

れる。

しかし、高分子LC/MSやバイオマーカーを対象とした分析法バリデーションに関しては、今回、時間不足のため研究班内での合意に至る十分な議論ができなかったが、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。今後はさらに高分子LC/MSやバイオマーカーを対象とした部分について、集中的な議論を行うことが必要と考えられる。

参考文献

1. 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（薬食審査発0711第1号、審査管理課長通知）
2. 「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）」について（事務連絡、平成25年7月11日）
3. 「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」等の英文版の送付について（事務連絡、平成25年9月13日）
4. 「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」について（薬食審査発0711第1号、審査管理課長通知、14.H26年4月1日）
5. 「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 質疑応答集（Q&A）」について（事務連絡、H26年4月1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」等の英文版の送付について（事務連絡、H26年5月30日）
7. 国立医薬品食品衛生研究所 Web ページ（<http://www.nihs.go.jp/drug/BMV/index-j.html>）

添付資料

1. H26年度バイオアナリシス（生体試料分析）バリデーション分科会議事録類
2. 「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」
3. 「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 質疑応答集（Q&A）」
4. 「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」等の英文版
5. 「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）」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（厚生労働省医薬食品局審査管理課）
6. Comments from AAPS/LBA（LBAワーキンググループ）
7. 高分子LC/MSワーキンググループ活動記録
8. バイオマーカーワーキンググループ活動記録

研究成果発表

誌上発表

1. E. Fluhler, R. Hayes, F. Garofolo*, I. Dumont, O. Le Blaye, M. Arnold, Surendra Bansal, T. Verhaeghe, A. Wilson, L. Stevenson, H. Myler, R. Bauer, A. Bergeron, M. Bustard, X.-Y. Cai, M. Carbone, L. Cojocar, D. Desai-Krieger, J. Duggan, S. Haidar, S. Ho, B. Ingelse, N. Katori, A.

- Lévesque, S. Lowes, M. Ma, K. Mettke, J. Michon, A. Musuku, T. Olah, S. Patel, M. Rose, G. Schultz, J. Smeraglia, N. Spooner, B. Stouffer, F. Vazvaei, J. Wakelin-Smith, J. Wang, J. Welink, E. Whale, E. Woolf, L. Xue & T.-Y. Yang; 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 1 - small molecules by LCMS), *Bioanalysis*. 6(22), 3039-3049 (2014).
2. D. Dufield, H. Neubert, F. Garofolo*, L. Kirkovsky, L. Stevenson, I. Dumont, Su. Kaur, K. Xu, S. C Alley, M. Szapacs, M. Arnold, S. Bansal, S. Haidar, J. Welink, O. Le Blaye, J. Wakelin- Smith, E. Whale, A. Ishii-Watabe, M. Bustard, N. Katori, L. Amaravadi, A.- F. Aubry, C. Beaver, A. Bergeron, X.-Y. Cai, L. Cojocar, B. DeSilva, J. Duggan, E. Fluhler, B. Gorovits, S. Gupta, R. Hayes, S. Ho, B. Ingelse, L. King, A. Lévesque, S. Lowes, M. Ma, A. Musuku, H. Myler, T. Olah, S. Patel, M. Rose, G. Schultz, J. Smeraglia, S. Swanson, A. Torri, F. Vazvaei, A. Wilson, E. Woolf, L. Xue & T.-Y. Yang; 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis(Part 2 - hybrid LBA/LCMS, ELN & regulatory agencies' input), *Bioanalysis*. 6(23), 3237-3249 (2014).
 3. L. Stevenson, L. Amaravadi, H. Myler, L. Salazar-Fontana, B. Gorovits, S. Kirshner, L. Xue, F. Garofolo, S. C Alley, T. Thway, A. Joyce, S. Bansal, C. Beaver, A. Bergeron, X.-Y. Cai, L. Cojocar, B. DeSilva, I. Dumont, E. Fluhler, S. Fraser, D. Gouty, S. Gupta, S. Haidar, R. Hayes, B. Ingelse, A. Ishii-Watabe, S. Kaur, L. King, O. Laterza, S. Leung, A. Lévesque, M. Ma, C. Petit-Frere, R. Pillutla, M. Rose, G. Schultz, J. Smeraglia, S. Swanson, A. Torri, F. Vazvaei, J. Wakelin-Smith, A. Wilson, E. Woolf, T.-Y. Yang; 2014 White Paper on recent issues in bioanalysis: a full immersion in bioanalysis (Part 3 - LBA and immunogenicity), *Bioanalysis*. 6(24), 3355-3368 (2014).
 4. 石井明子、「生体試料薬物濃度分析（リガンド結合法）におけるバリデーションのガイドラインのポイントおよび実施の注意点」 医薬品開発における生体試料薬物濃度分析手法 p.43-56 技術情報協会、東京（2014）
 5. 香取典子、「第1章 ガイドラインの概要」生体試料薬物濃度分析法バリデーションガイドライン解説-LCガイドライン- p.2-16 じほう、東京（2015）
- 口頭発表
1. A. Watabe-Ishii*, The Japanese BMV Guideline for Ligand Binding Assay, 7th EBF Open Symposium (Barcelona, 21 November 2014).
 2. 香取典子、「日本における規制バイオアナリシスの進展と研究班の役割」、第27回バイオメディカル分析化学シンポジウム（2014年8月20日、東京）。
 3. 橋井則貴、「高分子LC/MSバイオアナリシスの現状と課題について」、第27回バイオメディカル分析化学シンポジウム（2014年8月20日、東京）。
 4. 香取典子、「薬物動態試験における分析法バリデーションガイドラインと日本における規制バイオアナリシスについて」、第41回 日本毒性学会学術年会（2014年7月2日、神戸）。
 5. 石井明子、「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：策定の背景と論点」、日本薬物動態学会 第8回ショートコース（2014年5月8日、東京）。

表1. H26度西川班香取分担バイオアナリシス分科会メンバー(全体会議)

<p>製薬協</p> <ul style="list-style-type: none"> 角尾 浩幸 大鵬薬品工業(株) <p>ジェネリック薬協</p> <ul style="list-style-type: none"> 立木 秀尚 東和薬品(株) <p>安研協</p> <ul style="list-style-type: none"> 山口 健 (株)住化分析センター 井上 則子 (株)JCLバイオアッセイ <p>JBF</p> <ul style="list-style-type: none"> 間瀬 雅成 田辺三菱製薬(株) 大津 善明 アステラス製薬(株) 大住 孝彦 大塚製薬(株) 中山 聡 味の素製薬(株) LBAタスクフォース 高分子MSタスクフォース バイオマーカー・タスクフォース 	<p>PMDA</p> <ul style="list-style-type: none"> 佐藤 玲子 PMDA 安全第二部調査役 岩田 大祐 PMDA 新薬審査第四部専門員 松永 雄亮 PMDA 安全第二部専門員 <p>国立衛研</p> <ul style="list-style-type: none"> 奥田 晴宏 副所長 川崎 ナナ 生物薬品部長(高分子LC/MS-WG座長) 斎藤 嘉朗 医薬安全部長 石井 明子 生物薬品部 第2室長(LBA-WG座長) 鈴木 孝昌 遺伝子細胞医薬部 第3室長(BM-WG座長) 坂本 知昭 薬品部 主任研究官 (JIS LC/MS委員) 香取 典子 薬品部 第3室長(分担研究者) <p>オブザーバー</p> <ul style="list-style-type: none"> 厚生省 医薬食品局審査管理課 PMDA レギュラトリーサイエンス推進部 PMDA スペシャリスト(薬物動態担当) PMDA 一般薬等審査部 PMDA 信頼性保証部 PMDA 規格基準部医薬品基準課 <p>(敬称略)</p>
---	---

表2. H26 LBA-ワーキンググループメンバー

<p>座長：国立衛研 石井 明子 生物薬品部 第2室長</p>	
<p>メンバー：</p>	
<p>製薬協</p> <ul style="list-style-type: none"> 前川 浩太郎 久光製薬(株) 片島 正貴 アステラス製薬(株) <p>JBF LBA-TF</p> <ul style="list-style-type: none"> 谷口 佳隆 (株)東レリサーチセンター 掛樋 真彰 武田薬品工業(株) 中村 隆広 (株)新日本科学 南出 善幸 (株)島津テクノリサーチ 宮 和弘 中外製薬(株) 細木 淳 協和発酵キリン(株) [H25]今里真実 ノバルティスファーマ(株) 	<p>国立衛研</p> <ul style="list-style-type: none"> 奥田 晴宏 副所長 川崎 ナナ 生物薬品部長 新見 伸吾 代謝生化学部長 香取 典子 薬品部 第3室長 <p>オブザーバー：</p> <p>厚生労働省</p> <ul style="list-style-type: none"> 光岡俊成 医薬食品局審査管理課 国際医薬客査情報分析官

表3. H26 高分子LC/MSワーキンググループメンバー

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
野本 真博 MeijiSeikaファルマ(株)	橋井 則貴 生物薬品部 第1室長
宮井 裕子 わかもと製薬(株)	石井 明子 生物薬品部 第2室長
安研協	香取 典子 薬品部 第3室長
鵜藤 雅裕 (株)新日本科学	
秦 信子 (株)Ig-M	オブザーバー：
JBFB LBA-TF	厚生労働省
合田 竜弥 第一三共(株)	植村 展生 医薬食品局審査管理課
後藤 理恵子 (株)JCLバイオアッセイ	国際医薬客査情報分析官
清水 久夫 武田薬品工業(株)	JBFB-SC
高村 不二子 アステラス(株)	大住 孝彦 大塚製薬(株)
星野 雅輝 (株)LSIメディエンス	間瀬 雅成 田辺三菱製薬
宮 和弘 中外製薬(株)	大津 善明 アステラス製薬(株)
山口 建 (株)住化分析センター	富樫 一天 (株)住化分析センター

表4. H26 バイオマーカー ワーキンググループメンバー

座長：国立衛研 鈴木 孝昌 遺伝子細胞医薬部 第3室長	
メンバー：	
製薬協	山口 頂 (株)住化分析センター
古田 盛 ゼリア新薬工業(株)	團野 典行 (株)JCLバイオアッセイ
田中 誠治 あすか製薬(株)	国立衛研
片島 正貴 アステラス製薬(株)	斎藤 嘉朗 医薬安全部長
安研協	香取 典子 薬品部 第3室長
伊藤雅彦 (株)ボゾリサーチセンター	オブザーバー：
JBFB BM-TF	厚生労働省
掛樋 真彰 武田薬品工業(株)	植村 展生 医薬食品局審査管理課
小林 信博 第一三共(株)	国際医薬客査情報分析官
松丸 剛久 大塚製薬(株)	JBFB-SC
飯嶋 康祐 協和発酵キリン(株)	大住 孝彦 大塚製薬(株)
宮山 崇 中外製薬(株)	間瀬 雅成 田辺三菱製薬(株)
谷口 佳隆 (株)東レリサーチセンター	大津 善明 アステラス製薬(株)
中村 隆広 (株)新日本科学	富樫 一天 (株)住化分析センター
江口 睦志 (株)LSIメディエンス	中山 聡 味の素製薬(株)

表5 西川班バイオアナリシス分科会班の活動(H26年度)

2014年2月 6日	高分子LC/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	H25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。
2014年4月 1日	<u>BMVガイドライン(LBA)およびQ&Aが発出された。</u>
2014年5月30日	<u>英訳版BMVガイドライン(LBA)およびQ&Aが発出された。</u>
2014年7月30日	高分子LC/MSワーキンググループ第2回班会議
2014年7月31日	H26第1回班会議
2014年9月3日	バイオマーカーワーキンググループのキックオフミーティング
2014年10月29日	高分子LC/MSワーキンググループ第3回班会議
2014年10月30日	H26第2回班会議
2014年10月31日	バイオマーカーワーキンググループ第2回班会議
2014年12月1日	高分子LC/MSワーキンググループ懇談(座長、PMDA)
2014年1月15日	バイオマーカーワーキンググループ打合せ
2014年1月16日	バイオマーカーワーキンググループ懇談(座長、PMDA)
2015年1月22日	H26第3回班会議

表6. 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

■	2013年3月末	BMV研究班からLC/MS・低分子ガイドライン案が提出
■	2013年4月5日	パブリックコメント開始 海外からを含め22機関から153のコメントが集まった。
■	2013年7月11日	クロマトグラフィー(LC/MS)・低分子ガイドライン 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」 (薬食審査発0711第1号、審査管理課長通知)、同質疑応答集(Q&A) (事務連絡) 2014年4月1日～ 施行
■	2013年9月13日	英訳版リリース(事務連絡)
■	2014年1月10日	リガンド結合法(LBA)ガイドライン パブコメ開始 海外からを含め14機関から181のコメントが集まった。
■	2014年4月1日	リガンド結合法(LBA)ガイドライン 発出 「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」(薬食審査発0401第1号、審査管理課長通知)、同質疑応答集(Q&A) (事務連絡) 2015年4月1日～ 施行
■	2014年5月30日	英訳版リリース(事務連絡)

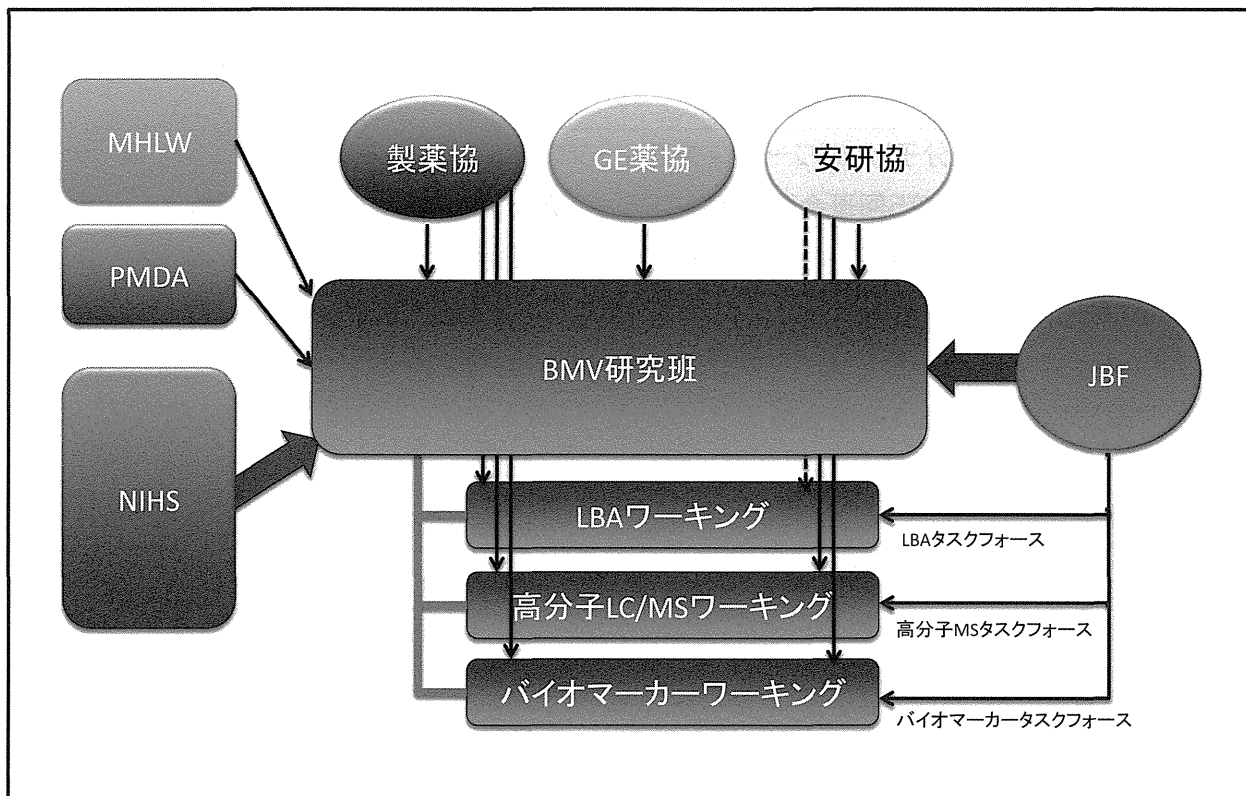


図1. BMV研究班の構成と役割

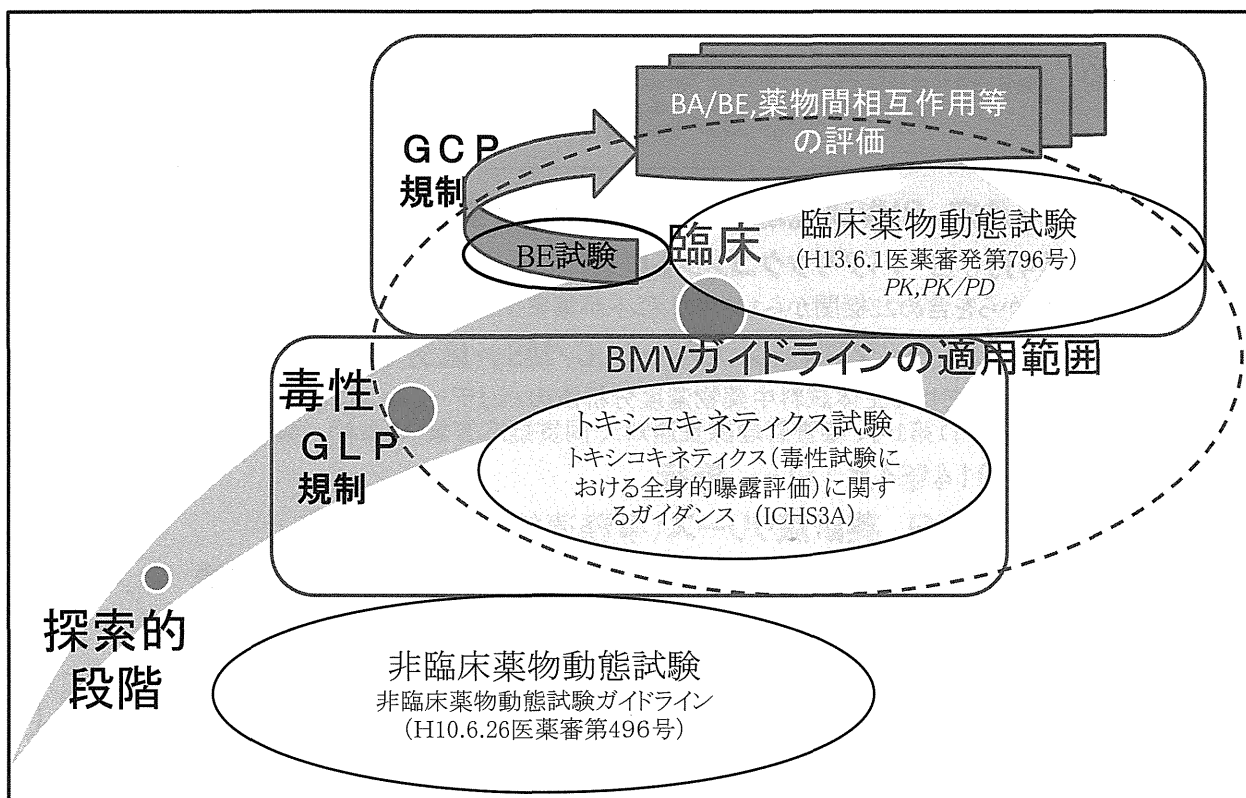


図2. BMVガイドラインの法的な位置づけ

西川研究班 BMV 指針作成に関する検討会 H26 第 1 回班会議議事要旨

日時:平成 26 年 7 月 31 日(火) 14:00～17:00

場所:PMDA 第 8・9 会議室(6 階)

(東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル)

出席者	製薬協	角尾 浩幸(大鵬薬品工業株式会社)
	GE 薬協	立木 秀尚(東和薬品株式会社)
	安研協	山口 建(株式会社住化分析センター)
		富樫 一天(株式会社住化分析センター)
	JBF-SC	間渕 雅成(田辺三菱製薬株式会社)
		大津 善明(アステラス製薬株式会社)
		大住 孝彦(大塚製薬株式会社)
	JBF(GL-TF)	中山 聡(味の素製薬株式会社)
	JBF(LBA-TF)	中村 隆広(株式会社新日本科学)
		細木 淳(協和発酵キリン株式会社)
		宮 和弘(中外製薬株式会社)
		掛樋 真彰(武田薬品工業株式会社)
		谷口 佳隆(株式会社東レリサーチセンター)
	PMDA	岩田 大祐(新薬審査第四部)
		佐藤 玲子(安全第二部)
		松永 雄亮(安全第二部)
	国立医薬品食品衛生研究所	
		川崎 ナナ(生物薬品部長)
		斎藤 嘉朗(医薬安全部長)
		石井 明子(生物薬品部第二室長)
		鈴木 孝昌(遺伝子細胞医薬部第三室長)
		坂本 知昭(薬品部 主任研究官)
		香取 典子(薬品部第三室長)
オブザーバー	厚生労働省	医薬食品局審査管理課
	PMDA	一般薬等審査部
欠席者		井上則子(株式会社JCLバイオアッセイ)、奥田 晴宏(国立衛研)

(敬称略)

【議事録】

1. 前回議事要旨の確認 (H25 年度第5回)

前回議事録について了承された。

2. 今年度の研究班の体制と目標について(分担研究者)

これまでの研究班の活動において2本のガイドラインと Q&A が出された。研究班のメンバーのこれまでの奮闘に感謝する。今年度は研究代表者が大野先生から西川先生に交代したが、研究班の内容については変更がない。H25 年度から幾人かのメンバー交代があり、厚労省の光岡氏に代わり、植村氏が担当されることとなった。今年度の目標は、高分子 LC/MS の指針的文書作成とバイオマーカーの議論の取りまとめであり、研究班の最終年度として年度末までに何らかの形にしたい。

今年度より、バイオマーカーのワーキンググループ(座長:国立衛研 鈴木先生)を開始する。
BMV を ICHトピックにしてほしいと思っているが、難しそうである。

3. 各関連団体から

- 製薬協
今年度から非臨床の TK-5 グループから1名が参加することとなった。製薬協では、昨年出された FDA ガイダンス改訂版について議論を行っている。
- GE 薬協
申請資料(CTD)のモデル作成について PMDA と相談しながら検討しているが、PMDA 一般薬審査部の人事異動などもあり、一時中断している。今年度末に運用開始を目指して継続して検討する。
- 安研協
特に報告事項はない。
- JBF(
JBF の成り立ちとこれまでの経緯について説明。今後の予定として低分子・クロマトグラフィーの解説書作成、第6回 JBF シンポジウム、BMAS2014 での JBF セッションについて説明された。JBF シンポジウムでは、これまで FDA や EMA など海外の規制当局から講演をしてもらっているので、今回は日本での BMV ガイドライン施行後約1年という区切りの時期でもあり、ぜひ日本の規制当局からも講演をお願いしたい。

4. LBA ガイドラインについて (WG 座長)

LBA ワーキングとしては 2014 年 4 月 1 日にガイドラインと Q&A を、4 月 23 日にパブコメへの正式回答を出すことが出来た。LBA ワーキングのメンバー、特に JBF のタスクフォースのご努力に感謝する。

石井先生のご発表に引き続き、以下の様な議論があった。

- 質問:LBA の解説書については出す予定はあるのか。 → 解説書については読者が少ない、LBA-TF にとって過重な仕事になるなどの点に問題がある。
- 熟練した専門家が少ない現状では入門者向けのものが必要。
- ガイドライン発出後まもなく出版社などから解説書作成の動きがあると予想され、ガイドラインについて勝手な解釈がなされるような状況は望ましくない。
- 解説書のような形が負担である場合は、MIST ガイドラインの時に毒性学会で行ったシンポジウムのまとめ(White Paper?)のような例を参考にして、JBF シンポジウム等の場を利用して、文書をまとめることも可能である。また、投稿論文でもよいかもかもしれない。

以上のような議論を受け、LBA-TF で解説文書について方向性を探ることとなった。

5. 高分子 LC/MS ワーキンググループについて(WG 座長)

座長より 7 月 30 日に行われた高分子 LC/MS ワーキンググループの第 2 回会議について、メンバーおよび決定事項について次の様な報告がされた。

- JBF TF が中心となり、低分子 LC/MS BMV ガイドラインの項目毎に問題点等が整理された文書が出された。
- このワーキングの成果物としては(新たなガイドライン作成は困難で有り)、既存のガイドラインの Q&A の形を目指すこととなった。ガイドラインの項目毎に必要な Q が確認された。クライテリアについては議論を継続している。
- 今後のスケジュールとしては、9月末までに JBF TF が Q&A の素案を提出し、10月上旬を目途に第3回の会議を開き案をある程度確定後、関連団体へアンケートを行う。今年度末ま

では研究班としての最終案を仕上げたい。

引き続き、以下の様な議論があった。

低分子・クロマトグラフィーのガイドラインは高分子は適用範囲外であるが、Q&Aとして成り立つのか。それとも独立した Q&A の様な形が取れるのか。→ 適用範囲外であっても、ガイドラインには「低分子を中心に…」という記載になっているので、書き方しだいで付属の Q&A とすることは可能であると思われる。BE ガイドラインの Q&A の様なケースも参考になるかもしれない。

- 事務連絡の場合は厚労省パブコメは必要無いか？ → 厚労省における規定を確認する必要がある。もし、必要としない場合であっても研究班に参加している関連3団体だけでなく、もっと広い範囲での意見募集をする必要が無いか、慎重に検討する必要がある。例えば意見公募の方法として、国立医薬品食品衛生研究所の Web ページに載せるなどの手段もある。
- PMDA の審査においては通知と事務連絡で審査での対応を変えているのか？ → 基本的にはあまり区別しておらず、両者とも重視している。なお、どちらの場合でも科学的根拠の妥当性が示されれば、準拠していないことのみを以て拒否はしていない。
- まずは Q&A として JBF TF に素案を作成いただき、内容も踏まえて、WG や全体班で議論しながら、形式や、Q&A の規制での立ち位置(縛りの強さ、通知や事務連絡にするか等)を再度検討してもいいのではないか。
- 高分子 LC/MS の測定はまだあまり多くない。今後、高分子医薬の発展に伴い、LBA を補完する技術として高分子 LC/MS が重要となる可能性がある。企業での取り組みが容易になるようなガイドにしたい。

以上のような議論を踏まえ、厚労省パブコメの必要性を確認した後、TF が Q&A の内容を検討することと成った。(後日、事務連絡は原則としてパブコメはしないとの情報が寄せられた)

6. バイオマーカーの分析バリデーションについて(WG 座長)

昨年末に出されたコンパニオン診断薬ガイドラインの分析法バリデーションに関する部分について説明があった。また、バイオアナリシスにおけるバイオマーカーの議論について、Crystal City V の FDA のスライドを例に説明された。

また、バイオマーカーの一般的な概念(遺伝子、mRNA 発現、タンパク、メタボロミクス)と手法(タイピング、フローサイトメリー、LC/MS、LBA)の多様性について説明があり、また内因性物質の測定としてサンプルの前処理、安定性などが重要であるとの説明があった。

引き続き、以下の様な議論があった。

- 今年度中に文書を出すのであれば、対象を絞らないと詳細な内容にするのは困難だ。
- FDA の BMV 改訂案では、バイオマーカーについては LC/MS と LBA を用いた場合のみを適用範囲とし、PK assay の項目のうちバイオマーカーに適用可能なものを指定している。
- 医薬品開発で用いられるバイオマーカーで多いのは遺伝子(RT-PCR)、タンパク質(LBA)と思われる。最近では脂質などの低分子有機化合物(LC-MS)も増えてきた。遺伝子(RT-PCR)は今回の文書の対象外としてもよい。
- コンパニオン診断薬には診断薬としてのガイドラインがあり、それと関連づけると、コンパニオン診断薬の承認要件にも関わることが危惧されるので、班会議で議論するバイオマーカーは、コンパニオン診断薬をスコープに入れなかったことを明確にした方がよい。
- 上記の件もあり、患者の層別化に用いると言うより、安全性・有効性のサロゲートマーカーとして用いる場合を想定すべきである。

- 開発段階に応じて、必要とされるバリデーション内容も異なってくると考える。前臨床や、臨床初期段階では、企業でリスクをとって簡単な分析法確認にとどめ、数多くのバイオマーカーを探索的に測定されることが多く、この段階での分析法確認について厳しい規制を設けることは困難と思われる。一方で、添付文書に記載されるなど、患者の有効性や安全性に直結するものは規制をしっかりとけるべきだろう。
- 標準物質の入手の問題、データ利用者が求める分析法精度の程度(定性的な分析も多い)、臨床的有用性の確認の程度、データの使用目的、実試料にその分析法を用いた経験の有無、などで、実施できる、もしくは必要とされるバリデーション項目が大きく変わる。
- 製薬会社の SOP でもバイオマーカー測定法のバリデーションは「〇〇を実施しなさい」とは書いていない。ある程度の場合分けをしたうえで、「〇〇を実施できるか、検討しなさい」という書き方にとどめている。
- バイオマーカーは目的を包含する概念であり、これまでの個別の分析法を対象にしてきた本研究班の方針とは異なる。
- 既存の BMV ガイドラインの Q&A のような形は可能か? → LBA ガイドラインでは当初バイオマーカーの Q&A を入れていたが、最終的に外したという経緯があり、Q&A の追加・改訂の様な形を取ることも可能であると思われる。しかし、バイオマーカーの概念が多岐にわたるので、文書を作る場合には文頭にバイオマーカーについての序論のような部分が必要となり、Q&A はそぐわないかもしれない。むしろ内因性物質の分析法に関する内容とし、バイオマーカーとは述べない方がよい。
- 実施者のアドバイスと成るような A4 で 2~3 枚程度のコンセプトペーパー的なものがよいと思う。
- バイオマーカーを議論する際には、バイオマーカー測定結果を使用する人にも参加してもらった方がよい。

以上のような議論を踏まえ、製薬協、安研協、JBF から BM ワーキングに参加してもらえる人を募集することになった。PMDA からは参加せず、文案について査読する。現時点では文章の素案は JBF をお願いしたいと考えている。

BM ワーキングのキックオフミーティングの予定 日時:2014 年 9 月 3 日(水) 午後、場所:国立医薬品食品衛生研究所

(BM メンバーが決まり次第分担研究者宛にメールで連絡する)

7. 次回の予定

①2014/10/17、②2014/10/16 (後日 2014/10/30 に確定した)

閉 会

【配付資料】

1. 前回議事要旨
2. BMV 研究班(大野班バイオアナリシス分科会)の概要
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」(薬食審査発 0711 第 1 号、審査管理課長通知)、同質疑応答集(Q&A) (平成 26 年 4 月 1 日 事務連絡)
4. 「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について」(平成 25 年 12 月 26 日 事務連絡)(薬機発第 1224029 号 平成 25 年 12 月 24 日)
5. FDA の動き(BMV、biomarker)
6. LBA ワーキングの配付資料
 - LBA-WG 活動報告
 - LBA 資料 1: LBA ガイドライン
 - LBA]資料 2: LBA ガイドライン Q&A
 - LBA 資料 3: LBA ガイドライン パブコメ回答
 - LBA 資料 4: 発表スライド(J2014 JSSX ショートコース)
7. JBF の概要

以上

西川研究班 BMV 指針作成に関する検討会 H26 第 2 回班会議議事要旨(案)

日時:平成 26 年 10 月 30 日(木) 14:00~17:00

場所:PMDA 第 8・9 会議室(6 階)

(東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル)

出席者	製薬協	角尾 浩幸(大鵬薬品工業株式会社)
	GE 薬協	立木 秀尚(東和薬品株式会社)
	安研協	山口 建(株式会社住化分析センター)
		井上則子(株式会社JCLバイオアッセイ)、
	JBF-SC	間渕 雅成(田辺三菱製薬株式会社)
		大津 善明(アステラス製薬株式会社)
		大住 孝彦(大塚製薬株式会社)
	JBF(GL-TF)	中山 聡(味の素製薬株式会社)
	JBF(高分 MS-TF)	星野 雅輝(LSI メディエンス)
		清水 久夫(武田薬品工業株式会社)
	JBF(BM-TF)	松丸 剛久(大塚製薬株式会社)
		掛樋 真彰(武田薬品工業株式会社)
		小林 信博(第一三共)
	JBF(LBA-TF)	中村 隆広(株式会社新日本科学)
	PMDA	岩田 大祐(新薬審査第四部)
		佐藤 玲子(安全第二部)
		松永 雄亮(安全第二部)
	国立医薬品食品衛生研究所	
		鈴木 孝昌(遺伝子細胞医薬部第三室長)
		橋井 則貴(生物薬品部第一室長)
		香取 典子(薬品部第三室長)

オブザーバー

厚生労働省	医薬食品局審査管理課
PMDA	一般薬等審査部
	信頼性保証部

欠席者

奥田晴宏(国立衛研)、斎藤嘉朗(国立衛研)、川崎ナナ(国立衛研)、石井明子(国立衛研)、坂本知昭(国立衛研)

(敬称略)

【議事録】

1. 前回議事要旨の確認 (H26 年度第 1 回)

前回議事録について了承された。

2. 報告事項

- ジェネリック医薬品製薬協会から
現在、一般薬等審査部(11/1 よりジェネリック医薬品等審査部と改名される)と申請時のフォーマットについて協議中である。2015 年 2 月に間に合うよう、簡略版で対応する可能性がある。
- BMV ガイドライン(低分子・クロマト、LBA)のフォローアップ

LBA ワーキングでは論文投稿準備中である。

- 海外の規制バイオアナリシスの状況
EMA よりガイドラインの改定が出されたが、内容についてはほとんど変更無しである。
- 今後の学会、出版等 (JBF シンポジウム、解説書、他)
JBF では低分子・LC についての解説書を出す予定である。出版は来年 2 月を目指している。また、JBF シンポジウムについてプログラム案がほぼ出来上がり、研究班のメンバーにも演者等をお願いしており、協力に感謝する。

3. 高分子 LC/MS ワーキンググループについて (WG 座長代理)

10 月 29 日に行われた高分子 LC/MS ワーキンググループの第 3 回会議 (高分子 MS_資料 3) について報告がされた。

- JBF TF の素案にワーキングでの意見を反映させた文書 (高分子 MS_資料 2) の修正内容を中心に説明がされた。
- このワーキングの成果物としては Q&A の形を目指す、クライテリアまで含めるかどうかについては議論がある。
- 今後のスケジュールとしては、11 月中旬までに JBF TF が Q&A の素案を完成させ、10 月上旬を目途に第 3 回の会議を開き案をある程度確定後、PMDA と関連団体へアンケートを行う。今年度末までには研究班としての最終案を仕上げたい。

引き続き、以下の様な議論があった。

- 高分子 LC/MS でも、特殊な前処理を行わない場合は低分子ガイドラインに準拠できる。リガンド結合などの前処理を必要とする場合は LBA ガイドラインのクライテリアが参考になる。
- 高分子 LC/MS の補足的 Q&A として LBA ガイドラインの引用はあまり望ましくないという意見がある。
- CRO の立場としては、スポンサーとのやり取りの中で、現在のガイドラインのみでは要求項目が厳しくなりすぎる傾向があり、高分子 LC/MS について補足する指針のようなものが必要と考える。
- PMDA としては、まだあまり適用事例のない高分子 MS に関して、ガイドライン的な Q&A を出すことは時期尚早と考える。また、事例が少ないためもあり、コメントもあまり出ない状況だ。
- 事務連絡のような公式文書として出た場合、文中の基準値を理由に説明を行わないなど、審査の過程で不都合が生じる可能性がある。コンセプトペーパー的なものか論文なら問題ないと考える。

以上のような議論を踏まえ、Q&A の内容および文書の性格についてワーキングで再度検討することと成った。

4. バイオマーカーの分析バリデーションについて (WG 座長)

バイオマーカーワーキングの活動について報告があり、JBF タスクフォースの作成したコンセプトペーパーの素案について解説された。

引き続き、以下の様な議論があった。

- 「推奨」などガイドライン的な書き方は望ましくない。主語は「研究班は」とすべきである。

- バイオマーカーに関しては、fit-for-purpose 等の概念も加えたもっと解説的なものが望ましい。
- 先行のガイドラインの引用名が統一されていないので統一することが望ましい。
- PMDA ではバイオマーカーという言葉に対する反応が多い。バイオマーカーの概念があまりに多岐にわたるため、今のままの前文では誤解を招く可能性がある。タイトルからバイオマーカーという言葉を取り、内容も内因性物質の分析バリデーションに限定してはどうか。

以上のような議論を踏まえ、製薬協、安研協、JBF からのコメントを反映させた本部改訂を JBF タスクフォースが担当すると共に、タイトル、前文、適用範囲について再度ワーキングで検討する。

5. 次回の予定

後日調整（2015/1/22 に決定した）

閉 会

【配付資料】

1. 前回議事要旨
2. BMV 研究班(大野班バイオアナリシス分科会)の概要
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」(薬食審査発 0711 第 1 号、審査管理課長通知)、同質疑応答集(Q&A) (平成 26 年 4 月 1 日 事務連絡)
4. 「コンパニオン診断薬及び関連する医薬品に関する技術的ガイダンス等について」(平成 25 年 12 月 26 日 事務連絡)(薬機発第 1224029 号 平成 25 年 12 月 24 日)
5. FDA の動き(BMV、biomarker)
6. LBA ワーキングの配付資料
 - LBA-WG 活動報告
 - LBA 資料 1: LBA ガイドライン
 - LBA]資料 2: LBA ガイドライン Q&A
 - LBA 資料 3: LBA ガイドライン パブコメ回答
 - LBA 資料 4: 発表スライド(J2014 JSSX ショートコース)
7. JBF の概要

以上

西川研究班 BMV 指針作成に関する検討会 H26 第 3 回班会議議事要旨(案)

日時:平成 27 年 1 月 22 日(木) 14:00～17:00

場所:PMDA 会議室 23(14 階)

(東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル)

出席者 製薬協	角尾 浩幸 (大鵬薬品工業株式会社) 古田 盛 (ゼリア新薬工業株式会社)、 バイオマーカーWG 田中 誠治 (あすか製薬株式会社)、 バイオマーカーWG
GE 薬協	立木 秀尚 (東和薬品株式会社)
安研協	山口 建 (株式会社住化分析センター) 井上則子 (株式会社JCLバイオアッセイ) 鶴藤 雅裕 (株式会社新日本科学)、 高分子 LC/MS-WG
JBF-SC	間渕 雅成 (田辺三菱製薬株式会社) 大津 善明 (アステラス製薬株式会社)
JBF(GL-TF)	中山 聡 (味の素製薬株式会社)
JBF(高分子 MS-TF)	星野 雅輝 (株式会社 LSI メディエンス) 清水 久夫 (武田薬品工業株式会社)
JBF(BM-TF)	小林 信博 (株式会社第一三共) 飯嶋 康祐 (協和発酵キリン株式会社) 江口 睦志 (株式会社 LSI メディエンス) 谷口 佳隆 (株式会社東レリサーチセンター) 宮山 崇 (中外製薬株式会社) 山口 頂 (株式会社住化分析センター) 中村 隆広 (株式会社新日本科学)、 JBF(LBA-TF)
PMDA	岩田 大祐 (新薬審査第四部) 佐藤 玲子 (安全第二部) 松永 雄亮 (安全第二部)
国立医薬品食品衛生研究所	川崎 ナナ (生物薬品部長) 斎藤 嘉朗 (医薬安全部長) 石井 明子 (生物薬品部第二室長) 鈴木 孝昌 (遺伝子細胞医薬部第三室長) 坂本 知昭 (薬品部 主任研究官) 香取 典子 (薬品部第三室長)

オブザーバー

厚生労働省	医薬食品局審査管理課
PMDA	ジェネリック医薬品等審査部 レギュラトリーサイエンス推進部

欠席者

大住 孝彦 (大塚製薬株式会社)、團野 典行 (株式会社 JCL バイオアッセイ)、奥田晴宏 (国立衛研)

(敬称略)

【議事録】

1. 前回議事要旨の確認 (H26 年度第 2 回)

前回議事録(配付資料 1)について了承された。

2. 報告事項

- ジェネリック医薬品製薬協会から

- 現在、ジェネリック医薬品等審査部と申請時の BMV フォーマットについて協議中である。GE 薬協でフォーマット案(添付資料 2)を作成し、製薬協、安研協、日薬連に意見募集する。本研究班では分担研究者香取名で製薬協、安研協に依頼状を出す。GE 薬協、日薬連には、GE 薬協より依頼状を発出予定。各団体からの回答は 2 月末を期限とする。その後案を修正して 3 月に PMDA から意見をいただきたい。
- 上記以外に、現在新薬申請と異なり、CTD による申請を行っていないジェネリック医薬品の申請様式を統一化する目的で、CTD の要約部分である CTD Module 2(第2部)に相当するようなフォーマットを作成中である。上記の BMV に対応する部分に関しては、当面、項目名のみ空欄とする。
- ジェネリック医薬品の申請は通常年 2 回、8 月および 2 月に行われるが、2015 年 2 月に申請するものに関しては BMV フォーマットの最終化が間に合わないため、従来通りの各社の申請様式に加えて、バイオアナリシスの試験報告書を添付資料として提出する、と言う対応でジェネリック医薬品等審査部との申し合わせを行った。現時点の BMV フォーマット案を用いる場合は添付資料として扱う形とする。

引き続き、以下の様な質疑、議論がなされた。

- ✓ 申請時の BMV フォーマットの具体的な記載事例を載せた Q&A の様な文書を作る予定はあるか? → 将来は考えたい。
- ✓ この BMV フォーマットについて新薬申請も適用範囲に入るか? → ジェネリック医薬品等審査部への申請を想定しており、新薬申請において、この BMV フォーマットを使用してもよいと考えていない。製薬協に意見を伺う際には、その点を明確にする必要がある。また、新薬メーカー等からのジェネリック医薬品等審査部への申請の際に、本フォーマットでの申請を義務化するものではないと考えている。
- ✓ PMDA ではジェネリック医薬品等審査部と新薬審査部でこの件に関して調整を行う予定はあるか? → 現在は予定していないが、他への影響範囲も含めて、PMDA 内で内容を検討する必要がある。修正後ではなく現在の案で検討したい。
- ✓ 期限も短いことから、製薬協内で意見を求める場合、どの範囲で求めるか(加盟企業全体なのか、特定の企業のみなのか)も含め検討する必要がある。新薬申請にも影響する可能性を踏まえて慎重に対応したい。
- ✓ 安研協においては、スポンサーからこのフォーマットの使用を依頼された場合を想定して回答していただきたい。
- ✓ 体外診断薬は適用範囲外である。

以上のような議論を踏まえ、研究班メンバーおよび PMDA 内についても、案の修正後ではなく、各団体と同時並行して意見を出すこととなった。回答は 2 月末を一応の期限とする。本日の BMV フォーマット案に前文を付けたものを GE 薬協より送付する。

- 今後の学会、出版等

- JBF シンポジウム(第6回)が 2/25、26 に行われるが、PMDA 岩田氏のご発表に加え、研究班のメンバーも深く関わっており、ご興味のある方は参加して頂きたい。(分担研究者)

- ▶ バイオアナリシスのガイドライン解説書(低分子・クロマトグラフィー)が JBF シンポジウム(第6回)に合わせ、2/25 に出版される予定である。(JBF)

- 次年度からの研究班について

- ▶ 西川先生を研究代表者とする研究班の分担研究として加わるようになった。従って、申請が受理されれば、引き続きバイオアナリシスをテーマとした研究班が継続することになる。もし継続となった場合は、積み残しの案件である高分子 MS およびバイオマーカーについて引き続きワーキングで議論したいと考えている。また、FDA の BMV Guidance Revision へ対応が必要か検討する。詳しいテーマやメンバーについては申請受理の後に皆様に相談したい。(分担研究者)
- ▶ 研究班の申請は評価委員会が評価した上で、採択されるか決定される。なお、4月以降は新たに発足する独立行政法人日本医療研究開発機構が医療関係の研究に関する運営を行うことになる。(厚労省)

- ICH のマイクロサンプリングについて

- ▶ ICH S3A(トキシコキネティクス)の Q&A としてマイクロサンプリング Q&A が出される予定で、昨年 12 月に正式にメンバーがノミネーションされた。
- ▶ ラポーターは日本(斎藤先生)であり、日本の規制当局のトピックリーダーは斎藤先生、サブリーダーは香取で、この他 PMDA の関澤氏がエキスパートをされている。製薬協のトピックリーダーは三浦氏(第一三共)、サブリーダーはこの研究班にも参加されている古田氏(ゼリア新薬)である。
- ▶ マイクロサンプリングの議論に関しては、西川先生の他の研究班(斎藤班)のサブテーマとして進めている。研究班には ICH メンバーの他、PMDA から永井氏など数名の方、製薬協基礎研究部会から渡部氏(中外)など、安研協から野村氏(住化分析センター)、JBF から中井氏(LSI メディエンス)が参加している。
- ▶ 今後のスケジュールについては明日の研究班会議後に決定する。

3. バイオマーカーワーキングについて(WG 座長)

- JBF タスクフォースの作成したコンセプトペーパーの素案(配付資料 3)について解説された。第 2 回班会議(10/30)、その後のコンセプトペーパーの確認過程において PMDA から承認審査・開発相談との観点を踏まえた意見が出され、鈴木先生と PMDA の間で行われた話し合いの結果を受け、JBF タスクフォースが以下の様な修正を行った。
 - ✓ コンセプトペーパーのタイトルは、「医薬品開発においてヒト内因性物質を測定する際の定量分析法に関する留意点」とし、「1.はじめに」と「2.適用範囲」について大幅に修正し、バイオマーカーに関する記述を薄めた案を作成した。また、この文書の目的を明確化しバイオマーカーとの関連性を示すため、コンセプトペーパーの前文として、これまでの議論を要約した文書を付ける。
 - ✓ 「1.はじめに」は JBF タスクフォースにより A~D 案が作成された。この案について PMDA の意見を聞き、許容できる案を明確にしたい。
 - ✓ 本文の 3 以降に関しては大きな変更は無いが、前の部分とは別に内容を PMDA で確認して欲しいと考えている。

- ✓ もし、PMDA の了承が得られた場合には、コンセプトペーパーの WG 案を国立医薬品食品衛生研究所の Web ページにアップし、意見募集を行いたい。

引き続き、以下の様な議論があった。

- JBF タスクフォースとしては A 案がもっともタスクフォースの目的に近い書きぶりであると思う。
- この A、B 案では分析法の問題さえクリアすればバイオマーカーの利用が可能のように受け取られ、誤解を招く表現になっていると思う。また、B、C 案について、「バイオマーカーの基準策定」との文言も、内容が明確でなく、誤解を招く恐れがあるので、使用を避けるべきと考える。
- 本文の 3 以降に関しても、文言が十分理解できていない状態であり、もう少し内容について議論を深めたい。現時点では受け入れることは難しい。
- 本文書に関して意見募集を行うにはもう少し議論が必要であり、この段階で報告書とするのであれば、この文書はあくまでも JBF タスクフォース案としておくことが望ましい。
- 「バイオマーカーの利用を促進する」という最初のコンセプトに関して、研究班内で「バイオマーカー」の概念について共有化できていなかったため、コンセプトの妥当性を判断できなかったのではないかと。
- 研究班の目的は、あくまでも科学的な見地に立って意見の表出を行うことであり、規制に関しても偏りのない立場を保つことが重要ではないかと。また、研究班が存続した場合、今回報告書に掲載する JBF 案をスタートラインにして、議論を再開できると考えられる。
- 製薬協のワーキングメンバーとしては、WG 案ではなく、JBF 案として報告書に明記されるのであれば、これ以上のコメントの必要性はなく、国衛研国立医薬品食品衛生研究所のホームページでパブコメパブコメの募集も不要と考える。
- 来年度も議論を継続する場合には、PMDA とバイオマーカーWG の間で十分議論しながら進めることが望ましい。

以上のような議論を踏まえ、コンセプトペーパーは JBF タスクフォース案とし、タイトルは本案の通り「医薬品開発においてヒト内因性物質を測定する際の定量分析法に関する留意点」とするが、「1.はじめに」は、JBF タスクフォースの意向を最も反映していると考えている A 案とする。コンセプトペーパー案は前文と共に報告書の添付資料とし、報告書本文に議論の経緯について記述する。

報告書に添付するコンセプトペーパーは、あくまで、WG とは独立した JBF 案であることを明確化し、報告書本文については、研究班のメンバーも確認することとした。

なお、JBF シンポジウムにおいて報告書に添付する案と同じ文章についてポスター発表することが了承された。

4. 高分子 LC/MS ワーキンググループについて (WG 座長)

高分子 LC/MS ワーキンググループの活動について次の様に報告がされた (添付資料 4)。

- WG では、第1回班会議で報告したとおり、高分子医薬品に、既存の LC/MS BMV ガイドラインを適用するときの問題点を整理し、Q&A の形式で考え方を提案することを目的に活動を行ってきた。しかし、第2回班会議において、PMDA より、医薬品開発の中での経験も多く且つ国際的にみても方法や考え方が標準的に取り扱うことの可能な既発出の2文書と比較して高分子 LC/MS については議論すべき点も多いことから、Q&A の内容及び文書の位置付けについては、WG での検討の背景等を踏まえ、改めて整理したうえで研究班の成果としてまとめていく

べきとの意見が出され、Q&A の内容及び文書の性格について WG で大幅に見直すこととなった。

- 上記のような意見が出されたのは、研究班全体に、高分子 LC/MS の現状と課題や Q&A 案作成に至った WG 内での議論を十分に伝えられなかったこと、及び、WG 活動報告として提出した WG 内でのディスカッションを十分反映できていない Q&A 案(仮修正のもの)を最終案に近いものと捉えられたことが一因と考えられた。
- WG 内で再検討した結果、研究報告書に Q&A 案作成の過程で行った議論の『概略』をまとめ、Q&A 案を論点メモ(仮)のような形で添付することで意見が一致した。また、今後も議論を続けたいと考えている。

引き続き、以下の様な議論があった。

- 世界初となるようなガイドラインを目指すことについては意義があると考ええる。
- AAPS の高分子 MS フォーカスグループが出したホワイトペーパーとかなり一致している部分があり、ワーキングの案は科学的に妥当なものであると考えられる。
- 今回はワーキングの活動期間が短く、さらに議論をしていく必要があると考ええる。
- ワーキングとして活動する場合は、ゴールを明確にすることが重要である一方、議論の中で必要性が確認された場合は、ゴールの変更を忌避しないことも必要である。
- 今後の Q&A についてはコンセプトペーパー、論文などのゴールの他、事務連絡のような公式文書として出る可能性についても排除するものではなく、今後の検討の中であわせて議論をしていく必要がある。

以上のような議論を踏まえ、研究報告書に Q&A 案作成の過程で行った議論の『概略』をまとめ、Q&A 案を論点メモ(仮)のような形で添付することとされた。なお、第 6 回 JBF シンポジウムにおいて JBF-TF 作成の Q&A 案をポスター発表することが了承された。

5. 今後の予定

西川班の報告書の締切は 2/2 であるので、なるべくそれまでに研究班メンバーに報告書案を回覧し、レビューをお願いします。本文、添付資料について 2/2 に遅れる場合は、西川先生に後日差し替えするとお断りし、暫定案をお送りする。各ワーキングの座長は報告書の添付資料を香取まで送付する。

閉会