

バイオマーカー測定の実況と規制上の課題



国立医薬品食品衛生研究所

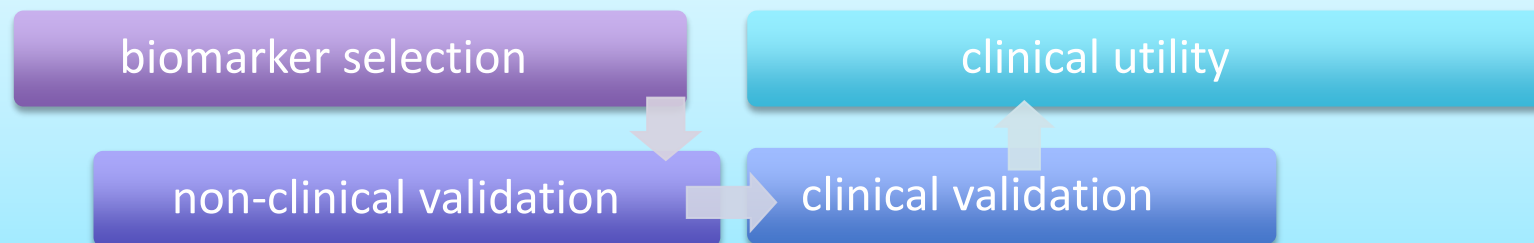
香取典子、齊藤公亮、中村亮介、斎藤嘉朗

9th JBF symposium, Tokyo, 8th, Feb. 2018

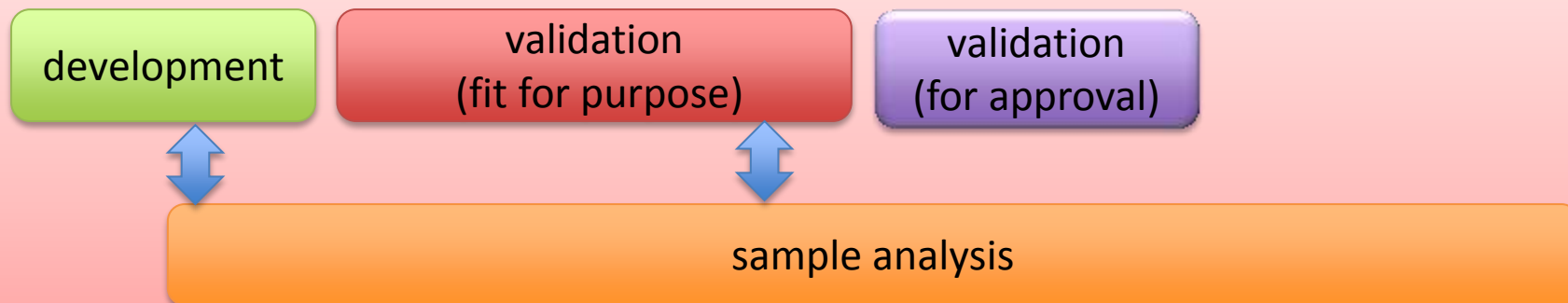
医薬品開発におけるバイオマーカーのバリデーション



Biomarker Qualification



Analytical Method Validation



バイオマーカー測定の特徴 (LBA、LC-MSⁿ)

A. endogenous substances.

内因性物質が含まれており、ブランク試料の調整が難しい

B. small and large molecules.

高分子：糖鎖等の構造が組換え標品と内在性物質で一致しない

C. fit-for-purpose validation.

目的に応じた分析バリデーションが必要

D. parallelism (LBA).

対照マトリックスと検量線の傾きが一致しない場合がある

E. cut-off value (analytical & clinical).

カットオフ値の設定は、臨床試験後期の試料を用いる必要がある

医薬品開発においてヒト内因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

(バイオアナリシスフォーラム タスクフォース作成案、2015.2)

- ・ バイオマーカーとして用いる内因性物質が対象
- ・ 開発後期の臨床試験で、高い定量性が求められるバイオマーカーを主要評価項目として利用し、申請資料に盛り込む場合等の、**堅牢性評価の留意点**
- ・ LC or GC with/without MS, LBA
- ・ 非臨床や開発初期は段階的アプローチ (Fit for purpose) を定量法に活用して評価することが望ましい

1. はじめに
2. 適用
3. マトリックス
4. 標準物質 (標準品)
5. 選択性
6. 検量線
7. 定量下限
8. 真度・精度
9. 安定性
10. キット

バイオマーカー測定に関する海外での議論：



Crystal City Workshop VI :

Bioanalytical Method Validation for Biomarkers

FDAと米国薬学会 (AAPS) 共催シンポジウム

報告書 (White Paper) を発表 (Arnold et al., AAPS J, 18:1366-1372, 2016)

2015 AAPS Workshop on

Crystal City VI: BMV on Biomarkers

September 28-29, 2015
Renaissance Baltimore Harborplace Hotel
Baltimore, Md.



結論

- ✓ バイオマーカー測定の要件は、PK測定とは異なる
- ✓ 真度は相対真度 (標準品に対する真度) で良いのではないか
- ✓ 目的に応じたバリデーション (fit for purpose) が必要である
- ✓ 少なくとも2つのカテゴリーに分けて検討されるべき

• Category 1:

- BMs analyzed are **for internal decision**. The extent of validation is at the discretion of the industry and **out of scope of the regulatory review**.

• Category 2:

- Biomarker **to support pivotal decision and label claim**. A robust and well-validated assay is expected and **in scope of the regulatory review**. Nevertheless, assay validation **does not necessarily need to comply with 'PK assay validation criteria'** as long as specific criteria are scientifically sound, transparent and defensible.

Points to Consider Document: Scientific and Regulatory Considerations for the Analytical Validation of Assays Used in the Qualification of Biomarkers in Biological Matrices

- Critical-path 研究所 (FDAのCritical path initiativeにより設置)が留意点文書案を公開 (2017年6月4日のWSで公開、WSの講演者はFDA, CPI, 企業)

- Scope:
- Singleplexの可溶性バイオマーカーに関するLBA, LC/GC(MS)。
免疫染色、Flow cytometry, genomics, imaging, Multiplex assayは対象外。
 - 医薬品開発のためのツール。臨床検査、コンパニオン診断薬は対象外。

目的: バイオマーカーの適格性確認 (意図した使用領域、使用用途等の使用方法”Context of Use”において、当該バイオマーカーが有用であることの証明)

バイオマーカーのassay validationは、**Fit for purpose**で

バイオマーカー測定の実況と規制上の課題

バイオマーカーに関する生体試料中濃度分析 (バイオアナリシス)アンケートの集計結果

製薬協を通じて、2017年7月～9月にアンケート調査

AMED西川班 「バイオアナリシスに関する研究」

研究開発分担者: 国立医薬品食品衛生研究所 香取典子



H27～29年度の研究班課題

既出のバイオアナリシスガイドラインに入らなかった分析対象(バイオマーカー、高分子LC/MS)について、分析法の開発、承認申請に資する科学的手引きの作成を行う。

• 内因性物質(バイオマーカー)の分析法バリデーション

座長: 斎藤嘉朗 医薬安全科学部長

今年度の活動:

- バイオマーカーのバイオアナリシスに関する現状についてのアンケートを実施し、White paperの作成に必要な項目を洗い出す。
- 内在性物質に関し、承認申請時に評価されている項目のリストアップ(ICH Q2A的なもの)

• 高分子LC/MSワーキング

座長: 橋井則貴 生物薬品部第一室長

今年度の活動:

- 高分子MS測定の手引きとなるような文書の作成を目標とし、前研究班で作成したQ&A案を元にたたき台となる文書を作成する。