



**Program No.**

**7.1.5**

## ***DG2013-05 LBA topics***

DG members:

Kazuhiro Miya <sup>1</sup>, Tetsuya Ueda <sup>2</sup>, Satomi Sasahara <sup>3</sup>, Hiroyuki Shimizu <sup>4</sup>,  
Masako Soma <sup>5</sup>, Fujiko Takamura <sup>6</sup>, Takahiro Nakamura <sup>7</sup>, Jun Hosogi <sup>8</sup>,  
Seiji Mito <sup>9</sup>, Hiroe Miyamoto <sup>10</sup>, Ken-ichi Yamamoto <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>2</sup> Mitsubishi Chemical Medience Corporation,  
<sup>3</sup> JCL Bioassay Corporation, <sup>4</sup> Toray Research Center, Inc., <sup>5</sup> Daiichi Sankyo Co., Ltd.,  
<sup>6</sup> Astellas Pharma Inc., <sup>7</sup> Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.,  
<sup>8</sup> Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., <sup>9</sup> Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,  
<sup>10</sup> Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

- 宮 和弘 中外製薬
- 上田 哲也 三菱化学メディエンス
- 笹原 里美 JCLバイオアッセイ
- 清水 浩之 東レリサーチセンター
- 相馬 雅子 第一三共
- 高村 不二子 アステラス製薬
- 中村 隆広 新日本科学
- 細木 淳 協和発酵キリン
- 水戸 誠二 田辺三菱製薬
- 宮本 裕恵 住化分析センター
- 山本 健一 三菱化学メディエンス

現在、種々の疾患に対して抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品が開発されており、それらの薬物濃度測定には主にligand binding assay (LBA) が使用されている。また、薬効や安全性の指標となる各種バイオマーカー測定でもLBAが使用されることが多い。そこで、2013年からJBFで開始されたディスカッショングループ (DG) においてトピックの一つとしてLBAを取り上げ、第4回JBFシンポジウムでその成果を発表した。本トピックでは、昨年にひきつづき、新しいメンバーを得てLBAをテーマとするDGを形成し、継続して議論を行ったので、その成果を発表する。

本DGでは抗薬物抗体測定<sup>○</sup>の保存安定性評価<sup>○</sup>, カットポイント算出方法及び中和活性測定<sup>○</sup>の必要性, 並びにLBAの重要試薬に関する試験成績書, 使用期限及びロット変更時の対応等についてメンバーで議論した。さらに標準品のロット変更時の評価やバイオマーカー測定についても課題を挙げた。また, いくつかの課題についてはJBFサポーターを対象としたアンケートを実施し, 日本国内のLBA実施施設における現状の対応を調査した。

本発表ではDGの議論内容やアンケート結果の概要を紹介し, LBAによる測定<sup>○</sup>の標準的手法<sup>○</sup>のありかたや信頼性確保<sup>○</sup>について議論の一助<sup>○</sup>としたい。

- 2013年9月：DGサポーターからメンバー募集
- 2013年10月10日：キックオフ会議（船堀），11名のメンバーで活動開始。
- 2013年10月～2014年1月：LBAに関するトピックについて，毎月1回程度のTC及びメールによる議論。一部の項目についてはJBFサポーターを対象にアンケートを実施。
- 2014年2月：まとめ，シンポジウム発表準備

1. 重要試薬
  - 使用期限の設定, 品質分析, ロット変更時の対応等
2. 標準品
  - 投与ロットと定量用標準品ロット, ロット変更時の取り扱い等
3. バイオマーカー
  - 市販キットによるバイオマーカー測定の実際, 標準品やキットのロット間差, 試験成績書の有無等
4. 抗薬物抗体分析
  - カットポイント算出, 判定方法, 中和活性測定の必要性, 対象物質及び重要試薬等

# 1. 重要試薬

---

- 使用期限の設定
  - 品質保証
- ロット変更時の対応等



# 重要試薬 目次

- 背景
- 議論した内容
  - 重要試薬の定義
  - 重要試薬の試験成績書の内容
  - 重要試薬の安定性
  - 重要試薬のロット変更
  - アンケート結果(ロット変更について)

- Ligand binding assayでは，分析対象物質に結合する試薬が試験結果に重要な影響を及ぼすと考えられる。
- しかしながら，何をもって重要試薬と判断するか，重要試薬を試験に用いるために必要な情報は何か，重要試薬の使用期限及びロット変更の際に必要な対応は何かが明確ではなかった。
- そこで，これらの重要試薬の定義，試験成績書の内容，使用期限及びロット変更時の対応を議論した。

# 重要試薬（定義）

- 重要試薬には分析対象物質に直接結合するもの（結合試薬）と、間接的（二次的）に結合するものがある。
- 結合試薬は測定系への影響が大きいため、ロット変更時にはパーシャルバリデーションが必要である。
- 間接的（二次的）に結合する試薬で、信頼できる製造元であれば、簡単な確認あるいは確認なしでも使用可能である。
- ADAに用いる陽性対照やブランクマトリックスは、重要試薬とは言わないが、これらは試験系への影響が大きいため、結合試薬に近い扱いになる。

# 重要試薬（試験成績書の内容-1）

- 名称，濃度，保存条件，ロット番号，有効期限（ある場合）が最低限必要な情報。また，署名（原則作成した人）と日付が必要。
- ポリクロかモノクロ，精製方法や反応性の情報があれば助かる。
- 市販品には通常有効期限があるため，その期限を用いるが，自社製品等では有効期限を設けない場合が多い。動物での抗血清作製そのものにQAは必要ないかもしれないが，得られた抗血清や精製抗体を用いた反応性や特性等の測定にはQAがあった方がよい。

# 重要試薬（試験成績書の内容-2）

- 資料名にはこだわらない。名称，濃度，保存条件，ロット番号，有効期限（ある場合）が記載してある資料があればよい。
- 重要試薬の作製等に関する報告書を提示できない場合があるので，これに代わるものとして，資料（試験成績書のようなもの）が必要となる。

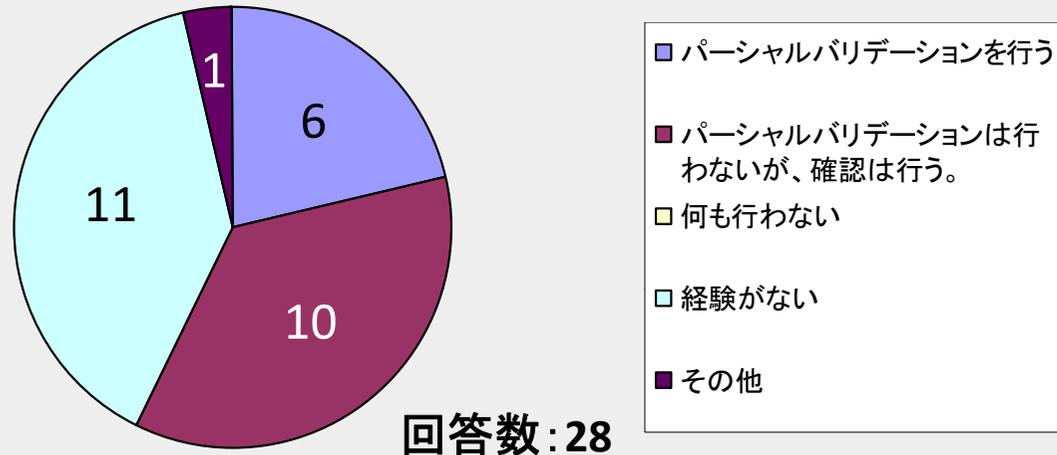
# 重要試薬（安定性）

- 市販品については、使用期限が通常あるので、これに準じる。
- 自社製については、使用期限を設けず、測定系に問題がないことで、安定性を保証している。
- 使用期限が過ぎても、測定系に問題がなければ、使用期限を延長する場合もある。
- PKでは検量線とQCに問題がないことで保証しているという意見が多かった。
- ADAの評価項目については、統一的な意見はなく、今後検討を要する。

# 重要試薬（ロット変更）

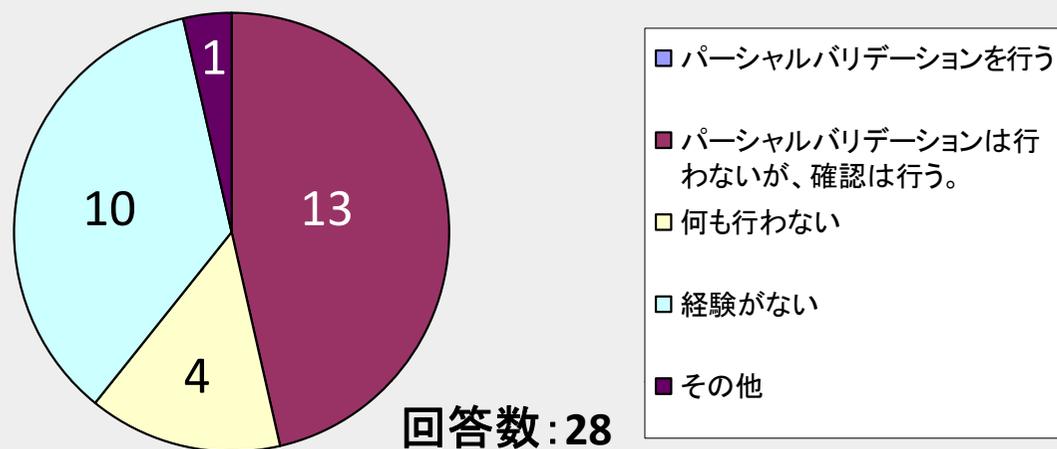
- 結合試薬（市販品も含む）のロット変更時にはパーシャルバリデーションが必要である。
- 原則として、新旧ロットを同時に用いて評価する。旧ロットがない場合は、基準値をクリア（検量線やQC）をすれば使えろと考えている。
- ポリクロのロット変更（製造が異なるもの）の場合は、選択性も確認が必要。

## アンケート（ロット変更-非臨床試験）

分析対象物質に直接結合する試薬  
（固相抗体，検出抗体など）

## コメントのまとめ

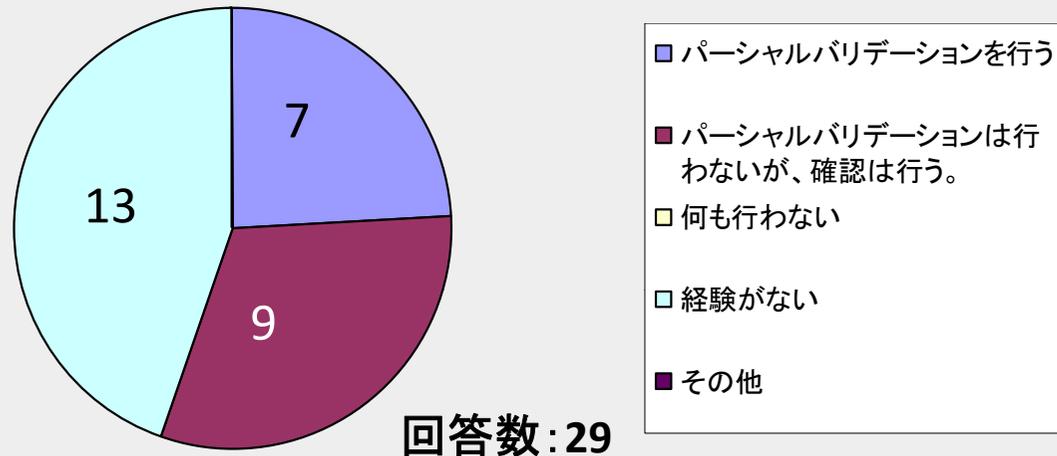
「検量線とQCサンプルが評価基準を満たすことをアッセイ内変動で確認する」意見が多いようである。

分析対象物質に二次的に結合する試薬  
（アビジン結合HRP，アビジン結合プレートなど）

## コメントのまとめ

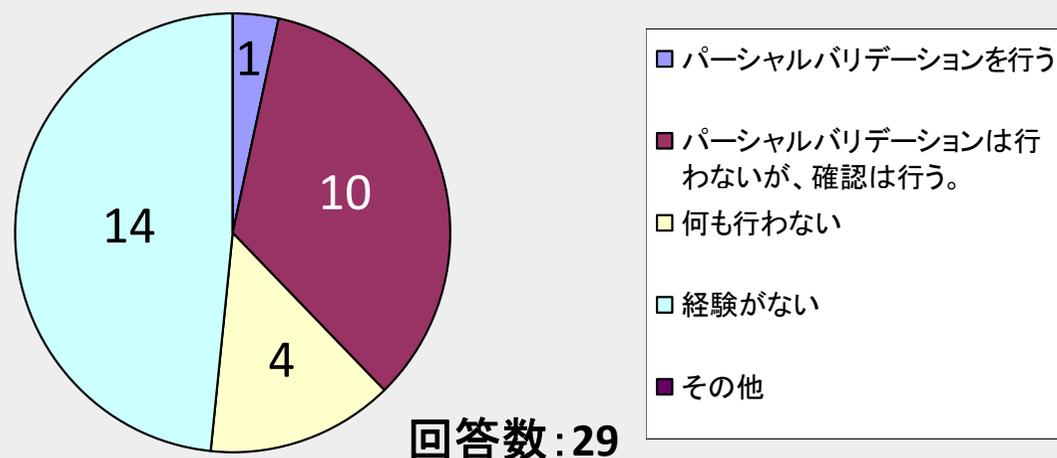
「検量線とQCサンプルが評価基準を満たすことをアッセイ内変動で確認する」又は「何も行わない」という意見があった。

## アンケート（ロット変更-臨床試験）

分析対象物質に直接結合する試薬  
（固相抗体，検出抗体など）

## コメントのまとめ

「検量線とQCサンプルが評価基準を満たすことをアッセイ内変動で確認する」意見が多いようである。  
（非臨床試験と同じ対応）

分析対象物質に二次的に結合する試薬  
（アビジン結合HRP，アビジン結合プレートなど）

## コメントのまとめ

「検量線とQCサンプルが評価基準を満たすことをアッセイ内変動で確認する」又は「何も行わない」という意見があった。  
（非臨床試験と同じ対応）

## 2. 定量用標準品

---

- ・標準品ロットの設定
- ・変更時の対応



# 目次

- 背景
- 議論した内容
  - 標準品ロットの設定：臨床
  - 標準品ロットの設定：非臨床
  - 標準品ロット変更時の対応
- アンケート（臨床/非臨床標準品ロットの設定）
- まとめ



EMA Guideline (2011)ではLBAによる薬物濃度定量用標準品として投与薬物ロットを使用することが強く推奨されているが、実際にはどのような原末が使用されているのか、議論した。

### 7.1.1.1. Reference standards

Macromolecules are heterogeneous and their potency and immunoreactivity may vary. The reference material should be well characterised and documented (e.g. certificate of analysis and origin). The purest reference standard available at the time should be procured. It is strongly recommended that the batch of the reference standard used for the preparation of calibration standards and QC samples is the same as used for dosing in the non clinical and clinical studies. In case of change of batch, an analytical characterisation and bioanalytical evaluation should be carried out prior to use to ensure that the performance characteristics of the method are not altered.

EMA/CHMP/EWP/192217/2009より引用

# 標準品ロットの設定：臨床(1)

- 定量用標準品として単一ロットを設定し，安定性が確保されるかぎり，当該ロットを使用する。ただし，製造法等の変更により，標準品ロットが変更される場合がある。
- 定量用標準品と投与薬物ロットは合わせないケースが多いようであるが，FIH試験やComparability試験においては投与薬物ロットを標準品として使用するという意見があった。

# 標準品ロットの設定：臨床(2)

- 長期臨床試験においては、複数ロットが使用されるため、各被験者ごとに投与されたロットを確認することが非常に難しい。このため、投与薬物ロットを標準品として使用することは現実には困難であるという点で意見が一致した。

# 標準品ロットの設定：非臨床

- 施設により設定方法が異なっていた(以下の2通り)。
  - 臨床と同様に、定量用標準品として単一ロットを設定し、安定性が確保されるかぎり、当該ロットを使用する。
  - 臨床とは異なり、投与薬物ロットを標準品として使用する。

# 標準品ロット変更時の対応

- CMCで同等性が確認されていることが前提であるので、パーシャルバリデーションは不要であるという点で意見が一致した。
- あらかじめ変更前後のロットの同等性を確認するまたは必要であるという意見と原則確認は行わないという意見があった。
- 同等性の確認は検量線とQCサンプルの測定値を確認する程度でよいのではないか。

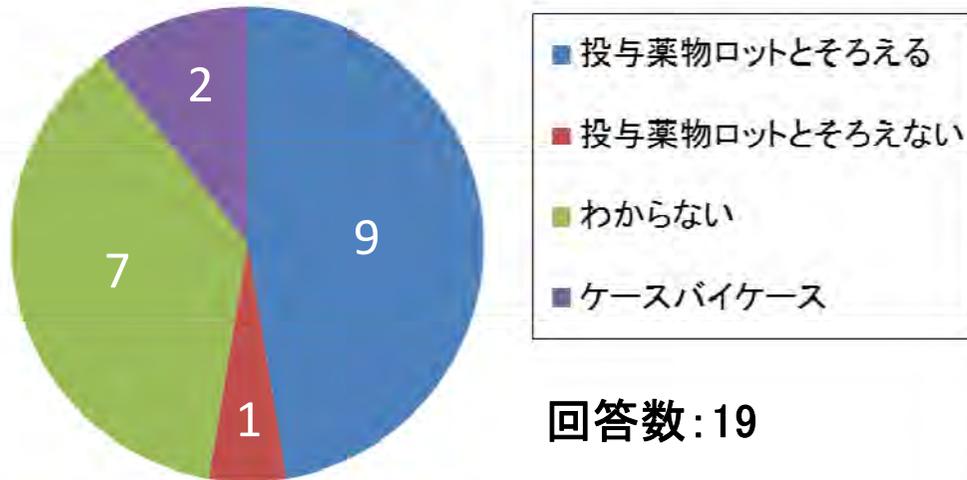
臨床用及び非臨床用それぞれの標準品ロットを投与薬物ロットとそろえるかどうかについてアンケートを実施した。

回答者（各企業1名）の内訳は下記のとおり

- 国内製薬企業（新薬）：14名
- 外資系製薬企業：3名
- CRO：4名

## アンケート：結果(1)

## 非臨床用標準品ロット

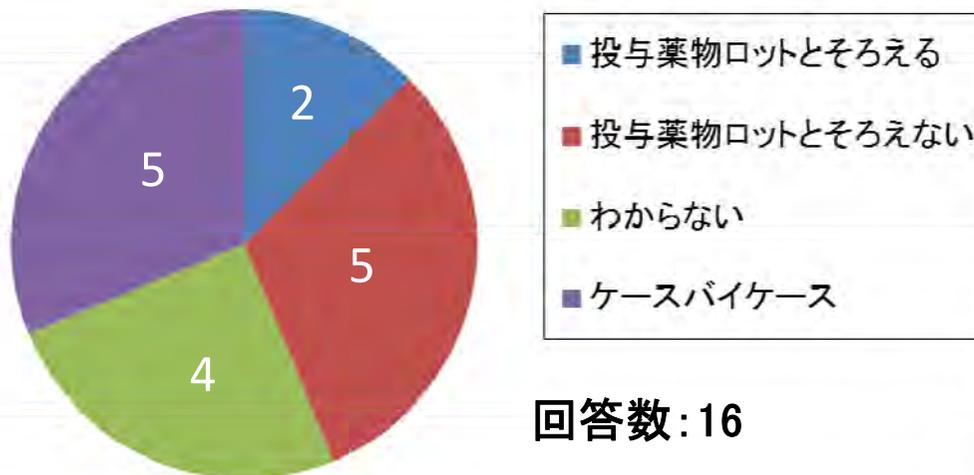


回答数: 19

## ケースバイケース回答者のコメント

- 基本的にはそろえる
- そろえる努力はしていない

## 臨床用標準品ロット



回答数: 16

## ケースバイケース回答者のコメント

- 可能なかぎりそろえる
- 投与ロットが複数ある場合、そろえることはむずかしい

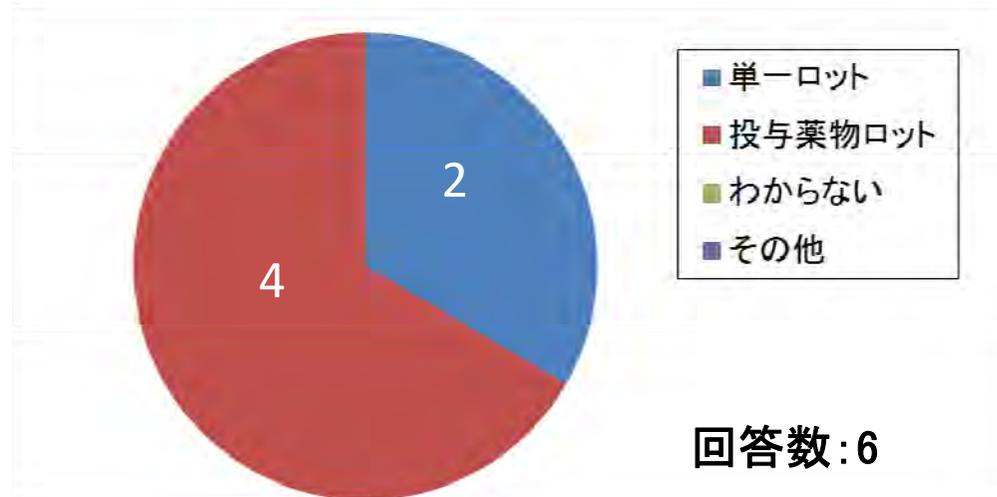
## コメント

- 臨床試験初期では投与薬物ロットとそろえることができるが、後期臨床試験ではむずかしい

# アンケート：結果(2)

＜臨床用標準品ロットは投与薬物ロットとそろえず、単一ロットを使用すると回答した方に対する質問＞

非臨床用標準品ロットはどのようなロットを使用していますか？



臨床及び非臨床用標準品ともに単一ロットを使用する(いずれも投与薬物ロットとそろえない)という回答よりも、臨床及び非臨床用標準品はそれぞれ単一ロット及び投与薬物ロットを使用するという回答のほうが多かった。

- 臨床用標準品ロット: DGでは基本的に投与薬物ロットとそろえないという点で意見が一致したが, アンケートでは投与薬物ロットとそろえるという意見が認められた。
- 非臨床用標準品ロット: アンケートでは投与薬物ロットとそろえるという意見が多かった。

# 3. バイオマーカー

---

市販LBAキットを用いた  
バイオマーカー測定

# バイオマーカー 目次

- 背景
- 議論した内容
  - バリデーション
  - 実施方法
    - 標準品の試験成績書
    - 標準品(キット)のロット変更
    - 検量線のマトリックス
    - 内因性物質を含む試料の正確性の評価方法
    - 高濃度試料調製が困難時の希釈直線性

## 【背景】

- 近年，臨床開発において，バイオマーカー（BM）が活用されるケースが増えてきているが，本邦においてバリデーションの実施方法について議論する機会はほとんどなかった。
- そこで，バイオマーカー測定に用いられるケースが多いと想定される，市販LBAキットのバリデーション実施方法について，議論した。

# 市販LBAキットを用いたBM測定

## 【バリデーション】

- 目的や求められる定量性がケースバイケースなので、一定の実施方法はないという意見で一致した。
- その中で、できる限りLBAのガイドライン従おうとするが、目的に応じて簡略化するという意見とガイドラインには合わせていないという意見があった。

## 【実施方法】

- 一定の実施方法はないという考えで一致したが、実施上の課題について議論した。
  - 標準品の試験成績書
  - 標準品のロット変更
  - 検量線のマトリックス
  - 内因性物質の正確性
  - 高濃度試料調製が困難時の希釈直線性

## 【標準品の試験成績書】

- 試験成績書がないことが多い。
- 試験成績書を必須としないという意見で一致した。
- キット選定時に試験成績書の有無を考慮するという意見があった。

## 【標準品のロット変更】

- ロット差が懸念されるので、できるだけロット変更を避けるという意見で一致した。
- ロット変更の際は確認を行うケースが多い。
- ロット差が認められた場合は、初回ロットに合わせて校正するという意見があった。さらに別ロットを購入して使用するという意見もあった。
- キットのロット変更についても、同様の対応を行うという意見で一致した。

## 【検量線のマトリックス】

- 原則キットの説明文書に従うという意見と、マトリックスを第一選択にするという意見があった。
- ただし、内因性の十分低いマトリックスが入手できない場合、マトリックスを使用することはできない。
- マトリックスエフェクトを受けない測定条件設定が重要と考えられた。

## 【内因性物質を含む試料の正確性の評価方法】

- 未添加試料の濃度（測定値）と添加量から理論値を算出し，添加試料の測定値と比較して評価する。
- BLQであっても，内因性の濃度を持つ場合，LLOQの評価が困難となる場合があるが，LLOQの評価は必須ではないという意見があった。

## 【高濃度試料調製が困難時の希釈直線性】

- キットの標準品で高濃度試料の調製が難しい場合、キットとは別の標準品を購入し使用することがある。
- ただし、キットの標準品とキット外標準品には濃度差が認められることが多い(特に高分子)。
- 高濃度試料調製のためにキット外の標準品を使用する場合、検量線及びQCサンプルにキットの標準品は使わず、キット外の標準品を使用するという意見と、キット付属の標準品を使用するという意見があった。

## 【高濃度試料調製が困難時の希釈直線性】（続き）

- 高濃度試料の調製が難しいときは、実施しない場合もあるという意見があった。
- 高濃度の実試料を用いて評価をする場合もあるという意見があった。

## 4.1. ADA 1

---

- ADA評価は定性か定量か
- カットポイントの算出方法
  - ネガティブコントロール

- 背景
- 議論した内容
  - ADA評価は定性か定量か
  - カットポイントの算出方法
    - 振れが小さい場合のカットポイント算出法
  - ネガティブコントロール
- まとめ

## 【背景】

ADA評価については、FDAのDraft Guidanceがあるのみで、本邦ガイドライン等は存在せず、標準的な評価方法は確立していないと考えられる。

そこで、カットポイントの算出法や陰性対照、陽性対照の選択方法といった、ADA評価の基礎的な項目について、議論した。

## 【ADA評価は定量か定性か】

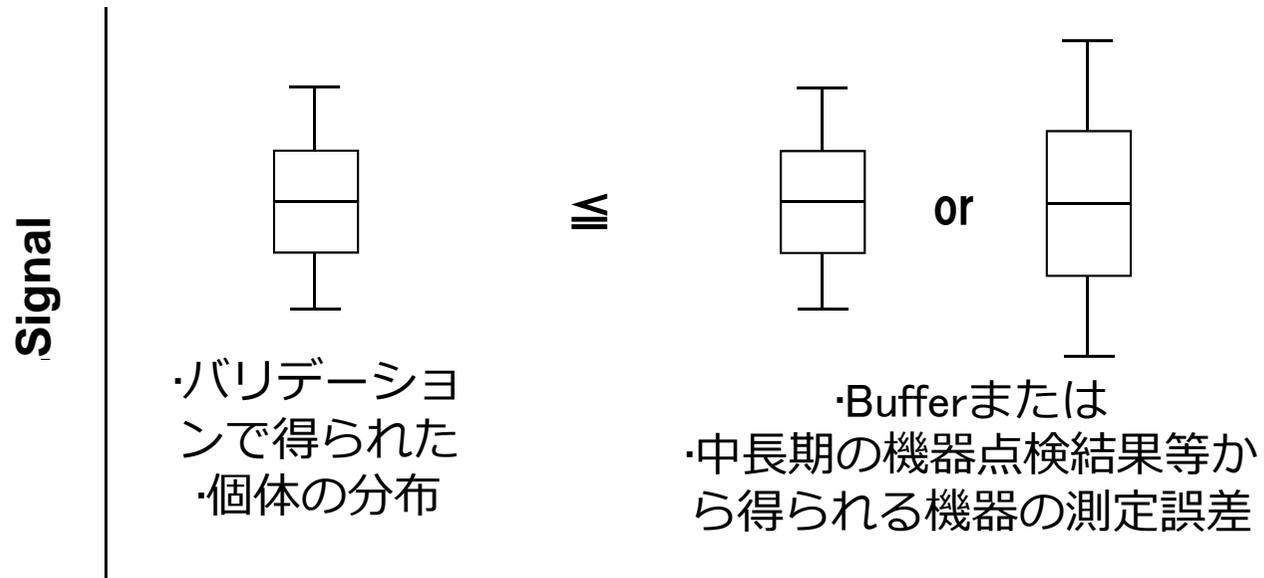
- ADAの分析法は本質的に定性, または半定量であるという意見で一致した。

## 【カットポイントの算出方法】

- 基本的にJ Pharma Biomed Anal 2008. 1267-81に従った統計手法を用いて算出するという意見で一致。
  - この方法では, 非常に小さい値が算出される場合があるがやむを得ない。
- 可能であれば, 適応疾患患者のマトリックスを用いてカットポイントを算出すべきである。

# ADA カットポイント算出

## 【振れの少ない場合のカットポイント算出法】



上記のような場合、バリデーション試験で測定した個体の分布は機器の測定誤差を反映しているに過ぎないといえる。

このような場合、Buffer測定時や機器点検結果のMean+SDからカットポイントを算出しても良い場合がある。

また、このような場合には、Bufferをネガティブコントロールとして用いることが可能な場合がある。

# ADA カットポイント算出

## 【振れの少ない場合のカットポイント算出】

カットポイント算出の50検体の測定結果がバックグラウンドのノイズと同程度の場合は、統計的に意味のあるカットポイントを算出するのが困難である。そのような場合は、測定時のカットポイント算出にネガティブコントロールを使用せず、試料のレスポンスが機器のノイズレベルを測定誤差の範囲を超えて上回る場合に抗薬物抗体陽性とすることを提案する。

# ADA ネガティブコントロール

## 【ネガティブコントロール】

- ネガティブコントロールは事前に十分反応性が低いことを確認すべきである。
- ネガティブコントロールには使用期限を設定する場合が多い。
- Bufferをネガティブコントロールに用いることも可能と考えられるが、申請時の対応等を考えると、難しい。



# ADA 1 まとめ

## 【まとめ】

- カットポイント算出時の統計解析手法や陰性対照の選択に大きな差は見られなかった。
- カットポイント算出時の個体間差が極めて小さい場合の算出法は今後の課題である。



## 4.2. ADA 2

---

- ADAの安定性

- 背景
- 議論した内容
  - 安定性評価
  - 実施方法
    - ポジコン添加サンプル
    - 実サンプル
    - 評価項目・評価パラメータ
    - 評価期間
- 今後の課題

## 【背景】

ADA評価においては、保存安定性をどのように評価するかは様々である。

今回、評価の必要性の有無も含め、実施方法について議論した。

## 【安定性評価】

- 一般的に抗体は安定とされていることを根拠に、不要と考えるとの意見で一致した。
- 運用としては実施する場合と実施しない場合がある。
- GLP, GCP上の形式的な手順として実施する場合がある。

## 【実施方法】

ADAにおいて安定性評価は不要との考えで一致したが、実施する場合の実施方法について議論した。

- ポジコン添加サンプル
- 実サンプル
- 評価項目・評価パラメータ
- 評価期間

## 【ポジコン添加サンプル】

- 安定性の確認には、ポジコン添加サンプルが用いられている。
- 実サンプルとは抗体が異なり、実サンプルの安定性を反映しないので、実施の意味はないと考える。

## 【ポジコン】

- サル、ウサギのポリクローナル抗体が使用例として多い。
- マウスモノクローナル抗体の実施例もある。

## 【実サンプル】

- 実サンプルの使用例はなかった。
- ポジコン添加サンプルより、実サンプルの方が望ましい。
- 実サンプルもヘテロであるので、評価試料の結果を一般化できるか疑問である。
- 長期保存安定性をどのように評価するかという、実施上の問題点もある。

## 【評価項目】

- 長期凍結保存, 凍結融解, 短期室温, (短期冷蔵)

## 【評価パラメータ】

- タイターを用いる, タイターが望ましいという意見が多い。
- 吸光度 (ELISA), シグナル値 (ECL) を用いる場合もあるが, タイターと両方を用いる場合もある。

## 【評価期間】

実際の検体の保存期間をカバーできるように設定する。

なお、「評価項目」「評価パラメータ」「評価期間」については、実施していない組織・施設所属のメンバーの意見も反映。

## 【今後の課題】

- 一般的に抗体は安定とされていることを根拠に安定性評価は不要と考える。
- ただし、第3者を納得させるための適切な根拠資料を十分に提示できないことが課題である。  
(現時点で提示できる根拠資料:「AAPS Journal 2009. 11. 134-8」)

## 4.3. ADA3

---

- 非臨床と臨床の違い
- 判定方法

# ADA 非臨床と臨床・判定方法

- 背景
- 議論した内容
  - 非臨床と臨床の違い
    - 非臨床でのタイター評価
    - 非臨床での中和抗体評価
    - 非臨床でのカットポイント算出法
  - 判定方法
    - 臨床 非臨床の検出手法
    - 臨床 非臨床の測定法/判定法
    - 臨床での中和抗体の評価
- まとめ

## 【背景】

ADA評価においては、タイター（抗体価）や中和活性の評価が求められている。また、統計学的手法によるカットポイントの算出が求められている。

これらの点について非臨床と臨床で、対応に違いがあるのか、議論した。

## 【非臨床でのタイターの評価】

- 非臨床でもタイター算出が必須である、という意見はなかった。
- タイターは必須ではないが、薬物の曝露や毒性を考察する上で有用な情報になりえるとの意見もある。  
ただし、相関がある場合と、相関がない場合がある。

## 【非臨床での中和抗体の評価】

非臨床毒性試験では、薬物の曝露と毒性の関係を考察することが主たる目的であるので、中和抗体の評価までは不要、という意見で一致した。

## 【非臨床でのカットポイントの算出法】

- 使用する個体別マトリックス数:  $n=20$ 程度。
- Run数: 臨床に比べて減らす ( $n=3$ 程度)。
- 外れ値の除外: 臨床と同様に除外する。
  - $n$ 数が少ないので, 外れ値を除外しない(必要性がない)との意見もあった。
- 統計学的手法: 基本的に臨床と同様の手法を用いる。

## 【背景】

ADA評価においては、FDAガイダンス等に判定手順が示されているが、具体的な判定手順については標準的な基準はない。

今回、非臨床と臨床で対応に違いがあるのか、また、その意義について議論した。

## 【臨床・非臨床の検出手法】

- 臨床，非臨床ともにECLが主流である。
- 臨床においては，酸解離・中和法を使用した系を必要に応じて採用している。
- 酸解離方法で大幅にDrug Toleranceが上がる場合は採用することもあるが，共存薬物存在下でのFADガイダンスの感度を満たすのは難しい，との意見があった。

## 【臨床・非臨床の測定法/判定法】

- 臨床の Positive/Negative 判定法は前述 (p42) の論文等に準じている。
- 非臨床の判定法は概ね前述 (p42) の論文等に準じている。
  - サンプル数や量が少ない場合などは, Screening と Confirmation を同時に実施する場合もある。
  - Biacore などで検量線を作成して定量した場合などは, Screening/Confirmation の手順によらない判定を行うケースもある。

## 【臨床での中和抗体の評価】

- 臨床において、培養細胞を用いた中和活性評価は薬効メカニズムを考慮してBinding assayで確認可能な場合は必須ではない、という意見で一致した。
- 一方、Binding assayがそのまま薬効確認にならない場合は、生物活性（培養細胞を用いた系）の評価を考慮する、という意見もあった。
- LBAに比較して検出力の劣る培養細胞を用いたassay系での中和活性評価には疑問も残る、という意見もあった。

# ADA 非臨床と臨床・判定方法

## 【まとめ】

- 非臨床においては、タイター、中和抗体の評価は必須で無いとの意見が大勢を占めた。
- カットポイント算出は非臨床では例数等を減らすものの、臨床と大きな差はなかった。
- Positive/Negative 判定手順は、臨床においては前述 (p42) の論文等に準じるが、非臨床においては準じないケースもあった。
- 臨床において、培養細胞を用いた中和抗体の評価は薬効メカニズムを考慮してBinding assayで確認可能な場合は必須ではない、という意見で一致した。



## 4.4. ADA アンケート集計結果

---

## 【アンケート】

議論の過程において、

- カットポイント算出時の外れ値の取り扱い
- 陰性対照の調製法
- 陰性対照, 陽性対照のロット変更時の対応  
には各社に差が見られた。

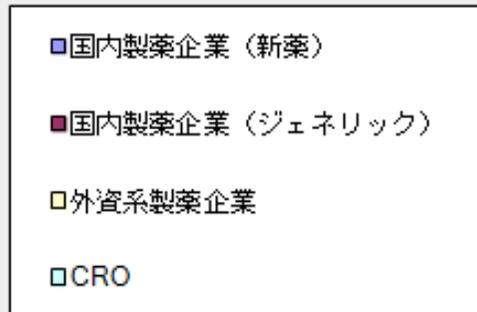
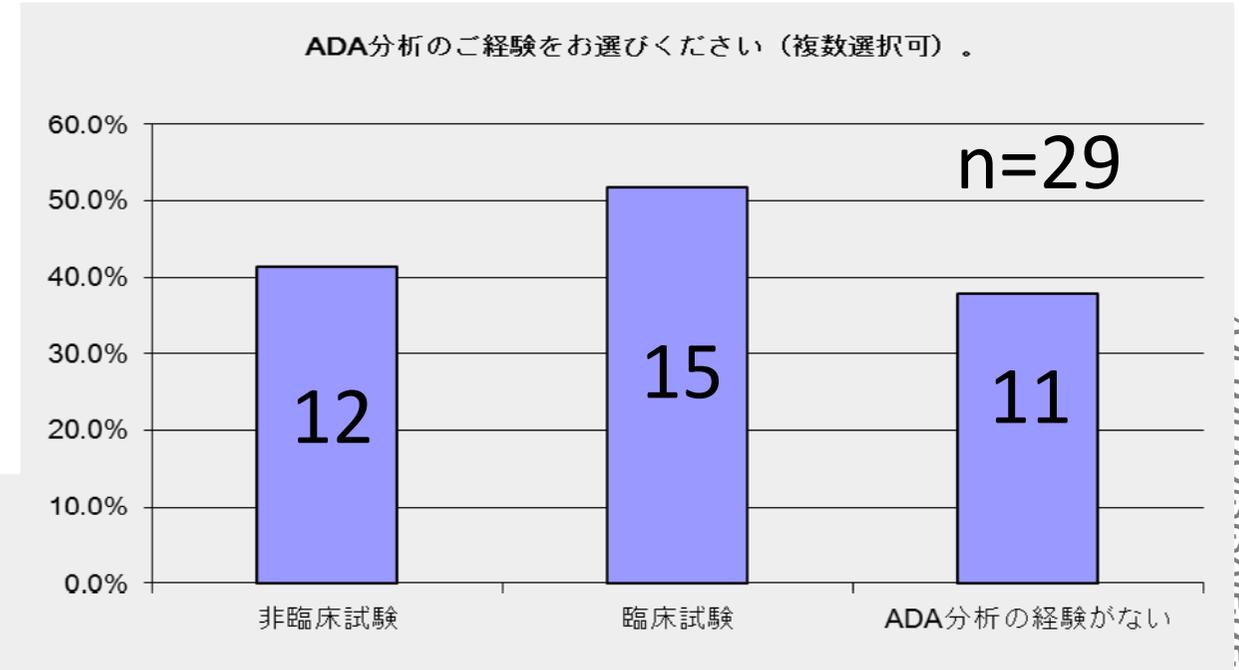
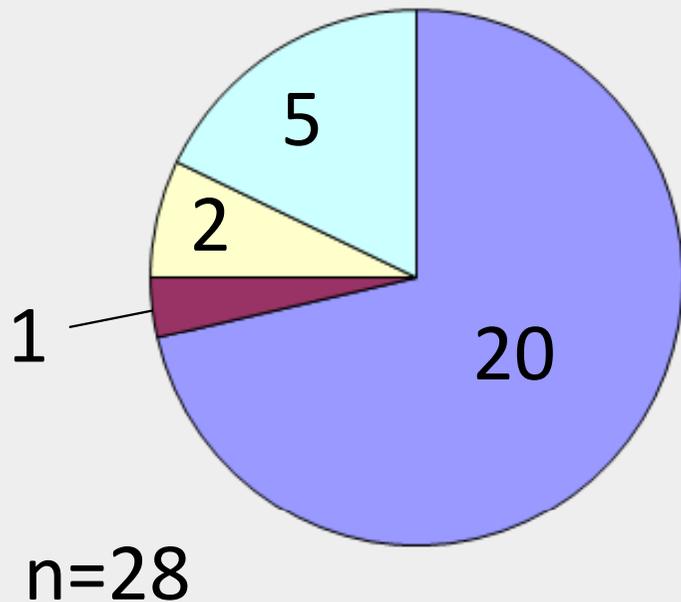
このため、JBFパートナー参加各社に対応をアンケートした。



# ADA アンケート

## 【回答者概要】

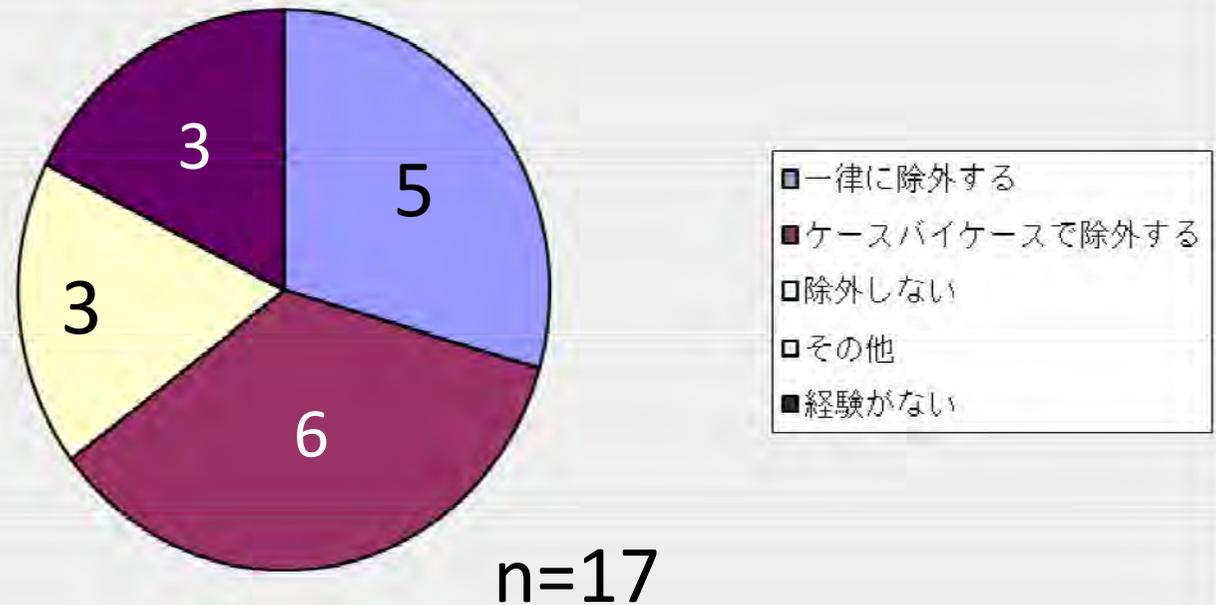
現在の勤務先をお選びください。



http://bioanalysisforum.jp/

## 【外れ値】 (非臨床)

非臨床試験において、ADA分析のカットポイントの算出時に外れ値は除外されていますか。最も一般的なものを回答下さい。差し支えなければ、コメント欄に具体的方法を記載下さい。

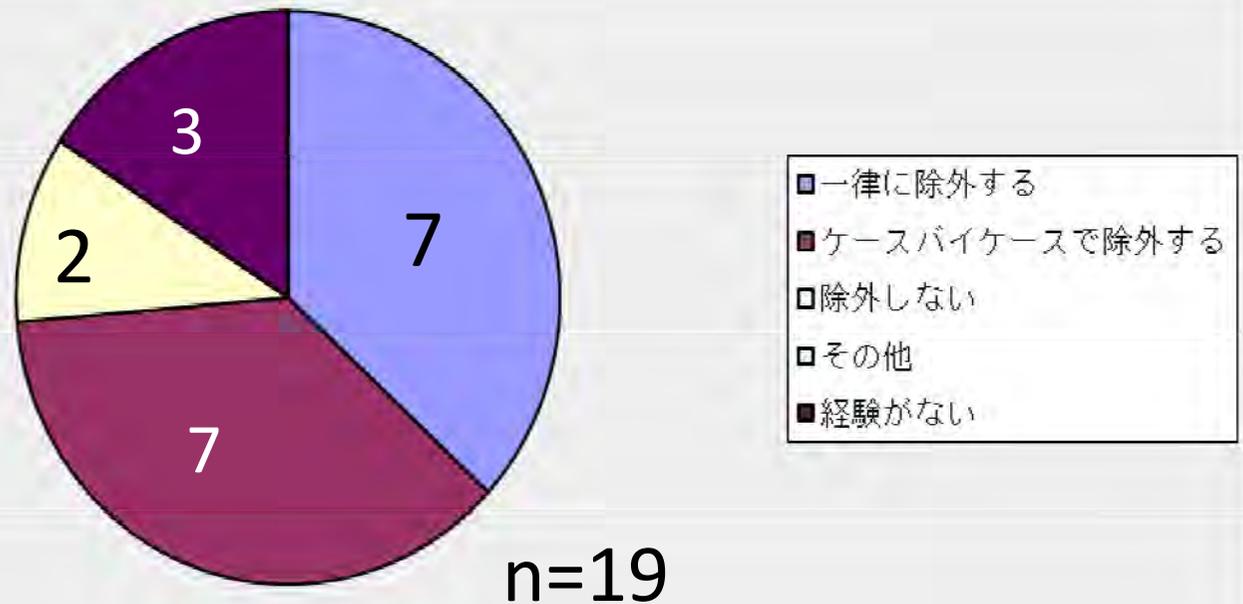


### コメント:

- ・明らかなはずれ値が認められない場合は除外しない。
- ・分布を考慮できるほどのn数がない場合もある。
- ・外れ値の検出には箱ひげ図を用いている。

## 【外れ値】 (臨床)

臨床試験において、ADA分析のカットポイントの算出時に外れ値は除外されていますか。最も一般的なものを回答下さい。差し支えなければ、コメント欄に具体的方法を記載下さい。

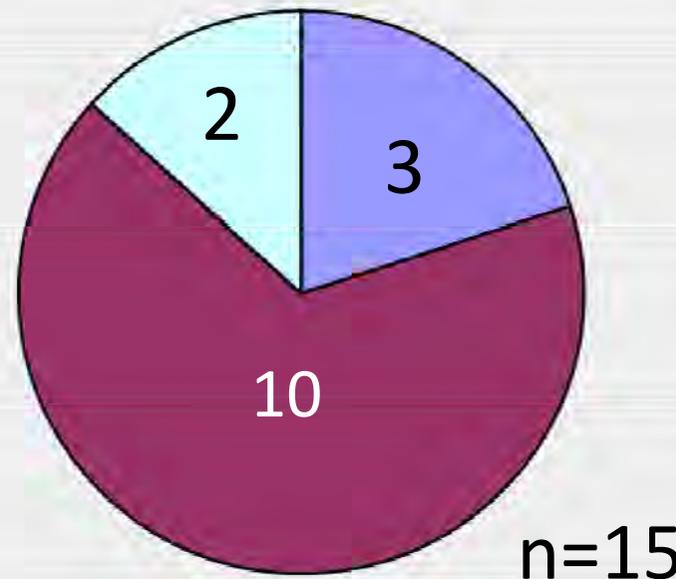


### コメント:

- ・明確な理由がないので外れ値を除外しない。
- ・外れ値の検出には箱ひげ図を用いている。

## 【陰性対照の調製法】（非臨床）

非臨床試験においてADA分析に用いるNegative Control（陰性対照）はどのように調製されていますか。最も一般的なものを回答下さい。差し支えなければ、コメント欄に具体的方法を記載下さい。

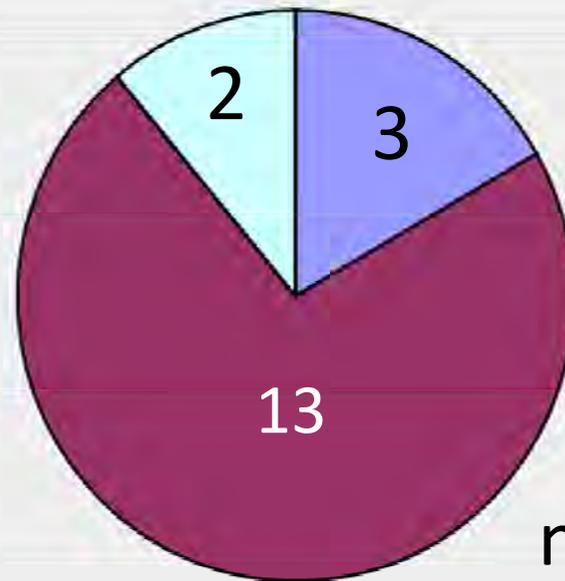


- プールマトリックスを購入している
- 個別別マトリックスを混合して調製している
- マトリックスをNegative Controlとしていない
- 経験がない
- その他

コメント： 個別別マトリックスを混合して調製している場合が多い

## 【陰性対照の調製法】（臨床）

臨床試験においてADA分析に用いるNegative Control（陰性対照）はどのように調製されていますか。最も一般的なものを回答下さい。差し支えなければ、コメント欄に具体的方法を記載下さい。



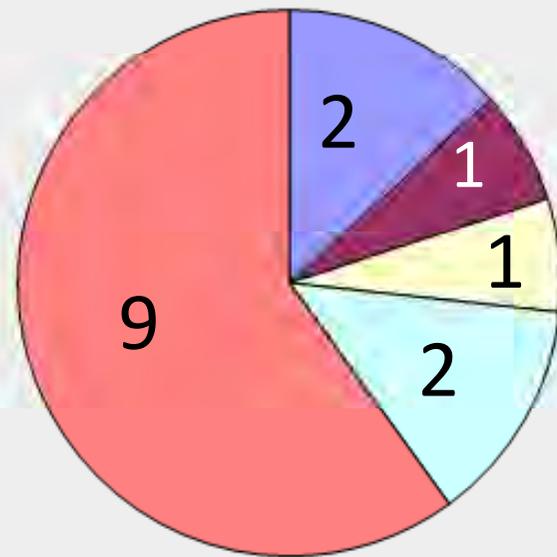
n=18

- プールマトリックスを購入している
- 個別別マトリックスを混合して調製している
- マトリックスをNegative Controlとしていない
- 経験がない
- その他

コメント: 個別別マトリックスを混合して調製している場合が多い

## 【陰性対照のロット変更】（非臨床）

非臨床試験においてNegative Control（陰性対照）のロット変更時にはどのような対応を取っていますか。最も一般的なものを回答下さい。差し支えなければコメント欄に具体的方法を記載下さい。



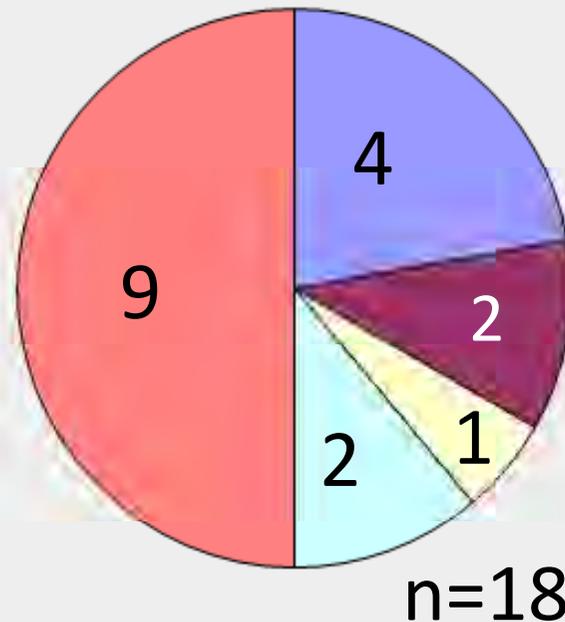
n=15

- 新たに個別別マトリックスを分析し、カットポイントを設定しなおす。
- 新旧ロットを比較し、Normalization Factorを補正する。
- 同程度カットポイントになるよう、個別別のマトリックスを混合する
- 十分な個体数を混合すれば統計学的にはカットポイントは同じになるため、補正は不要
- その他
- 経験がない

コメント： ロット変更例が少ない。

## 【陰性対照のロット変更】（臨床）

臨床試験においてNegative Control（陰性対照）のロット変更時にはどのような対応を取っていますか。最も一般的なものを回答下さい。差し支えなければコメント欄に具体的方法を記載下さい。



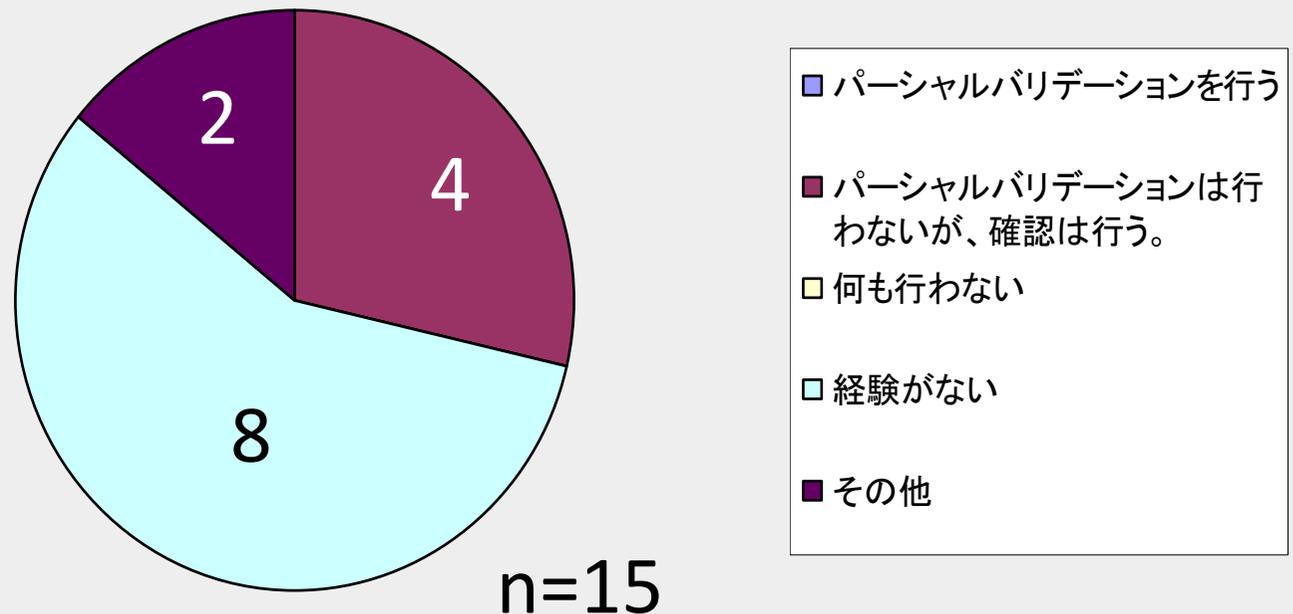
- 新たに個別マトリックスを分析し、カットポイントを設定しなおす。
- 新旧ロットを比較し、Normalization Factorを補正する。
- 同程度カットポイントになるよう、個別別のマトリックスを混合する
- 十分な個体数を混合すれば統計学的にはカットポイントは同じになるため、補正は不要
- その他
- 経験がない

コメント：ロット変更例が少ない。

# JBF ADA アンケート

## 【陽性対照のロット変更】（非臨床）

非臨床試験においてADA分析に用いる陽性対象のロットを変更する際にどのような対応を取っていますか。最も一般的なものを回答下さい。差し支えなければコメント欄に具体的方法を記載下さい。

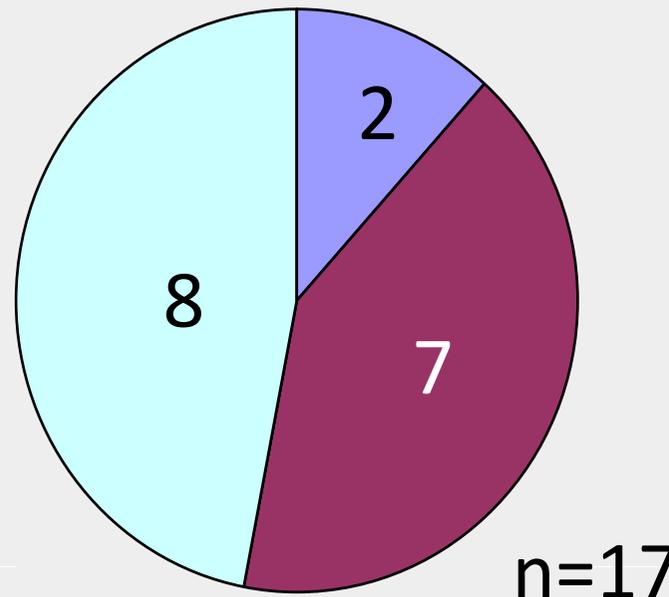


コメント:

- ・十分量の陽性対照を用意し、ロット変更がないようにしている。
- ・変更時には新旧ロットで反応性の比較を行っている。

## 【陽性対照のロット変更】（臨床）

臨床試験においてADA分析に用いる陽性対象のロットを変更する際にどのような対応を取っていますか。最も一般的なものを回答下さい。差し支えなければコメント欄に具体的方法を記載下さい。



- パーシャルバリデーションを行う
- パーシャルバリデーションは行わないが、確認は行う。
- 何も行わない
- 経験がない
- その他

## コメント:

- ・十分量の陽性対照を用意し、ロット変更がないようにしている。
- ・変更時には新旧ロットで反応性の比較を行っている。

## 【まとめ】

アンケートで調査した

- カットポイント算出時の外れ値の取り扱い
- 陰性対照の調製法
- 陰性対照, 陽性対照のロット変更時の対応

以上の項目のいずれも, 各社毎の差が大きく, 標準的な方法は, 確立されていないと考えられた。  
一方, 臨床と非臨床で、対応に大きな差は見られなかった。