



# THE 9<sup>TH</sup> JBF SYMPOSIUM

— バイオアナリシス: より深く、より広く —

- *Bioanalysis: Deeper and Broader* -



February 6 -8, 2018

Tower Hall Funabori, Tokyo, Japan



## 第9回 JBF シンポジウム プログラム

日時： 2018年2月6日（火）－ 8日（木）  
場所： タワーホール船堀（東京）  
（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）

### 2月6日（火）

**12:00** 受付開始

**13:30-13:35** はじめに

駒場 淳二（第9回 JBF シンポジウム実行委員長／小野薬品工業株式会社）

**13:35-13:45** バイオアナリシスフォーラム代表挨拶

斎藤 嘉朗（バイオアナリシスフォーラム代表／国立医薬品食品衛生研究所）

**13:45-15:45** 1. 非臨床毒性試験におけるマイクロサンプリングの適切な実施に向けて

座長： 香取 典子（国立医薬品食品衛生研究所）  
中井 恵子（株式会社 LSI メディエンス）

1.1 ICH S3A マイクロサンプリングに関する Q&A について  
斎藤 嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所）

1.2 マイクロサンプリングの毒性評価に及ぼす影響 ～現状と課題～  
小林 章男（日本たばこ産業株式会社）

1.3 マイクロサンプリングを用いた TK 評価における留意点  
二橋 陽一郎（塩野義製薬株式会社）

1.4 毒性評価におけるマイクロサンプリングの有用性と留意点について  
西村 次平（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

**15:45-16:15** 休憩

**16:15-17:40** 2. 生体試料分析における前処理自動化の活用

座長： 上森 浩（塩野義製薬株式会社）  
野田 巧（小野薬品工業株式会社）

2.1 ロボットと人工知能で拓くサイエンスの未来  
夏目 徹（産業技術総合研究所）

2.2 ADME スクリーニングにおけるサンプル前処理の自動化  
折笠 匠（Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社）

2.3 GLP 規制下での実験室の自動化  
堀内 歳和（株式会社新日本科学）



2月7日(水)

**9:15-10:45 3. ICH M10 分析法バリデーションの展望**

座長： 大津 善明 (アステラス製薬株式会社)  
間瀬 雅成 (田辺三菱製薬株式会社)

- 3.1 ICH M10 の策定による生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する国際調和  
石井 明子 (国立医薬品食品衛生研究所)  
斎藤 嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 3.2 Building consensus on Bioanalytical Guidance in Weehawken  
Lindsay Ewan King (Pfizer Inc.)
- 3.3 Harmonization of Bioanalysis Guidelines: delivering on promise!  
Philip Timmerman (European Bioanalysis Forum)

**10:45-11:00 休憩**

**11:00-12:25 4. 医薬品開発における抗薬物抗体測定の最近の進展**

座長： 細木 淳 (協和発酵キリン株式会社)  
中村 隆広 (株式会社新日本科学)

- 4.1 リガンド結合法を用いた抗薬物抗体分析に関する技術的要件  
西村 和子 (国立医薬品食品衛生研究所)  
石井 明子 (国立医薬品食品衛生研究所)
- 4.2 ADA Assay Life-Cycle Management During Clinical Development: A Case Study  
Sally Saeger (Bristol-Myers Squibb)
- 4.3 非臨床/臨床における ADA アッセイの Drug tolerance 改善のための取り組み  
足立麻衣子 (協和発酵キリン株式会社)

**12:40-13:40 ランチョンセミナー**

桃源 (2階) : 株式会社エービー・サイエックス  
蓬萊 (2階) : サーモフィッシュャーサイエンティフィック株式会社  
406 会議室 (4階) : Future Science Group  
407 会議室 (4階) : 積水メディカル株式会社

**14:00-15:30 5. 抗体医薬品のバイオアナリシス : LC/MS & LBA**

座長： 山口 建 (株式会社住化分析センター)  
高橋 信 (第一三共株式会社)

- 5.1 Revisiting the AAPS Recommendations Paper on Validating LC-MS Bioanalytical Methods for Protein Therapeutics: 3 Years of Progress.  
Steve Lowes (Q<sup>2</sup> Solutions)
- 5.2 EBF view and future perspective of free/total large molecule drug quantification  
Roland Staack (Roche, on behalf of the European Bioanalysis Forum)
- 5.3 抗体医薬品の LC/MS 分析の解説&提案  
加藤 望 (田辺三菱製薬株式会社)
- 5.4 生体試料中抗体医薬品測定への多様なアプローチ –分析手法による比較–  
團野 典行 (シミックスファーマサイエンス株式会社)



**16:00-18:15**    **ポスターセッション 1 (2階 瑞雲, 平安, 福寿)**

**JBF ディスカッショングループ (DG) の活動成果**

- P.1 DG2017-28 : 「Accuracy & Precision Criteria」を考える
- P.2 DG2017-29 : マイクロサンプリング (3) -実施計画と方法の提案-
- P.3 DG2017-30 : イメージング質量分析の創薬活用 (2)
- P.4 DG2017-31 : LC-MS による内因性高分子の定量
- P.5 DG2017-32 : 規制下での LC-MS 分析におけるオートメーション
- P.6 DG2017-33 : qPCR を用いた定量におけるバリデーションの考え方
- P.7 DG2017-34 : 市販イムノアッセイキットを用いた LBA

**他団体のシンポジウム等における JBF 及び DG の活動成果**

- P.8 JBF/AAPS/EBF ICH-M10 Joint Meeting での口頭発表  
Regulatory Reflections on the BMV Guideline/Guidance Harmonization
- P.9 EBF Open Symposium での口頭発表  
Relationship between Pharma and CRO in method development and transfer - based on the survey by JBF Discussion Group
- P.10 EBF Open Symposium でのポスター発表  
Current Situation of Microsampling in Japan: Report from the Japan Bioanalysis Forum Discussion Group

**日本 QA 研究会 [JSQA] 共通特別プロジェクト 2 によるバイオアナリシスの監査**

- P.11 臨床バイオアナリシスにおける生体試料および標準物質等の温度管理に関する検討

**18:30-20:00**    **情報交換会 (2階 福寿, 桃源)**



2月8日(木)

09:00-10:45 ポスターセッション2 (2階 瑞雲, 平安, 福寿)

11:00-12:20 6. フローサイトメトリー、Luminex 及び qPCR を用いた定量におけるバリデーション

座長: 中村 隆広 (株式会社新日本科学)  
細木 淳 (協和発酵キリン株式会社)

6.1 フローサイトメトリー及び Luminex を用いた定量におけるバリデーションの考え方  
平澤 由貴 (株式会社イナリサーチ)

6.2 qPCR を用いた定量におけるバリデーションの考え方  
内山 朝子 (株式会社新日本科学)

12:30-13:30 ランcheonセミナー

桃源 (2階): 日本ウォーターズ株式会社  
401 会議室 (4階): メソスケールジャパン株式会社  
406 会議室 (4階): アジレント・テクノロジー株式会社  
407 会議室 (4階): バイオタージ・ジャパン株式会社

13:45-15:45 7. バイオマーカー測定と実臨床への取り組み

座長: 五十嵐 春江 (グラクソ・スミスクライン株式会社)  
掛樋 真彰 (武田薬品工業株式会社)

7.1 バイオマーカー測定の実状と規制上の課題  
香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所)

7.2 患者選択のためのバイオマーカーの準備と、コンパニオン診断薬の開発  
中丸 健治 (第一三共株式会社)

7.3 コンパニオン診断薬開発における最近の課題  
松下 洋久 (株式会社ニチレイバイオサイエンス)

7.4 バイオマーカーとしてのアミノ酸の高精度分析  
~Regulated Bioanalysis の観点で必要となるデータとは?~  
中山 聡 (味の素株式会社)

15:45-15:50 閉会の挨拶

大津 善明 (バイオアナリシスフォーラム副代表/アステラス製薬株式会社)

注意事項

- ・ 講演題目は仮題であり、予告なく変更されることがあります。
- ・ ポスター・ブースは 2/6 は 13 時 30 分から 18 時 30 分までの間、2/7 は 9 時から 20 時までの間 (情報交換会開催中も含む)、2/8 は 9 時から 10 時 45 分までの間は自由に閲覧可能です。
- ・ 2/6 は福寿、2/7-2/8 は桃源をサテライト会場とし、小ホールでの口頭発表の様子を放映します。サテライト会場ではプレゼンテーション資料と小ホールの音声 (演者、座長、質問者) を聴講できますが、サテライト会場からの質問はできません。サテライト会場では同時通訳の音声を聞くことができません。



## 【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/9thjbf-symposium/>

### 参加登録費

種別	事前登録 (2018年1月23日23:59まで)	当日 (会場にて)
一般	20,000円	25,000円
学、官庁	7,000円	10,000円
DG 発表者	15,000円	20,000円
情報交換会 のみ参加	5,000円	10,000円

上記料金には情報交換会の参加も含まれています。尚、お申し込み後14日以内、かつ2018年1月31日までに必ず支払手続きと入金をお済ませ下さい。事前登録の入金締切は2018年1月31日となっており、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2名/口数につきましては、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(2日目のみ)。当日受付時にレシーバーの貸出を行いますが、事前登録者及び招待者数(法人会員様及び賛助会員様の特典対象者含む)のみ準備しておりますので、レシーバーが必要な方は事前登録をお願いいたします。なお、万が一レシーバーを紛失された場合は、35,000円(消費税別)の補償費をご負担いただくこととなりますので、くれぐれもお気を付け下さい。
- 受付は、1日目(12:00~17:40; 5F小ホール前)、2日目(8:40~16:00; 5F小ホール前)、3日目(8:40~10:10; 2Fポスター会場入口、10:20~15:50; 5F小ホール前)とさせていただきますので、お間違えのないようにお越しください。
- ランチョンセミナーのチケットは、2日目(8:40~; 5F小ホール前)、3日目(8:40~; 2Fポスター会場入口)に配布致しますので、お間違えのないようにお越しください。なお、各セミナー開始後は無効となりますのでご注意ください。また、配付枚数に限りがございますので、満席による配付終了の際はご了承ください。
- 以下のとおりクロークを設けますのでご利用ください。なお、貴重品等はお預かりできませんのであらかじめご了承ください。また、JBFは貴重品の破損もしくは金銭の紛失によって起きた損害に対する責任は負いかねますので、ご留意願います。  
1日目: 12:00~18:30(4階403号室)  
2日目: 8:30~18:30(4階403号室)  
3日目: 8:30~16:30(4階403号室)
- ドリンク・スナックコーナー(無料)を2Fポスター会場に設置いたします。参加者の皆様は自由にご利用ください。
- プログラムは随時JBFホームページ(<http://bioanalysisforum.jp/>)にて更新致します。



## The 9<sup>th</sup> JBF Symposium Program

Date: 6<sup>th</sup> -8<sup>th</sup> February 2018

Venue: Tower Hall Funabori, Tokyo, Japan

(Oral presentation: Small Hall on 5F, Poster session: Event Hall on 2F)

### 6<sup>th</sup> February (Tue.) (Reception : 12:00~, Opening : 13:30~)

**13:30-13:35 Welcome greeting**

Junji Komaba (Chairperson / Ono PHARMACEUTICAL CO., LTD.)

**13:35-13:45 Opening remarks of 9<sup>th</sup> JBF symposium**

Yoshiro Saito (JBF Representative / National Institute of Health Sciences [NIHS])

**13:45-15:45 1. Toward Proper Inclusion of Microsampling in Nonclinical Toxicity Study**

Chairs: Noriko Katori (NIHS)  
Keiko Nakai (LSI Medience Corporation)

1.1 ICH S3A Q&A focusing on microsampling  
Yoshiro Saito (NIHS)

1.2 Effects of blood microsampling in a rodent toxicity study  
- current status and future issues -  
Akio Kobayashi (JAPAN TOBACCO INC.)

1.3 Points to consider in TK analysis using microsampling  
Yoichiro Nihashi (Shionogi & Co., Ltd.)

1.4 Usefulness and considerations in toxicological evaluations using microsampling methods  
Jihe Nishimura (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

**15:45-16:15 Break**

**16:15-17:40 2. Application of sample preparation automation for bioanalysis**

Chairs: Hiroshi Kamimori (Shionogi & Co., Ltd.)  
Takumi Noda (Ono PHARMACEUTICAL CO., LTD.)

2.1 LabDroid : all purpose humanoid robot for life science  
Tohru Natsume (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology)

2.2 Automation of sample preparation in ADME screening  
Takumi Oriyasa (Axcelead Drug Discovery Partners )

2.3 Laboratory automation system under the GLP regulations  
Toshikazu Horiuchi (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)



**7<sup>th</sup> February (Wed.)**

**9:15-10:45 3. Perspectives on ICH M10 Bioanalytical Method Validation**

Chairs: Yoshiaki Ohtsu (Astellas Pharma)  
Masanari Mabuchi (Mitsubishi Tanabe Pharma)

3.1 Perspective on international harmonisation of bioanalytical method validation by the establishment of ICH M10

Akiko Ishii-Watabe (NIHS)  
Yoshiro Saito (NIHS)

3.2 Building consensus on Bioanalytical Guidance in Weehawken  
Lindsay Ewan King (Pfizer Inc.)

3.3 Harmonization of Bioanalysis Guidelines: delivering on promise!  
Philip Timmerman (European Bioanalysis Forum)

**10:45-11:00 Break**

**11:00-12:25 4. Recent progress of anti-drug antibodies analysis in drug development**

Chairs: Jun Hosogi (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd)  
Takahiro Nakamura (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd)

4.1 Technical requirements for immunogenicity assessments using the ligand binding assay

Kazuko Nishimura (NIHS)  
Akiko Ishii-Watabe (NIHS)

4.2 ADA Assay Life-Cycle Management During Clinical Development: A Case Study  
Sally Saeger (Bristol-Myers Squibb)

4.3 Challenges to improve the drug tolerance of clinical/pre-clinical ADA assays  
Maiko Adachi (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.)

**12:40-13:40 Luncheon seminars**

Tou-gen (2F): K.K. AB Sciex Japan  
Hou-rai (2F): Thermo Fisher Scientific K.K.  
406 (4F): Future Science Group  
407 (4F): SEKISUI MEDICAL CO., LTD.

**14:00-15:30 5. Bioanalysis of therapeutic antibodies by LC/MS and LBA**

Chairs: Takeru Yamaguchi (Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.)  
Makoto Takahashi (Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

5.1 Revisiting the AAPS Recommendations Paper on Validating LC-MS Bioanalytical Methods for Protein Therapeutics: 3 Years of Progress.

Steve Lowes (Q<sup>2</sup> Solutions)

5.2 EBF view and future perspective of free/total large molecule drug quantification  
Roland Staack (Roche, on behalf of the European Bioanalysis Forum)

5.3 Commentaries and Proposals on Bioanalytical Quantification of Therapeutic Antibodies by LC/MS

Nozomu Kato (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.)

5.4 Various approaches to antibody drug measurement - comparison of analytical methods -  
Noriyuki Danno (CMIC Pharma Science Co., Ltd.)





**16:00-18:15**    **Poster presentation and open discussion 1 (Zui-un, Hei-an, and Fuku-ju, 2F)**

**Outcomes and recommendations from JBF Discussion Group**

- P.1 DG2017-28 : Giving consideration to accuracy and precision criteria
- P.2 DG2017-29 : Microsampling (3) –Proposals for planning and method
- P.3 DG2017-30 : Application of imaging mass spectrometry to drug discovery research
- P.4 DG2017-31 : Quantitative analysis of endogenous large molecule substances by LC-MS
- P.5 DG2017-32 : Automated sample preparation in regulated LC-MS bioanalysis
- P.6 DG2017-33 : Considerations for designing validation for quantitative analysis using qPCR
- P.7 DG2017-34 : Ligand binding assay using commercial immunoassay kits

**Activities of JBF/DG**

- P.8 JBF/AAPS/EBF ICH-M10 Joint Meeting (Oral Presentation)  
Regulatory Reflections on the BMV Guideline/Guidance Harmonization
- P.9 EBF 10th Open Symposium (Oral Presentation)  
Relationship between Pharma and CRO in method development and transfer - based on the survey by JBF Discussion Group
- P.10 DG activities on 10th EBF Open Symposium (Poster Presentation)  
Current Situation of Microsampling in Japan: Report from the Japan Bioanalysis Forum Discussion Group

**Audit activities for bioanalysis study by Joint Special Project Group 2, Japan Society of Quality Assurance (JSQA)**

- P.11 Discussion on the temperature management of the biological samples and reference standards for bioanalyses in clinical trials

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

**8<sup>th</sup> February (Thu.)**

**09:00-10:45**    **Poster presentation and open discussion 2 (Zui-un, Hei-an, and Fuku-ju, 2F)**

**11:00-12:20**    **6. Validation for quantitative analysis using flow cytometry, Luminex, and qPCR**

Chairs:        Takahiro Nakamura (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd)  
                 Jun Hosogi (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.)

6.1 Considerations for designing validation for quantitative analysis using flow cytometry and Luminex

                 Yoshitaka Hirasawa (Ina Research Inc.)

6.2 Considerations for designing validation for quantitative analysis using qPCR  
                 Asako Uchiyama (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

**12:30-13:30**    **Luncheon seminars**

Tou-gen (2F):    Nihon Waters K.K.  
401 (4F):        Meso Scale Discovery  
406 (4F):        Agilent Technologies Japan, Ltd.  
407 (4F):        Biotage Japan Ltd.



**13:45-15:45 7. Current practice of biomarker measurement and its application to clinical diagnosis**

Chairs: Harue Igarashi (GlaxoSmithKline K.K.)  
Masaaki Kakehi (Takeda Pharmaceuticals Co., Ltd.)

7.1 Current status of biomarker measurement and regulatory issues  
Noriko Katori (NIHS)

7.2 Challenges in developing Biomarker Assays for patient selection and Companion Diagnostic (CDx) Assays in early and late stage of drug development  
Kenji Nakamaru (Daiichi Sankyo Co., Ltd)

7.3 The current issues on development of companion diagnostics  
Hirohisa Matsushita (NICHIREI BIOSCIENCES INC.)

7.4 High Accuracy and precision analysis for Amino Acid as Biomarker  
– What kind of data should be acquired in the sight of Regulated Bioanalysis? –  
Akira Nakayama (Ajinomoto Co., Ltd.)

**15:45-15:50 Closing remarks**

Yoshiaki Ohtsu (Astellas Pharma Inc., Japan Bioanalysis Forum)

Note:

- The program might be changed without prior notice due to the circumstances of the speaker.

**Registration**

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

[https://amarys-jtb.jp/9thjbfSYMPOSIUM/WebRegistry/Registry/RegEventTop\\_v3.aspx](https://amarys-jtb.jp/9thjbfSYMPOSIUM/WebRegistry/Registry/RegEventTop_v3.aspx)

**Registration fee**

Participant type	ADVANCE REGISTRATION (On or Before Jan. 23, 2018 by 23:59 JST)	On the day of symposium
Company participant	JPY 20,000	JPY 25,000
Student, Academic or Agency participant	JPY 7,000	JPY 10,000
Only Banquet	JPY 5,000	JPY 10,000

The registration fee covers a banquet ticket on Feb 07 evening.  
Please settle your payment within 14 days after your application and by Jan 31, 2018.

**Note:**

- The program might be changed without prior notice due to the circumstances of the speaker.
- The conference official languages are Japanese and English. (Translation service for English to/from Japanese will be provided on Day 2). JBF will lend receivers only to the participants registered in advance and the guest speakers at the reception. So please register in advance when a receiver is needed. Please make

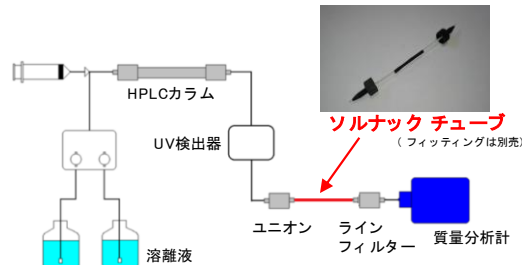


sure that you will have to pay the compensation expense, 35,000 yen (without tax), even if the receiver is lost.

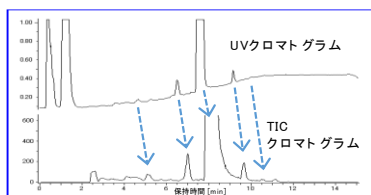
- Reception time on Day 1: 12:00 to 17:40 at the small hall on 5F.  
Reception time on Day 2: 8:40 to 16:00 at the small hall on 5F.  
Reception time on Day 3: 8:40 to 10:10 at the entrance of the event hall on 2F, and 10:20 to 15:50 at the small hall on 5F.  
Please be careful about the reception time.
- Tickets for the luncheon seminars will be provided as follows;  
Day 2 (from 8:40 am): The small hall on 5F  
Day 3 (from 8:40 am): The entrance of the event hall on 2F
- The room No. 403 on 4F will be available as a cloakroom. JBF cannot keep any valuables and will not bear full responsibility for damage or loss of valuables.  
Open time on Day 1: 12:00 to 18:30  
Open time on Day 2: 8:30 to 18:30  
Open time on Day 3: 8:30 to 16:30
- JBF will provide free drinks and snacks in the event hall on 2F.
- The program will be occasionally updated on JBF website. Check the following website:  
<http://bioanalysisforum.jp/en>

## LC/MIS用オンライン脱塩チューブ “ソルナック チューブ”

流量0.3mL/min 対応、ディスポタイプ！（特許出願済）  
簡単操作：UV検出器とMISの間に繋ぐだけ！

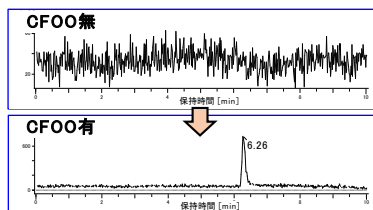


### ★CFAN リン酸緩衝液のオンラインLC/MS



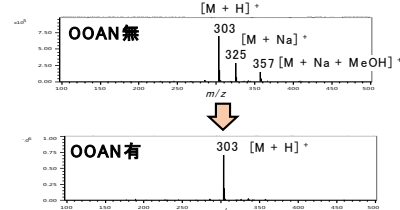
時間軸に沿った形でLC/MSの測定ができます。

### ★CFOO リン酸、リン酸アンモニウム溶離液のオンラインLC/MS トリフルオロ酢酸によるイオン化抑制の改善



TFA溶離液でも負イオンを検出できます。

### ★OOAN Na, Kなどの付加イオン削減



Na付加イオンが小さくなります。

商品名	対象化合物	内径 (mm)	長さ (mm)	耐圧 (MPa)	最大流量 (mL/min)	脱塩時間※ (min)	脱塩率 (%)	10個入		50個入	
								型番	価格 (円)	型番	価格 (円)
ソルナック チューブ CFAN	弱酸性～弱塩基性化合物	1.0	100	2.0	0.3	10	90以上	CFAN10100-10	30,000	CFAN10100-50	125,000
ソルナック チューブ CFOO	弱酸性～塩基性化合物	1.0	100	2.0	0.3	15	90以上	CFOO10100-10	30,000	CFOO10100-50	125,000
ソルナック チューブ OOAN	酸性～弱塩基性化合物	1.0	50	2.0	0.3	15	90以上	OOAN10050-10	30,000	OOAN10050-50	125,000

※ 10mMの塩を含んだ CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=50/50 溶液を最大流量で流した場合の値です。

製造元 エムエス・ソリューションズ株式会社  
〒187-0035 東京都小平市小川西町 2-18-13  
E-mail: info@ms-solutions.jp  
TEL: 042-308-5725 FAX: 042-332-5725

販売元 アルテア技研株式会社  
〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3-23-3  
E-mail: sales@altair.co.jp  
TEL: 045-473-6211 FAX: 045-473-2884





## Time Schedule

Day 1	Oral presentation 5F Small hall	Poster/Booth/Banquet 2F Zuiun, Heian, Fukuju	
13:30	Welcome greeting Opening remarks	Poster(Viewing) /Booth	Satellite venue (Fukuju)
13:45	Toward Proper Inclusion of Microsampling in Nonclinical Toxicity Study		
15:45	Break		
16:15	Application of sample preparation automation for bioanalysis		
17:40			
18:30			

## BML Analysis Services

医薬品開発を支える確かな技術

### 【信頼性基準適用試験】

- 薬物濃度 Validation
- 臨床試験における薬物濃度測定

### 【生体試料分析法の確立】

- LC-MS/MS, HPLC, ELISA
- 次世代シーケンシング 等



BML総合研究所

〒350-1101 埼玉県川越市的場1361-1

URL <http://www.bml.co.jp/>

◆ お問い合わせ ◆

株式会社 ビー・エム・エル 医薬治験営業部

〒166-0003 東京都杉並区高円寺南1-18-8

TEL 03-5305-1190



## Time Schedule

Day 2	Oral presentation 5F Small hall	Poster/Booth/Banquet 2F Zuiun, Heian      Fukuju		Luncheon 2F      4F Tougen, Hourai      406, 407	
9:00					
9:15	Perspectives on ICH M10 Bioanalytical Method Validation	Poster(Viewing) /Booth		Satellite venue (Tougen)	
10:45	Break				
11:00	Recent progress of anti-drug antibodies analysis in drug development				
12:25					
12:40				Luncheon	
13:40					
14:00	Bioanalysis of therapeutic antibodies by LC/MS and LBA	Poster(Open discussion) /Booth		Satellite venue (Tougen)	
15:30					
16:00					
18:15					
18:30		Poster (Viewing)	Banquet (Fukuju)	Banquet (Tougen)	
20:00					



## Time Schedule

Day 3	Oral presentation 5F Small hall	Poster/Booth/Banquet 2F Zuiun, Heian      Fukuju	Luncheon 2F      4F Tougen, Hourai      406, 407
9:00		Poster(Viewing) /Booth	
10:45			
11:00	Validation for quantitative analysis using flow cytometry, Luminex, and qPCR		Satellite venue (Tougen)
12:20			
12:30			Luncheon
13:30			
13:45	Current practice of biomarker measurement and its application to clinical diagnosis		
15:45	Closing remarks		
16:00			

# PPC株式会社 One Company, World-Class Solution

**台湾 Taipei** **Taiwan Central Lab分析業務：**  
**OECD-GLP, TW-GLP, CAP, NGSP認証獲得**  
 申請実績：日本、台湾、アメリカ、マレーシア、  
 フランス、インド、フィリピン、  
 ベトナム、インドネシア

**中国 Xuzhou** **China Central Lab分析業務：**  
 申請実績：中国(CFDA)



〒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@ppckk.co.jp](mailto:contact@ppckk.co.jp)



## 海外演者のご紹介



### **Lindsay Ewan King Ph.D.**

Pfizer Inc.  
Massachusetts, USA

#### **Biography:**

Lindsay King is currently an Associate Research Fellow in the BioMedicines Design department at Pfizer, in Andover, MA. He leads a Cytometry based team which brings conventional, imaging and mass cytometry together to support mechanistic modelling and simulation and early biotherapeutics portfolio progression. He has held roles as scientific leader in the GLP Biotherapeutics Bioanalytical Centre of Emphasis supporting the global Pfizer portfolio, as a leader of a non-regulated group responsible for LBA based bioanalysis of biotherapeutics, immunogenicity and biomarker/biomeasures and as a full time DMPK departmental project team representative.

Dr. King is currently past chair of the Ligand Binding Assay Bioanalytical Focus Group and has been active in this group and AAPS for many years. He was also involved in the Global Bioanalytical Consortium as team leader of the L4 team focused Ligand Binding Assay reagents and their stability. Most recently he co-organized and co-chaired the joint workshop “AAPS and US FDA Crystal City VI workshop on bioanalytical method validation for biomarkers” and the AAPS workshop “AAPS Workshop towards Global Harmonization of Bioanalytical Method Validation”.

He received his Ph.D. in Zoology from the University of Toronto and his Honours B.Sc. from the University of Western Ontario.

## **Philip Timmerman**

European Bioanalysis Forum  
Belgium



### **Biography:**

Philip started his career in bioanalysis at Janssen (1984) taking up increasing scientific/managerial responsibilities in Bioanalysis, Preclinical department and the (discovery/early development) project axis.

From 2000-2010, as EU head of Bioanalysis, he provided bioanalytical support for discovery, preclinical and all phases of clinical development.

From 2010 onwards, Philip assumed a global expert role in Bioanalysis with focus on scientific and regulatory issue resolution, interactions with health authorities and building an external network of business experts to stimulate harmonization.

In 2013, he added the role of global head of compliance management.

External to his Janssen responsibility, Philip was co-founder of the European Bioanalysis Forum (EBF, 2006), where he is member of the Steering Committee and Board of Directors and co-founder of the Global Bioanalysis Consortium (GBC, 2010), with similar responsibilities.

In 2017, Philip accepted the role of Chairman of the EBF. In this new role, Philip has resigned from his Janssen R&D responsibilities to dedicate his time exclusively to the EBF. He will continue his current activities in the EBF as Steering Committee member. In his role as chairman, he will add additional responsibilities and further develop the EBF to increase the value for our industry of the internal / external EBF discussions. This includes strengthening the internal activities within the EBF community and building or growing existing or new external partnerships with other industry based non-profit organizations in support of the EBF mission.

During his career, Philip authored or co-authored 70+ peer reviewed publications, several book chapters and was involved in organizing or presenting over 100 international symposia or scientific workshops.



No Photo

## Sally Saeger

Bristol-Myers Squibb  
New Jersey, United States

### Biography:

Sally Saeger is a Senior Research Scientist in the Bioanalytical Science group within the Analytical Bioanalytical Operations division at Bristol-Myers Squibb (BMS). Sally joined BMS via the acquisition of Medarex in September of 2009. She brings over 17 years of development and validation of immunoassays experience to this role. She oversees developing, validating and applying pharmacokinetic and immunogenicity assays for non-clinical and clinical stages to support the pipeline from lead optimization up to Life Cycle Management. During the last 9 years since joining BMS, Sally has contributed to drug development programs in oncology and supported regulatory submissions for multiple stages of the drug development pipeline.

## バイオマーカー解析を幅広くサポート！



### メタボロミクス

メタボロミクス（低分子代謝物）解析のリーディングカンパニー。4種類の検出系を組み合わせた幅広い検出力と、生化学の専門家による詳細なレポート作成に強みを持ちます。



### プロテオミクス

Luminex社のxMAP technologyを用いたMultiplexなイムノアッセイ（多項目タンパク定量）や超高感度タンパク質解析に強みを持ちます。過去200以上の臨床試験での利用実績がございます。



### プロテオミクス

質量分析を用いるプロテオミクス解析サービスと、フローサイトメーターを用いる臨床試験での免疫モニタリング解析サービスを提供しています。

－ 高品質ヒト組織分譲の取り扱いもございます －

【バイオマーカー解析・創業支援のことなら】

住商ファーマ バイオマーカー

検索

<http://www.summitpharma.co.jp/japanese/service/alliance/index.html>



住商ファーマインターナショナル株式会社  
創業支援部 バイオロジーグループ  
〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋一丁目2番2号  
住友商事竹橋ビル12階  
TEL: 03-5220-1560 FAX: 03-5220-1501  
alliance@summitpharma.co.jp

**Steve Lowes, Ph.D.**

Q<sup>2</sup> Solutions  
Ithaca, NY, USA



**Biography:**

Steve Lowes is Senior Director, Bioanalytical Services at the Bioanalytical and ADME Labs of Q<sup>2</sup> Solutions in Ithaca, NY, USA. Steve has over 25 years' experience in bioanalysis with a focus on LC/MS and regulatory aspects. He received his bachelor's degree in Analytical Chemistry at Sheffield Hallam University in the UK (1987) and a Ph.D. in Biochemistry from The Open University, Milton Keynes, UK (1991). In 1990 Steve joined Fisons Instruments, VG BioTech (since became Micromass and Waters) focused on the application of LC/MS quadrupole instruments. In 1995 he joined Advanced Bioanalytical Services that subsequently became Advion, Quintiles and most recently, Q<sup>2</sup> Solutions bioanalytical CRO laboratory.

Steve is a steering committee member and past-chair of the AAPS bioanalytical focus group. He is a founding member of the Global Bioanalysis Consortium (GBC) and an active contributor to the Global CRO Council (GCC). Steve is a regular presenter and author of publications on regulated bioanalysis. He is co-editor of the recent text "Regulated Bioanalysis: Fundamentals and Practice". His most recent interests are the application of LC/MS to regulated bioanalysis of biologics and biomarkers.

# Bioanalysis

## より少ないサンプルで、より低濃度まで

感度 4倍  
サンプル必要量 3分の1



ヒトインスリンおよび関連する  
生物学的製剤アナログ分析の  
詳細データはこちらから  
<http://bit.ly/2zIcKpG>

ionKey/MS システム  
・キーを挿して回すだけ  
・高い柔軟性



日本ウォーターズ株式会社 [www.waters.com](http://www.waters.com)  
東京本社 〒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 〒532-0011 大阪市淀川区西中島5-14-10 新大阪トヨタビル11F TEL 06-6304-8888(代表) FAX 06-6300-1734  
ショールーム 東京 大阪  
サービス拠点 東京 大阪 札幌 福島 静岡 富山 名古屋 徳島 福岡

**Waters**  
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

## **Roland F. Staack**

Roche Pharma Research and Early Development  
Germany



### **Biography:**

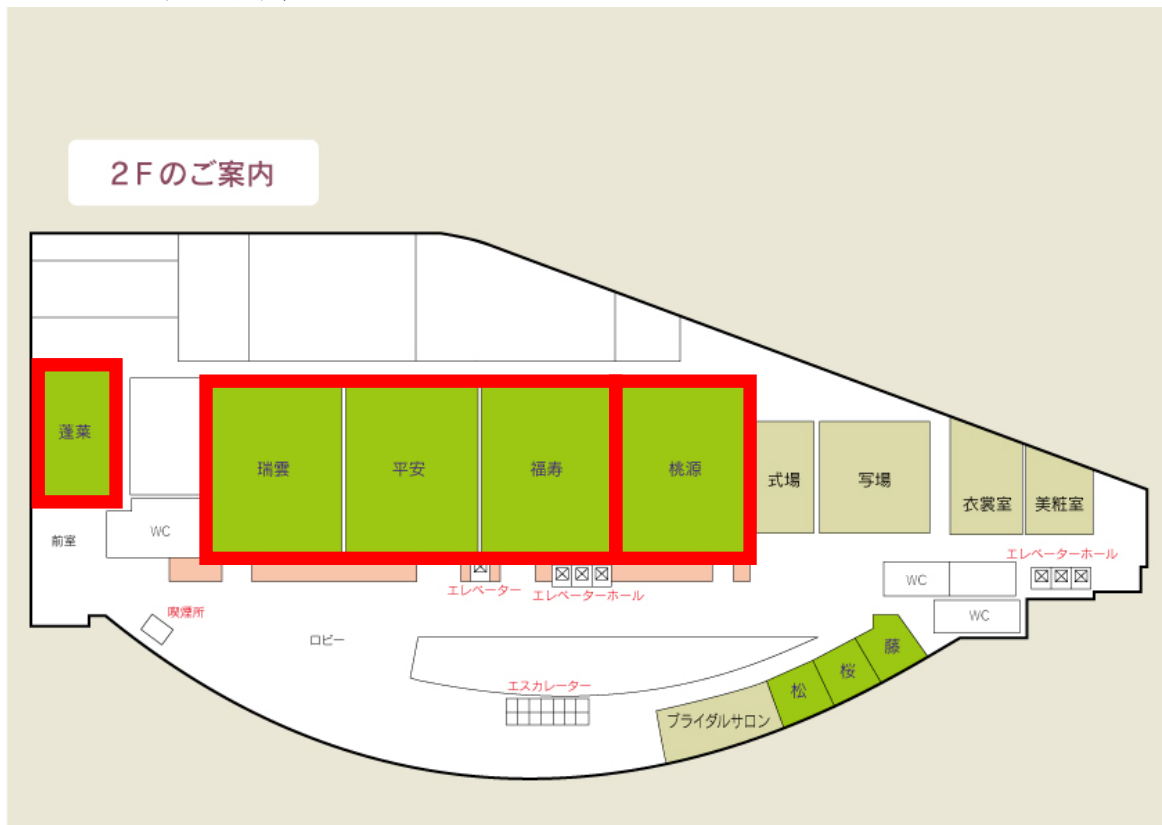
Roland F. Staack, PhD, is an Expert Scientist, heading the department of “Large Molecule Bioanalytical Sciences 2” at Roche Pharma Research and Early Development (pRED), Roche Innovation Center Munich (Germany)

Roland is a pharmacist and graduated in 2003 with a PhD in experimental and clinical toxicology (Prof. Hans H. Maurer) from Saarland University (Germany) with a work on the metabolism and bioanalysis of new drugs of abuse. He pursued his formation as a postdoctoral fellow at the University of Geneva (Switzerland) in the life science mass spectrometry group of Prof Gérard Hopfgartner, where his work focused on the development of new analytical strategies based on mass spectrometry for the identification and characterization of drug metabolites in biomatrices. Roland worked as a forensic toxicologist at the institute of forensic medicine of the Ludwig Maximilians University in Munich (Germany), prior to joining Roche in 2007. In his current position, his focus is on large molecule bioanalysis (pre-clinical and clinical) and immunogenicity testing.

He has authored/co-authored numerous publications in the fields of small and large molecule bioanalysis, drug metabolism and forensic toxicology. Roland is member of the Editorial Advisory Panel of the journal *Bioanalysis* and actively supporting activities of scientific societies such as the “European Bioanalysis Forum (EBF)” or the ligand binding assay bioanalytical focus group (LBABG) of the “American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS).

In 2001 he received the “Young Scientist Award” of “The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT)” and in 2003 the “Prix d’Encouragement” of the “Société Française de Toxicologie Analytique” (SFTA).

## シンポジウム会場：2F



ポスター／ブース会場等：瑞雲、平安、福寿  
 ランチョン会場：蓬莱、桃源  
 情報交換会：瑞雲、平安、福寿、桃源  
 サテライト会場：福寿（1日目）、桃源（2、3日目）

# 日本とアメリカで

# 医薬品開発をサポート




**バイオアナリシス事業**

- 1) 分析方法の開発 (LC-MS/MS、HPLC、GC-MS、GC、ECL、ELISA)
- 2) 分析法バリデーション
- 3) 生体試料中薬物及びその代謝物濃度分析  
 臨床試験 (Phase I-III, PMS など)  
 生物学的同等性試験 (先発医薬品、後発医薬品など)  
 マイクロドーズ臨床試験  
 非臨床試験 (TK 試験、ADME 試験など)
- 4) バイオマーカー分析
- 5) オミクス解析 (プロテオミクス・リポドミクス)
- 6) タンパク結合率の測定
- 7) 薬物動態パラメータ解析 (WinNonlin を使用)
- 8) 非臨床試験での投与液濃度分析

**バイオ医薬品関連項目**

- 1) 抗体医薬品の分析 (ECL 法、ELISA 法、LC-MS/MS 法)
- 2) タンパク質医薬品の定量分析
- 3) 核酸・ペプチド医薬品の定量分析
- 4) バイオ後続品の定量分析
- 5) 抗薬物抗体価の測定



お問い合わせ

東京オフィス TEL : (03) 6779-8126  
 大阪オフィス TEL : (06) 6233-1777  
 石狩オフィス TEL : (0133) 74-8448  
 URL: <http://www.cmic-phs.com>



**CMIC** シミックファーマサイエンス株式会社  
 〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1 浜松町ビルディング



シンポジウム会場：4F



- クローク：403  
 ランチョン会場：401、406、407  
 ランチョン演者控え室：404



# 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

- 薬物濃度測定法の確立・バリデーション
- 薬物濃度の測定・薬物動態パラメータの算出

### 免疫学的測定(LBA)

- 薬物濃度測定法の確立・バリデーション
- 薬物濃度の測定・薬物動態パラメータの算出
- 抗薬物抗体測定
- 内因性成分(ホルモン等)・バイオマーカーの測定

## 非臨床薬物動態試験

- in vivo 薬物動態試験  
(RI標識体 又は非標識体)
- in vitro 薬物動態試験  
(RI標識体 又は非標識体)
- in vitro 薬物相互作用試験
- Ex vivo 肝薬物代謝酵素活性測定



- 薬物代謝分析センター : 〒642-0017 和歌山県海南市南赤坂16-1  
 Tel: 073-483-8881 Fax: 073-483-7377  
 つくば分析ラボラトリ : 〒305-0047 茨城県つくば市千現2-1-6 D棟18  
 Tel: 029-828-5653 Fax: 029-828-5654  
 本店/安全性研究所 : 〒891-1394 鹿児島市宮之浦町2438  
 Tel: 099-294-2600 Fax: 099-294-3619  
 東京本社 : 〒100-0044 中央区明石町8-1 聖路加タワービル12階  
 Tel: 03-5565-6140 Fax: 03-5565-6141  
 大阪支社 : 〒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8階  
 Tel: 06-6233-8432 Fax: 06-6233-8433

<http://www.snbl.co.jp> e-mail: [info@snbl.co.jp](mailto:info@snbl.co.jp)

## シンポジウム会場：5F



口頭発表：5F 小ホール

## 自動サンプル前処理装置 **Biotage® Extrahera™** The Solution to Your Sample Preparation Needs

バイオタージはサンプル前処理を簡単に、効率的に行うためのツールと技術サポートを提供しています。Biotage® Extrahera™はパワフルでユーザーフレンドリーな自動サンプル前処理装置です。固相抽出法 (SPE) はもちろん、珪藻土を使用した振らない液液抽出SLE法、リン脂質除去や除タンパク処理など、一般的なサンプル前処理をウェルプレートまたはシリンジカラムで自動化します。

### アプリケーションラボ開設のお知らせ

この度、バイオタージ・ジャパンは東京オフィスにアプリケーションラボを開設しました。LC-MS/MSなどの設備を導入し、専任のアプリケーションケミストによる分析法開発やお客様サポートを行っています。お困りのことがありましたら、是非お気軽にご連絡ください！

お問い合わせ

バイオタージ・ジャパン株式会社

本社：〒136-0071 東京都江東区亀戸1-14-4,6F  
TEL 03-5627-3123 FAX 03-5627-3121

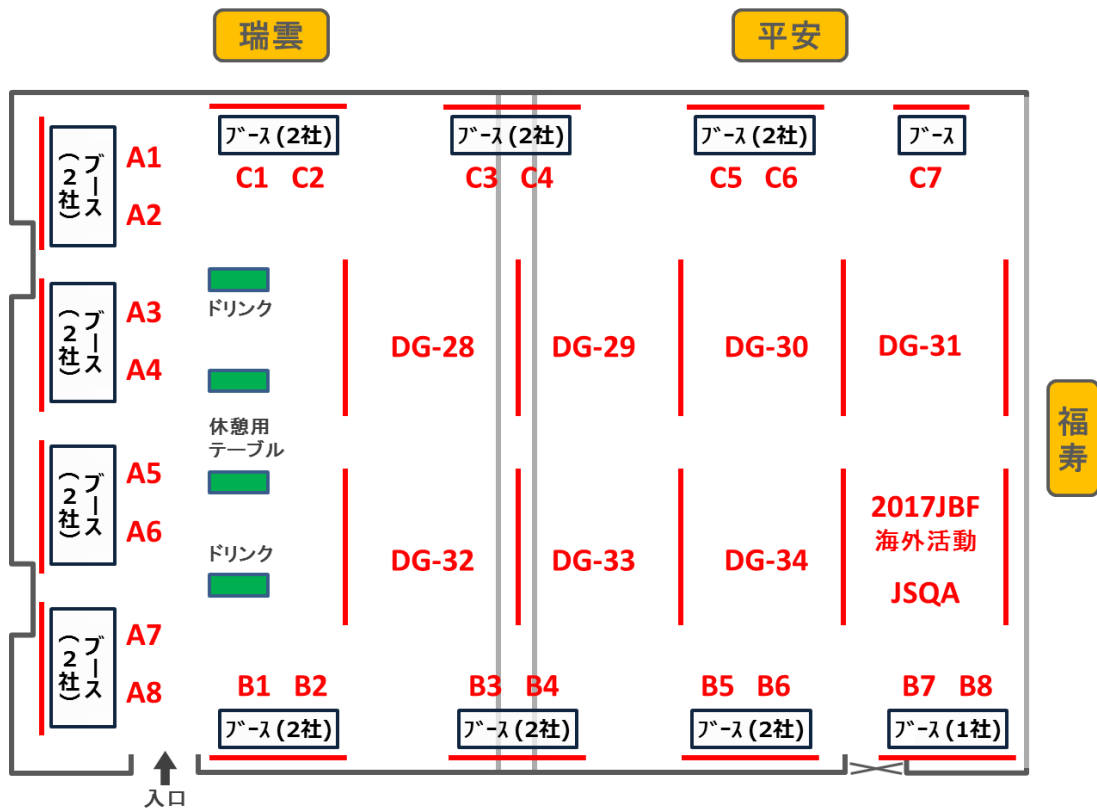
西日本：〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-1-28,4F  
TEL 06-6397-8180 FAX 03-6397-8170

URL: <http://www.biotage.co.jp> E-mail: [Japan\\_info@biotage.com](mailto:Japan_info@biotage.com)



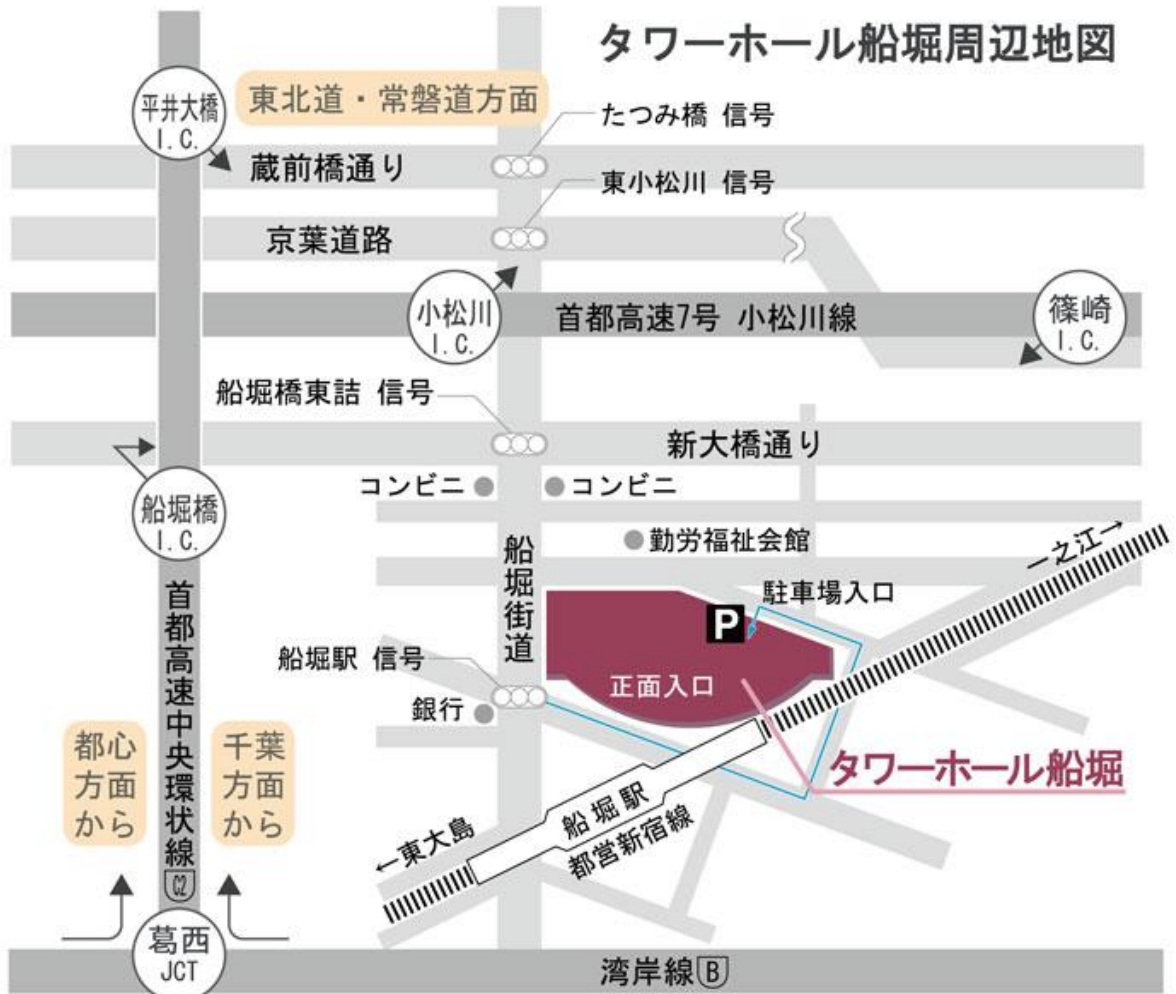
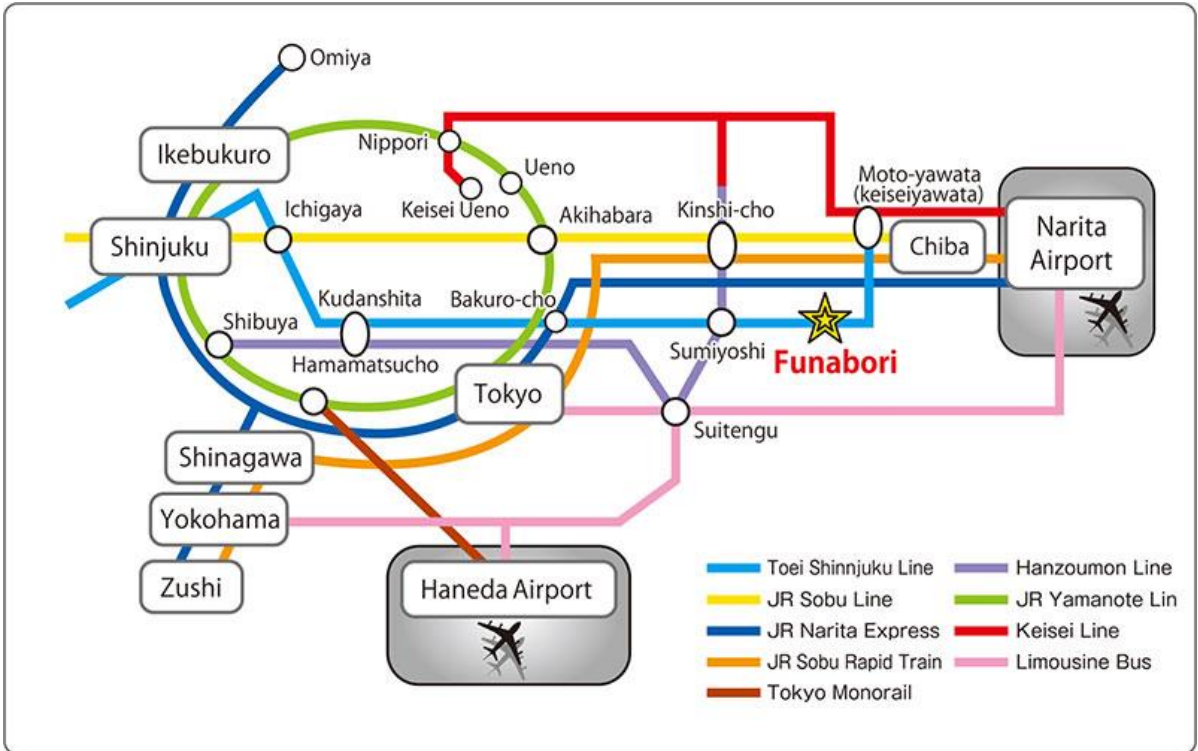
**Biotage** | **IST**

# ポスター及びブース配置図



場所	会社名	場所	会社名
A1	アジレント・テクノロジー株式会社	B4	ネモトサイエンス
A2	メソスケールジャパン株式会社	B5	株式会社スクラム
A3	バイオタージ・ジャパン株式会社	B6	日本ウォーターズ株式会社
A4	株式会社島津テクノリサーチ	B7&8	サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社
A5	株式会社島津製作所	C1	ブルカー・ダルトニクス株式会社
A6	株式会社エービー・サイエックス	C2	株式会社新日本科学
A7	株式会社住化分析センター	C3	積水メディカル株式会社株式会社
A8	アルテア技研株式会社	C4	ジーエルサイエンス株式会社
B1	ユサコ株式会社 Future Science Group	C5	住商ファーマインターナショナル株式会社
B2	株式会社東レリサーチセンター	C6	シミックファーマサイエンス株式会社
B3	ジャイロスジャパン株式会社	C7	PPC 株式会社

# 会場へのアクセス





# 口頭発表 Oral Presentation

Small Hall on 5F

6<sup>th</sup> February (Tue.)

Welcome greeting

Opening remarks of 9th JBF symposium

1. Toward Proper Inclusion of Microsampling in Nonclinical Toxicity Study
2. Application of sample preparation automation for bioanalysis

7<sup>th</sup> February (Wed.)

3. Perspectives on ICH M10 Bioanalytical Method Validation
4. Recent progress of anti-drug antibodies analysis in drug development
5. Bioanalysis of therapeutic antibodies by LC/MS and LBA

8<sup>th</sup> February (Thu.)

6. Validation for quantitative analysis using flow cytometry, Luminex, and qPCR
7. Current practice of biomarker measurement and its application to clinical diagnosis

積水メディカルのLigand Binding Assay

SEKISUI 70

## 高感度

### Simoa HD-1 (デジタルELISA)

高感度  
: ELISAの1,000倍  
良好な定量再現性  
: CV<10%以下

新規マーカー定量、動物種間の測定法移管など、  
より高感度を必要とする測定に。



## ハイスループット

### Gyrolab (2017年12月新規導入)



抗体医薬、抗薬物抗体測定など、  
分析系の構築～ハイスループット、GLP測定まで幅広く対応

## マルチプレックス

### Bio-Plex 200 (Luminex)

### SECTOR Imager 6000 (ECL)

サイトカインなど既知バイオマーカーのマルチプレックス測定に。



## 積水メディカルの Ligand Binding Assay

最新機器の導入と、実績・経験に基づき、  
お客様のニーズに合わせたサービスを提供致します！

お問合せ先

積水メディカル株式会社  
創薬支援事業部

電話 : 03-3271-5634  
E-Mail : [toiawaseyakudo@sekisui.com](mailto:toiawaseyakudo@sekisui.com)  
<http://www.sekisui-medical.jp>

## Welcome greeting



### ご挨拶

(第9回 JBF シンポジウム実行委員長／小野薬品工業株式会社)  
○駒場 淳二

## Welcome remarks

### Junji Komaba

*Chairperson / Ono Pharmaceutical Co., Ltd.*

この度、第9回 JBF シンポジウムを2018年2月6日から8日までの3日間、タワーホール船堀にて開催することになりました。今回のシンポジウムは「バイオアナリシスーより深く、より広く」というテーマのもと、国内外の先生方を演者としてお招きしております。

例年 JBF シンポジウムでは医薬品やバイオマーカーのバイオアナリシスに関するテーマを取り上げています。本年も ICH-M10 や ICH-S3 ガイドライン等の規制の話題をはじめ、バイオアナリシスに関する最新的话题を「より深く」掘り下げて議論して参りたいと考えています。JBF シンポジウムで取り上げられる分析技術は LC-MS/MS や ligand binding assay が中心ですが、近年医薬品開発で用いられる分析技術の多様化が進んでいます。中にはバリデーションに関する議論が不十分な分析技術もあり、JBFとしてこのようなトピックを「より広く」取り上げていくことも重要と考えています。今回その第一弾としてフローサイトメトリーや qPCR のバリデーションに関する話題を取り入れました。また、JBF と言えばディスカッショングループ (DG) を連想される方も多いと思います。今回のシンポジウムでは DG の最新の成果が発表されます。

JBF シンポジウムにとって今回は初の3日間開催となりますが、このように大変充実したプログラムとなっております。会場での熱い議論を期待しています。

We are pleased to inform you that the 9th JBF Symposium will be held at Tower Hall Funabori for 3 days from February 6 to 8, 2018. Under the theme, “Bioanalysis: deeper and broader,” the symposium will have lecturers from Japan and overseas.

At past annual JBF symposia, themes related to bioanalysis of medical products and biomarkers have been discussed. At the 2018 symposium, we will also take important bioanalysis related topics such as regulatory issues associated with ICH-M10 and ICH-S3 guidelines and other contemporary topics.

In JBF symposia, we have mainly discussed analytical techniques based on LC-MS/MS and ligand binding assays, but analytical techniques used in development of medical products have diversified in recent years. Furthermore, some techniques have been developed with insufficient validation, and thus, the JBF believes it is important to discuss a wider range of such topics. As the first step, we selected topics on validation of flow cytometry and qPCR for discussion at the 2018 symposium.

We also know that many of you associate the JBF with the Discussion Group (DG), and in the 2018 symposium the latest achievements of the DG will be presented. This year will be the first time that the JBF symposium will be held for 3 days. We are looking forward to many important discussions at the symposium, and we are developing an exciting and relevant program .

## Opening remarks

### 第9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)

○齋藤 嘉朗



## Opening remarks of 9th JBF symposium

Yoshiro Saito

*National Institute of Health Science*

バイオアナリシスフォーラム (JBF) は、我が国における医薬品承認申請に係る薬物及びバイオマーカーの、生体試料中における濃度の適切な測定およびバリデーション (bioanalytical method validation: BMV) の実施を主な目的として、国際的な連携を図りつつ活動している。各ディスカッショングループの議論に基づく BMV の考え方や技術の向上、BMV に関する産業界を中心とする国際連携の日本窓口、日本の BMV 行政への協力、シンポジウムの開催などが主な活動である。バイオアナリシスの普及・強化を目的とする本シンポジウムは今回で 9 回目を迎えており、例年多くの熱い議論が行われている。

本邦では、医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関する 2 本のガイドラインが通知されているが、国際調和を目的に昨年立ち上がった ICH M10 の活動も進んでいる。今年度は産業界からのインプットを目指して行われた AAPS や EBF におけるシンポジウムが JBF との共催として開催され、それぞれ複数の JBF メンバーが発表した。これも関係者のご尽力の賜物と感謝申し上げたい。またバイオマーカーの BMV に関しても、米国の Critical Path 研究所が白書の案を公表するなど、今後、規制への導入を含め議論が活発になるものと思われる。本シンポジウム等での発表等を通じ、日本の研究者の積極的な関与を期待したい。

駒場実行委員長を中心とする大会関係者のご尽力により、今回も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。バイオアナリシスの現状を把握する絶好の機会であり、全ての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する。

Thank you for joining the 9th JBF symposium.

JBF aims at facilitating regulated bioanalysis and its related areas. The current major activities are 1) advances on perspective and techniques based on discussion at several bioanalysis-related discussion groups, 2) international alliance with Europe and US bioanalysis communities, 3) cooperation with Japanese regulatory agencies on bioanalytical method validation, and 4) annual symposium.

In this symposium, recent progress and opinions on ICH S3A Q&A (focusing on microsampling) and M10 Bioanalytical Method Validation will be presented. In addition, experiences and challenges in automation of sample pretreatment, anti-drug antibody assay, bioanalysis on therapeutic antibodies, validation for flow cytometry, Luminex and qPCR techniques, and bioanalytical issues on biomarkers will be shared with audience. Also, I would like to emphasize the importance of achievement reports from 7 discussion groups. I hope this symposium will be fruitful for all participants.

## ICH S3A マイクロサンプリングに関する Q&A について

(国立医薬品食品衛生研究所)

○齋藤 嘉朗



### ICH S3A Q&A focusing on microsampling

Yoshiro Saito

*National Institute of Health Science*

近年の機器分析等の性能向上により、少量の採取（マイクロサンプリング）を行った血液等を用いて、薬物動態を評価する手法が発展している。トキシコキネティクス（TK）試験用のサテライト動物数を減らして動物福祉の向上に貢献すると共に、個体単位での毒性と薬物動態の同時評価が可能となることから、その適用が期待されている。

このような状況において、2014年12月に、非臨床試験におけるトキシコキネティクス（TK）に関する S3A ガイドラインの Q&A として、マイクロサンプリングに関する記載案を作成する ICH ワーキンググループが立ち上がり、議論が開始された。2016年5月に Step 2 案が公表され、パブリックコメントの募集が日米欧等で行われた。その意見を反映した改訂案が 2017年11月のジュネーブにおける ICH 総会にて承認され、最終化した。

本 Q&A 案は、TK 評価におけるマイクロサンプリング手法の利用促進を目的したもので、7つの項目より成っており、それぞれ 1) マイクロサンプリングの定義は何か？、2) マイクロサンプリングのベネフィット/利点は何か？、3) どのような種類の医薬品及びどのような種類の安全性試験にマイクロサンプリングを利用できるか？、4) TK 試験にマイクロサンプリングを適用する場合の留意点は何か？、5) マイクロサンプリングでは、どのような血液採取法が使用できるか？、6) 主試験群における毒性データや動物福祉に対する採血の影響の評価方法は？、7) 液体または乾燥試料の処理に関する生体試料中薬物濃分析法開発やバリデーションにおいて考慮すべき点は何か？、である。今後、日本語訳案とパブリックコメントへの回答案を作成し、厚生労働省に提出する予定である。

In recent years, analytical method sensitivity has improved, allowing microsampling techniques to be widely used in toxicokinetic (TK) assessment. This Q&A document was to facilitate microsampling techniques that achieve 1) direct linking of toxicological parameters with drug exposure data by using same animals, and 2) contribution to 3Rs benefits by reducing/eliminating TK satellite animal use and sample volumes. The previously published step 2 draft Q&A was revised according to the received public comments from EU, US, Japan and others, and the revised Q&A was reached step 4 at ICH assembly meeting held in Geneva in Nov. 2017.

The finalized document comprises of 7 Q&As: definition, benefits/advantages of microsampling, scope, points to consider when applying microsampling, types of blood collection, evaluation of effect of blood sampling on the toxicity data, and important points to consider in bioanalytical method development and validation of treatment of liquid or dried samples.





## マイクロサンプリングの毒性評価に及ぼす影響 ～現状と課題～

(日本たばこ産業株式会社)

○小林章男、横山英明

### Effects of blood microsampling in a rodent toxicity study - current status and future issues -

Akio Kobayashi, Hideaki Yokoyama  
JAPAN TOBACCO INC.

マイクロサンプリング (MS) は小動物でも曝露確認と毒性評価を同一個体で行うことができ、かつ動物福祉にも貢献できる有用な技術である。MS を毒性試験に導入するためには、少量試料の分析技術を確立するとともに、繰り返し採血による毒性評価への影響を検討する必要がある。MS の毒性評価への影響は複数の施設で検討されているものの、公表データが少なく十分な研究が行われているとは言い難い。これまでに公表された情報では、

- 1) 施設毎に採血方法、採血量が異なる
- 2) 施設毎に MS の影響を評価する検査項目が異なる
- 3) 化学物質の毒性評価に MS が影響を及ぼしていないことを直接的に示すデータがみあたらないなどの課題がある。これらの課題を解決するため、2017 年より AMED 研究班では、統一プロトコールによる多施設バリデーション試験を行う準備を進めている。統一プロトコールによるバリデーション試験の結果がまとまると、MS の毒性試験への導入方法がより具体的になると考えられ、その成果が期待されている。

本発表では、公表されている情報及び AMED 研究班の活動状況をまとめたうえで、First in Human に向けた毒性試験に MS を導入する場合の課題をトキシコロジストの立場から概説したい。

Microsampling (MS) is a useful technique that the relationship between the safety data and drug exposure can be directly evaluated in the same rodent animals and MS can also contribute to animal welfare. Bioanalysis of micro samples and effect on toxicity evaluation are essential discussion items to apply MS in rodent toxicity study. However, the discussion of the effect on toxicity evaluation is not still enough for the application. In this discussion, there are following three issues based on the published information so far.

- 1) Blood collection method and volume are different between each facility.
- 2) The experimental parameters to evaluate the effect of MS are different between each facility.
- 3) There is few data showing directly that MS does not affect the toxicity evaluation of chemical substances.

To solve these issues, the AMED Saito group has been prepared a multicenter validation study using the unified protocol since 2017.

The published information, current status of the AMED Saito group, and the issues on applying MS in the toxicology study for First in Human from the viewpoint of a toxicologist will be discussed in this presentation.

## マイクロサンプリングを用いた TK 評価における留意点

(塩野義製薬株式会社)

○二橋 陽一郎



### Points to consider in TK analysis using microsampling

Yoichiro Nihashi

*Shionogi & Co., Ltd.*

生体試料中の薬物やバイオマーカー等を分析するための試料採取を小スケールで行うマイクロサンプリングは、申請のための医薬品開発や臨床の場面で利用可能な技術として知られている。2016年に発出されたマイクロサンプリングに関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) S3A (トキシコキネティクス) Q&A 案が 2017 年 11 月に Step 4 に到達したことから、特にトキシコキネティクス (TK) 評価でマイクロサンプリング技術を利用することに国内の製薬企業や医薬品開発業務受託機関 (CRO) の関心が高まってきている。

Q&A 案では、マイクロサンプリングは従来よりもごく微量の血液 (50  $\mu$ L 以下) を採取する方法と定義されており、微量の血液を扱うことに付随する TK 評価に関する問題点についても言及されている。また、JBF における 2015~2017 年度のディスカッション・グループ (DG) 活動では、国内製薬企業と CRO に対するアンケート調査及び文献調査を実施し、その結果を踏まえてマイクロサンプリングを実践する際の技術的な問題点や課題点を抽出し、それらに対する具体的な解決策を提示することを目的として議論を進めてきた。

本発表においては、Q&A 案において提示されている TK 評価に関する項目及びマイクロサンプリングを実践するうえで分析者が直面する課題について、3 年間の DG 活動を通じて得られた知見を展開する。国内でのマイクロサンプリングへの対応の推進の一助となることを期待したい。

Microsampling is known as a method to collect a very small amount of samples to measure drugs or biomarker in biological matrices, and is also known to be applied to regulated bioanalysis and clinical bioanalysis. As the draft Q&A document of ICH S3A (toxicokinetics) published in 2016 reached to Step 4 in November 2017, Japanese pharmaceutical companies and analytical CROs could be interested in microsampling especially to apply toxicokinetics evaluation in GLP study.

Microsampling is defined as collecting a small amount of blood (typically < 50 $\mu$ L), and the issues regarding bioanalysis with treating such a small amount are described in the draft Q&A. Since 2015, the JBF discussion group (DG) of microsampling has revealed the technical issues or concerns to be solved through surveys and have discussed in order to show the concrete solutions.

In this session, from the bioanalytical point of view we will report the information obtained from the DG activity for three years in order to be of a help to progress microsampling in Japan.

## 毒性評価におけるマイクロサンプリングの有用性と留意点について

(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

○西村 次平



### Usefulness and considerations in toxicological evaluations using microsampling methods

Jihei Nishimura

*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*

1994年、ICH(医薬品規制調和国際会議)において、トキシコキネティクス(TK)に関するガイダンス(ICH S3A ガイドライン)が合意された。本邦においても平成8年(1996年)に、当該内容に関する通知がなされ(薬審第443号)、医薬品開発にTKの概念が導入された。TK評価が毒性試験に導入されたことにより、被験物質の全身暴露が明らかになるだけでなく、血中暴露量等を指標に毒性との関係性を考察することが可能となった。その結果、TK評価は、ヒトにおけるリスクやハザードを推定する上で、重要なツールになっている。近年、測定機器の分析感度の向上による測定試料の微量化により、マイクロサンプリング技術をTK評価に広く使用することが可能となった。そのような背景のもと、TK評価におけるマイクロサンプリング手法の利用促進を目的にICH S3A ガイドライン Q&Aの作成がなされた。本講演では、今後、本邦でも増加するであろうマイクロサンプリング技術を用いた毒性評価について、マイクロサンプリング技術を用いることの有用性と留意点について、規制の立場から、概説したい。

In 1994, S3A guideline on toxicokinetics (TK) was adopted by ICH. In 1996, a notification involved in the ICH S3A guideline (Notification No.443 of PAB) was notified in Japan and the concept of TK was introduced in the drug development. Introduction of TK evaluation into toxicity study revealed systemic exposure of test compounds in test animals. In addition, TK evaluation enabled the understanding of the relationship between the toxicity data and drug exposure. As the results, TK evaluation is now becoming an important tool to estimate the risk and hazard in human. Recently, improvement of analytical sensitivity of measurement instrument made the amount of a specimen required for measurement and enabled microanalysis smaller and made microsampling techniques available for TK evaluation. Based on such that background, ICH S3A Q&A was made to facilitate microsampling techniques. In this presentation, usefulness and considerations in toxicological evaluations using microsampling techniques which will increase in Japan from now will be discussed from the position of regulatory agency.

水道直結型超純水装置

## PURELAB® flex 5

超純水の連続供給可能  
分析装置の1ヶ月連続運転も可能

- 分析装置にダイレクトに超純水を供給できます
- ダイレクト給水で水質劣化を防止
- ダイレクト給水で継ぎ足し作業不要




ELGAの  
純水・超純水装置  
続々新発売

ヴェオリア・ジェネッツ株式会社  
 エルガ・ラボウォーター事業部  
 〒108-0022 東京都港区海岸 3-20-20 ヨコソーレインポーターズ <http://www.elgalabwater.com>  
 e-mail: [elgajp@veoliawater.com](mailto:elgajp@veoliawater.com)


 ELGAのサイトをぜひご覧ください

ELGAはVeolia Waterのラボトリー用水の国際ブランド名です。PURELABはELGA LabWaterの登録商標です。【禁無断転載・複製】

# PEPTIDE

## CUSTOM SERVICES

カスタムペプチド、カスタム抗体作製他

## カスタムサービス

高品質ペプチドが、あなたの研究の信頼性を高めます。  
適切なエピトープの選択が、抗体の価値を決めます。

### ペプチド・糖のカスタム合成

- ご希望の配列のペプチド
- 生理活性ペプチドとその誘導体
- 糖誘導体
- 細胞膜透過性ペプチド
- 酵素インヒビター（アルデヒド、CMK、FMK など）
- 酵素基質（MCA, pNA, その他の蛍光、発色基質など）
- 消光性基質（Nma-Dnp, MOCAc-Dnp, Dabcyl-EDANS など）
- <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>2</sup>H ラベルアミノ酸含有ペプチドの合成
- 官能基の化学修飾（ビオチン化、アセチル化、ホルミル化、Dnp 化、サクシニル化、ミリスチル化、アミド化、リン酸化、硫酸化、SS 形成、ファルネシル化、その他）

- ペプチドミミック（ペプチド構造模倣化合物）
- ペプチドアルコール
- 蛍光標識（FITC 化、ダンシル化、Nma 化、その他）  
ご要望の波長に対応できます。ご相談下さい。
- 環状ペプチド、枝分かれペプチド
- 非天然アミノ酸含有ペプチド
- 糖ペプチド：Asn(GlcNAc), Ser(GalNAc), Thr(GalNAc) 含有ペプチドなど
- ホスフォネ酸含有ペプチド  
(リン酸化ペプチドのホスファターゼ抵抗性誘導体)

本社 〒567-0085 大阪府 茨木市 彩都 あさぎ 7-2-9  
TEL: 072-643-4411(代表) FAX: 072-643-4422



PEPTIDE INSTITUTE, INC.  
株式会社 ペプチド研究所  
<https://www.peptide.co.jp>

カスタムサービス担当

直通電話: 072-643-4343

E-mail: [custom@peptide.co.jp](mailto:custom@peptide.co.jp)



GMP 棟 と 正面玄関



**Program No. 2. 1**

**ロボットと人工知能で拓くサイエンスの未来**

(国立研究開発法人 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター)

○夏目 徹



**LabDroid : all purpose humanoid robot for life science**

Tohru Natsume

*National Institute of Advanced Industrial Science and Technology*

少子化、バイオハザード、ミスコンダクト等々、ライフサイエンスを取り巻く状況は悪化の一途をたどる。本講演では、これらの問題を全て解決し、研究者の個人生産性を飛躍的に向上させる「汎用ヒト型ロボット技術」について講演する。ロボット化の目的は、単に人間が行ってきた作業を自動化することではない。ロボットの真の価値は、熟練者の技術を可視化・最適化することにある。最適化された技術が、再現共有されることによりロボットの価値は最大化する。近い将来、ロボットと人工知能が研究者を労働から解放する未来について議論する。

Robotics and artificial intelligence technologies have been proposed to be integrated in life science experiments. However, no versatile design of laboratory automation has been widely accepted and used so far. In this presentation we will propose that a humanoid robot could be one of the best solutions to migrate us towards laboratory automation. We have developed a double-arm humanoid, LabDroid (“Maholo”), so that various life science experimentations can be programmed and performed by the single identical robotic system using standard laboratory instruments, and without the need for specialized equipments.

With several demonstrations of protocols, we will discuss the concept of “Robotic Crowd Biology”. In this concept, many researchers would submit protocols on-line to an automated laboratory and each workflow is performed by a crowd of LabDroid agents minimizing the purchase costs of expensive instruments which daily produce surpluses at the individual laboratory level. We also believe that this model would be a strong system that guarantees and validates our experiments to be innately reproducible and transferable, as is necessary.

## ADME スクリーニングにおけるサンプル前処理の自動化

(Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社 薬物動態分析)

○折笠 匠, 山口 昌史

### Automation of sample preparation in ADME screening

Takumi Orikasa, Masashi Yamaguchi

*Drug Disposition and Analysis, Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.*

#### 【要旨】

創薬の初期段階で候補化合物の ADME スクリーニングを実施し、早期から薬物動態特性を評価することは医薬品開発候補化合物を効率的に創出する上で極めて重要である。一般に ADME スクリーニングとは、Hit to Lead から Lead Optimization までの候補化合物創出に向けて non-GLP 下で実施される *in vitro* および *in vivo* 薬物動態試験を意味し、スループットを重視した系構築がなされている。一度に百化合物以上を同時評価することもあり、分注器や 96 穴プレート等のプレートベースのアッセイが汎用される。近年は、分注器と遠心機やインキュベーター、検出器等の機器を接続した高度な自動化も可能になった。

我々は、TECAN Freedom EVO<sup>®</sup> 自動分注システムを活用し、薬物動態試験の反応操作や血漿中濃度測定用サンプルの前処理の自動化を進めてきた。自動化によって、アッセイや前処理操作は効率化されるだけでなく、人為的なミスや試験者間の差も懸念がなく、データの信頼性の向上も期待される。

本講演では、我々が取り組んできた ADME スクリーニングの自動化の現状や今後の課題について紹介する。

#### 【Abstract】

ADME screening is essential to create potential candidate compounds efficiently in early drug discovery process. In general, ADME screening is defined as *in vitro* and *in vivo* pharmacokinetic studies performed under non-GLP regulations from Hit-to-Lead to Lead Optimization phase, and experimental systems are built mainly focusing on throughput. ADME screening often needs to evaluate over one hundred compounds simultaneously and plate-based assay such as using 96-well plate and liquid handlers are used widely. In recent years, highly automated assays have also been developed by integrating liquid handler with some devices such as centrifuges, incubators and detectors.

We have developed automated pharmacokinetic assays and sample preparation system for measurement of drug concentration in plasma using TECAN Freedom EVO<sup>®</sup> liquid handling system. The automated assay and sample preparation procedures achieved not only high efficiency but also no concerns on human errors and variations between researchers, and the reliability of data is also improved.

In this presentation, we will introduce the present status and future subjects on the automation of ADME screening.

## GLP 規制下での実験室の自動化

(株式会社新日本科学<sup>1</sup>)

○堀内 歳和



### Laboratory automation system under the GLP regulations

Toshikazu Horiuchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.*

近年、作業効率、作業者の安全性そして結果の正確性の向上を目的に実験室の自動化が進められています。バイオアナリシスは、トキシコキネティクスやファーマコキネティクスのような薬物動態評価のための生体試料中薬物濃度分析だけでなく、安全性や薬効評価のためのバイオマーカー分析にも実施されている。作業は煩雑化し、取り扱うデータ量も膨大化しつつあるが、医薬品のデータは安全性や信頼性を適切に評価できるものでなくてはならない。このようなことから、ヒューマンエラーの発生や結果評価までに時間を要することが実情である。それゆえ、実験操作の自動化を進めることは、エラー回避や効率化を進める上で有効な対策の一つとなりえる。一方で、規制下で作業を自動化するには、クリアすべき種々の課題がある。

本発表では、規制条件下におけるバイオアナリシスに焦点を当てて、実験操作の自動化のメリット・デメリット、自動化導入時及び実働における注意点について発表する。

Recently, laboratory automation has been advanced for the purpose of improving work efficiency, analyst's safety, and accuracy of analytical results.

Bioanalysis is performed for evaluation of the drugs in toxicokinetic or pharmacokinetic studies, also for evaluation of the safety and medical effects in analysis of biomarkers. Because of this, the actual experiments in the bioanalysis have complex and repeated tasks, and large amounts of data are handled, which lead to the possibility of human error and necessity of time for evaluation. However, safety and reliability of data for these compounds must be appropriately appraised.

For this reason, pushing forward with laboratory automation is one way to avoid risks incurred by mistakes, and also improve efficiency. On the other hand, laboratory automation under regulations has various problems to be solved.

In this presentation, as examples of bioanalysis under regulations, we will address the merits and demerits of laboratory automation, and cautionary points in actual deployment and operation under those regulations.

## ICH M10 の策定による生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する国際調和

(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部<sup>1</sup>, 医薬安全科学部<sup>2</sup>)

○石井明子<sup>1</sup>, 斎藤嘉朗<sup>2</sup>

ICH M10 (生体試料中薬物濃度分析法バリデーション) は, 2016年6月のリスボン会合で新規に採択されたトピックである。2016年7月に M10 の informal working group が組織され, コンセプトペーパーとビジネスプランが作成された。これらは, 総会の承認を受けて 2016年10月に公表された。直ちに M10 の Expert working group (EWG) が組織され, 最初の対面会議が 2016年11月に大阪で, 続いて, 2017年5月にモンリオール, 2017年11月にジュネーブで開催された。現在, M10 EWG には, 8つの規制当局 (EMA, FDA, MHLW/PMDA, Health Canada, Swissmedic, ANVISA, MFDS, CFDA), 6つの業界団体 (EFPIA, PhRMA, JPMA, IGBA, BIO, IFPMA), 2つのオブザーバー (WHO, TFDA) を含む 16 団体が参加している。これらのうち, 中国国家食品薬品监督管理局 CFDA, 及び, 国際製薬団体連合会 IFPMA は, 直近のジュネーブ会合からの参加である。

M10 のミッションは, 生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション及び実試料分析に関して, 規制当局に提出されるデータの信頼性を確保するための一般的な推奨事項を提供することである。M10 ガイドラインに統一されることにより, 現在の各極のガイドラインの相違が解消され, 医薬品開発の効率化につながることが期待される。

M10 のテクニカルドキュメントの最初の案は, 大阪会合後に作成され, その後これまでに数回の改訂が行われている。モンリオール会合では, ドキュメント全体の構成の他, 主にクロマトグラフィーを用いた分析法のバリデーションについて議論し, ジュネーブ会合では, リガンド結合法のバリデーションについて議論した。次回の神戸会合の後, EWG に参加している各団体内での意見募集を予定している。本講演では, M10 EWG の現在の活動に関して, その概略を紹介する。

ICH の website で公開されている M10 関連の文書

Concept paper

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/ICH\\_M10\\_Concept\\_paper\\_final\\_7Oct2016.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/ICH_M10_Concept_paper_final_7Oct2016.pdf)

Business plan

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/ICH\\_M10\\_Bussiness\\_plan\\_final\\_7Oct2016.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/ICH_M10_Bussiness_plan_final_7Oct2016.pdf)

Work plan

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10\\_EWGWorkPlan\\_2017\\_0805.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10_EWGWorkPlan_2017_0805.pdf)

Expert member list

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10\\_EWG\\_ExpertList\\_2017\\_1016.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10_EWG_ExpertList_2017_1016.pdf)

## **Perspective on international harmonisation of bioanalytical method validation by the establishment of ICH M10**

Akiko Ishii-Watabe<sup>1</sup>, Yoshiro Saito<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Division of Biological Chemistry and Biologicals,* <sup>2</sup> *Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences*

The ICH topic M10 “Bioanalytical Method Validation” was adopted at Lisbon meeting in June 2016. In July 2016, M10 informal working group was organized and the final concept paper and business plan were developed. These documents were released from ICH in Oct. 2016 after the assembly’s approval. The M10 Expert working group (EWG) was then established and first face-to-face meeting was held in Osaka in Nov. 2016. After that the EWG had face-to-face meetings in Montreal and Geneva in May and Nov. 2017, respectively. Currently the M10 EWG consists of 16 organizations including 8 regulatory members (EMA, FDA, MHLW/PMDA, Health Canada, Swissmedic, ANVISA, MFDS, CFDA), 6 industry members (EFPIA, PhRMA, JPMA, IGBA, BIO, IFPMA) and 2 observers (WHO, TFDA). CFDA and IFPMA newly joined at the Geneva meeting.

The mission of M10 is to provide recommendations on bioanalytical method validation and study sample analyses to obtain the reliable drug/metabolite concentration data in biological matrices, which will be used for regulatory submission. Establishment of M10 guideline will result in the harmonisation of current regional guidelines/guidances and support streamlined global drug development.

The M10 draft technical document was first developed after the Osaka meeting and has been revised several times. In Montreal meeting, the EWG members mainly discussed the whole structure of the document and issues related to chromatographic assays. In Geneva meeting, they mainly discussed the issues related to ligand binding assays. After the next Kobe meeting in June 2018, the EWG plans to have an internal consultation in each organization. In this presentation, outline of current M10 EWG activities will be introduced.

M10 documents available from ICH website

Concept paper

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/ICH\\_M10\\_Concept\\_paper\\_final\\_7Oct2016.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/ICH_M10_Concept_paper_final_7Oct2016.pdf)

Business plan

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/ICH\\_M10\\_Bussiness\\_plan\\_final\\_7Oct2016.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/ICH_M10_Bussiness_plan_final_7Oct2016.pdf)

Work plan

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10\\_EWGWorkPlan\\_2017\\_0805.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10_EWGWorkPlan_2017_0805.pdf)

Expert member list

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10\\_EWG\\_ExpertList\\_2017\\_1016.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M10/M10_EWG_ExpertList_2017_1016.pdf)



## Building consensus on Bioanalytical Guidance in Weehawken

Lindsay Ewan King Ph.D.  
Pfizer Inc.



ICH took up bioanalytical guidance validation for harmonization in June 2016 which was welcomed by the global BA community. The Weehawken Workshop on bioanalytical guidance validation was conceived as venue for bioanalytical scientists from all segments of industry, including stakeholders who are not part of ICH, to share concerns, opinions and emerging areas of interest. It grew from an AAPS sponsored event to a global collaboration with EBF and JBF members as part of the organizing committee and as speakers. Its goal was to provide the readout that would be available to the community and the ICH M10 EWG during the write-up of the technical document.

The talk will include a summary of the output from this workshop in areas where harmonization may be achievable and those where consensus was not reached. It will also provide some perspective on the many challenges that emerged in our goal to obtain one harmonized guidance as well as a harmonized “interpretation” of the guidance.

HPLCカラム インタクト
世界にはばたく Made in Japan のHPLCカラム専門メーカー

<div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">ライフサイエンス分離</div> <p style="font-size: 0.8em;">LC-MS用 インタクトアミノ酸分析 イントラダ</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Intrada Amino Acid <span style="color: red;">世界初</span></p> <p style="font-size: 0.8em;">蛋白質などの高分子逆相分離</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Intrada WP-RP</p> <hr/> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">選択性の異なる多機能ODSシリーズ</div> <p style="font-size: 0.8em;">優れた分子認識/ペプチドなど多成分分離 カデンツァ</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Cadenza CD-C18</p> <p style="font-size: 0.8em;">新発想、シラノール量制御 / CD-C18と対比</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Cadenza CL-C18</p> <p style="font-size: 0.8em;">血清直接注入/親水性高分子と薬物の分離</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Cadenza HS-C18</p> <p style="font-size: 0.8em;">ワイドポア / 抗生物質や高分子分離</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Cadenza CW-C18</p> <hr/> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">高分解能 ノンポーラス 2µm ODS</div> <p style="font-size: 0.8em;">分子量の上限を突破 30MDaも可能 ペプチド、蛋白質、生体・合成高分子 mAbアインフォーム分離 プレスト</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Presto FF-C18 <span style="color: red;">世界初</span></p> <hr/> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">シリカ/ポリマー Dual-Matrix ODS</div> <p style="font-size: 0.8em;">アルカリで使用可能なシリカ系ODSカラム ダカポ</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">DACAPO DX-C18 <span style="color: red;">世界初</span></p>	<div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">新製品 シリカ系サイズ排除(SEC)カラム</div> <p style="font-size: 0.8em;">水系・非水系揮発性移動相 / GFC GPC両モード対応 タンパク質のSEC-MS, mAbや酵素の精製に</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.2em; color: red;">Intrada SEC</p> <p style="font-size: 0.8em;">100mM ammonium formate</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Orbitrap MS</p> <p style="color: red; font-weight: bold; font-size: 1.1em;">monomer MW 6621 Da</p> <p style="font-size: 0.7em;">Courtesy of Dr. Keiko KUWATA, Nagoya University</p> <hr/> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">逆相+アニオン交換+カチオン交換 分離カラム スケルツォ</div> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.5em; color: white;">Scherzo C18 Family</p> <p style="font-size: 0.8em;">従来のODSカラムでは 困難なイオン性の高極 性化合物が簡単に保 持・分離できます。 アニオンもカチオンも 同時に分析できる世界 初のマルチモードODS カラム。LC-MS対応。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>ODS + アニオン固定相</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>ODS + カチオン固定相</p> </div> </div>	<div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">伝統的固定相の進化</div> <p style="font-size: 0.8em;">水100%系から非水系まで 分離バランスに優れた汎用性 ユニオン</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">UK-C18</p> <p style="font-size: 0.8em;">高極性から低極性まで 耐酸性が高く塩基性化合物にも好適</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">UK-C8</p> <p style="font-size: 0.8em;">高極性から低極性まで 配位性化合物に最適</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">UK-Phenyl</p> <p style="font-size: 0.8em;">非水系から水系までの順相+カチオン交換</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">UK-Silica</p> <p style="font-size: 0.8em;">非水系から水系までの順相+アニオン交換 水系移動相における卓越した耐久性</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">UK-Amino</p> <hr/> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">逆相+アニオン交換+カチオン交換 マルチモードODS</div> <p style="font-size: 0.8em;">逆相分離に加えて 両イオン性(アニオン、カチオン)物質を同時分析 イオン性高極性物質 / LC-MSに好適</p> <p style="font-size: 0.8em;">スケルツォ</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Scherzo SM-C18 <span style="color: red;">弱イオン</span></p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Scherzo SS-C18 <span style="color: red;">強イオン・多</span></p> <p style="font-weight: bold; font-size: 1.1em;">Scherzo SW-C18 <span style="color: red;">強イオン・少</span></p>
--	---	---

www.imtakt.com    www.imtaktUSA.com    PHONE: 075-315-3006 FAX: 075-315-3009  
E-MAIL: info@imtakt.com

**Program No. 3.3**

## **Harmonization of Bioanalysis Guidelines: delivering on promise!**

Philip Timmerman

*European Bioanalysis Forum, Belgium*



Harmonization of or harmonized interpretation of Bioanalytical Guidance/Guidelines is currently an important area of focus in industry and with regulators. With the ICH M10 initiative on the table, the industry intensified their discussions in support of this important milestone.

In his presentation, Philip will give feedback from recent discussions, international meetings and interactions with the broader bioanalytical community. His talk will be illustrated with readout from industry surveys, often performed within the EBF. His talk not only includes industry experience and desired practices feedback on key areas immediately related to ICH M10 key scientific areas, e.g. ISR, the broad array of stability assessments, specificity testing, singlet versus duplicate analysis for LBA assays .... It also include discussion points on adjacent strategic themes, e.g. scope of the current or future guidelines, the place and value of alternative validation strategies (a.o. scientific validation), or how to regulate (or not to regulate) biomarker assay validation.

In conclusion, Philip will give a crystal ball view, if at all possible, into the future of regulated bioanalyses and reflect on the challenges and promises ahead. How can a science based and globally harmonized guideline be beneficial for all scientists and professionals involved in bioanalysis? Can the guideline facilitate increase transparency in the scientific discussions between industry and health authorities, and ultimately serves our common goal: bring safe, efficacious drugs faster and more affordable to the patient?

ELISAによるバイオマーカー測定に革新を！



- 1 史上最高感度のイムノアッセイシステム
- 2 フレキシブルなカスタムアッセイの構築も可能
- 3 マルチプレックス測定にも対応 (6-Plex)
- 4 実験台の上に設置可能

超高感度デスクトップELISAリーダー SR-X™


バイオアナリシス前のサンプル調整をより簡単に！



- 1 突沸を防ぎながら、多検体を一度に濃縮・乾固
- 2 代謝物の固相/液-液抽出/除タンパク後の溶媒除去に
- 3 LC/MS前の濃度調整・溶媒交換に
- 4 Top Countプレートへのサンプル乾固に

高性能遠心エバポレーター EZ-2 シリーズ

お問い合わせ先  株式会社スクラム Tel. 03-5625-9711  
E-mail webmaster@scrum-net.co.jp

 NEMOTO SCIENCE CO., LTD **薬物動態に関するあらゆるニーズに対応いたします**  
GLPに適した施設と体制の下、信頼性の基準に対応した薬物動態試験を実施致します

<p><b>In vivo 薬物動態試験</b> (マウス、ラット、イヌ、サル 他)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 標識化合物を用いた吸収、分布、代謝、排泄試験</li> <li>● 吸収経路評価 (門脈、リンパ)</li> <li>● 呼吸中排泄</li> <li>● 非標識化合物を用いたファーマコキネティクス試験 等</li> </ul>	<p><b>In vitro 薬物動態試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ミクロソーム及び肝細胞を用いた代謝試験</li> <li>● タンパク結合、血球移行試験</li> <li>● CYP 阻害試験</li> <li>● 酵素誘導試験</li> </ul>
<p><b>生体試料中薬物濃度測定</b> (測定法の開発、バリデーション、濃度測定)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● トキシコキネティクス測定</li> <li>● Phase I~IV 試験</li> <li>● 生物学的同等性試験</li> <li>● 非臨床試験</li> </ul>	<p><b>カスタム合成サービス</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 放射性標識化合物</li> <li>● 安定同位体標識化合物</li> <li>● 代謝物</li> </ul> <p style="font-size: small; text-align: right;"><sup>2</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>32</sup>Na, <sup>45</sup>Ca, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>59</sup>Fe, <sup>65</sup>Zn, <sup>51</sup>Cr, <sup>57</sup>Co, <sup>99</sup>Mo, <sup>99m</sup>Tc, <sup>110m</sup>Ag, <sup>111</sup>In, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>147</sup>Pm, <sup>152</sup>Gd</p>

**創薬段階での薬物動態・薬理・安全性研究を支援いたします**

● <sup>3</sup> H 標識化合物を用いた薬物動態試験	● 代謝安定性、CYP 阻害スクリーニング
● 各種動物でのファーマコキネティクス試験	● タンパク結合・血球移行
● 生体試料中薬物濃度測定	● タンパクへの共有結合性評価

**株式会社ネモト・サイエンス つくば研究所** ▶▶▶ お問い合わせ先  
〒300-2521 茨城県常総市大生郷町 6136-4 TEL: 0297-24-0781 FAX: 0297-24-1047  
E-mail: busi-dep@nemotoscience.co.jp URL: http://www.nemotoscience.co.jp



## リガンド結合法を用いた抗薬物抗体分析に関する技術的要件

(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部)

○西村和子, 石井明子

### **Technical requirements for immunogenicity assessments using the ligand binding assay**

Kazuko Nishimura, Akiko Ishii-Watabe

*Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences*

バイオ医薬品の開発において、免疫原性の予測・評価は極めて重要であり、特に生体試料中の抗薬物抗体 (anti-drug antibody: ADA) 分析法の開発と標準化が重要課題となっている。ADA 分析では、分析対象物質がポリクローナル抗体であり、同一の構造を有する標準物質を調製することが実質的に不可能であることから、その信頼性確保には一般的な生体試料中濃度分析法とは異なる配慮が必要である。欧米では既に免疫原性評価に関するガイドライン／ガイダンスが発出され、規制要件が示されているが、本邦には免疫原性評価に特化した規制文書がなく、ケースバイケースでの対応となっている。本講演では、官民共同研究班において検討してきた結果をもとに、リガンド結合法を用いた ADA 評価の信頼性確保に必要な技術的要件について考察する。

#### Collaborators

Shinko Hata<sup>1</sup>, Hiroki Wakabayashi<sup>2</sup>, Tsutomu Hashimoto<sup>2</sup>, Tamiki Mori<sup>2</sup>, Takahiro Nakamura<sup>3</sup>, Tatsuki Nomura<sup>3</sup>, Tetsu Saito<sup>4</sup>, Kyoko Minoura<sup>4</sup>, Muneo Aoyama<sup>5</sup>, Jun Hosogi<sup>6</sup>, Masako Soma<sup>7</sup>, Kenta Kadotsuji<sup>8</sup>, Kazuhiro Nishimiya<sup>9</sup>, Norihisa Sakamoto<sup>10</sup>, Hiroko Shibata<sup>11</sup>, Yoshiro Saito<sup>11</sup>, Noriko Katori<sup>11</sup>.; <sup>1</sup>Ig-M Corporation, <sup>2</sup>LSI Medience Corporation, <sup>3</sup>Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., <sup>4</sup>Astellas Pharma Inc., <sup>5</sup>Eisai Co., Ltd., <sup>6</sup>Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., <sup>7</sup>Daiichi Sankyo Co., Ltd., <sup>8</sup>Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd, <sup>9</sup>Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>10</sup>Tachikawa Chuo Hospital, <sup>11</sup>National Institute of Health Sciences

Assessment of unwanted immunogenicity leading to the induction of anti-drug antibody (ADA) is one of the critical issues in development of biopharmaceuticals. ADA is polyclonal antibody and preparation of representative reference standard is practically impossible. Therefore, different from typical bioanalysis, there are some specific points to be considered in ADA analysis to obtain the reliable results. In the US and EU, guidelines/guidances for immunogenicity assessment have been released and continued to be revised, but not in Japan. In this presentation, technical requirements to ensure the reliability of ADA analysis using the ligand binding assay, which were established through the investigation in our research group, will be discussed.

## **ADA Assay Life-Cycle Management During Clinical Development: A Case Study**

Sally Saeger<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Bristol-Myers Squibb*

### Abstract

Detection and/or characterization of anti-drug antibodies (ADA) are critical parameters in the evaluation of biologics during clinical development. The presence of ADA is often a mitigating factor in the interpretation of clinical endpoints of efficacy, exposure/PK as well as the overall safety assessment of a biologic. A multi-tiered approach to immunogenicity assessment consisting of screening, specificity, and titer determinations followed by further characterization (e.g., of neutralizing antibody activity, isotyping) has been adopted as the industry-wide standard. At a minimum, suitability of the assays employed is judged by their ability to detect biologically meaningful levels of ADA, in the presence of competing amounts of the biologic, when applying a statistically derived cutpoint. Absent reference materials, determinations of sensitivity and drug tolerance are based on surrogate positive controls through statistical measures. Inherent in the complexity of these assays is the understanding that during drug development, as technology evolves, and program requirements mature, existing assays may need to change.

What is presented herein is a case study chronicling the evolution of ADA assays used for immunogenicity assessment of a monoclonal antibody in the oncology clinical space, from early clinical development through registrational trials.

## 非臨床/臨床における ADA アッセイの Drug tolerance 改善のための 取り組み

(協和発酵キリン株式会社)

○足立 麻衣子、大竹 直美

### Challenges to improve the drug tolerance of clinical/pre-clinical ADA assays

Maiko Adachi, Naomi Ootake  
*Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.*

The assessment of immunogenicity is critical for the development of biologics since an immune response to a drug may affect the product's clinical safety, efficacy and pharmacokinetics. The commonly used anti-drug antibody (ADA) assays for biologics have been homogeneous bridging immunoassays, in which the drug is used as both capture and detection reagents. In this format, circulating drugs in blood interfere with the detection of ADAs and may cause false-negative results. The conventional ADA assays usually require the improvement in drug tolerance considering estimated drug levels in clinical dosed subjects, and the improvement of drug tolerance in ADA assays has been a major technical challenge for immunogenicity assessment. The use of acid dissociation in a bridging assay has shown some improvement in drug tolerance for the detection of ADA; however, it would not always be sufficient for the valid assessment of ADA responses. Drug-tolerant ADA assays are also needed for pre-clinical studies to properly interpret unexpected safety events or drug clearance profiles.

This presentation will provide case studies for humanized/human therapeutic antibodies to highlight the drug tolerance on different ADA assay formats.

The following assay formats were assessed to improve the drug tolerance in clinical ADA assays: solid phase extraction with acid dissociation (SPEAD), precipitation and acid dissociation (Panda) method, and others (SPEAD-bridging combination). These formats showed significant improvement of drug tolerance when compared to a bridging assay format, which enables more appropriate immunogenicity assessment in clinical studies. Additionally, immune complex immunoassays were developed as versatile generic ADA assays to detect immune complexes of drug and ADAs in samples from monkeys, mice and rats dosed with human therapeutic antibodies. This assay format is independent of the specific antibody and its target, and detects total ADAs in the presence of high levels of circulating drug. These assays can help to properly interpret the data from early pre-clinical toxicity and pharmacokinetic studies even at high doses.



## **Revisiting the AAPS Recommendations Paper on Validating LC-MS Bioanalytical Methods for Protein Therapeutics: 3 Years of Progress**

Steve Lowes<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> *Q<sup>2</sup> Solutions*

The paper “Recommendations for Validation of LC-MS/MS Bioanalytical Methods for Protein Biotherapeutics”, Jenkins, R., Duggan, J.X., Aubry, A.F. et. al. AAPS J (2015) 17(1), pp1-16 has been frequently cited as the reference publication for conducting bioanalysis of protein biotherapeutics in support of regulated studies. The paper was the output of a consortium of members of the AAPS Bioanalytical Focus Group subteam focused on protein bioanalysis by mass spectrometry. Pivotal to the team conclusions in 2015 was that protein bioanalysis using LC-MS/MS was most commonly achieved as an indirect measurement of one or more surrogate peptides produced by proteolytic digest. In the three years since the publication, the surrogate peptide approach has indeed dominated the bioanalytical quantitation of biotherapeutics. This is evident in subsequent publications, podium presentations and associated dialogue in the bioanalytical community. However increasing recognition around understanding the proteolytic digest step, method validation experiments, appropriate internal standards, and assay acceptance criteria are also under discussion.

Advances in the technology platforms and sample pretreatments integral to the bioanalytical approach have also advanced in the last three years. Using immunoaffinity (IA) techniques combined with LC-MS has introduced the hybrid IA/LC-MS approach to many bioanalytical laboratories. Both off-line and on-line IA are now considered in deciding bioanalytical strategy leading to column switching arrangements and the use of low-flow chromatography separations. Further analyte selectivity is afforded by use of high resolution mass spectrometry (HRMS) but the adoption of some of these more advanced approaches has been slow and yet to be fully realized.

The regulatory status of LC-MS assays used for biotherapeutic bioanalysis is also a topic of frequent discussion. Feedback to date is that few applications to regulatory agencies using protein digestion and/or IA have been reviewed. However recent dialogue has indicated the need for bioanalysts to tailor bioanalytical method validation to the known biology of the analyte and to be able to scientifically defend the strategy, technology and method performance data generated.

This presentation will address current discussions ongoing in the bioanalytical community around the topics mentioned above and some supplemental opinions and case examples based upon experience working on biotherapeutic bioanalysis by LC-MS.

## **EBF view and future perspective of free/total large molecule drug quantification**



Roland F. Staack, Roche Pharma Recherche and Early Development,  
Roche Innovation Center Munich  
*on behalf of the European Bioanalysis Forum*

Elucidation of the pharmacokinetic (PK) properties of new drug candidates and understanding of the PK/pharmacodynamic (PD) relationship is a crucial part of the drug development. The power of an established PK-PD model is highly dependent on the data provided for modeling and thus requires clearly defined bioanalytical data. Dependent on the required information, a bioanalytical strategy which clearly differentiates between the different drug forms (free/active, complexed) might be required, particularly in cases where soluble binding partners such as soluble target, shed receptors or anti-drug antibodies are present in relevant amounts. On the one side, since free/active drug exposure is considered to be the most relevant information allowing for a meaningful understanding and interpretation of PK and PD data, active drug assays become increasingly important. On the other side, knowledge of total drug data might be required to gain an understanding of the drug clearance.

This presentation will provide feedback from the EBF topic team dedicated to “free/total drug quantification” and from a Workshop held at the annual EBF symposium in Barcelona 2017. A summary of relevant points for the definition of a bioanalytical strategy and the identified challenges will be discussed along with the EBF view on the role of bioanalytical scientists for an optimal project support.



## 抗体医薬品の LC/MS 分析の解説&提案

(田辺三菱製薬株式会社)

加藤 望 (JBF: 高分子 LC/MS タスクフォース)

## Commentaries and Proposals on Bioanalytical Quantification of Therapeutic Antibodies by LC/MS

Nozomu KATO (JBF Task Force: Large molecule LC/MS)

*Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.*

抗体医薬品の開発においては、低分子医薬品と同様に、有効性・安全性を適切に評価するために、非臨床及び臨床試験において、その血中濃度を正確に定量し、生体内の挙動を把握することが重要である。近年、抗体医薬品の薬物濃度の測定において、液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC/MS) 法が注目されている。その理由は、選択性が高いこと、ダイナミックレンジが 3~5 オーダーと広いこと、短時間での測定法開発が可能であること、複数のドメインに由来するペプチドを同時に検出・定量できること等が挙げられる。一方で、前処理において変性や酵素消化等の煩雑な作業は、標準的なスキームが一般化されていない。そのため、現状のクロマトグラフィー分析のガイドライン<sup>1)</sup>の要求通りにバリデーションや実試料測定を実施することは困難であり、LC/MS 法の適用は、課題が存在する。本発表では、LC/MS 法を用いた抗体医薬品の血中薬物濃度測定法を開発する際の一般的な要件について、国立医薬品食品衛生研究所 香取典子先生を中心に JBF 高分子 MS-TF メンバーで議論した内容について紹介する。特に前処理工程に焦点を絞り、国内外の分析技術を踏まえて概説および提案する。

なお、本議論は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」、並びに、AMED 創薬基盤推進研究事業「革新的医薬品等開発のための次世代安全性評価法の開発・標準化と基盤データ取得」による支援により実施したものである。

- 1) 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について(薬食審査発 0711 第 1 号、平成 25 年 7 月 11 日)

Liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) method is becoming an important approach for therapeutic antibody assays, such as a wider dynamic range and short developing time. However, the development of the LC/MS method is often challenging because of complicated sample preparation processes involving affinity purification, denaturation, reduction and methylation, enzymatic digestion, and peptide purification. In addition, it is difficult to select a sensitive and specific surrogate peptide that allows the determination of the lower limit of quantitation of the analytical target. Another issue remains in the bioanalytical method validation (BMV) of the LC/MS method for large molecules. The BMV guideline on the LC/MS method for small molecules and that on the LBA method are helpful while developing a bioanalytical method for large molecules using LC/MS; however, these guidelines lack inherent characteristics related to bioanalysis of large molecules by the LC/MS method.

This presentation will introduce commentaries and proposals of LC/MS method for large molecules, based on contents discussed by large molecule-MS TF members as one of Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices of AMED.



## 生体試料中抗体医薬品測定への多様なアプローチ ー分析手法による比較ー

(シミックファーマサイエンス株式会社 バイオアナリシス事業部)

○團野 典行、田中 充美、羽成 優、寺村 俊夫



## Various approaches to antibody drug measurement - comparison of analytical methods -

Noriyuki Danno, Mitsumi Tanaka, Suguru Hanari, Toshio Teramura  
*Bioanalysis Research Department CMIC Pharma Science Co., Ltd.*

抗体医薬品などのバイオ医薬品の薬物濃度測定法としては、主にリガンド結合 (LBA) 法が用いられている。LBA 法の中でも、従来からある酵素反応を用いた ELISA 法に加え、より高感度に測定することができる ECL 法や、ハイスループットに測定できる Gyrolab 法など分析機器の開発と共に様々な測定法が開発されている。一方、液体クロマトグラフィー／質量分析 (LC-MS/MS) を用いた方法は抗体の作成が不要であるというメリットに加え、近年、煩雑であった分析法の構築を簡易に行うためのアプリケーション (キットなど) の開発が進み、LC-MS/MS 法を用いた抗体医薬品の測定がより身近なものになってきた。分析機器やアプリケーションのこのような発展とともに医薬品開発の各ステージで、その目的に応じた様々なアプローチが可能となってきた。本発表では、LBA 法や LC-MS/MS 法を用いた抗体医薬品の種々の薬物濃度測定法について紹介すると共に、感度や効率化の観点からの考察を行う予定である。

Generally, Ligand binding assay (LBA) is used as a method for measuring biopharmaceuticals such as antibody drugs. Among LBA methods, ELISA is commonly used as an enzyme-linked immunosorbent assay. In addition to it, ECL and Gyrolab method have been developed with the aim of achieving higher sensitivity as well as higher throughput. On the other hand, the liquid chromatography / mass spectrometry (LC-MS/MS) has been recently becoming common owing to the merit that it is not necessary to prepare antibody. Furthermore, a various standard applications and/or kits have been developed to simplify the pretreatment procedures for the LC-MS/MS method. With the development of instruments and applications, various approaches and options can be applied according to the purpose at each stage of drug development. In this presentation, various analytical methods of antibody drugs are introduced and their measurement data are discussed from the viewpoint of sensitivity and efficiency.





次の時代を見すえて

低分子薬  
抗体医薬  
ペプチド製剤  
核酸医薬  
細胞医療

NEW

私たちの分析技術で創薬を支えます

# One Stop Bioanalysis Services

 株式会社LSIメディエンス

第1営業部(非臨床) 第2営業部(治験)  
 [東京] TEL:03-5577-0807 [東京] TEL:03-5577-0814  
 [大阪] TEL:06-6204-8411 [大阪] TEL:06-6204-8411  
<http://www.medience.co.jp/>



**Sigma-Aldrich**

**NEW**

## GreenSep™

超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)用カラム

- 高い分離能で異性体も分離
- 幅広い極性を持つ化合物の一斉分析に最適
- 豊富な固定相ラインナップ (粒子径 1.8, 3, 5 μm) 分析から分取まで対応
- 移動相溶媒削減で環境に優しい

## ChromegaChiral™

HPLC 用キラルカラム

- 優れた再現性
- 豊富な固定相ラインナップ (粒子径 3, 5, 10, 20 μm) 分析から分取まで対応
- 国際誌への掲載多数

製品の詳細はこちら [sigma-aldrich.com/sfc-jp](http://sigma-aldrich.com/sfc-jp)

GreenSep and ChromegaChiral are trademarks of ES Industries

**シグマ アルドリッチ ジャパン**

〒153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 5F  
 製品に関するお問い合わせは、弊社テクニカルサービスへ  
 TEL: 03-6756-8245 E-mail: sialjpts@sial.com  
 シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社はメルクのグループ会社です。

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada

**MERCK**

## フローサイトメトリー及び Luminex を用いた定量におけるバリデーションの考え方

(株式会社イナリサーチ)  
○平澤由貴



### **Considerations for designing validation for quantitative analysis using flow cytometry and Luminex**

Yoshitaka Hirasawa

*Ina Research Inc.*

薬物や内因性物質の定量には一般的に LC-MS や LBA が用いられている。最近はこれら以外のプラットフォームを用いた定量も実施されている。

フローサイトメトリーは一般的に細胞表面の抗原測定に用いられているが、この測定原理を利用した市販のビーズアレイを用いることで、多項目の内因性物質を同時に定量することが可能である。Luminex についてもフローサイトメトリーと同様な原理で、内因性物質の多項目同時定量が可能である。

本発表では、フローサイトメトリー及び Luminex の測定原理を説明するとともに、これらのプラットフォームを用いて多項目の内因性物質を同時に測定する際に必要となるバリデーションの考え方、さらに考慮すべき事項について説明する。

Quantitative analysis of drugs and endogenous substances is generally conducted using LC-MS or LBA. More recently however, the value of other platforms has been recognized.

Flow cytometry is commonly utilized for immunophenotyping, but using the same principles of analysis, it is possible to simultaneously detect multiple endogenous substances with a commercially available bead array assay; Luminex technology also provides similar advantages.

This presentation explains the principles of analysis employed in flow cytometry and Luminex technology, considerations for designing validation that is appropriate for simultaneous detection of multiple endogenous substances, and other points that should also be taken into account.

## qPCR を用いた定量におけるバリデーションの考え方

(株式会社新日本科学)

○内山朝子



### Considerations for designing validation for quantitative analysis using qPCR

Asako Uchiyama

*Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.*

Quantitative polymerase chain reaction (qPCR)は、リアルタイムPCRとも呼ばれ、少量のサンプルを用いて核酸の定量が可能であることから、検査や研究目的における遺伝子分析に使用されることが多く、その適用は年々多岐に渡ってきている。特に、昨今では、核酸医薬、遺伝子治療製品、細胞治療製品、バイオマーカー等の実用化が進むにつれ、qPCR は医薬品の承認申請を見据えた規制下の生体試料分析におけるツールとして用いられるようになってきた。

しかしながら、qPCR を生体試料分析に用いる際の実施方法、バリデーション方法等に関しては、ガイドラインのようなものは存在せず、また、測定対象物質の種類によって考え方も異なるため、各施設が手探りで実施しているのが現状である。

本発表では、各施設での実施方法を集約し、実施例、考慮すべき点を挙げることによって、qPCR を用いた生体試料分析におけるバリデーションの考え方について紹介する。

Quantitative polymerase chain reaction (qPCR), also known as real-time PCR, has been heavily used for diagnostics and research due to its ability to quantify sequence-specific nucleic acids using low sample amounts. Its application has extended to various fields in recent years. Specifically, qPCR is now used as a bioanalytical method for new fields of pharmaceuticals, such as nucleic acid therapy, cell/gene therapy, and biomarkers, where the bioanalysis would be conducted under regulations in anticipation of application for approval.

However, there are no guidelines for assay validation or study protocols for qPCR. In addition, detailed methods and validation protocols vary depending on the type of pharmaceuticals or samples. Therefore, each facility needs to conduct studies based on their own judgment.

In this presentation, we will present the points that need to be considered when a qPCR study is conducted by introducing actual examples and problems that have been gathered from several facilities.

当該要旨は DG2017-33 と同じです

## 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 薬品部)

○香取典子

### Current status of biomarker measurement and regulatory issues

Noriko Katori

*Division of Drugs, National Institute of Health Sciences*

医薬品の効率的な開発が求められる近年の状況において、バイオマーカーの濃度分析を行う必要性が益々増大していくことが予想される。薬物の有効性又は安全性の指標となるバイオマーカーの探索と評価においては、企業において様々な試みが実施されているが、一概にバイオマーカーと言っても評価の目的は多様であり、例えば有効性と関連する指標であれば、薬理作用の検出や有効性の予測、患者の層別化、或いは作用機構の解明など様々な目的が挙げられる。

すでに出されている各種 BMV ガイドラインにおいても、内因性物質であるバイオマーカーの濃度分析法の信頼性を検証する上でも参考とすべき点は多いと考えられるが、バイオマーカー測定を試みる場合、一般的には”Fit-for-purpose” の概念に基づき測定法のバリデーションが実施されるものの、様々な課題に直面する機会が多い。薬物投与前の内因性物質レベル、薬物投与後の(想定)変動幅、試料のマトリクス、等々に合わせて、前処理法、測定フォーマット(機器)、測定濃度範囲、バリデーション項目及び評価基準等を、目的と開発ステージに応じて試行錯誤しながら設定することになる。

本演題では、企業のバイオマーカー測定法についてのアンケート結果を踏まえ、バイオマーカー測定に関する現状認識と解決すべき課題について議論し、将来に向けての方向性を探りたいと考えている。

#### (Summary in English)

The determination methods for biomarkers are generally validated by "fit-for purpose approach", since there are no authorized guidelines for biomarker determination.

In this session, based on the answers of questionnaire about biomarker measurement method from companies, I would like to discuss current situation on biomarker measurement and issues to be solved and to explore the direction towards the future.



## 患者選択のためのバイオマーカーの準備と、コンパニオン診断薬の開発

(第一三共株式会社<sup>1</sup>、Daiichi Sankyo Inc.<sup>2</sup>)

○中丸 健治<sup>1</sup>、Flora Berisha<sup>2</sup>、伊藤 和美<sup>1</sup>、岩井しのぶ<sup>1</sup>、Russell Weiner<sup>2</sup>、村上 雅人<sup>1</sup>



### Challenges in developing Biomarker Assays for patient selection and Companion Diagnostic (CDx) Assays in early and late stage of drug development

Kenji Nakamaru<sup>1</sup>, Flora Berisha<sup>2</sup>, Kazumi Ito<sup>1</sup>, Shinobu Iwai<sup>1</sup>, Russell Weiner<sup>2</sup>, Masato Murakami<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Daiichi Sankyo Co., Ltd., <sup>2</sup> Daiichi Sankyo Inc.

Utilization of biomarkers for patient selection/stratification is now commonly used for development of molecular targeting drugs. Hypothesis for patient selection, i.e. predictive biomarkers, should be identified from pre-clinical research and should be evaluated in clinical trials. The assays for such biomarkers need to deliver quality and reliable results for decision making by sponsors with enough level of confidence. There are a number of challenges around the transitioning of BM assays from non-clinical test to clinical assay, such as analytical validity, sample acquisition, operational implementation to clinical trial, etc. For example, sometimes a “homebrewed” assay is proposed by researchers in-house of company or academia. Such assays need to be carefully assessed and optimized to fulfill the needs and requirements of analytical, clinical, regulatory and business.

Companion diagnostics are IVDs (in vitro diagnostic) that provide information that is essential for the safe and effective use of a corresponding therapeutic. There is an increased use of companion diagnostic assays to improve the design of clinical trials and the efficiency of patient selection for specific therapeutic interventions. Transforming a clinical assay into a companion diagnostic assay requires a tremendous amount of work. Both the therapeutic product and the IVD may be investigational, both have own regulatory requirements with differences for each. As well as ensuring the proper diagnostic rights on all key reagents, approval of the instrumentation and software, thorough review of the relevant patents. These regulatory and patent strategies need to be planned and adjusted for each region and country respectively when the co-development would be taken place simultaneously in the multi-national environment. Selecting and building a close relationship with the right partner that has the needed expertise to transition the assay into IUO kit (Investigational Use Only) and planning every stage of development including regulatory and marketing in alignment with drug development is key to success.



## コンパニオン診断薬開発における最近の課題

(株式会社ニチレイバイオサイエンス)

○松下 洋久



### The current issues on development of companion diagnostics

Hirohisa Matsushita

*NICHIREI BIOSCIENCES INC.*

近年、バイオマーカーを利用した医薬品の開発とともに、コンパニオン診断薬の重要性が増してきている。このコンパニオン診断薬は医薬品医療機器法にて2013年に初めて定義された。その定義とは、特定の医薬品を使用上で不可欠な体外診断用医薬品で以下に関するものである。

- ・特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定するためのもの
- ・特定の医薬品による特定の副作用について、それが発現するおそれの高い患者を特定するためのもの
- ・特定の医薬品の用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するためのもの

このことより、コンパニオン診断の臨床的妥当性は該当する医薬品の有効性と安全性のデータから証明されるため、その開発には医薬品メーカーとの連携が重要となってくる。本発表では、体外診断薬メーカーから見たコンパニオン診断薬の開発における最近課題について述べたい。

In recent years, the importance of Companion diagnostics (CoDx) has been increasing along with the development of drugs using biomarkers. CoDx were first defined in 2013 by the Pharmaceuticals and Medical Devices Act in Japan. CoDx are essential for using the pertinent therapeutic product, and corresponds to either of the following:

- ・ To identify patients who are expected to respond better to a specific therapeutic product.
- ・ To identify patients who are likely to be at high risk of developing adverse events associated with a particular therapeutic product
- ・ To necessary for optimizing the treatment including dose, schedule, and discontinuation of a particular therapeutic product

The clinical validity of CoDx is proved from the data on the effectiveness and safety of the relevant medicine. Therefore, coordination at the time of development of pharmaceutical products is important for its development. Recent issues in the development of CoDx at in vitro diagnostic manufacturers are discussed in this session.

## バイオマーカーとしてのアミノ酸の高精度分析 ～Regulated Bioanalysis の観点で必要となるデータとは？～

(味の素株式会社 イノベーション研究所)

○中山 聡



### High Accuracy and precision analysis for Amino Acid as Biomarker — What kind of data should be acquired in the sight of Regulated Bioanalysis? —

Akira Nakayama

*Institute for Innovation, Ajinomoto Co., Ltd.,*

我々のグループではアミノ酸分析に関する各種の研究をしており、様々な分析手法を目的に応じて使い分けています。中でも LC-MS 分析用に独自に開発した誘導体化試薬 APDS タグ<sup>®</sup>を用いた手法は、感度・精度に優れており、がんリスク検査 (AICS<sup>®</sup>: アミノインデックス<sup>®</sup>がんリスクスクリーニング) に活用されています<sup>1)2)</sup>。この検査の中では、血漿中アミノ酸濃度を「がんリスクのバイオマーカー」として測定していることとなります。

一般的に、生体内代謝物は恒常性が維持されていることが多く、疾患等によって変動する割合は小さいと考えられます。AICS<sup>®</sup>における血漿中アミノ酸も例外ではありません。このため、BMV ガイドラインの±15%の世界とは異なるレベルで分析法を管理しています。

米国の NPO の Critical Path Institute (C-Path) から、バイオマーカー分析法の管理基準は想定されるバイオマーカーの変動率から考えるべきであるという趣旨の意見が出されています。理論的にはだれも反論できない内容ですが、変動の少ないバイオマーカー測定においてはとても厳しい提言でもあります。それを実際にやるとどうなるか、分析法開発での注意点・検体管理・標準溶液の管理など、我々の試行錯誤の事例を紹介したいと思います。

Our group conducts various researches on amino acids analysis and uses various analysis methods depending on their purposes. Among them, the LC-MS method using original derivatization reagent APDS Tag<sup>®</sup> is superior in sensitivity, accuracy and precision and it is used for cancer risk test (AICS<sup>®</sup>: AminoIndex<sup>®</sup> cancer risk screening). In AICS<sup>®</sup>, amino acids are measured as a biomarker of cancer risk.

Usually, metabolites are preserved for homeostasis and it is thought that changes due to diseases are not so large. Amino acid concentration in plasma does not change dramatically. For this reason, quality control of the analytical methods should be carried out at a level different from ± 15% of the BMV guidelines.

The opinion has been issued from the Critical Path Institute that criteria of the biomarker analysis should be considered from the variation rate of the assumed biomarker. It is a very tough recommendation for biomarker with less change. I would like to introduce our trial and error, including notes on analytical method development and management of specimens and standard solutions.

1) K. Shimbo et al. Rapid Commun Mass Spectrom., May;23(10) (2009):1483-92

2) H. Yoshida et al. J. Chromatogr. B, 998-999 (2015):88-96

# ポスター発表

## Poster Session

### Event Hall on 2F

7<sup>th</sup> February (Wed.) 16:00-18:15

8<sup>th</sup> February (Thu.) 09:00-10:45

### Outcomes and recommendations from JBF Discussion Group

- P.1 DG2017-28 : Giving consideration to accuracy and precision criteria
- P.2 DG2017-29 : Microsampling (3) –Proposals for planning and method
- P.3 DG2017-30 : Application of imaging mass spectrometry to drug discovery research
- P.4 DG2017-31 : Quantitative analysis of endogenous large molecule substances by LC-MS
- P.5 DG2017-32 : Automated sample preparation in regulated LC-MS bioanalysis
- P.6 DG2017-33 : Considerations for designing validation for quantitative analysis using qPCR
- P.7 DG2017-34 : Ligand binding assay using commercial immunoassay kits

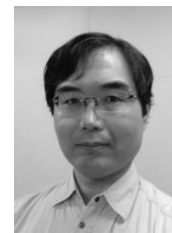
### Activities of JBF/DG※

- P.8 JBF/AAPS/EBF ICH-M10 Joint Meeting (Oral Presentation)  
Regulatory Reflections on the BMV Guideline/Guidance Harmonization
- P.9 EBF 10th Open Symposium (Oral Presentation)  
Relationship between Pharma and CRO in method development and transfer - based on the survey by JBF Discussion Group
- P.10 DG activities on 10th EBF Open Symposium (Poster Presentation)  
Current Situation of Microsampling in Japan: Report from the Japan Bioanalysis Forum Discussion Group

### Audit activities for bioanalysis study by Joint Special Project Group 2, Japan Society of Quality Assurance (JSQA)

- P.11 Discussion on the temperature management of the biological samples and reference standards for bioanalyses in clinical trials

※ : No Summary



## DG2017-28: Accuracy & Precision Criteria を考える

(日本化薬株式会社<sup>1</sup>、株式会社サンプラネット<sup>2</sup>、大鵬薬品工業株式会社<sup>3</sup>、日本新薬株式会社<sup>4</sup>、第一三共株式会社<sup>5</sup>、科研製薬株式会社<sup>6</sup>、全星薬品工業株式会社<sup>7</sup>、株式会社東レリサーチセンター<sup>8</sup>、富士フイルム株式会社<sup>9</sup>)

○丹羽 誠<sup>1</sup>、石井 琢帆<sup>2</sup>、小野 敬太<sup>3</sup>、栗山 早織<sup>4</sup>、中井 直子<sup>5</sup>、保坂 信哉<sup>6</sup>、真弓 剛<sup>7</sup>、安田 穰<sup>8</sup>、山川 達也<sup>9</sup>

## DG2017-28: Giving consideration to accuracy and precision criteria

Makoto Niwa<sup>1</sup>, Takuho Ishii<sup>2</sup>, Keita Ono<sup>3</sup>, Saori Kuriyama<sup>4</sup>, Naoko Nakai<sup>5</sup>, Shinya Hosaka<sup>6</sup>, Tsuyoshi Mayumi<sup>7</sup>, Yutaka Yasuda<sup>8</sup>, Tatsuya Yamakawa<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Nippon Kayaku Co., Ltd., <sup>2</sup> Sunplanet Co., Ltd., <sup>3</sup> Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>4</sup> Nippon Shinyaku Co., Ltd., <sup>5</sup> Daiichi Sankyo Company, Limited, <sup>6</sup> Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>7</sup> Zensei Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>8</sup> Toray Research Center, Inc., <sup>9</sup> Fujifilm Corporation

### 1. 背景

生体試料中薬物濃度分析法のバリデーション (Bioanalytical Method Validation, BMV) において、クロマトグラフィー法では一般に精度 15%以内 (LLOQ において 20%以内)、真度 85 %から 115% (LLOQ において 80%から 120%)という基準が設けられている。しかし、その基準の設定には経験的な部分もあるものと考えられる。本邦のガイドラインでは、特別な分析方法を用いる場合や得られた濃度情報の使用目的により真度及び精度の基準に対して柔軟な対応を考慮することが示されており、目的に応じて基準を変更することも可能と考えられるが、判断基準の設定方法についてコンセンサスには至っていない。そこで今回、分析法の採用基準について、分析目的から導いて統計的正当化を行うことが可能か否かを検討し、一つの考察を示したいと考えた。

### 2. 活動状況及び本シンポジウムでの報告

生体試料中薬物濃度分析は、トキシコキネティクス試験 (用量反応を間違いなく検出) や、臨床薬物動態試験における安全性の確認 (暴露量を精度よく算出) など試験タイプごとに分析結果の意義づけ、それから遡って分析法に求められる要件が存在すると考えられる。

本 DG では、ヒトに初めて投与された化合物の代謝物分析で用いる分析法 (ICH-M3 ガイドラインにおける代謝物 10%ルールを誤りなく判断) の取り扱いを想定し、用いる分析法 (必ずしも最終分析法ではない) の真度及び精度の基準の設定根拠について検討した。その結果、分析法の精度が代謝物比率の絶対値の推定・判断に及ぼす影響は小さいことが示唆された。

本課題には考慮・整理すべき点が多く、本シンポジウムの段階では検討結果は未成熟な状況にある。課題へのアプローチ方法も含め、会場で幅広く議論を行いたい。

Widely used accuracy and precision (A&P) criteria (15/20%) in evaluating chromatographic methods for pharmacokinetic (PK) studies seems to have determined to some extent by empirical considerations. DG28 is exploring the possibility of connecting “the purpose of the PK study” and “the required A&P” by statistical justification. Justification of A&P criteria was discussed in the scenario of the preliminary quantification of metabolites in first-in-human studies.



### DG2017-29: マイクロサンプリング(3) -実施計画と方法の提案-

(塩野義製薬株式会社<sup>1</sup>、興和株式会社<sup>2</sup>、株式会社新日本科学<sup>3</sup>、LSIメディエンス株式会社<sup>4</sup>、中外製薬株式会社<sup>5</sup>、国立医薬品食品衛生研究所<sup>6</sup>)

○二橋 陽一郎<sup>1</sup>、大道 浩三<sup>2</sup>、家木 克典<sup>3</sup>、原田 智隆<sup>4</sup>、山本 鉄斎<sup>5</sup>、  
中井 恵子<sup>4</sup>、斎藤 嘉朗<sup>6</sup>

### DG2017-29: Microsampling (3) –Proposals for planning and method

Yoichiro Nihashi<sup>1</sup>, Kozo Omichi<sup>2</sup>, Katsunori Ieki<sup>3</sup>, Tomotaka Harada<sup>4</sup>, Tessai Yamamoto<sup>5</sup>,  
Keiko Nakai<sup>4</sup>, Yoshiro Saito<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Shionogi & Co., Ltd., <sup>2</sup> Kowa Company, Ltd., <sup>3</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., <sup>4</sup> LSI  
Medience Corporation, <sup>5</sup> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>6</sup> National Institute of Health Science

マイクロサンプリングに関しては、2015年「DG2015-17: 実施状況と運用上の問題点」及び2016年「DG2016-21: 技術的課題の検討」の活動を通じて、日本国内の製薬企業及び医薬品開発業務受託機関 (CRO) の現状を把握し、課題を整理するとともに、推進に向けて課題に関する議論を深めてきた。一方で、2016年に発出されたマイクロサンプリングに関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) S3A (トキシコキネティクス) Q&A 案は、2017年11月に Step 4 に到達し、今後はより実践的な情報が望まれるものと考えられる。そこで、規制下の試験にマイクロサンプリングの適用を考えている製薬企業や CRO に向けて、具体的な対応例を含む情報を提供することを目的として、今年度も DG2017-29 として活動を継続した。「wet (血漿) 試料を LC/MS で分析する」ことを前提に、以前の活動からの継続議論が必要な項目あるいは意見が分かれそうな項目として、「緩衝液等による希釈」「試料の保管」「マイクロサンプリングへ変更することに伴うパーシャルバリデーション」「全血試料中の抗凝固剤」「ピペット操作による真度・精度に与える要因」に絞って議論を進めてきた内容を報告する。

Since 2015, the JBF discussion group (DG) of microsampling revealed the opinions of companies and progress in Japan through surveys and clarified the concerns to be discussed or solved. As the draft Q&A document of ICH S3A (toxicokinetics) published in 2016 reached to Step 4 in November 2017, more practical information would be desired. Therefore, the DG2017-29 is continuing the activity in order to provide useful information including practical examples to Japanese companies that want to apply microsampling to their regulated bioanalysis. During the activity, we focused on issues that were continued from DG2016-21 or seemed to induce divided opinions. In this symposium, we will report the following issues, “sample dilution with the appropriate solvents (buffer etc.)”, “sample storage”, “partial validation for changes to microsampling”, “ratio of anticoagulant to blood sample”, and “accuracy and precision of liquid handling by pipetting” under the condition on analysis of wet samples (e.g. plasma) by LC/MS.





## DG2017-30: イメージング質量分析の創薬活用 (2)

(塩野義製薬株式会社<sup>1</sup>、大日本住友製薬株式会社<sup>2</sup>、アステラス製薬株式会社<sup>3</sup>、田辺三菱製薬株式会社<sup>4</sup>、株式会社 LSI メディエンス<sup>5</sup>)

○田中 由香里<sup>1</sup>、只野 純<sup>2</sup>、野崎 和吉<sup>3</sup>、田中 広治<sup>4</sup>、鍛冶 秀文<sup>5</sup>

## DG2017-30: Application of imaging mass spectrometry to drug discovery research

Yukari Tanaka<sup>1</sup>, Jun Tadano<sup>2</sup>, Kazuyoshi Nozaki<sup>3</sup>, Kouji Tanaka<sup>4</sup>, Hidefumi Kaji<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Shionogi & Co., Ltd., <sup>2</sup> Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., <sup>3</sup> Astellas Pharma Inc., <sup>4</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, <sup>5</sup> LSI Medience Corporation

近年、数多くのイメージング質量分析 (IMS) の研究成果が報告されており、IMS のさらなる技術の発展と様々な研究分野への応用が期待されるようになってきた。特に、創薬研究への IMS の活用に注目が集まっているにも関わらず、依然として課題点が多いことから、創薬への IMS の幅広い活用には至っていないのが現状である。今までは、製薬企業の各社が多く、課題を抱えながら、創薬への活用を独自に模索しており、課題の共有や解決に向けた議論を行う場はほとんど存在しなかった。

そこで、昨年度に「IMS の創薬活用」を議論するための discussion group を発足し、創薬現場で IMS を活用するに当たり、現在直面している課題について、技術面と応用面の 2 方向から議論を行ってきた。今年度は、新たなメンバーを加えて 5 名で引き続き活発な議論を重ねてきた。シンポジウムではその議論内容を報告し、「IMS の創薬活用」の推進を図っていく。

IMS に興味のある方は、是非私たちと一緒に意見交換しませんか？

Recent findings have encouraged further innovation and application of imaging mass spectrometry (IMS) in a wider range of research areas. In particular, IMS application in drug discovery research has thrown a spotlight on many areas of research. Since IMS has not been widely applied to drug discovery research, pharmaceutical companies in Japan have developed separate, unique protocols, and have experienced many problems. There has since been little opportunity to discuss and resolve these issues.

Since 2016, we organized a discussion group in JBF to discuss the application of IMS in drug discovery research, where we had many exciting discussions about current technological directions and applications of IMS. In this symposium, we will report on our discussion to further encourage and promote the application of IMS in drug discovery research. Let's have a fruitful discussion!



## DG2017-31: LC-MS による内因性高分子の定量

(株式会社LSIメディエンス<sup>1</sup>、田辺三菱製薬株式会社<sup>2</sup>、味の素株式会社<sup>3</sup>、大日本住友製薬株式会社<sup>4</sup>、アステラス製薬株式会社<sup>5</sup>、シミックファーマサイエンス株式会社<sup>6</sup>、グラクソ・スミスクライン株式会社<sup>7</sup>、帝人ファーマ株式会社<sup>8</sup>)

○新井 浩司<sup>1</sup>、明石 知也<sup>2</sup>、上野 聡子<sup>3</sup>、落合 尚子<sup>4</sup>、平本 昌志<sup>5</sup>、水落 正慶<sup>6</sup>、若松 明<sup>7</sup>、酒井 和明<sup>8\*</sup> (\*:アドバイザー)

## DG2017-31: Quantitative analysis of endogenous large molecule substances by LC-MS

Koji Arai<sup>1</sup>, Tomoya Akashi<sup>2</sup>, Satoko Ueno<sup>3</sup>, Shoko Ochiai<sup>4</sup>, Masashi Hiramoto<sup>5</sup>, Masayoshi Mizuochi<sup>6</sup>, Akira Wakamatsu<sup>7</sup>, Kazuaki Sakai<sup>8\*</sup> (\*: as an advisor)

<sup>1</sup> LSI Medience Corporation, <sup>2</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, <sup>3</sup> AJINOMOTO Co., Inc., <sup>4</sup> Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., <sup>5</sup> Astellas Pharma Inc., <sup>6</sup> CMIC Pharma Science Co. Ltd., <sup>7</sup> GlaxoSmithKline K.K., Ltd., <sup>8</sup> Teijin Pharma Ltd.

内因性化合物の定量については、2014年の「DG2014-08:内因性化合物の定量」及び2015年の「DG2015-15:内因性物質の定量(2)」において低分子内因性物質のLC-MS定量を議論した。2016年の「DG2016-25:内因性化合物の定量(LC-MS 課題検討)」では、高分子内因性物質のLC-MSによる定量における、タンパク質の前処理工程(酵素消化やクリーンアップ方法、内標準物質の添加のタイミングなど)を中心に問題点や推奨方法について議論した。それらの成果は第6回、第7回及び第8回JBFシンポジウムで発表した。これらの議論の過程で、LC-MSによる内因性高分子を定量するにあたり、更に深い議論が必要となった。本DGでは、内因性高分子の中で、特にタンパク質をLC-MSで定量する場合に焦点を絞り、目的タンパク質や酵素消化後の消化断片ペプチドのアミノ酸配列の確認方法、定量に用いるペプチドの選択方法及び解析方法について議論した。

Quantitative analysis of endogenous substances in biological samples was discussed in JBF discussion group (DG) in the previous three years. In 2014 and 2015, the DG about the “endogenous substances” quantification (DG2014-08 and DG2015-15) discussed a quantitative analysis of endogenous “small” molecule substances by LC-MS. In 2016, the successive DG (DG2016-25) discussed “large” molecule substances. Then the recommendable strategies of pre-treatment, such as enzymatic digestion, clean-up and timing of internal standard spiking, were described with flow charts.

These results were presented in the 6<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> JBF Symposium. Further discussion for quantitative analysis of endogenous large molecule substances by LC-MS analysis would be needed. In this DG, the “endogenous large molecule substances” are focused to protein quantification and 1) confirming the amino acid sequence of target protein and digested peptides, 2) selection of “quantitative” peptide and 3) method of analysis are discussed.



## DG2017-32: 規制下での LC-MS 分析におけるオートメーション

(小野薬品工業株式会社<sup>1</sup>、日本新薬株式会社<sup>2</sup>、大鵬薬品工業株式会社<sup>3</sup>、シミックファーマサイエンス株式会社<sup>4</sup>、塩野義製薬株式会社<sup>5</sup>、株式会社住化分析センター<sup>6</sup>、シオノギテクノアドバンスリサーチ株式会社<sup>7</sup>、株式会社新日本科学<sup>8</sup>)

○野田 巧<sup>1</sup>、上野 智香<sup>2</sup>、片本 茜<sup>3</sup>、川上 郁子<sup>4</sup>、上森 浩<sup>5</sup>、重山 拓摩<sup>6</sup>、橘 美保<sup>7</sup>、堀内 歳和<sup>8</sup>

## DG2017-32: Automated sample preparation in regulated LC-MS bioanalysis

Takumi Noda<sup>1</sup>, Chika Ueno<sup>2</sup>, Akane Katamoto<sup>3</sup>, Ikuko Kawakami<sup>4</sup>, Hiroshi Kamimori<sup>5</sup>, Takuma Shigeyama<sup>6</sup>, Miho Tachibana<sup>7</sup>, Toshikazu Horiuchi<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Ono Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>2</sup> Nippon Shinyaku Co., Ltd., <sup>3</sup> Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>4</sup> Cmic Pharma Science Co., Ltd., <sup>5</sup> Shionogi & Co., Ltd., <sup>6</sup> Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., <sup>7</sup> Shionogi TechnoAdvance Research Co., Ltd., <sup>8</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories, LTD.

バイオアナリシス業務の効率化としてオートメーション化が考えられる。創薬初期段階でのスクリーニングではオートメーション化が進んでおり、評価可能な化合物数は増加している。一方で、規制下におけるバイオアナリシスでは、創薬の初期段階とは異なり、オートメーションの導入に多くの障害が存在する。これらの障害を乗り越えて、オートメーションを導入している企業も存在するが、従来のマニュアル操作においても問題が生じていないため、積極的にオートメーションを規制下でのバイオアナリシスに導入していない企業は多い。本 DG では、オートメーションとして LC-MS 分析における前処理に焦点を絞り、オートメーションの導入によるメリットや規制下でのバイオアナリシスへの導入における障害の対策法を議論してきた。本シンポジウムでは、DG 活動の成果を紹介し、参加者と議論を重ね、本 DG 成果が多く企業のオートメーション導入に寄与することを期待する。また、オートメーションの導入が、試験従事者を煩雑な前処理作業から解放し、独創的なアイデアを創造する時間の捻出に繋がることで、国内のバイオアナリシスの更なる飛躍の一助となることを望む。

Automation of bioanalysis process should be considered to improve the efficiency of bioanalysis. In screenings at the drug discovery stage, the number of compounds evaluated has been increasing. On the other hand, unlike the discovery stage, there are many obstacles to the introduction of the automation in regulated bioanalysis. Although there are some exceptions, most of companies would not actively introduce the automation into regulated bioanalysis, since there seems to be no problems in conventional manual operations. In this DG2017-32, we focused on the automation of sample preparation in LC-MS analysis and discussed benefits of introducing the automation and measures for dealing with conceivable obstacles in bioanalysis under the regulations. At this symposium, we will introduce the results of this DG activities and would like to have animated discussions with many researchers. We expect that the use of the automation will make progress in many companies after the symposium. In addition, we hope that many bioanalysts will be released from lengthy sample preparation by automation, and bioanalysis in Japan will dramatically progress in creating original ideas by their having more time accordingly.

## DG2017-33: qPCR を用いた定量におけるバリデーションの考え方

(株式会社新日本科学<sup>1</sup>、アステラス製薬株式会社<sup>2</sup>、小野薬品工業株式会社<sup>3</sup>、  
アスビオファーマ株式会社<sup>4</sup>、第一三共株式会社<sup>5</sup>)

○内山朝子<sup>1</sup>、小原栄<sup>1</sup>、成富洋一<sup>2</sup>、橋本義孝<sup>3</sup>、花田雄志<sup>4</sup>、増本真理<sup>2</sup>、  
渡辺恭子<sup>5</sup>



## DG2017-33: Considerations for designing validation for quantitative analysis using qPCR

Asako Uchiyama<sup>1</sup>, Sakae Kohara<sup>1</sup>, Yoichi Naritomi<sup>2</sup>, Yoshitaka Hashimoto<sup>3</sup>, Takeshi Hanada<sup>4</sup>, Mari Masumoto<sup>2</sup>, Kyoko Watanabe<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.*, <sup>2</sup>*Astellas Pharma Inc.*, <sup>3</sup>*Ono Pharmaceuticals Co., Ltd.*,  
<sup>4</sup>*Asubio Pharma Co., Ltd.*, <sup>5</sup>*Daiichi Sankyo Co., Ltd.*

Quantitative polymerase chain reaction (qPCR)は、リアルタイムPCRとも呼ばれ、少量のサンプルを用いて核酸の定量が可能であることから、検査や研究目的における遺伝子分析に使用されることが多く、その適用は年々多岐に渡ってきている。特に、昨今では、核酸医薬、遺伝子治療製品、細胞治療製品、バイオマーカー等の実用化が進むにつれ、qPCR は医薬品の承認申請を見据えた規制下の生体試料分析におけるツールとして用いられるようになってきた。

しかしながら、qPCR を生体試料分析に用いる際の実施方法、バリデーション方法等に関しては、ガイドラインのようなものは存在せず、また、測定対象物質の種類によって考え方も異なるため、各施設が手探りで実施しているのが現状である。

本発表では、各施設での実施方法を集約し、実施例、考慮すべき点を挙げることによって、qPCR を用いた生体試料分析におけるバリデーションの考え方について紹介する。

Quantitative polymerase chain reaction (qPCR), also known as real-time PCR, has been heavily used for diagnostics and research due to its ability to quantify sequence-specific nucleic acids using low sample amounts. Its application has extended to various fields in recent years. Specifically, qPCR is now used as a bioanalytical method for new fields of pharmaceuticals, such as nucleic acid therapy, cell/gene therapy, and biomarkers, where the bioanalysis would be conducted under regulations in anticipation of application for approval.

However, there are no guidelines for assay validation or study protocols for qPCR. In addition, detailed methods and validation protocols vary depending on the type of pharmaceuticals or samples. Therefore, each facility needs to conduct studies based on their own judgment.

In this presentation, we will present the points that need to be considered when a qPCR study is conducted by introducing actual examples and problems that have been gathered from several facilities.

当該要旨は Program No. 6. 3 と同じです



## DG2017-34: 市販イムノアッセイキットを用いた LBA

(田辺三菱製薬株式会社<sup>1</sup>、積水メディカル株式会社<sup>2</sup>、株式会社 LSI メディエンス<sup>3</sup>、東和薬品株式会社<sup>4</sup>、株式会社住化分析センター<sup>5</sup>、科研製薬株式会社<sup>6</sup>、株式会社新日本科学<sup>7</sup>、アステラス製薬株式会社<sup>8</sup>、SNBL USA, Ltd.<sup>9</sup>)

○清水 浩之<sup>1</sup>、小山 泰永<sup>2</sup>、木下 誠司<sup>3</sup>、笹原 里美<sup>4</sup>、白井 雅子<sup>5</sup>、高木 秀行<sup>6</sup>、西松 妙<sup>7</sup>、美濃部 ころろ<sup>8</sup>、横田 喜信<sup>9</sup>

## DG2017-34: Ligand binding assay using commercial immunoassay kits

Hiroyuki Shimizu<sup>1</sup>, Yasunori Oyama<sup>2</sup>, Seiji Kinoshita<sup>3</sup>, Satomi Sasahara<sup>4</sup>, Masako Shirai<sup>5</sup>, Hideyuki Takagi<sup>6</sup>, Tae Nishimatsu<sup>7</sup>, Kokoro Minobe<sup>8</sup>, Yoshinobu Yokota<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, <sup>2</sup> SEKISUI MEDICAL CO., LTD., <sup>3</sup> LSI Medience Corporation, <sup>4</sup> Towa Pharmaceutical Co., LTD., <sup>5</sup> Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., <sup>6</sup> KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD., <sup>7</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., <sup>8</sup> Astellas Pharma Inc., <sup>9</sup> SNBL USA, Ltd.

Ligand binding assay (LBA)による生体試料中薬物濃度分析及び内因性物質の定量には、市販イムノアッセイキットが用いられることがある。特に、内因性物質の定量においては、市販キットが多く用いられており、2016年のDG2016-26「内因性化合物の定量(LBA)-LBAによる内因性物質測定におけるバリデーション試験実施法-」において、市販キットを用いるLBAに関連した質問もあった。

市販キットには、規制下のバイオアナリシスにそのまま適合するような仕様となっていないものもあり、市販キットを分析の目的に適合させ、使用前にパフォーマンスを評価する必要もある。そのため、本DGでは、市販キットも用いた分析法開発、バリデーション試験や実試料分析、マルチプレックス分析について、想定される課題や対応方法等をテーマとしてDG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、市販キットを用いたLBAによる定量の議論の一助としたい。

In the quantitative analysis of biotechnology-based drugs and endogenous substances in biological samples by ligand binding assay (LBA), commercial immunoassay kits may be used. Commercial kits are especially used for the quantitative analysis of endogenous substances, and we have been asked some questions related to using commercial kits with LBA in DG2016-26 “Quantitative analysis of endogenous substances (LBA) -Validation of LBA for the analysis of endogenous substances-”.

Because some commercial kits are not ready-to-use for regulated bioanalysis, users may need to adapt them for the specific purpose of analysis and evaluate their performance prior to use. Therefore, this DG mainly focused on method development, method validation, analysis of study samples and multi-plex assays using commercial kits. The expected issues and approaches for resolution were discussed.

This presentation provides an overview of our discussion to facilitate an efficient analysis by LBA using commercial kits.



## 臨床バイオアナリシスにおける生体試料および標準物質等の温度管理に関する検討

(塩野義製薬株式会社<sup>1</sup>、杏林製薬株式会社<sup>2</sup>)

○島村 寿健<sup>1</sup>、○並木 治美<sup>2</sup>



### Discussion on the temperature management of the biological samples and reference standards for bioanalyses in clinical trials

Toshitake Shimamura<sup>1</sup>, Harumi Namiki<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SHIONOGI & Co., Ltd., <sup>2</sup> KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd.

日本QA研究会は、「医薬品、医療機器、再生医療等製品、農薬、化学物質等の信頼性保証に関わる情報発信、人材育成及び専門的な提言を通して人々の健康と福祉の向上に貢献する」ことを目的として、医薬品等に関わる信頼性保証について検討を行い、その成果を発表している。

こうした活動の中で、共通特別プロジェクト 2 では「臨床試験の検査機関における監査技法」について検討を行っており、今回、日本QA研究会 GLP 部会会員の所属会社のバイオアナリシス担当者を対象に「臨床バイオアナリシスにおける温度管理」についてアンケート調査を行った。この調査結果を踏まえて、臨床バイオアナリシスにおける生体試料および標準物質等の温度管理について、監査の立場から検討を行った結果を報告する。

The Japan Society of Quality Assurance (JSQA) handles quality assurance of medicines and offers information and advice. The two main targets are:

- Providing information on quality assurance of medical supplies, medical equipment, regenerative medical products, agricultural chemicals and chemicals.
- To contribute to human health and improved welfare through human resource development and providing professional advice.

Joint Special Project Group 2 has been examining the audit methodology at clinical/medical laboratories for clinical trials. The survey was taken among bioanalysis technicians who work for companies that are member of the JSQA GLP division. The survey was concerning “Temperature management of biological samples and reference standards for the bioanalyses in clinical trials”. In this poster session, we would like to report the survey results from an auditor’s point of view.

ランチョンセミナー： 2F イベントホール 桃源及び蓬莱  
4F 会議室 406 及び 407

2月7日(水)

エービー・サイエックス (桃源) :

バイオ医薬品定量における PAC-LC/MS の有用性

合田 竜弥 (第一三共株式会社 研究開発本部 研究統括部 薬物動態研究所 第三グループ 主任研究員)

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社 (蓬莱) :

Q Exactive を用いた薬物濃度測定の可能性

データインテグリティを視野に入れ

西宮 一尋 (中外製薬株式会社 トランスレーショナルクリニカルリサーチ企画部 臨床薬理測定グループ)

**Future Science Group (406) :**

An introduction to Bioanalysis – the Journal and the Zone.

Makoto Niwa (Nippon Kayaku Co., Ltd.) and rest to be confirmed.

積水メディカル株式会社 (407) :

Challenges and Regulatory Considerations in the Development of Large Molecule Drugs, such as ADCs and Biosimilars, from a Bioanalytical Perspective

Arron S.L. Xu, Ph.D. (Intertek)

ランチョンセミナー： 2F イベントホール 桃源  
4F 会議室 401, 406 及び 407

**2月8日(木)**

日本ウォーターズ株式会社 (桃源) :

創薬における質量分析イメージングと DESI の応用

瀬藤 光利 (浜松医科大学 医学部細胞分子解剖学講座 教授)

マイクロフローLC-MS/MS を用いたヒトインシュリンおよび5つの生物学的製剤アナログの高感度分析におけるスループット向上の検討

岩崎 裕子 (日本ウォーターズ株式会社 CG マーケットディベロップメント)

メソスケールジャパン株式会社 (401) :

Immunogenicity と Biomarker 測定で使用するプレート/キットの長期安定性の評価

上野 朋行 (メソスケールジャパン株式会社 フィールドアプリケーションサイエンティスト)

アジレント・テクノロジー株式会社 (406) :

サンプル前処理と脱塩 2D-LC の自動化によるバイオアナリシスの省力化

アジレント・テクノロジー株式会社

新製品 SDMS (Scientific Data Management System)によるデータ・文書管理とデータ完全性対応

眞島 宏之 (アジレント・テクノロジー株式会社)

バイオタージ・ジャパン株式会社 (407) :

自動サンプル前処理装置 Biotage Extrahera

Regulatory Compliance パッケージオプションのご紹介

— ユーザー管理/オーディットトレイル/ウェル詰まり検出機能など搭載します —

金子 舞子 (バイオタージ・ジャパン株式会社)

## 協賛企業

### Future Science Group

株式会社LSIメディエンス

### PPC株式会社

アジレント・テクノロジー株式会社

アルテア技研株式会社

インタクト株式会社

株式会社エービー・サイエックス

エルガ・ラボウォーター

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

ジーエルサイエンス株式会社

シグマアルドリッチジャパン株式会社

株式会社島津製作所

株式会社島津テクノリサーチ

シミックファーマサイエンス株式会社

ジャイロスジャパン株式会社

株式会社新日本科学

株式会社スクラム

株式会社住化分析センター

住商ファーマインターナショナル株式会社

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

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

株式会社ビー・エム・エル

ブルカー・ダルトニクス株式会社

株式会社ペプチド研究所

メソスケールジャパン株式会社

ユサコ株式会社

(五十音順)

## 法人会員

EA ファーマ株式会社

JCRファーマ株式会社

旭化成ファーマ株式会社

味の素株式会社

あすか製薬株式会社

エーザイ株式会社

大塚製薬株式会社

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

トーアエイヨー株式会社

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  
株式会社島津製作所  
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L S I メディエンス  
株式会社住化分析センター  
エルガ・ラボウォーター  
バイオタージ・ジャパン株式会社  
シミックファーマサイエンス株式会社  
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ロジー  
株式会社東レリサーチセンター  
**PPC株式会社**  
株式会社サンプラネット  
株式会社スクラム  
ジャイロス・ジャパン株式会社

(口数及び登録順)

—MEMO—

A series of 20 horizontal dashed blue lines, evenly spaced, intended for writing a memo.