

## 医薬品一般試験法に関する研究 -日本薬局方の国際活動-

国立医薬品食品衛生研究所  
川西 徹



1

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議 (PDG)
- ◆ ICH-Q4B
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方の国際活動
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices

2

## PDG会議の構成

- ◆ 薬局方検討会議 (Pharmacopoeial Discussion Group): 日本薬局方 (JP), 欧州薬局方 (EP), 米国薬局方 (USP) からなり、1989年に発足
- ◆ 通例1年に2回、日米EU医薬品規制調和国際会議専門家作業部会 (ICH EWG) と同時期に開催されてきた
- ◆ 2001年5月からはWHOがオブザーバーとして参加

3

## PDG調和活動の対象と目的

- ◆ 医薬品各条に汎用される一般試験法 (例: 理化学試験法、製剤試験法、物性試験法、微生物試験法、生物薬品関連試験法) および医薬品添加物各条の調和



- ◆ 薬局方ごとに異なる方法や適否判定基準を用いて試験を行わなければならない製薬企業の負担軽減
- ◆ 医薬品製造に共通して用いられる添加物の共通化
- ◆ 最適の科学水準を維持することを通して、国際的な保健衛生の確保を図る

4

## PDGにとっての試験法の調和とは?

- ◆ 調和された方法により原薬、製剤、添加物などを試験するとき、同様な結果をもたらす、適否に関して同じとなる場合に、調和したものとみなす
- ◆ 完全な調和が困難な時は、「部分調和 harmonisation by attribute」をはかることにより調和の努力を行う

5

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議 (PDG) について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際調和
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices

6

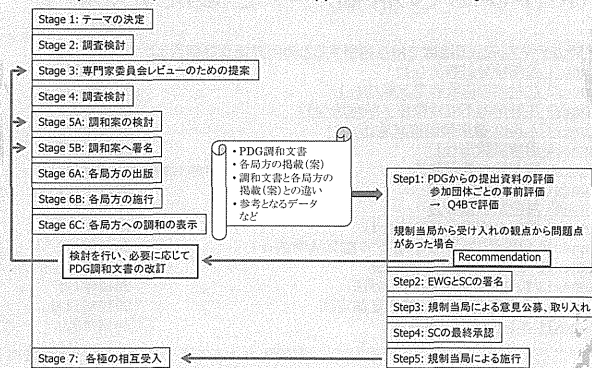
## PDG国際調和とICH-Qとの関係

- ◆ 1997年からPDGはICH Q6A (新医薬品の規格および試験方法の設定について)にあげられた 11の試験法の調和作業に重点的に取り組んだ。
  - ◆ Q-01:溶出試験法; Q-02:崩壊試験法; Q-03/04:製剤均一性試験法(含量均一性試験法/重量偏差試験法); Q-05:微生物限度試験(Q-05a:特定微生物試験; Q-05b:生菌数試験; Q-05c:非無菌医薬品の微生物学的品質特性); Q-06:エンドキシン試験; Q-07:色調試験(機械法); Q-08:注射剤の採取容量試験; Q-09:注射剤の不溶性微粒子試験; Q-10:強熱残分試験; Q-11:無菌試験

7

## PDGとQ4Bとの関係

PDG(Pharmacopoeial Discussion Group) ICH Q4B EWG



8

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議(PDG)について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際活動
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices

9

## PDG国際調和の進捗(ICH-Q4B対象一般試験法)

	合意署名	局方取載
Q-01:溶出試験法	04年6月/08年11月(r1) 08年11月(r2)/10年6月(r3)	06年3月/10年7月(r1) 10年7月(r2)/12年9月(r3)
Q-02:崩壊試験法	04年6月/07年10月(r1)	06年3月/09年3月(r1)
Q-03/04:製剤均一性試験法(含量均一性試験法/重量偏差試験法)	04年2月/10年11月(r1)	06年3月/13年5月(r1)
Q-05:微生物限度試験		
Q-05a:特定微生物試験	05年11月/08年6月(r1)	07年9月/09年3月(r1)
Q-05b:生菌数試験	05年11月/08年6月(r1)/09年6月(c)	07年9月/09年3月(r1)/11年3月(c)
Q-05c:非無菌医薬品の微生物学的品質特性	05年9月	07年9月
Q-06:エンドキシン試験	00年1月/08年11月(r1)/09年11月(c1)	01年3月/11年3月(r1)/11年3月(c1) 11年6月(r2)
Q-07:色調試験(機械法)		
Q-08:注射剤の採取容量試験	00年7月/04年6月(r1)	05年7月
Q-09:注射剤の不溶性微粒子試験	01年5月/04年6月(r1)	05年7月
Q-10:強熱残分試験	02年9月/05年8月(r2)	02年12月/06年3月(r2)
Q-11:無菌試験	02年9月/07年10月(r1)/09年6月(c3)	04年12月/09年3月(r1)/11年3月(c3)

青字: 参考情報取載<sup>10</sup>

## PDG国際調和の進捗(一般試験法)

	合意署名	局方取載
G-01:粒度測定法(ふるい分け法)	04年6月/07年5月(r1)	06年3月/09年9月(r1)
G-02:かさ密度及びびくアップ密度測定法		
07年5月/08年6月(r1)/09年6月(c1)	09年9月/09年9月(r1)/11年3月(c1)	
G-04:粉体の粒子密度測定法	07年5月	09年9月
G-05:粉体の流動性	04年6月	06年3月
G-06:錠剤の摩損度試験法	04年2月	06年3月
G-09:粒度測定法(光学顕微鏡法)	04年6月	06年3月
G-10:粉体の細かさの表示法	07年5月	09年9月
G-11:比表面積測定法	03年11月	06年3月
G-13:レーザー回折法による粒子径測定法	08年11月	11年3月
G-14:粉体X線回折測定法	07年10月	11年3月

青字: 参考情報 11

## PDG国際調和の進捗 (バイオ製品一般試験法)

	合意署名	局方取載
B-01:アミノ酸分析法	02年9月	04年12月
B-02:キャピラリー電気泳動法		
02年9月/10年6月(c2)	04年12月/10年7月(c2)	
B-03:等電点電気泳動法	02年9月	04年12月
B-04:たん白質定量法	02年9月	04年12月
B-05:ペプチドマップ法	02年9月	04年12月
B-06:SDSポリアクリルアミド電気泳動法		
02年9月	04年12月	

青字: 参考情報 12

## 国際調和一般試験法のICH地域の相互利用 (ICH-Q4Bでの評価) → とりあえず\*の終了

	施行
薬局方テキストをICH地域で相互利用するための評価及び勧告(r1)	2009年5月
Annex1 強熱残分試験法(r1)	2009年5月
Annex2 注射剤の採取容量試験法(r1)	2010年2月
Annex3 注射剤の不溶性微粒子試験法(r1)	2010年2月
Annex4 (A,B,C) 微生物限度試験法(r1)	2010年9月
Annex5 崩壊試験法(r1)	2010年9月
Annex6 製剤均一性試験法	Step4合意(2013年11月)
Annex7 溶出試験法(r2)	2011年7月
Annex8 無菌試験法(r1)	2010年9月
Annex9 錠剤の摩損度試験法(r1)	2011年1月
Annex10 SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法(r1)	2011年1月
Annex11 キャピラリー電気泳動法	2011年1月
Annex12 粒度測定法(ふるい分け法)	2011年1月
Annex13 かさ密度及びタップ密度測定法	2012年11月
Annex14 エンドキシシ試験法	2013年3月

\*試験法の改訂に伴うアドホックな活動は継続  
下線は ICH-Q6A関連トピック

## PDGで調和検討途上にある 主な一般試験法

- ◆ Colour 色調試験法(機械法)(stage3 rev.3)
- ◆ Conductivity 導電率測定法(stage3)
- ◆ Metal impurity 金属不純物 (stage0)
- ◆ Inhalation 吸入試験法(stage4rev.3)
- ◆ Thermal Analysis 熱分析法(stage4rev)
- ◆ Uniformity of Delivered Dose of Inhalations(stage2)
- ◆ Microcalorimetry (stage6)
- ◆ Chromatography クロマトグラフィー(stage3rev)
- ◆ Peptide Mapping R1 ペプチドマップ法(stage3rev)
- ◆ Polyacrylamide Gel Electrophoresis R1 ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (stage4)

14

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議(PDG)について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際活動
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices

15

## PDG活動の変化

- ◆ PDG活動の質的变化
  - Prospective Harmonization (医薬品各条収載前の原薬各条の調和の試み : 日局は参加せず)の提案 → 欧米は“PDG外の活動”と認識
  - 二局方間の調和
  - 特に欧米における調和の進捗が遅いという批判
  - 新たな調和対照項目の合意の困難
  - PDGのこれからの課題に関する局方間の思惑の違い
  - インド薬局方等のPDG参加への要望(PDG側は13年11月東京会議で現在の枠組みの維持を表明)
- ◆ ICH-Q4Bの終息(2010年11月福岡ICH-SCでの決定)
  - メインテナンスはad-hocの活動として継続

16

## 日本薬局方を巡る環境の変化

- ◆ 局方の国際的な環境
  - 従来は 日本薬局方にとって、「国際活動=日米欧の三薬局の調和=PDG」であった
  - 一方、欧米薬局方は、アジア、南米諸国等の薬局方との交流を活発化

これからは?

17

## USPやEPの国際活動

- USP: 中南米(施設開設)、西欧(事務所開設)、東欧(審査期間とMOU)、中東・北アフリカ(国際会議開催)、東アジア(施設開設およびMOU)、南アジア(施設開設およびMOU)との交流を実施、海外支所の開設および拡大強化、専門家委員会への海外専門家の招聘
- EP: 韓国KFDA(食品医薬品庁)及びNIFDS(国立食品医薬品安全性評価研究所)、中国NIFDC(国立食品医薬品管理研究所)との間でMOU、欧州局方委員会への欧州外局方等のオブザーバー参加

18

## 局方の国際会議の開催

### ◆ International Meeting of World Pharmacopoeias

WHOが提案者となった国際、地域、国別薬局方が参加する国際会議（12年2月ジュネーブ、13年4月デリー開催、14年4月ロンドン開催予定）

Good Pharmacopoeial Practice (GPhP)の作成

### ◆ The Global Summit of Pharmacopoeias

中国薬局方CPとUSPが提案者となった薬局方の国際会議（11年11月北京、12年9月西安、13年9月ボルネオ開催）  
局方収載医薬品データベースの作成

19

## 本日の話題

- ◆ 薬局方検討会議(PDG)について
- ◆ ICH-Q4B について
- ◆ 薬局方国際調和の進捗状況
- ◆ 薬局方国際活動
- ◆ Good Pharmacopoeial Practices (GPhP)

20

## Concept Paper : Good Pharmacopoeial Practices

### (1) 目的

- ◆ WHO適正薬局方規範: WHO Good Pharmacopoeial Practices (GPhP) は薬局方基準を作成する上でのアプローチや方針の調和を目的にしたものであり、その結果、医薬品有効成分、医薬品製剤、およびその他の物質の品質を管理する上で規制当局の助けになるとともに、薬局方ユーザーあるいは関係者が品質を判定し、公衆衛生において安全確保手段を提供することとなる。
- ◆ GPhPは、各国薬局方および地域薬局方当局が薬局方基準の適切なデザイン、作成、維持、発行、配布を促進する上でのガイダンスを提供する一連の原則を述べたものである。

21

## Concept Paper : Good Pharmacopoeial Practices (2-1) 作成の恩恵

- ◆ GPhPは薬局方間の協力を助長するようにデザインされるので、薬局方間の作業の分担、プロスペクティブな基準の調和、発表された基準の認証、さらに高品質の医薬品へのアクセスや利用に結びつく。
- ◆ 加えて、GPhPの作成によって以下のことが期待される
  - 薬局方間の世界的な協力体制の強化
  - 薬局方基準が透明性をもって作成、維持される方法についての利害関係者の理解
  - 薬局方基準の世界的な調和の促進という視点のもとに、薬局方間および関係者間の協力関係の改善

22

## Concept Paper : Good Pharmacopoeial Practices (2-2) 作成の恩恵

- ◆ GPhPに基づいて作成された薬局方基準は、適合性決定手順に支えられ、適切に検証された分析手順および適切な標準品を伴い、信頼性の高いものとなる。GPhPへの遵守は薬局方間の意見交換、作業の分担、各条の受入れの助長を可能にするものである。
- ◆ 最終的には、GPhPは薬局方基準の調和を可能にすることになるはずである。

23

## Concept Paper : Good Pharmacopoeial Practices (3) 施行

- ◆ 適正薬局方規範を施行するかどうかは任意であるが、多くの薬局方が施行すれば薬局方の利害関係者や最終的に患者にとって益するところは大きいので、施行することが推奨されるとともに奨励される。

24

## GPhP の構成 (1)

資料No.国1711-D-1

### GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES DRAFT TABLE OF CONTENTS

1. BACKGROUND
2. PURPOSE OF GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES
3. BENEFITS OF GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES
4. IMPLEMENTATION
5. MONOGRAPH DEVELOPMENT
- 5.1 General considerations
- 5.2 Technical guidance
  - 5.2.1 Monographs for starting materials, including active pharmaceutical ingredients and excipients
  - 5.2.2 Monographs for finished products
  - 5.2.3 Monographs on biologicals
  - 5.2.4 Monographs on herbals
  - 5.2.5 Monographs on other products

29

## GPhP の構成 (2)

資料No.国1711-D-1

### GOOD PHARMACOPOEIAL PRACTICES DRAFT TABLE OF CONTENTS

6. REFERENCE STANDARDS
7. ANALYTICAL TEST PROCEDURES AND METHODOLOGIES (ANALYTICAL METHOD)
8. PRINCIPLES OF COLLABORATION AND EXCHANGES AMONG PHARMACOPOEIAS
9. COLLABORATION WITH STAKEHOLDERS

30

## GPhP 作成に向けたスケジュール

資料No.国1711-D-1

### Next steps

- *September 2013*: Compilation of revised chapters from Drafting Group – coordinators
- *October 2013* – Mailing of outcome to all world pharmacopoeias
- *October 2013* – Presentation of feed-back and progress report to WHO Expert Committee on Specifications
- *January 2014*: Compilation of feed-back
- *Spring/Dates tbc* - 3<sup>rd</sup> International Meeting of World Pharmacopoeias – discussion of draft GPhP chapters
- *Autumn/Dates tbc* - 4<sup>th</sup> International Meeting of World Pharmacopoeias – discuss new version

31

ご静聴有り難うございました



28

NIHS

# 大野班バイオアナリシス分科会 のこれまでの活動状況

大野班(旧山口班) 報告会  
2014/02/24 香取典子

2

## 大野班バイオアナリシス分科会班

**組織:** (H24年4月~)

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究(厚労科学研究、研究代表者:大野泰雄)

\* 分担研究:(研究分担者:香取典子)バイオアナリシス(生体試料分析) パリションに関する研究

**目的**

1. 日本版BMVガイドライン案の作成
2. 国内におけるBMVガイドライン実施に際しての問題点の抽出
3. 高分子医薬品、バイオマーカー、マイクロドージングなどについての日本のBMVのあり方の議論
4. 海外のガイドラインの状況とGBCにおける調和案に対する対応案についての議論

NIHS

3

### 大野班バイオアナリシス分科会班の活動(前年度まで)

2011年10月6日 第1回班会議(旧大野班) JBFに日本版BMVガイドライン案の作成を依頼

2011年12月7日 第2回班会議(旧大野班) JBFが案のScopeと項目名を提出

2012年2月20日 第3回班会議(旧大野班) JBFから案の作成状況が報告(3月末に)

2012年3月9日 第2回JBFシンポジウムでJBF案の概略について説明

2012年3月末日 日本版BMVガイドラインJBF案(低分子LC)が研究班に提出された。

2012年4月中旬 製薬協、GE薬協、安研協などにJBF案へのコメント提出を依頼。

2012年7月17日 第1回班会議 コメントへの対応、今後の進め方などを中心に議論が行われた。

2012年9月27日 第2回班会議 LBAガイドライン 策定のためのWGが出来た。

2012年11月5日 第3回班会議 BMVガイドライン案に関する最終確認。

2013年1月11日 第4回班会議 BMVガイドライン案へのPMDAの意見への対応、パブコメ発出までのスケジュール確定。JBFからのLBAガイドラインJBF案提出を2月末とする。

2013年3月末日 日本版BMVガイドライン案(意見公募用)が研究班より厚労省へ提出された。

NIHS

4

### 大野班バイオアナリシス分科会班の活動(H25年度)

2013年4月5日 BMVガイドライン(低分子、クロマトグラフィー)案パブリックコメント開始(2ヶ月間)

2013年5月16日 第1回班会議 BMVガイドライン公布は6月末を目標、Q&Aの作成方針決定。LBAガイドラインJBF案を関係団体に送ることとなった。

2013年6月19日 集まったパブリックコメントへの対応についての検討会が低分子IFを中心に開かれた。

2013年6月25日 第2回班会議 パブリックコメントの集積状況を報告。発出までの作業確認。

2013年7月初旬 製薬協、GE薬協、安研協などにLBAガイドラインJBF案へのコメント提出を依頼。

2013年7月11日 BMVガイドライン(低分子、クロマトグラフィー)およびQ&Aが発出された。

2013年9月13日 英語版BMVガイドライン(低分子、クロマトグラフィー)およびQ&Aが発出された。

2013年9月27日 第3回班会議 LBAガイドラインJBF案への関係各団体からのコメントおよびLBA-HGでの議論が紹介された。LBAガイドラインのパブリックコメントは今年度末を目指す。

2013年12月17日 第4回班会議 LBAガイドラインの発出までのスケジュール確定、3月末を目標とする。高分子MSワーキンググループの立ち上げについて報告。

2013年12月末日 LBAガイドライン案(意見公募用)が研究班より厚労省へ提出された。

2014年1月10日 LBAガイドライン案パブリックコメント開始(1ヶ月間)。英語版は1月中旬頃。

2014年2月6日 高分子MSワーキンググループのキックオフミーティング

2014年2月25日 第5回班会議 LBAガイドライン発出までのスケジュール確認。

NIHS

5

### H25大野班香取分担バイオアナリシス分科会メンバー

<p>製薬協</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>酒井 和明(非臨床) 帝人ファーマ(株)</li> <li>片島 正貴(臨床) アステラス製薬(株)</li> </ul> <p>ジェネリック薬協</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>立木 秀尚 東和薬品(株)</li> </ul> <p>安研協</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>富樫 一天 (株)住化分析センター</li> <li>井上 則子 (株)JCLバイオアッセイ</li> </ul> <p>JBF</p> <p>SCメンバー</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>間瀬 雅成 田辺三菱製薬(株)</li> <li>大住 孝彦 大塚製薬(株)</li> <li>小林 信博 第一三共(株)</li> </ul> <p>GLタスクフォース</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>米山 智城 武田薬品工業(株)</li> <li>中山 聡 味の素製薬株式会社</li> </ul> <p>LBAタスクフォース (7名)</p> <p>高分子MSタスクフォース (7名)</p>	<p>PMDA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>佐藤 玲子 PMDA 新薬審査第二部審査役</li> <li>岩田 大祐 PMDA 新薬審査第四部専門員</li> <li>松永 雄亮 PMDA 再生医療製品等審査部</li> </ul> <p>国立衛研</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>奥田 晴宏 副所長</li> <li>川崎 ナナ 生物薬品部長</li> <li>石井 明子 生物薬品部 第2室長</li> <li>香取 典子 薬品部 第3室長</li> </ul> <p>オブザーバー</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>光岡 俊成 医薬食品局審査管理課</li> <li>倉持 憲路 PMDA RS推進部長</li> <li>細木 るみこ PMDA RS推進部 研究課長</li> <li>永井 尚美 PMDA スペシャリスト(薬物動態担当)</li> <li>仁後 知子 PMDA 一般薬等審査部</li> <li>染谷 仁 PMDA 信頼性保証部</li> <li>瀬戸 宏格 PMDA 信頼性保証部</li> <li>榎田 綾子 PMDA 規格基準部医薬品基準課</li> <li>新田 晃子 PMDA 規格基準部医薬品基準課 (敬称略)</li> </ul>
---	--

NIHS

6

### H25大野班香取分担バイオアナリシス分科会 LBA-ワーキンググループ

座長: 国立衛研 石井 明子 生物薬品部 第2室長

**メンバー:**

<p>製薬協</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>前川 浩太郎 久光製薬(株)</li> <li>片島 正貴 アステラス製薬(株)</li> </ul> <p>JBF LBA-TF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>谷口 佳隆 (株)東レリサーチセンター</li> <li>今里 真実 ノバルティスファーマ(株)</li> <li>掛樋 真彰 武田薬品工業(株)</li> <li>中村 隆広 (株)新日本科学</li> <li>南出 善幸 (株)島津テクノリサーチ</li> <li>宮 和弘 中外製薬(株)</li> <li>細木 淳 協和発酵キリン(株)</li> </ul>	<p>国立衛研</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>奥田 晴宏 副所長</li> <li>川崎 ナナ 生物薬品部長</li> <li>新見 伸吾 代謝生化学部長</li> <li>香取 典子 薬品部 第3室長</li> </ul> <p>厚生労働省</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>光岡 俊成 厚労省医薬食品局審査管理課</li> </ul>
--	---

NIHS

7

## H25大野班香取分担バイオアナリシス分科会 高分子LC/MSワーキンググループ

座長：国立衛研 川崎 ナナ 生物薬品部長

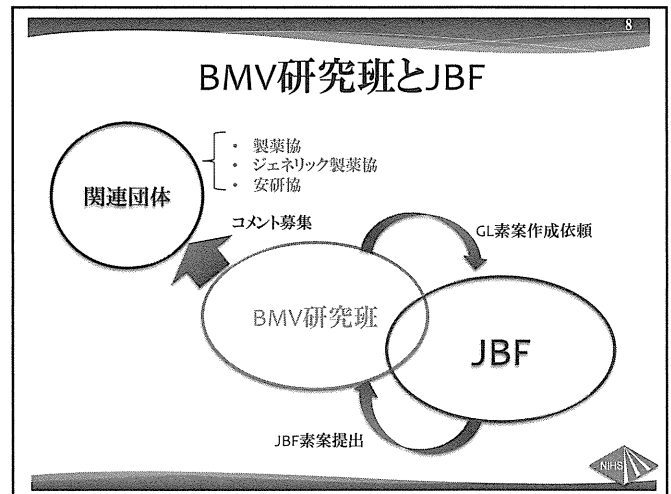
メンバー：

製薬協	国立衛研
宮井 裕子 わかもと製薬(株)・製薬協	橋井 則貴 生物薬品部 第1室長
安研協	石井 明子 生物薬品部 第2室長
鶴藤 雅裕 (株)新日本化学	香取 典子 薬品部 第3室長
小島 克典 (株)ig-M	

JBF LBA-TF

合田 竜弥 第一三共(株)	厚生労働省
後藤 理恵子 JCL(株)	
清水 久夫 武田薬品工業(株)	光岡 俊成 厚労省医薬食品局審査管理課
高村 不二子 アステラス(株)	
星野 雅輝 三菱化学メディアエンス(株)	JBF-SC
宮 和弘 中外製薬(株)	
山口 健 (株)住化分析センター	若干名

NIFS



9

## 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発出の経緯

- H25年3月末 厚生労働省研究班からパブリック用ガイドライン案が提出
- H25年4月5日 パブリックコメント開始
- H25年4月15日 パブリックコメント英訳版リリース
- H25年6月4日 募集期限 22機関(個人を含む)、約150を超すコメントが集まった。
- H25年7月11日 BMVガイドライン(低分子、クロマトグラフィー)発出
  - 「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」発行(薬食審査発の11第1号、審査管理課長通知)
  - H25年7月11日「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質疑応答集(Q&A)」(事務連絡)
  - 「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」に関する意見募集の回答について(22機関、139件)
- H25年9月13日 ガイドライン英訳版が事務連絡として発出
  - 「Guideline on Bioanalytical Method Validation in Pharmaceutical Development」(事務連絡)
- H26年4月1日～ 施行

NIFS

10

## BMVガイドライン(低分子、クロマトグラフィー)・発出版 (2013.07.11)の内容

1. はじめに	5. 実試料分析
2. 適用	5.1. 検量線
3. 標準物質(標準品)	5.2. QC試料
4. 分析法バリデーション	5.3. ISR
4.1. フルバリデーション	5.4. キャリーオーバー
4.1.1. 選択性	6. 注意事項
4.1.2. 定量下限	6.1. 定量範囲
4.1.3. 検量線	6.2. 再分析
4.1.4. 真度及び精度	6.3. クロマトグラムの波形処理
4.1.5. マトリックス効果	6.4. システム適合性
4.1.6. キャリーオーバー	6.5. 回収率
4.1.7. 希釈妥当性	7. 報告書の作成と記録等の保存
4.1.8. 安定性	関連ガイドライン一覧
4.2. パーシャルバリデーション	用語解説
4.3. クロスバリデーション	附録 段階的アプローチの利用

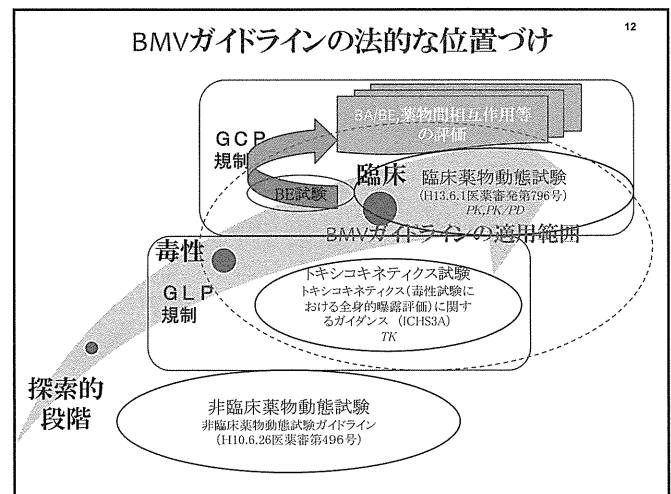
NIFS

11

## 質疑応答集(Q&A)

- Q1. 標準物質の有効期間が明らかでない場合には、どのように対応したらよいか?
- Q2. 分析法バリデーションで取得する項目として選択性が挙げられているが、特異性とは異なるか?
- Q3. 安定性の評価に平均真度以外の指標を用いることは可能か?
- Q4. 凍結融解安定性はどのように評価したらよいか?
- Q5. 異なる試験間で使用された分析法を比較する場合は、どのような場合か?
- Q6. 判断基準が各濃度における平均真度が原則として理論値の±20%以内となっている理由はあるか?
- Q7. 尿試料のISRは必要か?
- Q8. トキシコキネティクス試験のISRはどのように実施したらよいか?
- Q9. 臨床試験において、ISRはどのように実施したらよいか?
- Q10. 臨床試験において、分析法バリデーションを行う際に既に臨床試験から取得した実 試料が存在する場合には、それをISRの試料として利用できるか?
- Q11. ISR全体として判断基準を満たしている場合に、乖離度が±20%以内の判断基準を逸脱した個別の実試料について、再分析は必要か?
- Q12. ISRの結果は報告書のどこに記載すべきか?
- Q13. 分析法バリデーションでキャリーオーバーを検証しているのに、実試料分析でも評価を繰り返す必要はあるか?
- Q14. 薬物動態学的な理由での再分析ではどのようなことに注意すべきか?
- Q15. 内因性物質の分析法バリデーションはどのように行えばよいか?

NIFS



# LBAガイドライン案

## 作成方針

- ❖ 低分子LCガイドラインを基盤に  
(日本におけるBMVに関する考え方の基本を継承)
- ❖ LBAに特有の課題を考慮
- ❖ 国際的整合性を考慮

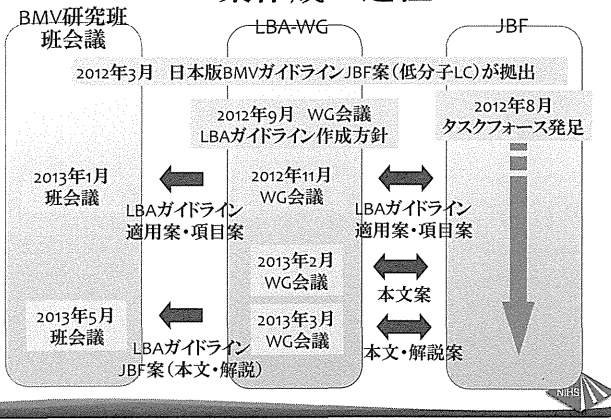


## LBAワーキングの活動(H25年度)

- 2013年4月23日 第1回LBA-WG会議 LBAガイドラインJBF素案を関係団体に送ることとなった。
- 2013年7月初旬 製薬協、GE薬協、安研協などにLBAガイドラインJBF素案へのコメント提出を依頼。
- 2013年9月19日 第2回LBA-WG班会議 各団体からのコメント集積状況を報告。
- 2013年10月22日 第3回LBA-WG班会議 発出までの作業確認。LBAガイドラインのパブリックコメントは今年度末を目指す。
- 2013年10月末 PMDAにLBAガイドラインJBF案改訂版を送付。11/20までに意見をもらう。
- 2013年12月17日 第4回LBA-WG班会議 LBAガイドラインの発出までのスケジュール確定、3月末を目途とする。
- 2013年12月末日 LBAガイドライン案(意見公募用)が研究班より厚労省へ提出された。
- 2014年1月10日 LBAガイドライン案パブリックコメント開始(1ヶ月間)。英訳版は1月中旬頃。
- 2014年2月25日 第5回LBA-WG班会議 集まったパブリックコメントへの対応。



## JBF案作成の過程



## 低分子LCガイドラインとの比較

BMVガイドライン (クロマトグラフィー) 発出版	BMV ガイドライン (リガンド結合法) 案
1. はじめに	1. はじめに
2. 適用	2. 適用
3. 標準物質 (標準品)	3. 標準物質 (標準品)
4. 分析法バリデーション	4. 分析法バリデーション
4.1. フルバリデーション	4.1. フルバリデーション
4.1.1. 選択性	4.1.1. 再現性
4.1.2. 定量的下限	4.1.2. 選択性
4.1.3. 検量線	4.1.3. 検量線
4.1.4. 真度及び精度	4.1.4. 真度及び精度
4.1.5. マトリックス効果	4.1.5. 希釈直線性
4.1.6. キャリーオーバー	4.1.6. 安定性
4.1.7. 希釈の妥当性	4.2. パーシャルバリデーション
4.1.8. 安定性	4.3. クロスバリデーション
4.2. パーシャルバリデーション	
4.3. クロスバリデーション	
5. 実試料分析	5. 実試料分析
5.1. 実試料分析における分析法の妥当性及再現性	5.1. 実試料分析における分析法の妥当性及再現性
5.1.1. 検量線	5.1.1. 検量線
5.1.2. QC試料	5.1.2. QC試料
5.1.3. ISR	5.1.3. ISR
5.1.4. キャリーオーバー	
6. 注意事項	6. 注意事項
6.1. 定量範囲	6.1. 定量範囲
6.2. 再分析	6.2. 再分析
6.3. クロマトグラムの波形処理	6.3. キャリーオーバー
6.4. システム適合性	6.4. クロストーク
6.5. 回収率	6.5. 遊離試薬
	6.6. 干渉物質
7. 報告書の作成と記録等の保存	7. 報告書の作成と記録等の保存

## H25大野班香取分担バイオアナリシス分科会 高分子LC/MSワーキンググループ

- \* 目的
  - ✓ 高分子LC/MSのBMVガイドラインの作成を行う。
    - \* 低分子LC/MSと共通する部分が多い場合は、低分子・LCガイドラインを補う形とする。(単独のガイドラインとはしない)
  - ✓ 高分子LC/MSをバイオアナリシスに適用する際の問題点について議論し、論点をまとめる。(ガイドライン以外のアウトプットもあり得る)
    - \* 前処理にリガンド結合法を用いるので、前処理の検討も重要。
    - \* 糖鎖の違いはLC/MSでしか検出できないが、糖鎖はPKに影響を与えるためPKを絡めた議論になる。
    - \* その他
  - ✓ 他の研究班との連携の可能性有り。
- \* 予定
  - ✓ 12月末までメンバーを募集(川崎先生)
  - ✓ 2014年2中にキックオフミーティング
  - ✓ ガイドラインとしてのアウトプットは時期未定(来年度中?)



## Bioanalysis – Global Movement

- 1992 米国のFDAとAAAPS共催で討論(Crystalcity)が行われ、バリデーションの基本要件が発表された。
- 2001 米国のFDAから Guidance for Industry (Bioanalytical method validation) が出された。
- 2006 EBF was founded in 2006 at the initiative of 12 pharmaceutical companies.
- 2007 米国のFDAとAAAPS共催で再び討論が行われ、White Paperが出された。ISRの導入。
- 2009 欧州のEMAがDraft Guideline on Validation of Bioanalytical Methodsを出した。
- 2010 欧米のCROと製薬メーカーが中心となってGlobal Bioanalysis Consortium (GBC) が結成された。
- 2011 欧州のEMAがGuideline on Validation of Bioanalytical Methodsを出した。
- 2013 9月に米国のFDAから Guidance for Industry (Bioanalytical method validation) の改訂版ドラフトが出された。
  - 12月にFDAとAAAPS共催のCrystal City Vで改訂版ドラフトについて討論が行われ、日本からの意見を述べた。





## 論文・総説等

- \* Lauren Stevenson, Mario Rocci, Fabio Garofolo,, Binodh DeSilva, Lakshmi Amaravadi, Noriko Katori, et al. 2013 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: "Hybrid" - the best of LBA & LCMS. *Bioanalysis*. 5(23), 2903-2918 (2013)
- \* 香取典子; バイオアナリシスフォーラム(JBF)の活動と日本における規制バイオアナリシス, *薬剤学*, 73(5) 296-301 (2013)
- \* Katori N. Regulated bioanalysis in Japan: where do we come from and where are we going?. *Bioanalysis*. 5(11): 1321-1323. (2013)
- \* 香取 典子; 日本におけるバイオアナリシス分析法バリデーションガイドラインについて, *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 44(7), 453-459 (2013)



## 学会報告

- \* N. Katori\*; Japan's perspective on Partial-validation in Small Molecule Regulated Bioanalysis – Method Transfer and Life Cycle Management –, 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8<sup>th</sup> WRIB), (Los Angeles/Universal City, CA, USA, March 10 - 14, 2014).
- \* A. Ishii; The Japanese Draft BMV Guideline for LBA , , 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8<sup>th</sup> WRIB), (Los Angeles/Universal City, CA, USA, March 10 - 14, 2014).
- \* 香取典子; Involvement in the pharmacokinetics and the history of regulated bioanalysis in Japan, 第28回日本薬物動態学会年会 (JSSX2013)、東京 (2013.10)
- \* 香取典子; 日本におけるBMVガイドラインの状況とこれからの動き, 第26回バイオメデイカル分析化学シンポジウム (BMA52013)、東京 (2013.08)
- \* 香取 典子; 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法バリデーション (BMV) に関するガイドライン, 日本ジェネリック製薬協会 第19回 製剤研究会、東京 (2013.07)
- \* 香取 典子; 日本の BMV ガイドライン策定状況, 第 20 回クロマトグラフィーシンポジウム ワークショップ、神戸 (2013.06)
- \* N. Katori\*; The Guidelines for BMV in Japan - update of status and main items, 7th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (7th WRIB), (Long Beach, CA, USA, April 8 - 11, 2013).



