



# バイオアナリシスフォーラムの紹介

## Japan Bioanalysis Forum

国立医薬品食品衛生研究所 香取典子

# + 本日のトピック

- バイオアナリシスフォーラム(JBF)の組織の概要
- バイオアナリシスフォーラム(JBF)設立の経緯
- 行政とバイオアナリシス（規制と国際調和）
- バイオアナリシスフォーラム(JBF)の今後の活動

# + Scope

- バイオアナリシス（bioanalysis）とは、動物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）の薬物濃度を測定するために適用される分析方法を示す。
- 測定対象は低分子化合物（LC/MS/MS等）、高分子化合物（LBA等）、金属（ICP-MS）、標識化合物（AMS）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（Bioanalytical Method Validation）は新薬及びジェネリック医薬品の申請に際して、薬物動態データの信頼性を保証する目的で行う。

+ バイオアナリシスフォーラム  
Japan Bioanalysis Forum  
の組織の概要



# バイオアナリシス フォーラム 発起人

## Japan Bioanalysis Forum

### 代表発起人

黒川 達夫 (慶應義塾大学薬学部教授、  
GBC Steering Committee)

### ジェネリックメーカー

立木 秀尚 (東和薬品株式会社)

### 薬学会

升島 努 (広島大学教授)

萩中 淳 (武庫川女子大学教授)

### CRO

谷口 昌広 (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)

### 産業界

#### 新薬メーカー

中山 聡 (味の素製薬株式会社)

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)

八幡 憲治 (サノフィ・アベンティス株式会社)

小林 信博 (第一三共株式会社)

近藤 孝浩 (武田薬品工業株式会社)

神野 文宏 (武田薬品工業株式会社)

米山 智城 (武田薬品工業株式会社)

間渕 雅成 (田辺三菱製薬株式会社)

松丸 剛久 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)

原 久典 (ノバルティスファーマ株式会社)\*

### 行政

香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所)

(所属先五十音順、敬称略)

2011年6月15日現在



# JBF組織図

リーダー：黒川先生

## 委員

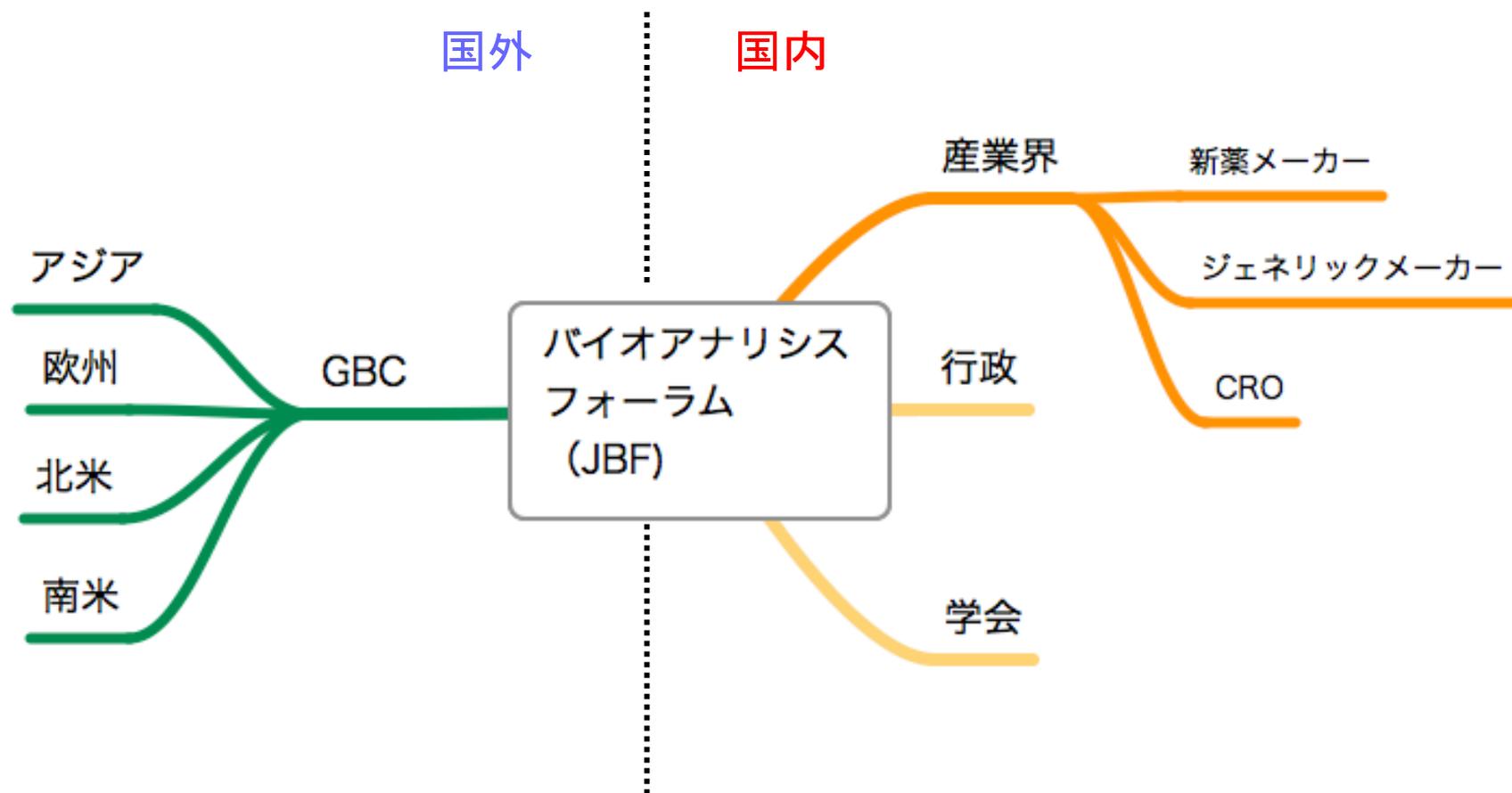
副リーダー、顧問、  
名簿、会計、HP作成、  
会合実行など

## タスクフォース

- GBC-SCバックアップ
- GBC-HT
- 学会対応

運営委員＝リーダー＋委員＋タスクフォース＋GBC SC

# + JBFと関連する組織



+ バイオアナリシスフォーラム  
Japan Bioanalysis Forum  
設立の経緯

# + JBF設立までの経緯

2010年上旬 日本の行政側に第一回アジアBMVワークショップへの出席依頼があった。

2010年下旬 Global Bioanalysis Consortium (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、終了後、参加メンバーを中心に、メンバーリングリストが作成された。

2011年2月 BMV研究会 (仮称) が立ち上げられ、薬学会からの推薦としてGBCのSCに黒川教授が就任する。

2011年3月 Dr. Galofolo来日時に、発起人有志と会合 (3/10) 。また、第1回発起人会議 (3/30) が大阪で開催され、会の正式名称をバイオアナリシス フォーラム(JBF) とすることが決定された。  
(3/30)

2011年4月 モントリオールで第5回BMVワークショップ北米大会 (4/13-14) が開催され、JBFの設立が国際的にアナウンスされた。

2011年6月 第2回発起人会議 (6/15) が開かれ、第1回JBFシンポジウム (8/10、タワーホール船堀) の開催が決定した。

# + THE First ASIA PACIFIC CONFERENCE ON RECENT ISSUES IN REGULATED BIOANALYSIS

- 期間：2011/1/11 ~ 14
- 場所：ルネッサンス上海浦東ホテル
- 主催：CVG (Dr. Fabio Garofolo)
- 主な参加者：中国、日本、インド、韓国、  
北米、欧州

# + 上海ワークショップの主なトピック

## ■ SESSION 1: Hot topics & Scientific Challenges in SMALL MOLECULES BIOANALYSIS

- Dried Blood Spots (DBS)
- LC-MS/MS Ion Suppression and Matrix Effect
- Metabolite Quantification
- Unstable Metabolites
- Incurred Sample Reanalysis (ISR)
- Chiral Methods
- Method development of Sirolimus, Tacrolimus and Everolimus

## ■ SESSION 2: Hot topics & Scientific Challenges in BIOMARKERS

- Small molecule biomarker
- Large molecule biomarker

## ■ SESSION 3: Hot topics & Scientific Challenges in LARGE MOLECULES BIOANALYSIS

## ■ SESSION 4: Regulatory Agency & Health Authority Updates

## ■ SESSION 5: Bioanalytical Method Validation (BMV) and Sample Analysis

- Hemolysis testing
- Metabolite testing in sample processing and in-source fragmentation
- Variable injection volumes, saturation of system
- Cross-validation between different anticoagulant salt forms
- Internal Standards: Trend analysis

## ■ SESSION 6: Status of the Global Harmonization of Bioanalytical Guidance

# + 上海ワークショップでの発表 (日本から)

- Session 1 : Hot topics & Scientific challenges in small molecules bioanalysis
  - Metabolite Quantification
    - “Our approach for Quantitative Metabolite Assessments according to MIST Guidance” 小林信博 (第一三共)
- Session 4 : Regulatory Agencies & Health Authority Updates
  - “State of GLP in Japan and Statistical Considerations in the Bioanalytical Guidance” 香取典子 (NIHS)



# THE First ASIA PACIFIC CONFERENCE ON RECENT ISSUES IN REGULATED BIOANALYSIS

- 主な参加者：中国、日本、インド、韓国、北米、欧州
- 規制当局からの講演者：FDA、EMA、SFDA、KFDA、NIHS

# + 申請とバイオアナリシス

— 規制当局と国際調和 —

**審査部（新薬、GE）**

**GLP査察官**

**GCP査察官**

**情報の共有**

**TK**

**PK, BE**

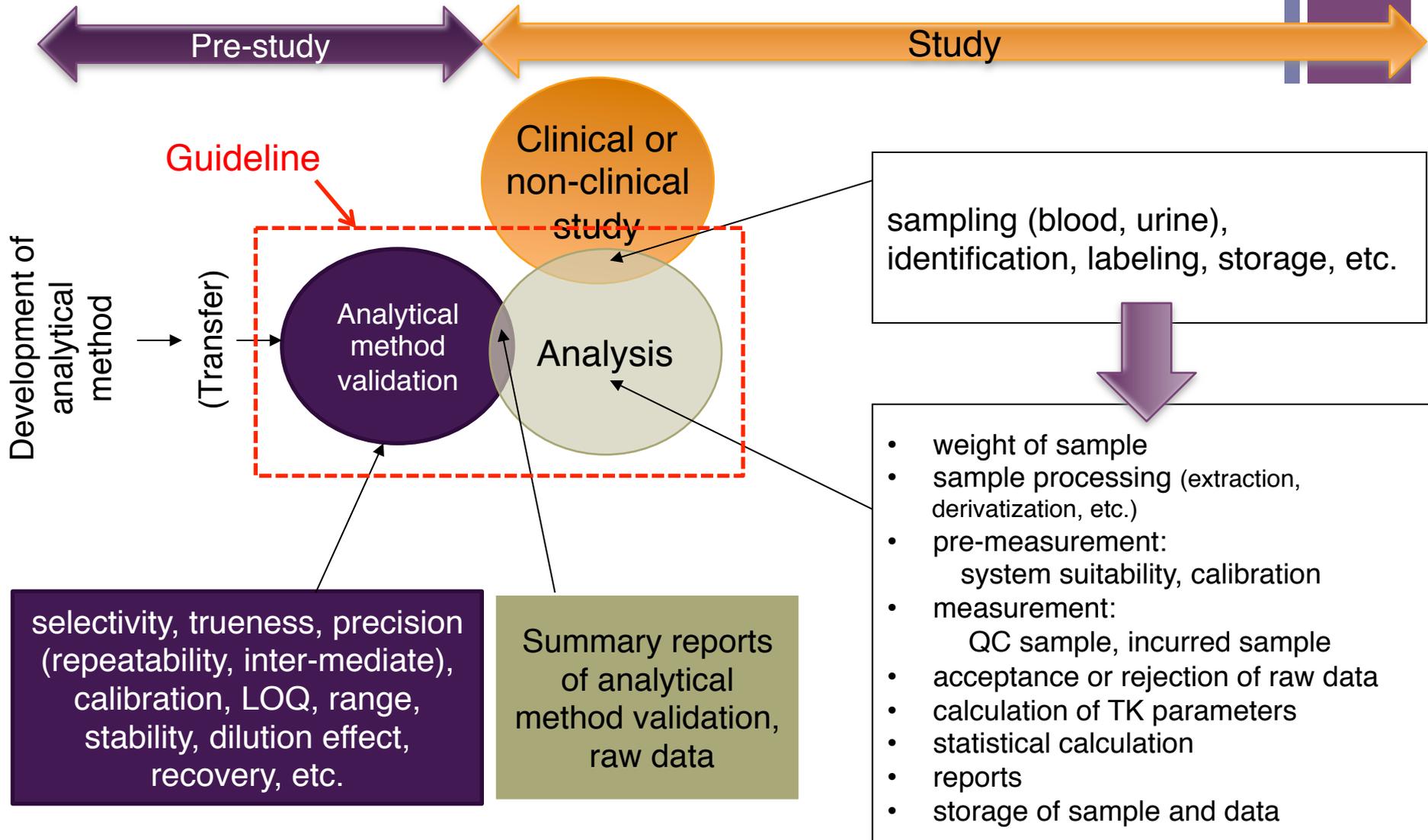
**書類審査チーム**

**BMV**

**信頼性保証部**

**GPSPチーム**

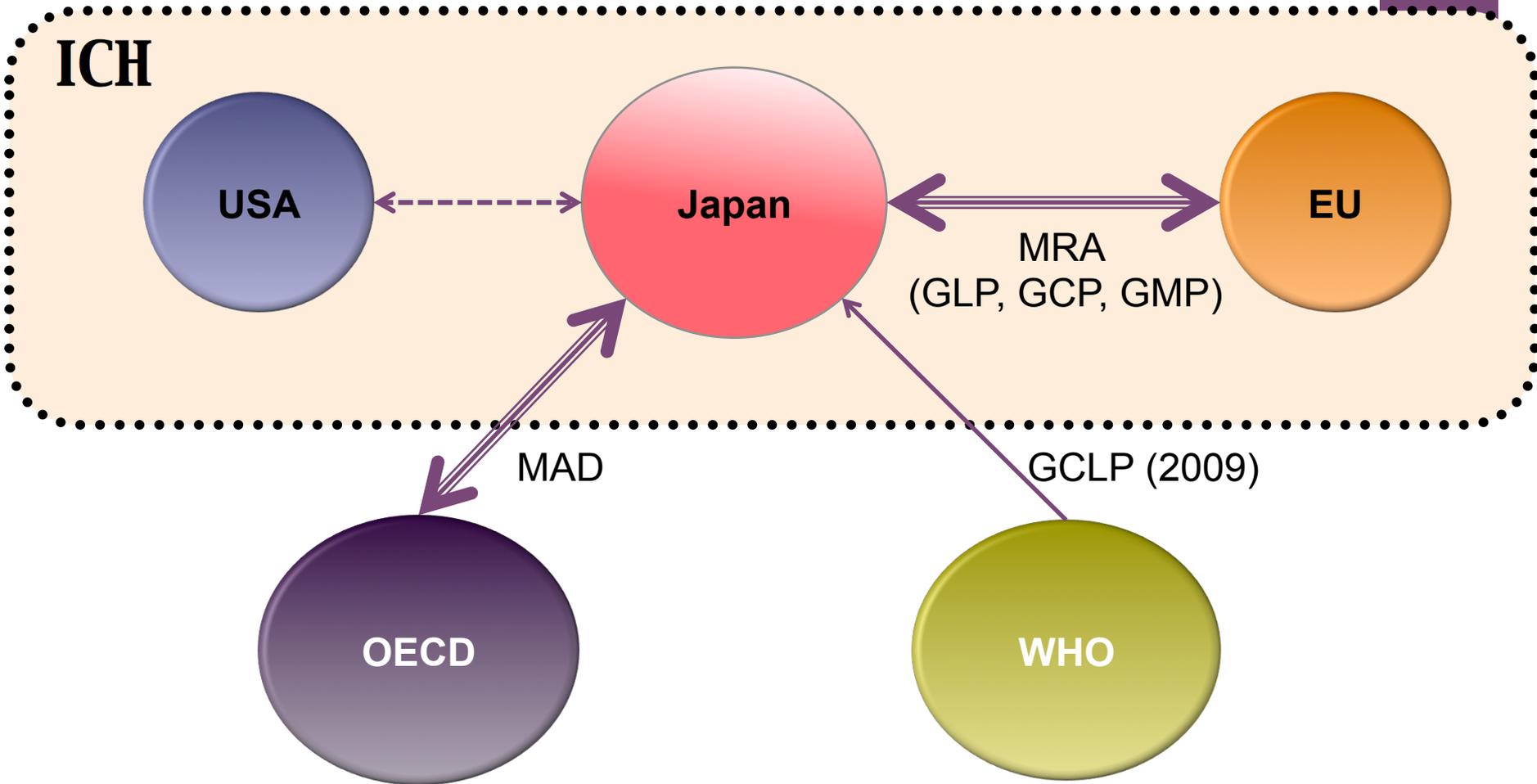
# + PK、TK試験とBMVガイドライン



# + 日本および外国におけるBMV関連文書

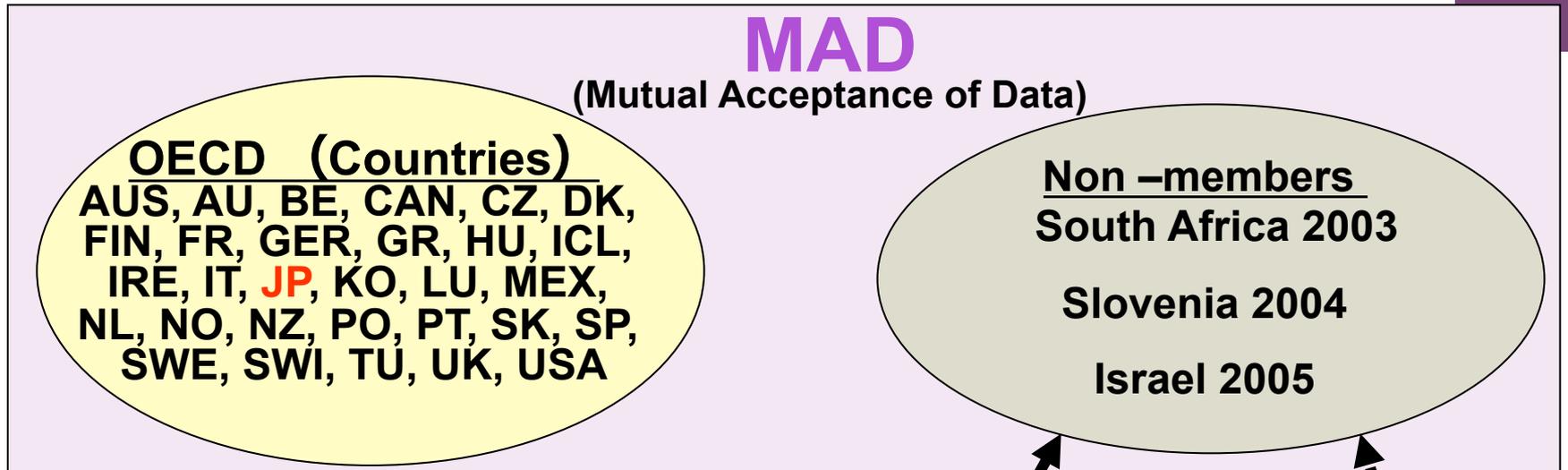
Year	日本	海外
1991-1992	薬物動態試験ガイドライン (1991)	Shah et al. "Analytical Methods Validation: ..." Pharm. Res. 9, 588-592 AAPS/ FDA/ FIP/ HPB/ AOAC (1992)
1996-1998	<p>トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンス(ICH S3A, 1996)</p> <p>分析法バリデーションに関するテキスト (ICH Q2A,B, 1997)</p> <p>医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (Ordinance of MHLW, 21th, 1997)</p> <p>後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (1997, Q&amp;A, 1998)</p> <p>臨床試験の一般指針について (医薬審第380号 ICH E8, 1998)</p> <p>非臨床薬物動態試験ガイドライン (医薬審第496号、1998)</p>	<p>OECD principle of GLP (1997, revised)</p> <p>ICH Q2A, B</p> <p>ICH E8</p>
2001	医薬品の臨床薬物動態試験について (医薬審発第796号, ICH E8の参考資料)	FDA, Guidance for Industry (Bioanalytical method validation)
2007-2009	<p>医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (厚生労働省令 第114号, 2008)</p> <p>医薬品GLP又は医療機器GLPの実地による調査の実施要領の制定について(薬機発 第0815007号及び薬機発 第0815008号, 2008)</p>	<p>AAPS/FDA White Paper (2007)</p> <p>Draft Guideline on Validation of Bioanalytical Methods. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 (2009)</p> <p>WHO GCLP (Japanese version, by JQA)</p>

# + 国際調和および条約 (新薬申請、その他)



MRA: Mutual Recognition Agreement  
MAD: Mutual Acceptance of Data  
GCLP: Good Clinical Laboratory Practice

# + 国際調和および条約（化学物質）



1981 MAD, 1989 Compliance,  
1997 Non-Members

MOU with EC, Switzerland and  
USA\*

MOU: Memorandum of Understanding

\*Only pesticides program

India, Singapore, China, Russia,  
Brazil, Argentina Chinese Taipei,  
(Provisional) Thailand etc.

**Bilateral Cooperation**

# + BMVガイドラインに関する 規制上の懸念

- EUとのMRAの維持が危ぶまれる。
- 日本からの分析データが各国から受入を拒まれる可能性がある。

## + 日本におけるBMVを含むグローバルなガイドライン受け入れ時の問題点（私見）

- 日本は分析技術の質が高いので、ガイドラインが無くても信頼性のあるデータが得られると考えられている。
- いわゆる現場主義のため、トップダウンのガバナンスが有効に機能しない場合がある。
- 日本はいわゆるHigh-context\*社会であり、多民族国家のようなLow-context社会に適したグローバルなガイドラインは煩雑かつ高コストで、適用しにくいと感じられる。
- アカデミアにとってガイドラインは、きわめて応用的な話題であり、重要であるにも関わらず、魅力ある話題となり難い。

\*人々が共通の社会常識や認識を共有し、言葉がなくとも「あうん」の呼吸で通じ合えるような均質な文化のこと。

+ バイオアナリシスフォーラムの  
今後の活動

## + 今後の主な活動予定

- 国際調和の日本側の代表的な窓口の一つとなる  
(GBC活動のサポート)
- JBFの組織の体制を整える  
(会則の制定、会員募集など)
- 日本国内における議論の活発化と課題抽出
  - シンポジウム、会合等の開催
  - 国内での実態調査、アンケートを行う
  - 外国におけるガイダンス、ガイドラインの比較調査、和訳など
  - 国内の既存のガイドラインとの関連性の調査

# + Acknowledgement

## ■ Dr. Fabio Garofolo

(上海ワークショップ開催、日本でのミーティングなど)

## ■ GBC

(震災を配慮し、日本からのHT受け入れを延長)

## ■ AB Sciex社

(Fabio氏との会談をコーディネート)