

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



BMAS2014 JBFセッション 2014.8.20
国立医薬品食品衛生研究所 香取典子

バイオアナリシス(bioanalysis)とは



- 前臨床のトキシコキネティクス試験および臨床試験のすべての段階で得られた生体マトリックス中(例えば血清、血漿、血液、尿、および唾液など)の薬物濃度等を測定するために適用される分析方法を示す。
- 分析方法はクロマトグラフィー(LC/MS、LC/MS/MS)、リガンド結合法(ELISA法等)など。
- 測定対象は低分子化合物(LC/MS/MS等)、高分子化合物(LBA等)およびバイオマーカーなどを含む。
- バイオアナリシス分析法バリデーション(**BMV**:Bioanalytical Method Validation)は新薬及びジェネリック医薬品の**承認申請**に際して、薬物動態データの信頼性を保証する目的で行う。

海外および日本での規制バイオアナリシスの進展



- 1992 米国のFDAとAAPS共催で討論(Crystal City Workshop)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(European Bioanalysis Forum)設立
- 2007 米国のFDAとAAPS共催で再び討論が行われ、White Paperが出された。ISR(Incurred Sample Reanalysis)の導入。
- 2009 欧州のEMAがGuideline on Validation of Bioanalytical Methodsのドラフトを出した。
- 2010 GBC (Global Bioanalysis Consortium)結成。
- 2011 欧州のEMAがGuideline on Validation of Bioanalytical Methodsを出した。
- 2013 日本の厚労省からBMVガイドライン(LC/MS、低分子)が出された。
米国のFDAから Guidance for Industry (Bioanalytical method validation) 改訂版ドラフトが出された。

研究班の活動状況

2008年-2010年 製薬協、安研協、QA研究会などを中心にISRについての議論が行われた。

2010年下旬 GBCから日本薬学会へSteering Committeeメンバーの推薦依頼、また日本の製薬メーカーの幾つかにGBCへの参加依頼があった。

2011年1月 上海で第一回アジアBMVワークショップ(1/14-15)が開催された。

2011年8月 第1回JBFシンポジウム(8/10、タワーホール船堀)が行われ、バイオアナリシスフォーラム (JBF) が結成された。

2011年10月 厚労科研BMV研究班第1回班会議が開かれ、JBFに日本版BMVガイドライン素案の作成を依頼することが決まった。

2012年3月 日本版BMVガイドラインJBF素案(低分子LC)がJBFから研究班に提出された。

2012年9月 研究班リガンド結合法(LBA)ワーキング第1回班会議が開かれた。

2013年4月 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7月 **BMVガイドライン(低分子、クロマトグラフィー) 発出**

2014年1月 BMVガイドライン(LBA)案 パブリックコメント開始(1ヶ月間)

2014年2月 研究班高分子LC/MSワーキング第1回班会議が開かれた。

2014年4月 **BMVガイドライン(LBA) 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



- 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)(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。

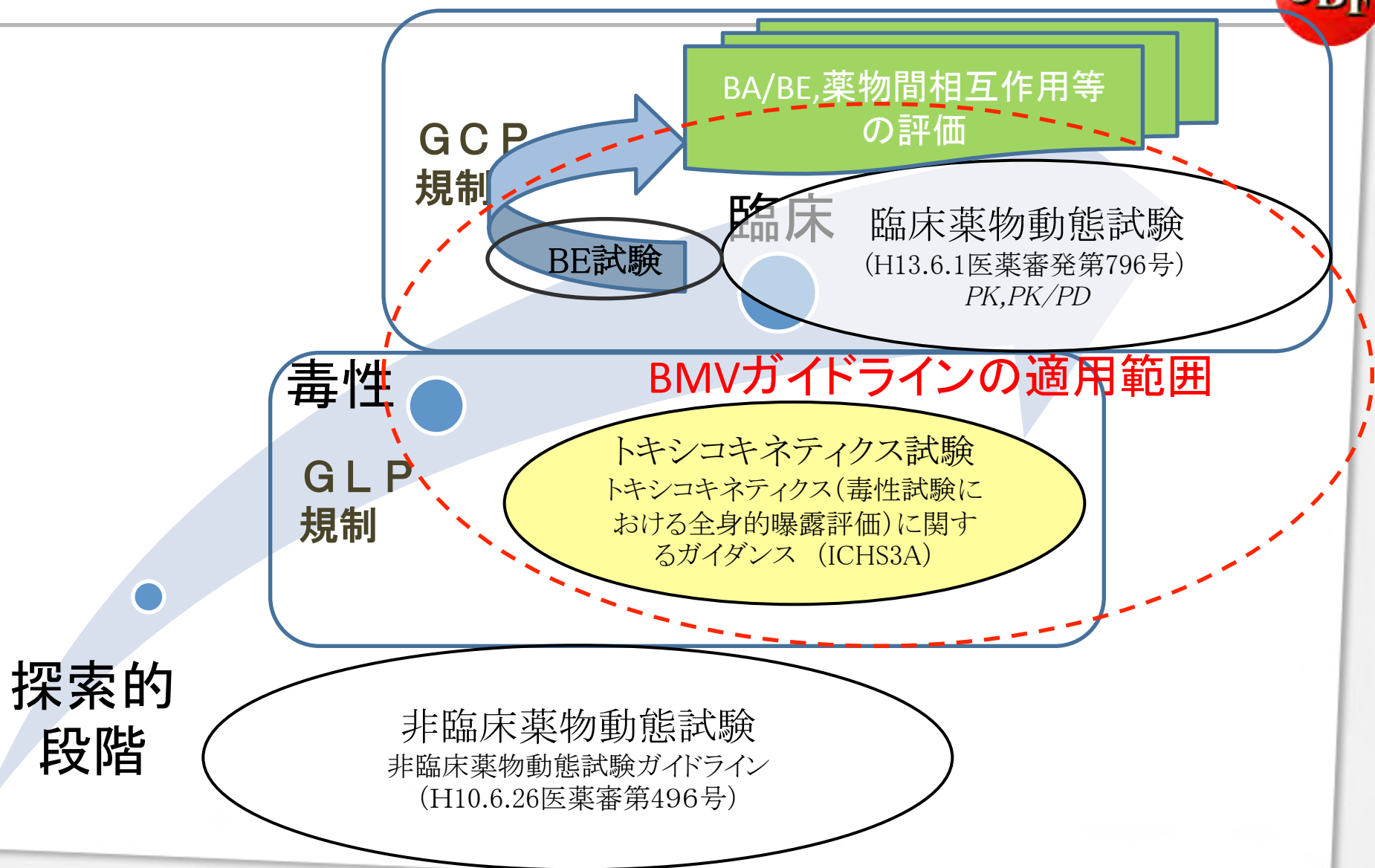
- 2014年4月1日 リガンド結合法(LBA)ガイドライン 発出

「医薬品開発における生体試料中薬物定量濃度分析法(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)

BMVガイドラインの法的な位置づけ



BMV研究班(西川班バイオアナリス分科会)の概要

組織: (H24年4月～H27年3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 → H26から西川秋佳)

- **分担研究:** (研究分担者:香取典子) バイオアナリス(生体試料分析) バリー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

H26度西川班香取分担バイオアナリシス分科会メンバー

製薬協

- 角尾 浩幸 大鵬薬品工業(株)

ジェネリック薬協

- 立木 秀尚 東和薬品(株)

安研協

- 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

JBF

SCメンバー

- 間渕 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)

GLタスクフォース

- 中山 聡 味の素製薬(株)

LBAタスクフォース (7名)

高分子MSタスクフォース (7名)

PMDA

- 佐藤 玲子 PMDA 新薬審査第二部審査役
- 岩田 大祐 PMDA 新薬審査第四部専門員
- 松永 雄亮 PMDA 再生医療製品等審査部

国立衛研

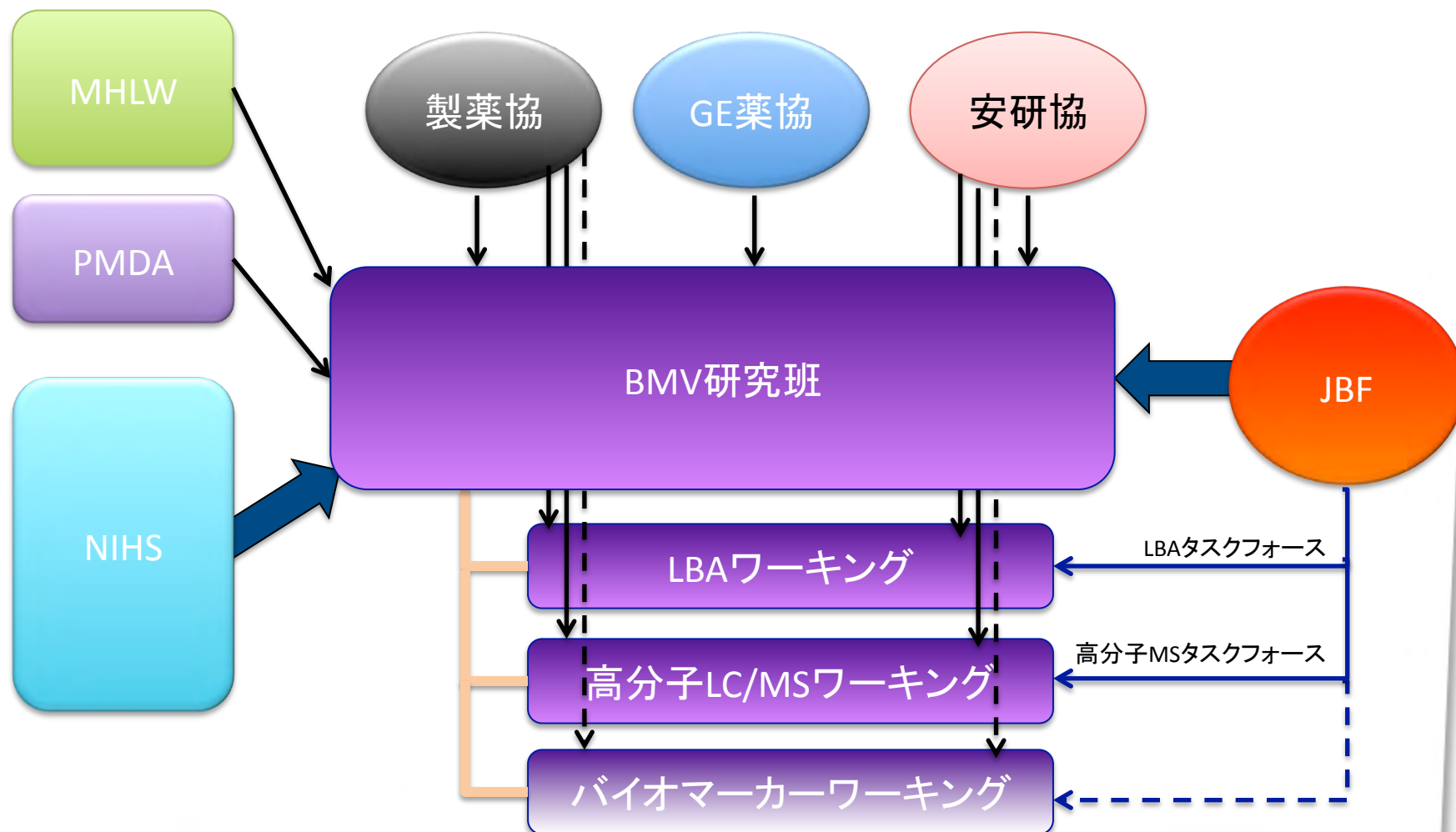
- 奥田 晴宏 副所長
- 川崎 ナナ 生物薬品部長(高分子LC/MS-WG座長)
- 斎藤 嘉朗 医薬安全部長
- 石井 明子 生物薬品部 第2室長(LBA-WG座長)
- 鈴木 孝昌 遺伝子細胞医薬部 第3室長(BM-WG座長)
- 坂本 知昭 薬品部 主任研究官 (JIS LC/MS委員)
- 香取 典子 薬品部 第3室長(分担研究者)

オブザーバー

- 厚労省 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

(敬称略)

BMV研究班の構成



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:

製薬協

前川 浩太郎 久光製薬(株)
片島 正貴 アステラス製薬(株)

JBF LBA-TF

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)

国立衛研

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

オブザーバー:

厚生労働省

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

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

野本 眞博 MeijiSeikaファルマ(株)
[前任]宮井 裕子 わかもと製薬(株)

安研協

鵜藤 雅裕 (株)新日本化学
秦 信子 (株)lg-M

JBF LBA-TF

合田 竜弥 第一三共(株)
後藤 理恵子 JCL(株)
清水 久夫 武田薬品工業(株)
高村 不二子 アステラス(株)
星野 雅輝 三菱化学メディエンス(株)
宮 和弘 中外製薬(株)
山口 健 (株)住化分析センター

国立衛研

橋井 則貴 生物薬品部 第1室長
石井 明子 生物薬品部 第2室長
香取 典子 薬品部 第3室長

オブザーバー:

JBF-SC

大住 孝彦 大塚製薬(株)
間渕 雅成 田辺三菱製薬
大津 善明 アステラス製薬(株)
富樫 一天 (株)住化分析センター

バイオマーカー ワーキンググループ



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

古田 盛 ゼリア新薬工業(株)

田中 誠治 あすか製薬(株)

安研協

未定

JBF

未定

国立衛研

斎藤 嘉朗 医薬安全部長

香取 典子 薬品部 第3室長

オブザーバー:

厚生労働省

適用範囲の比較



ガイドライン・ 指針文書	低分子	高分子	内因性 物質	分析法	備考
低分子・LC	○	×	×	LC、GC	BMは範囲外
LBA	○	○	○	LBA	投与されたものが対象
高分子・LC/MS	×	○	×	LC/MS	BMは範囲外
バイオマーカー	○	○	○	LC、GC、LBA	コンパニオン診断薬は対象外

研究班の今後の予定

2014年9月3日 研究班**バイオマーカーワーキング**キックオフミーティング。

2014年10月上旬 研究班**高分子LC/MSワーキング**第3回班会議。

2014年10月30日 研究班H26第2回 全体班会議。

2014年11月上旬 **高分子LC/MS指針案**の関連団体アンケート実施。

2015年2月末まで **高分子LC/MS指針的文書(Q&A形式)**の完成。

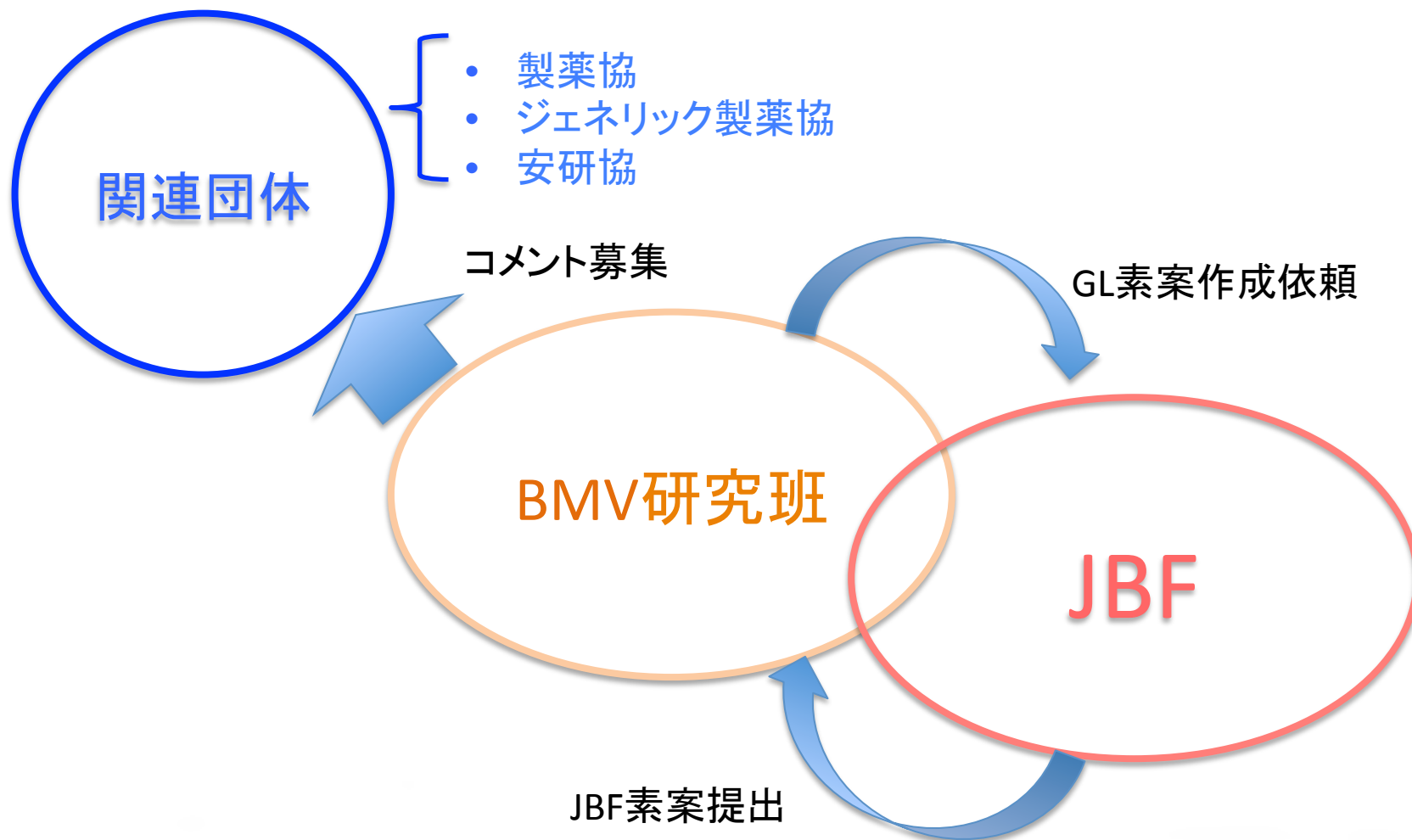
バイオマーカーに関する指針的文書作成。

後発医薬品のための申請様式案作成(GE薬協)

2015年3月 研究班報告書提出

2014年4月 **BMVガイドライン(LBA)** 施行

BMV研究班とJBFの役割



バイオアナリシスフォーラム(JBF)運営委員



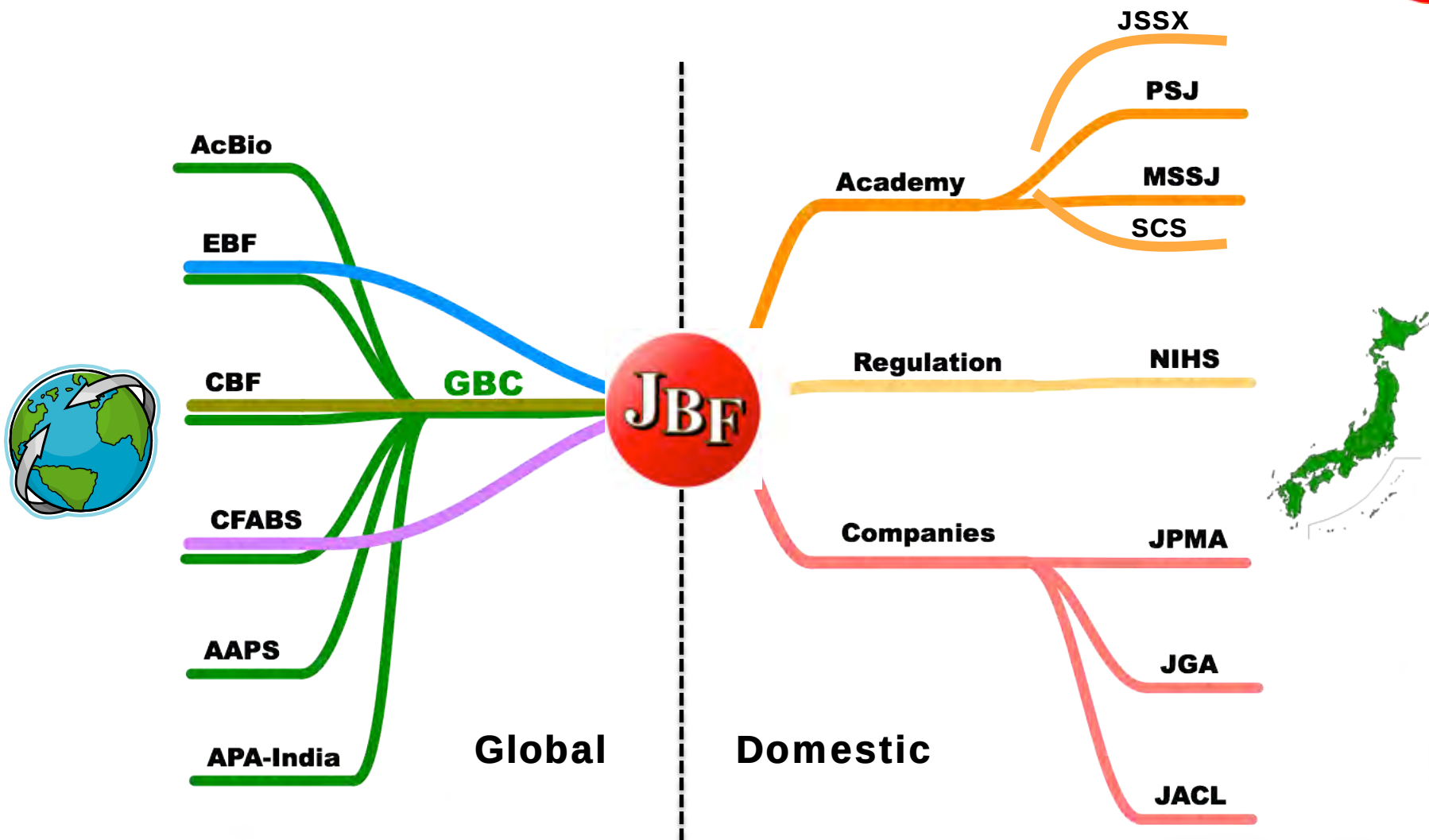
氏名	所属
代表	
奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所
顧問	
黒川 達夫	慶応義塾大学
萩中 淳	武庫川女子大学
升島 努	広島大学
運営委員	
五十嵐 春江	グラクソ・スミスクライン株式会社
井上 則子	株式会社JCLバイオアッセイ
浦崎 葉子	第一三共株式会社
大住 孝彦	大塚製薬株式会社
大津 善明	アステラス製薬株式会社
大西 元樹	東和薬品株式会社
香取 典子	国立医薬品食品衛生研究所
掛樋 真彰	武田薬品工業株式会社

氏名	所属
工藤 忍	株式会社島津テクノリサーチ
佐々木 和彦	大正製薬株式会社
佐野 善寿	エーザイ株式会社
谷口 佳隆	株式会社東レリサーチセンター
富樫 一天	株式会社住化分析センター
永尾 明美	日本たばこ産業株式会社
中井 恵子	株式会社LSIメディエンス
中村 隆広	株式会社新日本科学
原 久典	Novartis Pharma AG
細木 淳	協和発酵キリン株式会社
間渕 雅成	田辺三菱製薬株式会社
南出 善幸	株式会社島津テクノリサーチ
宮 和弘	中外製薬株式会社
八幡 憲治	サノフィ株式会社

2014年5月9日現在

<http://bioanalysisforum.jp>

JBFと関連する組織



6th JBF Symposium



- ガイドライン施行後の状況
- 規制当局から
- 海外からのインプット
- 高分子MS
- バイオマーカー
- DGの議論内容

日時: 2015年2月25日～26日

場所: タワーホール船堀(東京都 江戸川区)

Website <http://bioanalysisforum.jp/en>