

## - バイオアナリシス(生体試料分析)バリデーションに関する研究 -

研究分担者：香取 典子(国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 第三室長)

### 研究要旨

生体試料中の薬物、バイオマーカー等の定量分析技術は、現在の創薬や臨床開発過程に欠くことのできない科学技術として重要性を増している。すでにこれら科学技術は生体試料分析バリデーション(Bioanalytical Method Validation、BMV)という概念のもとに確立され、欧米ではBMVのガイダンス、ガイドラインがそれぞれ整備されつつあり、日本においてもBMVガイドライン策定に関して早急な取り組みが必要であり、この調査研究においては、日本におけるBMV指針作成に寄与することを目的とする。昨年度は、バイオアナリシスフォーラム(JBF)より提出されたガイドライン素案を元に討議を重ね、H25年3月に厚生労働省にガイドライン案(対象：低分子、LC/MS<sup>n</sup>)を提出し、さらに、リガンド結合アッセイ(LBA)のBMVを対象としたガイドラインを作成するため、新たにワーキンググループを立ち上げた。本年度は4月に意見公募されたBMVガイドライン案(クロマトグラフィー、低分子)に対し集まったパブリックコメントを整理し、7月にガイドライン正式版とQ&Aが発出された。また、LBAに関するガイドライン案についてもH25年12月に厚生労働省に提出された。今後は新たに立ち上げられた高分子MSワーキンググループにおいて、ガイドライン策定を視野に入れた議論を行う予定である。

キーワード：bioanalytical method validation (BMV), Japanese guideline for BMV,  
Ligand binding assay (LBA), Japan Bioanalysis Forum (JBF)

研究協力者：	立木 秀尚(東和薬品(日本ジェネリック薬協))
石井 明子(国立医薬品食品衛生研究所)	谷口 佳隆(東レリサーチセンター、JBF-LBA)
井上 則子(JCLバイオアッセイ(安研協))	富樫 一天(住化分析センター(安研協))
今里 真実(ノバルティスファーマ、JBF-LBA)	中村 隆広(新日本科学、JBF-LBA)
岩田 大祐(医薬品医療機器総合機構)	中山 聡(味の素製薬、JBF-GL)
大住 孝彦(大塚製薬(株)、JBF-SC)	細木 淳(協和発酵キリン(株)、JBF-LBA)
奥田 晴宏(国立医薬品食品衛生研究所)	松永 雄亮(医薬品医療機器総合機構)
掛樋 真彰(武田薬品工業(株)、JBF-LBA)	間淵 雅成(田辺三菱製薬(株)、JBF-SC)
片島 正貴(アステラス製薬(製薬協))	南出 善幸(島津テクノリサーチ、JBF-LBA)
川崎 ナナ(国立医薬品食品衛生研究所)	宮 和弘(中外製薬、JBF-LBA)
小林 信博(第一三共(株)、JBF-SC)	米山 智城(武田薬品工業、JBF-GL)
酒井 和明(帝人ファーマ(製薬協))	
佐藤 玲子(医薬品医療機器総合機構)	

## A . 研究目的

薬物動態(PK)試験、トキシコキネティクス(TK)試験および生物学的同等性(BE)試験の際には、血漿や組織中の薬物濃度を求めるため、LC/MS/MSや免疫学的測定法が用いられるが、生体由来成分が測定に影響を与えるため、分析結果が大きな変動を示す。特に、LC/MSでは、このような現象を「Matrix Effect」と呼んでいる。この、生体試料中の薬物定量分析は、医薬品開発において安全性有効性を判定する上で重要であり、高い信頼性が要求されるため、BMVが重要となる。

現在、日本で出されている分析法バリデーションの行政文書は、「分析法バリデーションに関するテキスト」(1997年、ICH Q2A、B)および日本薬局方の参考情報「分析法バリデーション」だが、これらは原薬・製剤の品質試験を念頭に置いたものであり、生体試料中の薬物濃度分析には十分対応していないと考えられる。

すでにFDA、EMAのガイダンス、ガイドラインが出揃い、欧米のみならず中国、インド、ブラジルなどがこれに追随しようという状況では、日本においてもBMVガイドライン策定に関して早急な取り組みが必要であり、この調査研究においては、日本におけるBMV指針作成に寄与することを目的とする。

## B . 研究方法

ガイドライン策定を目的とした打合せ会議を、厚労省、PMDA、関連する業界団体および国立医薬品食品衛生研究所からなるメンバーで行い、まず、各企業団体により、BMVガイドライン案への意見を集約してもらい、同時にガイドラインのQ&Aに採用すべき質問事項を募った。また、LBAを対象としたBMVガイドライン素案の作成を、現状では日本で唯一のBMVの科学的な議論のための団体である、バイオアナリシスフォーラム(JBF)の協力により行う。

また、国際会議・学会の際には、何らかの発表を行い本研究班からのデータ・意見の発信、およびフィードバックの収集に務めた。

## C . 研究結果

昨年度、JBFから提出されたガイドライン素案を元に議論を重ね、得られたBMVガイドライン案(低分子、クロマトグラフィー)がH25年4月5日から2ヶ月間意見公募された。英文版が公表されたこともあり、国内外から150を超すコメントが寄せられた[添付資料2]その中から重要と思われるものについて吟味し、内容をガイドラインに反映すると共に、これらの疑問に答えるための適切なQ&A作成を行い、最終的に7月11日に通知として発出された[添付資料3、4]また、今回のガイドラインとQ&Aは英訳され、事務連絡[添付資料5]として9月13日に発出された。このガイドラインは海外からも注目され高く評価がされた。評価された原因の一つは、それまでの欧米のガイドラインが分子量でカテゴライズされていたのに比べ、日本ではクロマトグラフィーと、リガンド結合アッセイ(LBA)と言うように、手法でカテゴライズしたことが、合理的であるとの評価を受けた。9月にFDAがBMVガイダンスの改訂版を出したが、日本のカテゴライズを踏襲したものであった。

また、LBAガイドラインについても、国立医薬品食品衛生研究所の石井室長を座長とした、LBAワーキンググループによって、H25年3月に出されたJBF素案について関連団体(製薬協、安研協)からのコメントが集約された。得られたコメントを元にLBAガイドラインが改訂され、さらにPMDA等の規制当局からの意見を反映させた後、2013年12月末に厚労省に提出され、H26年1月10日より1ヶ月間意見公募された[添付資料6]現在、集まったコメントを元にガイドラインの改定作業が行われている。

今後は、国立医薬品食品衛生研究所の川崎部長を座長とし、H26年2月6日より活動を開始した高分子MSワーキンググループにおいて、高分子MSガイドライン策定を視野においた議論を重ね、指針となる文書の完成を目指す。

## D . 考 察

研究班の活動を通じて、様々な関連団体に対しBMVガイドラインの存在と重要性を広く知らしめ、

医薬品開発におけるPKデータの信頼性確保について一定の理解が得られたと考えられる。また、研究班の議論の中で企業からのメンバーと規制当局からのメンバーが意見の交換を行うことにより、お互いの誤解が解け、より有意義なコミュニケーションが行われたことは、今後の薬事行政に良い影響をもたらすものと考えられる。しかし、高分子MSやバイオマーカーを対象とした分析バリデーションに関しては、未だ議論が続けられており、今後はさらに広く意見を収集し、集中的な議論を行うことが必要と考えられる。

#### E. 結論

これまではFDA、EMAのガイダンス、ガイドラインが出揃い、欧米のみならず中国、インド、ブラジルなどがこれに追随しようという状況において、BMVに関して何の規制文書も持たない日本は、今後PK、TKデータの信頼性を担保することが困難になると予想されたが、研究班の活動により発出された日本版BMVガイドラインによって、日本における薬物動態関連のデータの国際的な信頼性が高まることになった。このことから、グローバルな医薬品開発の促進に寄与すると考えられ、今後の国際調和により一層貢献できると期待される。

#### 添付資料

1. 大野班バイオアナリシス分科会のこれまでの活動状況 (H25年度)
2. 「医薬品開発における生体試料中薬物定量濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン(案)」に関する意見の募集に対して寄せられた御意見について
3. 「医薬品開発における生体試料中薬物定量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0711第1号、審査管理課長通知)
4. 「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、平成25年7月11日)

5. 「Guideline on Bioanalytical Method Validation in Pharmaceutical Development, Q&A」(事務連絡、平成25年9月13日)
6. 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法(リガンド結合法)のバリデーションに関するガイドライン案(厚労省提出版)

#### 研究成果発表

##### 誌上発表

1. 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)
2. 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)
3. Katori N. Regulated bioanalysis in Japan: where do we come from and where are we going?. *Bioanalysis*. 5(11): 1321-1323. (2013)
4. 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), 543-549 (2013)

##### 口頭発表

1. 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 (8th WRIB), (Los Angeles/Universal City, CA, USA, March 10 - 14, 2014).
2. A. Ishii; The Japanese Draft BMV Guideline for LBA, , 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (8th WRIB), (Los Angeles/Universal City, CA, USA, March 10 - 14, 2014).
3. 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)

- 4 . 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回バイオメディカル分析化学シンポジウム (BMAS2013), 東京 (2013.08)
- 5 . 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)
- 6 . 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)
- 7 . 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) .