



グローバルバイオアナリシスコンソーシアムの活動

GLOBAL **B**IOANALYSIS **C**ONSORTIUM (**GBC**)

on harmonization of bioanalytical guidance

2014, time for a status update

by Shinobu Kudoh, for GBC

at 27th **Symposium on Biomedical-Analytical Sciences,**

20 Aug 2014 – Tokyo, Japan



Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance

内容

設立の背景

現在までの活動内容

これからの方向



Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance

GBC? 10 Steering Committees



**CFABS: Canadian Forum for
Analytical and Bioanalytical Sciences**

**AAPS: American Association
of Pharmaceutical Scientists**

CBF: China Bioanalysis Forum



JBF: Japan Bioanalysis Forum

**ACBio: Associação Brasileira dos Centros
de Biodisponibilidade e Bioequivalência**

**APA-India: Applied Pharmaceutical
Analysis-India**

EBF: European Bioanalysis Forum

GBC NPO at NJ



Global Bioanalysis Consortium
On harmonization of bioanalytical guidance

GBC Organization Chart: Overview

10 Steering Committees



GBC-SLT



Harmonization teams

A:(All molecules)

focusing on topics
which apply for both
**chromatography based
assays and Ligand Binding
Assays**

S:(small molecules)

focusing on topics
which apply for
**Chromatography based
Assays**

L:(Large molecules)

focusing on topics
which apply for
Ligand Binding Assays



Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance

Harmonization Teams' Themes & Leaders

Steering Committees

A: All Molecules / All Techniques

L: Large Molecules / Ligand Binding

S: S.Molecules/Chromatographic

A1: Scope and regulations
Surendra Bansal, NA

A3: Method Transfer, partial/cross validations
Ray Briggs, EU

A5: Sample Management
Mike Redrup, EU

A7: Repeat analysis & ISR
Eric Fluhler, NA

A9: Analytical Instrument Qualification
Chad Briscoe, NA

A11: Biomarkers
Russell Weiner, NA

A2: Tiered approaches for method validation
Steve Lowes, NA

A4: Reference standards and reagents
Joseph Bower, NA

A6: Stability
Nico van den Merbel, EU

A8: Documentation
Tom Verhaeghe, EU

A10: New Frontiers
Bob Bethem, NA

L1: Large molecule specific run acceptance
Marian Kelley, NA

L2: Large molecule specific assay operation
Lauren Stevenson, NA

L3: Assay formats
Sherri Dudal, EU

L4: Reagents & the stability Link with tiered approach
Lindsay King, NA

L5: Automation practices in LM bioanalysis
Scott Davis, NA

L6: Immunogenicity (effect on PK)
Jeff Sailstad, NA

S1: Small molecule specific run acceptance
Douglas Fast, NA

S2: Small molecule specific assay operation
Eric Woolf, NA

S3: Chromatographic Run Quality Assessment
Stuart Mc Dougall, EU



Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance

GBC: Mission & Objectives

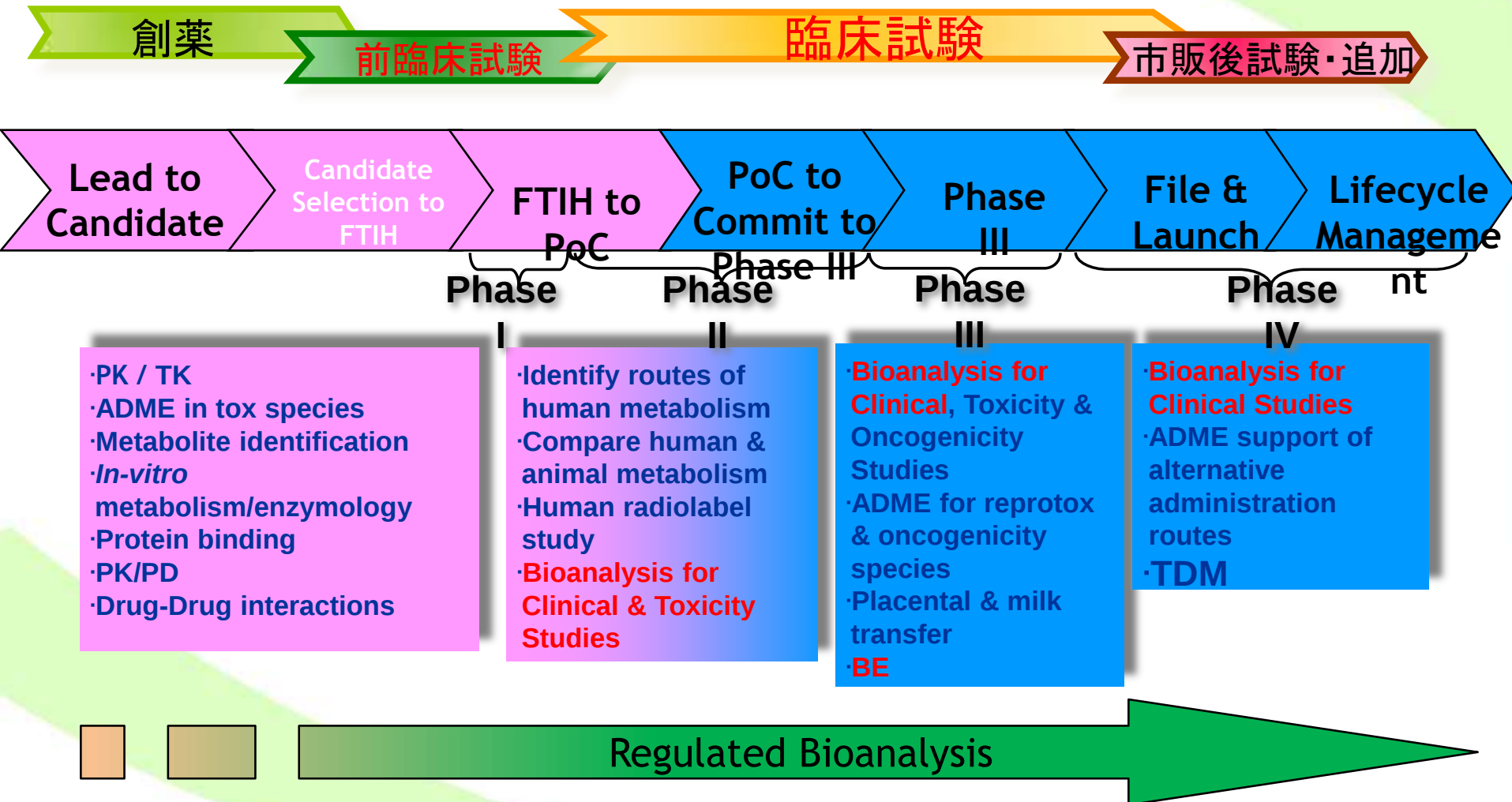
**to bring new and better/safer drugs to the patient
faster to meet unmet medical needs**

1. 既存のバイオアナリシスガイドラインの違いや各国・各地域における解釈の相違を把握して共有する（製薬業界、受託機関、学界などからの代表者で）。
2. 低分子・高分子医薬品のバイオアナリシス分析法に関して、現在の科学技術水準と各国・各地域の実情に照らして、合意できる最適なバリデーション方法と実践方法を集約して提言する。
3. 世界各国の産業界、規制当局・保健医療機関、研究機関に呼びかけて国際的会議を開催し、提言する方法に基づいた世界共通バイオアナリシスガイドライン案に関して議論し、議論を反映した改訂案を世界に向けて発信する。
4. 合意される世界共通ガイドラインの啓蒙や継続的更新のための活動中心として機能する。

バイオアナリシス (Bioanalysis) ≠ バイオアッセイ

前臨床毒性試験や生物学的同等性試験を含む臨床試験における生体試料・マトリックス中の薬物濃度測定
高い基準で評価・検証され、信頼できる結果を与える明文化された方法で無ければならない。

Biomarkers?



Regulated Bioanalysis



Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance

バイオアナリシス(定量)分析法の開発とバリデーション

化合物情報

分析法の設定

HPLC, LBA, LC-MS(/MS), GC-MS

• 試料前処理 (抽出法, 誘導体化法など)

定量範囲: (なるべく広く)

選択性: (動物・ヒト・健常/患者・マトリクス全て)

LLOQ: (可能な限り低く)

検量線: (直線・4桁以上)

真度, 精度: (100%, $\geq 1\%$)

マトリクス効果 (無)

キャリーオーバー (無)

希釈の妥当性 (影響なし)

安定性 (成行き室温で安定),
etc

分析法の
バリデーション

実試料[定量]分析

バリデーション報告書
生データ管理
ワークシートの作成
試料の安定性

検体採取 (血液, 尿, 組織)、
識別管理、保管・運搬, etc.

試験の種類・性質

生体試料: 血液, 尿, 髄液, 糞, (培養液), etc

ヒト (人種、性別、健常・患者、食事)

動物、(Cells)

• 機器の維持管理

• システム適合性

• 秤量

• 検量線

• QC試料調製・保存

• 測定

• incurred samples

• 測定結果の評価・

• 再試験基準・再測定値の評価

• PK、PD解析

• 統計処理

• 報告書

• 試料の保存・廃棄

• 生データの保管

非臨床・臨床試験・治験

GMP・GLP/GCP

Pre-study

Study



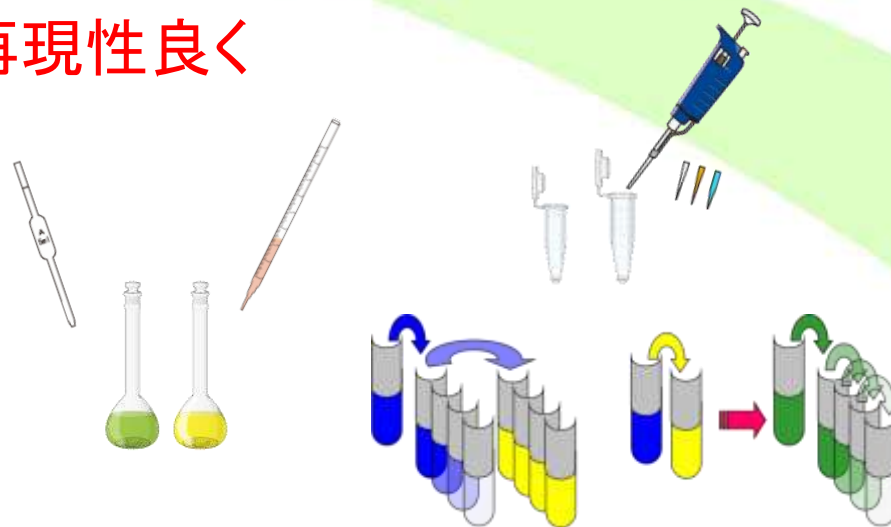
Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance

実際には、何を、どのように？

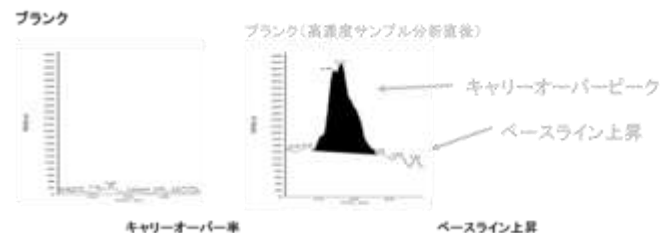
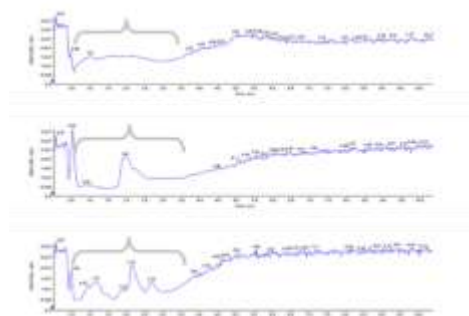
検量線・(QCs): 広く・高感度・再現性良く

- 調製方法・量
- 濃度範囲・濃度レベル数
- 間隔
- 希釈方法・調製方法
- 定量下限: 実測値? 信頼区間?



マトリクス効果・キャリーオーバー・ESI関連問題(無)

- どの様に?
- 何を用いて?



ISR: 必要? いつ? 何回?

設立の背景: テクノロジーと規制・ルールの変遷

TLC
Immunoassays
bioassays

TLC, GC
(LC-UV)
immunoassays

GC², GC-MS
GC-NPD/ECD
HPLC-UV/fl
immunoassays

GC², GC-MS
GC-NPD/ECD
HPLC-UV/fl
LC-MS/MS
Immunoassays

LC-MS/MS,
New generation
Binding assays
AMS
ICP-MS

New generation
LC and MS(/MS) and Binding
assays

mcg/mL

Sub mcg/mL

ng/mL

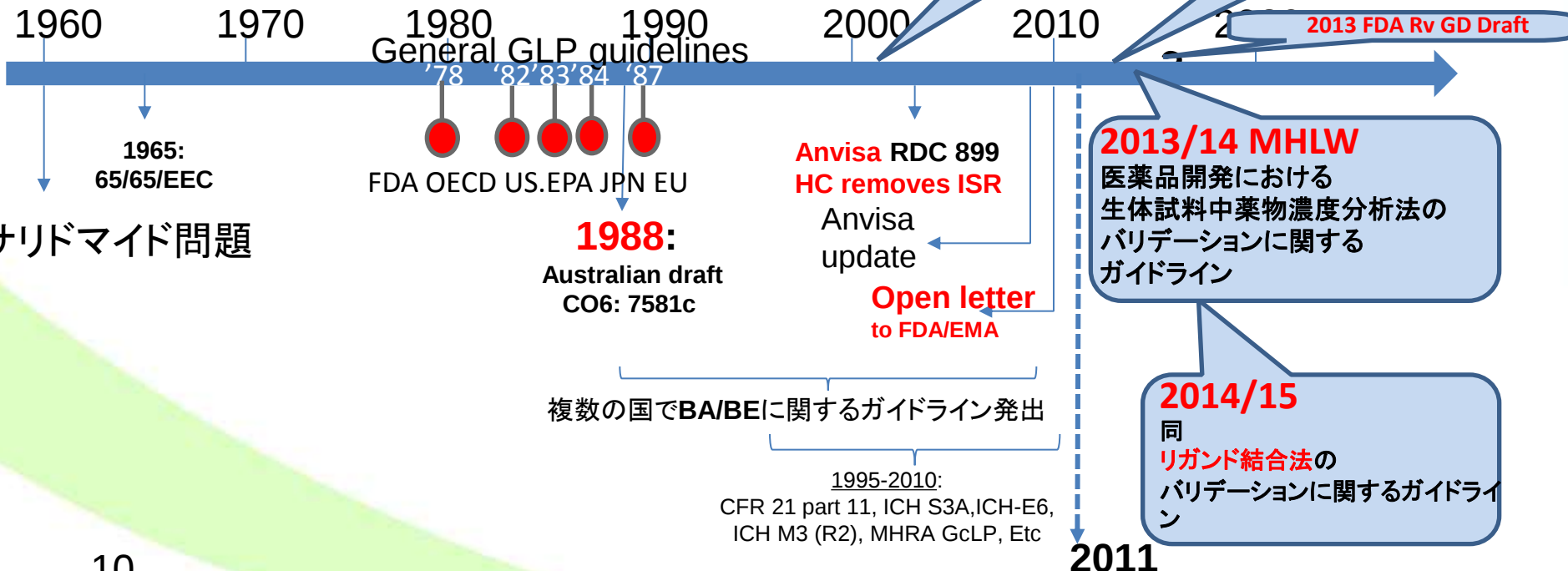
Sub ng/mL

pg/mL

Sub pg/mL?

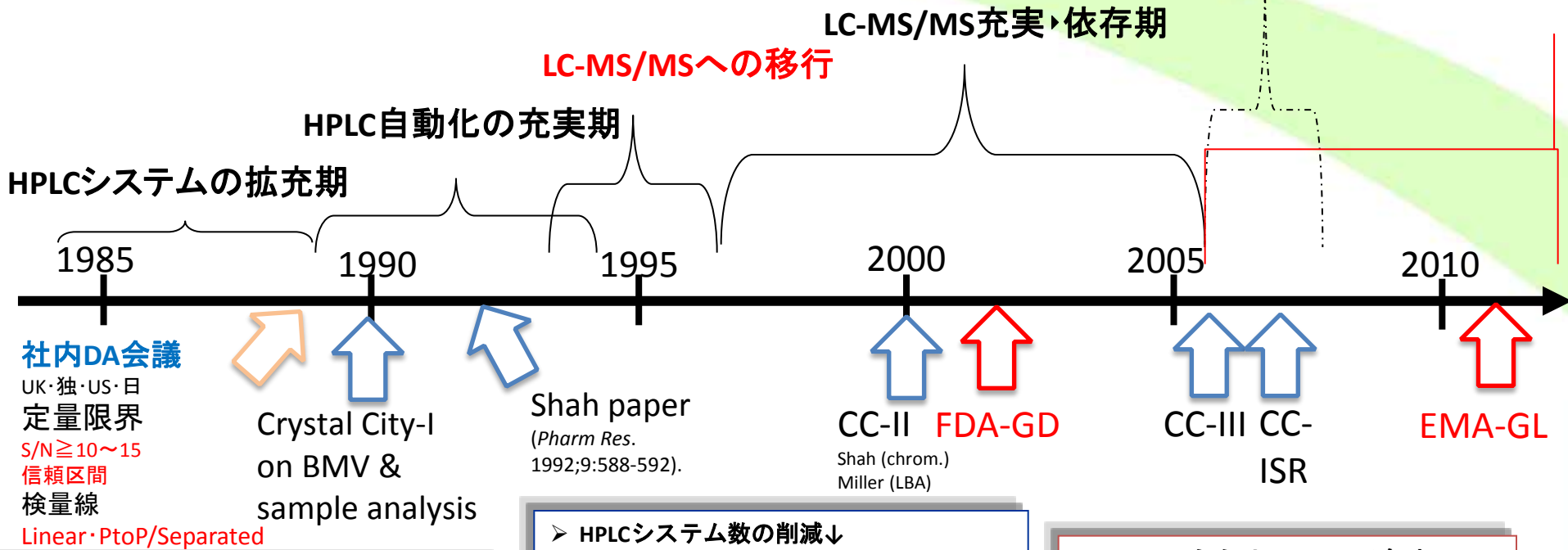
独自の努力と
他の規格から引用

Shah paper



バイオアナリシス技術の変化 Next Leap?

2014



- グラジエントシステム増加・増強
- オートサンプラー
- インテグレーターとPC(9801)
- ネットワーク化とデータの電子的保管
- 検出器の拡充 (UV/VIS, FL, EC, DAD)
- カラムスイッチング
- 3 x 3 カラムによるFast LC
- マルチカラム
- 固相抽出

- 固相抽出の自動化

➢ SOPs

- e-Mail
- インテグレーターの廃 ('92)
- C/S型Labネットワーク化
- データの集中管理とバックアップシステム

- HPLCシステム数の削減↓
- 製造メーカー格差

➢ イオン化に纏わる諸問題

- ESIプローブの位置・汚れ・整形
- イオンソース内の汚れと洗浄ルーチン
- 溶離液組成とイオン化への影響
- イオン化効率オリエンテッド溶離液と分離
- 共溶出成分とイオン化抑制
- 内標準物質のイオン化への影響
- 強保持物質とイオン化エンハンスメント

➢ 高感度化に纏わる諸問題

- 容器(サンプリング・希釈)
- キャリブレーション試料・QC試料の調製法
- **キャリーオーバー(オートサンプラー・カラム・バルブ)**
- Reportingのテンプレート化
- 順相モードの適応

➢ MSに合うカラムの追求

- 逆相カラムのクラス分け
- マルチモードカラム
- イオン交換
- HILIC

➢ LC-MS/MS定量法確立

- アプローチのGeneric化
- 方法のGeneric化
- マトリックス効果の評価法

➢ 試料前処理の自動化・オンライン化

- LIMSによるデータ管理



Global Bioanalysis Consortium
On harmonization of bioanalytical guidance

The early years of regulations

- 1965: EEC 65/65 (reaction to Thalidomide)
 - No real focus on bioanalysis
- 1978: 21 CFR 58 / 1982: OECD 1
 - Both are General GLP guidelines (preclinical safety)
 - quality system ensure the uniformity, consistency, reliability, reproducibility, quality, and integrity pre-clinical safety tests.
- 80's – 90's
 - Increased focus on Bioequivalence studies (including paragraphs on bioanalytical methodology to be applied)
 - EU, FDA, Australia, Canada to lead
- BMV workshop (Crystal City-I):
 - < 1990 = lack of uniformity in industry wrt validation bioanalytical methods
 - Crystal City-I was first international conference with focus on Bioanalytical method validation and sample analysis
 - Resulted in Shah paper (*Pharm Res.* 1992;9:588-592).
- 2001 FDA; Guidance for Industry (Bioanalytical method validation)



設立の背景2: 環境の変化 2000前後



Bio-Pharmaceuticals

Newly Emerging Countries/Communities

より多くの人々・地域・国の参加
テーターの信頼性？

Portfolio changes in industry:

- ✓ 新しい疾患モデル・ターゲット
- ✓ 開発時間とコストの上昇と承認数の減少 *less*

NCE

- ✓ バイオ医薬品(たんぱく質・ペプチド)開発への傾向
- ✓ 創薬から上市迄の期間短縮命題
- ✓ 新しい技術や方法の台頭:

LBA developments.e.g. α -LISA, Gyros,
Luminex,

Patent expirations (ブロックバスターの終焉)

- ✓ ライフサイクルマネージメント
- ✓ BEの必要性の高まり
(新薬企業・ジェネリック企業とも)
- ✓ ジェネリックの台頭
- ✓ 経済状況・組織の再編・縮小
- ✓ <<バイオアナリシスの外注率が高まる
- ✓ CROsの台頭(also outside EU/US)



Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance

設立の背景3

2001以降

1. 独自・勝手な解釈

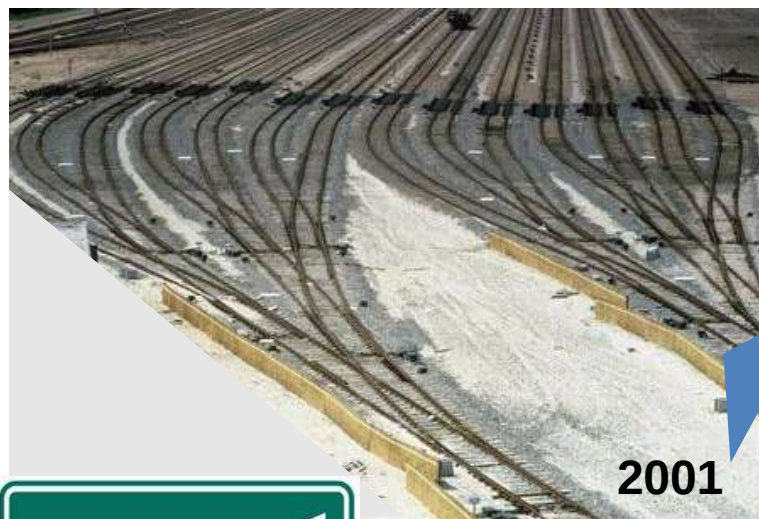
- 企業側・規制当局側(査察)双方
- 様々な国や地域で独自の解釈で使われ始めた。

2. 技術革新(ガイダンスではカバーできていない・LBA不満)

3. 新しい考え方や問題の提起(例ISR,...)

4. 独自のガイドラインの必要性を感じる国や地域が出てきた (EMA, ANVISA)

5. バイオアナリシスの試験が様々な国や地域で実施されるようになった (metabolites, tissue, biomarkers, immune response, ..outside EU/US)



2001



Industry
united
around
one
Guidance

Ligand Binding community didn't feel
their science was fully recognized in
FDA Guidance

(Findlay-2000, DeSilva-2003)

新しいガイダンス・ガイドラインの必要性が
高まった

Increasing number of bioanalysis meetings in
all regions, sparking peer discussions

Open letter to the Health Authorities from
EBF, AAPS, CVG and APA (Bioanalysis, Feb 2010)



Global Bioanalysis Consortium

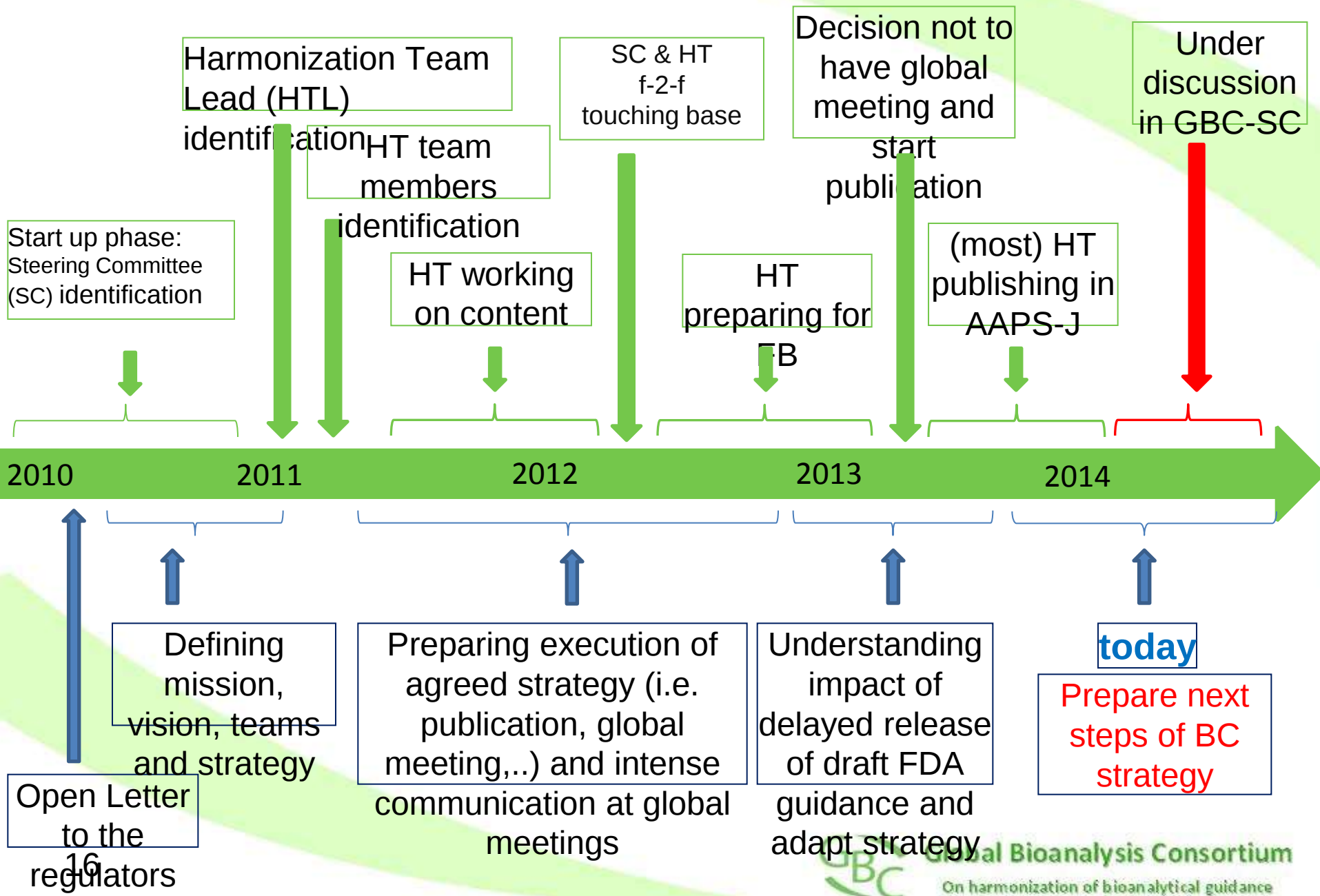
On harmonization of bioanalytical guidance

GBC 2010-2014

何を達成し、何が課題か？

What happened, what didn't?

Timeline of activities



What we have achieved

- バイオアナリシス研究者や各国・各地域のバイオアナリシス関連団体・グループが一堂に会する機会となった。
- 各国・各地域でのバイオアナリシスガイドラインに関する議論や議論の機運を高めた。
- ✓ WEBinar実施 (May 2013)
- 世界的に統一・共通したガイダンスの作成への挑戦と可能性を明確にした。
- バイオアナリシスに関する統合された規制や見識の必要性や要望を浮き彫りにした。
- 現在の科学技術と規制の双方を考慮した、最適な実践方法を多くの関係者で共有できた。
- ✓ 20HTsでの議論を論文発表した。
- 様々な国や地域での独自・勝手な解釈での運用やコピー規制の策定の懸念が小さくなった。
- FDAのDraft Revised GDへGBCの総意を提供する事ができた。

What we have achieved

Harmoinization teams(HTs)' discussion

AAPS journalに投稿

A1: scope & regulations: ?

Tomoko Arakawa

A2: tiered approach: **Accepted July 3rd**

Tomoki Yoneyama

A3: method transfer: ?

Masanari Mabuchi

A4: reference std, reagents

Joseph F. Bower, **Takahiko Osumi**, Kátia Pastre, *et al.*, Vol. 16, No. 2, March 2014

A5: sample management: ?

Harue Igarashi

A6: stability

Nico van de Merbel, **Yoshiaki Ohtsu**, *et al.*, Vol. 16, No. 3, May 2014

A7: repeat analysis & ISR: **Accepted**

Masahiro Taniguchi

A8: documentation

Tom Verhaeghe, **Hisanori Hara**, Eric Woolf *et al.*, Vol. 16, No. 2, March 2014

A9: analytical inst. Qualification: ?

Makoto Niwa

A10: new frontiers

Keiko Nakai

Graeme C. Young, **Kohei Nozawa**, *et al.*,

Accelerator Mass Spectrometry (AMS): Recommendation, Vol. 16, No. 2, March 2014

A11: biomarkers (**suspended**)

Yuichi Yamamoto, Yoji Kuze



Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance

What we have achieved

Harmonization teams (HTs)' discussion

AAPS journalに投稿 - continued -

S1: spcfc run acceptance

S2: assay operations

S3: chrom run quality

Eric J. Woolf, Stuart McDougall, Douglas M. Fast, **Noriko Inoue, Kazutaka Togashi, Junji Komaba**, *et al.*,

L1: specific run acceptance

Marian Kelley, **Yamamoto Katsuhiko**, Ravi Kumar Trivedi, *et al.*, Vol. 16, No. 2, March 2014

L2: assay operation

Lauren Stevenson, **Yoshiyuki Minamide**, Mario Dominguez, *et al.*, Vol. 16, No. 1, January 2014

L3: assay formats

Sherri Dudal, **Yoshitaka Taniguchi**, Jihong Yang, *et al.*, Vol. 16, No. 2, March 2014

L4: reagents, stab tiered

Lindsay E. King, **Mami Imazato**, Priya Sriraman, *et al.*, Vol. 16, No. 3, May 2014

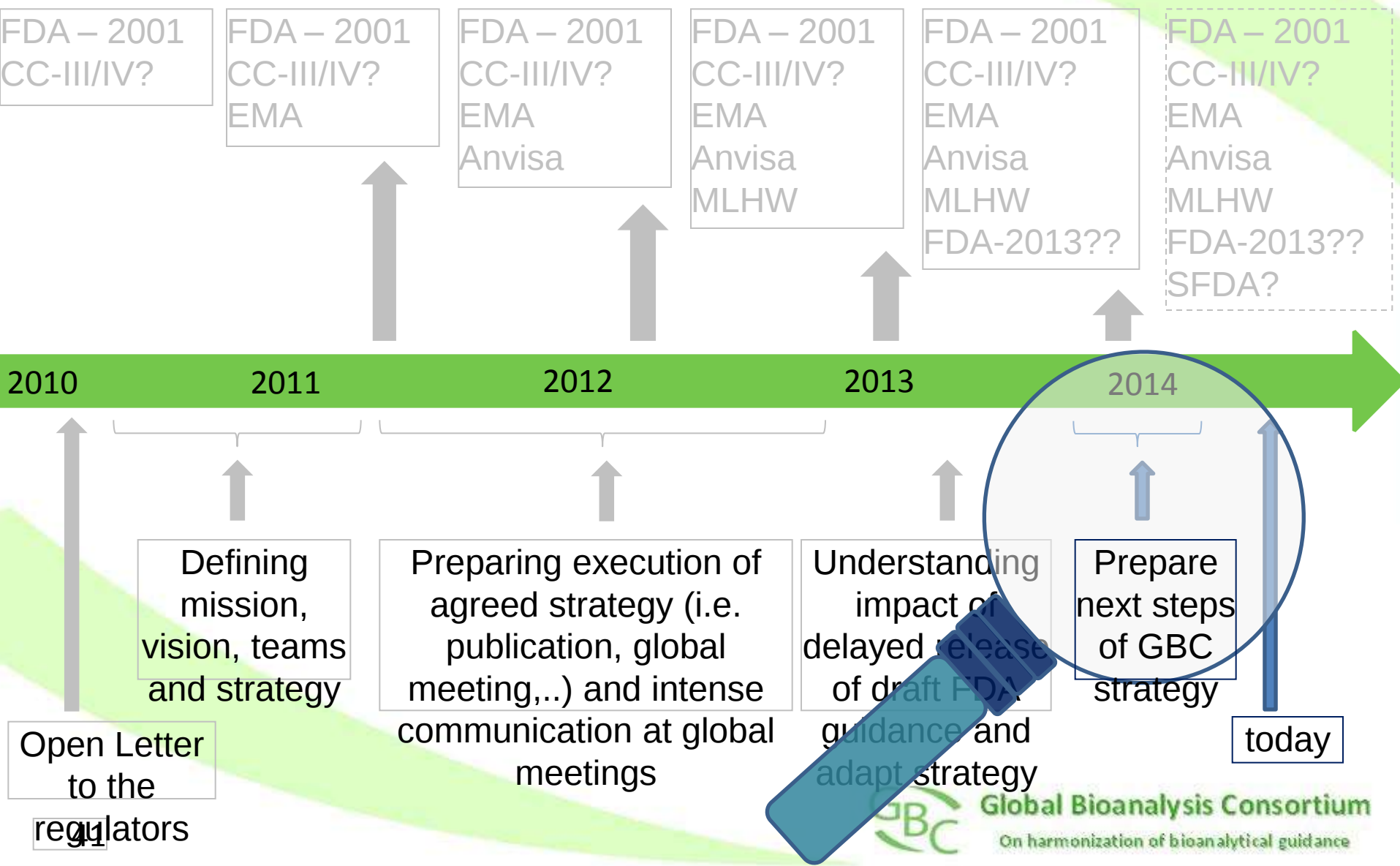
L5: automation

Ago Ahene, **Takahiro Nakamura**, Jin Wang, *et al.*, Vol. 16, No. 1, January 2014

L6: immunogenicity (PK)

J. M. Sailstad, **K. Sonehara**, J. T. Wustner, *et al.*, Vol. 16, No. 3, May 2014

And now...



What is still in front of us?

- 数ある不明確・不明瞭な点に関する合意
- 統一したバイオアナリシスガイダンスの必要性の議論

Building a global community

GBCと各国・各地域のバイオアナリシス団体との関係：

- 各バイオアナリシス団体での議論に中心を移す
regional organizations:
 - are closer and can connect better to the regional regulators.
 - can become or continue to be:
 - First point of contact for (regional) regulators
 - Interface between bioanalytical community and other (regional) communities (e.g. QA, PK, toxicology, pharmacology)

Can GBC grow to become glue between regional BA organizations, and if so, what is needed?

Global Bioanalysis Consortium 概要・活動

Can **GBC re-unite** towards a harmonized understanding and application of bioanalysis guidelines and convince the world?



And what about harmonization?

With many guidelines showing differences and ambiguities should we replace by a harmonized ICH guideline?

- GBC-SC is currently considering potential consequences of promoting an ICH guideline.
- Highlights are:
 - Realistic aspiration, i.e.:
 - ✓ Harmonize regional differences; propose best global practices
 - ✓ Clarifications on ambiguities
 - ✓ Clarify the scope of regulations (e.g. when is a validated assay required and when can other criteria be applied)
 - Be aware ICH does not represent all regions/countries, but also that ICH Guidance is often used as a point of reference in industry and by RA in non-ICH countries
 - Encourage strong discussion in BA community prior to stepping to ICH
- If harmonization is supported by GBC: liaise with ICH parties to bring a proposal to the ICH Steering Committee

Harmony

- “All what we have to do is dream!” -

夢を追いかけて

Pursuing a Dream!

Boldly go where no one has gone before, for a delivery of safer and efficacious medicines and medications to patients and medical practices as early as possible.

Thank you for your kind attention

Shinobu Kudoh (JBF), on behalf of GBC-SCs

Mark Arnold (AAPS),

Binodh DeSilva (AAPS),

Michaela Golob (EBF),

Peter van Amsterdam (EBF),

Philip Timmerman (EBF),

M. Francesca Riccio (ACBio),

Puran Singhal (APA-India),

Daniel Tang (CBF),

Fabio Garofolo (CFABS)



Global Bioanalysis Consortium

On harmonization of bioanalytical guidance