会社JCLバイオアッセイ¹¹)

望月 あゆみ¹，家木 克典²，加藤 杏子³，上森 浩⁴，田中 照久⁵，中井 恵子⁶，中山 聡⁷，永尾 明美⁸，長岡 作希子⁹，難波 英太郎¹⁰，西口 有美¹¹

Discussion group open discussion: DG2014-10: Partial Validation (3)

Ayumi Mochizuki¹，Katsunori Ieki²，Kyoko Kato³，Hiroshi Kamimori⁴，Teruhisa Tanaka⁵，Keiko Nakai⁶，Akira Nakayama⁷，Akemi Nagao⁸，Sakiko Nagaoka⁹，Eitaro Nanba¹⁰，Yumi Nishiguchi¹¹
¹ *Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*, ² *Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.*, ³ *Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation*, ⁴ *Shionogi & Co., Ltd.*, ⁵ *Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.*,
⁶ *LSI Medience Corporation*, ⁷ *Ajinomoto Pharmaceuticals Co., Ltd.*, ⁸ *Japan Tobacco Inc.*,
⁹ *Toray Research Center, Inc.*, ¹⁰ *Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.*, ¹¹ *JCL Bioassay Corporation*

長期にわたる医薬品開発において生体試料中薬物濃度分析法をバリデートした後に部分的に変更することは珍しくないが，世界各国の規制当局から発行されているガイダンスやガイドラインでは変更内容の記載は代表的な事例に留まり，partial validation の必要性の判断と実施内容は試験実施者に委ねられている。このような背景から，partial validation は 2012 年にトピックとして取り上げられ，2013 年も継続して，測定機器やマトリックスの変更をテーマとして議論されてきた。

今年度は溶血及び高脂質血漿の評価，測定施設，測定担当者，測定・解析条件の変更をテーマとして議論を行った。今回のシンポジウムでは，国内の製薬メーカー及びCROの実態調査を目的としてJBFパートナーを対象に実施したアンケートの集計結果と，その結果を基にメンバー11名で議論してまとめた提案内容を報告する。

－皆さんも，日頃疑問に感じていることについて，私達と意見交換してみませんか？－

During long drug development periods, we often need to change a part of fully validated initial methods depending on wide varieties of situations. Requirements for full validation are well defined in various guidance and guidelines; however, those for partial validation are not clearly described yet and its necessity and evaluation method are determined at own discretion.

As one of the activities of the Japan bioanalysis forum (JBF), a discussion group was established in 2012 to discuss partial validation for changes in analytical instruments. Another discussion group was then formed in 2013 and discussed partial validation for changes in plasma matrix focusing on the small molecule assay using LC-MS/MS.

Our discussion group, DG2014-10, selected hemolysis, lipemic plasma, as well as changes in site, analyst, and LC-MS/MS conditions for the topics and has been discussing them. In our presentation, results of questionnaire surveys answered by pharmaceutical companies and CROs in Japan and our proposal will be shared. Let's have a fruitful discussion!

Program No.

5.1.6

DG オープンディスカッション：DG2014-11

抗薬物抗体（ADA）測定

（LSIメディエンス¹，大日本住友製薬²，アステラス製薬³，JCRファーマ⁴，新日本科学⁵，協和発酵キリン⁶，中外製薬株式会社⁷，住化分析センター⁸）

山本 健一¹，角辻 賢太²，高村 不二子³，田中 登⁴，野村 達希⁵，

細木 淳⁶，宮 和弘⁷，宮本 裕恵⁸

Discussion group open discussion: DG2014-11: Anti-Drug Antibody (ADA) Assay

Ken-ichi Yamamoto¹，Kenta Kadotsuji²，Fujiko Takamura³，Noboru Tanaka⁴，Tatuki Nomura⁵，
Jun Hosogi⁶，Kazuhiro Miya⁷，Hiroe Miyamoto⁸

¹ LSI Medience Corporation, ² Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., ³ Astellas Pharma Inc.,

⁴ JCR Pharmaceuticals Co., Ltd., ⁵ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ⁶ Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., ⁷ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ⁸ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

現在，種々の疾患に対して抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品が開発されており，それらの薬物濃度測定には主に ligand binding assay (LBA) が使用されている。また，薬効や安全性の指標となる各種バイオマーカー測定でも LBA が使用されることが多い。そこで，2013 年から JBF で開始されたディスカッショングループ (DG) においてトピックの一つとして LBA を取り上げ，第 4 回及び第 5 回 JBF シンポジウムでその成果を発表した。本 DG では，引き続き抗薬物抗体 (ADA) 測定に焦点を当て，議論を行ったので，その成果を発表する。

本 DG では ADA 測定のブランクマトリクスの使用期限，標準抗体の設定，最少希釈倍率の設定方法，中和活性測定の必要性並びにメソッド，バイオシミラーの ADA 測定，極めて小さいカットオフ値が算出された場合の対応などをメンバーで議論した。

本発表では DG の議論内容の概要を紹介し，ADA 測定の標準的手法のありかたや信頼性確保について議論の一助としたい。

Biotechnology-based drugs, typified by antibody drugs, are currently being developed for various diseases. The ligand binding assay (LBA) is being used for the concentration measurement of these drugs. LBA is also commonly used to measure various biomarkers that serve as indices for drug efficacy and safety evaluations. In this regard, LBA has been taken up as one of the topics in a JBF discussion group (DG) starting in 2013. And the outcomes were presented at the fourth and fifth JBF symposium. This time, our poster presentation will focus on the continuous discussion over the anti-drug antibody (ADA) assay.

In particular, this DG discussed about the expiration date of blank matrix, establishment of standard antibodies, setting the method for the minimum required dilution (MRD), the necessity of neutralization activity assay and assay method, ADA assay of biosimilar, and the corresponding method for extremely small cutoff values.

This presentation gives an overview of the contents discussed in the DG to help establish a standard procedure for the ADA assay and reliability of the assay.

Program No.

5.1.7

DG オープンディスカッション: DG2014-12 LBA を用いる定量 [PK/Biomarker]

(田辺三菱製薬株式会社¹, 協和発酵キリン株式会社², 株式会社 J C L バイオアッセイ³, 株式会社東レリサーチセンター⁴, 第一三共株式会社⁵, 株式会社 L S I メディエンス⁶, 株式会社住化分析センター⁷, 株式会社新日本科学⁸)

水戸 誠二¹, 飯嶋 康祐², 笹原 里美³, 清水 浩之⁴, 相馬 雅子⁵, 目黒 文晃⁶, 山口 頂⁷, 横田 喜信⁸

Discussion group open discussion: DG2014-12: Quantitative Analysis by LBA (PK/Biomarker)

Seiji Mito¹, Kousuke Iijima², Satomi Sasahara³, Hiroyuki Shimizu⁴, Masako Soma⁵, Fumiaki Meguro⁶, Itadaki Yamaguchi⁷, Yoshinobu Yokota⁸

¹ *Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation*, ² *Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.*, ³ *JCL Bioassay Corporation*, ⁴ *Toray Research Center, Inc.*, ⁵ *Daiichi Sankyo Co., Ltd.*, ⁶ *LSI Medience Corporation*, ⁷ *Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.*, ⁸ *Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.*

現在、種々の疾患に対して抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品が開発されており、それらの薬物濃度測定には主に ligand binding assay (LBA) が使用されている。また、薬効や安全性の指標となる各種バイオマーカー測定でも LBA が使用されることが多い。そこで、2013 年から JBF で開始されたディスカッショングループ (DG) においてトピックの一つとして LBA を取り上げ、第 4 回及び第 5 回 JBF シンポジウムでその成果を発表した。本トピックでは、LBA を用いる定量 (PK/Biomarker) に焦点を当て、議論を行ったので、その成果を発表する。

本 DG ではサンプル調製、LBA プラットフォーム、代替マトリックス、安定性評価、特異性、標準物質、重要試薬をテーマとして取り上げ、メンバーで議論した。

本発表では DG の議論内容の概要を紹介し、LBA を用いる定量 (PK/Biomarker) の標準的手法のありかたや信頼性確保について議論の一助としたい。

Biotechnology-based drugs, typified by antibody drugs, are currently being developed for various diseases. The ligand binding assay (LBA) is being used for the concentration measurement of these drugs. LBA is also commonly used to measure various biomarkers that serve as indices for drug efficacy and safety evaluations. In this regard, LBA was taken up as one of the topics in a JBF discussion group (DG) starting in 2013. Presentations were held in the fourth and fifth JBF symposium. As to this particular topic, the discussion was held with a focus on the quantitative analysis by LBA (PK/Biomarker).

In particular, this DG talked about sample preparations, LBA platforms, surrogate matrices, stability assessments, specificity, reference standards and critical reagents.

This presentation gives an overview of contents discussed in the DG to help establish the standard procedures for the quantitative analysis by LBA (PK/Biomarker) and reliability of the assay.

Program No.

5.1.8

DG オープンディスカッション: DG2013-01

推奨する検量線及び QC 試料の調製法

(グラクソ・スミスクライン株式会社¹、科研製薬株式会社²、東和薬品株式会社³、株式会社新日本科学⁴、株式会社 JCL バイオアッセイ⁵、小野薬品工業株式会社⁶、富山化学工業株式会社⁷、株式会社東レリサーチセンター⁸、株式会社住

化分析センター⁹、田辺三菱製薬株式会社¹⁰、日本たばこ産業株式会社¹¹)

五十嵐 春江¹、青山 昭則²、落合 美登里³、川端 光彦⁴、小山 亜紀⁵、鈴木 香織⁶、副島 呉竹⁷、竹上 和弘⁸、富樫 一天⁹、匹田 久美子¹⁰、山田 直人¹¹

Discussion group open discussion: DG2013-01:

Recommendation to prepare calibration standards and QC samples

Harue Igarashi¹, Akinori Aoyama², Midori Ochiai³, Mitsuhiko Kawabata⁴, Aki Koyama⁵,
Kaori Suzuki⁶, Kuretake Soejima⁷, Kazuhiro Takegami⁸, Kazutaka Togashi⁹, Kumiko Hikida¹⁰,
Naohito Yamada¹¹

¹ GlaxoSmithKline K.K., ² Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., ³ Towa Pharmaceutical Co., Ltd.,

⁴ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ⁵ JCL Bioassay Corporation, ⁶ Ono Pharmaceutical Co., Ltd., ⁷ Toyama Chemical Co., Ltd., ⁸ Toray Research Center, Inc., ⁹ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., ¹⁰ Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, ¹¹ Japan Tobacco Inc.

バイオアナリシスにおいて、検量線試料は定量値を得るための基準であり、QC 試料はその分析の信頼性を担保する目的で用いられ、その均一性が強く求められる。一方、生体試料という不均一なマトリックスの使用やマトリックスに添加する標準溶液の溶媒の種類、混合割合など添加試料の調製方法に起因して異なる定量値を導く可能性があることは多くのバイオアナリストが経験している。

昨年3月の第5回 JBF シンポジウムでは、JBF パートナー及び DG サポーター148名を対象にアンケートを実施し、検量線及び QC 試料の調製方法が多種多様であることを報告した。

今回我々は、アンケート結果から注目・議論すべき点として、ピペット管理、添加溶媒や割合、添加順序、設定濃度、回収率及びマトリックス効果の試料調製、希少マトリックスを使用する場合のバリデーション項目などを取り上げた。各種方法の長所・短所を洗い出し、推奨すべき方法について議論したのでその内容を紹介する。

Bioanalysts have experienced that preparation procedures of calibration standards and/or QC samples might lead differences in quantification results due to kind of solvent and ratio of standard solution adding into biological matrix having the heterogeneous nature.

Based on a survey that targeted 148 bioanalysts at the 5th JBF symposium we had presented the variability to prepare calibration standards and QC samples.

In this symposium, we will present our discussion and recommendation including pros and cons in each procedure to prepare spiked samples; ‘maintenance of pipette’, ‘kind of solvent, solvent ratio and preparation order’, ‘concentration setting’, ‘recovery and matrix effect sample’, ‘validation item using rare matrices’, etc as discussion topics selected from the survey results.

Program No.

5.2

高分子 MS における JBF タスクフォース活動の成果

(第一三共株式会社¹, 株式会社 J C L バイオアッセイ², 武田薬品工業株式会社³, アステラス製薬株式会社⁴, 株式会社 L S I メディエンス⁵, 中外製薬株式会社⁶, 株式会社住化分析センター⁷)

JBF 高分子 MS タスクフォースメンバー :

合田 竜弥¹, 後藤 理恵子², 清水 久夫³, 高村 不二子⁴, 星野 雅輝⁵, 宮 和弘⁶, 山口 建⁷

Achievement of the JBF task force for large molecule MS

Task force members for large molecule MS of Japan Bioanalysis Forum:

Ryoya Goda¹, Rieko Goto², Hisao Shimizu³, Fujiko Takamura⁴, Masaki Hoshino⁵, Kazuhiro Miya⁶, Takeru Yamaguchi⁷

¹ Daiichi Sankyo Co. Ltd, ² JCL Bioassay Corporation, ³ Takeda Pharmaceutical Company Limited,

⁴ Astellas Pharma Inc., ⁵ LSI Medience Corporation, ⁶ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

⁷ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

2013 年 7 月に厚生労働省より通知された「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」(LC ガイドライン)は、液体クロマトグラフィー (LC), ガスクロマトグラフィー (GC), 又はそれらと質量分析法 (MS) を組み合わせた分析法を対象とするガイドラインであり、その対象薬物は低分子化合物 (内因性物質を除く) を中心としている。高分子化合物についてはリガンド結合法 (ligand binding assay, LBA) を用いて測定することが一般的であったが、近年、高分子薬物の LC 又は LC/MS を用いた定量が可能となってきた。しかしながら、酵素消化反応やリガンド結合による前処理等を用いる場合に、これら分析法に対して LC ガイドラインをそのまま適用することが困難な場合が存在する。そこで、LC ガイドラインに準じて高分子薬物を分析する際の留意点を記した Q&A を作成することを目的に、JBF 内でタスクフォースを組織し、議論を行ってきた。

今回のシンポジウムでは、JBF タスクフォースが議論した Q&A 形式での留意点を提示し、さらに多くの方々と議論を深めたいと考えている。

“Guideline on Bioanalytical Method Validation in Pharmaceutical Development” (LC guideline, notified in July 2013 by the Ministry of Health, Labour and Welfare) is mainly aimed for bioanalysis using chromatographic methods such as liquid chromatography (LC), gas chromatography (GC) and those coupled with mass spectrometry (MS), and is generally applied to the quantification of small molecules (except for endogenous substances).

Recently, large molecules, which have been generally analyzed by ligand binding assay (LBA), are able to be quantified using LC or LC/MS gradually. However, there are some difficulties to apply the LC guideline directly to the bioanalysis of large molecules using chromatographic methods with pretreatment of enzymatic digestions or ligand bindings. Therefore, JBF task force has been organized for discussion about this issue. The JBF task force has aimed to compile a Q&A document on the LC guideline for some considerations or recommendations during the bioanalysis of large molecules.

In this symposium, we will present some considerations or recommendations as Q&A format for further discussion with you.

Program No.

6.1

マスマスペクトロメトリーを用いた高分子医薬品バイオアナリシス

(株式会社 JCL バイオアッセイ)

○後藤 理恵子

Meaning of large molecule bioanalysis using mass spectrometry

Rieko Goto

JCL Bioassay Corporation

高分子化合物はリガンド結合法 (ligand binding assay, LBA) を用いて一般的に測定されるが、近年、LC-MS/MS のハード的及びソフト的な発展と共に、LC-MS/MS で定量することも可能となってきた。しかしながら、LC-MS/MS による高分子化合物の測定では、高分子化合物特有の困難さがある。特に酵素消化を用いて蛋白質を分析する場合、酵素消化により生じたペプチドを、評価目的である高分子化合物として定量することになる。そこで、今回の発表では、酵素消化を用いた蛋白質の LC-MS/MS 分析の留意点について示す。今回の発表で示す分析法開発の注意点を参考にすることで、酵素消化を用いた高分子化合物の分析データについてもバイオアナリシス分野で通用する信頼性を確保できると考える。そしてこれらの知見を共有することにより、LC-MS/MS が高分子化合物を評価するための分析手法の選択肢の一つとして適切に活用され、医薬品開発に貢献することを期待する。

Large molecules have been generally analyzed by ligand binding assay (LBA). Recently, large molecules have been also analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) with the development of both software and hardware technologies. However, there are some difficulties specific to the large molecule analysis by LC-MS/MS. Especially, when a protein is analyzed using enzymatic digestion, a peptide produced by enzymatic digestion is quantified as a target protein. Therefore, this presentation will focus on the consideration for protein analysis by LC-MS/MS using enzymatic digestion. By recognizing points of method development suggested in this presentation, the analysis data of large molecules using enzymatic digestion will be able to be suitable for bioanalysis. By sharing the knowledge, we hope that large molecule analysis using LC-MS/MS is utilized appropriately as one of analytical methods and contributes to pharmaceutical development.

Program No.

6.2

高分子 MS タスクフォースの成果物について

(第一三共株式会社¹, 株式会社 J C L バイオアッセイ², 武田薬品工業株式会社³, アステラス製薬株式会社⁴, 株式会社 L S I メディエンス⁵, 中外製薬株式会社⁶, 株式会社住化分析センター⁷)

JBF 高分子 MS タスクフォースメンバー：○合田 竜弥¹, 後藤 理恵子², 清水 久夫³, 高村 不二子⁴, 星野 雅輝⁵, 宮 和弘⁶, 山口 建⁷

Outcomes from large molecule MS Task force team

Task force members for large molecule MS of Japan Bioanalysis Forum:

Ryoya Goda¹, Rieko Goto², Hisao Shimizu³, Fujiko Takamura⁴, Masaki Hoshino⁵, Kazuhiro Miya⁶, Takeru Yamaguchi⁷

¹ Daiichi Sankyo Co. Ltd, ² JCL Bioassay Corporation, ³ Takeda Pharmaceutical Company Limited,

⁴ Astellas Pharma Inc., ⁵ LSI Medience Corporation, ⁶ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

⁷ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

2013 年 7 月に厚生労働省より通知された「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」(LC ガイドライン)は、液体クロマトグラフィー (LC), ガスクロマトグラフィー (GC), 又はそれらと質量分析法 (MS) を組み合わせた分析法を対象とするガイドラインであり、その対象薬物は低分子化合物 (内因性物質を除く) を中心としている。近年、リガンド結合法 (ligand binding assay, LBA) を用いて測定することが一般的であった高分子薬物の LC 又は LC/MS を用いた定量が可能となってきたが、酵素消化反応やリガンド結合による前処理等を用いる場合に、これら分析法に対して LC ガイドラインをそのまま適用することが困難な場合が存在する。そこで、LC ガイドラインに準じて高分子薬物を分析する際の留意点を記した Q&A を作成することを目的に、JBF 内でタスクフォースを組織し、議論を行ってきた。

今回の発表では、JBF タスクフォース内で議論した主な留意点を Q&A 形式で示し、今後のさらなる議論を期待したい。

“Guideline on Bioanalytical Method Validation in Pharmaceutical Development” (LC guideline, notified in July 2013 by the Ministry of Health, Labour and Welfare) is mainly aimed for bioanalysis using chromatographic methods such as liquid chromatography (LC), gas chromatography (GC) and those coupled with mass spectrometry (MS), and is generally applied to the quantification of small molecules (except for endogenous substances).

Recently, large molecules, which have been generally analyzed by ligand binding assay (LBA), are able to be quantified using LC or LC/MS. However, there are some difficulties to apply the LC guideline directly to the bioanalysis of large molecules using chromatographic methods with pretreatment of enzymatic digestions or ligand bindings. Therefore, JBF task force has been organized for discussion about this issue. The JBF task force has aimed to compile a Q&A document on the LC guideline for some considerations or recommendations regarding the bioanalysis of large molecules.

In this presentation, we will show some considerations or recommendations as Q&A format for further discussion with you.

Program No.

6.3

LC-MS-based bioanalysis in support of protein biotherapeutics development: current challenges and emerging opportunities

Rand Jenkins

PPD Bioanalytical Labs

Biotherapeutics are increasingly prominent in pharmaceutical development. While monoclonal antibodies (mAbs) continue to be the largest category, considerable innovation is producing more complex constructs with desirable molecular and biologic properties. Examples include bispecific antibodies, antibody-drug conjugates (ADCs), and fusion proteins. These molecules are presenting new challenges for bioanalysis. Although traditional ligand-binding assays (LBAs) have generally been considered “the gold standard” for large molecule bioanalysis, there is growing interest in utilizing LC-MS technology to address new challenges. Most biotherapeutics are protein-based. A relatively standard approach for LC-MS-based protein bioanalysis has been established in many laboratories by combining techniques developed in proteomics, relevant experiences from the LBA world, and appropriate instrumentation. This typically involves an isolation or enrichment step, followed by enzymatic digestion of the target protein and LC-MS/MS analysis of specific surrogate peptides. Hybrid molecules, such as ADCs that typically contain several small molecule cytotoxic drugs bound to an antibody carrier, require a combination of LBA and LC-MS to fully support efficacy and safety assessments. In contrast to small molecule drugs, biotherapeutics are inherently heterogeneous materials that vary from lot to lot and may undergo significant changes. Recognition is growing that new techniques are needed to better characterize these molecules and evaluate potential stability- or catabolism-related changes that may occur both in vitro and in vivo. This presentation will give an overview and discuss some of the challenges with current LC-MS-based protein bioanalysis approaches, using mAb and ADC examples. Emerging opportunities to apply LC-High Resolution Accurate Mass Spectrometry (LC-HRAMS) to solve new problems will also be considered.

Program No.

7.1.1

医薬品審査における生体試料中薬物濃度分析の評価

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

○岩田 大祐

Evaluation of Bioanalysis in Regulatory Review in Japan

Daisuke Iwata

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

医薬品の開発段階において、臨床試験で収集された血中濃度をはじめとする生体試料中の薬物濃度測定値及び測定値をもとに解析して得られた薬物動態や薬物動態/薬力学パラメータは、当該医薬品の有効性及び安全性を評価するため、また製造販売後の適正使用を図る上で活用される。近年では、血中濃度データの解析に基づく Modeling & Simulation が、医薬品開発や承認審査で活用される等、臨床試験で収集された生体試料中の薬物濃度データの重要性は今後ますます高まっていくと考えられる。生体試料中の薬物濃度データを医薬品の承認審査において評価及び活用する上で、当該データが十分な信頼性を有していることが前提であり、用いた分析法はバリデーションにより妥当性が確認されたものではなくてはならない。

欧米では既に生体試料中濃度分析法のバリデーションに係るガイドラインが発出されており、それらの状況も踏まえ、本邦でも 2013 年 7 月に「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」¹、2014 年 4 月に「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」²が発出された。

本講演では、BMV (Bioanalytical method validation) 研究班におけるガイドライン作成の経緯と、研究班での議論の中で医薬品の開発/承認審査を行う上で重要と考えたポイントや、新医薬品の審査における薬物動態の評価について紹介し、生体試料中薬物濃度分析のバリデーションの重要性を説明させていただく。

- 1) 厚生省薬務局審査管理課長：「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、平成 25 年 7 月 11 日薬食審査発 0711 第 1 号
- 2) 厚生省薬務局審査管理課長：「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」について、平成 26 年 4 月 1 日薬食審査発 0401 第 1 号

“Guideline on Bioanalytical Method Validation in Pharmaceutical Development” and “Guideline on Bioanalytical Method (Ligand Binding Assay) Validation in Pharmaceutical Development” were published as a general guidance recommended for the validation of bioanalytical methods for regulatory submission in Japan. In this presentation, the importance of the validation of bioanalytical methods will be provided, based on the discussion points in the guideline working group and the regulatory review experiences of new drug applications in the PMDA.

Program No.

7.1.2

日本のジェネリック医薬品開発での BMV ガイドライン対応
(東和薬品株式会社、日本ジェネリック製薬協会)
○立木 秀尚

Implementation of the BMV guideline for generic drug development in Japan

Hidehisa Tachiki

Towa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan Generic Medicines Association

ジェネリック医薬品は、通例、バイオアベイラビリティを指標とする生物学的同等性試験によって、先発医薬品との治療学的な同等性が保証されている。このため、正確な血中薬物濃度測定が非常に重要である。しかし、多くの日本のジェネリック医薬品開発企業は、日本の BMV ガイドライン制定以前は、海外の最新 BMV ガイドライン等には十分に対応できていなかった。2011 年に日本ジェネリック製薬協会が行ったアンケート調査で、多くのジェネリック医薬品開発企業は ISR 実施の経験が無いとわかり、日本の BMV ガイドライン施行時の対応の遅れが懸念された。それ以降、我々は、日本のジェネリック医薬品開発での BMV ガイドライン対応を目的として、以下の取組みを行ってきた。

- ・ BMV ワーキンググループの設立
- ・ バイオアナリシスや ISR についての勉強会開催
- ・ 日本のジェネリック医薬品承認申請用のバイオアナリシス統一書式 (作成中)

※日本のジェネリック医薬品承認申請では CTD は使われていない

本報告では、これらの情報の周知を目的として、日本のジェネリック医薬品開発での BMV ガイドラインへの対応状況と、上記活動の詳細を紹介したい。

Therapeutic equivalency of a generic drug and its brand name counterpart is verified by bioequivalence study, in which bioavailability should be compared between the both products. Therefore, bioanalysis is very important for generic drug development. However, until the Japanese BMV guideline was established, many Japanese generic drug companies had not applied latest BMV guidelines. The questionnaire survey (in October, 2011) by Japan Generic Medicines Association showed that most of them had never performed ISR. We were concerned that their most would not be able to execute their works according to future Japanese BMV guidelines. Then, for implementation of the Japanese BMV guideline, we have carried out following actions in our association.

- ・ BMV working group.
- ・ Lectures for education about bioanalysis and ISR.
- ・ The common document template of generic drug application for bioanalysis in Japan.
(under construction) * CTD is not applied for generic drug application in Japan.

In this presentation, we show the implementation situation of the BMV guideline for the generic drug development in Japan and the details of the actions mentioned above.

Program No.

7.2.1

高分子バイオアナリシスに関する規制文書の比較
(ligand binding assay)

(協和発酵キリン)

○細木 淳

Guideline/guidance comparison on large molecule bioanalysis (ligand binding assay)

Jun Hosogi

Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

2014年4月1日に「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」が発出され、EMA ガイドライン（2011）及びFDA ガイダンス案（2013）と併せ、3極のリガンド結合法に関するBMV ガイドラインが出そろった。本邦ガイドラインとEMA ガイドラインは基本的に類似しており、FDA ガイダンスとの間にも骨子に大きな違いは無かった。本邦ガイドラインとEMA ガイドラインの主たる相違点としては、① 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、② 被験物質と分析に用いる標準物質のロットの一致を要求しない、③ フルバリデーションの実施前にMRD（minimum required dilution）の設定が必要である、④ 高濃度のQC試料の濃度を定量上限の1/3以上とする。⑤ 希釈平行性の評価を必須としない。⑥ クロスバリデーションにおいて、より寛容な基準を許容している。等が挙げられる。当日はFDA ガイダンス案との比較も含め、3極規制文書の比較結果を紹介する。

“The Guideline on Bioanalytical Method (Ligand Binding Assay) Validation in Pharmaceutical Development” (hereinafter referred to as the “MHLW LBA Guideline”) was issued on 1st April 2014 from the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of Japan. MHLW LBA Guideline is fundamentally similar to the EMA BMV guideline (2011) and not different from the FDA draft guidance (2013) in the basic concepts. The summary of differences between MHLW LBA guideline and EMA guideline are following;

1) LBA in the scope if used for small molecules. 2) Reference standard lot does not have to be the same as the drug substance lot used for dosing. 3) MRD should be defined a priori. 4) High QC needs to be at least one-third of the upper limit of quantification (ULOQ) of the calibration curve. 5) Evaluation of parallelism is not routinely required. 6) Wider criteria for cross-validation are accepted. In this session, the detailed comparison on LBA guideline/guidance including the FDA draft guidance will be provided for better understanding.

Program No.

7.2.2

LBA ガイドライン発出後の分析法バリデーション及び実試料分析の問題

(島津テクノリサーチ)

○南出 善幸

Issues on method validation/sample assay after application of LBA guideline

Yoshiyuki Minamide

Shimadzu Techno-Research, Inc.

2014年4月1日に「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」が発出され、間もなく1年を経過しようとしている。本ガイドライン発出後のバリデーション実施状況の確認や、バリデーションにおける問題点の有無について把握すべく、2014年11月24日から12月19日までJBFパートナー企業に対し、アンケートを実施した。ガイドライン発出から時間が経っていないこともあり、13社のみ回答があった。回答いただいた企業は国内新薬開発メーカーと国内CROであり、外資系企業からは回答はなかった。当日、アンケート内容及び回答について説明したい。

“The Guideline on Bioanalytical Method (Ligand Binding Assay) Validation in Pharmaceutical Development” (hereinafter referred to as the “MHLW LBA Guideline”) was issued on 1st April 2014 from the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) of Japan, and one year is going to pass soon after issuing the MHLW LBA Guideline. A questionnaire was conducted against companies of JBF partner from 24 Nov 2014 to 19 Dec 2014 to confirm the enforcement situation of MHLW LBA Guideline and to catch issues, if any, on MHLW LBA Guideline. Answers from only 13 companies were obtained since much time did not pass. Answered companies were domestic pharma and domestic CRO, and there was no answer from foreign companies. Questions and answers in the questionnaire will be explained at 6th JBF symposium.

ランチョンセミナー：2F イベントホール 福寿及び桃源

2月25日(水)

日本ウォーターズ (福寿)：規制下バイオアナリシスに必要とされるデータ管理

住化分析センター (桃源)：SCAS アジア 3 か国バイオアナリシスラボ施設および技術支援体制の紹介

2月26日(木)

エービー・サイエックス (福寿)：Plasma Micro-Sampling と高感度 MS 測定による TK 動物数の削減

ヴェオリア・ウォーター・ソリューション&テクノロジー エルガ・ラボウォーター (桃源)：

超純水の取扱いが微量分析に与える影響について

Luncheon Seminar (2F)

25th February (Wed.)

Nihon Waters (Fuku-ju): Data management required for regulated bioanalysis

Sumika Chemical Analysis Service (Tou-gen):

SCAS bioanalytical laboratories in Asia-Introduction of facilities and technical supports-

26th February (Thu.)

AB Sciex (Fuku-ju): TK animal reduction by using plasma micro-sampling and high sensitivity MS

Veolia Water Solutions & Technologies ELGA LabWater (Tou-gen):

Effect of handling ultrapure water on trace analysis



第6回 JBF シンポジウム協賛企業

アルテア技研株式会社

アジレント・テクノロジー株式会社

ヴェオリア・ウォーター・ソリューション&テクノロジー エルガ・ラボウォーター
株式会社エービー・サイエックス

株式会社LSIメディエンス

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

株式会社JCLバイオアッセイ

株式会社シバヤギ

株式会社じほう

株式会社島津製作所

株式会社島津テクノリサーチ

株式会社新日本科学

株式会社住化分析センター

住友ベークライト株式会社

積水メディカル株式会社

株式会社東レリサーチセンター

株式会社日本医学臨床検査研究所

日本ウォーターズ株式会社

株式会社ネモト・サイエンス

バイオタージ・ジャパン株式会社

PPC株式会社

株式会社ボゾリサーチセンター

株式会社ユサコ

(五十音順)

法人会員

JCRファーマ株式会社
味の素製薬株式会社
旭化成ファーマ株式会社
あすか製薬株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
興和株式会社
沢井製薬株式会社
千寿製薬株式会社
第一三共株式会社
大日本住友製薬株式会社
武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所
田辺三菱製薬株式会社
東和薬品株式会社
日本ジェネリック株式会社
日本たばこ産業株式会社

(五十音順)

賛助会員

株式会社エービー・サイエックス

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

日本ウォーターズ株式会社

株式会社新日本科学

株式会社LSIメディエンス

ヴェオリア・ウォーター・ソリューション&テクノロジー エルガ・ラボウォーター

株式会社住化分析センター

バイオタージ・ジャパン株式会社

株式会社応用医学研究所

株式会社ネモト・サイエンス

株式会社日本医学臨床検査研究所

株式会社島津テクノリサーチ

株式会社JCLバイオアッセイ

PPC株式会社

株式会社東レリサーチセンター

株式会社シバヤギ

株式会社サンプラネット

(口数及び登録順)

- 体内動態，BA，BE，DDI 評価時の生体試料中薬物濃度分析で必須！
- 「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」を JBF メンバーが詳細に解説



バイオアナリシスフォーラム／編
 定価（本体12,000円＋税）
 B5判／192頁／2015年2月
 ISBN：978-4-8407-4692-2

医薬品開発における 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解説 —LCガイドライン—

2011年に産・官・学からなるバイオアナリシスフォーラム（JBF；Japan Bioanalysis Forum）が設立され、欧米の動向に注目しつつ、わが国の実情に根差した生体試料中薬物濃度測定の高品質保証の方策に関して検討を重ねた。関係者の献身的な努力があり、検討結果を短期間にガイドライン素案としてまとめることができた。平成25年7月11日薬食審査発0711第1号「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」は本素案を基に作成されたガイドラインである。

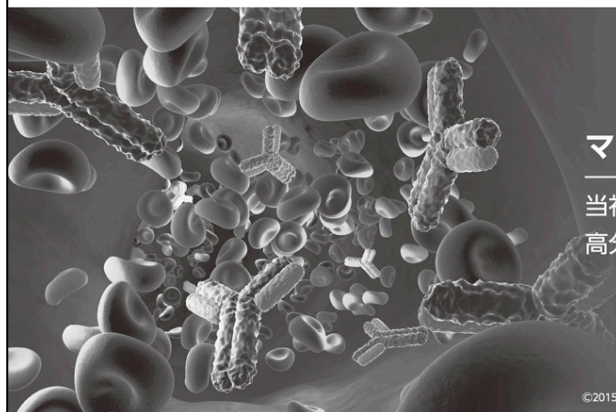
本書は、素案作成に中心的に関与したJBFメンバーがそれぞれ分担して、上記ガイドラインの作成の背景、留意点などを含めて詳細に解説したものである。本書を活用することにより、このガイドラインのimplementationが促進され、生体試料中薬物濃度分析の品質が向上することを強く期待している。（序文より）

株式会社 **じほう** <http://www.jiho.co.jp/>

〒101-8421 東京都千代田区猿樂町 1-5-15 猿樂町 SS ビル TEL.03-3233-6333 FAX.0120-657-769
 〒541-0044 大阪市中央区伏見町 2-1-1 三井住友銀行高麗橋ビル TEL.06-6231-7061 FAX.0120-189-015

高分子バイオアナリシスのトータルソリューション

Thermo
 SCIENTIFIC
 A Thermo Fisher Scientific Brand



マトリックス効果を低減し、高感度分析を実現！

当社のImmuno Assayを利用した簡便で迅速な前処理および高分離能MSにより、高い定量精度と再現性を提供します。

©2015 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries.



Thermo Scientific™
 MSIA™チップ



Thermo Scientific
 Accucore™ HPLCカラム



Thermo Scientific Dionex™
 UltiMate™ 3000 BioRSシステム



Thermo Scientific
 Q Exactive™ Plus質量分析計

医薬品のR&Dおよび製造のあらゆるステージをサポート

SCASは国内最大規模の総合分析会社として、幅広い分野にわたる分析受託を行っています。



すべては分析に始まる。

受託試験内容

生体試料中薬物濃度測定

- 低分子医薬品、バイオ医薬品、抗体、バイオマーカーに対応
- 種々のマトリックスに対応
血液、血清、血漿、尿、糞、各種組織 etc. 衛生検査所登録
- トキシコキネティクス測定 医薬品医療機器総合機構GLP適合性調査A評価
- 非臨床試験施設 (株)イナリサーチ・(株)Biototech(BTT)による毒性試験
- 非臨床PET分子イメージング試験 日本メジフィジックス(株)との連携

- 多様な測定手法
HPLC、GC/MS、LC/MS、LC/MS/MS、ICP-発光、ICP/MS
表面プラズモン共鳴 (SPR)
電気化学発光 (ECL)
イムノアッセイ (ELISA)

薬物動態評価

- *in vivo* PK 測定
- 溶解度・分配係数
- 膜透過性
- 酵素阻害・誘導
- 代謝安定性
- 蛋白結合率
- 反応性代謝物
- 代謝物検索・同定
- *in vivo* 探索毒性評価

安定性評価(原薬、製剤及び治験薬)

- 国内外の申請用安定性試験の他、開発初期～市販後の各種安定性試験に対応
- 錠剤、注射剤、貼付剤等の各種剤型に対応
- 低分子医薬品に加えて、バイオ医薬品にも対応

品質・物化性評価 他

- 試験法設定及び分析法バリデーション
- 品質試験(出荷試験含む)
- 微生物関連試験
- 構造解析、異物分析、金属分析 etc.
- レギュラトリーサイエンス関連サービス

海外施設

- (株)SCAS-BTT Bioanalysis(SBB, 韓国)、住化分析技術(上海)有限公司(SAES, 中国)での高品質バイオアナリシスサービス

株式会社 住化分析センター

URL <http://www.scas.co.jp> E-mail marketing@scas.co.jp

医薬事業本部 営業部

■ 東京 〒113-0033 東京都文京区本郷3-22-5 TEL/03-5689-1217 FAX/03-5689-1222
■ 大阪 〒541-0043 大阪府大阪市中央区高麗橋4-6-17 TEL/06-6202-1801 FAX/06-6202-0005

Biotage Extrahera
自動固相抽出システム

カラム処理も
可能!!



- 1 マニュアルいらずの簡単操作!
- 2 加圧通液を採用!
- 3 カラム、ウェルプレートOK!!

バイオタージ・ジャパン株式会社

【東京オフィス】TEL 03-5627-3123 【大阪オフィス】TEL 06-6397-8180
E-mail Japan_info@biotage.com URL: <http://www.biotage.co.jp/>



日本とアメリカで 医薬品開発をサポート



バイオアナリシス

- ・分析方法の開発 (LC-MS/MS, HPLC, ELISA/ECL)
- ・分析法バリデーション
- ・臨床試験に係わる生体試料中薬物濃度分析
- ・生体学的同等性試験に係わる生体試料中薬物濃度分析
- ・非臨床試験 (安全性試験、薬物動態試験等) に係わる生体試料中薬物濃度分析 (TK 測定、PK 測定)
- ・マイクロドーズ臨床試験に係わる生体試料中薬物濃度分析
- ・ペプチドの定量分析
- ・タンパク結合率の測定
- ・薬物動態パラメータ解析

バイオ医薬品関連

- ・核酸・抗体医薬品及びバイオマーカーの定量分析



お問い合わせ

新大阪オフィス TEL. (06) 6151-6800

横浜オフィス TEL. (045) 478-0747

order@jclbio.com URL. http://www.jclbio.com



株式会社 JCL バイオアッセイ

〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原 3-5-24 新大阪第一生命ビルディング7階

PPC One Company, World-Class Solution.

弊社は、アジアを中心としたグローバルネットワークを生かし
セントラルラボ及びCROサービスをお手伝いします

● 中央実験室(セントラルラボ)分析業務

● 海外CRO業務

PPC株式会社

〒101-0043 東京都千代田区神田富山町6番
松崎ビル3階
TEL: 03-5289-7476 FAX: 03-5289-3108
E-mail: contact@ppcck.co.jp

Protech Pharmservices Corporation

11F., No.3, Park St., Nangang District, Taipei
City 11503, Taiwan
TEL: +886-2-5558-0000 FAX: +886-2-5558-0055
E-mail: contact@ppccro.com

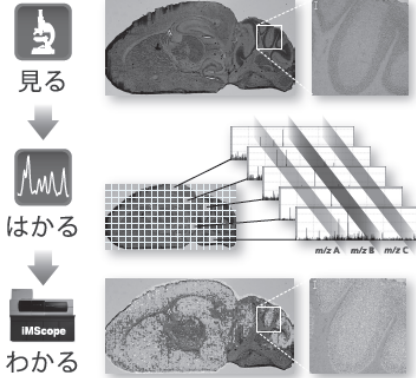
薬物動態研究への新しいソリューション

光学顕微鏡で観察した試料をそのまま質量分析

顕微鏡による形態観察と、質量分析計による構造解析を一体化した、新しいタイプの分析装置です。顕微鏡画像と質量分析計で得られた分子の分布画像、両者を重ねあわせたイメージング画像を多面的に解析することで、様々な分野の研究が更に加速します。薬物動態研究では、投与化合物の未変化体・代謝物の分布状況をラベル化せずに一度の測定で可視化することが可能です。iMScope TRIOは、レーザー照射径が5~200μmまで、低~高空間分解能に変えられる高速レーザーユニットを搭載しており、薬物動態解析に威力を発揮します。



NEW
イメージング質量顕微鏡
iMScope TRIO
IMAGING MASS MICROSCOPE



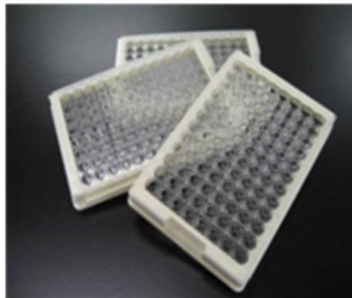
株式会社 島津製作所 分析計測事業部

もっと詳しく知りたい方は [iMScope TRIO](#) [検索](#)



特殊表面処理で簡便なバイオアナリシスを実現!

ELISA用プレート (ブロッキングレスタイプ)



◆製品特長

1. 独自の表面処理で生体成分の非特異吸着を低減
- 安定した低バックグラウンドを実現!
2. 3タイプの固定化方法が可能
- 様々なassay系構築に便利!
(物理吸着、アビジン、活性エステルの3タイプ)

●使用例・・・アビジンプレートを用いた血中抗体医薬品の定量例

J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):100-9.

Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease.

Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Bamba S, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A.

お問い合わせ先 : 住友ベークライト株式会社 S-バイオ事業部 マーケティング・営業部

Tel:03(5462)4831 Fax:03(5462)4835 E-mail: s-bio@sumibe.co.jp URL: http://www.sumibe.co.jp

-- MEMO --

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for handwritten notes or a memorandum.

