



DG2019-44
バイオマーカー定量の
バリデーションにおける国内の実情

DG2019-44
Validation of Biomarker
Quantification in Japan

<http://bioanalysisforum.jp/>



DG2019-44 Members

Name	Company
◆ Harue Igarashi	GlaxoSmithKline K. K.
◆ Teppei Iwakiri	Shin Nippon Biomedical Laboratories
◆ Sayaka Kitahara	CMIC Pharma Science Co., Ltd.
◆ Hideyuki Takagi	KAKEN Pharmaceutical Co., Ltd.
◆ Yuki Taya	Japan Tobacco Inc.
◆ Takuya Nagao	Osaka International Cancer Institute
◆ Yoshitaka Hashimoto	ONO Pharmaceutical Co., Ltd.
◆ Miho Marumoto	CMIC Pharma Science Co., Ltd.
◆ Makoto Yamazaki	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
◆ Takashi Yamamoto	SEKISUI MEDICAL CO., Ltd. (順不同)



背景

バイオマーカー分析法のバリデーションは、各極の種々ガイドラインや白書でも「Fit for purpose」や「Context of use」を踏まえるとされており、評価項目や基準は具体的でなく統一もされていない。2017年にAMED研究班が実施したバイオマーカー分析に関するアンケートの結果、以下の点が明らかとなった¹⁾。

- ◆ 「国内において、生体試料中薬物濃度分析法のガイドラインを参照してバイオマーカー分析法のバリデーションの項目や基準を定めることが比較的多い。」
- ◆ 「国内において実施される項目は、米国の留意点文書²⁾で示された項目と一部分離している。」

【Reference】

1) Ohtsu et al., Bioanalysis 11: 55-60

2) Critical Path Institute., Points to Consider Document: Scientific and Regulatory Considerations for the Analytical Validation of Assays Used in the Qualification of Biomarkers in Biological Matrices (2019)



背景

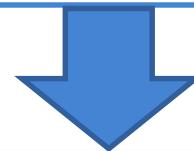
AMEDによる調査から2年が経過した今、DG2019-44は、以下の疑問を持った。

- ◆ 薬物濃度分析に比べ、バイオマーカー研究は多くの機能を持つ担当者が関わる。Bioanalystは、「Fit for purpose」や「Context of use」を理解し、それを踏まえた分析法の質についてコンセンサスを得るのに苦心していないだろうか？
- ◆ 日本の製薬会社は、探索評価や社内判断のためのバイオマーカーに対して依然として過剰な対応をしていないだろうか？

従って、バイオマーカー研究が現状どのように実施されているのか把握することは有益と考えアンケートを実施した。発表では、アンケート結果とDG2019-44で討議した結果を報告する。

DG2019-44 members' question

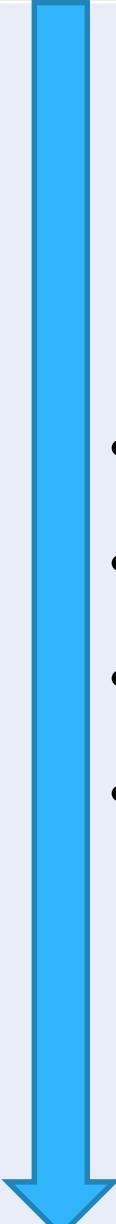
- ◆ In biomarker studies involving many personnel, does Bioanalyst struggle to understand the "Fit for purpose" and "Context of use" and make consensus on the quality of the analytical method based on them?
 - ◆ 多くの担当者が関わるバイオマーカー研究において、Bioanalystは、「Fit for purpose」や「Context of use」を理解し、それを踏まえた分析法の質についてコンセンサスを得るのに苦心していないだろうか？
- ◆ Are Japanese pharmaceutical companies still not responding excessively to biomarkers for exploratory study and internal judgment?
 - ◆ 日本の製薬会社は、探索評価や社内判断のためのバイオマーカーに対して依然として過剰な対応をしていないだろうか？



- DG2019-44 were performed surveys to understand how biomarker research is currently being conducted.
- バイオマーカー研究が現状どのように実施されているのか把握するためのアンケートを実施した。



活動の経緯 -Activity

	Activity	Milestone
May 2019	Member recruitment	
June 2019	 <ul style="list-style-type: none"> • FtoF meeting: 2 • Web Meeting: 10 • E-mail based communication • Survey:2 	Kick-off meeting
July 2019		F to F meeting, Team building
August 2019		
September 2019		
October 2019		Survey #1
November 2019		
December 2019		Survey #2
January 2020		
February 2020		Poster completion



アンケート第1弾



Survey #1 – アンケートの趣旨

<アンケートの趣旨>

- バイオマーカー分析のバリデーション討議に先立ち，製薬会社における非臨床及び臨床ステージにおけるバイオマーカー研究の実施状況，分析CROにおけるバイオマーカー測定業務状況を把握する。

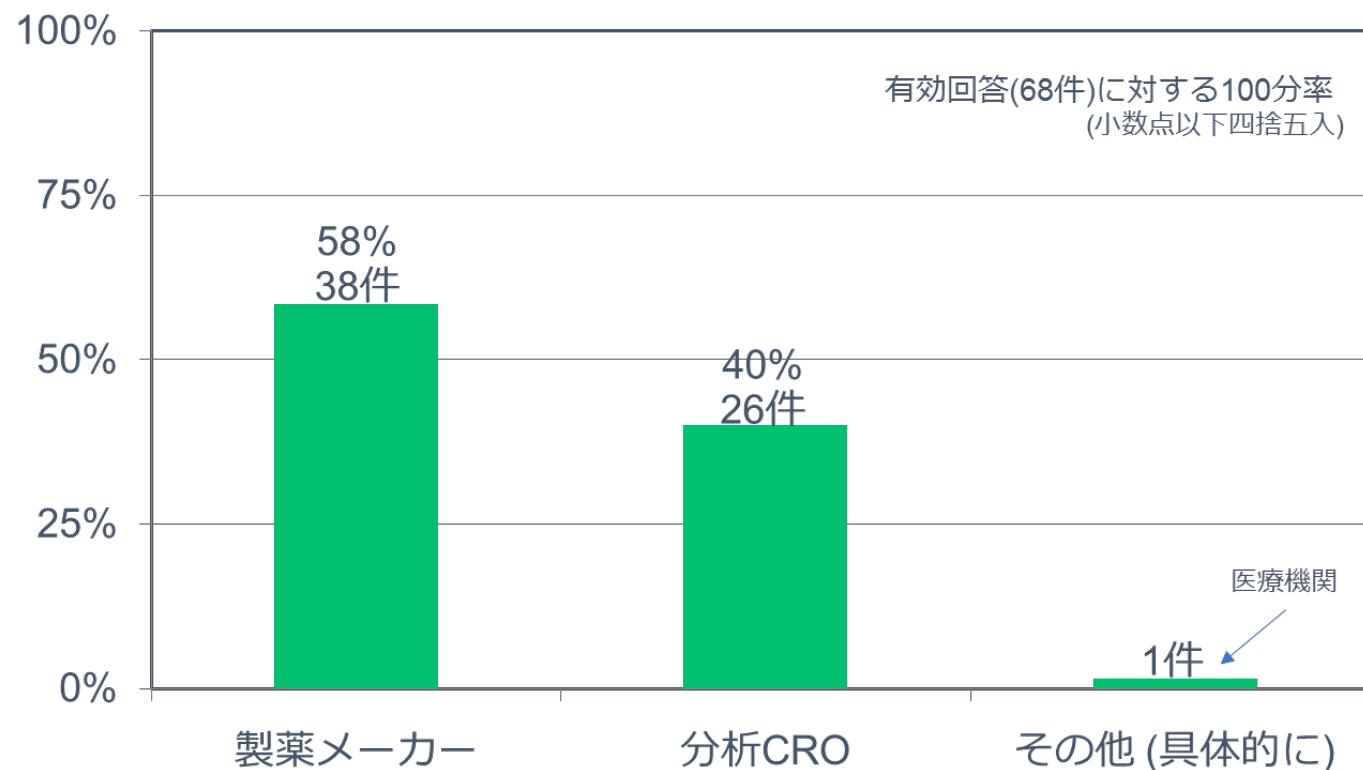
<実施期間>

- 2019年10月17日～31日



回答者の背景

- The number of respondents : 68名
- Affiliation
 - Pharmaceutical company : 38名
 - CRO : 26名
 - Healthcare Facility : 1名





BM研究の組織・体制について

Survey for Pharm.

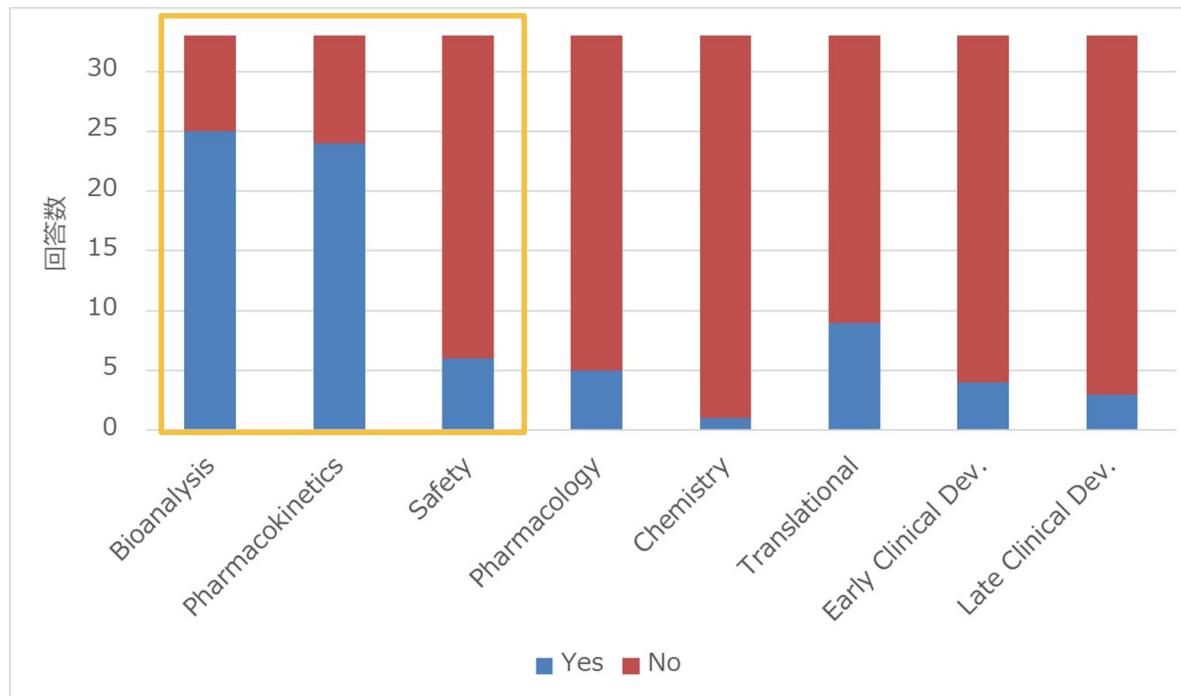
組織・体制に関するDGコメント

- BM研究には、TK、PKよりも多くの機能、組織が関わる。それに伴い組織の形態も変化しつつある。（ポスター#12、13）
- BMの用途の決定、バリデーションの項目の設定・基準、BMデータの解析を一つの部署で完結できている組織は少なく、他の組織との連携が必須な組織が多い（ポスター#14、15）
- 多くの方がBM研究体制に課題を感じている（ポスター#16）
- 理想に向け『組織横断的コミュニケーション』、『過剰対応の削除』、『人材育成・成長』がキーワード（ポスター#17~21）



BA担当部署の機能～BM研究体制との比較～

Q1. 回答者が所属する組織の機能は？



- 従来のTK/PKを実施する機能・組織は、PK、Safety、BAであった。BM研究に適応するため、従来の組織構成から変化が認められている。

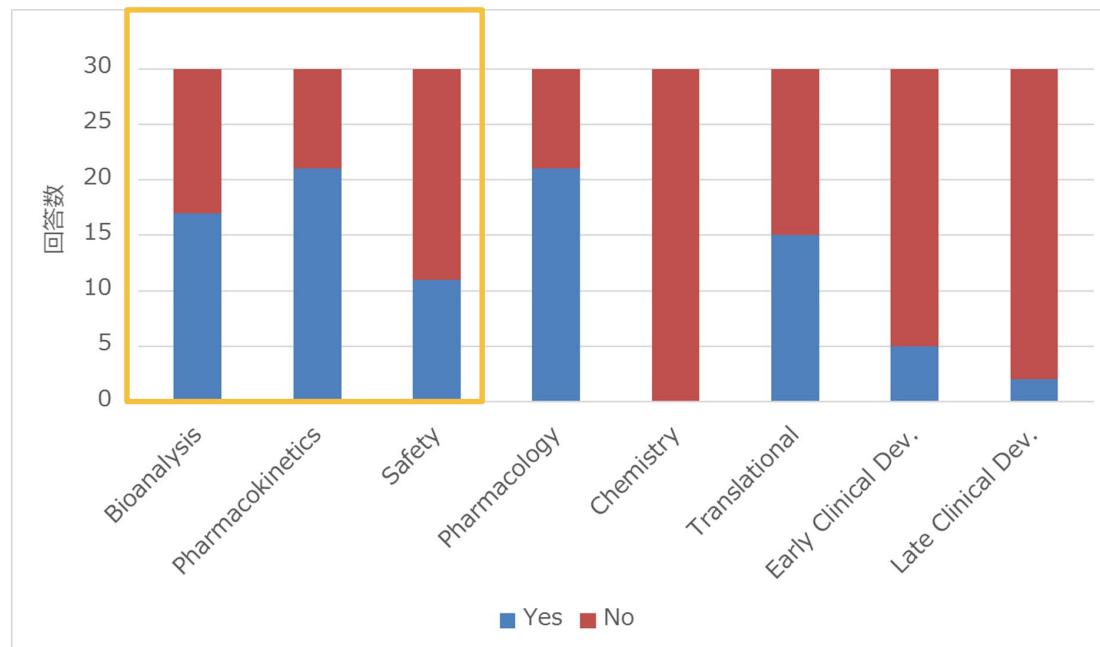
● 回答者が所属する部署の機能の組み合わせ

	Function	形態	割合
#1	Bioanalysis & Pharmacokinetics/Safety	PK/TKで構築された組織体系のまま	53% (9組織)
#2	#1 & Pharmacology	PK/TKからの変化	18% (3組織)
#3	#1 & Translational/Clinical development	PK/TKからの変化	12% (2組織)
#4	Bioanalysis & Translational	BMに特化した変化	18% (3組織)

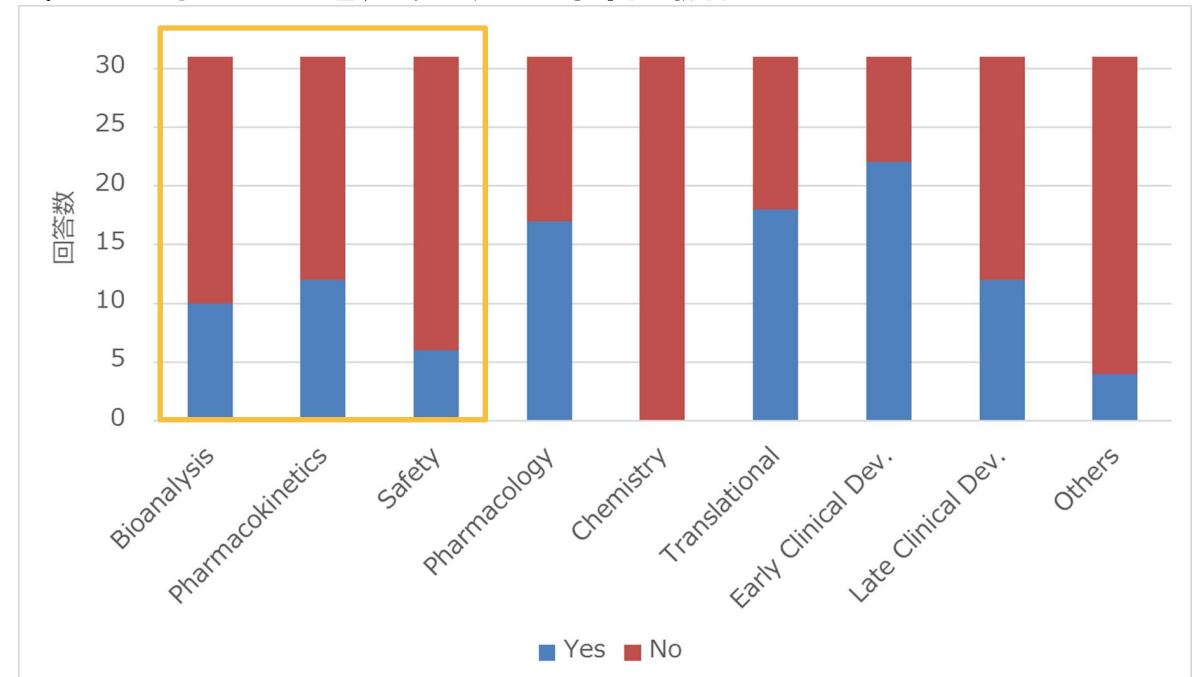


BA担当部署の機能～BM研究体制との比較～

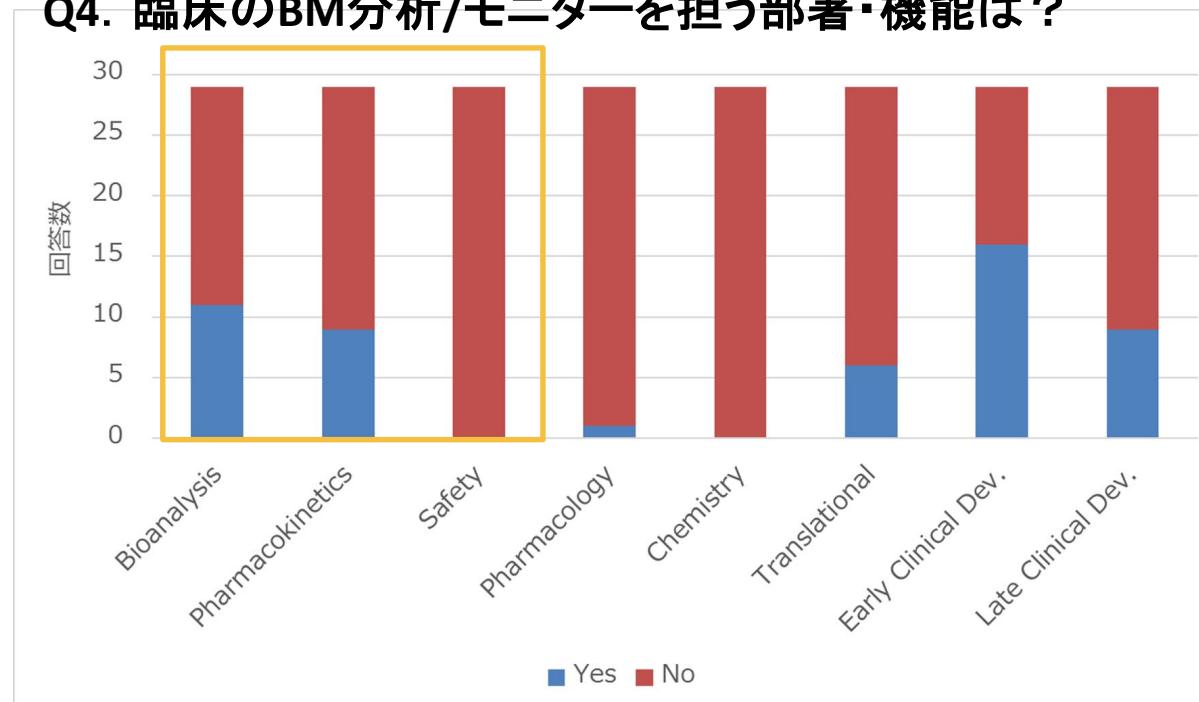
Q2. 非臨床のBM研究に関わる部署・機能は？



Q3. 臨床のBMを選定する部署・機能は？



Q4. 臨床のBM分析/モニターを担う部署・機能は？



- 従来のTK/PKを実施する機能だけで、BM研究を完結することはできない。Pharmacology、Translational、Early Clinical developmentなどの関与が必要である。



BA関連の活動をする部署の役割と機能

No.	Role of respondent's department							Function of their department						
	BM selection	Define the purpose/CoU of BM	Method development	Establishment of Validation Items and Criteria	Validation	BM sample assay	Analysis and interpretation of BM data	Parmacology	Pharmacokinetics	Toxicology	Bioanalysis	Translational	Early clinical dev.	Late Clinical dev.
No.1	○	●	○	●	○	○	●	-	-	-	○	○	-	-
No.2	○	●	○	●	○	○	●	-	○	-	-	-	-	-
No.3	○	●	○	●	-	-	○	○	○	-	-	○	○	-
No.4	○	●	○	●	-	-	○	-	○	-	○	-	○	-
No.5	○	●	○	●	○	○	-	-	-	-	○	○	-	-
No.6	-	-	○	●	○	○	○	-	○	-	○	-	-	-
No.7	-	-	○	●	○	○	○	-	○	-	○	-	○	○
No.8	-	-	○	●	○	○	○	-	○	○	○	-	-	-
No.9	-	-	○	●	○	○	-	-	○	-	○	-	-	-
No.10	-	-	○	●	○	○	-	-	○	-	○	-	-	-
No.11	-	-	○	●	○	○	-	-	○	-	-	-	-	-
No.12	-	-	○	●	○	○	-	-	○	-	○	-	-	-
No.13	-	-	○	●	○	○	-	-	-	-	○	-	-	-
No.14	-	-	○	●	○	○	-	-	○	-	○	○	-	-
No.15	○	●	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-
No.16	-	-	-	-	-	○	○	-	○	-	○	○	-	-
No.17	-	-	○	-	○	○	-	○	○	○	○	-	-	-
No.18	-	-	○	-	-	○	-	-	○	-	○	-	-	-
No.19	○	-	○	-	-	○	-	○	○	-	○	-	-	-
No.20	-	-	○	-	-	-	-	○	○	○	○	-	-	-
No.21	-	-	○	-	-	-	-	-	○	-	○	-	-	-

全回答からBAに関する活動をする部署の方の回答を抜粋して表示した。

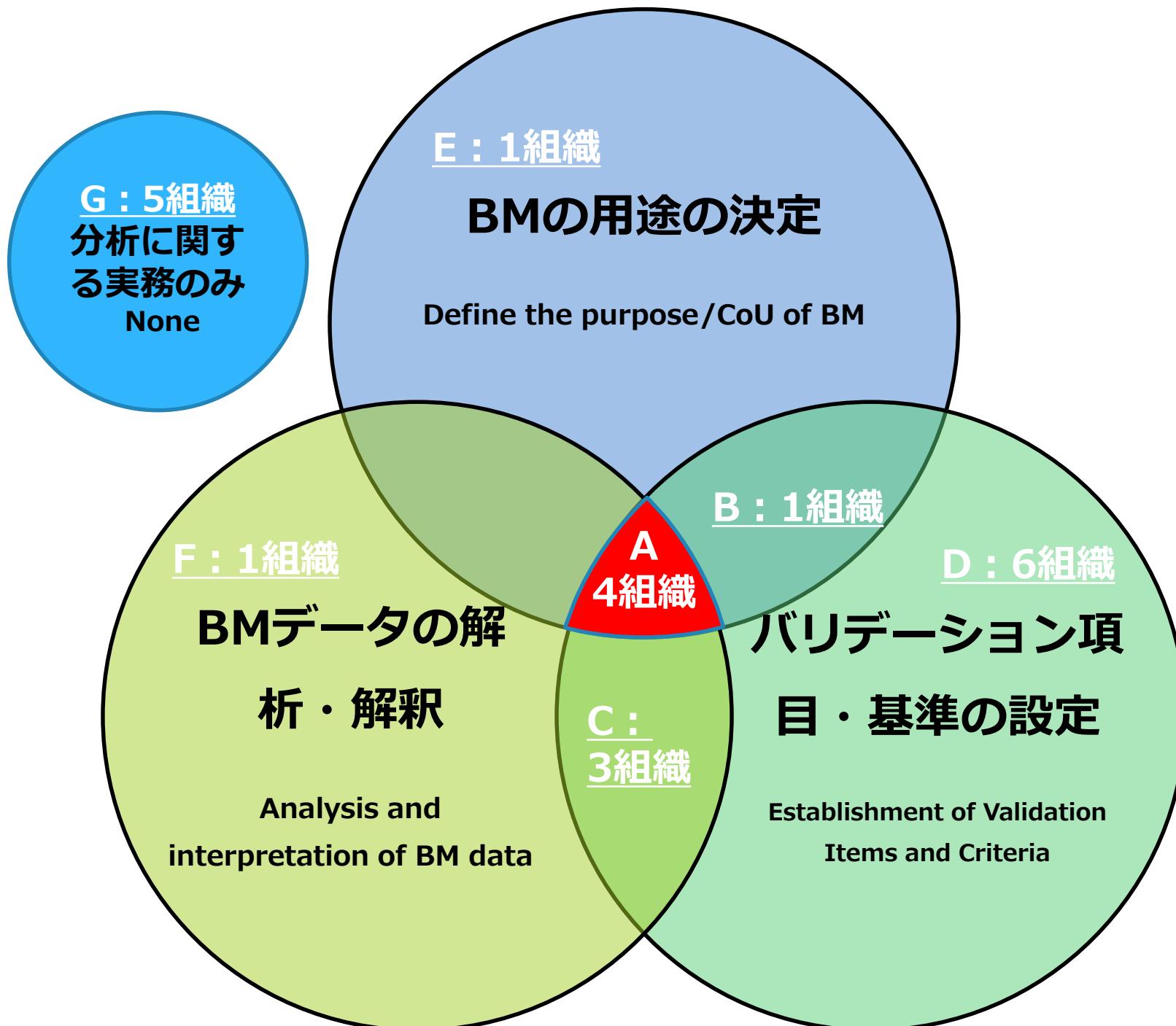
<Caption>

- 有：○
- 無：-
- Context of UseやFit for Purposeにつながる活動 (■)
- Bioanalysisに関する活動 (●)

■の重なりを#17にベン図で表示。

http://bioanalysisforum.jp/

BA関連の活動をする部署が持つCoUやFFPに関する役割



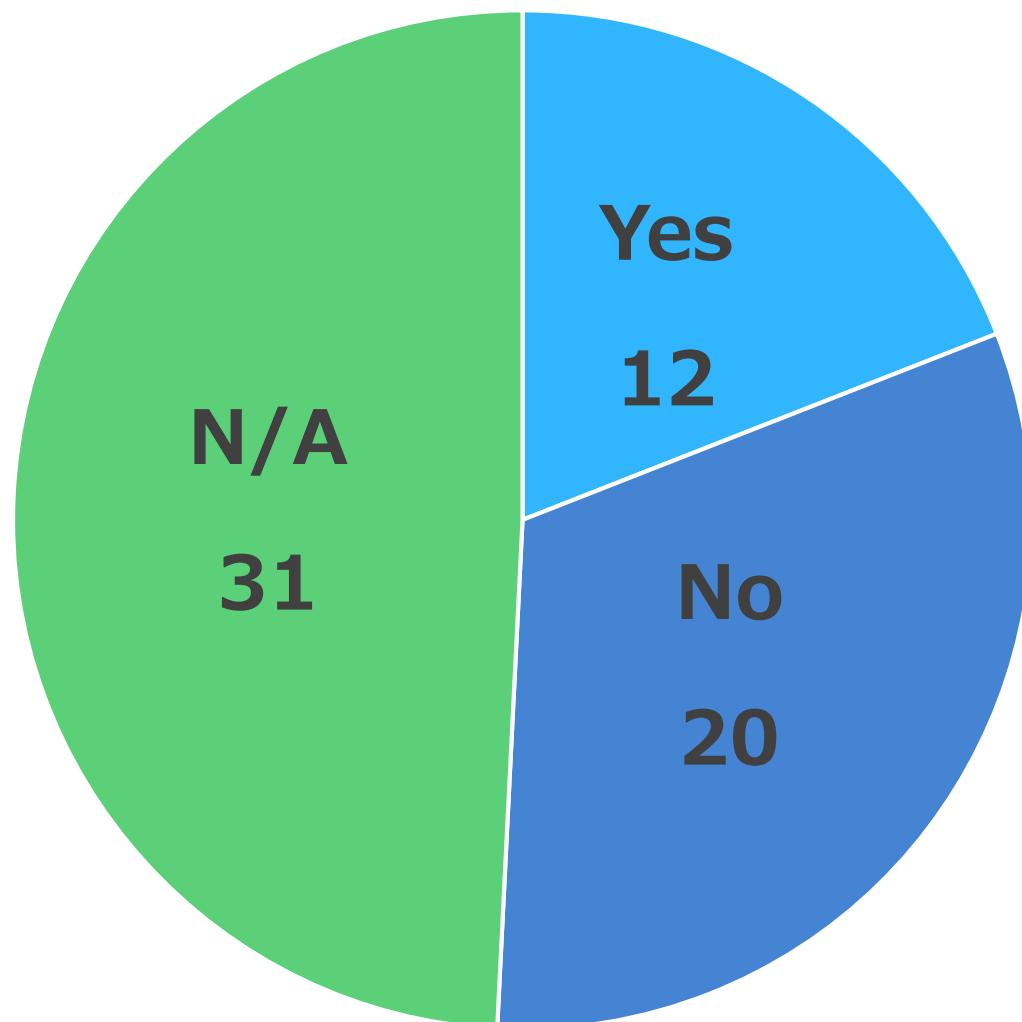
- BMの用途の決定、バリデーションの項目の設定、BMデータの解析を一つの部署で完結できる組織（A）は、19%（4/21）であった。
- バリデーション項目の設定のみを行う部署（D）は、29%（6/21）であった。
- バリデーション項目・基準の設定の役割無く分析業務を行う部署（E、F、G）が、33%（7/21）あった。



BM研究に関する質問

Q. BM研究体制が整っている
と思いますか？

(有効回答数：63)



Q. BM研究に関する課題と理想
は？（自由記述）



課題と理想に関する意見を次の分類で次以降のポスターにまとめた。

- 組織・体制
- 分析法バリデーション
- その他
 - BM選定
 - 人材育成・配置

組織・体制に関するの課題

<組織・体制について課題を感じている。>

- 非臨床-臨床のBM研究は多岐に渡り、1部署で担うことは難しい。様々な部署が組織横断的にBM研究に携わっており複雑化している。
- 専任制ではなく、十分にBM研究に取り組んでいるとは言い難い。

<組織の理想像として、次のようなことが思いつくけれども>

- 全体を把握できるヘッドの存在
- 専門部署と専門研究員の存在

<経験によると、必ずしもうまくいく体制はなく、各社各様なのかもしれない。>

- 各部署の代表者を集めてBM研究グループを作るも上手く機能せず無くなった
- 組織・体制を試行錯誤しているが成功には至らず。

組織の形態を問わず、バイオアナリシス担当者の理想はどういうことだろうか？

次のポスターに回答をまとめた。

組織・体制に関する理想

<バイオアナリストとして達成したい状態は>

- BM研究に携わるメンバー内でBMの用途や解析・解釈の方針が合意され明確になっている。
- それをふまえて分析法の要件やバリデーション項目を設定し、BM研究に携わるメンバーに合意されている。

そのために、必要なものは

- 組織横断的（例えば、臨床と非臨床、データ取得、解析）に協力体制があり、フランクに議論できる体制・雰囲気醸成。

Discussion Point:

バイオアナリシス担当者は、（どのように成長し、）どのように働くべきだろうか？

分析法バリデーションに関する課題と理想

<課題>

- やりすぎの感がある。
- バリデーションの考え方も担当者間での差がある。

<理想>

- POC試験（P2）でMOAを証明する測定のバリデーション、すなわちC-Pathのトランスレーショナルレベルでの項目を進める。
- 分析面から精度などの限界はあるので、それも込みでBMプランを立てる。
- ケースバイケースで諦めず、概念にとどまらず、一定の質の分析法を組み上げるまでのガイダンスがあるとよい。

アンケート第2弾の結果も踏まえ、具体的な事例を蓄積し相場観を持つと役立つと考えられる。C-Pathの分類に対しても適切な取捨選択が必要と考えられる。

その他・BM選定の課題と理想

<課題>

- BM選択者は理想のみでBMを選択しがちであり、臨床試験でのフィージビリティ（試料の採取しやすさなど）を考慮に入れていないことが多い。採取しにくい試料となるとバリデーションも試料調達から壁が高いことになる。

分析法の質に影響するリスクについては、そのインパクトや頻度、取りうる対策をしっかりと説明していきましょう。コミュニケーション！

<バイオアナリシスに特化したものではないため、BM研究における課題>

- フェノタイプ創薬のため、的確なBMの選定に多くの時間を要する。
- 早期臨床試験のBM選択根拠が文献情報であり、期待した結果にならないことが多い。
- 検証的試験（P3）では結局自社でバリデーションを取得するBMをハードエンドポイントにするのは難しく、一般的な既にバリデーション済みのものを選択するのが望ましいのではないか

<課題>

- 柔軟性のある人材育成、適材適所の人材配置ができていない。
- 定量は動態バイオアナリシスの人得意だが、柔軟性に欠ける。
- マーカー選択は薬理の人がよいが、分子薬理を知っている人材が十分いるわけではなく、従来は定量のところで腰が引けていた。

従来のバイオアナリスやガイドラインの枠に留まることなく活動・成長しましょう。



製薬企業におけるBM研究について

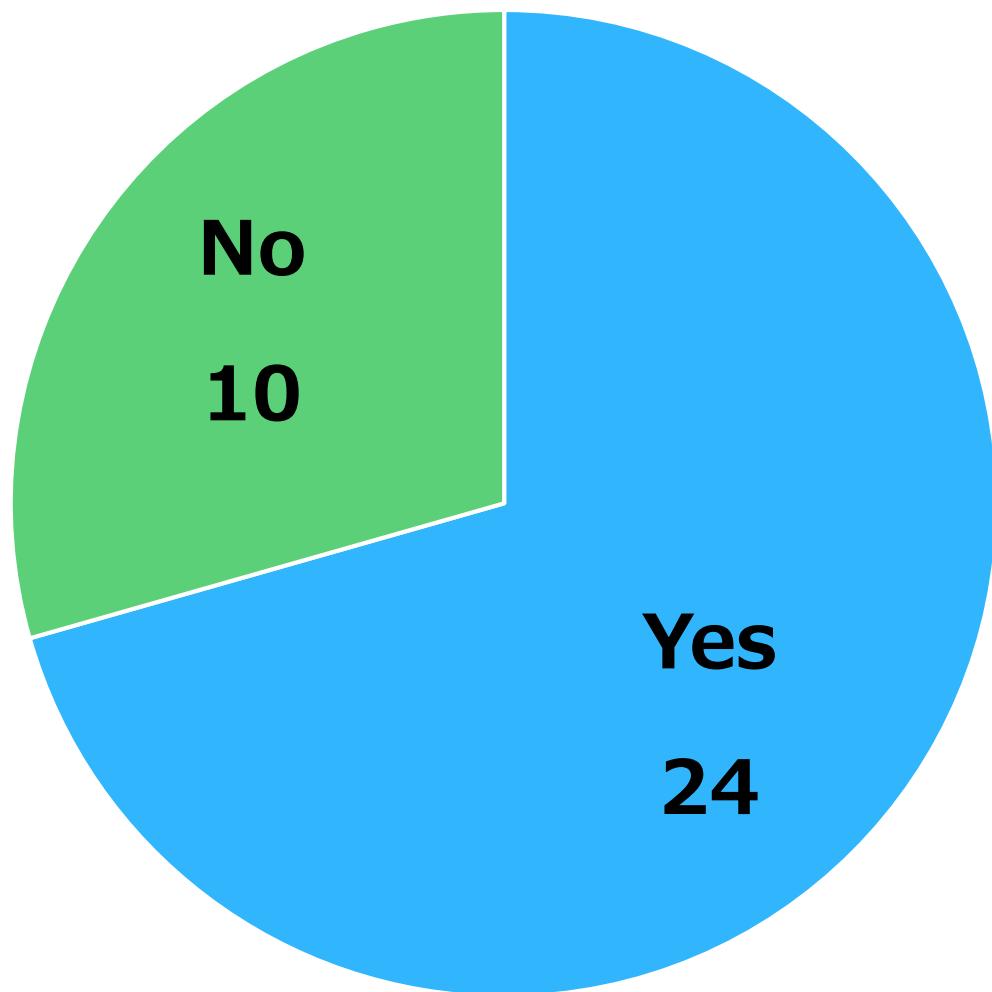
Survey for Pharm.



Q11 非臨床におけるバイオマーカー研究の経験

製薬メーカー回答者数：33

⇒以降はここで「利用経験あり」と回答した24名について集計



Affiliated division of respondents

Function	Number of responses
Bioanalysis	19
ADME	17
Translational research	5
Toxicology	3
Pharmacology	2
Medicinal chemistry	1
Clinical development (early stage)	2
Clinical development (late stage)	1

Ref; Q4

Q11 非臨床におけるバイオマーカー研究の経験

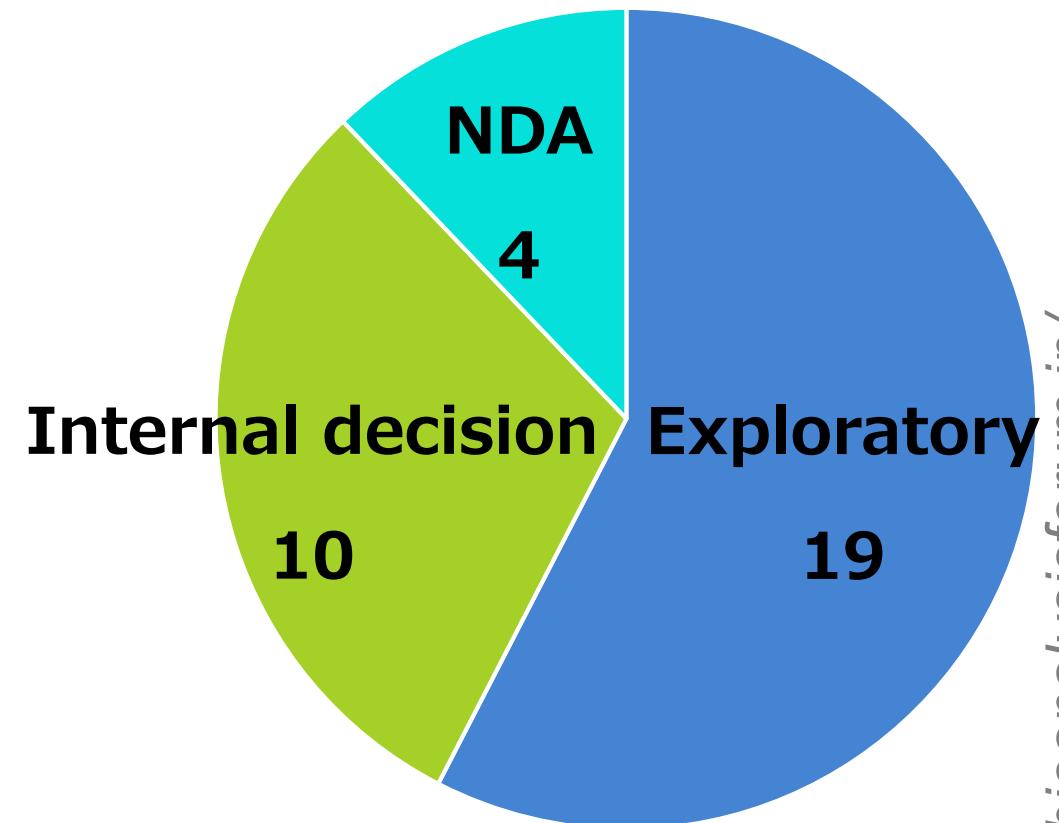
約7割の製薬メーカーが非臨床においてバイオマーカーの利用経験があり、回答者の多くは薬物動態研究所所属であった

多くの企業で薬動研がバイオマーカー分析を担っている部署と考察

Q12 非臨床バイオマーカー研究の実施目的（複数選択可）

- ・探索目的が過半数を占める
- ・探索と社内判断目的の重複回答が多い
- ・申請目的は極めて少なく、また、2/4回答者は安全性業務に携わっている
- ・申請目的のバイオマーカー測定の内訳は、信頼性基準でのCRO利用が多い

Total responses: 24



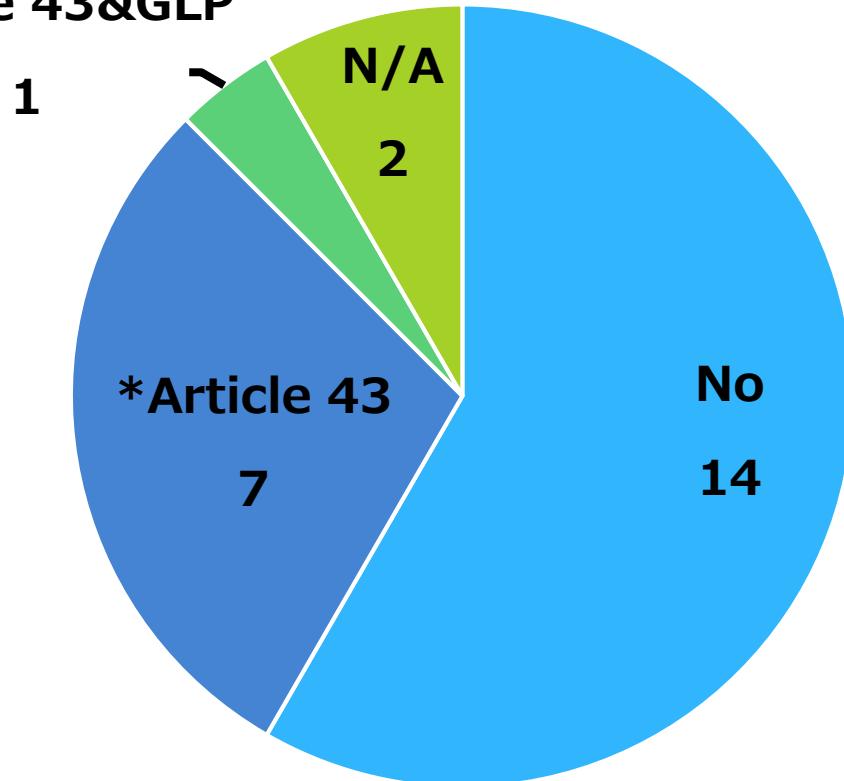
- ・探索目的が多いことから、創薬初期のマーカー探索や作用機序確認等の仮説証明や研究プロセスにおける優先順位付けに用いられていると推察される
- ・規制対応としては、毒性マーカーが進んでいると考えられた
- ・薬物濃度分析と類似して、非規制下は社内、規制下はCROで実施されている



Q13 非臨床バイオマーカー研究 ： 遵守/準拠する法令・基準の有無

Total responses: 24

*Article 43&GLP



Q12設問の回答で探索目的が多かったため遵守基準を定めないケースも多い。一方で申請目的回答数(4)以上に信頼性基準/GLP対応(8)の回答数が多かった

申請目的ではなく、探索試験においても、将来、申請に使う可能性を考慮して、信頼性基準/GLP下で手厚くデータ取得しているケースがあると推察された。

<http://bioanalysisforum.jp/>

*Data Reliability Standards for Applications

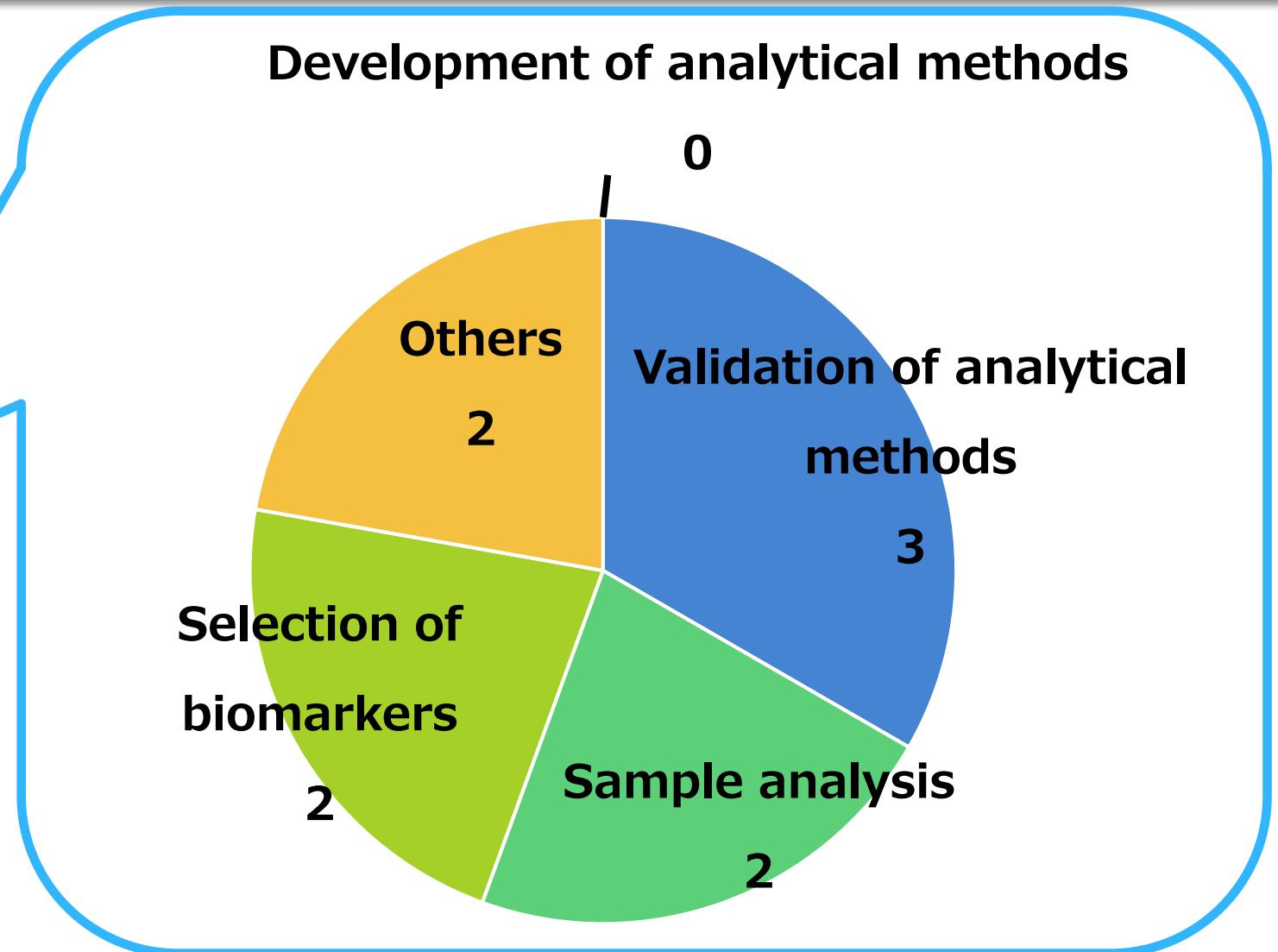
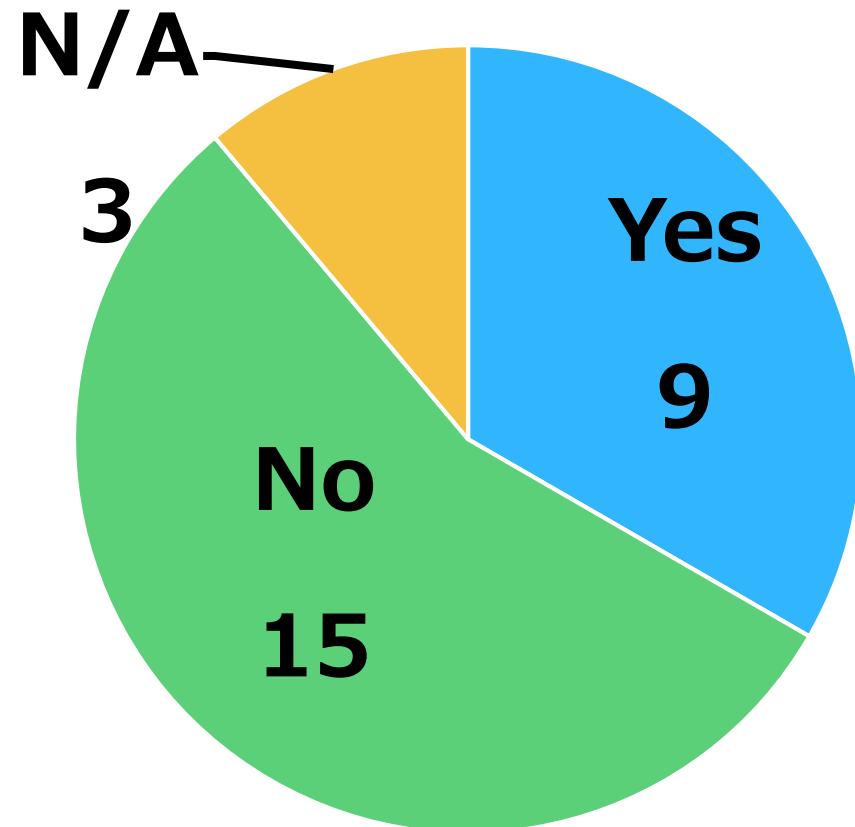
「その他」の回答

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針, 人を対象とする医学系研究に関する倫理規定, 個人情報保護法はある
- 国内では、医薬品として申請する以上、信頼性の基準は必要になり、安全性試験で実施する場合には原則GLPに従うと解釈できると思う



Q14 非臨床バイオマーカー研究 : SOP、社内規定、社内文書の有無 (複数選択可)

Total responses: 24



「その他」の回答

- ・ 社内で検討する分には何も無い。信頼性基準は委託先CROの規定に従う。ただし、バイオマーカーに詳しい国内CROは多くなく、実施内容はこちらで決めることが多い
- ・ 人を対象とする医学系研究に関する倫理規定 (社内規定)



Q14 非臨床バイオマーカー研究 : SOP、社内規定、社内文書の有無 (複数選択可)

Total responses: 21, No answer: 3

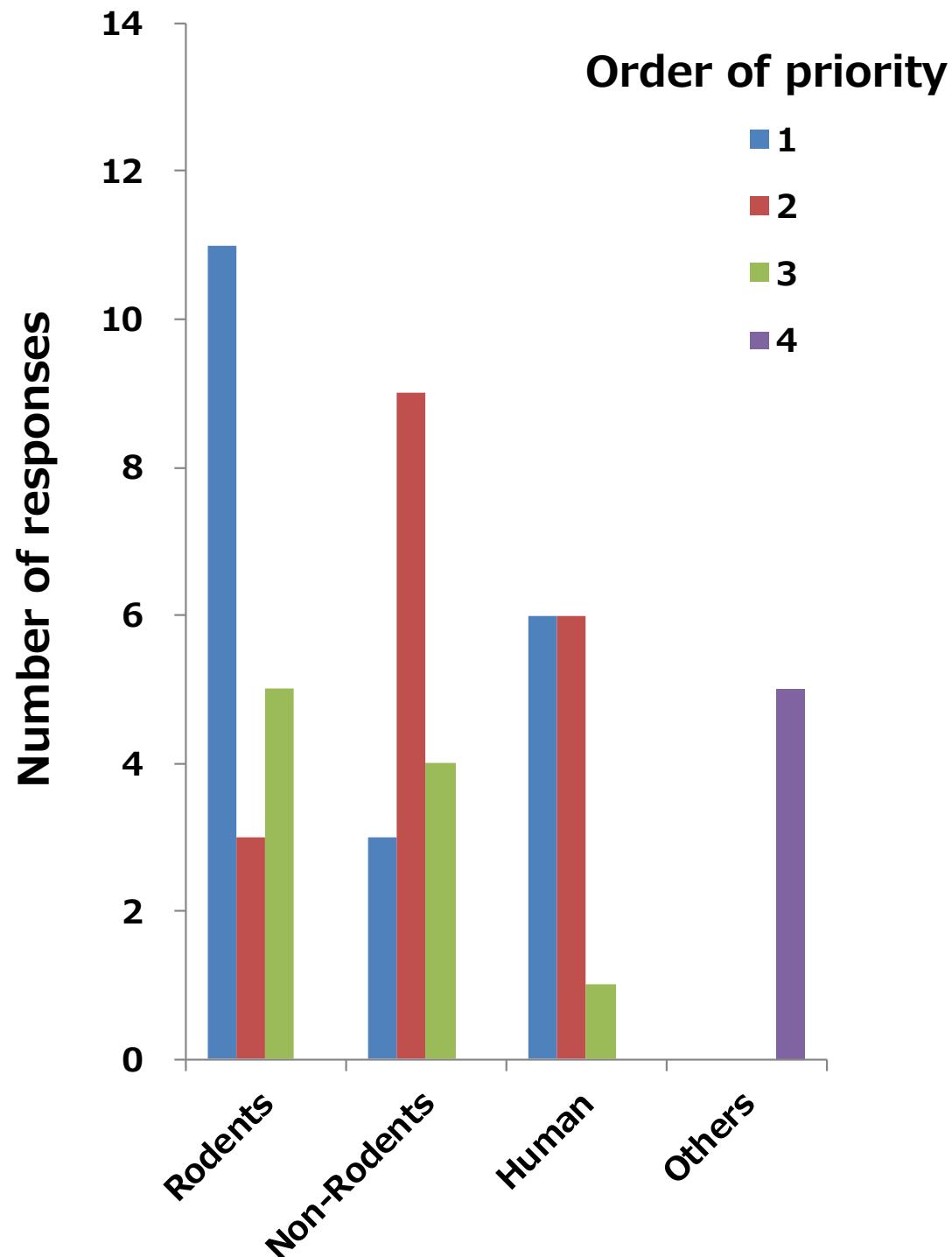
- 非臨床バイオマーカー研究経験者のうち, 7割以上でSOP等の社内規定がない
- 分析バリデーション, 実測定に規定ありは少数
- バイオマーカー選定手順を定めた会社も少数

- 探索目的試験が多く, 自由度を持たせたスピード重視の研究が主と推察された
- 分析バリ・実測定の規定については, アンケート第2弾ではBMV基準とFFPそれぞれの回答があった
- 分析規定及びバイオマーカー選定手順を定めた会社に関して, C-Pathが示すContext of Useを明確にして議論なされているか興味深い

<http://bioanalysisforum.jp/>

Q15 非臨床バイオマーカー研究の評価対象 (複数回答可)

Number of responses based on order of priority (by species)



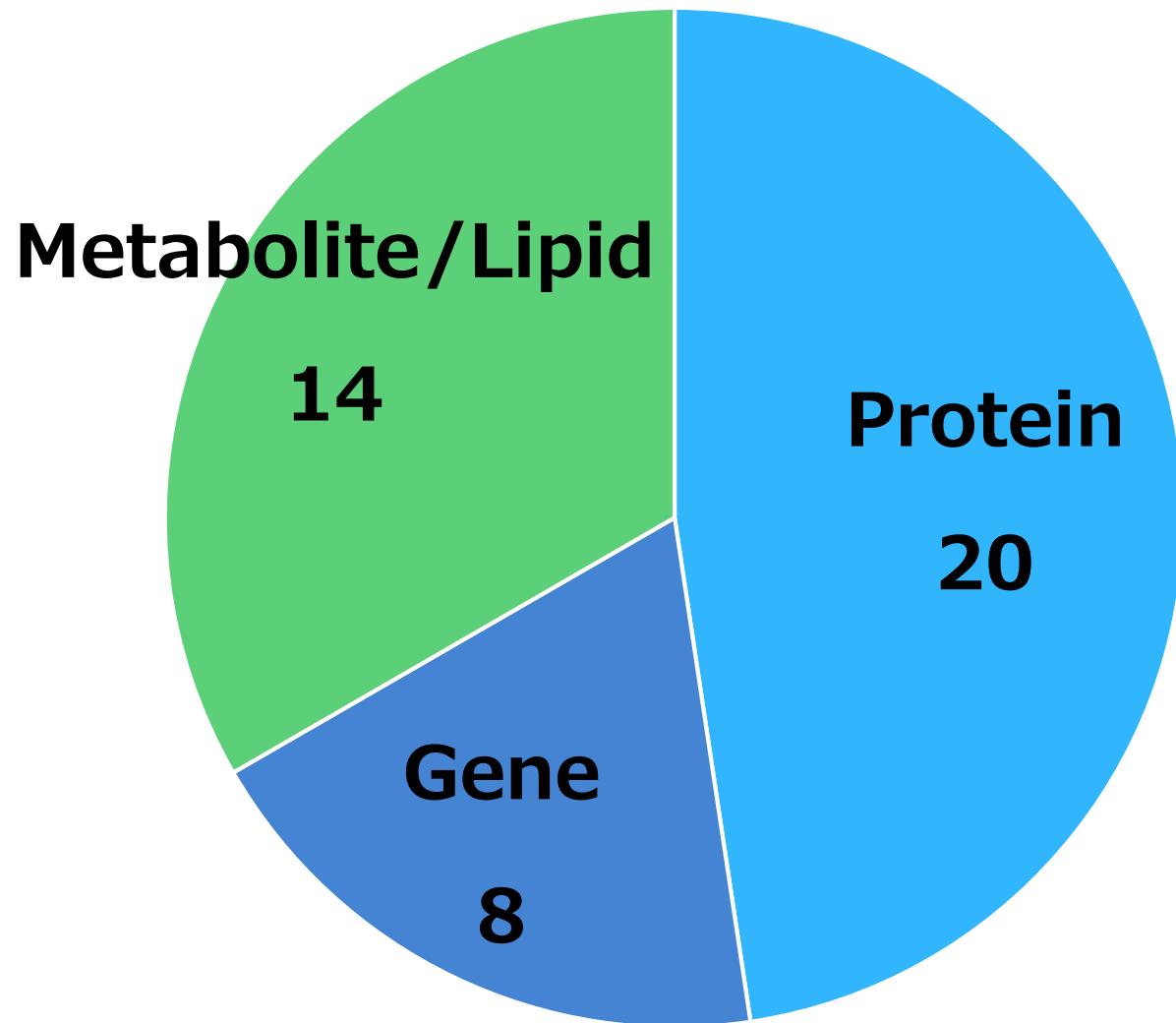
- ・げっ歯のバイオマーカー研究が最も多い
- ・高次評価として大動物評価が次点に来るが、同水準でヒト試料を用いた研究も行われている

- ・薬理/安全性試験に連動したげっ歯類のバイオマーカー研究が最も多い
- ・ヒト試料による研究も多い要因として、トランスレーショナル検討やヒューマンターゲットバリデーションが浸透してきたためと考えられた

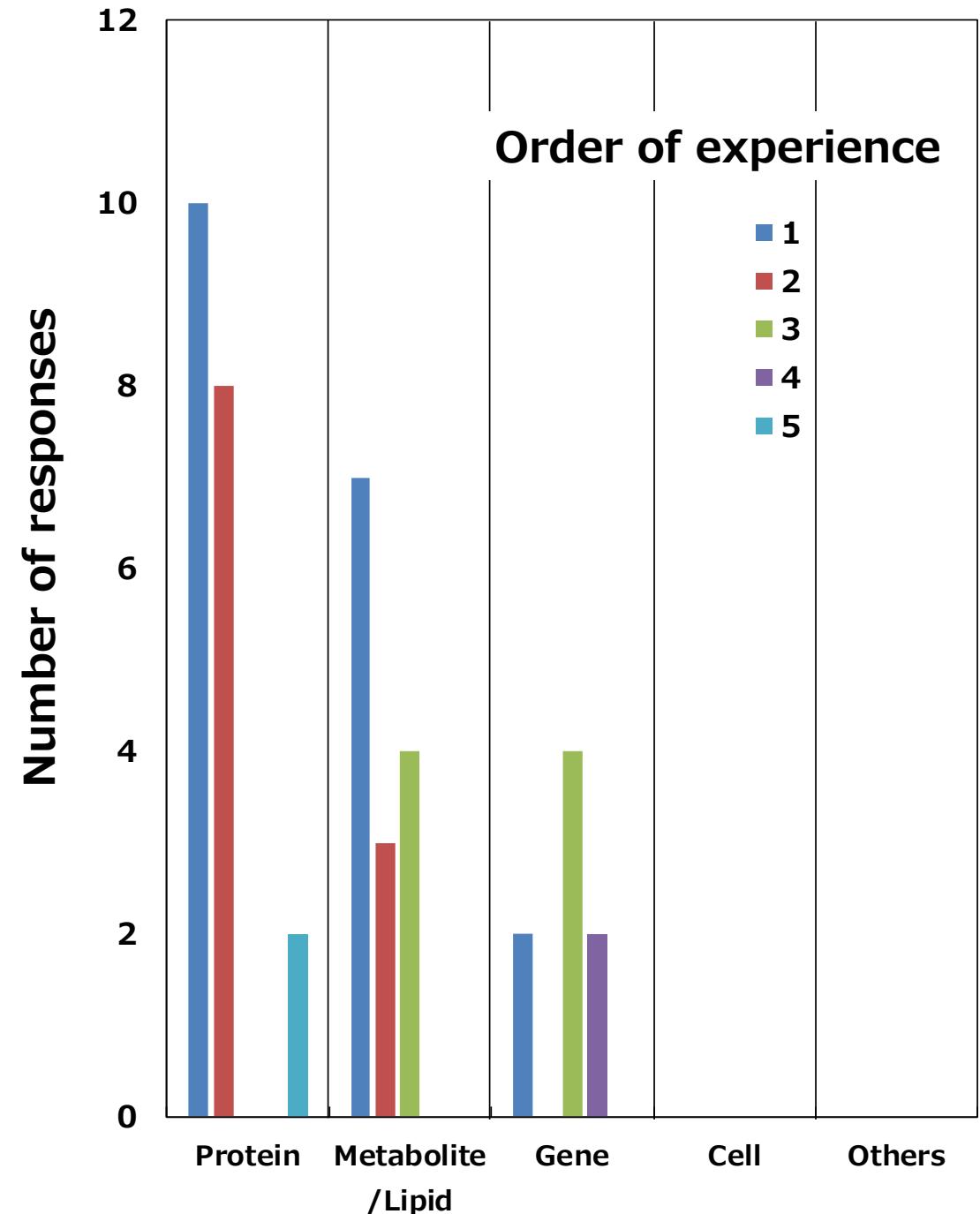


Q16 非臨床バイオマーカーの評価対象・数・技術 (複数回答可)

Total responses: 19



Number of responses based on order of experience (by analytes)



<http://bioanalysisforum.jp/>

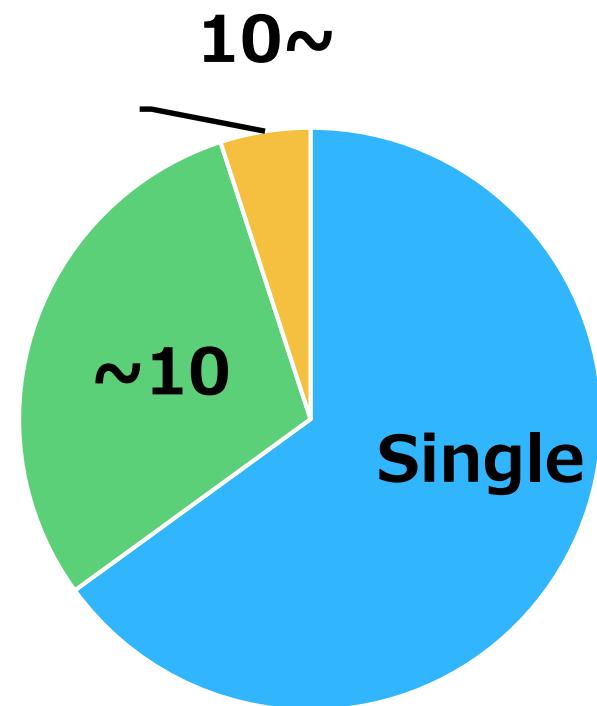


Q16 非臨床バイオマーカーの評価対象・数・技術 (複数回答可)

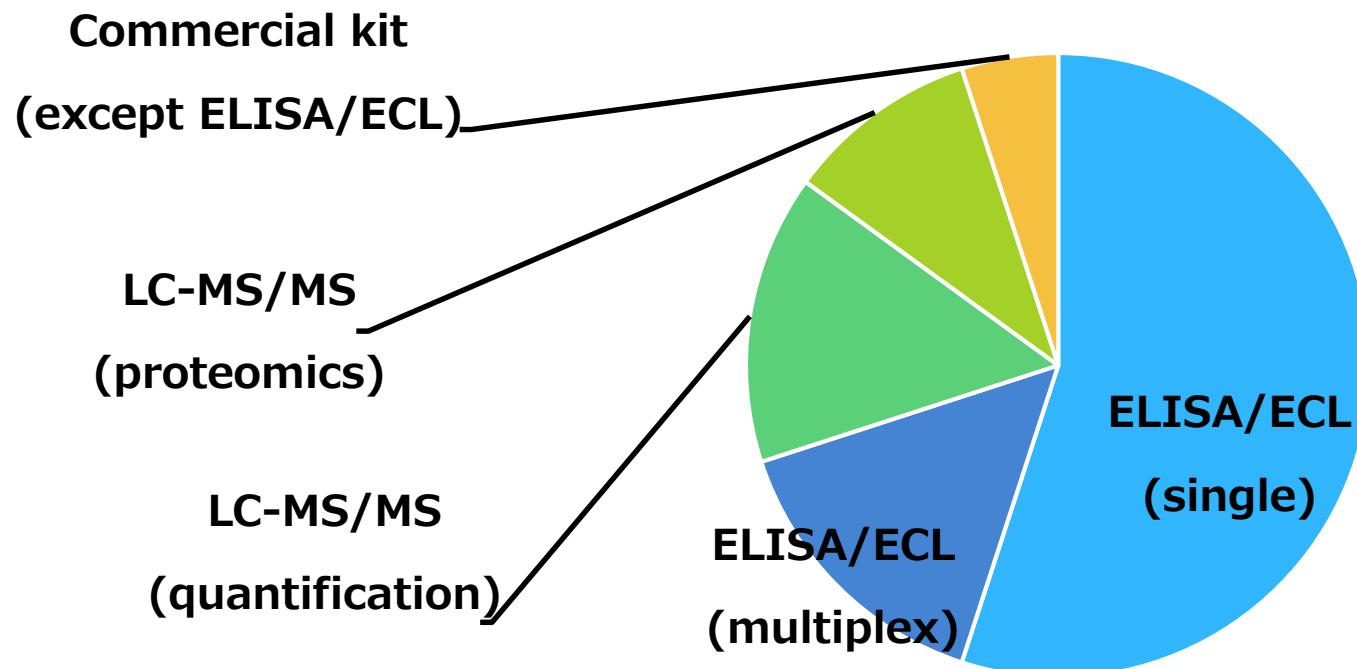
Protein

Number of responses: 20

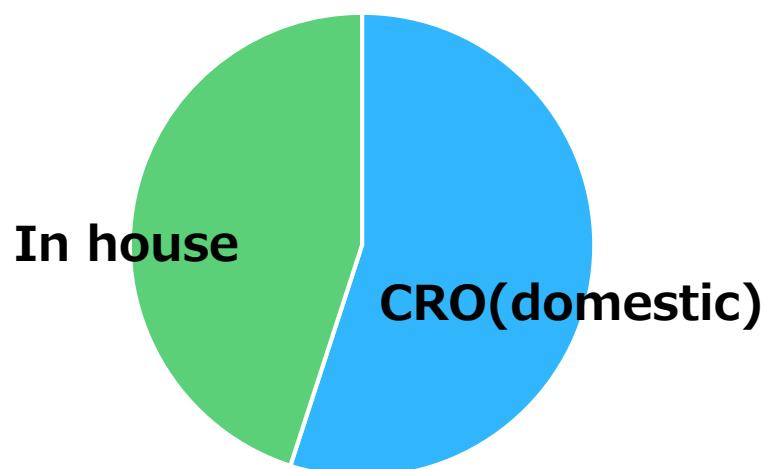
【Number of measurements】



【Evaluation techniques】



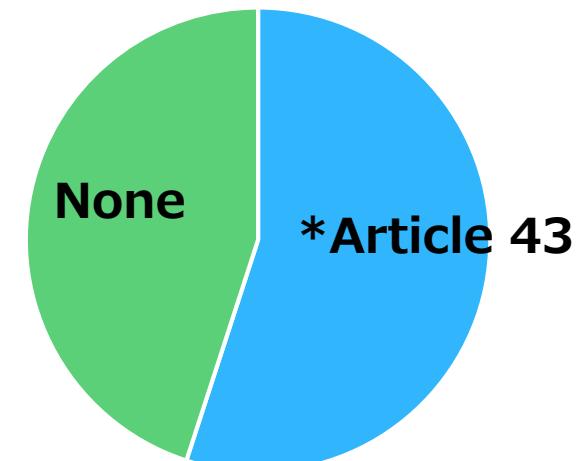
【Analysis facilities】



【Method validation】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>

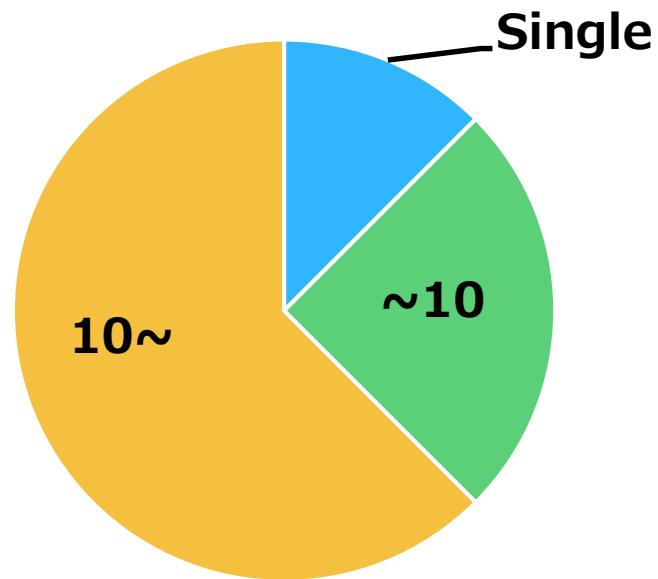


Q16 非臨床バイオマーカーの評価対象・数・技術 (複数回答可)

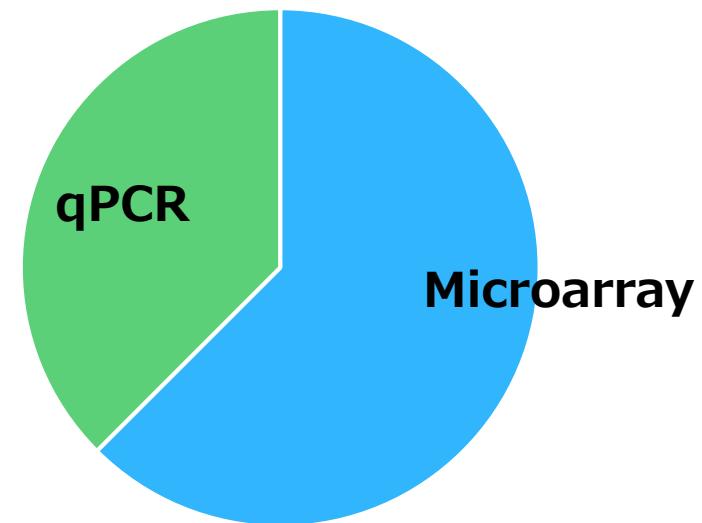
Gene

Number of responses: 8

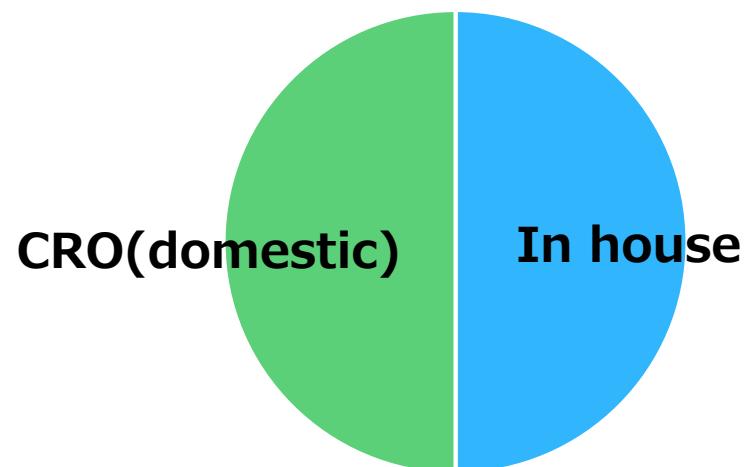
【Number of measurements】



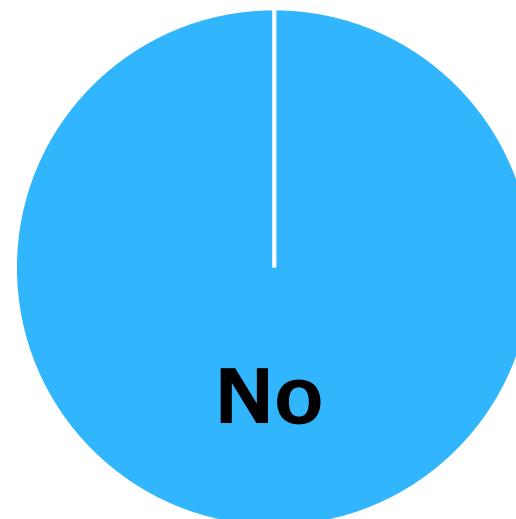
【Evaluation techniques】



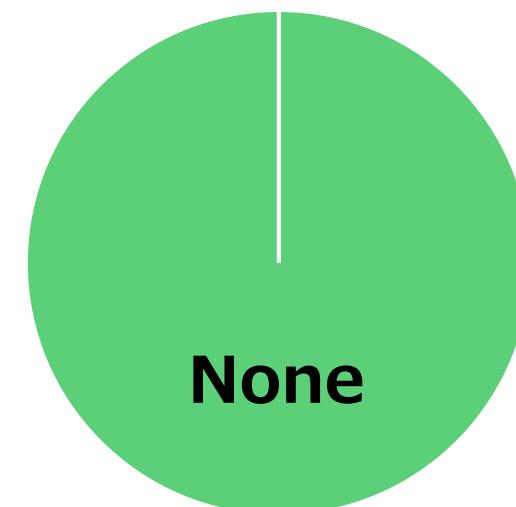
【Analysis facilities】



【Method validation】



【Regulation】





Q16 非臨床バイオマーカーの評価対象・数・技術 (複数回答可)

Gene

Number of responses: 8

Target	Number of measurements			Evaluation techniques										Analysis facilities			Method validation		Regulation			
	Single	~10	10~	ELISA/ECL (single)	ELISA/ECL (multiplex)	LC-MS/MS (quantification)	LC-MS (omics)	qPCR	microarray	FACS	Immunostaining (ISH, ICH)	NGS	Commercial kit (except ELISA/ECL)	In house	CRO (domestic)	CRO (international)	Yes	No	N/A	*Article 43	GLP	
Gene	■							■						■				■	■			
Gene		■						■						■				■	■			
Gene			■						■					■				■	■			
Gene			■						■					■				■	■			
Gene			■						■					■				■	■			
Gene			■						■					■				■	■			
Gene			■						■					■				■	■			

*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>

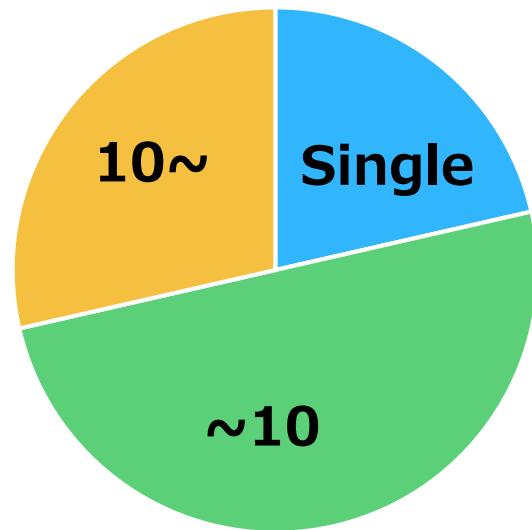


Q16 非臨床バイオマーカーの評価対象・数・技術 (複数回答可)

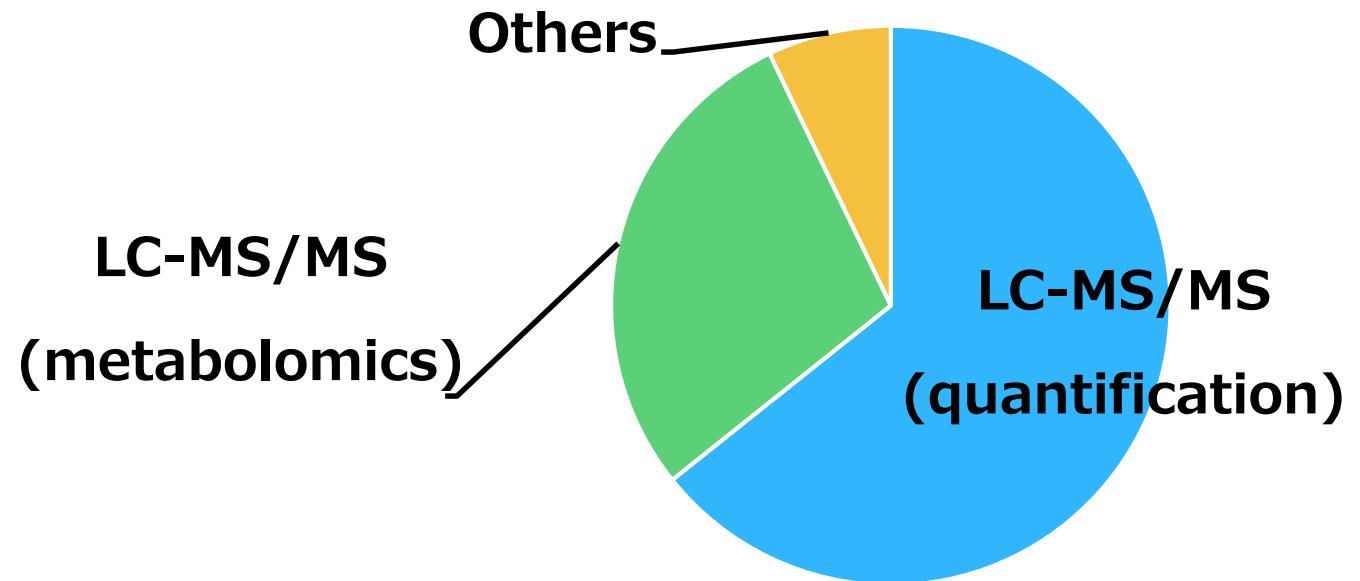
Metabolite/Lipid

Number of responses: 14

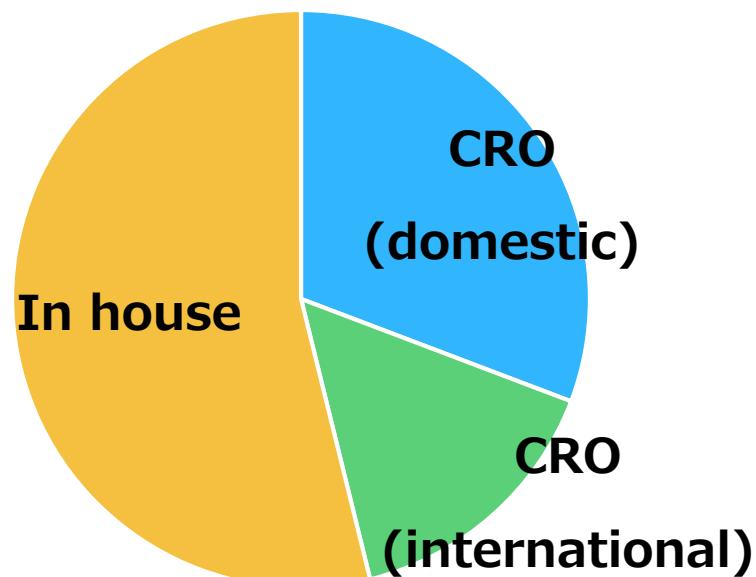
【Number of measurements】



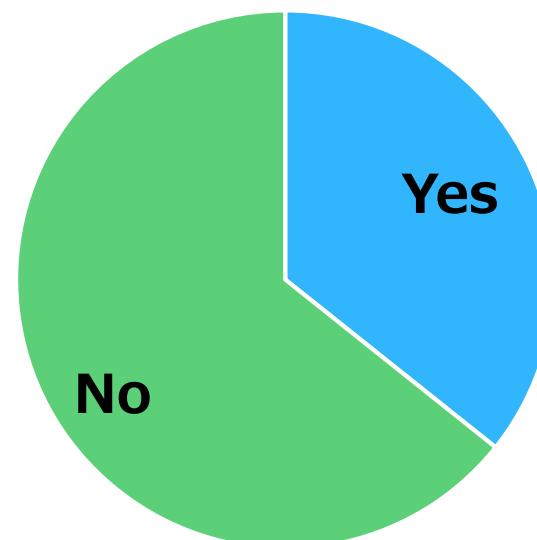
【Evaluation techniques】



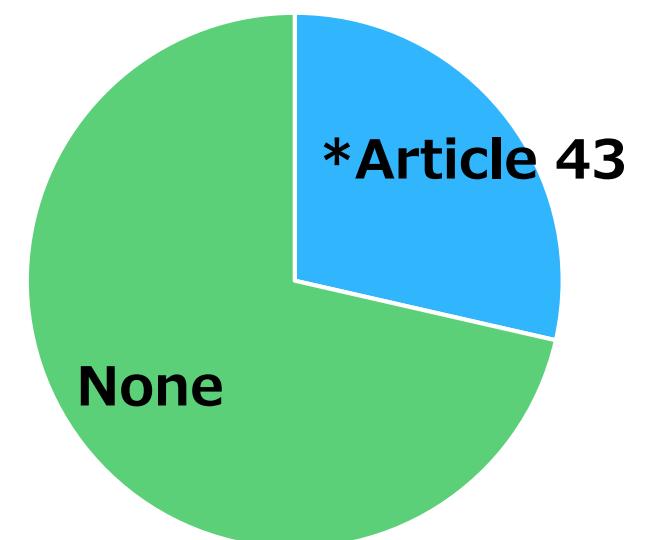
【Analysis facilities】



【Method validation】



【Regulation】





Q16 非臨床バイオマーカーの評価対象・数・技術 (複数回答可)

Metabolite/Lipid

Number of responses: 14

Target	Number of measurements			Evaluation techniques										Analysis facilities			Method validation		Regulation		
	Single	~10	10~	ELISA/ECL (single)	ELISA/ECL (multiplex)	LC-MS/MS (quantification)	LC-MS (omics)	qPCR	microarray	FACS	Immunostaining (ISH, ICH)	NGS	Others	In house	CRO (domestic)	CRO (international)	Yes	No	N/A	*Article 43	GLP
Metabolite/Lipid	■					■								■				■		■	
Metabolite/Lipid	■												■	■				■		■	
Metabolite/Lipid	■					■								■				■		■	
Metabolite/Lipid		■				■								■				■		■	
Metabolite/Lipid		■				■								■				■		■	
Metabolite/Lipid		■				■								■	■			■		■	
Metabolite/Lipid		■				■								■				■		■	
Metabolite/Lipid		■				■								■	■			■		■	
Metabolite/Lipid			■				■								■			■		■	
Metabolite/Lipid			■				■								■	■		■		■	
Metabolite/Lipid			■				■							■		■		■		■	
Metabolite/Lipid			■				■							■				■		■	

*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>

Q16 非臨床バイオマーカーの評価対象・数・技術 (複数回答可)

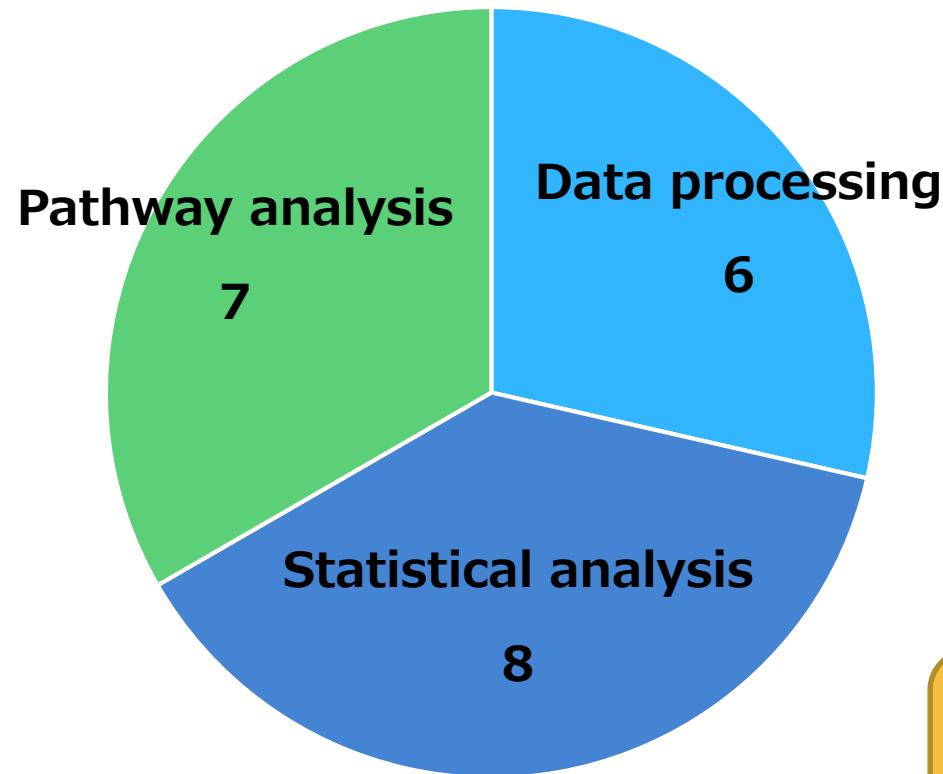
- ・ 評価対象はタンパク質>代謝物・脂質>遺伝子の順で回答数が多かった
- ・ 評価対象と評価技術の組み合わせで最も多いのはLBAベースのタンパク質評価
- ・ タンパク質, 代謝物・脂質共に単~10種までの評価対象が多い
- ・ 評価対象が定まった定量分析において, 自社で実施されるケースはバリデーションなしがほとんどであり, CROで実施されるケースはバリデーションを規制下で実施されるケースが多い

- ・ 主回答者である薬物動態研究の技術プラットフォームがPKに準じたLBA, LC-MS/MSに起因していると考えられる
- ・ 回答のなかったFACS, 免疫染色, NGSは薬動技術プラットフォームではなく, 薬理や安全性が実施していると推察される
- ・ LBAベースのタンパク質評価が最も多いため, バイオマーカー研究目的で市販されているELISAやECLの既成キットが利用されていると考えられた
- ・ 評価対象は~10種が多く, 探索目的のバイオマーカー研究では, 仮説に基づいた標的分子及び周辺分子の評価が主と考えられた
- ・ 創薬ステージや規制対応有無で分析業務の社内外使い分けが明確であった



Q17 非臨床バイオマーカー ：網羅的分析結果の解析方法（複数選択可）

Number of responses: 14



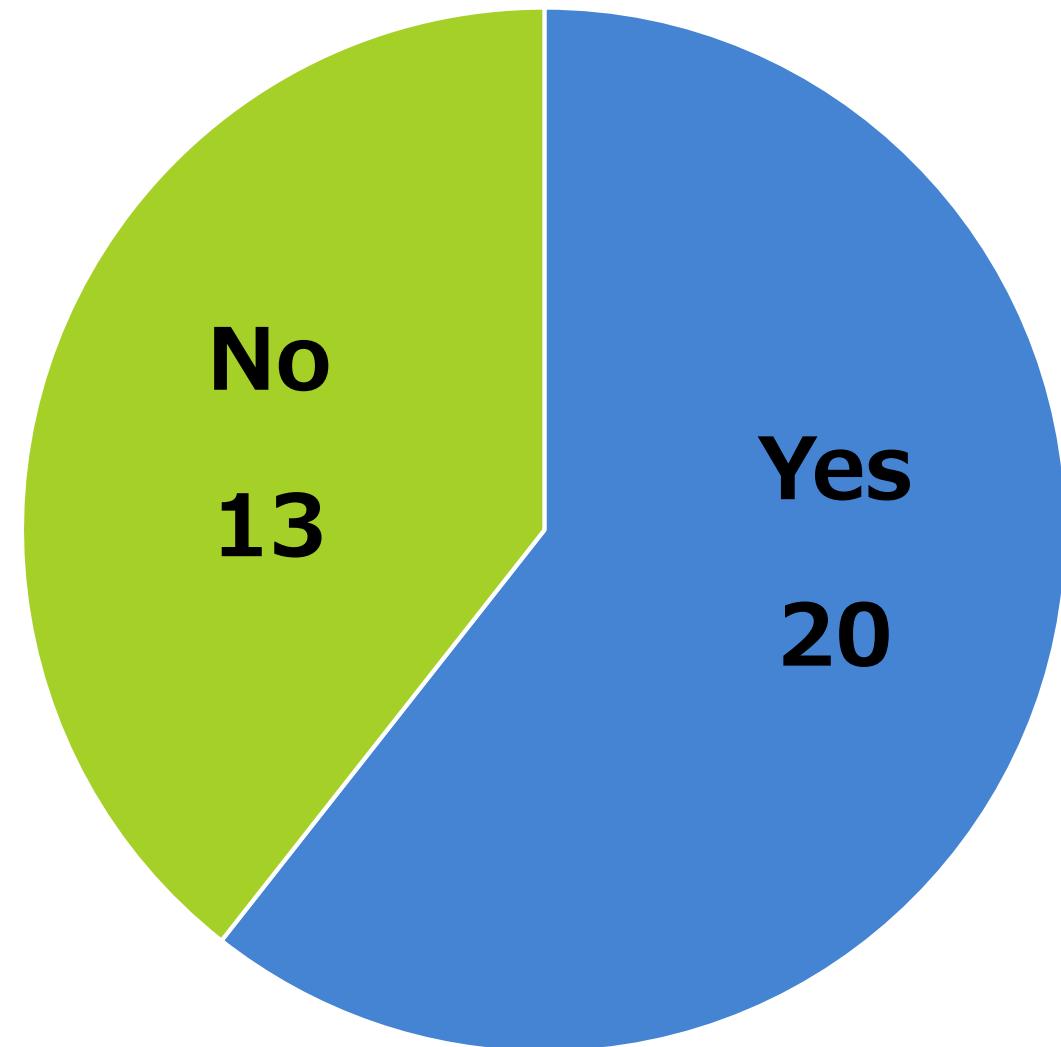
- ・ No16設問回答からタンパク質, 代謝物・脂質は網羅解析が少なく, 遺伝子は網羅解析が多い
- ・ 遺伝子解析においては, 統計~パスウェイ解析まで実施のケースが多い

- ・ 創薬初期のメカニズム解明やマーカー探索には技術が確立しているマイクロアレイが第一に利用されており, プロテオミクスやメタボロミクスは後れを取っている印象
- ・ 遺伝子のパスウェイ解析に主な回答者である薬物動態研究者がオミクス研究に関わっているか興味深い



Q18 臨床におけるバイオマーカー利用経験の有無

Total responses of Pharma: 33



Affiliated division of respondents

Function	Number of responses
Bioanalysis	17
ADME	14
Translational research	7
Toxicology	3
Pharmacology	3
Clinical development (early stage)	1
Clinical development (late stage)	1

Ref; Q4

以降は「利用経験あり」と回答した20名について集計

約6割の製薬メーカーが臨床においてバイオマーカーの利用経験がある

「バイオマーカーの利用経験あり」と回答した方の所属部署が有する機能の多くは「バイオアナリシス」又は「薬物動態」であり、これらの機能を有する部署がバイオマーカー分析を担っていると考えられた



Q19 臨床バイオマーカー研究

: SOP、社内規定、社内文書の有無 (複数選択可)

No.	Y/N		Contents				
	Yes	No	Method development	Method validation	Sample analysis	Selection of BM	Others
1	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
2	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
3	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
4	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No
5	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes
6	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No
7	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No
8	Yes	No	No	Yes	No	No	No
9	Yes	No	No	No	No	No	Yes
10	Yes	No	No	No	No	No	Yes
11	No	Yes	No	No	No	No	No
12	No	Yes	No	No	No	No	No
13	No	Yes	No	No	No	No	No
14	No	Yes	No	No	No	No	No
15	No	Yes	No	No	No	No	No
16	No	Yes	No	No	No	No	No
17	No	Yes	No	No	No	No	No
18	No	Yes	No	No	No	No	No

Number of responses: 18

Other opinions

- 適用範囲はクロマトグラフィーに限定している
 - The scope is limited to chromatography.
- 基本的に薬物濃度測定のガイドラインをモディファイしている。最近ではC-Pathになるべく従うようにしている。CROがバイオマーカーに詳しくない場合は実施内容をこちらが決める。
 - We make some modification based on the BMV guidelines. Recently, we follow C-Path as much as possible. If the CRO is not familiar with biomarkers, we will decide the contents of the implementation.
- 「バイオマーカー研究実施の手順」がある
 - We have "Procedures for conducting biomarker research".

回答者所属部署の役割 (Ref; Q5):
 分析法検討, バリデーション項目・クライテリアの設定,
 CROの管理 (分析法の移管・バリデーション・実検体分析),
 BM候補の設定, BM用途の決定, BMデータの解析・解釈

Q19 臨床バイオマーカー研究

: SOP、社内規定、社内文書の有無（複数選択可）

- 約半数の製薬メーカーが何らかの規定文書を有している
(以前実施されたAMED研究班のアンケートから変化あり)
- 有している規定文書は, 分析法バリデーション又は実検体分析に関するものがメインとなっている
- +aとして開発やBM選定に関するSOP等がある, といった印象

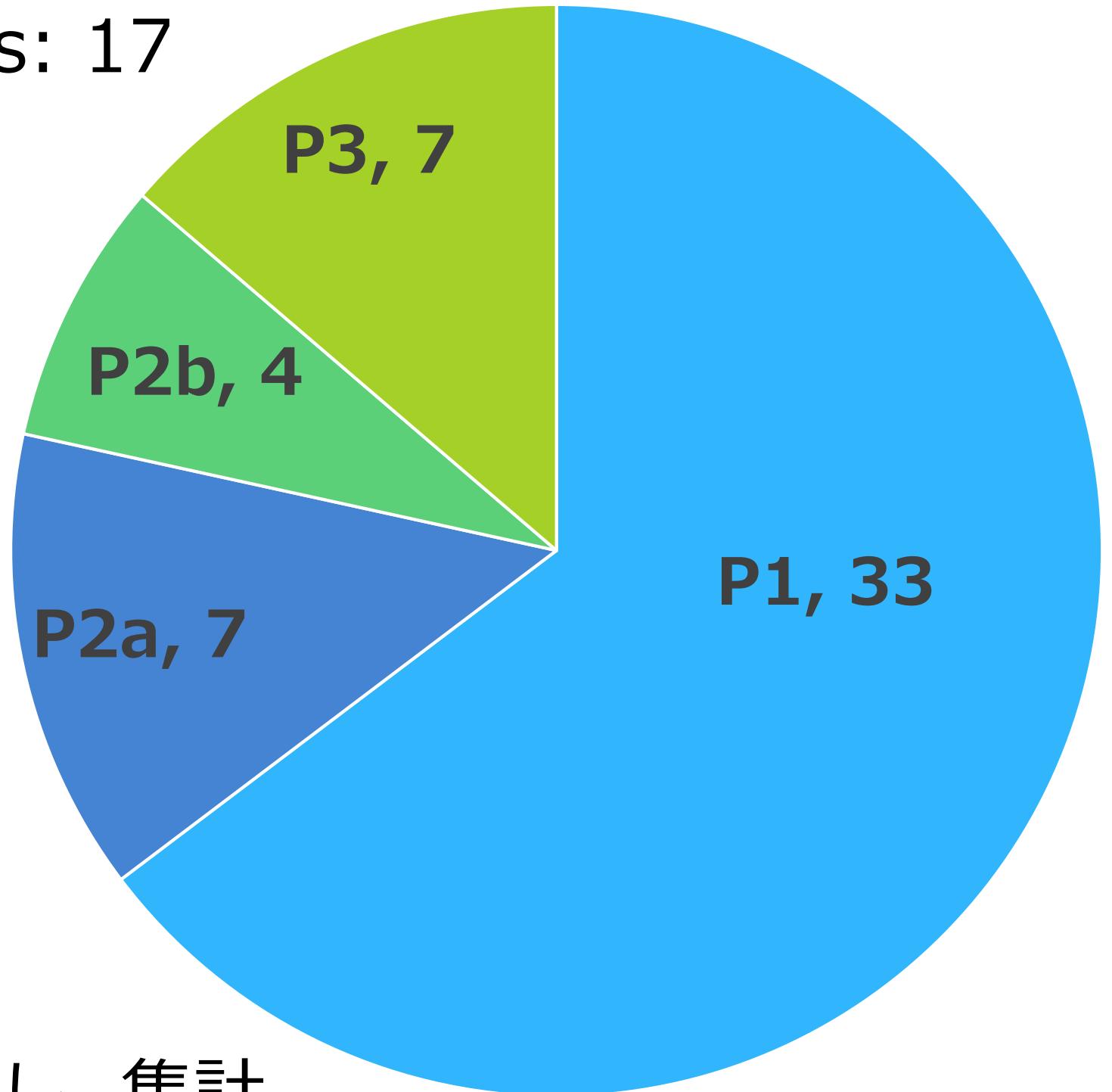
- BM分析データを承認申請用を利用することを想定し, 分析法バリデーションと実検体分析に関する規定文書をセットで設けている製薬メーカーが多いのでは, と考えられた
- 「バイオマーカー研究実施の手順」は, COUなども踏まえたバイオマーカーの選択からバリデーション項目, 判定基準, 解析方法などを含む包括的な手順書であると推察された



Q20 臨床試験におけるBM評価

: 時期、目的について頻度が多いもの (複数回答可)

Number of responses: 17



<http://bioanalysisforum.jp/>

以降は開発相別に分類し, 集計



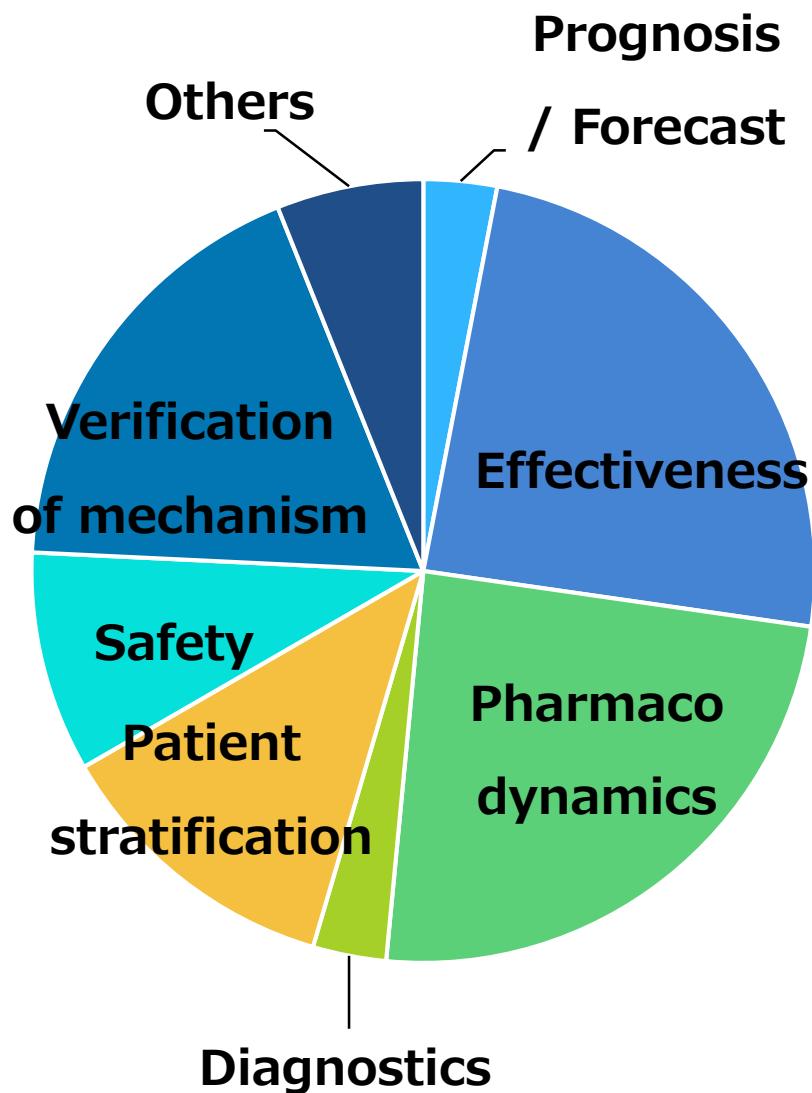
Q20 臨床試験におけるBM評価

: 時期、内容、目的、法令について (複数回答可)

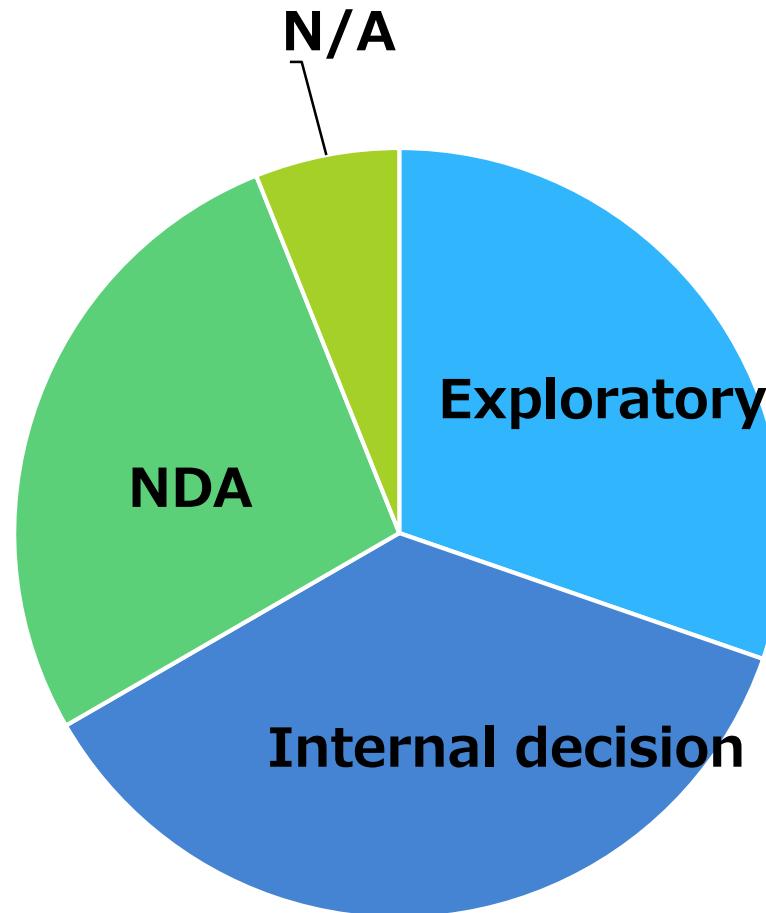
P1

Number of responses: 33

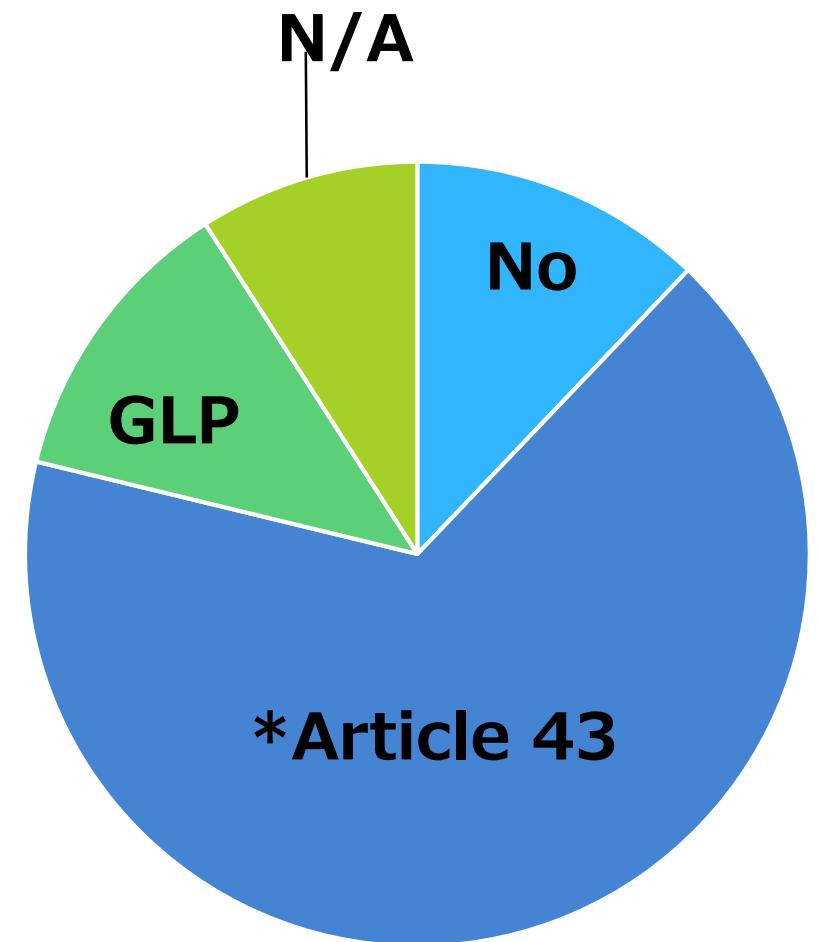
【Contents】



【Purpose】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>



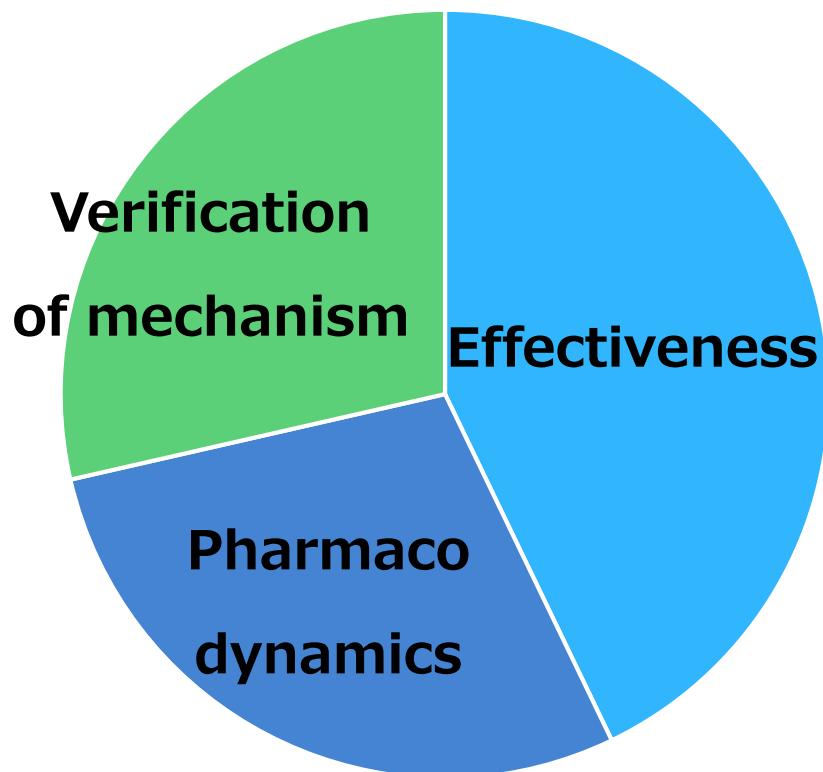
Q20 臨床試験におけるBM評価

: 時期、内容、目的、法令について (複数回答可)

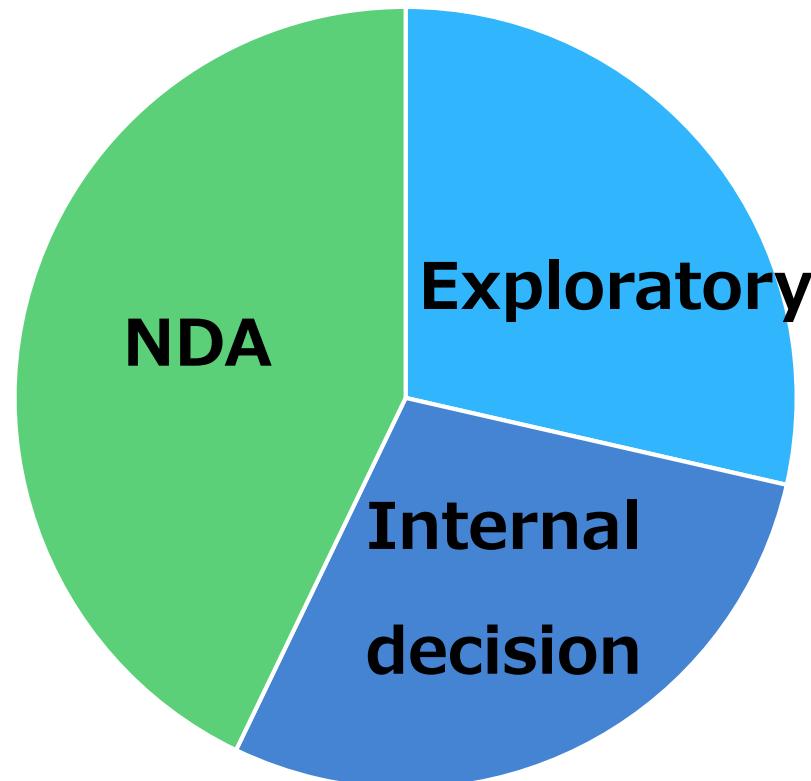
P2a

Number of responses: 7

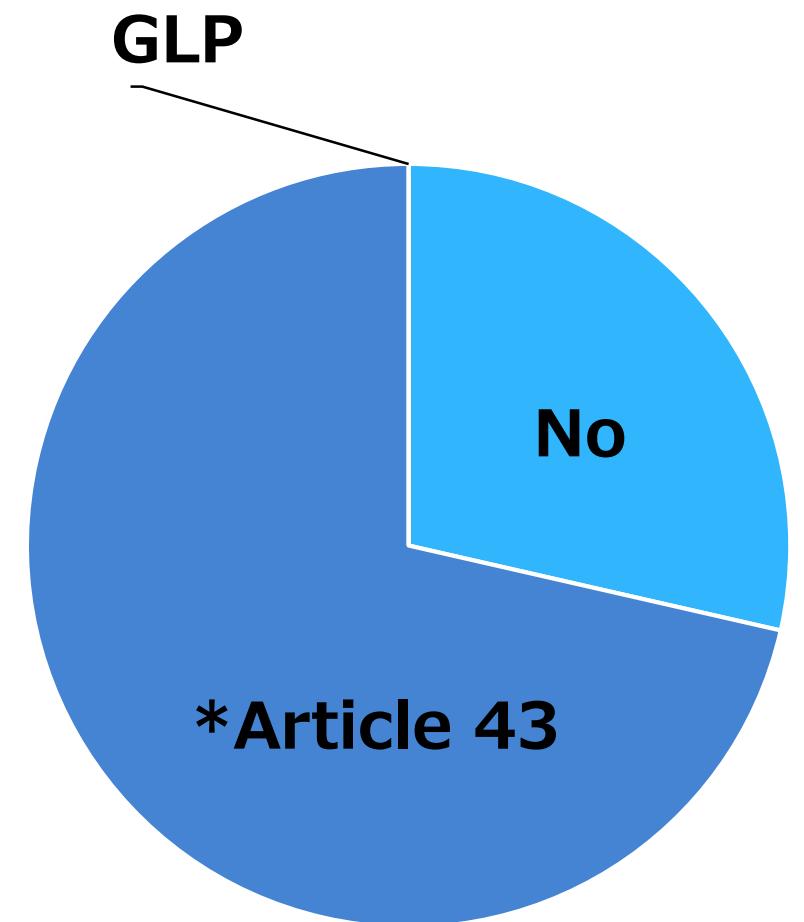
【Contents】



【Purpose】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>



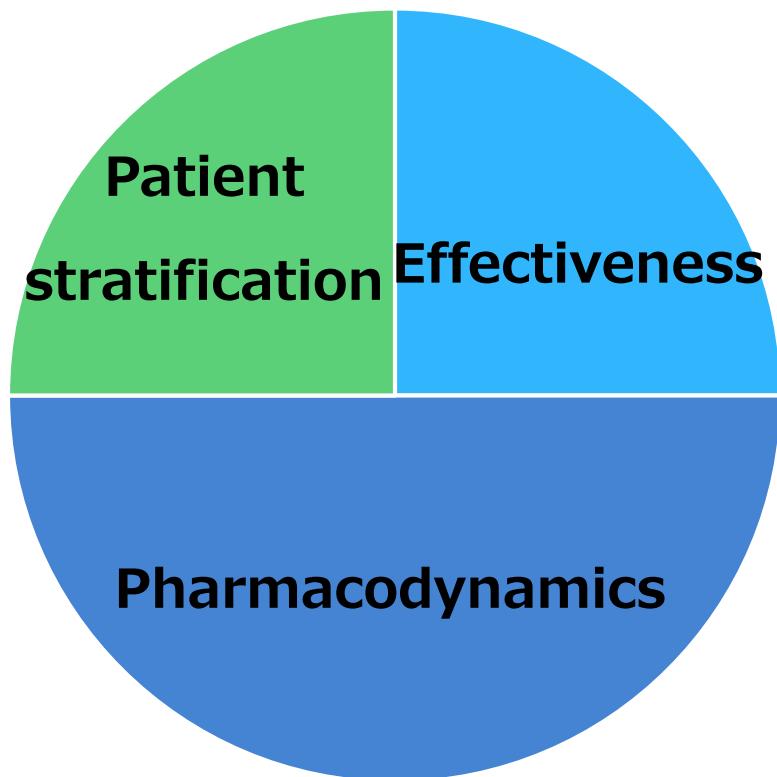
Q20 臨床試験におけるBM評価

: 時期、内容、目的、法令について (複数回答可)

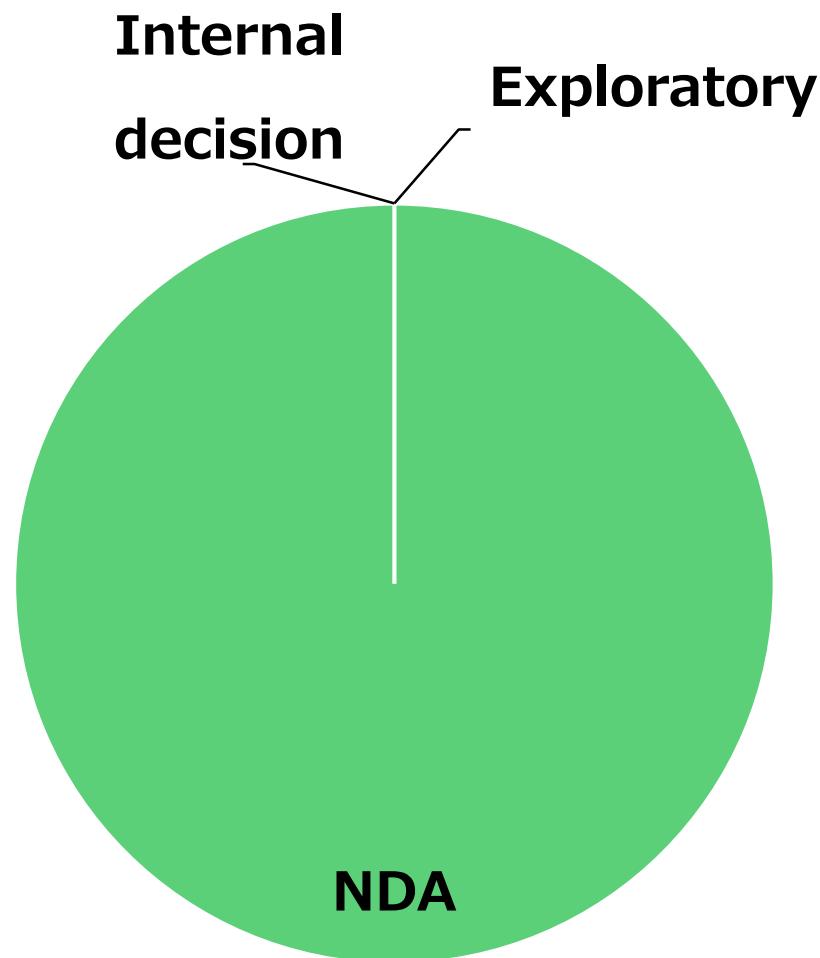
P2b

Number of responses: 4

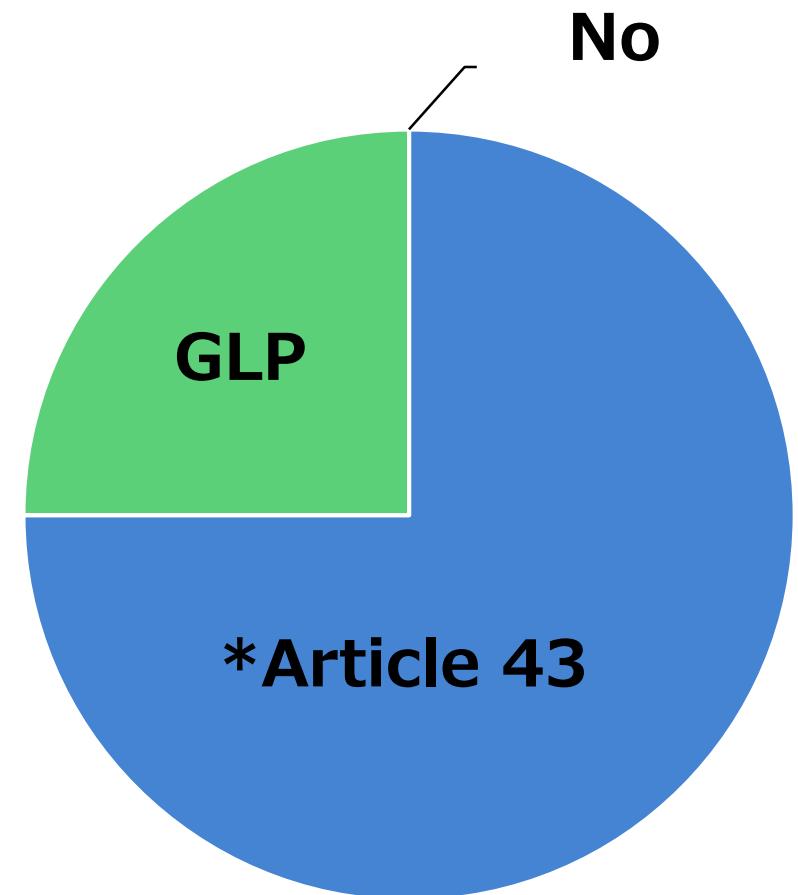
【Contents】



【Purpose】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>



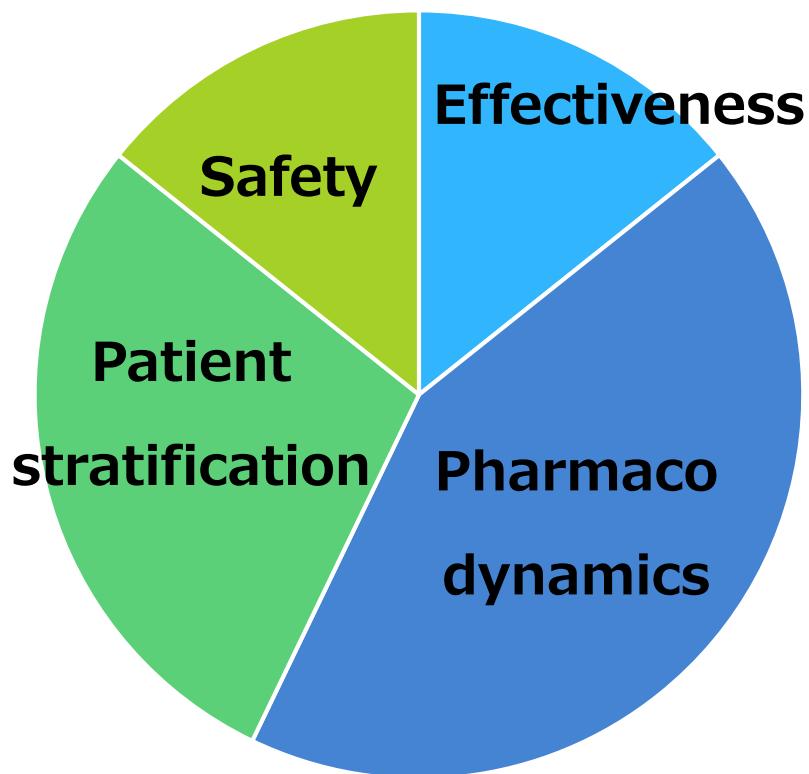
Q20 臨床試験におけるBM評価

: 時期、内容、目的、法令について (複数回答可)

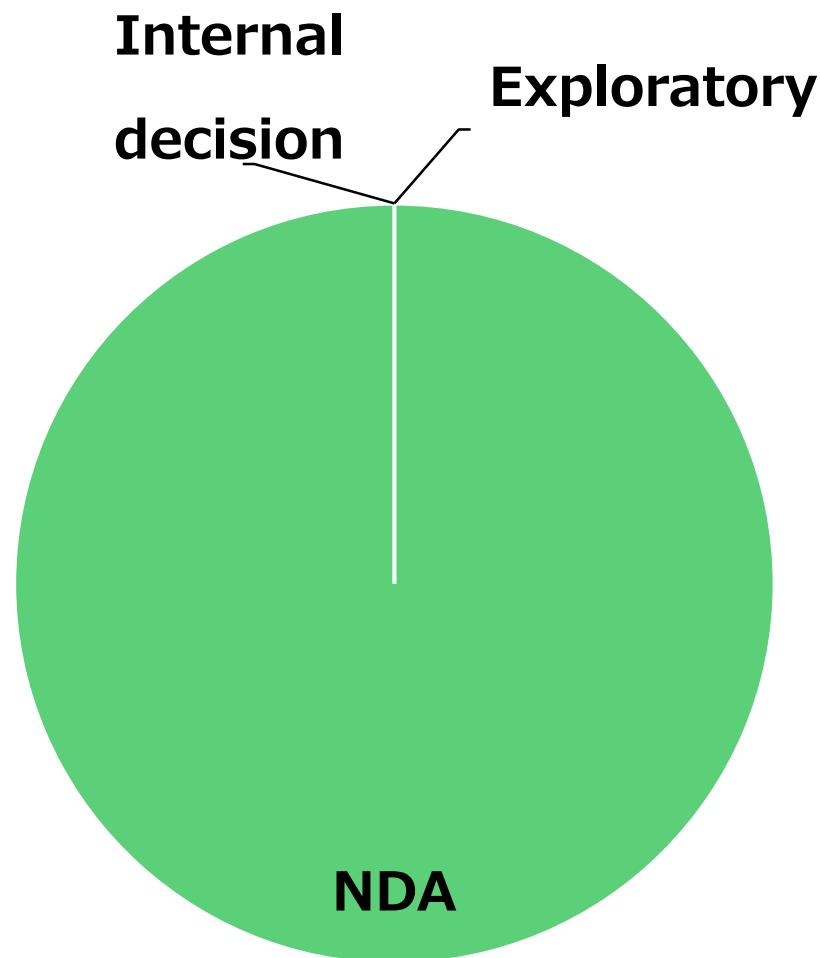
P3

Number of responses: 7

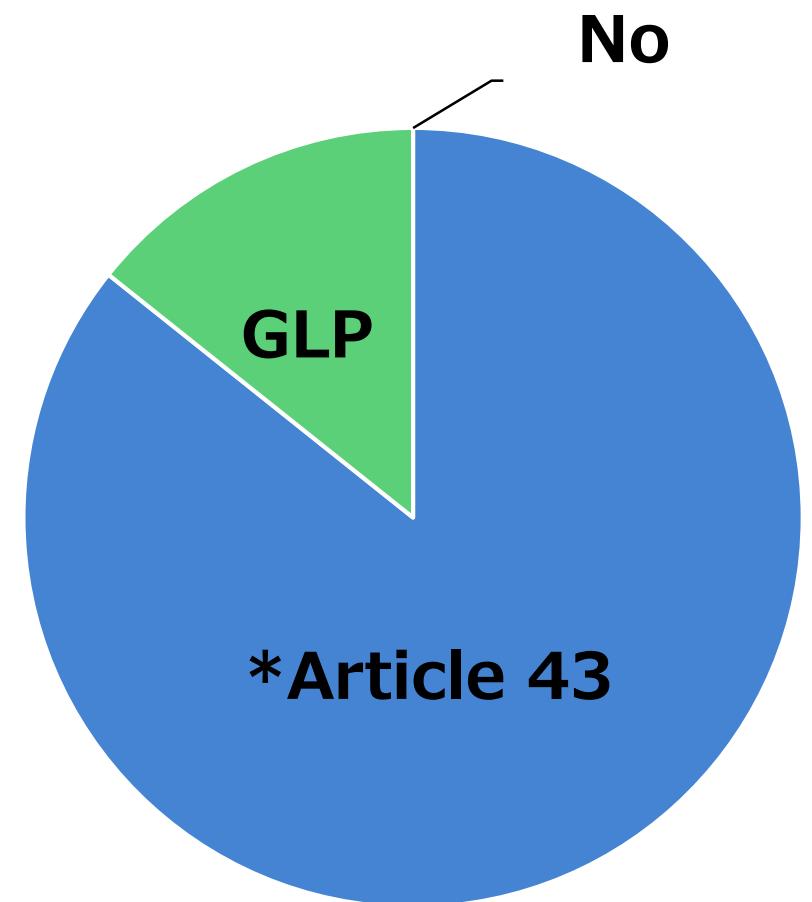
【Contents】



【Purpose】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>



Q20 臨床試験におけるBM評価

: 時期、内容、目的、法令について (複数回答可)

P2a

Number of responses: 7

P2b

Number of responses: 4

P3

Number of responses: 7

*Data Reliability Standards for Applications

Stage	Content								Purpose			Regulation		
	Pharmacodynamics	Effectiveness	Safety	Verification of mechanism	Prognosis/Forecast	Patient stratification	Diagnostics	Others	Exploratory	Internal decision	NDA	*Article 43	GLP	No
P2a	■									■		■		
P2a	■										■	■		
P2a		■								■				■
P2a		■									■	■		
P2a				■					■					■
P2a				■					■			■		
P2b	■										■	■		
P2b	■										■		■	
P2b		■									■	■		
P2b						■					■	■		
P3	■										■	■		
P3	■										■	■		
P3	■										■		■	
P3		■									■	■		
P3			■								■	■		
P3						■					■	■		
P3						■					■	■		

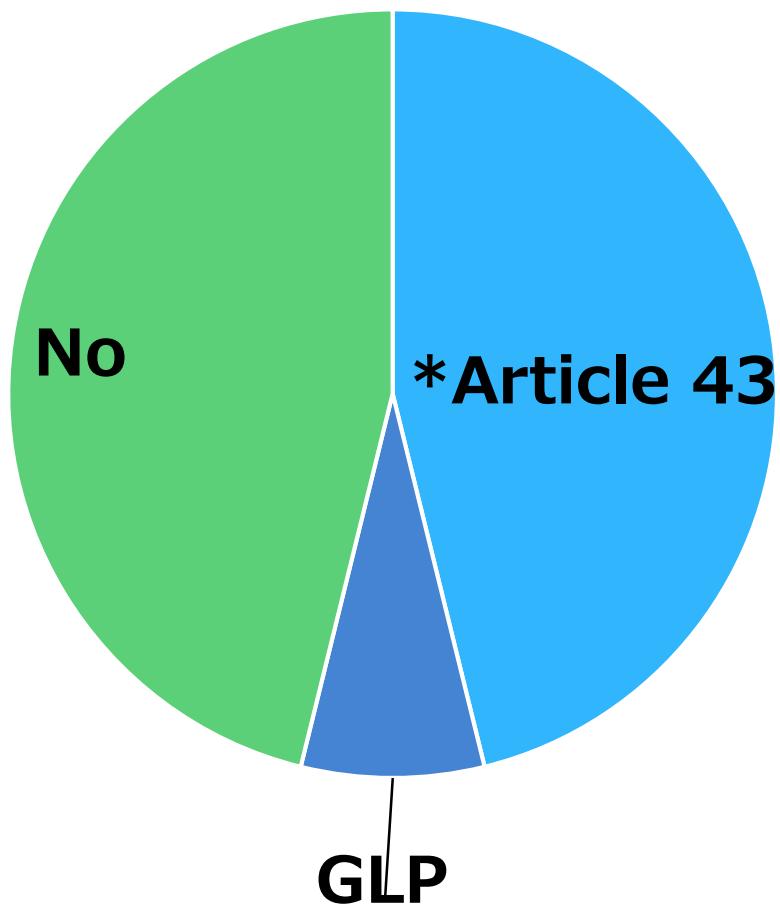


Q20 臨床試験におけるBM評価

: 時期、内容、目的、法令について (複数回答可)

Regulation in method validation and measurement

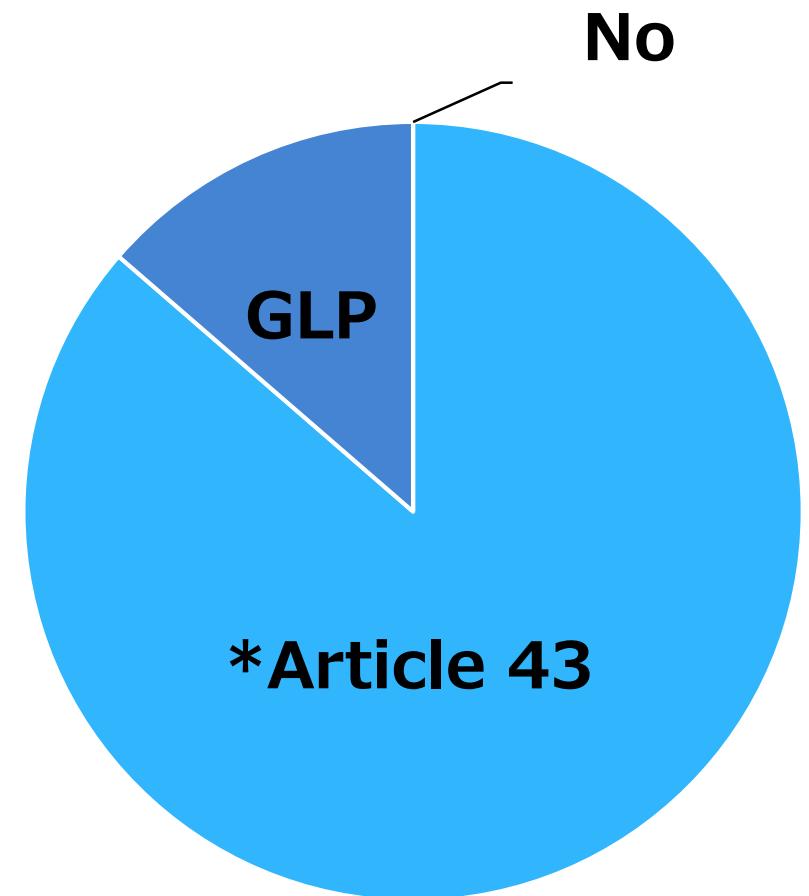
【Exploratory】



【Internal decision】



【NDA】



*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>

Q20 臨床試験におけるBM評価

：時期、内容、目的、法令について（複数回答可）

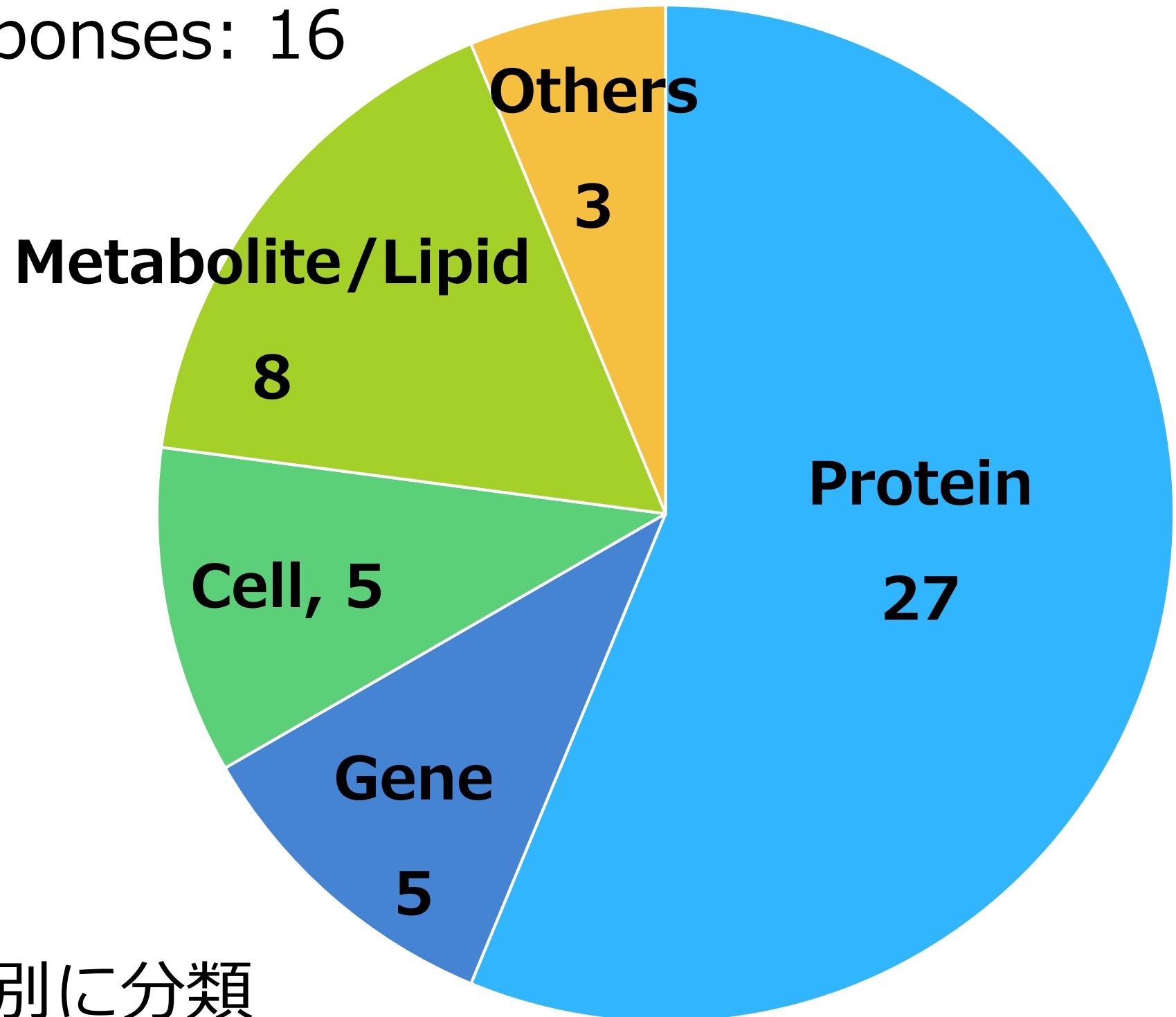
- P1～P2aは実施件数も多く、利用内容や目的も多様となっている
 - 探索用や社内判断用にBMを測定していても、基本的に分バリや実測定は何らかの法令に基づいて実施されている様子（P1では信頼性基準以上が65%, P2a：71%, P2b以降は100%法令遵守）
 - P2b～P3となると、実施目的はすべて申請用となった
-
- P1で診断薬用にBM測定しているものは、その後の測定はされていない模様であり、P2に進めていないのでは、と推察された
 - P1でBM測定をする目的として、対象のBMが評価に使えるか否かの確認だけでなく、申請も視野に入れた評価（がん患者など）も実施されている可能性があると考えられた
 - 法令遵守なしでも実験記録等は残しているはずであり、それで十分かと推察するが、法令遵守のあり・なしの具体的な違いは何か？
 - GLPでバイオマーカー測定をする必要性は何か？（海外CRO利用のため？）



Q21 臨床試験におけるBM評価

: 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

Number of responses: 16



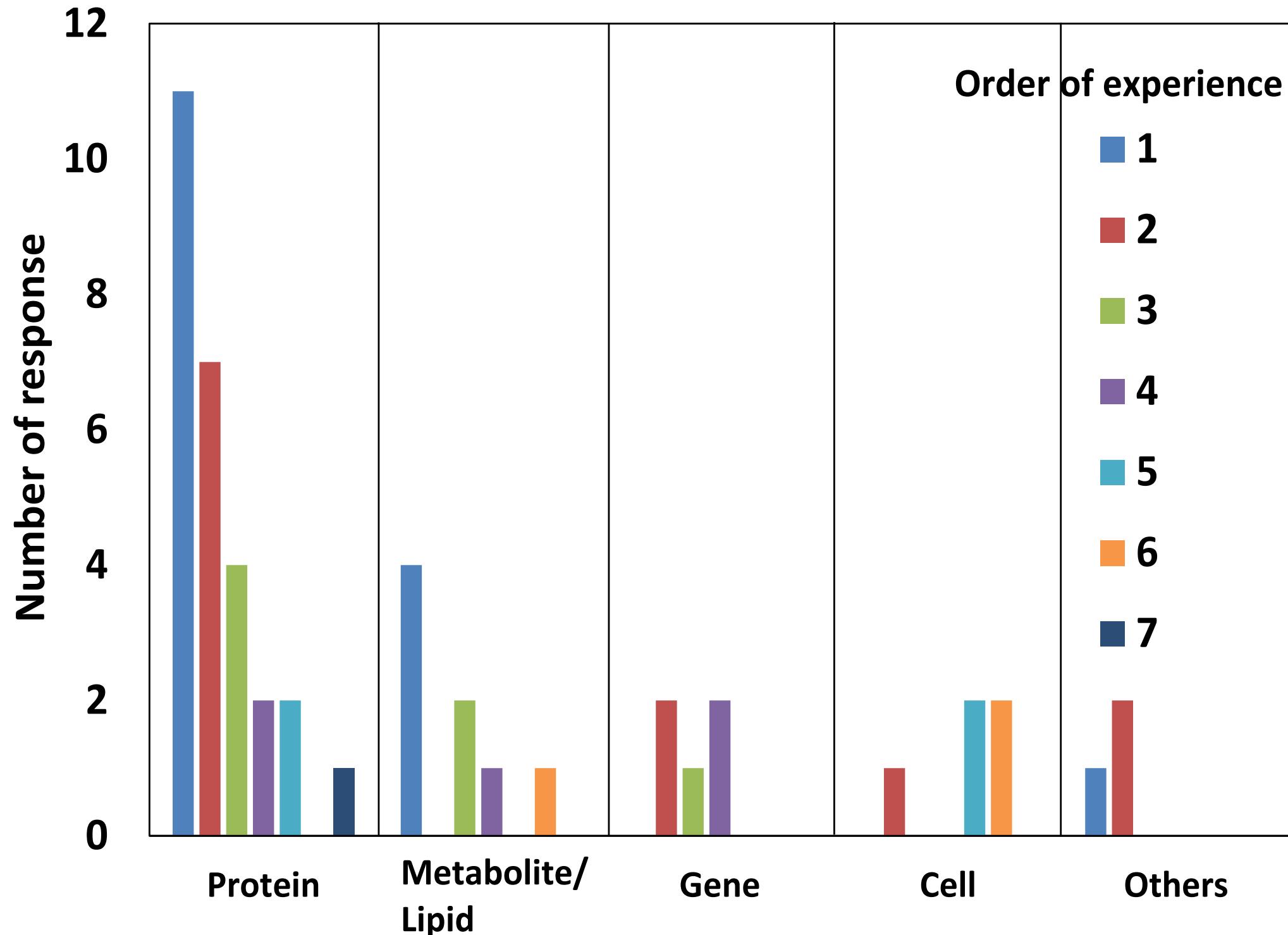
以降は評価対象別に分類



Q21 臨床試験におけるBM評価

: 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

Number of responses based on order of experience (by analytes)



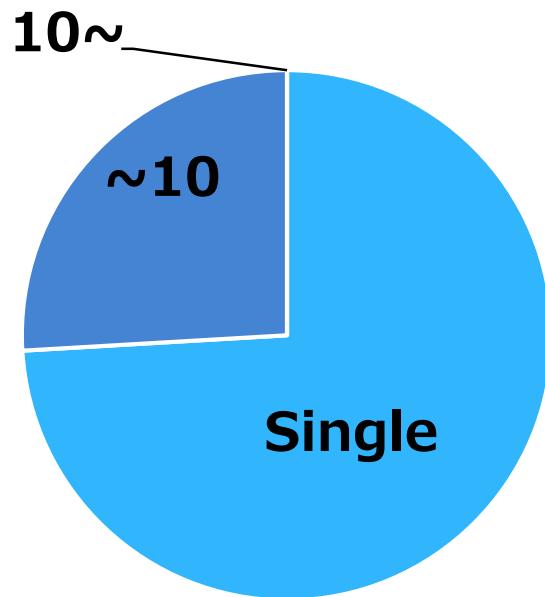


Q21 臨床試験におけるBM評価 : 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

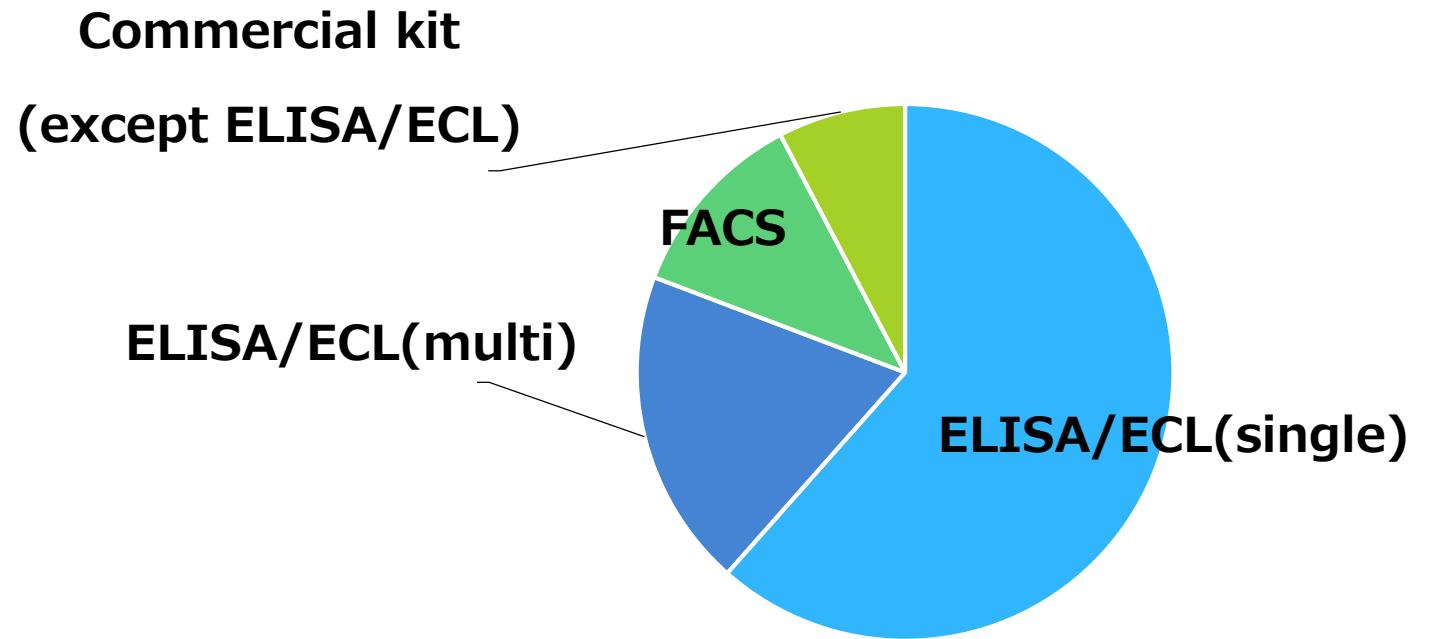
Protein

Number of responses: 27

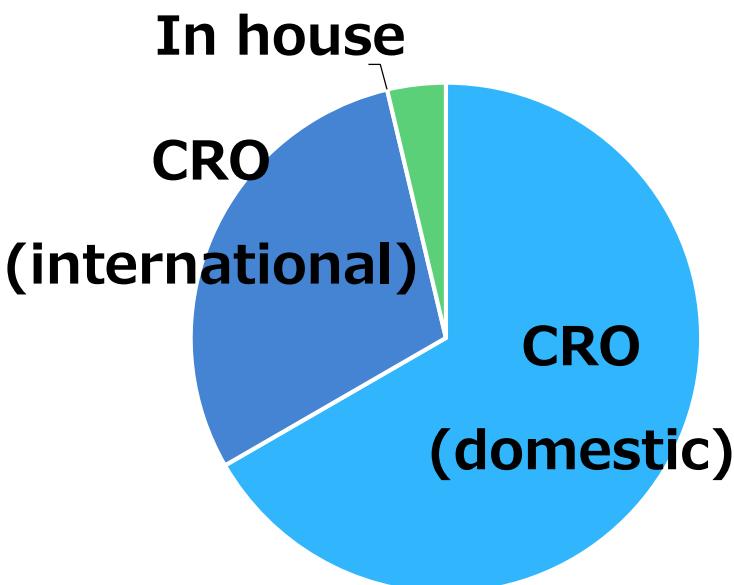
【Number of measurements】



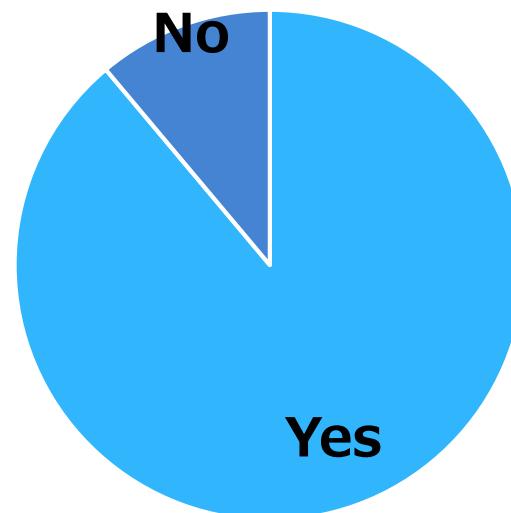
【Evaluation techniques】



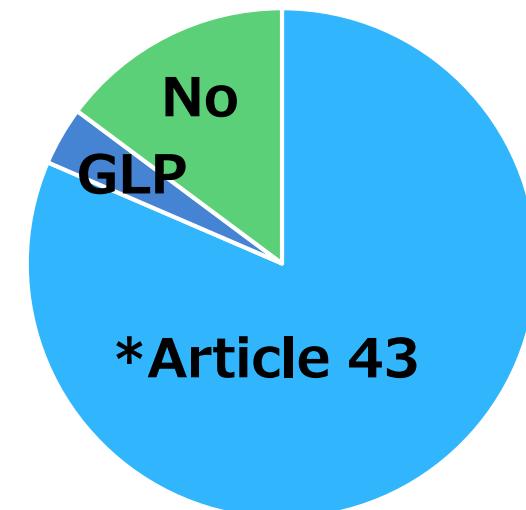
【Analysis facilities】



【Method validation】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

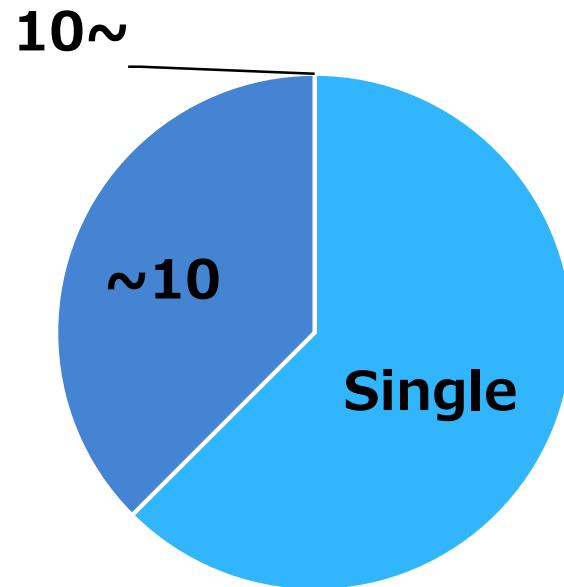


Q21 臨床試験におけるBM評価 : 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

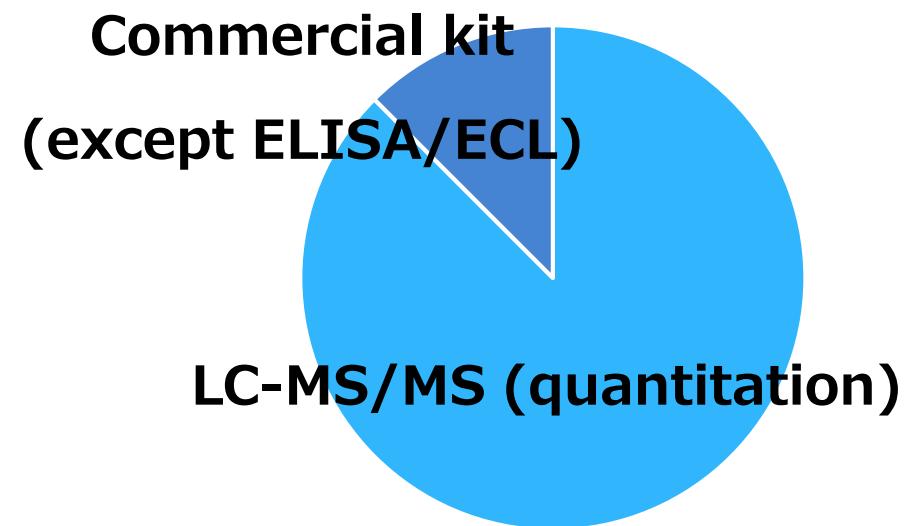
Metabolite/Lipid

Number of responses: 8

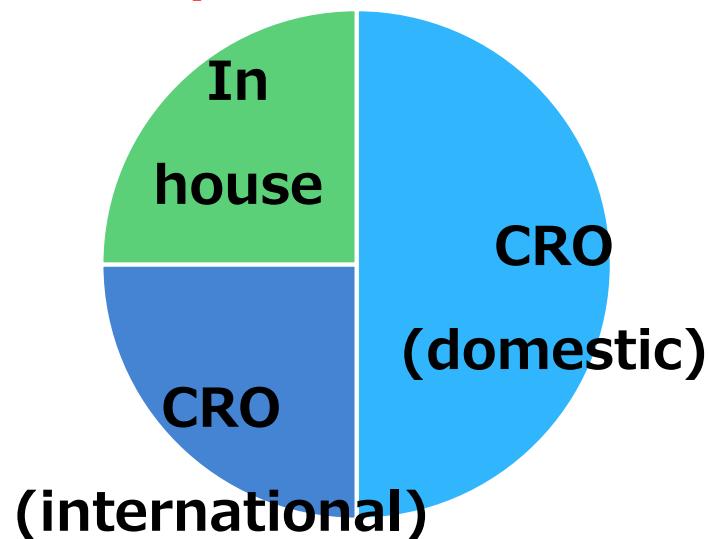
【Number of measurements】



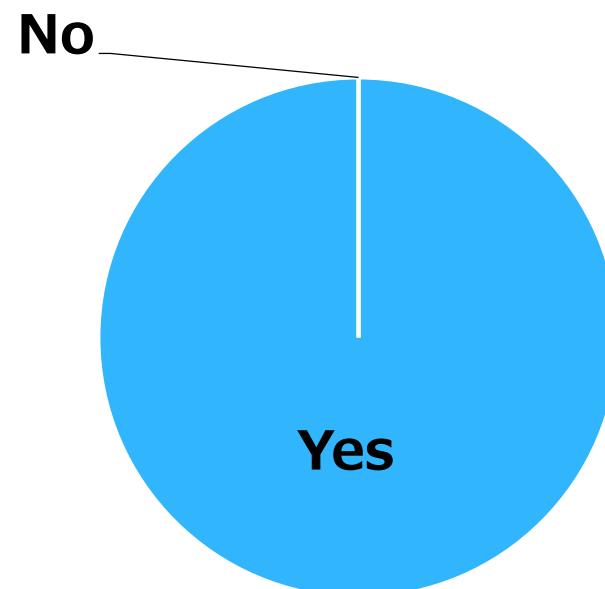
【Evaluation techniques】



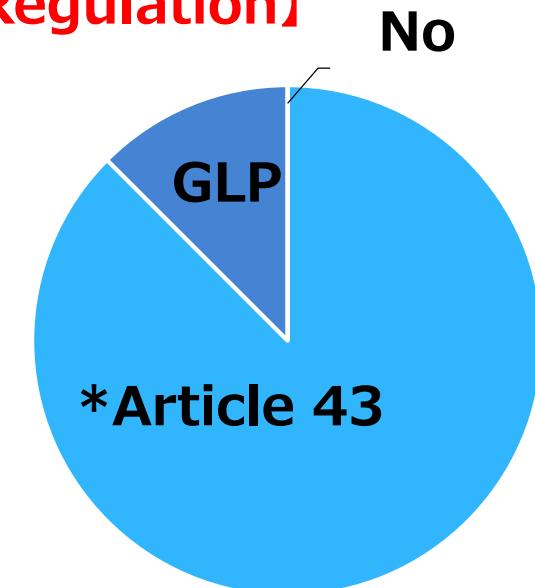
【Analysis facilities】



【Method validation】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

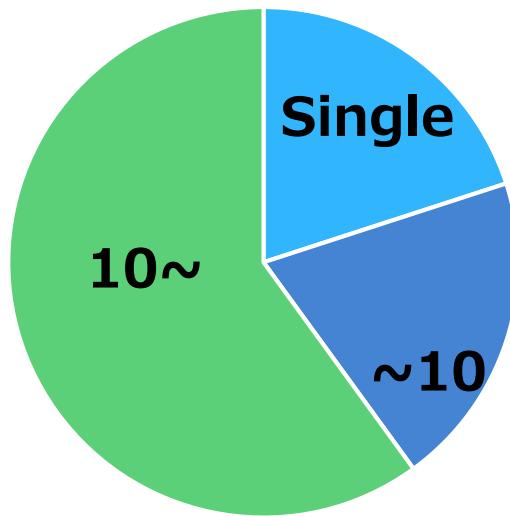


Q21 臨床試験におけるBM評価 : 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

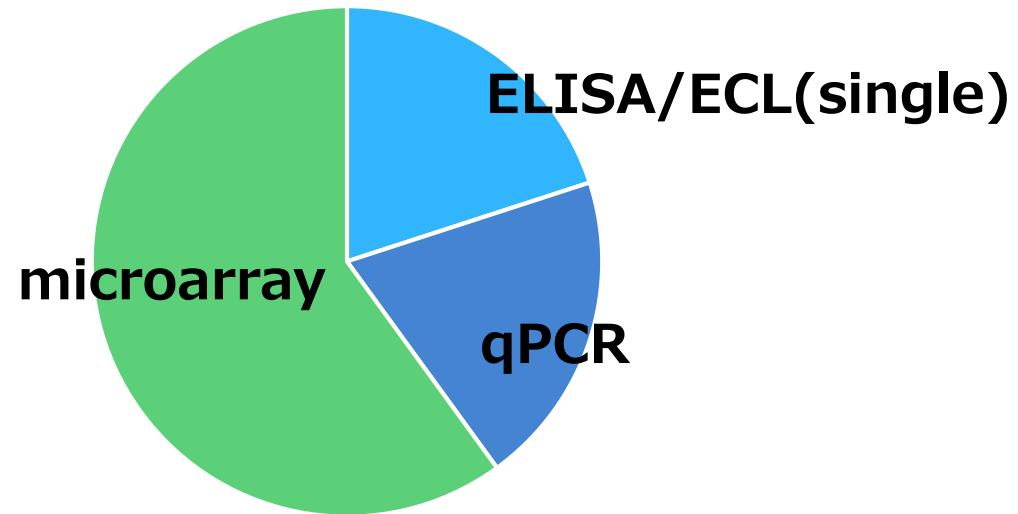
Gene

Number of responses: 5

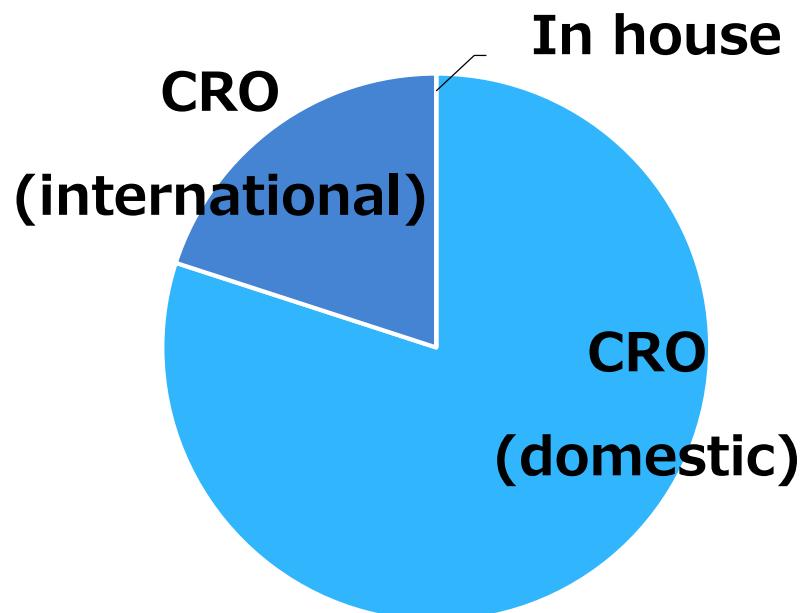
【Number of measurements】



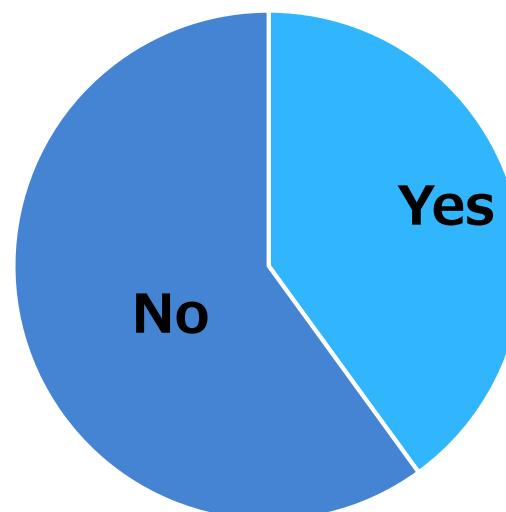
【Evaluation techniques】



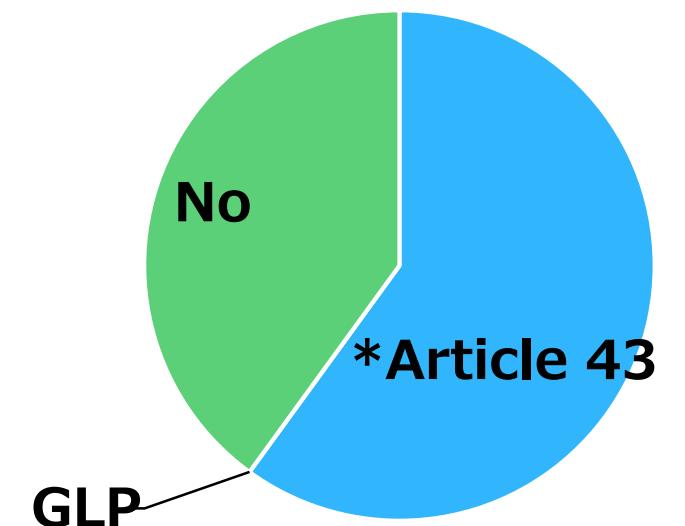
【Analysis facilities】



【Method validation】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

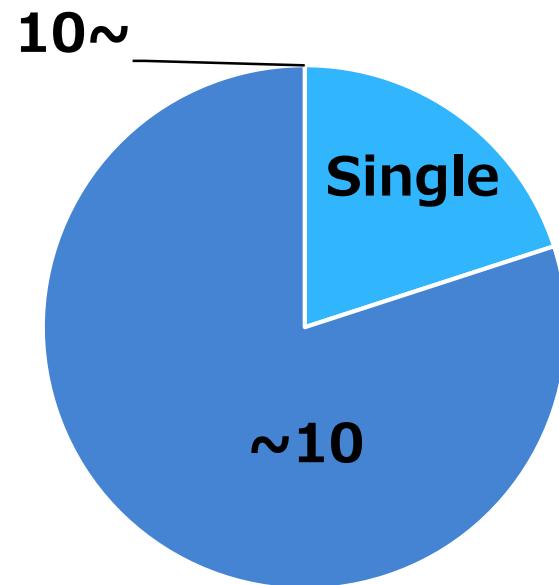
<http://bioanalysisforum.jp/>



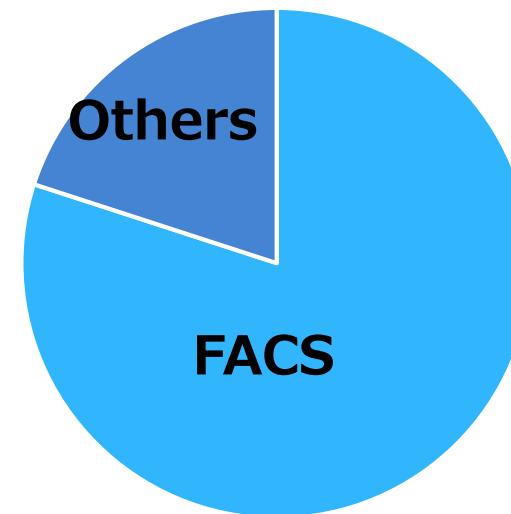
Q21 臨床試験におけるBM評価 : 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

Cell Number of responses: 5

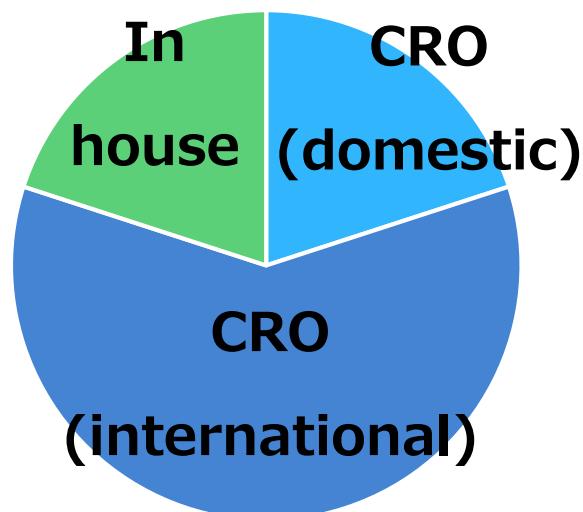
【Number of measurements】



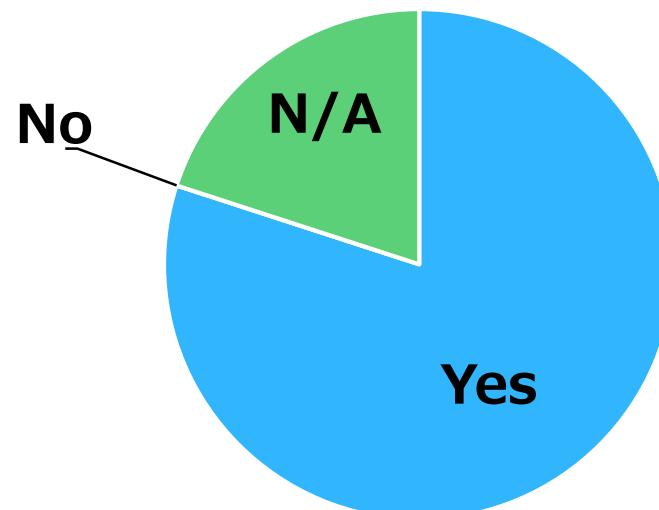
【Evaluation techniques】



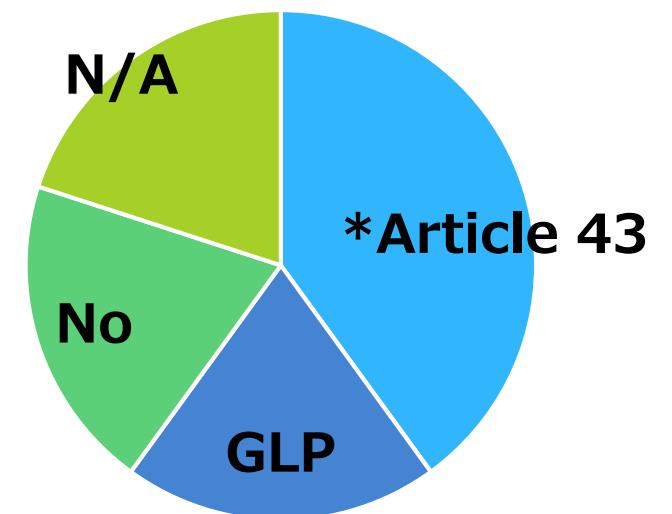
【Analysis facilities】



【Method validation】



【Regulation】



*Data Reliability Standards for Applications

<http://bioanalysisforum.jp/>

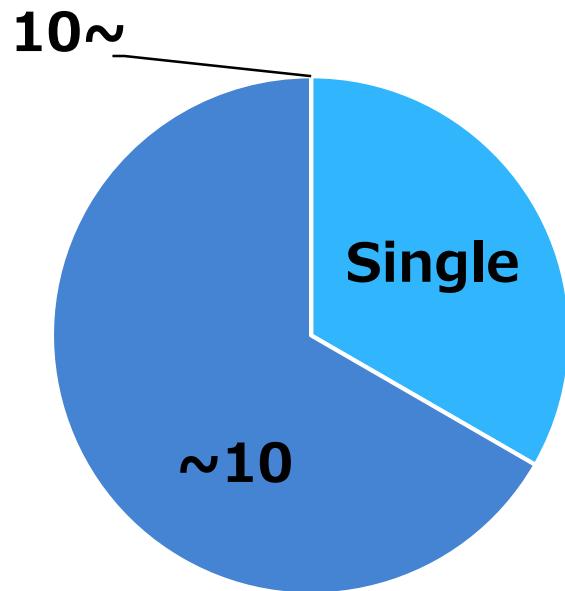


Q21 臨床試験におけるBM評価 : 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

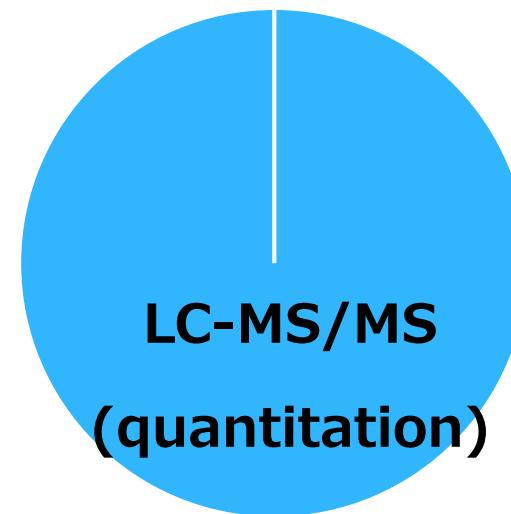
Others

Number of responses: 3

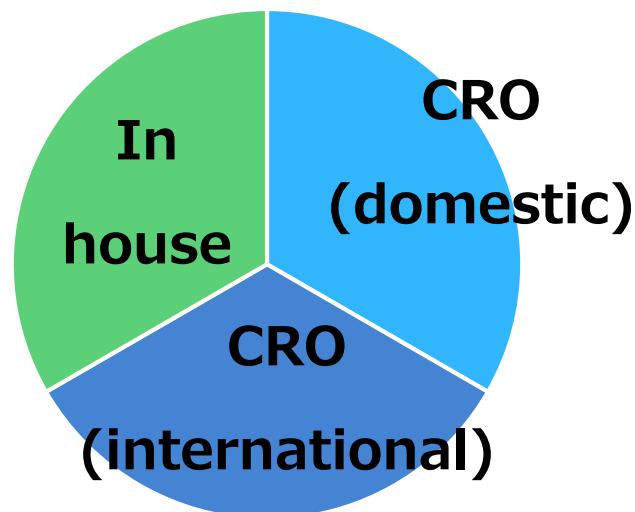
【Number of measurements】



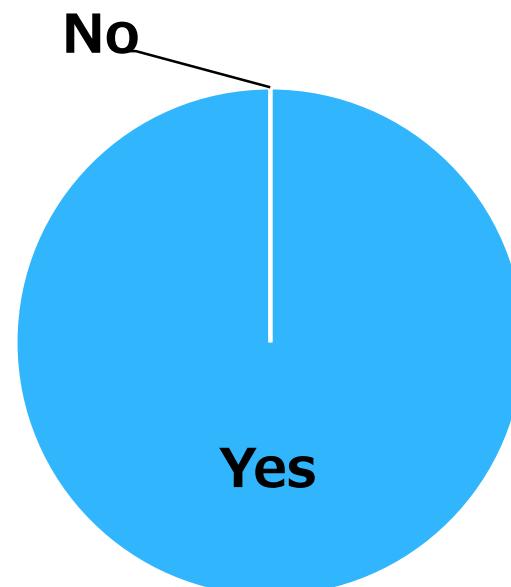
【Evaluation techniques】



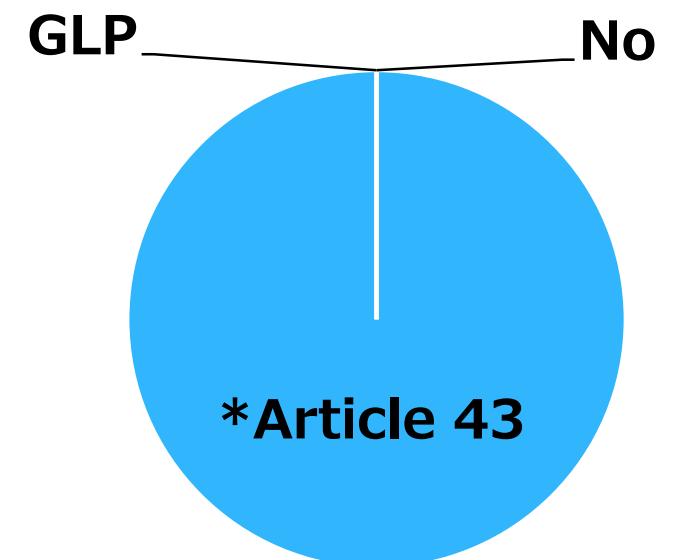
【Analysis facilities】



【Method validation】



【Regulation】



<http://bioanalysisforum.jp/>



Q21 臨床試験におけるBM評価

: 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

Metabolite/Lipid

Number of responses: 8

Gene

Number of responses: 5

Cell

Number of responses: 5

Others

Number of responses: 3
(the content of others is unknown)

*Data Reliability Standards for Applications

Target	Number of measurements			Evaluation techniques								Analysis facilities				Method validation		Regulation				
	Single	~10	10~	ELISA/ECL(single)	ELISA/ECL(multiplex)	Commercial kit (except ELISA/ECL)	LC-MS/MS (quantification)	qPCR	microarray	FACS	Immunostaining(ISH, ICH)	NGS	Others	CRO (domestic)	CRO (international)	In house	Others	Yes	No	*Article 43	GLP	No
Gene	■			■										■				■		■		
Gene		■						■						■				■		■		
Gene			■						■					■				■		■		■
Gene			■						■					■				■		■		■
Gene			■						■					■				■		■		■
Metabolite/Lipid	■						■							■				■		■		
Metabolite/Lipid	■						■							■				■		■		
Metabolite/Lipid	■						■							■				■		■		
Metabolite/Lipid	■						■							■				■		■		
Metabolite/Lipid		■					■							■				■		■		
Metabolite/Lipid		■					■							■				■		■		
Metabolite/Lipid		■					■							■				■		■		
Cell	■															■		■		■		
Cell		■								■				■				■		■		
Cell		■								■				■				■		■		
Cell		■								■				■				■		■		
Cell		■								■				■				■		■		
Others	■						■							■				■		■		
Others		■					■							■				■		■		
Others		■					■							■				■		■		

Q21 臨床試験におけるBM評価

: 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

Other opinions

- 細胞の測定は臨床検査によって実施している
 - Measurement of cell-based assay is performed in clinical test.
- ELISA/ECLでもマトリックスが組織の場合は血清などの液性マトリックスとは相当異なる評価技術の経験あり
 - Even in the case of ELISA / ECL, when the matrix is a tissue, we have experienced evaluations that are significantly different from liquid matrices such as serum.
- 海外CROの場合はCLIA/CAP認証ラボにて評価し, 臨床検査扱いでバリデーション済のケースが多い
 - In the case of international CROs, we conduct the evaluation at CLIA / CAP certified laboratories, and it is often treated as clinical tests which had been validated.

- 最も高い頻度で使用されるBM評価方法は, 「単一のタンパク質をバリデーション済みのELISA/ECL (single) 分析法を用いてGLP/信頼性基準下で測定する」という内容であった
- 臨床においては, 約80%がバリデーション済みの分析法を用いてGLPあるいは信頼性基準下でBM評価が実施されていた

Q21 臨床試験におけるBM評価

: 対象、数、技術、法令等について (複数回答可)

- BM評価対象として「遺伝子」の回答数がDGメンバーの想定より少なかったが、回答者の背景（薬物動態研究関連者が多い）に由来してると推察された
- 遺伝子ではバリデーションなしのケースが多かったが、microarrayなどの網羅的測定を実施しているためと推察された
- いずれの評価対象においても、半数以上の割合で何らかの法令に準じてBM評価が実施されているようであったが、自社で評価を実施する場合は法令に準じていないケースが多いことが興味深かった
- CROに測定を委託する場合、全てバリデーションを実施しており、自社測定ならバリ不要の場合でもCROにはバリを委託するケースがあるのかと推察された



Q22 臨床における網羅的分析結果の 解析方法（複数回答可）

Number of responses: 11

Pathway analysis, 2

Data processing, 7

Statistical analysis, 8

Applicable to all items: 1

回答数が少ないように思われたが、Q21の回答結果から評価数を10種～網羅で測定されている方自体が少なかったためであると推察された



Q23~25 申請におけるBMデータの利用と照会事項

Combined with the results of Q11 and Q18

Number of response: 31

- 一部企業では申請パッケージにBMデータを利用している
- 当局からBM分析法について照会事項を受領することはほとんどないと思われる
- 一方でBMの利用方法やデータの解釈等については、照会事項を受領することがある

- 無回答は申請業務に関わっていないためと推察された
- BM利用経験はあっても申請経験があるのは半数以下であり、BM申請経験に非臨床・臨床で偏りは見られなかった

<http://bioanalysisforum.jp/>

Experience of BM analysis	Experience of using BM for NDA			Inquiries (method)			Inquiries (data,interpretation)		
	Yes	No	N/A	Yes	No	N/A	Yes	No	N/A
Both	■				■		■		
Both	■				■			■	
Both	■				■			■	
Non Clinical	■				■			■	
Non Clinical	■				■			■	
Non Clinical	■				■			■	
Non Clinical	■				■		■		
Clinical	■				■		■		
Clinical	■				■		■		
Clinical	■				■			■	
Both		■			■			■	
Both		■			■			■	
Both		■			■			■	
Both		■			■			■	
Both		■			■			■	
Both		■			■			■	
Both		■			■			■	
Both		■			■			■	
Non Clinical		■			■			■	
Non Clinical		■			■			■	
Non Clinical		■			■			■	
Clinical		■			■			■	
Clinical		■			■			■	
Both			■		■			■	
Both			■		■			■	
Non Clinical			■		■			■	
Non Clinical			■		■			■	
Non Clinical			■		■			■	
Non Clinical			■		■			■	
Clinical			■		■			■	
Clinical			■		■			■	

Q26 当DGに期待すること、アンケートの感想

Fit-for-purposeでのバリデーションレベルを説明するために、事例に基づいて議論していただくと良いかと思えます。

ただ、様々な事例があり、難しいことは理解しています。

- In order to explain the validation level in Fit-for-purpose, it is better to discuss based on actual cases. However, there are various cases and I understand it is difficult.

本DGでは十分な議論ができなかったため、次回のDG等で議論のテーマとして挙げることを検討したいと思えます。



非臨床-臨床バイオマーカー研究まとめ

項目	非臨床	臨床	コメント
研究経験	7割 (24/34)	6割 (20/33)	共に過半数以上が経験あり 非臨床経験が若干多い
社内規定	3割 (6/21)	6割 (10/18)	臨床の方が主にバリデーション及び 実検体分析に規定がある
評価分子	タンパク質(20) 代謝物・脂質(14) 遺伝子(8) /42	タンパク質(27) 代謝物・脂質(8) 遺伝子(5) 細胞(5) 他(3) /48	臨床の方が多くの評価対象がある 共に複数分子種の評価経験がある 共に タンパク質評価が過半数近く を 占めている
タンパク質分析について			
評価数	Single(13) Multi(6) Omix(1) /20	Single(20) Multi(7) Omix(0) /27	共に単一~数種のタンパク質評価が 多く、予め定まった評価分子の定量 が主である
評価施設	In house(9) CRO(11) /20	In house(1) CRO(26) /27	非臨床は社内外利用が同等に対して、 臨床ではほとんどが社外利用
法令	なし(9) あり(11) /20	なし(4) あり(23) /27	非臨床では法令下実施が半数に対し て、臨床では8割強が法令下実施

http://bioanalysisforum.jp/



非臨床-臨床バイオマーカー研究まとめ

項目	非臨床	臨床	コメント
代謝物・脂質分析について			
評価数	Single(3) Multi(7) Omix(4) /14	Single(5) Multi(3) Omix(0) /8	非臨床では複数種分析やメタボロミクスが多いが、臨床では単一-数種の定量が多い
評価施設	In house(8) CRO(6) /14	In house(2) CRO(6) /8	タンパク質同様に非臨床に比べて臨床ではCRO利用が多い
法令	なし(10) あり(4) /14	なし(0) あり(8) /8	タンパク質同様に非臨床に比べて臨床の多くは法令下で実施
遺伝子解析について			
評価数	Single(1) Multi(2) Omix(5) /8	Single(1) Multi(1) Omix(3) /5	マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子解析が非臨床、臨床共に多い
評価施設	In house(4) CRO(4) /8	In house(0) CRO(5) /5	タンパク質同様に非臨床に比べて臨床ではCRO利用が多い
法令	なし(8) あり(0) /8	なし(2) あり(3) /5	遺伝子解析においては他に比べて法令下実施が非臨床、臨床共に少なく探索目的の実施と考えられる

http://bioanalysisforum.jp/

非臨床-臨床バイオマーカー研究まとめ

- 非臨床では創薬初期の探索目的の実施が多いため、社内規定は少なく、評価も自社実施割合が多い
- 一方、臨床ではGCP下ということもあり、社内規定も多く、評価はCROが主に利用されている
- 両者ともにタンパク質マーカーが過半数を占め、市販キットやC-path事例にも則り、利用しやすい環境が起因している
- CRO利用の場合は、両者とも法令下で実施されるケースが多く、社内外の使い分けがなされている
- 非臨床・臨床問わずに、BMデータを承認申請に使用する例が増えており、規制当局としてもBMデータの利用方法や解釈等に注目していることがうかがえた

Summary of Non-Clinical & Clinical BM research

- Non-clinical studies are often conducted exploratively in the early stages of drug discovery, and consequently, there are few in-house regulations, and the proportion of in-house evaluation is high.
- On the other hand, in clinical studies, GCP is applied, there are many in-house regulations, and CROs are mainly used for these evaluations.
- Both non-clinical and clinical case, the majority of subjects are protein markers, the reason why, commercial kits are available and examples of C-path are also easy to use.
- CROs are often implemented under regulations rather than in house of pharma company.
- Both non-clinical and clinical uses of BM data have been increasing, suggesting that regulatory authorities are focusing on the use and interpretation of BM data.



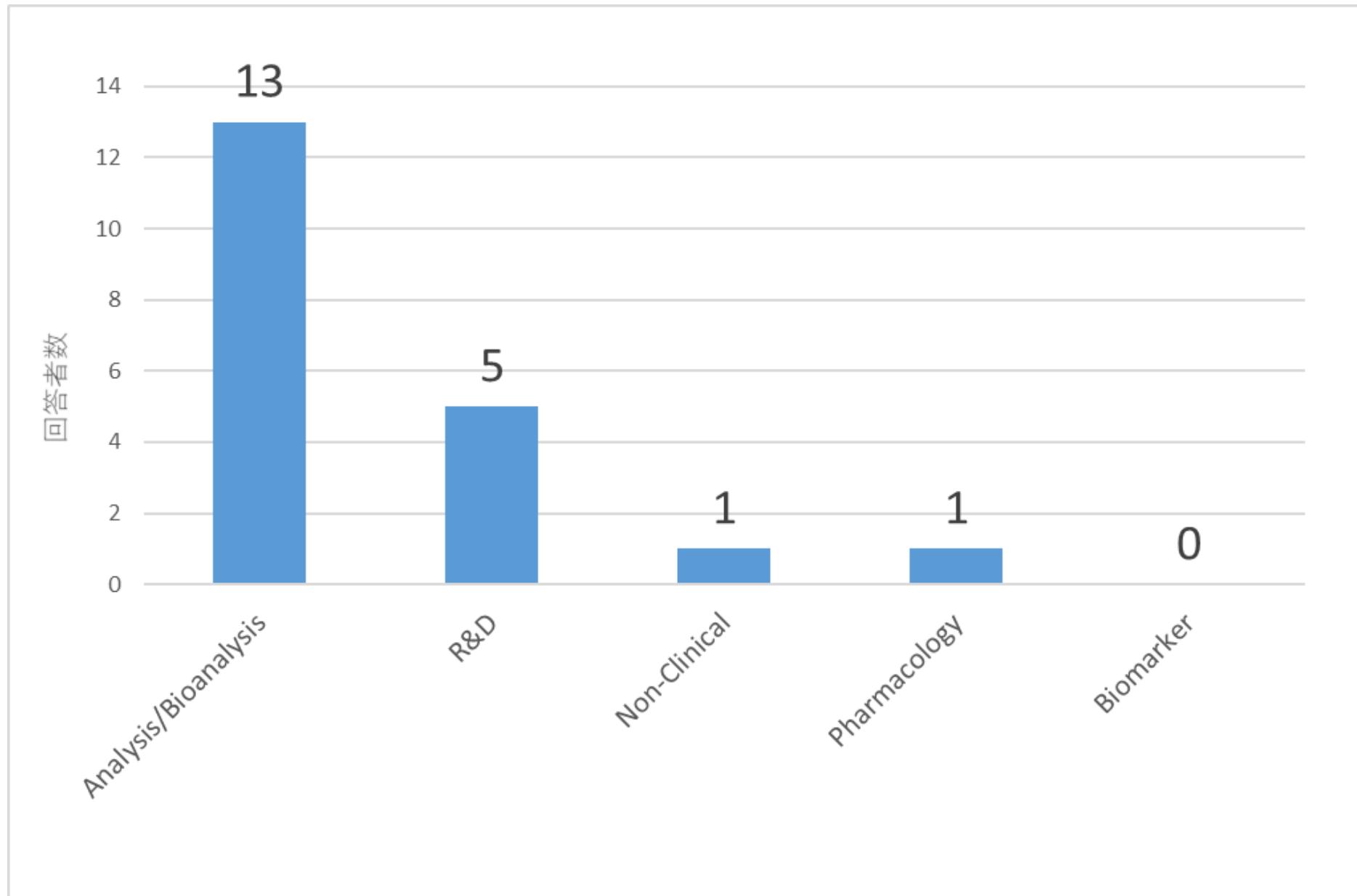
CROにおけるBM研究について

Survey for CRO
CRO回答者数 : 26



Q27 分析CRO回答者の所属部署名

Number of responses : 20



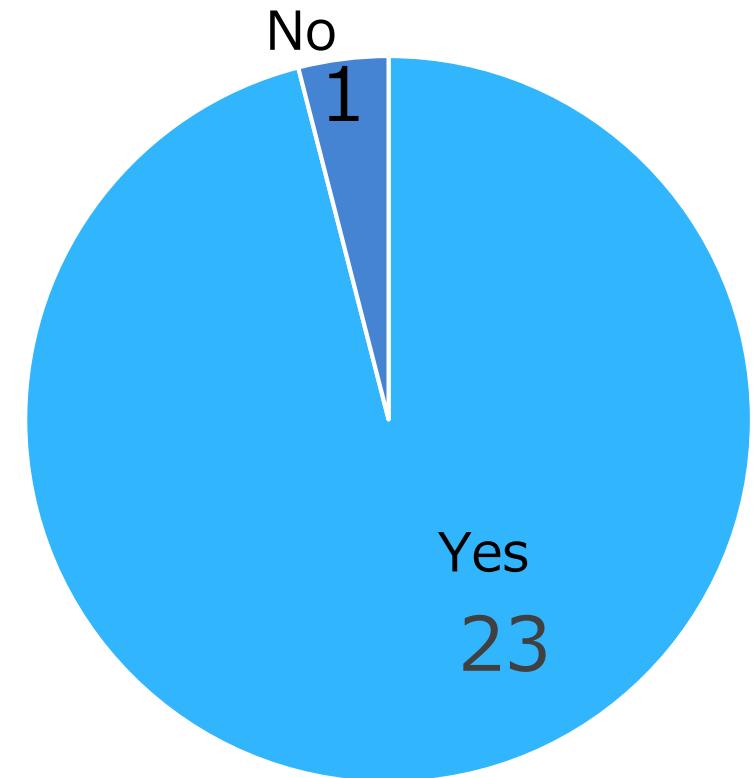
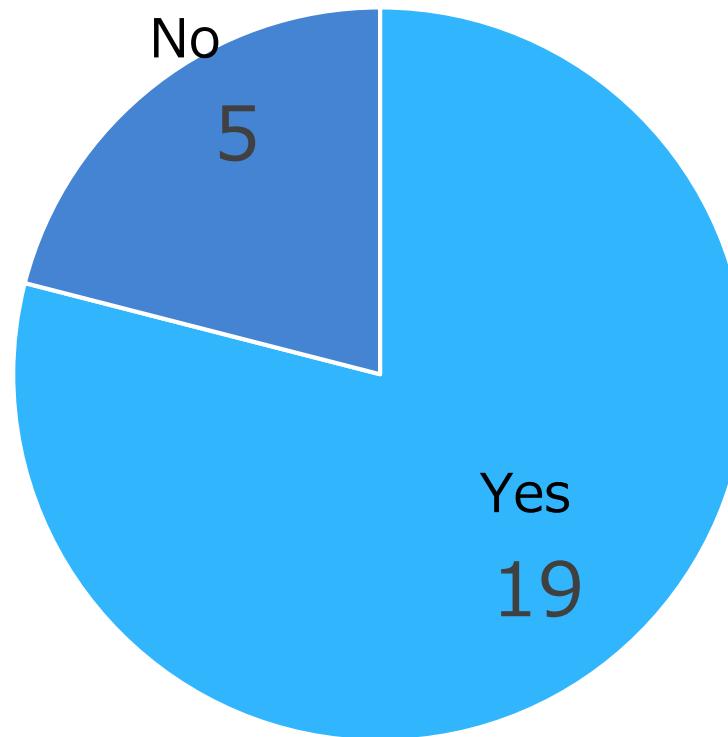
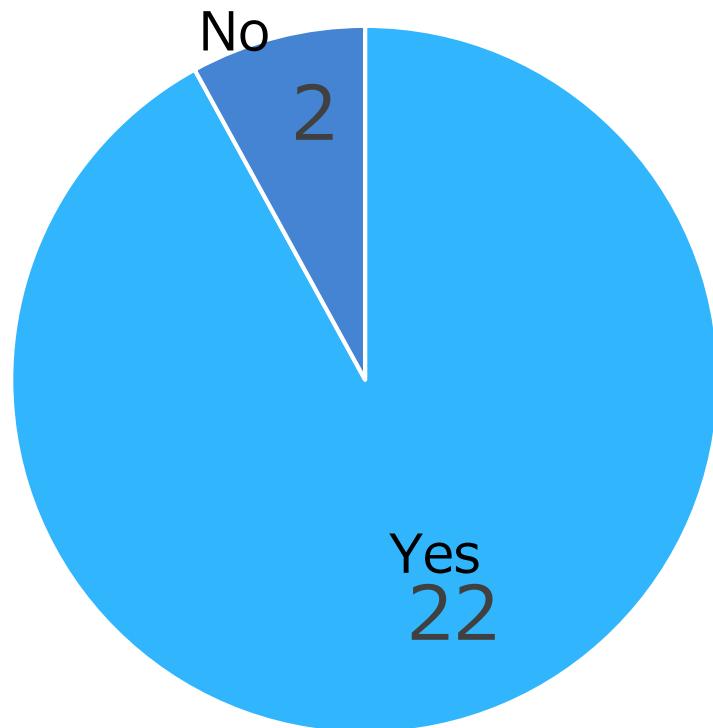
<http://bioanalysisforum.jp/>

ほとんどが「分析」「バイオアナリシス」という部署名
「バイオマーカー」と名の付く部署名の方は回答者の中にはいなかった

Q28-30 分析CROのバイオマーカー受託体制

Number of responses : 24

Q28受託体制が整っている Q29臨床と非臨床で受託体制は同じか Q30バイオマーカー測定実績はあるか



ほとんどの部署において受託体制が整っている。
 「バイオアナリシス」と名のつく部署においては受託体制100%完備。
 臨床/非臨床の区分けはほとんどなし。
 受託体制完備している部署はすべて測定実績あり。

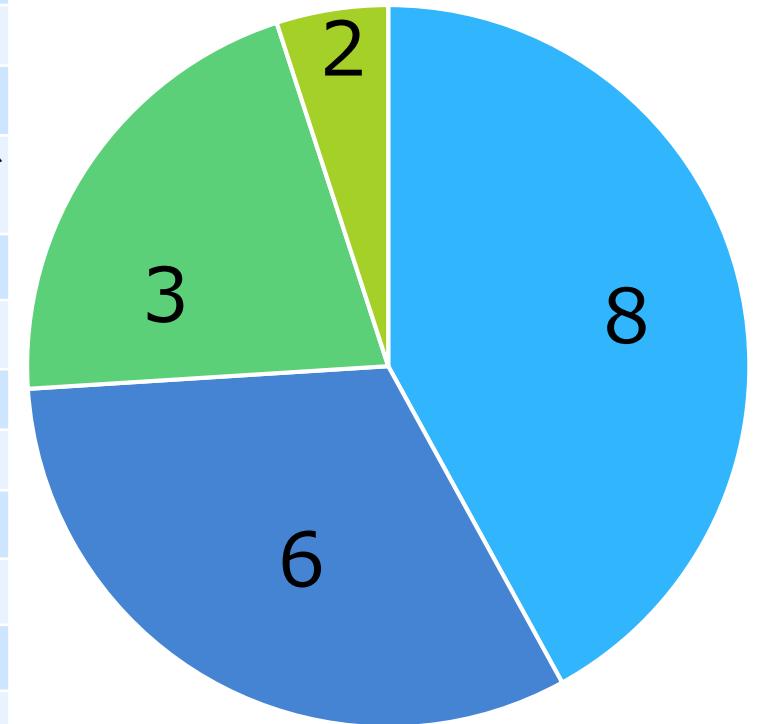


Q31 バイオマーカー受託体制における課題

分類	課題
クライテリア	バイオマーカー分析についても、明確なクライテリアを設けることが理想だと思うが、定量感度が悪いものなどもありクライテリアを満たすことが困難な場合がある。様々なバイオマーカーに適用できるクライテリアを設けることが理想だと思う。
クライテリア	測定対象物により測定方法及び測定方法の頑強度に差があり、一様なクライテリアの設定は難しい様に感じます。
クライテリア	Guidance/Guidelineで判断基準の目安が決まる バイオアナリシスと臨床検査の両手法がある
クライテリア	バリデーション基準や試験実施基準について、既存のガイドラインに従うべきか、メーカーでも迷っているようで、こちらに問われることがあるが、不明確な回答はできないため、既存のガイドラインに従うことが無難という回答をしている
クライテリア	バイオマーカーにおける分析法バリデーションのガイドラインがないため、どこまでバリデーションを行うべきか基準をどう設定すべきが迷うことがあります。
クライテリア	フレキシブルな対応が求められるケースも多いため、計画書でがちがちに決めた内容で試験を進めることに疑問を持っています。基準範囲や実施項目等は幅を広くとる等を視野に入れることも必要ではないかと考えています。
測定手法/クライテリア	適用基準の設定が難しいと感じています
測定手法/クライテリア	Fit for Purposeの解釈
測定手法	現状は、各バイオマーカーごとに分析法を確立しているが、理想的にはバイオマーカーの同時測定
測定手法	各対象物質について、手法を確立しておきたいが、バイオマーカー及びマトリックスの種類があまりに多く、対応できていない。結局、依頼されてからの行動となり、時間的な余裕が全くない状況です。
測定手法	依頼時にある程度手法等が固まっているとスムーズに受託しやすい（特に標準物質、重要試薬、市販キットなどの入手法など）
測定手法	ブランクマトリックスの入手が課題。特定疾患血漿など、入手が困難であり、適切な定量範囲が設定できないことがある。
プロジェクト全般	適切な分析方法の確立のための所要期間
プロジェクト全般	試料採取後の取り扱いで値が変動してしまうようなバイオマーカーは多いが、病院など試料を採取する施設に対してあまり細かい手順は要求できないところが課題であると考えています。
プロジェクト全般	規制要件への対応をどの程度とするか、過剰な作業を行わないような体制とする必要がある。スポンサー側でBM分析の目的、ゴールを明確にする必要がある。
臨床/非臨床	理想は非臨床と臨床で同じレベルの準備が常にできていることであるが、メイン業務が非臨床サンプルの分析のため、臨床サンプルの経験値、背景データが十分でない。
臨床/非臨床	マーカー探索から評価マーカーとしての利用まで一貫した体制で受託し、各ステージに適した性能の分析法を提供、バイオマーカーの知見を蓄積しながら開発後期まで関わっていくことが理想。現在は各ステージで個別の対応のため、目的や必要な性能が不明確で必ずしも最適な分析法が提供できているとは限らない。

課題点の分類

Number of responses : 19



- クライテリア
- 測定手法
- バイオマーカー測定プロジェクト
- 臨床/非臨床の兼ね合い

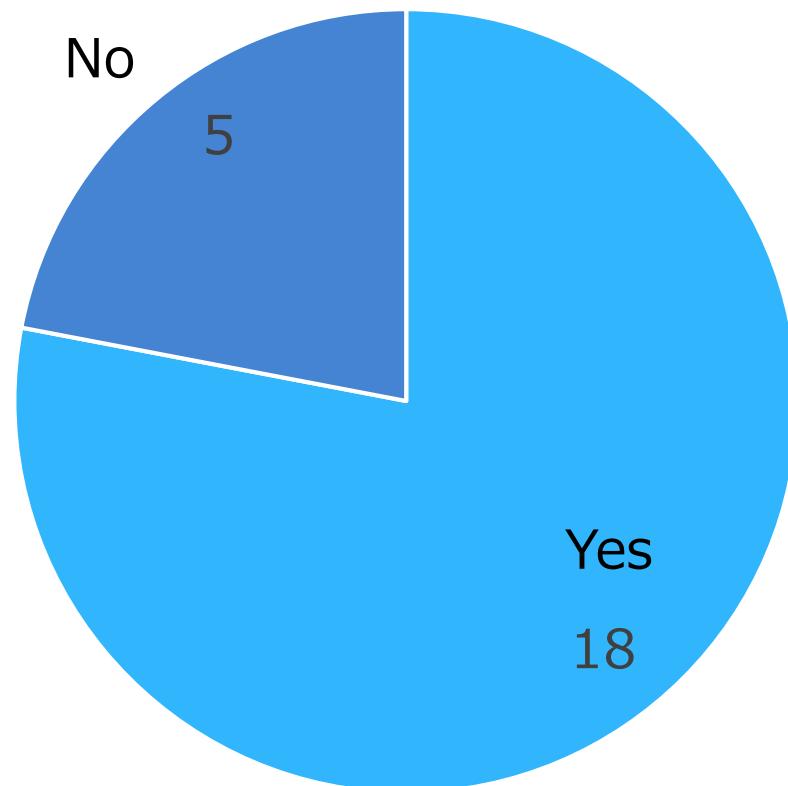
http://bioanalysisforum.jp/

クライテリア・測定手法など分析条件の設定に関する課題が多い結果。
 コストについての課題が多いことが分析条件やプロジェクトへの課題につながっているのではないかとの見解。

Q32-33 分析CROによる臨床試験におけるバイオマーカー分析の実績

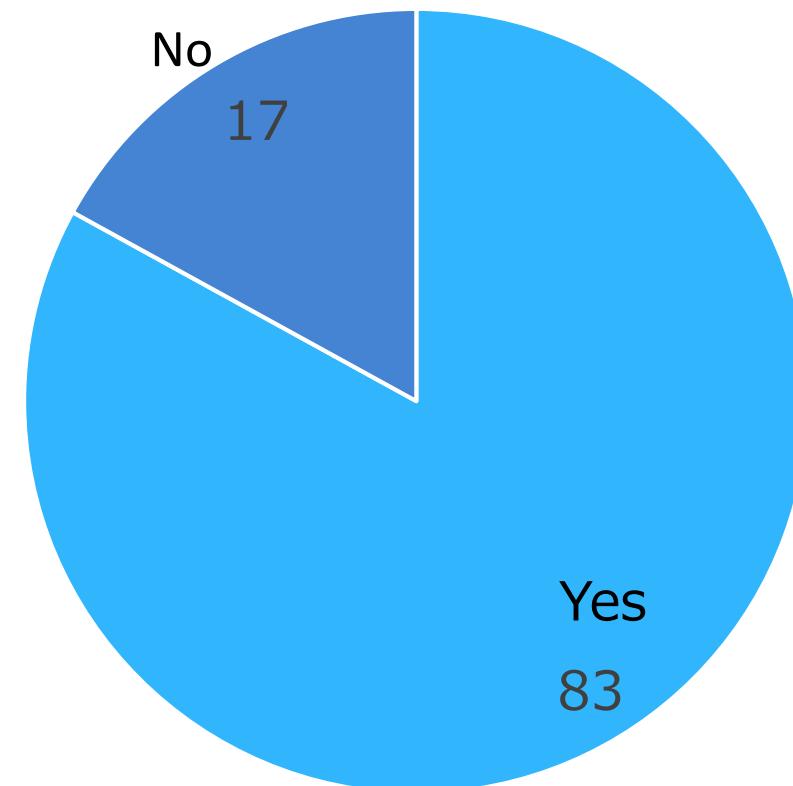
Q32バリデーション実施の可否

Number of responses:23



Q33臨床試験における受託経験

Number of responses:23



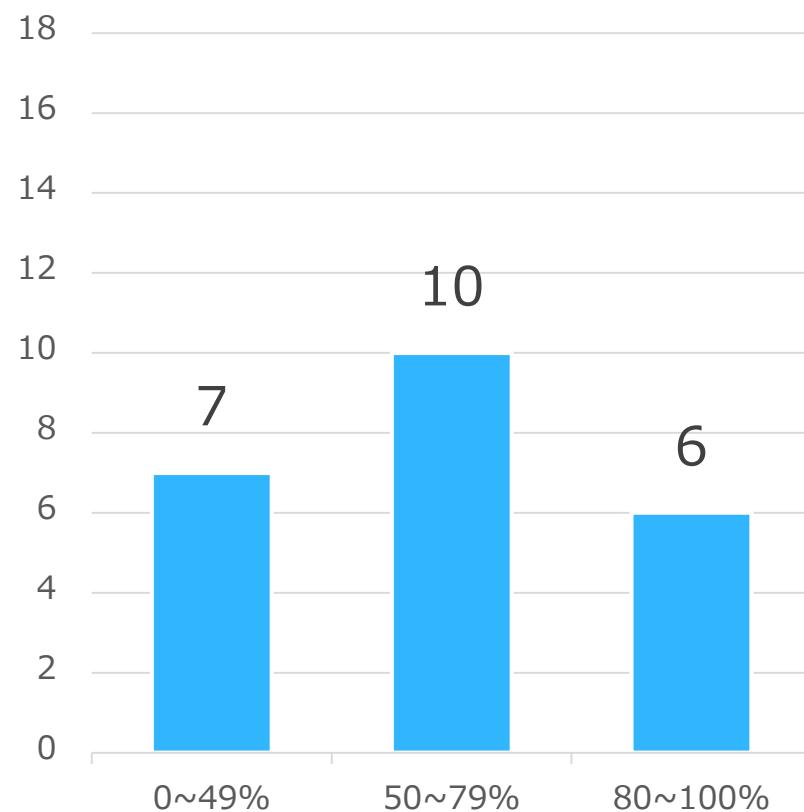
臨床試験の受託経験ありの95%でバリデーションを実施している。
バリデーション未実施回答のうち非臨床でなら経験ありとの回答。



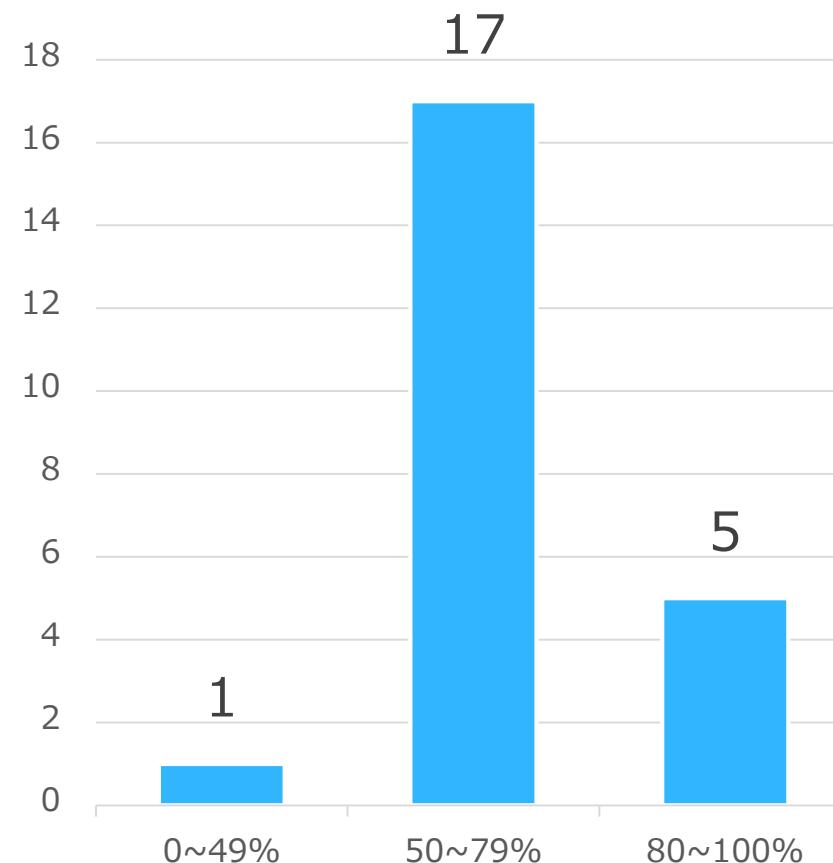
Q34-35 分析CROのバイオマーカー分析時の情報取得状況

Q34-35. 委託者からバイオマーカー測定評価の目的に関する情報がどの程度提供されていると感じますか？
Number of responses: 23

情報要求しない場合の取得率



情報要求した場合の取得率

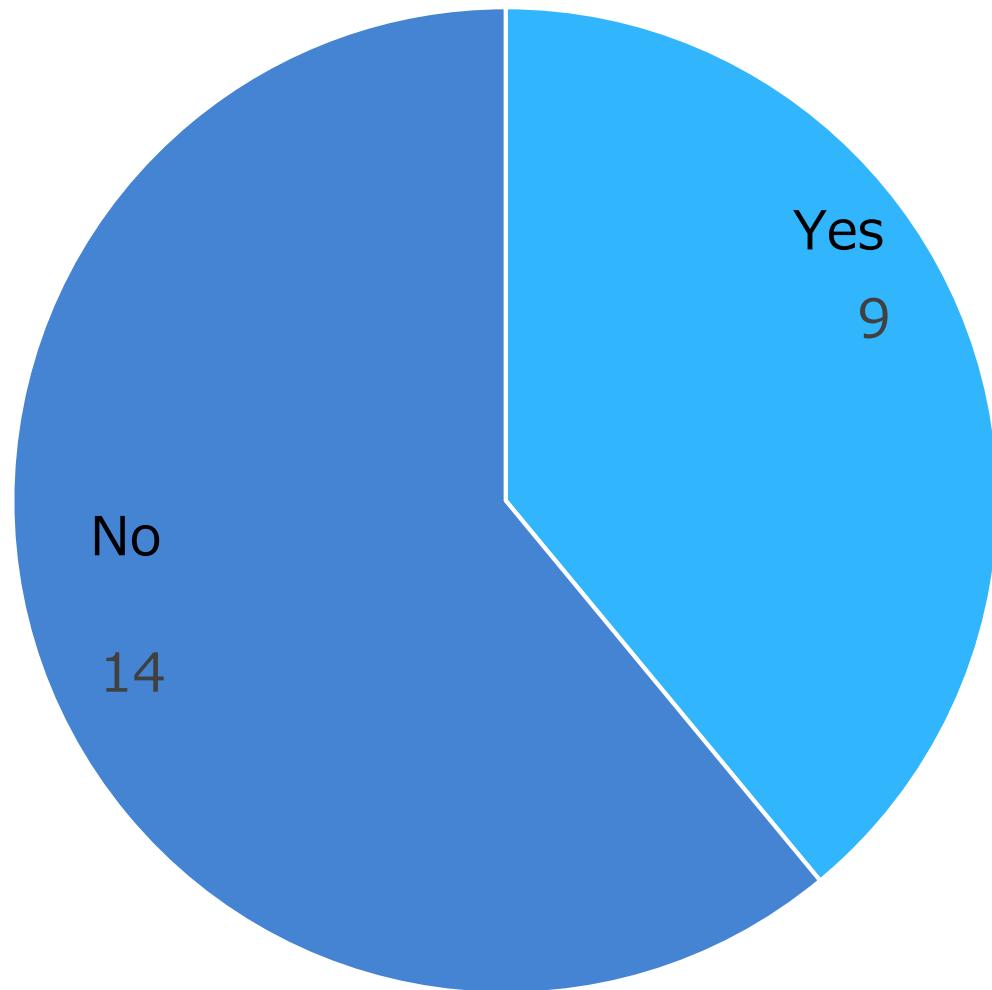


<http://bioanalysisforum.jp/>

全体の65%が情報を要求することで情報が更に貰えたと感じた。

Q36 分析CROのバイオマーカー分析時の情報取得状況

Q.委託者からの情報不足によりバイオマーカー関連業務に支障をきたしたことがありますか？ Number of responses:23



キーワード	不足情報の詳細
感度	濃度推移の予測ができず，測定範囲が不十分（感度不足，上限超えなど）であった。
感度	予測濃度の情報が不足しており，定量範囲の設定がずれていた。
感度	時間経過とともに増えるバイオマーカーなのか，減るのか，一定なのかの情報が不足していた。
試験材料・感度	測定材料の情報（血漿か血清か），健常人の濃度とくらべて低いあるいは高い値が予測されるのかとの情報が不足していた。
試験材料	市販キットの入手についての情報が不足していた。
安定性	安定性情報など委託者も把握できていない情報があった。
信頼性	どの程度の信頼性をもたせた結果が必要かの判断が難しいことがあった。
マトリックス	測定対象が反応後の生成物であり，ほかの共存成分の影響を受けた。

<http://bioanalysisforum.jp/>

支障をきたしたことがあるという方は4割程度。
感度や試験材料についてなど委託者も把握できていないものもあるのではとの見解。
CROもプロジェクト開発に積極的に参加する環境が望ましい。



Q37 バイオマーカー分析技術の種類 (複数回答可)

No.	ELISA/ECL (single)	ELISA/ECL (multiplex)	LC-MS/MS (quantitative analysis)	LC-MS (metabolomics)	LC-MS (proteomics)	Commercial kit (except ELISA/ECL)	FACS	qPCR	Microarray	NGS	Pathological staining (ISH, ICH)	Others
1	■	■	■	■		■						
2	■		■									
3	■	■	■									
4	■	■	■	■		■		■				
5	■	■	■									
6	■	■	■	■		■	■					
7	■	■	■				■	■				
8	■	■	■			■						
9	■	■	■				■	■		■	■	■
10	■	■	■									
11	■	■	■				■	■				
12	■	■	■				■	■				
13	■	■	■	■			■					
14	■	■	■									
15	■	■	■						■	■	■	
16	■	■	■	■			■					
17	■	■	■	■					■			
18	■	■	■				■					
19	■	■	■			■	■	■				
20	■	■	■									
21	■	■	■				■	■				
22	■	■	■				■	■				
23	■	■	■	■	■		■	■				

Number of responses : 23

- CROの約9割がLC-MS/MSとLBA技術を所有
- 回答者により、所有機器数に偏りがある

<その他の回答>

No.9 : IMS (イオンモビリティスペクトロメトリー)

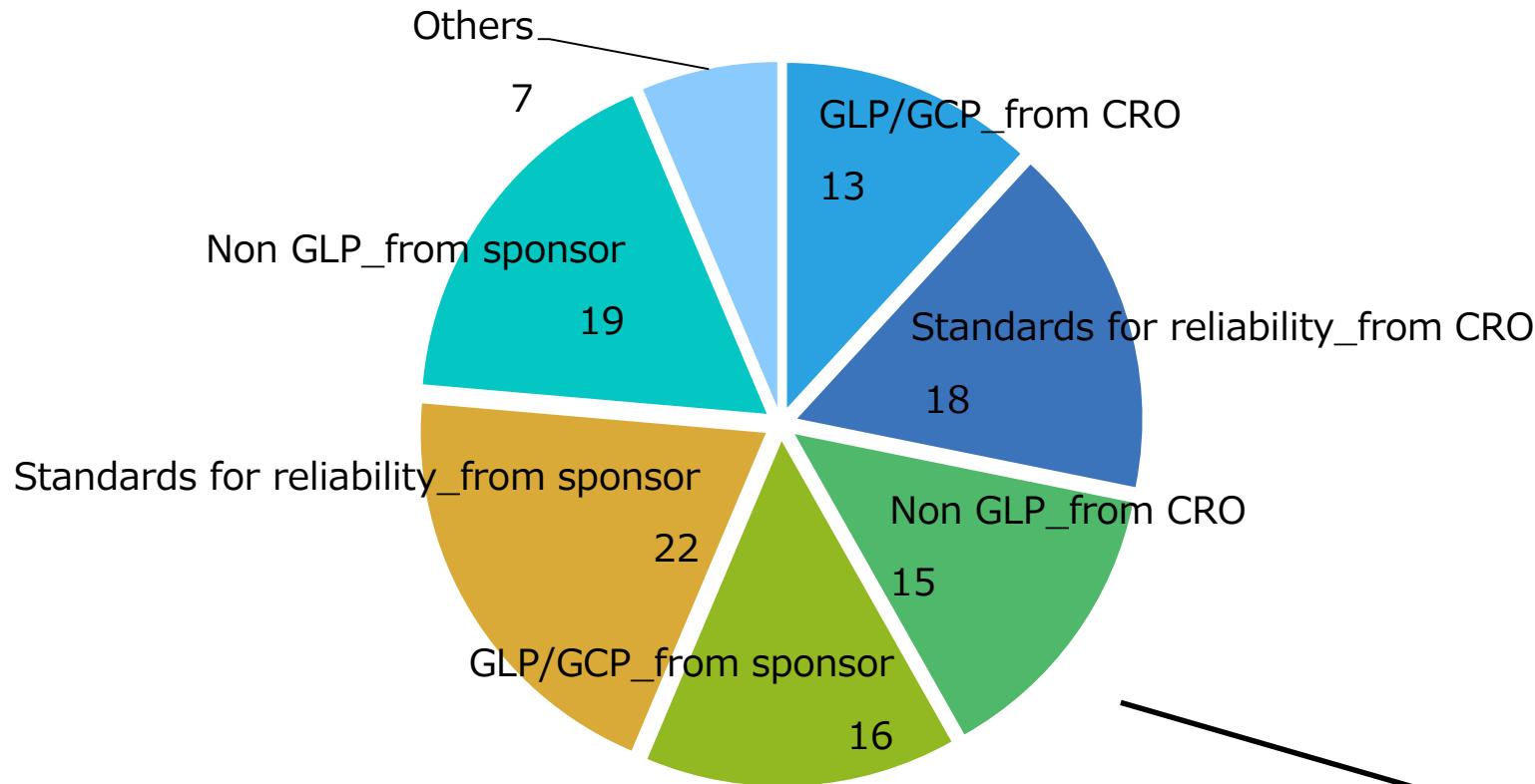
• ELISA,ECL,LC-MS/MSについてはBM測定には必須であり、殆どの企業が所有していると考えられた。

• 最近ではFACSやqPCRでのBM測定も増加傾向にあるため、FACSやqPCR等の所有率も6割以上になってきていると考える。

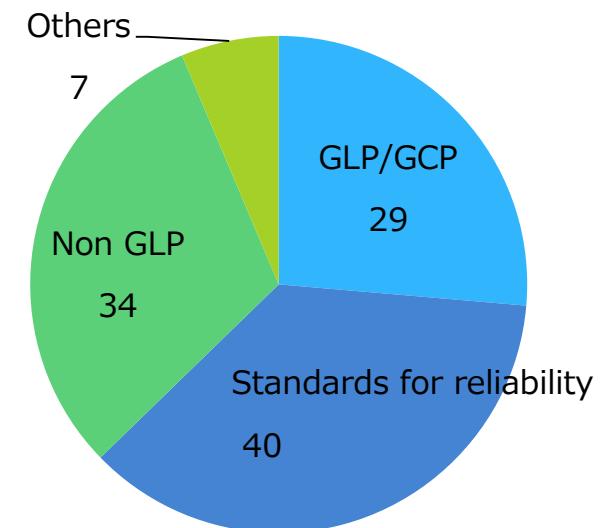


Q38 バイオマーカー分析のレギュレーション基準 (複数回答可)

Number of responses : 23



レギュレーション基準のみ

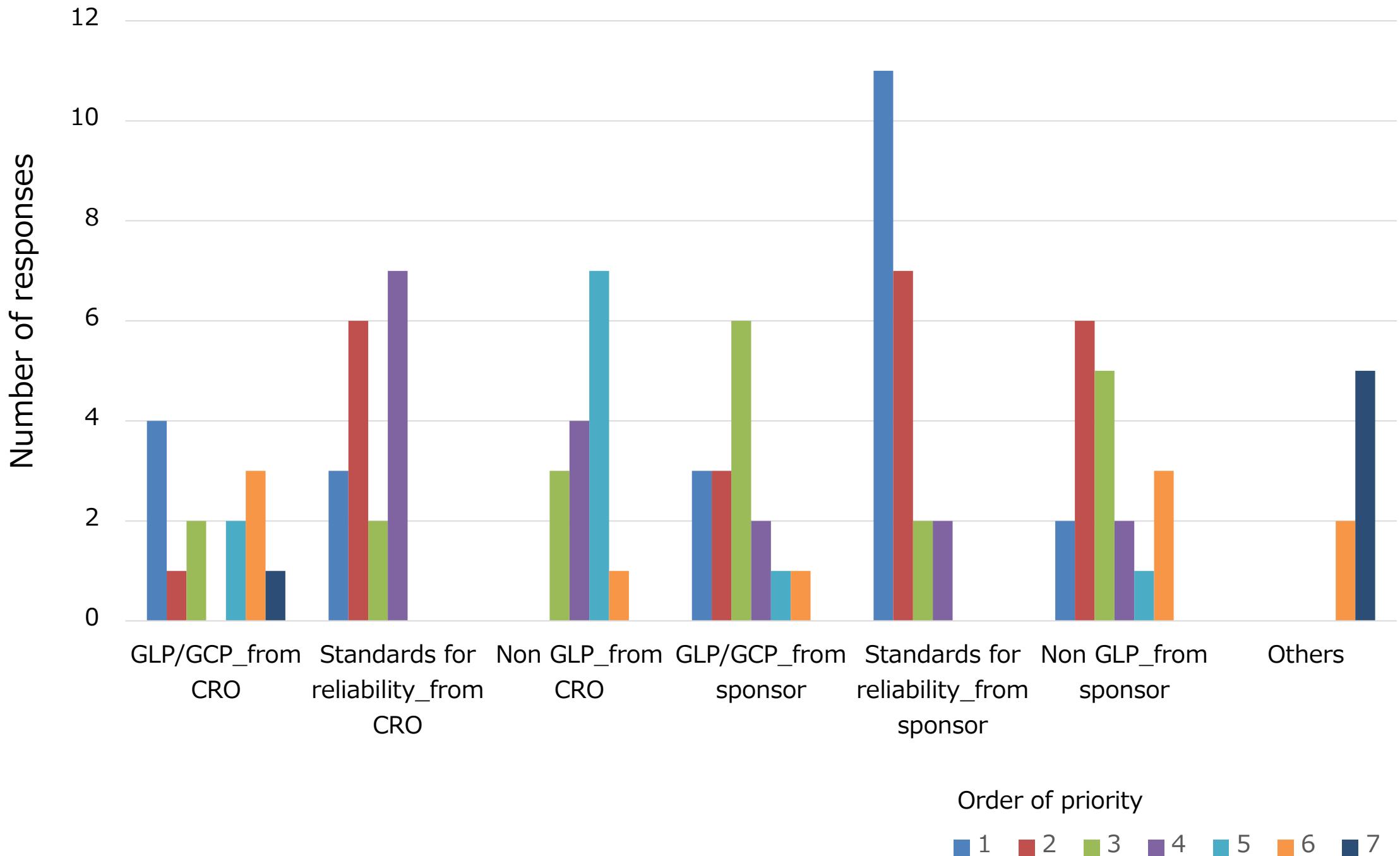


信頼性基準で分析することが最も多く、
基本的には委託者の指示に従った基準に揃えている傾向が見られた。



Q38 バイオマーカー分析のレギュレーション基準 (複数回答可)

Number of responses : 23

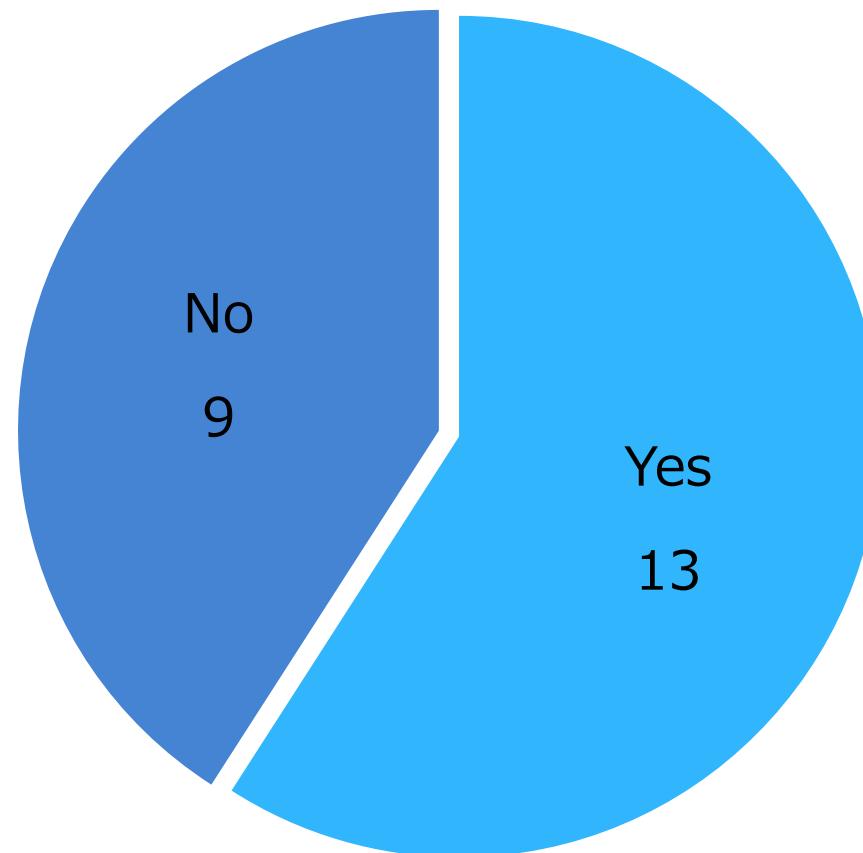


<http://bioanalysisforum.jp/>



Q39 インハウスバリデーション済みの分析技術の有無

Number of responses : 22

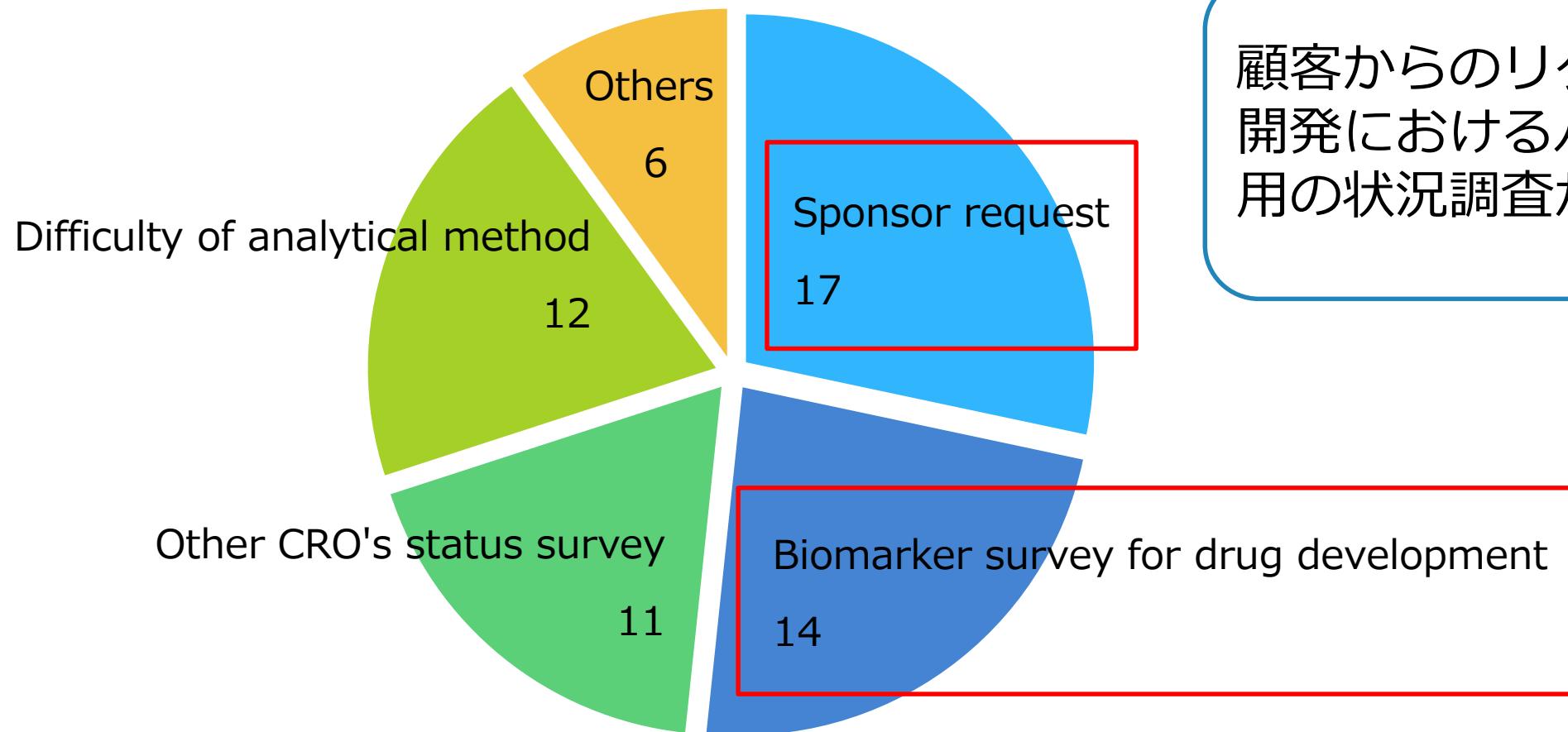


CROの約半数がインハウスバリデーション済みの分析技術を有している。



Q40 インハウスバリデーションを行うバイオマーカーの優先度 (複数回答可)

Number of responses : 19

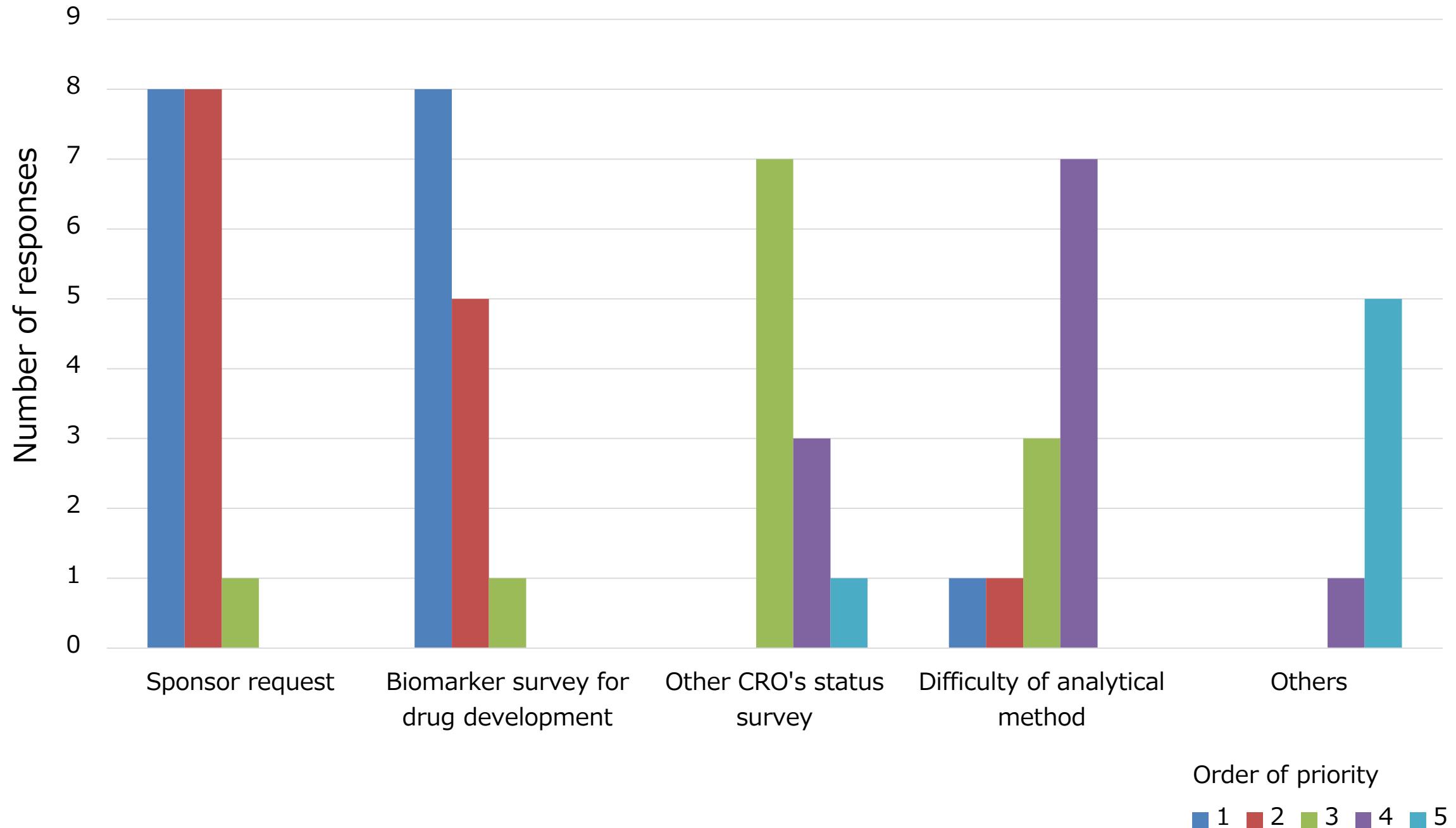


分析法の難易度等の技術的な面によらず、必要なものから優先的に選定している傾向が見られた。



Q40 インハウスバリデーションを行うバイオマーカーの優先度
(複数回答可)

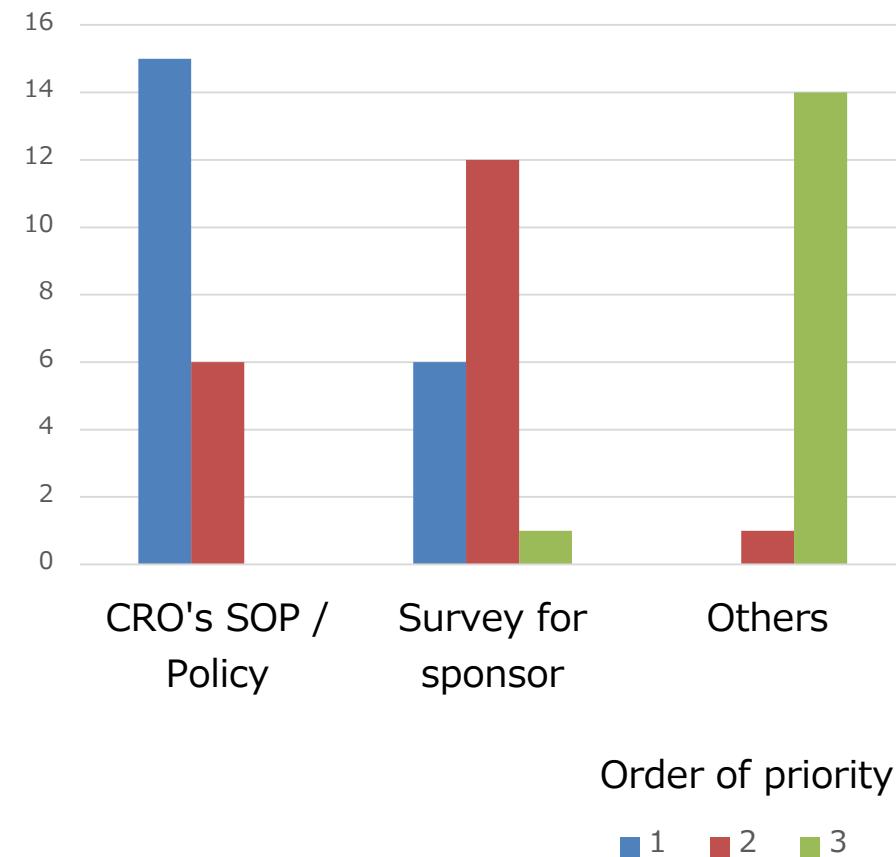
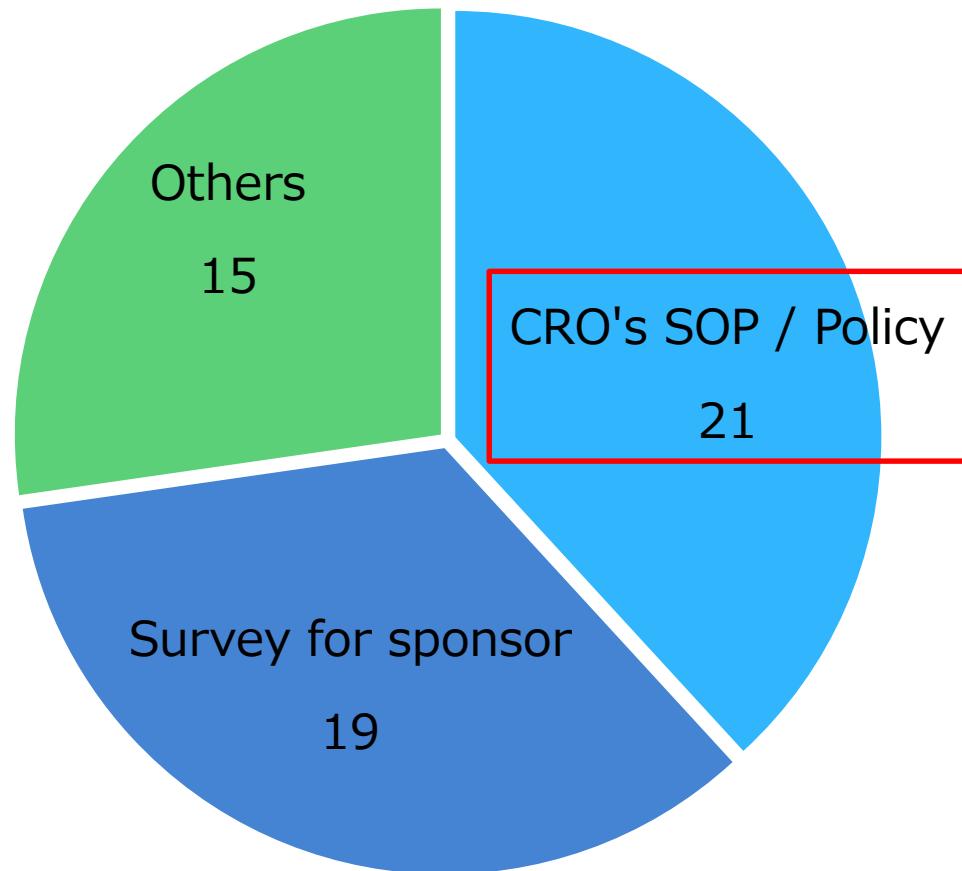
Number of responses : 19



<http://bioanalysisforum.jp/>

Q41 インハウスバリデーションの実施項目や基準の設定理由 (複数回答可)

Number of responses : 21

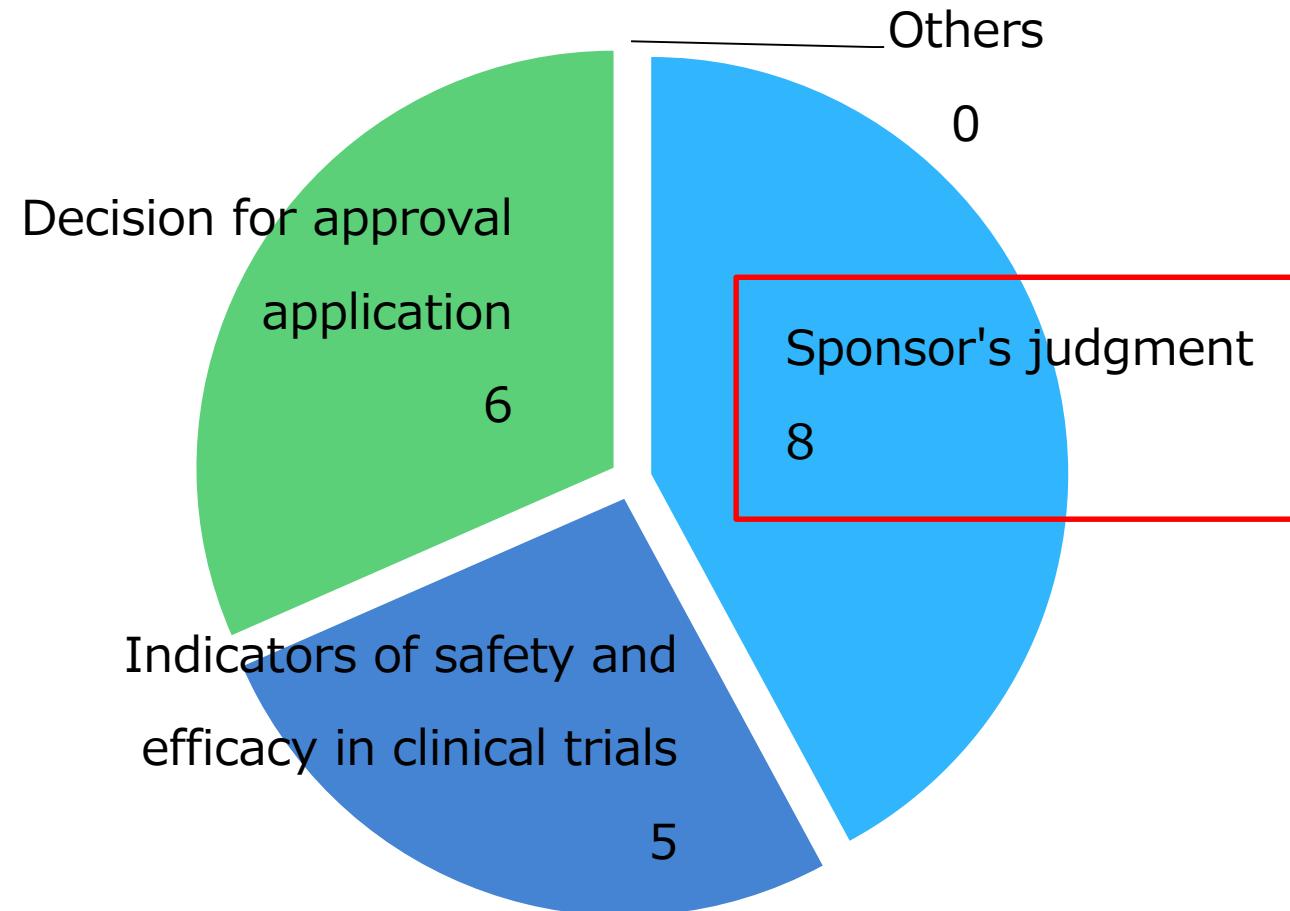


自社SOP/ポリシーを第一選択にしている回答者が多いにも関わらず、BMに関連するSOPを所有しているCROは半数程度であった(Q43参照)。

このことから、バイオマーカーに特化した基準の設定ではなく既存の基準を流用していることが想定される。

Q42 インハウスバリデーション済みのバイオマーカーの判断レベル

Number of responses : 19



CROとしては製薬メーカーにおける社内判断に使用されると想定している回答者が多かった。

しかし、この質問に対しての回答がCRO側がスポンサーに聞いたことによるものであるのか、想定であるのかが不明のため、製薬メーカーとの感覚は同じであると言い切ることは難しい。

Q43 バイオマーカーに関連するSOPの有無

No.	BM analysis method development	BM analysis method validation	BM analysis method	Others
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

Number of responses : 15

回答者の約半数がバイオマーカーのバリデーションと測定の方法SOPを有しているが、回答者数が15人のため実際は3割程度しかSOPを有していないと想定される。

このことから、バイオマーカーの分析技術は有しているが、SOPまでは作成していないCROが多いことが想定される。

その他の回答

No.1 : なし（薬物濃度測定法SOPを転用のため）

No.4 : なし

No.6 : 機器分析の測定対象としては、医薬品等の化学物質と、あえて区別していない（特有の注意事項はあるが）

No.13 : バイオマーカー専用のSOPは有してありません。

Q44 所有しているバイオマーカー分析技術の特徴

Number of responses : 10

強みとしては、分析技術の幅広さに関するものが多いのに対して、
弱みとしては、バイオマーカーに対する実績や知識不足に関するものが大多数であった。
このことから、分析手法については多くの機器の経験があるが、バイオマーカーの測定自体の経験は少ないという現状が見られる。

強み	弱み
多様なプラットフォームでの分析が可能	CROのため蓄積した知見の情報提供が困難なケースが多い
堅牢性, 選べる分析手法 (LBA, LC-MS/MS)	試薬, キット使用によりコスト高
レギュレーションに対応した分析	バイオマーカー分析の実績不足
特にございません	分析方法により担当部門が分散している。
分析手法が複数ある	分析以外の、薬理や生化学等の専門知識が足りていない
多種、多様な機器、技術を所有している	当ラボでは動物実験ができない (マルチサイトでは実施可能)
基本的には依頼されたバイオマーカーの測定に対応できる	二次抗体作成などに時間がかかる
Simoaでの受託測定が可能であること	
多種の分析に対応できる点	実績が少ない点
多種多様な機器を所有	経験。知識不足

拡充予定の技術

デジタルELISAなどによる高感度測定
Multiple ECL, Hybridization LC-MSなど
現在のところ予定がない
高感度ELISA装置の導入
バイオマーカーの網羅的解析
未定

拡充予定については、デジタルELISA, Multiple ECL, Hybridization LC-MS等, 回答者によって様々であった。

Q45 当DGに期待することやアンケートの感想

- バイオマーカー分析はその使用目的により対応の幅が広く、また分析法の妥当性を述べるのが難しいケースが多いため、**参考となる指針**があると大変助かります。
- **バリデーションの実施項目や評価基準がどのようになっているか**を調査していただくと助かります。また**申請時に測定法の精度等がどの程度要求されるのか**の情報がありましたらお調べ頂けると助かります。
- 詳細は知らないのですが、海外ではバイオマーカーの分析ではqualificationという位置づけが存在すると伺っています。日本でも従来の分析の延長線上ではなく、**適切な位置づけが明確になること**を期待しております。
- **特殊な生体試料の入手**に苦労しており、例数が確保できない（そもそも入手できない）ことがあります。その場合の最低例数について協議いただければ幸いです。

実施基準や項目についての指標を希望する回答が多く見られた。
また特殊な生体試料の入手についての意見もあり、測定できる試料が増えても企業の体制が追い付いていない現状が見られる。



アンケート第2弾

LC-MS/MS、LBAのバリデーション

- ・ 実検体分析の実施状況について



Survey #2 - アンケートの趣旨

<アンケートの趣旨>

- 第1弾アンケートの結果、バイオマーカー研究においてLC-MS/MS法やLigand binding法が分析手法の主流であることが改めて確認できた。
- バイオマーカー分析におけるLC-MS/MS法やLigand binding法のバリデーションや実検体分析の実施状況を把握するためアンケートを実施した。
- なお、各設問に対して、回答者の経験・事例を5つまで回答可能とした。

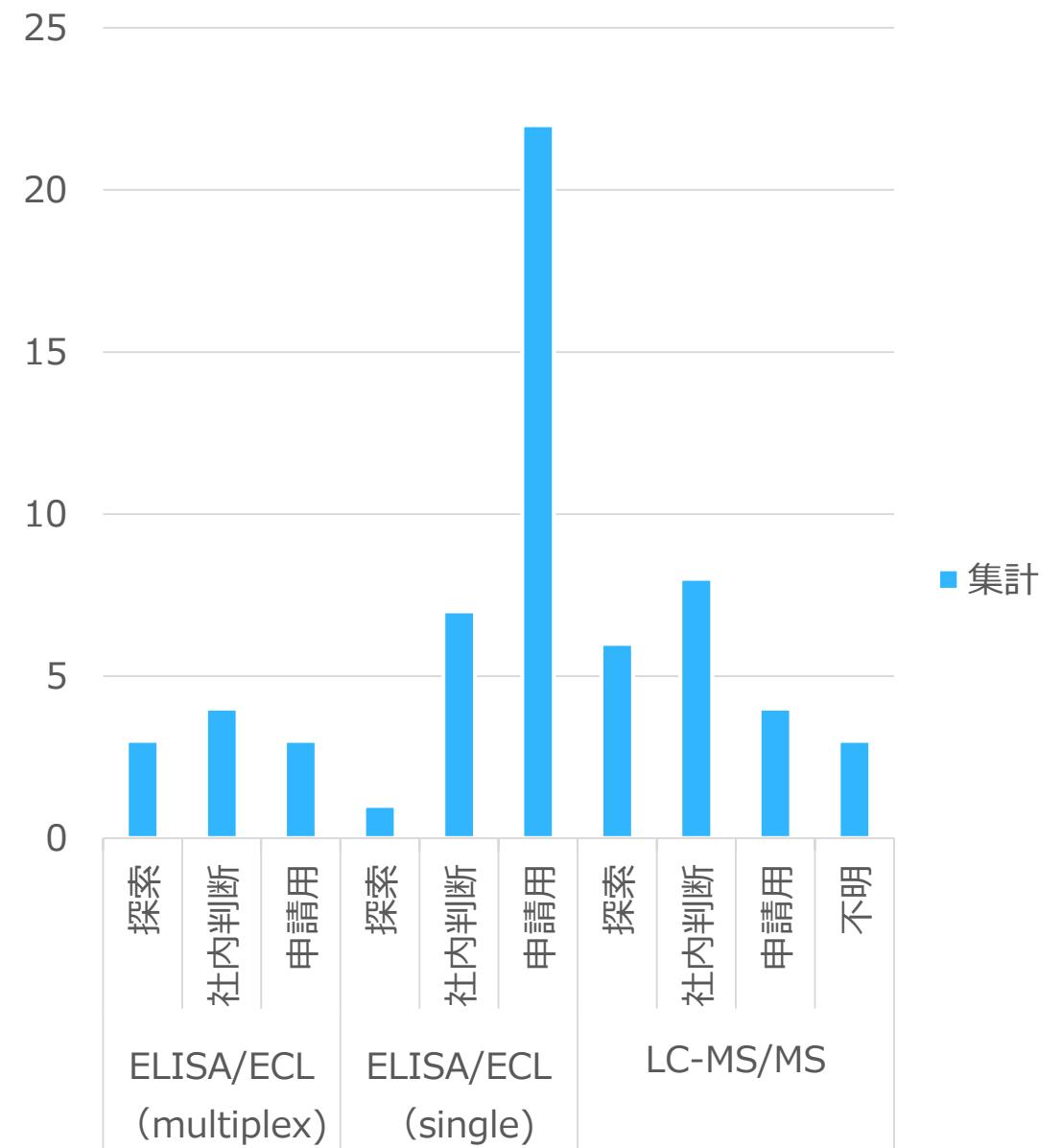
<実施期間>

- 2019年12月5日～16日



回答いただいた分析法の分類

	回答数
ELISA/ECL (multiplex)	10
探索	3
社内判断	4
申請用	3
ELISA/ECL (single)	30
探索	1
社内判断	7
申請用	22
LC-MS/MS	21
探索	6
社内判断	8
申請用	4



<http://bioanalysisforum.jp/>

- 42名の方から61事例を回答いただきました。
- 回答者の所属内訳は、製薬メーカー23名、CRO18名、その他1名



Singleplex ELISA/ECL~質問と全回答

Q1 分析した目的は？

Q2 どのステージの分析を行うための分析

法ですか？ (Yes: , No:)

Q3 分析法の妥当性の確認方法は？

(Validation、 スペック確認)

Q4 妥当性を示すための判断基準は？

(BMV基準、 Fit for purpose)

Q5 妥当性を示すための検討項目は？

(Yes , No:)

Purpose	Q2					Q3	Q4	Q4												
	Preclinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Validate or not	Criteria	Selectivity	Calibration curve	Accuracy & Precision	Dil. Linearity	Stability (Matrix)	Stability (STD solution)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Not Performe	
Exploration						<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Internal Decision making	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>													
	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>													
NDA		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																
				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															

http://bioanalysisforum.jp/



Multiplex ELISA/ECL ~ 質問と全回答

Q1 分析した目的は？

Q2 どのステージの分析を行うための分析法ですか？ (Yes: ■, No: □)

Q3 分析法の妥当性の確認方法は？

(■ Validation、 ■ スペック確認)

Q4 妥当性を示すための判断基準は？

(■ BMV基準、 ■ Fit for purpose)

Q5 妥当性を示すための検討項目は？

(Yes: ■, No: □)

	Preclinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Validate or not	Criteria	Selectivity	Calibration	Accuracy	Dil. Linearity	Stability	Stability (STD)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Not Performe	
Purpose																				
Exploration	■	■				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Internal Decision making	■	■				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NDA		■				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



LC/MS/MS~質問と全回答

Q1 分析した目的は？

Q2 どのステージの分析を行うための分析法ですか？ (Yes: ■、No: □)

Q3 分析法の妥当性の確認方法は？

(■ Validation、 ■ スペック確認)

Q4 妥当性を示すための判断基準は？

(■ BMV基準、 ■ Fit for purpose)

Q5 妥当性を示すための検討項目は？

(Yes: ■、No: □)

Q1	Q2					Q3	Q4	Q5													
	Preclinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III			Validate or not	Criteria	Selectivity	Calibration curve	Accuracy	Dil. Linearity	Stability (Matrix)	Stability (STD)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Not Performe
Purpose	■					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Exploration	■					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Internal Decision making	■	■				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NDA		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Unknown	■					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

<http://bioanalysisforum.jp/>



評価目的とバリデーションの 実施状況について

BMの評価目的とバリデーションの実施状況について

◆ 回答数

Purpose	ELISA(S)	ELISA(M)	LC-MS/MS
Exploration	1	3	6
Internal decision	7	4	8
NDA	21	3	4
Unknown	0	0	3

◆ バリデーションを実施した割合 (%)

Purpose	ELISA(S)	ELISA(M)	LC-MS/MS
Exploration	0	100	17
Internal decision	100	100	63
NDA	100	100	100
Unknown	-	-	100

◆ BMVの基準に従った割合

Purpose	ELISA(S)	ELISA(M)	LC-MS/MS
Exploration	0	33	50
Internal decision	0	50	38
NDA	71	0	25
Unknown	-	-	100

◆ 実施したバリデーション項目数 (平均)

Purpose	ELISA(S)	ELISA(M)	LC-MS/MS
Exploration	2.0	6.7	5.0
Internal decision	6.3	6.0	5.8
NDA	7.1	5.3	6.8
Unknown	-	-	8.0

- 目的の重要度に応じ、バリデーション実施割合、項目が増える傾向が見られた。
- 目的が不明（CROが回答）の場合、バリデーション実施項目が最も多かった。

分析法の妥当性を示すために 実施した項目



Singleplex ELISA/ECL

分析法の妥当性を示すために実施した項目

➤ (表中の数字は全回答数に対する割合)

Purpose	Selectivity	Calibration Curve	Accuracy & Precision	Dil. Linearity	Stability (Matrix)	Stability (Solution)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Noting
Exploration	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Internal decision	86	100	100	57	100	14	71	57	29	14	0	0
NDA	90	100	100	86	95	38	43	43	67	48	5	0

- 70%以上実施されている項目を赤字で示した。
- MRDはBMVガイドラインで実施が要求される項目ではないため、申請目的の場合に分析法開発段階で確認し、妥当性を示すための評価項目として実施した割合が低いと考えられた。
- BM分析では、平行性が重要といわれているが実施割合は約50%程度と高くない。



Singleplex ELISA/ECL

重要と考える項目と実施量

重要と考えた項目 Key Parameter	Purpose	validate or not	Criteria	分析単位 Run	例数 N	
① Accuracy & Precision	探索			1	3	
	社内判断			3	4	
	申請用				6	
					3	6
					5	3
					6	3
					8	3
					6	3
					9	2
					12	2
					6	3
			6	3		
② Selectivity	社内判断			1	10	
	申請用			2	22	
				1	10	
				1	50	
③ Parallelism	社内判断			1	3	
				1	3	
				1	3	
	申請用			1	3	
④ Specificity	社内判断			1	10	
	申請用			6	3	
				1	3	
⑤ Dil. Linearity	申請用			1	3	
				1	3	
⑥ Cal. Curve	社内判断			3	3	
⑦ Others	申請用			3	12	

＜重要と考える項目・回答数＞ ①～⑦は左表の項目に対応

Purpose	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
Exploration	1	-	-	-	-	-	-
Internal decision	1	1	3	1	-	1	-
NDA	12	3	1	2	2	-	1

＜実施した分析単位・最頻値＞

Purpose	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
Exploration	1	-	-	-	-	-	-
Internal decision	3	1	1	1	-	3	-
NDA	6	1	1	1,6	1	-	3

＜実施した例数・最頻値＞

Purpose	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
Exploration	3	-	-	-	-	-	-
Internal decision	4	10	3	10	-	3	-
NDA	3	10~ 50	3	3	3	-	12

http://bioanalysisforum.jp/



Multiplex ELISA/ECL

分析法の妥当性を示すために実施した項目

➤ (表中の数字は全回答数に対する割合)

Purpose	Selectivity	Calibration Curve	Accuracy & Precision	Dil. Linearity	Stability (Matrix)	Stability (Solution)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Noting
Exploration	100	100	100	67	100	33	67	67	33	0	0	0
Internal decision	75	100	100	50	100	25	75	50	0	25	0	0
NDA	67	100	100	67	67	0	100	33	0	0	0	0

- 70%以上実施されている項目を赤字で示した。
 - 他の分析法に比べMRDの実施率が高いのが特徴的であった。
- ただし例数が少ないため、さらなる情報蓄積が必要



Multiplex ELISA/ECL

重要と考える項目と実施量

重要と考えた項目 Key Parameter	Purpose	Validate or not	Criteria	分析単位 Run	例数 N
① Selectivity	探索	■	■	1	10
		■	■	1	10
	社内判断	■	■	1	10
		■	■	1	6
② Accuracy & Precision	探索	■	■	6	3
	申請用	■	■	3	6
		■	■	5	6
③ Parallelism	社内判断	■	■	3	3
		■	■	3	3
④ MRD	申請用	■	■	1	5

<重要と考える項目・回答数> ①~④は左表の項目に対応

Purpose	①	②	③	④
Exploration	2	1	-	-
Internal decision	2	-	2	-
NDA	-	2	-	1

<実施した分析単位・最頻値>

Purpose	①	②	③	④
Exploration	1	6	-	-
Internal decision	1	1	3	-
NDA	-	3,5	-	1

<実施した例数・最頻値>

Purpose	①	②	③	④
Exploration	10	3	-	-
Internal decision	-	-	3	-
NDA	6,10	6	-	5

http://bioanalysisforum.jp/



LC/MS/MS

分析法の妥当性を示すために実施した項目

➤ (表中の数字は全回答数に対する割合)

Purpose	Selectivity	Calibration Curve	Accuracy & Precision	Dil. Linearity	Stability (Matrix)	Stability (Solution)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Noting
Exploration	67	83	83	33	50	33	50	17	50	17	0	17
Internal decision	75	100	100	50	63	25	63	63	38	0	0	0
NDA	100	75	100	75	75	75	100	75	0	0	0	0
Unknown	100	100	100	100	100	100	100	100	0	0	0	0

<http://bioanalysisforum.jp/>

- 70%以上実施されている項目を赤字で示した。
- 実施率が70%未満の項目の取捨選択に明確な傾向は認められない。



LC-MS/MS

重要と考える項目と実施量

重要と考えた項目 Key Parameter	Purpose	Validate or not	Criteria	分析単位 Run	例数 N
① Accuracy & Precision	探索	Green	Green	1	3
		Green	Red	3	3
		Red	Red	3	5
	社内判断	Green	Green	1	5
		Green	Green	1	5
		Red	Green	3	5
		Red	Green	3	5
	申請用	Red	Red	6	6
		Red	Green	3	6
		Red	Green	3	5
	不明	Red	Red	3	5
		Red	Red	3	5
Red		Red	3	5	
② Stability (Matrix)	探索	Green	Green	3	5
	社内判断	Green	Green	3	5
③ Cal. Curve	探索	Green	Red	3	6
	社内判断	Red	Red	3	1
④ Selectivity	探索	Green	Green	1	5
⑤ Matrix effect	申請用	Red	Green	3	10

<重要と考える項目・回答数> ①~⑤は左表の項目に対応

Purpose	①	②	③	④	⑤
Exploration	3	1	1	1	
Internal decision	5	1	1		
NDA	3				1
Unknown	3				

<実施した分析単位・最頻値>

Purpose	①	②	③	④	⑤
Exploration	3	3	3	1	
Internal decision	3	3	3		
NDA	3				3
Unknown	3				

<実施した例数・最頻値>

Purpose	①	②	③	④	⑤
Exploration	3	5	6	5	
Internal decision	5	5	1		
NDA	6				10
Unknown	5				



Accuracy and Precisionで実施したRun数 ~C-Path文書との比較

	* C-Path		LC/MS/MS	LBA
Discovery/ Exploratory Validation	<ul style="list-style-type: none"> Not Required 	探索目的	1 runs (1件) 3 runs (2件)	1 runs (1件) 6 runs (1件)
Translational /Partial Validation	<ul style="list-style-type: none"> Minimum two runs 	社内判断	1 runs (2件) 3 runs (3件)	3 runs (1件)
Full Validation	<ul style="list-style-type: none"> 6 runs for LBA minimum 3 runs for MS assay 	申請用	3 runs (2件) 6 runs (1件)	3 runs (2件) 5 runs (2件) 6 runs (7件) 8 runs (1件) 9 runs (1件) 12 runs (1件)

- 探索・社内判断目的の分析法のバリデーションでは、C-Path*の推奨よりも多くのRun数のAccuracy&Precision確認が実施される傾向が認められた。

- :Critical Path Institute., Points to Consider Document: Scientific and Regulatory Considerations for the Analytical Validation of Assays Used in the Qualification of Biomarkers in Biological Matrices (2019)

開発ステージとバリデーション実施の関係性

- ✓ 当初は、第一相試験、前期第二相試験では、探索的な位置づけのBM研究が多くバリデーションも比較的簡易な状況となり、開発後期では、より厳格なバリデーションが実施されているのではないかと想定していた。
- ✓ しかし、オンコロジーや希少疾患領域では、いわゆる大規模臨床試験を実施せずに承認申請を行うことがあるため、浅い開発ステージのBMデータも承認申請に用いる状況がありえる。
- ✓ そのことを念頭にアンケート結果をご確認ください。



Singleplex ELISA/ECL ~開発ステージとの関係性~

分析を予定した開発ステージ /Development stage	Preclinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Purpose	Validate or not	Criteria	Selectivity	Calibration curve	Accuracy	Dil. Linearity	Stability (Matrix)	Stability (STD)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Not Performe	
探索的試験/Exploratory Trial (Ph1、Ph2a) のみ	Blue					社内判断 /Internal	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
	Blue						NDA	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
	Blue							Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
	Blue							Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
	Blue							Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
検証試験/confirmatory trial (Ph2b、Ph3) を含む		Blue	Blue	Blue	Blue	NDA	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	
		Blue	Blue	Blue	Blue		Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
		Blue	Blue	Blue	Blue		Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
		Blue	Blue	Blue	Blue		Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
		Blue	Blue	Blue	Blue		Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

- ✓ 前期第二相試験までの検体分析を予定した場合でも、50%以上の事例で申請を目的とした分析法を立ち上げていた。
- ✓ 後期第二相以降の検体分析を予定した場合、全事例で申請目的の分析法を立ち上げていた。ただし、分析法の立ち上げ時期は第一相試験、前期第二相試験以前の事例が多い。

<http://bioanalysisforum.jp/>



Multiplex ELISA/ECL ~開発ステージとの関係性~

分析を予定した開発ステージ /Development stage	Preclinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Purpose	Validate or not	Criteria	Selectivity	Calibration curve	Accuracy	Dil. Linearity	Stability (Matrix)	Stability (STD)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Not Performe	
探索的試験/Exploratory Trial (Ph1、Ph2a) のみ						探索 /Explor ation	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
						社内判断 /Intern al	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
						NDA	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
							Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
							Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
							Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

✓ **すべてが前期第二相試験
までの検体分析を予定し
たものであった。**

✓ **例数が少ないため、さらなる情報蓄積が必要ではあるが、Multiplex ELISA/ECLは、バイオマーカーの絞り込みに用いる場合が多いのではないかと？その場合、申請目的の分析法とする必要性は低いと考えられる。**



LC/MS/MS

～開発ステージとの関係性～

分析を予定した開発ステージ /Development stage	Preclinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Purpose	Validate or not		Selectivity	Calibration curve	Accuracy	Dil. Linearity	Stability (Matrix)	Stability (STD)	MRD	Parallelism	Specificity	Matrix effect	Carryover	Not Performe		
								Criteria														
探索的試験/Exploratory Trial (Ph1、Ph2a) のみ						探索 /Explora tion																
						社内判断 /Interna I																
							NDA															
	検証試験/confirmatory trial (Ph2b, Ph3) を含む						NDA															

- ✓ 前臨床の検体分析のみを予定した分析法は、申請目的はほぼなく（1/11例）、半数以上（6/11例）でバリデーションも実施されていなかった。
- ✓ 前期第二相試験までの検体分析を予定した場合でも、半数以上（4/7例）で申請目的の分析法を立ち上げていた。
- ✓ 後期第二相以降の検体分析を視野に入れた1例は申請目的の分析法を立ち上げていた。

<http://bioanalysisforum.jp/>



実検体分析について その他の分析法について

実検体分析時の実施項目

➤ Singleplex ELISA/ECL

	検量線を使用	QC試料を使用	分析単位の採 否基準を設定	ISRを実施	分析目的にか なつた評価がで きましたか？
探索	100.0%	100.0%	50.0%	0.0%	100.0%
社内判断	100.0%	100.0%	100.0%	0.0%	85.7%
申請用	100.0%	100.0%	100.0%	28.6%	90.5%

➤ Multiplex ELISA/ECL

	検量線を使用	QC試料を使用	分析単位の採 否基準を設定	ISRを実施	分析目的にか なつた評価がで きましたか？
探索	100.0%	100.0%	66.7%	0.0%	100.0%
社内判断	100.0%	75.0%	100.0%	0.0%	100.0%
申請用	100.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%

➤ LC/MS/MS

	検量線を使用	QC試料を使用	分析単位の採 否基準を設定	ISRを実施	分析目的にか なつた評価がで きましたか？
探索	100.0%	100.0%	60.0%	0.0%	100.0%
社内判断	87.5%	87.5%	87.5%	25.0%	87.5%
申請用	100.0%	100.0%	100.0%	25.0%	100.0%
不明	100.0%	100.0%	100.0%	66.7%	100.0%

DGコメント

- 少数ではあるもののISRの実施例があった。
- BM評価の目的不明 (at CRO)では、2/3例で実施している。

→Pivotalでない

BiomarkerでもISRが実施されているのではないか？



バリデーションの標準化が必要と思われる分析法

回答者	qPCR	FACS	LC-MS(metabolomics)	LC-MS(proteomics)	免疫染色 (ISH, ICH)	microarray	NGS
分析CRO	1	2	4	5	3	6	7
CRO	1	2	4	5	7	3	6
製薬メーカー	1	2	5	4	3	8	8
製薬メーカー	1	2	6	7	4	5	3
製薬メーカー	1	2	8	8	3	8	8
製薬メーカー	1	2	8	8	4	5	3
分析CRO	1	2	8	8	8	3	8
製薬メーカー	1	2	8	8	8	8	8
分析CRO	1	2	8	8	8	8	8
製薬メーカー	1	3	2	4	6	5	7
製薬メーカー	1	3	8	8	2	8	8
分析CRO	1	8	3	2	8	8	8
分析CRO	2	1	3	4	8	8	8
分析CRO	2	1	4	3	7	5	6
製薬メーカー	2	1	5	4	8	7	6
製薬メーカー	2	1	5	6	3	7	4
製薬メーカー	2	1	8	8	3	8	8
分析CRO	2	1	8	8	8	8	8
製薬メーカー	2	3	8	8	1	4	8
製薬メーカー	2	4	5	8	1	3	8
分析CRO	2	8	8	8	8	1	8
分析CRO	3	4	1	2	7	5	6
製薬メーカー	3	8	1	2	8	8	8
製薬メーカー	3	8	1	2	8	8	8
分析CRO	4	1	3	2	8	5	6
製薬メーカー	8	8	1	2	8	8	8
製薬メーカー	8	8	1	2	8	8	8
分析CRO	8	8	1	2	8	8	8
平均	2.4	3.5	4.8	5.2	5.9	6.3	7.1

※数字は、回答いただいた優先順位

Needs	
High	1
	2
	3
	4
	5
	6
Low	7
	8

Rank	分析法
1	qPCR
2	FACS
3	LC-MS(metabolomics)
4	LC-MS(proteomics)
5	免疫染色 (ISH, ICH)
6	microarray
7	NGS

- BMとしての評価頻度や重要度と必ずしも一致していないと考えられた。
- 今回の回答者の現時点での担当業務が反映されたものと考えられる。たとえば、Omicsと免染は回答者によって順位が大きく割れた。

http://bioanalysisforum.jp/



まとめ

Conclusion-1; BM Research Org.

BM research organization

- Many researchers who feel a challenge with the BM research system.
- In order to understand the "Fit for purpose" and "Context of use" in the involvement of many persons in charge, and to appropriately set requirements and validate the analytical method, bioanalysis personnel need to carry out activities across the organization and flexible responses.

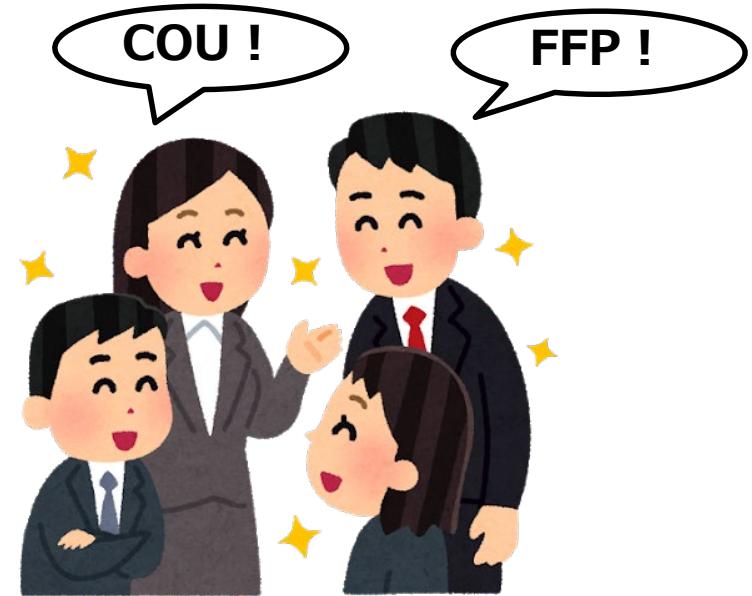
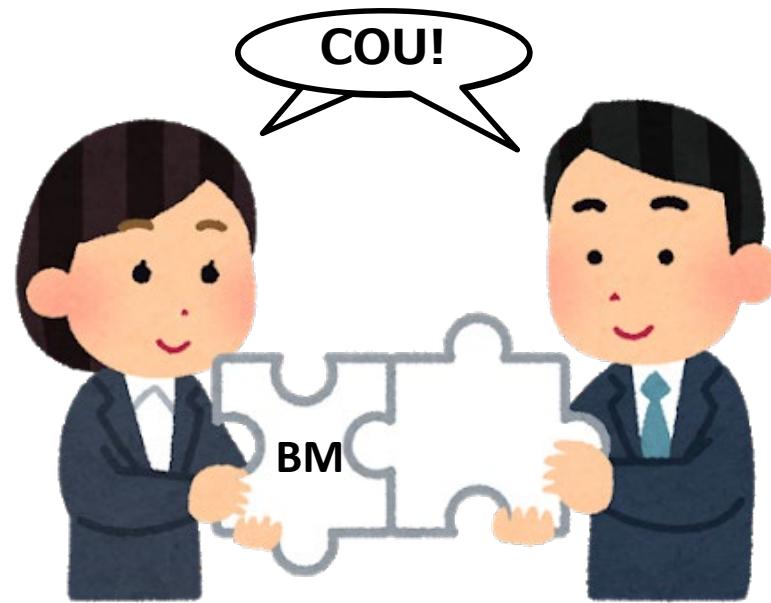
BM研究の体制

- バイオマーカー研究体制に課題を感じている研究員は多い。
- 多くの担当者が関わる中で「Fit for purpose」や「Context of use」を理解し、分析法の要件設定やバリデーションを適切に行うために、バイオアナリシス担当者は組織横断的な活動や柔軟な対応が必要である。



ベストケースシナリオ

組織横断的活動
～製薬企業内～
～製薬企業とCRO～

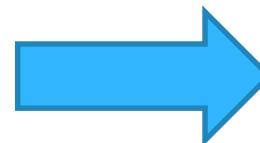


コミュニケーション上手なBA担当者



CoU!, FFP!,
JBF!, DG!,
MoA, PK/PD, TE
Great Idea!

柔軟性のあるBA担当者



Conclusion-2 ; Current situation of Validation

Current situation of Validation

- Pharmaceutical companies in Japan tended to determine the the validation items, numbers and criteria based on the study purpose of BM, etc. However, C-Path document was not fully followed.
- Bioanalysis CRO may taken excessive work due to "CRO's conservative response" and "lack of information from pharmaceutical companies."

Validationの実施状況

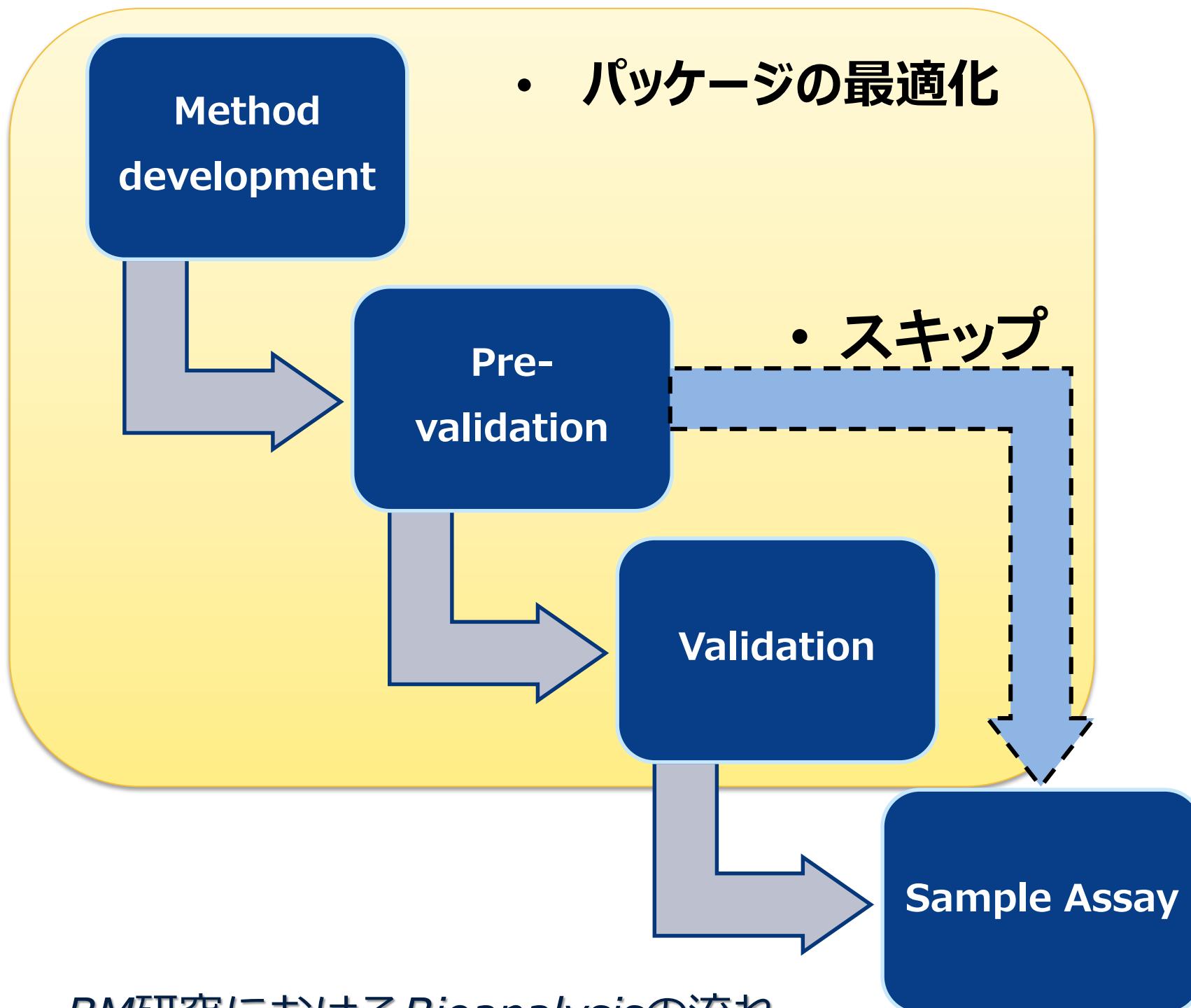
- 日本の製薬企業では、BMの評価目的などを踏まえバリデーションの実施内容を定める傾向が認められた。ただし、探索、社内判断目的のBMでは、C-Path文書での推奨よりも過剰な対応が行われていた。
- 分析CROでは、『CROのコンサバな対応』、『製薬企業からの情報不足』により過剰な対応が行われているかもしれない。

BMデータの位置づけに対する考え方の一例

目的		CTDへの 記載	開発 ステージ	事例
Discovery /Exploratory BM	探索的	しない?	前臨床～ FIH～ POC	<ul style="list-style-type: none"> 社内判断や申請のために評価すべきBMを探索するためのデータなど
Primary/Sec ondary endpoint	社内判断	する	Pivotal	<ul style="list-style-type: none"> MoA、POC、PK/PD関係を確認することによりプロジェクトへの投資判断などを行うためのデータなど
	申請用			<ul style="list-style-type: none"> 開発化合物の有効性・安全性のエンドポイントとなるデータ 体外診断薬

- 多種多様なBMデータの中でも探索的なBMや社内判断に使うBMの位置づけはあいまいになりがち、かつバリデーションの実施要否・項目・基準も悩ましい。
- そこを適切かつ柔軟に対処することがBA担当者の腕の見せ所ではないでしょうか？

BM研究におけるBioanalysisの流れ



BM研究におけるBioanalysisの流れ

- 本年度は、状況把握と課題抽出にとどまりました。
- どのようにパッケージを最適化するのか、どのような場合にValidationをスキップするのかなどネタはまだまだ残っています。
- 来年度、Discussionしてみませんか？